



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**ÍNDICE NEUTRÓFILOS LINFOCITOS COMO PREDICTOR DE
COMPLICACIONES CRÓNICAS DE DIABETES MELLITUS 2
HOSPITAL SERGIO ERNESTO BERNALES 2020**

**PRESENTADO POR
FRANCO ROBERT CENTENO TORRES**

**ASESOR
SIXTO ENRIQUE SANCHEZ CALDERON**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

**LIMA – PERÚ
2021**



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**ÍNDICE NEUTRÓFILOS LINFOCITOS COMO PREDICTOR DE
COMPLICACIONES CRÓNICAS DE DIABETES MELLITUS 2
HOSPITAL SERGIO ERNESTO BERNALES 2020**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTADO POR
FRANCO ROBERT CENTENO TORRES**

**ASESOR
DR. SIXTO ENRIQUE SANCHEZ CALDERON**

**LIMA, PERÚ
2021**

ÍNDICE

| | Págs. |
|--|-------|
| Portada | i |
| Índice | ii |
| | |
| CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 1 |
| 1.1 Descripción de la situación del problema | 3 |
| 1.2 Formulación del problema | 3 |
| 1.3 Objetivos | 4 |
| 1.3.1. General | 4 |
| 1.3.2. Específicos | 4 |
| 1.4 Justificación | 4 |
| 1.4.1. Importancia | 5 |
| 1.4.2. Viabilidad | 5 |
| 1.5 Limitaciones | 5 |
| | |
| CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO | 6 |
| 2.1 Antecedentes | 6 |
| 2.2 Bases teóricas | 11 |
| 2.3 Definición de términos básicos | 18 |
| | |
| CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES | 21 |
| 3.1 Formulación de la hipótesis | 21 |
| 3.2 Variables y su operacionalización | 21 |
| | |
| CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA | 23 |
| 4.1 Tipos y diseño | 23 |
| 4.2 Diseño muestral | 23 |
| 4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos | 24 |
| 4.4 Procesamiento y análisis de datos | 25 |
| 4.5 Aspectos éticos | 25 |
| | |
| CRONOGRAMA | 27 |
| | |
| PRESUPUESTO | 28 |
| | |
| FUENTES DE INFORMACIÓN | 29 |
| | |
| ANEXOS | |
| 1. Matriz de consistencia | |
| 2. Instrumento de recolección de datos | |

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación del problema

Desde la descripción en la antigüedad de los síntomas y complicaciones de la diabetes *mellitus* tipo 2 hasta los descubrimientos médicos a partir del siglo XVI, se han hecho varias observaciones clínicas y la descripción más acertada fue hecha por Tomas Willis en el año de 1679. Un siglo más tarde, se iniciaron estudios que demostraron que al modificar la dieta, los pacientes presentaban mejoría de los síntomas; de esta manera, se plantean teorías acerca de la fisiopatología de la enfermedad y se describe el origen en el páncreas por Thomas Cawley en 1788. Desde entonces, se empezaron a describir complicaciones asociadas a la diabetes como el coma y la retinitis entre 1785 y 1859; en el año 1869, Paul Langerhans describe las células de Langerhans por primera vez y, en el año de 1921, se descubre la insulina por Sir Frederick Grant Banting. Desde entonces, son muchas las complicaciones que se han asociado a la diabetes *mellitus* tipo 2 (1).

A nivel mundial, la diabetes es considerada como una epidemia y una de las enfermedades crónicas con mayor incidencia y prevalencia en mayores de 18 años de edad, duplicándose la estadística desde el año de 1980 con un porcentaje de 4.7%, y, en el año 2014, un 8.5% de prevalencia a nivel mundial, que corresponde a un aproximado de 415 millones de personas, con lo que se demuestra ser una carga de salud pública.

A nivel mundial, se estima que, para el año 2040, se sumen a esta cifra 200 millones de personas, según la federación internacional de diabetes (FID) (2) (3). Además de ser una de las enfermedades crónicas que desde su diagnóstico ya ha ocasionado algún grado de daño en muchos órganos y durante su progresión, se asocian múltiples complicaciones que ocasionan discapacidad, dependencia y se convierten en un problema de salud que crece y ocasiona gran carga económica en los sistemas sanitarios (4).

La hiperglicemia descrita en la fisiopatología de la diabetes *mellitus* ocasiona enfermedades que terminan afectando a los vasos sanguíneos, el corazón, los ojos,

los riñones y los nervios, además de tener una mayor predisposición a realizar infecciones con mayor facilidad por el estado de inmunosupresión (5). Estas complicaciones se manifiestan con enfermedades macrovasculares como enfermedad isquémica coronaria, enfermedad cerebrovascular y microvasculares que ocasionan ceguera, enfermedad renal y amputación de las extremidades inferiores, las cuales en los últimos años se han relacionado con alteraciones hematológicas comprometiendo las tres series sanguíneas; es más específica en el recuento de leucocitos, dentro del cual la proporción de neutrófilos/linfocitos se ha descrito como un marcador de pronóstico de las complicaciones y su progresión en pacientes con resistencia a la insulina e hiperglicemia; se describen en varios estudios disminución de la función de neutrófilos y linfocitos por el incremento de la glicemia por encima de los 200 mg/dl (6).

Existen reportes que describen el índice neutrófilo/linfocito y la relación con el desarrollo de fenómenos que forman parte de la fisiopatología de la aterosclerosis y el importante daño crónico del endotelio que finalmente terminan en alteración del sistema inmune y en asociación con la hiperglicemia lleva a la progresión de las complicaciones. Con esta proporción, se podría predecir algunas complicaciones y, de esta manera, mejorar las pautas de tratamiento en estos pacientes y mejorar su calidad de vida (7).

En el Perú, según los datos de vigilancia epidemiológica entre enero y diciembre del año 2017, se registraron un total de 15 504 casos de diabetes; el más frecuente es el tipo 2 con un porcentaje de 97% (8). En el año 2019, entre enero y diciembre, los casos notificados fueron 28.433 casi el doble en tan solo 2 años, con un porcentaje de diabetes *mellitus* tipo 2 de 96%, con una curva mayor de casos prevalentes que nuevos en ambos años (9).

En el año 2005, de acuerdo a un estudio realizado por instituto nacional de salud la prevalencia fue de 2.8% y, en contraste con el estudio de la dirección general de epidemiología, encontraron una prevalencia de 2.8% a 3.9% que se ha incrementado en los últimos años con el aumento de la esperanza de vida por el tratamiento hipoglucemiante, la conducta del paciente y el manejo de las

complicaciones, ya que muchas de estas presentan consecuencias incapacitantes y ocasionan mayor carga económica, para mantener su continuidad, a pesar de estos esfuerzos muchos de estos pacientes reingresan a los nosocomios con otras complicaciones que requieren tratamientos adicionales y disminuyen la mortalidad en estos pacientes (10).

