



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONALEZ GARZA
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

**UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITARIO COMO PREDICTOR
DE MORTALIDAD EN NEONATOS SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDIACA.**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE:
SUBESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA

PRESENTA

DRA. MERCEDES ALVAREZ CISNEROS

ASESORA DE TESIS

DRA JUANA PEREZ DURÁN

No de Registro: R -2018-3502-027



CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

AGRADECIMIENTOS

15/11/2018

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud 3502 con número de registro 18 CI 09 002 001 ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 027 2017101.
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

FECHA Jueves, 15 de noviembre de 2018.

**DRA. JUANA PEREZ DURAN
PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

UTILIDAD DEL INDICE NEUTROFILO LINFOCITARIO COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN NEONATOS SOMETIDOS A CIRUGIA CARDIACA

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, 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 U T O R I Z A D O** con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-3502-027

ATENTAMENTE

DR. GUILLERMO CAREAGA REYNA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DRA MARIA TERESA RAMOS CERVANTES
DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
U.M.A.E. "DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DRA JUANA PEREZ DURAN
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE NEONATOLOGIA
INVESTIGADOR PRINCIPAL
U.M.A.E. "DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DRA MERCEDES ALVAREZ CISNEROS
MEDICO RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE NEONATOLOGIA
U.M.A.E. "DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Nombre:	<u>Dra. Mercedes Álvarez Cisneros</u>
Área de adscripción:	<u>Residente de Neonatología de la UMAE Hospital General CMN "La Raza" IMSS Ciudad de México</u>
Domicilio:	<u>Vallejo y Jacarandas S/N, La Raza, Azcapotzalco, C.P. 029929 CDMX</u>
Teléfono:	<u>5724 5900 Ext. 23506 22 81 82 44 42</u>
Correo electrónico:	<u>dra.mrcds.alvarez@gmail.com</u>
Área de Especialidad:	<u>Cardiología y Neonatología</u>
Matrícula IMSS	<u>98316062</u>

INVESTIGADOR ASOCIADO ADSCRITO AL IMSS

Nombre:	<u>Dra. Juana Pérez Durán</u>
Área de adscripción:	<u>Neonatología de la UMAE Hospital General CMN "La Raza" IMSS Ciudad de México</u>
Domicilio:	<u>Vallejo y Jacarandas S/N, La Raza, Azcapotzalco, C.P. 029929 CDMX</u>
Teléfono:	<u>5724 5900 Ext. 23506</u>
Correo electrónico:	<u>ligmar50@gmail.com</u>
Área de Especialidad:	<u>Pediatría y Neonatología</u>
Matrícula IMSS	<u>99362802</u>

Contenido

Resumen.....	9
Marco teórico.....	11
Justificación.....	17
Planteamiento del problema. Pregunta de investigación.....	19
Objetivos.....	20
Objetivo específico.....	20
Objetivos secundarios.....	20
Hipótesis.....	21
Material y métodos.....	21
Tipo de estudio.....	21
Universo de trabajo:.....	21
Muestra.....	21
Lugar donde se desarrollará el estudio:.....	22
Procesamiento de datos.....	22
Criterios de inclusión.....	22
Criterios de exclusión.....	23
Criterios de eliminación.....	23
Descripción general del procedimiento.....	23
Aspectos estadísticos:.....	24
Variables de estudio.....	25
Aspectos éticos.....	26
Resultados.....	29
Tabla 1. Características demográficas.....	30
Figura 1. Principales cardiopatías que ameritaron manejo quirúrgico.....	31
Tabla 2. INL por tipo de cirugía.....	32
Tabla 3. INL de acuerdo al tipo de tratamiento quirúrgico.....	33
Figura 2. Mortalidad general.....	33
Tabla 5. Valores de INL y desenlace.....	34
Tabla 6. Mortalidad de acuerdo al tipo de cirugía.....	34
Discusión.....	35
Conclusión.....	36
Anexos.....	38

Anexo 1. Cronograma de actividades	38
Anexo 2. Instrumento de recolección de datos	39
Anexo 3 . Consentimiento Informado.....	40
Bibliografía.....	41

Utilidad del índice neutrófilo linfocitario como predictor de mortalidad en neonatos sometido a cirugía cardíaca.

Resumen.

Álvarez- Cisneros Pérez-Durán J,

Antecedentes: Las cardiopatías congénitas son una de las principales causas de ingreso en las unidades de cuidados intensivos neonatales en todo el mundo. Se estima que a nivel mundial su incidencia es de aproximadamente 2.5 a 8 por cada 1000 recién nacido vivos.

Recientemente, la relación preoperatoria de neutrófilos y linfocitos (RNLp), que se ha sugerido como un marcador del estado inflamatorio, ha aparecido en las enfermedades cardiovasculares como un poderoso predictor del resultado. Aunque la RNLp ha sido sugerida como un valioso predictor de mortalidad en adultos, la relación es escasa en la población pediátrica.

Objetivo general: Conocer la relación entre el índice de neutrófilos y linfocitos preoperatorio (RNLp) y la mortalidad postoperatoria en neonatos sometidos a cirugía cardíaca.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, transversal y analítico de registros clínicos de neonatos y lactantes de la UMAE Hospital General Centro Médico la Raza, ingresados de enero a Diciembre del 2017, sometidos a cirugía cardíaca. Se registraron datos demográficos y resultados de marcadores de inflamación y mortalidad.

Resultados: Cuarenta pacientes cumplieron los criterios de inclusión, 20(50%) fueron sometidos a cirugía cardíaca correctiva y 20 pacientes (50%) a cirugía cardíaca paliativa. La distribución para el sexo masculino fue 40% y 60% para cada grupo respectivamente. La mediana para la edad gestacional fue de 38 SDG. El tratamiento se efectuó en la segunda semana de vida en la mayoría. (mediana de 13 y 11 días). La patología aortica fue la principal causa de cirugía

correctiva y la atresia tricuspídea para el tratamiento paliativo. La mortalidad general fue de 37.5%. El INL no demostró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento quirúrgico. ($p= 0.9$)

Conclusiones.

El INL se ha reportado con un marcador de mortalidad en pacientes adultos con patología cardíaca, sin embargo, los resultados no fueron significativos para la población estudiada.

.

Utilidad del índice neutrófilo linfocitario como predictor de mortalidad en neonatos sometidos a cirugía cardíaca

Marco teórico.

Las cardiopatías congénitas son una de las principales causas de ingreso en las unidades de cuidados intensivos neonatales en todo el mundo. Se estima que a nivel mundial su incidencia es de aproximadamente 2.5 a 8 por cada 1000 recién nacido vivos¹. Según la Asociación Estadounidense del corazón aproximadamente 35 000 bebés nacen cada año con algún tipo de malformación congénita cardíaca y es responsable de más muertes antes del año de edad que cualquier otro tipo de malformación².

Durante el periodo de marzo de 2015 a marzo de 2016 se registraron 150 ingresos al servicio de neonatología en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del CMN la Raza, de los cuales 57 fueron diagnosticados con algún tipo de cardiopatía congénita y de estos 21 fueron candidatos a cirugía cardíaca paliativa y 25 a cirugía cardíaca correctiva.

La combinación del estrés quirúrgico y el efecto inmunomodulador la bomba de circulación extracorpórea (CEC) inevitablemente pone al paciente en un estado inflamatorio agudo³.

Una respuesta inflamatoria aguda que excede la respuesta compensatoria puede llevar rápidamente al daño endotelial, a la fuga capilar, a la falla orgánica múltiple (FOM) y, finalmente, a la muerte, que son más pronunciadas en la población pediátrica.⁴

La determinación de leucocitos circulantes de sangre periférica es un método sencillo, de disponibilidad generalizada, que permite evaluar la presencia de inflamación. Entre los diversos parámetros leucocitarios, el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos (índice neutrófilo/linfocito [INL]) se asocia de forma significativa a los niveles de citocinas proinflamatorias y con el desarrollo y progresión de las enfermedades cardiovasculares, sugiriéndose como marcador precoz de disfunción endotelial ⁵. Su utilidad ha sido demostrada también en pacientes críticos ⁶ pacientes con enfermedades neoplásicas ^{7,8} así como ha sido estudiado también en pacientes pediátricos con asma, dermatitis atópica y purpura trombocitopénica trombótica, sin encontrar asociación significativa con estos últimos ⁹⁻¹¹.

En un análisis conjunto de tres estudios prospectivos de 3108 pacientes, un aumento preoperatorio de NLR (> 3,3 en cirugía cardíaca, > 5 en cirugía vascular) se asoció con un aumento de la mortalidad con un seguimiento medio de 34,8 meses (cociente de riesgos instantáneos: 1,85; 95 % intervalo de confianza 1.46-2.36; P <0.00001). El aumento del valor NLR también se asoció con un aumento de la mortalidad cardíaca, la amputación en las operaciones vasculares y el aumento del riesgo de reintubación postoperatoria ⁶.

Recientemente, la relación preoperatoria de neutrófilos y linfocitos (RNLp), que se ha sugerido como un indicador del estado inflamatorio, ha aparecido en las enfermedades cardiovasculares como un poderoso predictor

del resultado.^{4,6,12}

Aunque la RNLp ha sido sugerido como un valioso predictor de mortalidad en adultos, la literatura es escasa en relación con la población pediátrica. Shuli Silberman y colaboradores, en un estudio publicado por la revista de cirugía de tórax en 2018, analizaron la importancia pronóstica de la elevación del INLp en 3027 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, encontrando que en pacientes con INL elevado había mayor incidencia de morbimortalidad cardíaca ($p < 0,0001$) y una puntuación más alta en el Sistema Europeo de Evaluación de Riesgo Operativo Cardíaco ($p < 0,0001$) riesgo relativo, (RR) 2.15, intervalo de confianza (IC) del 95%: 1.51 a 3.08, $p < 0,0001$; derrame pleural (RR 1.42, IC 95%: 1.13 a 1.8 $p [0,003$, síndrome de bajo gasto (RR 1.54; IC del 95%: 1.23 a 1.93. [$p 0,0002$); ventilación prolongada (RR 1.61, IC 95%: 1.23 a 1.82, $p [0,0001$); o resultados compuestos (RR 1.61, IC 95%: 1.36 a 1.91, $p < 0,0001$). El INL surgió como un predictor independiente de mortalidad tardía (CRI 1.19, IC 95%: 1.11 a 1.28; $p < 0,0001$. Un INL elevado surgió como un predictor independiente de mortalidad operatoria¹³.

Mientras que en el 2017, Konstantinos y Giakoumidakis publicaron un estudio de cohortes retrospectivo de 145 pacientes sometidos a cirugía cardíaca en un hospital de tercer nivel donde el aumento de los niveles preoperatorios de NLR se asoció con una mortalidad significativamente mayor, tanto hospitalaria ($p = 0,001$) y 30 días ($p = 0,002$), la estancia hospitalaria postoperatoria prolongada

(EHP) tanto en la atención intensiva cardíaca unidad (UCI) ($p = 0,002$), y en el hospital ($p = 0,018$), y asimismo con extubación traqueal tardía ($p \leq 0,001$). Además, los pacientes con NLR elevado durante el segundo día postoperatorio tuvieron una mortalidad hospitalaria significativamente mayor ($p = 0,018$), una mayor incidencia de neumonía ($p = 0,022$), una mayor probabilidad de readmisión a la UCI ($p = 0,002$), una UCI prolongada LOS ($p \leq 0,001$) y extubación traqueal retrasada ($p \leq 0,001$).¹⁴

En adultos, se ha demostrado que el aumento del INL perioperatorio parece estar asociado con una mortalidad y morbilidad significativamente más altas en pacientes con cirugía cardíaca. Al mismo tiempo, INL es un biomarcador significativo y de bajo costo para la identificación temprana de pacientes con alto riesgo de complicaciones.¹⁴