Dentro de las complicaciones descritas a nivel nacional, reportadas por el Instituto Nacional de Salud, en 2019, se encontraron con mayor frecuencia la polineuropatía con un porcentaje de 9.7%, nefropatía diabética 4.8%, pie diabético 4.0% y retinopatía diabética 2.9%, en el año 2018, reportan complicaciones macrovasculares de 3.3% (9). Con ello, se convierten en un problema de salud, ya que estas complicaciones no se presentan solas y requieren medidas adicionales como diálisis, amputación, manejo del dolor e incrementa el número de hospitalizaciones por las nuevas complicaciones que se podrían presentar. Estas se pueden predecir implementando como factor predictor el índice de neutrófilo/linfocito; actualmente, existen pocos estudios en el país que avalen su uso (11).

En el servicio de Medicina Interna del Hospital Sergio E. Bernales, la mayoría de los pacientes ingresan con el diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 con manifestaciones crónicas y muchos de estos pacientes son reingresos, quienes, por cada hospitalización, presentan mayor deterioro de la complicación anterior al reingreso.

Entre los meses de enero a noviembre de 2019, se reportaron, en total, 630 pacientes con este diagnóstico, de los cuales 602 tenían diabetes *mellitus* tipo 2. En el año 2016, en un estudio que describe las características clínicas de diabetes *mellitus* tipo 2 en el hospital. Se concluyó que la principal complicación es el pie diabético con un porcentaje de 44.6% (9). Otro estudio de relación entre diabetes *mellitus* tipo 2 e infarto de miocardio, en el hospital durante 2017, concluyó que el 25.2% presenta infarto agudo de miocardio asociado a diabetes *mellitus* tipo 2 (12). Aún no se han hecho estudios que describan el índice de neutrófilos/linfocitos como factor predictor de complicaciones crónicas en el hospital Sergio E. Bernales.

1.2 Formulación del problema

¿El índice neutrófilos/linfocitos es un factor predictor de complicaciones crónicas en diabetes *mellitus* tipo 2 del Hospital Sergio E. Bernales 2020?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Determinar si el índice neutrófilos/linfocitos es un factor predictor de complicaciones crónicas en diabetes *mellitus* tipo 2, en el Hospital Sergio E. Bernales 2020.

1.3.2 Objetivos específicos

Describir las características clínicas del paciente con índice neutrófilos/linfocitos de complicaciones crónicas en diabetes *mellitus* tipo 2.

Discriminar el nivel de glicemia con el índice neutrófilos/linfocitos de complicaciones crónicas en diabetes *mellitus* tipo 2.

Asociar infecciones con el índice neutrófilos/linfocitos de complicaciones crónicas en diabetes *mellitus* tipo 2.

Determinar el número de reingresos con el índice neutrófilos/linfocitos de complicaciones crónicas en diabetes *mellitus* tipo 2.

Establecer el tiempo de enfermedad con el índice neutrófilos/linfocitos de complicaciones crónicas en diabetes *mellitus* tipo 2.

Asociar comorbilidades con el índice neutrófilos/linfocitos de complicaciones crónicas en diabetes *mellitus* tipo 2.

1.4 Justificación

1.4.1. Importancia

Este estudio es importante, porque permitirá evaluar el índice neutrófilo/linfocito como factor predictor de la progresión de las complicaciones de la diabetes *mellitus* tipo 2 el cual beneficiará a los pacientes y al sistema sanitario porque es un parámetro realizable, económico y sencillo de evaluar.

En varios estudios realizados, se ha demostrado que su elevación se asocia a daño endotelial micro y macrovascular relacionados a la hiperglicemia que terminan requiriendo otras medidas invasivas y de soporte para incrementar su supervivencia, su uso permitirá mejorar el control y la terapia hipoglicemiante en este grupo de pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 y predecirá las complicaciones que podrían presentar disminuyendo de esta manera la morbilidad y mortalidad en el hospital Sergio E. Bernales; a su vez, permitirá actualizar la prevalencia e incidencia de las principales complicaciones y mejorar la educación al paciente con respecto a su enfermedad y de esa manera disminuir su progresión.

Al ser una enfermedad crónica que tiene un considerable crecimiento, rehospitalizaciones y alto costo por año, este estudio contribuirá a otras investigaciones futuras de mayor complejidad, así como en estudios comparativos y metanálisis, porque los datos que se desean obtener en este estudio busca comparar y relacionar el nivel de glicemia, las comorbilidades entre otras con el índice neutrófilo/linfocito asociadas a las complicaciones macro y microvasculares que nos ayuden a conocer mejor las causas de su progresión en la hospitalización.

Al aplicar el índice neutrófilo linfocito se hará un mejor control de la diabetes *mellitus* tipo 2 además de predecir complicaciones crónicas y, de esta manera, hacer más énfasis en la intervención temprana y manejo de las complicaciones, además es accesible y fácil de aplicar.

1.4.2. Viabilidad

Se cuenta con el consentimiento y permiso de la institución, el servicio de Medicina Interna del Hospital Sergio E. Bernales, además de contar con la disposición de capital financiero, medios humanos y materiales para alcanzar los objetivos de la investigación durante el periodo establecido, según el diseño metodológico que se desea aplicar.

1.5 Limitaciones

La falta de actualización de los registros de pacientes diabéticos en el hospital Sergio E. Bernales, en el área de Endocrinología, al momento del estudio.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Vatankhah N et al., en 2016, evaluaron el valor predictivo de la relación de neutrófilos y linfocitos en la curación de heridas diabéticas, en el que se examinaron retrospectivamente los resultados de 120 úlceras del pie diabético en 101 pacientes entre agosto de 2011 a diciembre de 2014. La edad media de los pacientes fue de 59.4 ± 13.0 años. Curación completa en 24 úlceras (20%), amputación menor en 58 (48%) y amputación mayor en 16 (13%) y 22 úlceras crónicas (18%). El índice neutrófilo/linfocito más alto (razón de probabilidades, 13.61; $p = 0.01$) fue asociado con mayores probabilidades de no curar. Se concluyó que la relación de neutrófilos a linfocitos puede predecir la curación en úlceras de pie diabético aparte de la infección de la herida y otros factores (13).