Respecto a estudios realizados en neonatos, en el 2014 Mitchell, Elizabeth Cheatham y John P.Sisk, publican en el Journal Congenital Heart Disease un estudio retrospectivo en 106 pacientes con ventrículo izquierdo hipoplásico (ViH) en el que el objetivo fue determinar si había diferencias en el INL entre los pacientes con ViH sometidos a un procedimiento híbrido que requirió una intervención arco aórtico frente a los que no requirieron intervención, encontrando un índice mayor y con significancia estadística los pacientes que requirieron una intervención del arco después de la corrección paliativa híbrido tuvieron un INL más alto inmediatamente después del procedimiento. Lo cual

podría ser atribuible una mayor reacción inflamatoria que pone a estos pacientes en riesgo de estenosis. El porcentaje de linfocitos fue significativamente más bajo en el grupo sometido solo a colocación de stent que en el grupo que amerita plastia del arco aórtico 3 semanas de la cirugía (33.00 + 11.30% vs. 40.65 + 16.82%).¹⁵

Por otra parte, dicho índice fue estudiado en neonatos con sepsis temprana en el 2018, por Emrah Can y Şahin Hamilcikan, quienes publicaron en el Journal of Pediatric Hematology/Oncology un estudio con un total de 122 neonatos a término con sepsis neonatal temprana donde encontraron una asociación positiva entre los recuentos de neutrófilos, INL y ILP en el grupo SNT. Se determinó un NLR de 6,76 como el valor de corte predictivo de la SNT (sensibilidad del 97,4%; especificidad del 100%; área bajo la curva de característica operativa del receptor 0,99; P = 0,001). Se determinó un PLR de 94.05 como el valor de corte predictivo de la SNT. (sensibilidad 97,4; especificidad 100%; área bajo la curva característica operativa del receptor 0.93; P=0.001).¹⁶

En contraparte, se estudió el INL materno y su posible asociación a recién nacidos con bajo peso al nacimiento, sin encontrar una correlación significativa

A nivel internacional el INL ha surgido como un índice de disfunción endotelial con asociación significativa en una amplia gamma de patologías.

Justificación

Las cardiopatías congénitas son una de las causas principales de ingreso de recién nacidos a las unidades de cuidados intensivos neonatales, se estima que la incidencia a nivel mundial es de aproximadamente 2.1 a 12.3 casos por cada 1000 recién nacidos.

La cirugía cardiaca paliativa o correctiva asociada a cardiopatías congénitas es uno de los principales motivos de ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales de nuestra UMAE.

Durante el periodo de marzo de 2015 a marzo de 2016 se registraron 150 ingresos al servicio de neonatología en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del CMN la Raza, de los cuales 57 fueron diagnosticados con algún tipo de cardiopatía congénita y de estos 21 fueron candidatos a cirugía cardiaca paliativa y 25 a cirugía cardiaca correctiva.

Recientemente, la relación preoperatoria de neutrófilos y linfocitos (RNLP), que se ha sugerido como un indicador del estado inflamatorio, ha aparecido en las enfermedades cardiovasculares como un poderoso predictor del resultado.

Aunque la RNLP ha sido sugerido como un valioso predictor de mortalidad en adultos, la literatura es escasa con relación a la población pediátrica. Recientemente el índice neutrófilo linfocito (INL) se ha establecido como un

marcador de inflamación de bajo costo y alta sensibilidad en pacientes sometidos a cirugía cardíaca por lo que la aplicación de una medida pronóstica de mortalidad y morbilidad como lo es el índice neutrófilo puede justificarse incluir el INLp como otra variable en la estratificación de riesgo de pacientes a punto de someterse a cirugía cardíaca.

En la revisión de la literatura se ha encontrado el índice neutrófilo linfocito como un índice aplicable para neonatos postoperados de cirugía cardíaca, así también como un predictor de mortalidad en este grupo de pacientes, sin embargo los estudios que han aplicado esta estrategia son pocos a pesar de encontrar en sus resultados una buena correlación y resultados significativos para sus poblaciones.

De tal manera que el INLp sea de apoyo para junto con otras variables y características propias del paciente para decidir las intervenciones necesarias de ser posible de manera preventiva para la atención del paciente posterior a la cirugía.

Planteamiento del problema. Pregunta de investigación.

Por las observaciones antes descritas buscamos la aplicación de un índice pronóstico tomando como base el índice neutrófilo linfocito en las primeras 24 horas previas a la intervención y 48 horas posteriores a la cirugía que nos ayude a valorar el riesgo de morbilidad mortalidad en estos pacientes.

El Hospital General del CMN la Raza es uno de los hospitales de tercer nivel con mayor número de pacientes con cardiopatías complejas que requieren cirugía cardíaca, debido a esto es conveniente iniciar la implementación de protocolos diagnóstico-terapéuticos para su atención, por lo que de primera instancia el poder manejar escalas pronósticas nos ayudará a evaluar cómo se comporta nuestra población atendida en la primeras 48 horas postquirúrgicas y así servir como una base para la integración de protocolos terapéuticos.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la relación del índice neutrófilo linfocito preoperatorio (INLp) y morbimortalidad en pacientes postoperados de cirugía cardíaca en la Unidad de cuidados intensivos neonatales de la UMAE "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional La Raza IMSS en el periodo de enero de 2017 a Agosto del 2018?

Objetivos.

En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de la UMAE “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza IMSS en el periodo de enero de 2017 a Agosto de 2018

Objetivo específico

1. Determinar la relación del índice neutrófilo linfocito preoperatorio y la mortalidad posoperatoria de los pacientes que son sometidos a tratamiento quirúrgico por cardiopatía congénita.

Objetivos secundarios

1. Identificar las principales causas de mortalidad en los pacientes postoperados de cirugía cardiaca.
2. Conocer la relación del INL con el tiempo de ventilación, uso de aminas y estancia hospitalaria. se correlaciona de manera indirecta con el tiempo de ventilación mecánica.

Hipótesis

Los pacientes sometidos a cirugía cardíaca cuyo índice neutrófilo linfocito preoperatorio es mayor, presentan mayor mortalidad.

Material y métodos

Tipo de estudio: Transversal, retrospectivo, observacional y analítico.

Universo de trabajo: Pacientes que ingresaron al servicio de UCIN con diagnóstico de cardiopatía congénita compleja y requirieron tratamiento quirúrgico ya fuera cirugía paliativa o correctiva, en el periodo de mayo de 2017 a mayo de 2018.

Muestra: Para el tamaño de la muestra se utilizó la fórmula para cálculo de una proporción; un alfa de 0.05, una q de 1-proporción y un margen de error de 5%, con una proporción de 7.5% de acuerdo a la mortalidad los pacientes con cardiopatía, con lo que se obtiene una muestra estimada de 106 pacientes. Sin embargo durante la recolección de muestra no se alcanzó el objetivo del tamaño por expedientes incompletos o sin existencia en el archivo clínico.

Lugar donde se desarrollará el estudio:

El presente estudio fue realizado en el Servicio de Neonatología de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del CMN “La Raza” IMSS, .

Procesamiento de datos

Se utilizó el programa Excel 2010 para realizar la base de datos y posteriormente fue procesada en programa estadístico SPSS versión 22

Criterios de inclusión.

1. Recién nacidos con patología cardíaca que requirieron manejo quirúrgico correctivo o paliativo.
2. Registro clínico y/o electrónico completos.

Criterios de exclusión.

- 1.- Pacientes con sepsis o diagnóstico de falla renal previos al tratamiento quirúrgico.
- 2.- Pacientes con síndromes genéticos complejos asociados a la cardiopatía a que impliquen malformación renal o de mal pronóstico.

Criterios de eliminación

- 1.- Expedientes incompletos

Descripción general del procedimiento

Una vez que el protocolo fue autorizado por los Comités Locales de Ética en Investigación y de Investigación se realizó lo siguiente:

Identificar los datos de los pacientes: apellidos y número de seguridad social a través del archivo en del servicio de Neonatología del Hospital General CMN La raza.

Elaborar lista de registros y solicitar expedientes al archivo del hospital.

Recolección de los datos en formato correspondiente: nombre, número de seguridad social, datos demográficos y antecedentes perinatales; así también

recolección de los reportes de exámenes de laboratorio (biometría hemática pre y post quirúrgica)

Realizar una base de datos en el programa informático Excel 2010.

Proceso de datos de acuerdo en SPSS v22, análisis de datos, estadística inferencial.

Obtención de resultados. Análisis estadístico.

Discusión y conclusiones

Aspectos estadísticos:

Se realizó el análisis estadístico de las variables cuantitativas de acuerdo a la prueba de normalidad de Shapiro Wilks, presentaron una distribución libre por lo que se utilizó para la estadística descriptiva la mediana y el rango intercuartilar y para el análisis bivariado entre los dos grupos de acuerdo al tratamiento quirúrgico recibido se utilizó el test de U Mann Whitney. Para las variables cualitativas dicotómicas se realizó la prueba de Chi cuadrado. Se consideró significancia estadística una $p < 0.05$. No fue posible el análisis multivariado dado el tamaño muestral.

VARIABLES DE ESTUDIO.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y Escala de medición	Unidades de medición y posibles valores
DEPENDIENTE	Cantidad de personas que mueren en un lugar y en un período de tiempo determinados en relación con el total de la población ²⁴ .	Proporción de recién nacidos que mueren en un nuestra UCIN en el período de tiempo comprendido de mayo de 2017 a mayo de 2018.	Cualitativa Nomina Dicotómica	1.Vivo 2.Muerto
MORTALIDAD				
INDEPENDIENTE	Biomarcador de daño endotelial.	Índice calculado en las 24 horas previas a procedimiento quirúrgico.	Cuantitativa discreta	Índice neutrófilo linfocito >2 <2
INDICE NEUTROFILO LINFOCITO				
CIRUGIA CARDIACA	Es una operación que corrige o trata un defecto cardiaco con el que nace un niño ²⁴ .	Cirugía que corrige y/o cura la afección cardiaca de un niño	Cualitativa Nominal Dicotómica	1.Correctiva 2. Paliativa
VARIABLES DESCRIPTORAS				
EDAD CRONOLOGICA	Periodo de tiempo transcurrido desde el nacimiento ²⁴	Periodo de tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la cirugía.	Cuantitativa discreta	Días.

GENERO	Término técnico específico que alude al conjunto de características físicas diferenciadas entre hombres y mujeres ²⁴	Término técnico específico que alude al conjunto de características físicas diferenciadas entre hombres y mujeres	Cualitativa Nominal Dicotómica	0.Hombre 1. Mujer
EDAD GESTACIONAL	Periodo de tiempo comprendido desde la concepción hasta el nacimiento ²⁴	Periodo entre la concepción y el nacimiento medido en semanas de gestación	Cuantitativa discreta	Semanas de gestación
PESO	Cantidad de masa corporal ²⁴	Cantidad de masa corporal reportada en gramos al ingreso a UCIN	Cuantitativa continua	Gramos
TIPO DE CARDIOPATIA	Malformaciones en la anatomía del corazón que se producen durante el desarrollo fetal ²⁴	Malformaciones en la anatomía del corazón que se producen durante el desarrollo fetal diagnosticada al ingreso a UCIN	Cualitativa Nominal dicotómica	1.Cianógena 2. No cianógeno

Aspectos éticos

De acuerdo a la Ley general de Salud en materia de investigación en salud, artículo 17 el presente trabajo de tesis se considera **sin riesgo** para los individuos

que participaron en el estudio, ya que consistió en la revisión de expedientes. Se trata de una población vulnerable por estar realizado en menores de edad.

Los procedimientos se apegan a las normas éticas aplicables, al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas.

Los participantes no obtendrán algún beneficio, sin embargo, se espera que los resultados nos permitan agregar un factor pronóstico para los pacientes que son sometidos a cirugía cardíaca en la etapa neonatal.