En el año 2016, Brena B et al. compararon las proporciones de linfocitos neutrófilos y linfocitos plaquetarios en individuos normoglucémicos e hiperglucémicos, se trató de un estudio transversal retrospectivo, donde se revisaron los datos de glicemia en ayunas, hemoglobina glicosilada y recuento sanguíneo en seis meses, en dos grupos de 139 cada uno de normoglicemia e hiperglicemia. Con un total de 278 individuos, el número absoluto de leucocitos y neutrófilos fue mayor en el grupo hiperglucémico ($p = 0.006$ y $p = 0.004$, respectivamente). No hubo diferencia en la relación neutrófilos-linfocitos entre el grupo hiperglucémico y el grupo normoglucémico (2.1 versus 2.0; $p = 0.264$), así como la relación neutrófilos-linfocitos y plaquetas-linfocitos no difirieron entre aquellos con $HbA1c \geq 7\%$ ($n = 127$) y con $HbA1c < 7\%$ ($n = 12$; $p = 0.778$ y $p = 0.490$). Por el contrario, la proporción plaquetas-linfocitos fue menor en el grupo hiperglucémico (117.8 frente a 129.6; $p = 0.007$). Así se concluye que los individuos hiperglucémicos tenían una igualdad de neutrófilos-linfocitos al de los normoglucémicos, pero tenían una proporción más alta de leucocitos y neutrófilos en pacientes con hiperglicemia (14).

Se realizó un estudio en el año 2015, por Levent D et al., en el que se asoció índices hematológicos con diabetes, alteración de la regulación de la glucosa y complicaciones microvasculares de la diabetes. Evaluaron relación entre la HbA1c

y los índices hematológicos con las complicaciones microvasculares de la diabetes, con 307 pacientes diabéticos y 187 controles. En el grupo de diabéticos, se evaluó volumen medio de plaquetas (MPV), índice de plaquetas (PCT), ancho de distribución de plaquetas (PDW), recuento de glóbulos blancos (WBC), de plaquetas, proporción de plaquetas a linfocitos (PLR) y de neutrófilos a linfocitos (NLR) fueron significativamente más altos que el grupo de control ($P < 0.05$). Los pacientes diabéticos se dividieron en dos grupos según sus HbA1c (Grupo 1; HbA1c < 7 ($n = 82$) y grupo 2; HbA1c ≥ 7 ($n = 225$)).

El volumen medio de plaquetas, los niveles de PCT y PDW se incrementó en el grupo 2. El volumen medio de plaquetas aumentó en los pacientes diabéticos con retinopatía en comparación con los que no tenían retinopatía ($p = 0.006$). La proporción de neutrófilos a linfocitos y los niveles de PLR fueron significativamente más altos en pacientes con nefropatía ($P = 0.004$, $P = 0.004$, respectivamente).

Hubo una diferencia en el recuento de linfocitos entre los pacientes con y sin neuropatía. En el análisis de correlación, se determinó la correlación positiva entre HbA1c y PCT ($r_s = 0.192$, $P < 0.001$), HbA1c y PDW ($r_s = 0.305$, $P < 0.001$), HbA1c y MPV ($r_s = 0.352$, $P < 0.001$). En análisis de regresión logística binaria, se encontró que los niveles de WBC, PDW y PLR se asociaron de forma independiente con el diagnóstico de diabetes, mientras que se encontró que los niveles de WBC, MPV, PLR y NLR se asociaron de forma independiente con la regulación alterada de la glucosa. Este estudio demostró que los índices hematológicos alterados están estrechamente asociados con los niveles de HbA1c en personas con y sin diabetes y se asocian con complicaciones microvasculares (15).

Martínez U et al., en el año 2015, publicaron el índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos realizando un estudio transversal en 1816 pacientes donde el índice neutrófilo/linfocito resultó asociado a la alteración del cociente albúmina/creatinina urinario, tanto en el estudio univariante como en el multivariante, independientemente de otros cofactores. El análisis de la sensibilidad y la especificidad con diferentes niveles del índice neutrófilo/linfocito generó tres grupos de riesgo de alteración del cociente

albúmina/creatinina urinaria: bajo riesgo con un cociente neutrófilo/linfocito < 1.5 , moderado riesgo con cociente neutrófilo/linfocito entre 1.5 y 3 y alto riesgo con un cociente neutrófilo/linfocito > 3 . La alteración del cociente albúmina/creatinina urinaria, en los tres grupos, aumento en razón del valor del índice neutrófilo/linfocito de forma independiente al resto de cofactores. Concluyeron que el índice neutrófilo/linfocito es un marcador de disfunción endotelial en pacientes asintomáticos (16).

Capristan M et al., en el 2020, estudiaron el índice neutrófilo linfocito como factor pronóstico de complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 en el hospital belén de Trujillo, realizaron un estudio de tipo analítico, observacional, de casos y controles, retrospectivo. Con un total de 108 pacientes diabéticos con y sin complicaciones microvasculares. Las complicaciones se relacionaron en un 61% con el índice.

El promedio de tiempo de enfermedad [$p = 0.036$ (14.1 +/- 6.4)] y las frecuencias de hipertensión arterial [$p = 0.031$ OR: 2.48 (IC 95%:1.4 – 5.2)], hipercolesterolemia [$p = 0.039$ OR: 2.55 (IC95% 1.5 – 4.9)] e índice de masa corporal ≥ 25 [$p = 0.034$ OR: 2.65 (IC 95% 1.5– 5.5)] estuvieron aumentadas en los pacientes con complicaciones microvasculares. La frecuencia del índice neutrófilo linfocito aumentado en pacientes diabéticos con manifestaciones microvasculares fue de 61% y en diabéticos tipo 2 sin manifestaciones microvasculares, 37%. El INL elevado es factor pronóstico para complicaciones microvasculares en pacientes diabéticos tipo 2 con un Odds Ratio de 2.67 ($p < 0.05$). El estudio concluyó que el índice neutrófilo linfocito es factor pronóstico de complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 (17).

En 2020, Huanca P, evaluó el índice neutrófilo-linfocito como marcador de amputación en pie diabético. Hospital III Yanahuara. Realizó un estudio observacional, retrospectivo, analítico y transversal con un total de 98 pacientes; se llegó a estudiar a 96 pacientes; se elaboró la curva ROC, con precisión diagnóstica del 80%, como predictor de amputación de pie diabético es de 5, en este punto de corte la sensibilidad es del 64.28% y la especificidad del 89.7%, así como un valor

predictivo positivo de 72.01% y un negativo de 85.90%. Se concluyó que el índice neutrófilo linfocito mayor a 5 es un buen predictor de amputación en pacientes con diagnóstico de pie diabético (18).

Durante el año 2019, Vásquez S., correlacionó el índice de masa corporal y severidad de la retinopatía diabética en un hospital público es un estudio observacional, analítico, seccional, transversal de correlación en 100 pacientes, el promedio de edad fue 58.89 años, promedio de peso fue 66.42 Kg, la talla promedio de 1.56 m y el índice cintura – cadera estuvo incrementada en un 79 %.