Dado que se trata de un estudio sin riesgo en el que sólo se van a revisar de manera retrospectiva registros clínicos con resguardo de la confidencialidad, el balance riesgo-beneficio es adecuado.

Se garantizará en todo momento la confidencialidad de los participantes, ya que la información recabada será usada sin dar a conocer el nombre del padre o tutor o del hijo o algún otro dato que podría ayudar a identificarlos. Ni las bases de datos ni las hojas de colección contendrán información que pudiera ayudar a identificarles, dicha información será conservada en registro aparte por el investigador principal bajo llave.

Los resultados del estudio estarán disponibles para la población en general al término del estudio en la biblioteca del Hospital General del CMN La Raza y en foros y revistas de divulgación científica por determinar. Al difundir los resultados

de ninguna manera se expondrá información que pudiera ayudar a identificar a las participantes.

Dado que se trata de un estudio retrospectivo con revisión de registros clínicos en el cual la confidencialidad de las participantes se resguardará de manera estricta. Se propuso a los Comités de Ética en Investigación y de Investigación en Salud nos permitiera que se llevara a cabo sin consentimiento informado.

Forma de otorgar a los participantes los beneficios: NO aplica.

Resultados

El estudio se llevó a cabo en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, en el servicio de Neonatología; del total de la muestra calculada de neonatos que se sometieron a cirugía cardiaca durante el periodo comprendido del 1º. de enero al 31 de diciembre del 2018, se eliminaron aquellos en los que no se contaba con el expediente clínico o los datos fueron incompletos.

Se integro un total de 40 pacientes que reunieron los criterios de inclusión; los cuales se dividieron en dos grupos de acuerdo al tipo de cirugía que se les realizó. Veinte pacientes (50%) fueron sometidos a cirugía cardiovascular correctiva y 20 (50%) solo a cirugía paliativa. La distribución para el sexo masculino fue 40% y 60% para cada grupo respectivamente. No hubo diferencia entre la edad gestacional de los grupos, con mediana de 38 SDG ($p= 0.23$).

En ambos grupos, el procedimiento quirúrgico se llevó a cabo alrededor de la segunda semana de vida, con una media de 13 días (11-18.5) en los que se realizó un procedimiento correctivo y de 11 (7.25-15) días en los que se realizó cirugía paliativa. Para el resto de las características demográficas de los grupos no se encontró diferencia significativa. **(Tabla 1)** .

La frecuencia de las cardiopatías que motivaron tratamiento quirúrgico se muestran en la **figura 1** , siendo la más frecuente la patología de la aorta en el tratamiento correctivo, mientras que la atresia pulmonar para la indicación de tratamiento paliativo.

Tabla 1. Características demográficas.

Variable	N = 40	Cirugía correctiva n = 20	Cirugía paliativa n = 20	p valor
Sexo n(%)^a				
Masculino		8 (40)	12(60)	0.206
Femenino		12 (60)	8 (40)	
Edad gestacional (semanas)^b		38(33-39)	38(37-39.7)	0.231
Días de vida al ingreso (días)^b		12.5 (6.25-22-7)	8.5 (5.2-25)	0.211
Días de vida a la cirugía (días)^b		13 (11-18.5)	11.5(7.25-15)	0.165
Peso (gramos)		2836 (2162.5-2840)	2895 (2427-3100)	0.149
Días de Ventilación mecánica^b		9.5 (5 – 27.5)	9.5 (4 – 18.7)	0.62
Días estancia intrahospitalaria^b		29 (10 – 37.5)	33.5 (4.2 – 51.7)	0.925

a. Variables Cualitativas representadas en frecuencia y porcentaje. Análisis Chi cuadrado.

b. Variables cuantitativas de libre distribución de acuerdo a la prueba de Shapiro –Wilks, representadas con medianas y rango intercuartil. Análisis U de Mann Whitney.

Figura 1. Principales cardiopatías que ameritaron manejo quirúrgico.

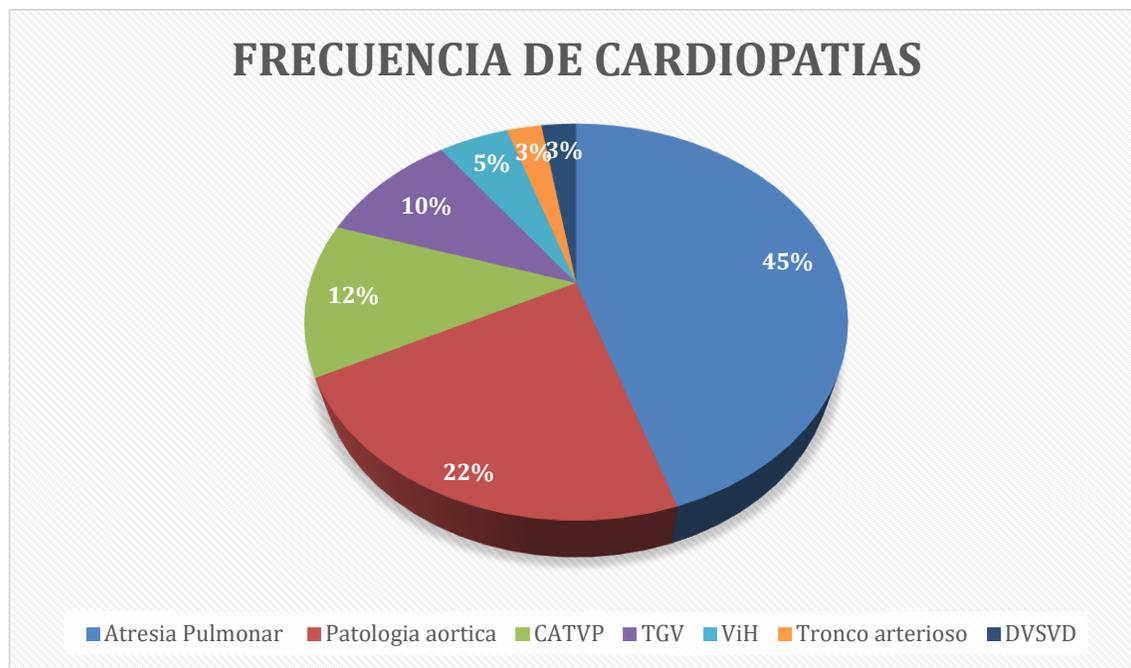


Figura 1. CATVP. Conexión anómala total de venas pulmonares, TGV Transposición de grandes vasos, ViH Ventrículo izquierdo hipoplásico, DVSVD Doble vía de salida de ventrículo derecho.

Los elementos para determinar el índice neutrófilo linfocitario prequirúrgico no tuvieron diferencia significativa entre cada grupo con una media de INL de 2 (1.46-4) para el grupo de tratamiento correctivo y de 1.76 (1.12-2.67) para el grupo de tratamiento paliativo ($p= 0.221$). (Tabla 2)

Tabla 2. INL por tipo de cirugía.

Variable	N = 40	Cirugía correctiva n = 20	Cirugía paliativa n = 20	p valor
Linfocitos totales		3140 (2171.2-3895)	3415 (2465-4845)	0.327
Neutrófilos totales		6200 (4712-10017)	6445 (4002.5-8085)	0.512
Relación Neutrófilo/linfocito.		2 (1.46-4)	1.76 (1.12-2.67)	0.221

Variables cuantitativas de libre distribución de acuerdo a la prueba de Shapiro –Wilks, representadas con medianas y rango intercuartilar. Análisis U de Mann Whitney.

En cuanto al resultado del INL menor o mayor de 2, por tipo de cirugía, no se observó diferencia significativa ($p=0.752$); en la cirugía correctiva hubo 10 pacientes (50%) que presentaron un INL menor de 1.99; en tanto, 11 pacientes (55%) en el grupo sometido a cirugía paliativa; esto fue similar a los resultados encontrados en los pacientes con un INL mayor a 2 (**Tabla 3**)

Tabla 3. INL de acuerdo al tipo de tratamiento quirúrgico.

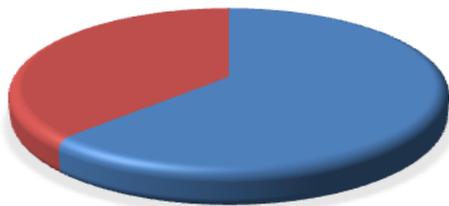
Valor del INL	Cirugía correctiva	Cirugía paliativa.
Menor de 2	10 (50%)	11 (52.5%)
Mayor de 2	10 (50%)	9 (45%)

Chi cuadrado; p = 0.7520

La mortalidad general fue de 37. 5% (15 pacientes).(Figura 2).

Figura 2. Mortalidad general

Resultado	Frecuencia	Porcentaje
Vivos	25	62.7
Muertes	15	37.5
Total	40	100



Mortalidad general.

Se analizó el INL con la variable de desenlace, encontrándose un INL menor a 2 en 13 (52%) pacientes que vivieron y en 8 pacientes (38%) que fallecieron. ($p=0.935$) (Tabla 5).

Tabla 5. Valores de INL y desenlace.

Valor de INL	Muertos	Vivos
< 2	13 (52%)	8 (53.3%)
>2	12 (48%)	7 (46.7)
Total	25	15

Prueba Chi cuadrado.

Se analizó la relación entre el tipo de cirugía y la mortalidad, encontrando 8 (53%) que fallecieron cuando la cirugía fue correctiva, y 7 pacientes muertos (35%) en el grupo de cirugía paliativa, no se encuentra una diferencia significativa ($p=0.744$) (Tabla 6).

Tabla 6. Mortalidad de acuerdo al tipo de cirugía.

Tipo de Cirugía	Muertos	Vivos
Correctiva n(%)	8 (53.3)	12 (48)
Paliativa n(%)	7 (46.7)	13 (52)

Prueba chi cuadrado; $p = 0.744$

Discusión

En el servicio de Neonatología del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del CMN La Raza, durante el año 2018 ingresaron 200 pacientes, de los cuales el 23 % recibió un tratamiento quirúrgico por cardiopatía congénita. En el presente trabajo obtuvimos los siguientes hallazgos:

Las características demográficas de los pacientes con cardiopatía congénita en el presente estudio no mostraron diferencias estadísticas. El diagnóstico cardiológico se distribuye de manera similar en cuanto al sexo del paciente, observándose predominio del sexo femenino en las cardiopatías congénitas que requirieron manejo correctivo en comparación con las cardiopatías que requerían manejo paliativo en las que predominó más el sexo masculino. La literatura refiere que las cardiopatías congénitas son más frecuentes en el sexo masculino.^{1, 18}

En cuanto a la edad gestacional, se observó en el estudio que la mayoría de los pacientes con cardiopatía congénita son pacientes nacidos a término y con peso mayor a 2500 gramos, lo que se ha definido como un factor de buen pronóstico en el tratamiento quirúrgico. Hasta hace algunos años se consideraba que el bajo peso y la desnutrición eran factores que contraindicaban la realización de una cirugía cardíaca.^{19 20 21}.

El abordaje quirúrgico se realizó entre la segunda y tercer semana, sin embargo las características del estudio no permiten reconocer el beneficio de la

intervención quirúrgica temprana. La recomendación de la literatura para pacientes que requieren tratamiento quirúrgico señalan que el tratamiento temprano otorga mejor pronóstico para el tratamiento y la supervivencia del paciente ²².

En la cirugía correctiva se busca otorgar de primera instancia una anatomía biventricular que garantice tanto la circulación sistémica como la pulmonar, sin embargo en cardiopatías congénitas con flujo pulmonar ducto dependiente, tanto en corazones univentriculares como biventriculares no es posible la corrección definitiva en la etapa neonatal, por lo que es necesario efectuar un procedimiento paliativo de primera instancia ^{19 23}.