Se encontró sobrepeso en un 43 %, con frecuencias para desnutrición, eutrofia y obesidad de 1 %, 30 % y 26 %. La glicemia en ayunas promedio 167.19 mg/dL, el porcentaje promedio de hemoglobina glicosilada 7.754 %, el promedio de hemoglobina de 11.476 g/dL y el índice neutrófilo / linfocito < 2.5 se presentó en un 62 %. El 42 % de niveles de hemoglobina fueron normales, con anemia leve en 40 %, anemia moderada en 17 % y anemia severa en un 1%. Se evidenció neuropatía diabética en un 68 % y nefropatía diabética de E1 en 30 %, E2 en 34 %, E3 en 15 %, E4 en 8 % y E5 en un 13 %. La agudeza visual fue: $\geq 6/18$ el 42 %, $< 6/18 - 6/60$ el 43 %, $< 6/60 - 3/60$ el 10 % y $< 3/60$ el 5 %. La RDNP Leve constituyó un 58 % seguido de RDNP Moderada, RDNP Severa y la RDP en un 15 %, 11 % y 16 % respectivamente. Se halló correlación entre la categoría de índice de masa corporal y el grado de severidad de retinopatía diabética ($X^2 : 10.656$; valor p: 0.009; IC: 95 %). Se concluyó que, a pesar de ser una complicación crónica, no tiene relación con el índice neutrófilo/linfocito (19).

Durante el año 2018, Cadena U et al. estudiaron la capacidad predictiva del índice neutrófilo linfocito para valorar riesgo de amputación en el pie diabético en el Hospital Enrique Garcés, en el periodo enero-diciembre 2016-2018, fue un estudio epidemiológico, observacional, analítico de casos y controles que incluyó la revisión de los datos de 98 pacientes con diagnóstico de pie diabético, las tasas de amputación aumentaron cuando el valor de INL se incrementó, desde un 32.0 % (n = 8/25) en el cuartil inferior ($q \leq 0.25$]: $INL \leq 2.65$), a un 48.0 % (n = 12/25) en el cuartil medio bajo ($q(0.25; 0.5]$: $INL: 2.66; 4.8$), un 56.5 % (n = 13/23) para el cuartil medio

alto ($q(0.5; 0.75]$: INL: 4.81; 7.94) y finalmente para el cuartil alto ($q(\geq 0.75]$: INL: > 7.94) la tasa de amputaciones fue del 64.0 % ($n = 16/25$); la tendencia fue lineal y significativa ($p = 0.02$).

A pesar de la asociación presente, la capacidad predictiva del INL (log INL) en la presente muestra fue baja, el área total bajo la curva ROC fue de: 0.64 (IC95 %: 0.53 - 0.75), valores de $\text{INL} \geq 4.6$ mostraron una sensibilidad (Sens): 65.3 % (IC 95 %: 51.0 - 77.6 %), especificidad (Esp): 61.2 % (IC 95 %: 46.9 - 73.5 %), un rendimiento general de: 63.3 % (IC 95 %: 52.9 - 72.8 %). En el análisis multivariado, además del valor del INL, solo el valor de la hemoglobina glicosilada se asoció de manera significativa al riesgo de amputación ($p = 0.04$). Concluyo en que el índice neutrófilo linfocito no definió ser un marcador individual de predictor de amputación, pero sí tenía asociación lineal y significativa el aumento de riesgo de amputación (20).

Alvarez A et al., en 2018, observaron las características hematológicas y bioquímicas en pacientes con y sin diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) sometidos a hemodiálisis durante un año, aplicando un estudio observacional de cohorte retrospectiva en pacientes que se encontraban en el programa de salud renal en el Centro de Prevención de Enfermedad Renal de Lima. Se encontró diferencias significativas ($p < 0.05$) en el porcentaje de linfocitos, el cociente linfocito/ monocito (LMR), la concentración de hemoglobina y hematocrito (menor en pacientes diabéticos), en el porcentaje de monocitos y en el cociente neutrófilo/ linfocitos (NLR) (mayor en pacientes diabéticos). En los parámetros bioquímicos, se encontró diferencia en TGO que está incrementada en pacientes diabéticos comparados con pacientes no diabéticos ($p < 0.005$). Se concluyó que la diabetes es un factor importante asociado con inflamación, linfopenia por el incremento del índice linfocito/monocitos en pacientes con hemodiálisis (21).

En el año 2017, Copca N et al. relacionaron entre síndrome metabólico e índice neutrófilo/linfocito, fue un estudio retrospectivo, transversal y observacional se evaluaron trabajadores de PEMEX entre 18 a 65 años, con un total de 334 pacientes, de los cuales 155 (46%) no cumplieron criterios y 179 (54%) sí. De los

pacientes en el cuartil más alto de índice neutrófilo/linfocito (>2.12) 57 correspondieron al grupo con síndrome metabólico ($p=0.000$). El coeficiente de correlación biserial puntual entre índice neutrófilo/linfocito y síndrome metabólico fue de 0.235 ($p=0.000$); 69 de los 235 pacientes con obesidad central estaban en el cuartil más alto de índice neutrófilo/linfocito ($p=0.001$). Concluyeron que existe significancia entre el aumento del índice neutrófilo/linfocito (>2.12) y el síndrome metabólico y obesidad central (22).

Imbaquingo C, en 2016, observó los factores de riesgo para amputación repetida en pacientes con pie diabético, Hospital Enrique Garcés. Realizó un estudio de tipo retrospectivo y observacional de pacientes con diagnóstico de pie diabético con dos amputaciones de la misma extremidad, se estudió en las variables el índice neutrófilo / linfocitario en dos grupos de pacientes (mayor y menor a 5), el grupo de pacientes con índice mayor a 5 presentó reamputación en un 79% (57) valor de $p = 0.001$. Se concluyó que los pacientes con pie diabético amputado con un índice N/L mayor de cinco tiene riesgo de hasta ocho veces de tener otra amputación (23).

Aquino V, en 2016, estudió el valor del índice neutrófilo linfocito como predictor de amputación en pie diabético infectado. Fue un estudio analítico, observacional, retrospectivo, donde se incluyeron 128 pacientes con pie diabético infectado. Se encontró que el 68.75% de los pacientes presentaron un INL mayor o igual a 5 y 31.25% un INL menor de 5. Fueron amputados un 67.19% [media INL: 10.03, DE: 5.17] y no amputados en un 32.81% [media INL: 3.5, DE: 1.98], con una diferencia estadísticamente significativa [$t(121)=2.56$, $p<0.05$, $r=0.68$].