El INL no demostró tener una diferencia estadística de acuerdo al tipo de cirugía cardíaca, habrá que considerar el tamaño muestral para valorar el efecto; se ha descrito ampliamente en la literatura, la utilidad de INL para patologías como sepsis, patología coronaria, padecimientos oncológicos, entre otras pero en pacientes adultos. Así mismo el valor de corte utilizado en este estudio fue considerado según Konstantinos y colaboradores en un grupo de recién nacidos con sepsis; pero no hay un valor corte concluyente para patología cardíaca en neonatos.

Conclusión

El resultado final de un procedimiento quirúrgico depende de la interrelación entre la complejidad y el desempeño del equipo que toma a cargo el paciente. Sin

embargo, cuando se trata del análisis de los resultados del tratamiento quirúrgico de las cardiopatías congénitas, la tarea no resulta para nada sencilla. En esta especialidad la dificultad principal, a diferencia de la cirugía cardíaca del adulto, reside en el hecho de que se debe lidiar con aproximadamente 200 diagnósticos y más de 150 procedimientos ¹¹, los cuales a su vez combinan otras series de factores que dependen de cada caso en particular: edad, peso, estado nutricional, síndromes genéticos, estados comórbidos, etcétera.

El análisis bivariado entre el grupo de pacientes vivos y muertos no presentó diferencia estadísticamente significativa respecto al valor del índice neutrófilo linfocitario, con una $p > 0.5$, en contraste a lo reportado en la bibliografía internacional en pacientes adultos, sin embargo, debemos considerar entre otros factores el tamaño de muestra insuficiente para mejorar el poder estadístico.

La cirugía para cardiopatías congénitas ha experimentado cambios muy rápidos en los últimos años. Se han obtenido mejorías significativas en los resultados, en lo que se refiere a mortalidad operatoria y sobrevida.

El INL se ha reportado con un marcador de mortalidad en pacientes adultos con patología cardíaca, sin embargo los resultados no han sido claros en la población pediátrica

Anexos

Anexo 1. Cronograma de actividades.

Utilidad del índice neutrófilo linfocitario como predictor de morbilidad y mortalidad en neonatos sometido a cirugía cardíaca.

1	ACTIVIDAD	Agosto 2017 a - Mayo2018	Junio Agosto 2018	Septiembre- diciembre 2018	Enero a Marzo 2019
	DEFINIR EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	X			
2	INVESTIGACIÓN BIBLIOGRÁFICA	X	X	X	
3	ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN	X	X		
4	SOLICITAR REGISTRO Y AUTORIZACION ANTE EL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN	X	X		
5	INTEGRACIÓN DE MUESTRA Y RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN		X	X	
6	ELABORACIÓN DE LA BASE DE DATOS		X	X	
7	ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA INFORMACIÓN Y ELABORACIÓN DE RESULTADOS			X	
8	ANÁLISIS, DISCUSIÓN DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES			X	
9	DIFUSIÓN DE RESULTADOS				X

Anexo 2. Instrumento de recolección de datos

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL		
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD		
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONALEZ GARZA		
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA		
Nombre : _____		
Folio _____	Diagnosticos cardiológico _____	Otros diagnósticos: _____
Fecha de nacimiento _____	fecha quirúrgica _____	peso: _____ talla: _____ PC: _____ EG nacimiento: ____ Días de vida a la cirugía; _____
Procedimiento _____		
INLp (24 hrs previas a cirugía) _____	NA _____ LA _____ INLp _____	Indice aminergico _____
INL (48 hrs posterior a cirugía _____	NA _____ LA _____ INLp _____	Paso a CEC _____
Situacion a los 30 días de vida: vive _____ Muere _____		
Fecha de muerte en caso de ocurrir: _____		
CONMORBILIDADES		
Días de ventilación mecánica _____		
Días de estancia hospitalaria _____		
Sepsis si _____ No _____		
Falla renal si _____ NO _____		
Convulsiones si _____ NO _____		
Observaciones:		

Anexo 3 . Consentimiento Informado

 <p>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO</p>				
<p>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</p> <p>UTILIDAD DEL INDICE NEUTROFILO LINFOCITARIO COMO PREDICTOR DE MORBIORTALIDAD EN NEONATOS SOMETIDOS A CIRUGIA CARDIACA</p>				
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica			
Lugar y fecha:	Ciudad de México, CMN La Raza, Hospital General julio de 2017 al 01 de mayo del 2018			
Número de registro:	En trámite			
Justificación y objetivo del estudio:	El grupo de investigadores quiere conocer la utilidad del índice neutrófilo linfocito (relación entre los distintos tipos de células de defensa de la sangre) determinado antes y después de la cirugía cardiaca para evaluar como influye en el pronostico y la evolución de su hijo			
Procedimientos:	Registraremos el expediente de su paciente para obtener datos como nombre número de seguridad social edad y diagnostico asi como exámenes de laboratorio (biometría hemática) 24 horas antes y después de la cirugía cardiaca a la cual se sometio y se realizara una asociación con el pronostico			
Posibles riesgos y molestias:	Ninguno			
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	No existe un beneficio directo se analizaran los datos y en caso de encontrar datos significativos para la el tratamiento de su paciente se continuara con esta medida durante su atención			
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Si usted desea conocer los resultados de laboratorio que obtenemos del expediente de su hijo se los podemos proporcionar en el momento que usted lo solicite			
Participación o retiro:	Voluntaria, en el momento en el que usted desee retirarse del estudio lo podrá hacer sin que esto repercuta en su atención medica			
Privacidad y confidencialidad:	No se dará a conocer el nombre de los pacientes y los datos personales de su hijo se mantendrán en completa confidencialidad y solo se hara uso de los datos de laboratorio para fines estadísticos			
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<table border="1" style="width: 100px; height: 40px; margin-left: 20px;"> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> <tr><td style="width: 20px; height: 20px;"></td></tr> </table> <p>No autoriza que se tome la muestra. Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio. Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.</p>			
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	No implica cambios en el seguimiento de su paciente			
Beneficios al término del estudio:	Ninguno, los datos serviran para fines estadísticos y de investigacion y su hijo continuara con el tratamiento en esta Institucion			
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	Dra. Juana Pérez Duran. Médico adscrito al Servicio de Neonatología de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del CMN "La Raza", IMSS.			
Colaboradores:	Dra. Mercedes Alvarez Cisneros . Residente del 2do año de la subespecialidad de Neonatología de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional "La Raza" IMSS.			
<p>En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx</p>				
<p>_____ Nombre y firma del sujeto</p> <p style="text-align: center;">Testigo 1</p> <p>_____ Nombre, dirección, relación y firma</p>	<p>_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento</p> <p style="text-align: center;">Testigo 2</p> <p>_____ Nombre, dirección, relación y firma</p>			
<p>Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.</p>				
<p>Clave: 2810-009-013</p>				

Bibliografía.