En la curva ROC se obtiene una exactitud diagnóstica (ABC) de 93.68% y se confirma el mejor punto de corte según el índice de Youden: 5. En este punto el INL tiene una sensibilidad del 97% y una especificidad del 88%, así como un valor predictivo positivo de 94% y un valor predictivo negativo de 93%, lo que confirma al INL como una prueba diagnóstica valiosa como predictor de esta patología. Se concluyó que el índice neutrófilo linfocito predice amputación en pacientes con pie diabético infectado (24).

2.2 Bases teóricas

Índice neutrófilo linfocito

Desde la entrada de una noxa al cuerpo, se produce alteración en el sistema inmune, hasta que este lo reconoce y puede ser eliminado. Se explican múltiples mecanismos fisiopatológicos, los cuales implican alteraciones hematológicas como la elevación de este índice que se manifiesta por la inflamación sostenida y predice complicaciones vasculares.

El sistema inmunológico en un paciente diabético se encuentra comprometido; se describió así, en varios estudios, que a nivel de las células blancas de estos pacientes con diabetes *mellitus* tienen tendencia al incremento haciendo más viscosa la sangre y estimulan liberación de productos que desestabilizan las placas de ateroma e induciendo su ruptura, la función de los neutrófilos se encuentra disminuida siendo un factor de riesgo para la propagación de infecciones en contraste los linfocitos también se encuentra disminuida la síntesis de las células t cd4 y cd8.

La relación entre ambos se ha descrito como un predictor de pronóstico de complicaciones micro y macro vasculares cuyos valores cambian según el estudio que se desea realizar, como ejemplo para valorarlo en enfermedades oncológicas y cardiovasculares se han encontrado valores mayores a 3.95; en estudios en los que se ha evaluado como factor pronóstico de complicaciones el punto de corte que se utiliza es mayor a 5 y se asocia a enfermedades crónicas inflamatorias; por otro lado dentro de las alteraciones incluyen a los monocitos describiendo receptores que son modulados por la insulina y la hiperglicemia la relación monocito/neutrófilo se encuentra incrementado, con respecto a los glóbulos rojos se ve disminución de estos sin alteración renal, también disminución de la vida media en promedio 112 días y se relacionan con la progresión de las complicaciones micro vasculares, de esta manera también incrementa el riesgo cardiovascular. Las plaquetas se encuentran hiperreactivas (estado protrombótico), por alteración en la coagulación que se explica por la hiperglicemia y la resistencia a la insulina (25, 26).

Diabetes mellitus tipo 2

Se define como un estado metabólico, en el que existe falla progresiva en la función de la célula beta pancreática por alteraciones en la secreción de insulina y pérdida de la afinidad de los receptores a la insulina que se encuentran en la célula explicados por la inflamación que produce la hiperglicemia persistente, lo que ocasiona un estrés oxidativo asociado a factores de proliferación vascular que afectan de manera progresiva a diferentes sistemas como el sistema nervioso por daño en los nervios periféricos y, posteriormente, viscerales que terminan causando polineuropatía diabética.

Lo expuesto se traduce en el paciente con disminución de la sensibilidad y dolor crónico de tipo punzante con hormigueos que disminuye su calidad de vida; además, se considera un factor de riesgo para desarrollar enfermedad cerebrovascular a predominio del tipo isquémico por su comportamiento, a nivel cardiovascular se manifiesta con arritmias y más frecuente con enfermedad coronaria que termina en infarto de miocardio incrementando mortalidad en estos pacientes, en los riñones incrementa la permeabilidad de los capilares, lo que causa proteinuria y disminución del flujo urinario que pasa por diferentes estadios para finalmente ocasionar enfermedad renal crónica que muchas veces requiere diálisis como soporte vital; en los ojos la neo formación de vasos sanguíneos se traduce en retinopatía diabética proliferativa y se manifiesta con disminución de la agudeza visual que termina causando ceguera; en los miembros inferiores la complicación más frecuentes descrita en pacientes mal controlados y que se asocia a la polineuropatía diabética es el pie diabético que termina siendo muy discapacitante si no recibe un tratamiento adecuado desde su manifestación termina en amputación, para evitar complicaciones como la septicemia, además que se asocia con enfermedad vascular periférica, porque al disminuir el calibre por la aterosclerosis de estas disminuye la irrigación a los miembros inferiores empeora su pronóstico; todas estas complicaciones asociados a factores genéticos y otros como la obesidad terminan causando dependencia y mala calidad de vida.

Es una enfermedad que aún se encuentra en estudio a pesar de conocer sus mecanismos fisiopatológicos, las complicaciones solo se pueden retrasar con un

buen control de la glicemia, no existe una cura y a pesar de múltiples estudios realizados es una enfermedad no transmisible de la que se aprende cada día (27).

Fisiopatología

La función de las células beta presentes en los islotes de Langerhans es producir insulina luego de detectar niveles altos de glicemia tras la ingesta de alimentos para unirse a los receptores de insulina presentes en la membrana celular mediante la fosforilación de tirosina en IRS-1 y -2, lo que permite el ingreso de la glucosa dentro de la célula mediado por transportadores y disminuye la glicemia de esta manera.

En la diabetes tipo 2, se describe incapacidad de la célula beta para producir insulina ocasionando daño crónico por elevación de las citoquinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), proteína c reactiva, inhibidor del activador de plasminógeno; además, existe inhibición de la señalización de la insulina para producir fosforilación de la serina y de los sustratos del IRS por IKK β y JNK1, que se encuentran también en pacientes con obesidad, induciendo la inhibición del sustrato del receptor de insulina alterando la translocación de GLUT 4, por otro lado se describe la apoptosis de las células beta mediada por la respuesta inflamatoria inmunitaria por la apoptosis de los adipocitos con participación de las células T CD4 y CD8, con macrófagos CD11c + M1, ocasionando resistencia a la insulina como respuesta las células beta incrementan la producción de insulina que por la resistencia de su receptor a largo plazo causa agotamiento y deficiencia de insulina (28).

Diagnóstico

Actualmente, la asociación de diabetes americana (ADA), utiliza niveles de glucosa en ayunas; evaluando sus valores luego de haber ingerido una carga de glucosa de 75 g o analizando la unión de la glucosa a la hemoglobina durante su tiempo de vida (120 días) (29), con el fin de detallar criterios para su diagnóstico:

Complicaciones crónicas

Después de haber conocido mejor la fisiopatología de la diabetes y el daño que ocasiona la hiperglicemia en los vasos sanguíneos, las complicaciones crónicas se dividen en 2:

Micro vasculares : se describen 7 vías metabólicas y factores potenciadores en su desarrollo que ocasiona disfunción endotelial, aumento de la permeabilidad, angiogénesis, crecimiento celular, apoptosis, dilatación, engrosamiento de la membrana basal entre otros. El incremento de la vía PKC (proteínquinasa c), cuya estimulación de isoformas presentes en diferentes tejidos incrementan el daño microvascular, activándose en los glomérulos regula el alza de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), en la retina la activación de la vía DAG-PKC, cuya síntesis se ve aumentada por la presencia de hiperglicemia al incrementar niveles de fosfato de dihidroxiacetona intermedio glucolítico, en la retina provocando pérdida de pericitos y formación de micro aneurismas, el VEGF media el edema macular por incremento de la permeabilidad vascular. En la neuropatía diabética existe daño somático y visceral por alteración en los receptores axonales, cuya expresión alterada de la vía PKC y VEGF (30).

Nefropatía diabética

Descenso de la filtración glomerular progresiva y la albuminuria causados por el daño crónico vascular ocasionado por la hiperglicemia persistente; se pasará por diferentes estadios hasta llegar al deterioro de la función renal donde se describen 5 estadios.

El primero caracterizado por hipertrofia renal e hiper filtración progresando a la segunda etapa al causar lesión renal sin signos clínicos, en el tercer estadio se evidencia micro albuminuria (30-300 g/dl), conocida como nefropatía diabética incipiente, en el cuarto estadio esta se establece al aparecer macro albuminuria asociado a hipertensión arterial y en el quinto estadio, ya se establece la enfermedad renal terminal cursando además con retinopatía y enfermedad cardiovascular (31).

Retinopatía diabética

Perdida de la visión irreversible que pasa por alteraciones circulatorias caracterizadas de tipo proliferativa estimuladas por la hiperglicemia crónica que cursa en un inicio con pérdida del tono vascular, incremento en la permeabilidad vascular, edema con exudado, lo que ocasiona obstrucción vascular e isquemia las cuales estimulan la angiogénesis y revascularización, la que termina en desprendimiento de la retina (32).

Neuropatía diabética

El daño de los nervios provoca daño en los canales de sodio que se encuentran en la membrana post-ganglionar, la cual no puede generar potenciales de acción, manifestándose en una clínica de dolor agudo de tipo punzante. Actualmente, se describen 5 procesos fisiopatológicos la más descrita es la poli neuropatía diabética se explica por daño metabólico micro vascular, que disminuye la sensibilidad térmico – dolorosa a predominio distal. En la inflamatoria – autoinmune se presenta como plexopatía lumbosacra con clínica de pérdida de la fuerza y atrofia de cuádriceps, otro mecanismo se explica por la neuropatía compresiva causando daño isquémico manifestándose con problemas osteofibrosos, principalmente, en el canal del carpo, epitroclea y cabeza del peroné.

Por otro lado, las neuropatías relacionadas con complicaciones de diabetes provocados por hiperglicemia moderada a severa que ocasionan daños en el cerebro y corazón encontrados en pacientes fallecidos por cetoacidosis diabética, en contraposición a esta última se describe complicaciones relacionadas al tratamiento de la diabetes descrita como neuropatía muy dolorosa por corrección de la hiperglicemia de manera brusca asociado a déficit de tiamina (33).

También, se describe la neuropatía somática la se manifiesta a en el tracto gastrointestinal, provocando alteración en el peristaltismo con diarrea o constipación, en el sistema urinario disminuye la acción de músculo detrusor manifestándose como retención urinaria y a nivel genital disfunción eréctil, así mismo a nivel cardiovascular se asocia a muerte súbita y arritmias. En el sistema endocrino, por falla de la respuesta simpática se manifiesta con hipoglicemias (34).

Pie diabético

Riesgo de ulceración a causa de la neuropatía e insuficiencia vascular periférica que tiene diversas formas de presentación debido al daño ocasionado por la hiperglicemia persistente, cuyo tratamiento es a largo plazo por el proceso de cicatrización, su fisiopatología se basa en la existencia de shunt arterio – venoso que se manifiesta con edema y úlceras que tienden a infectarse y producir celulitis, abscesos, fasciitis, osteomielitis hasta septicemia, que llegan a la amputación del miembro afectado. Actualmente, existen muchas clasificaciones para determinar el grado de compromiso que tienen las úlceras (35).

Macro vasculares: Daño posterior a alteraciones micro vasculares, asociadas a anomalías metabólicas y de la coagulación, se explica por aumento en la liberación de sustancias vaso activas como angiotensina 2 y endotelina 1, además de reducir la acción del óxido nítrico y aumento de infiltración de leucocitos en las capas endoteliales, también alteración plaquetaria y de la coagulación, asociado a producción de radicales libres mediados por la hiperglicemia crónica que favorecen la trombosis en las placas ateroscleróticas (36).

Enfermedad coronaria

Daño endotelial en la arteria coronaria que se manifiesta principalmente por presencia de aterosclerosis mediado por la acumulación de colesterol ldl y formación de la placa de ateroma que se presenta en pacientes con dislipidemia, hipertensión, obesidad asociado al estado inflamatorio crónico endotelial de pacientes con hiperglicemia crónica, que facilita la ruptura de dicha placa y produce síndrome coronario agudo, arritmias y muerte súbita en pacientes con diabetes *mellitus* con mal control glicémico (37).

Accidente cerebrovascular

Obstrucción de la arteria cerebral, por la existencia de aterosclerosis o formación de trombos por alteración de la coagulación que es mucho más frecuente en pacientes con diabetes *mellitus*, lo que incrementa su incidencia hasta seis veces

más. Puede cursar con un ataque isquémico transitorio, secuelas pos evento y hasta la muerte dependiendo del compromiso de la arteria obstruida (38).

Insuficiencia vascular periférica

Pobre irrigación en extremidades distales del cuerpo por presencia de aterosclerosis, cuya base fisiopatológica se centra en la obstrucción de diversos lechos vasculares asociados a disminución o pérdida del pulso, frialdad distal y cambio de coloración, cursan con claudicación intermitente como síntoma característico, cuando se presenta de forma severa se manifiesta con dolores nocturnos por la isquemia que produce en el grupo muscular que irriga, ocasionando cambios tróficos en la piel (39).

2.3 Definición de términos básicos

Características demográficas: Conjunto de variables en una persona como edad, sexo, estado civil, entre otros para ser estudiados (41).

Comorbilidad: Enfermedad nueva diagnóstica a una persona que ya tenía diagnóstico y tratamiento de otra enfermedad y puede ocurrir al mismo tiempo o después (44).

Diabetes *mellitus* tipo 2: Enfermedad metabólica que se produce por resistencia a la insulina e inflamación crónica que ocasiona la hiperglicemia (40).