1. Navarro Ruiz DM, Manuela DC, Martínez H. Mortalidad Infantil Por Cardiopatías Congénitas En Un Período De Nueve Años En Villa Clara. *Medicentro Electrón*. 2013;17(1):24-33.
<http://scielo.sld.cu/pdf/mdc/v17n1/mdc051113.pdf>.
2. Dolk H, Loane M, Garne E. Congenital heart defects in Europe: Prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. *Circulation*. 2011;123(8):841-849. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958405
3. Şişli E. Does preoperative neutrophil-lymphocyte ratio indicate postoperative morbidity after repair of tetralogy of Fallot? *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016. doi:10.5606/tgkdc.dergisi.2016.12043
4. Şişli E. Does preoperative neutrophil-lymphocyte ratio indicate postoperative morbidity after repair of tetralogy of Fallot? *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;24(2):220-226.
doi:10.5606/tgkdc.dergisi.2016.12043
5. Martínez-Urbistondo D, Beltrán A, Beloqui O, Huerta A. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Nefrología*. 2016;36(4):397-403.
doi:10.1016/j.nefro.2016.11.003
6. Tan TP, Arekapudi A, Metha J, Prasad A, Venkatraghavan L. Neutrophil-lymphocyte ratio as predictor of mortality and morbidity in cardiovascular surgery: A systematic review. *ANZ J Surg*. 2015;85(6):414-419.
doi:10.1111/ans.13036
7. Urrejola GI, Bambs CE, Espinoza MA, et al. [An elevated neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor prognosis in stage II resected colon cancer]. *Rev médica Chile*. 2013;141(5):602-608.
doi:10.4067/S0034-98872013000500008

8. Nayak A, Mcdowell DT, Kellie SJ, Karpelowsky J. Elevated Preoperative Neutrophil – Lymphocyte Ratio is Predictive of a Poorer Prognosis for Pediatric Patients with Solid Tumors. *Ann Surg Oncol*. doi:10.1245/s10434-017-6006-0
9. Dogru M, Citli R. The neutrophil-lymphocyte ratio in children with atopic dermatitis : a case-control study. 2017;168(10):262-265. doi:10.7417/T.2017.2017
10. Nacaroglu HT, Rana İ, Bent S, et al. Can neutrophil / lymphocyte ratio be a novel biomarker of inflammation in children with asthma ? 2016. doi:10.1177/1721727X16660558
11. Yang GE, Lee MJ, Yoo JH, Chueh HW. 면역혈소판감소자색반병 환자에서 예후를 나타내는 지표로서의 호중구-림프구 비 Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) as a Predictive Marker for Prognosis in the Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP). 2016;23(2):83-89.
12. Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta*. 2008;395(1-2):27-31. doi:10.1016/j.cca.2008.04.019
13. Silberman S, Abu-Yunis U, Tauber R, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio: Prognostic Impact in Heart Surgery. Early Outcomes and Late Survival. *Ann Thorac Surg*. 2018. doi:10.1016/j.athoracsur.2017.07.033
14. Giakoumidakis K, Fotos N, Patelarou A, et al. Perioperative neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of poor cardiac surgery patient outcomes. *Pragmatic Obs Res*. 2017. doi:10.2147/POR.S130560
15. Mitchell E, Cheatham JP, Sisk JM, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio and association with arch intervention in patients with hypoplastic left heart syndrome undergoing hybrid procedure. *Congenit Heart Dis*. 2014. doi:10.1111/chd.12174

16. Can E, Hamilcikan Ş, Can C. The Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio for Detecting Early-onset Neonatal Sepsis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017.
doi:10.1097/MPH.0000000000001059
17. Akgun N, Namli Kalem M, Yuce E, Kalem Z, Aktas H. Correlations of maternal neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) with birth weight. *J Matern Neonatal Med*. 2017.
doi:10.1080/14767058.2016.1237497
18. Solano-Fiesco L, Aparicio-Osorio M, ... Prevalence and incidence of congenital heart disease at Servicio de Cardiología Pediátrica from Hospital Central Militar, January 2006-January 2010. *Rev Sanidad* 2015;171-178. <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=59055>.
19. Abdala DD, Pedrozo L, Touyá G, et al. Cirugía cardíaca correctiva con circulación extracorpórea en lactantes de bajo peso e hiperflujo pulmonar. 2007;78(2).
20. Bové T, François K, De Groote K, et al. Outcome analysis of major cardiac operations in low weight neonates. *Ann Thorac Surg*. 2004;78(1):181-187.
doi:10.1016/j.athoracsur.2003.12.066
21. Azab B, Shariff MA, Bachir R, Nabagiez JP, McGinn JT. Elevated preoperative neutrophil/lymphocyte ratio as a predictor of increased long-term survival in minimal invasive coronary artery bypass surgery compared to sternotomy. *J Cardiothorac Surg*. 2013;8(1).
doi:10.1186/1749-8090-8-193
22. El I, Risk R-. Cirugía cardíaca neonatal : análisis comparativo de resultados quirúrgicos según el método rachs -1 de estratificación del riesgo. 2009;107(3):229-233.
23. Conejeros W, Pellicciari R, Navarro P, Garrido M. PRINCIPALES PROCEDIMIENTOS. 2017;59(265):117-132.