Hiperglicemia: Según el ADA 2020 definida como elevación por encima de 126 mg/dl en ayunas; mayor a 200 mg/dl tomada en cualquier momento del día o luego de una carga de glucosa de 75 gr. Su cronicidad causa daño en la función de micro vasos ocasionando alteración en su génesis (29).

Índice neutrófilo linfocito: La división entre estos 2 parámetros es un marcador inflamatorio que se define como predictor de daño endotelial por disfunción en su expresión por hiperglicemia crónica en pacientes con diabetes *mellitus* (25).

Infecciones: Respuesta inmune ante el ingreso de una noxa que termina en una respuesta inflamatoria aguda con migración de células inflamatorias al sitio de infección (45).

Nivel de glicemia: El nivel de glicemia mayor a 180 mg/dl. Se relaciona con alteraciones hematológicas en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 (29).

Reingreso: Ingreso de un paciente tras un alta previa que por alguna morbilidad, complicación o nueva enfermedad es internado nuevamente (42).

Tiempo de enfermedad: El tiempo que transcurre desde el inicio de la enfermedad hasta el diagnóstico y/o alguna complicación se presente (43).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de hipótesis

El índice neutrófilos/linfocitos sí es un factor predictor de complicaciones crónicas en diabetes *mellitus* tipo 2, Hospital Sergio E. Bernales 2020.

3.2 Variables y su operacionalización

| Variable | Definición | Tipo | Indicador | Escala de medición | Categorías y sus valores | Medio de verificación |
|-----------------------------|---|------------------------|--|--------------------|--|-----------------------|
| Edad | Años que tiene desde su nacimiento | Cuantitativo | Años | Razón | 18 - > 100 años Adulto: 18 – 65 años. Adulto mayor: > 65 años. | DNI |
| Sexo | Condición orgánica que lo diferencia del otro. | Cualitativo dicotómico | Género | Nominal | Femenino. Masculino. | DNI |
| Índice neutrófilo linfocito | Marcador predictivo cuyo valor incrementa en inflamación crónica. | Cuantitativo | Recuento del total de neutrófilos entre recuento total de linfocitos | Razón | < 5 >5 | Hemograma |
| Complicaciones | Problema que se presenta durante el curso de una enfermedad. | Cualitativo | Macroscópica microscópica | Ordinal | Pie diabético Neuropatía diabética Retinopatía diabética Nefropatía diabética. Enfermedad coronaria. Accidente cerebro vascular. Enfermedad arterial periférica. | Historia clínica |
| Pie diabético | Lesiones progresivas en miembros inferiores por daño vascular. | Cualitativo | Escala de Wagner | Nominal | Wagner 0 Wagner 1 Wagner 2 Wagner 3 Wagner 4 Wagner 5 | Historia clínica |
| Neuropatía diabética | Perdida de la sensibilidad asociado a dolor crónico. | Cualitativo | Evaluación de sensibilidad. | Nominal. | Disminuida Normal | Historia clínica |
| Nefropatía diabética | Daño renal que prospera por estadios con | Cualitativo | Depuración de creatinina. | Nominal | Estadio 1 Estadio 2 Estadio 3 Estadio 4 | Historia clínica |

| | | | | | | |
|--------------------------------|--|--------------|------------------------------------|----------|--|------------------|
| | proteinuria y disminución de flujo urinario. | | | | Estadio 5 | |
| Retinopatía diabética | Neoproliferación que disminuye la agudeza visual. | Cualitativo | Fondo de ojo | Ordinal | Proliferativa. No proliferativa. | Historia clínica |
| Enfermedad coronaria | Obstrucción de las arterias coronarias por un trombo o embolo. | Cualitativo | Electrocardiograma. Troponinas. | Ordinal | Ima st elevado. Ima st no elevado. | Historia clínica |
| Accidente cerebro vascular | Disminución del flujo sanguíneo cerebral por obstrucción o ruptura. | Cualitativo | Tomografía cerebral sin contraste. | Ordinal | Hemorrágico. Isquémico. | Historia clínica |
| Enfermedad arterial periférica | Estrechamiento progresivo de las arterias por aterosclerosis y vasoconstricción. | Cualitativo | Edo doppler arterial y venosa. | Ordinal | Venosa. Arterial. | Historia clínica |
| Comorbilidad | Dos o más enfermedades que se encuentran al mismo tiempo en una persona | Cualitativo | Número de enfermedades | Ordinal | Hipertensión arterial. Síndrome metabólico. Cáncer. Enfermedad respiratoria crónica. | Historia clínica |
| Reingreso | Ingreso tras un alta previa por morbilidad | Cuantitativo | Número de reingresos | Razón. | < 30 días. >30 días. | Historia clínica |
| Hiperglicemia | Nivel elevado de glucosa en sangre | Cuantitativo | Hemoglucotest | Razón. | >180 mg7dl en hospitalizados. | Historia clínica |
| Infecciones | Proceso por el que un microorganismo habita en un huésped. | Cualitativo | Exámenes de laboratorio | Ordinal. | Leucocitosis Reactantes de fase aguda. Cultivos + antibiograma. | Historia clínica |
| Tiempo de enfermedad | Años con diagnóstico hasta la actualidad. | Cuantitativo | Primer registro de diagnóstico. | Razón. | < 10 años >10años. | Historia clínica |

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Se elaborará un estudio de enfoque cuantitativo de tipo observacional, transversal y retrospectivo.

Es un estudio con enfoque cuantitativo porque para su desarrollo se recolectará datos para interpretarlos como valor numérico por medio de un formato de encuesta que será elaborado y se analizarán posteriormente. Descriptivo, puesto que las características de las variables serán medibles después de organizarlas. Observacional porque no se manipularán las variables a estudiar pues se recogerán datos de la historia clínica. Transversal, ya que los datos serán evaluados una sola vez de las historias clínicas. Retrospectivo, porque los datos se obtendrán en tiempo pasado.

4.2 Diseño muestral

Población universo

La totalidad de pacientes con diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 con manifestaciones crónicas,

Población de estudio

Son todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 con manifestaciones crónicas, que ingresaron al servicio de Medicina Interna durante enero a diciembre del 2020, según registro de estadística.

Tamaño de la muestra

La cantidad de pacientes a estudiar son todos los pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2, que cumplan criterios de inclusión y exclusión que basados en la estadística del año 2019 del Hospital Sergio E. Bernales; será de aproximadamente 602 pacientes.

Muestreo

El procedimiento para identificar a los pacientes será a través de las historias clínicas, ya que entrarán en el estudio todos aquellos pacientes con diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 con una o más manifestaciones crónicas que tengan al menos un resultado de hemograma.

El muestreo será de tipo probabilístico estratificado, ya que se formarán estratos o grupos según la manifestación crónica que presente el paciente con diabetes *mellitus* tipo 2 y, en cada grupo, se valorará el factor predictivo del índice neutrófilo/linfocito. De esta manera, habrá una mayor precisión a las estimaciones, y se reducirá el error de la muestra.

Criterios de selección

De inclusión

Pacientes mayores de 18 años

Con diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2

Con manifestaciones crónicas de diabetes *mellitus* tipo 2.

Contar con al menos un hemograma.

Deben contar con historia clínica completa para poder extraer los datos a estudiar.

De exclusión

Pacientes con diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 con manifestaciones agudas (cetoacidosis diabética o estado hiperosmolar).

Menores de 18 años.

4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

La técnica es de tipo documental, porque se tomarán los valores que se encuentren en la historia clínica de todos los pacientes con diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 con complicaciones crónicas.

Para la recolección de datos se aplicará una ficha de recolección la cual consignará cada una de las variables a estudiar en la población y por medio de la cual se

compararán para obtener los resultados y demostrar la hipótesis planteada, no se encontraron fichas validadas en otros estudios que se puedan aplicar por lo que se diseñara una para este estudio.

Instrumentos de recolección y medición de variables

El instrumento de recolección será creado por el investigador y se consignarán todas las variables necesarias para el estudio y como no se encontraron fichas validadas en otros estudios, la que se aplicará se someterá a juicio de expertos.

Teniendo en cuenta estudios realizados anteriormente que comparaban una o más características de las que se investigarán en este estudio, se tomarán en cuenta algunos valores como por ejemplo que el índice de neutrófilo linfocito debe ser mayor o igual a 5 para confirmar su valor pronóstico. Además, se aplicarán escalas ya conocidas como la del pie diabético Wagner para valorar progresión de la enfermedad y así otras en las que se requieran.

Las fichas se emplearán en todas las historias clínicas que cumplan los criterios de inclusión para su posterior análisis y comparación mediante software.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Una vez obtenidas todas las variables a estudiar, se aplicarán en el programa SPSS, se creará una base de datos para su tabulación, se obtendrán resultados cruzados que se graficarán y se mostrará la estimación de cada variable con el índice neutrófilo/linfocito.

4.5 Aspectos éticos

Se solicitará la aprobación de este proyecto al Comité de Ética de la Facultad de Medicina Humana de la UMSP y la autorización respectiva a la dirección del Hospital Sergio E. Bernales y al departamento de Medicina Interna.

No se revelará la identidad de los pacientes consignados en las historias clínicas para evitar transgredir la confidencialidad y no existe ningún tipo de conflicto de interés en la ejecución de este estudio.

Una vez que se cuenten con todos los permisos, se iniciará la ejecución de la investigación en el Hospital Sergio E. Bernales, durante 2020.

CRONOGRAMA

| Pasos | 2021 | | | | 2022 | | | | | | | | |
|---|------------|---------|-----------|-----------|-------|---------|-------|-------|------|-------|-------|--------|------------|
| | Septiembre | Octubre | Noviembre | Diciembre | Enero | Febrero | Marzo | Abril | Mayo | Junio | Julio | Agosto | Septiembre |
| Redacción final del proyecto de investigación | X | | | | | | | | | | | | |
| Aprobación del proyecto de investigación | | X | | | | | | | | | | | |
| Recolección de datos | | | X | X | X | X | X | | | | | | |
| Procesamiento y análisis de datos | | | | | | | | X | | | | | |
| Elaboración del informe | | | | | | | | | X | | | | |
| Correcciones del trabajo de investigación | | | | | | | | | X | X | X | | |
| Aprobación del trabajo de investigación | | | | | | | | | | | | X | |
| Publicación del artículo | | | | | | | | | | | | | X |

PRESUPUESTO

| Concepto | Monto estimado (soles) |
|-------------------------------|-------------------------------|
| Material de escritorio | 350. 00 |
| Soporte especializado | 700. 00 |
| Impresiones | 400. 00 |
| Logística | 800. 00 |
| Traslado y refrigerio | 300. 00 |
| TOTAL | 2550. 00 |

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Sanchez Rivero G. Historia de la Diabetes. Gaceta medica boliviana. 2007; 30(2).
2. Sarwar N GPSSea. Diabetes *mellitus*, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010; 375(26).
3. Bourne RR, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H et al. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: a systematic analysis. Lancet Global Health. 2013; 1(6).
4. Pérez PA, Conthe GP, Aguilar DM. Tratamiento de la hiperglucemia en el hospital. Medicina Clínica. 2009; 56(6).
5. Alfonso BM, Enrique CM, Juan UC, Cesar LV. Recuperando la función endotelial. Anales de la Facultad de Medicina. 2014; 75(4).
6. Lilian SM, Luciana CL, et. al. Alteraciones hematológicas en la Diabetes *Mellitus*. Rev. chil. endocrinol. diabetes. 2014; 7(4).
7. Garcia F, Solis J, Calderon J, et. al . Prevalencia de diabetes *mellitus* y factores de riesgo relacionados en una población urbana. Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna. 2007; 20(3).
8. Instituto Nacional de Salud. Boletín Epidemiológico Del Perú. 2018. vol. 27 (5).
9. Revilla Tafur L. Situación de la Vigilancia de Diabetes en el Perú. 2019 (3).
10. Willy RA, Tania LB, Luis RC, et. al. Resultados de la vigilancia epidemiológica de diabetes *mellitus* en hospitales notificantes del Perú, 2012. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica. 2014; 31(1).
11. Bravo Mediavilla JJ. Complicaciones de la diabetes *mellitus*. Semergen. 2001; 27(7).
12. Yactayo Gutierrez JR. Características de pacientes con diabetes *mellitus* tipo II e infarto agudo de miocardio atendidas en el Hospital Sergio E. Bernales durante el periodo 2016 - 2017. 2018(4).
13. Nasibeh VM, Younes JM, Gregory JL, Et. al. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in diabetic wound healing. Society for Vascular Surgery ; 65(2).

14. Brena BM, Carvalho RO, Correia de AK.. Comparison of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in normoglycemic and hyperglycemic subjects. *einstein*. 2018; 17(1).
15. Levent D, Husnu D, Emin MA, Et al. Association of hematological indices with diabetes, impaired glucose regulation and microvascular complications of diabetes. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8(7).
16. Martínez-Urbistondo, Almudena Beltrán, Beloqui O, Huerta A. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Nefrología*. 2016; 36(4).
17. Capristan Morales, et al. Índice Neutrófilo Linfocito Como Factor Pronóstico De Complicaciones Microvasculares En Pacientes Con Diabetes *Mellitus* Tipo 2 En El Hospital Belén De Trujillo. 2020(6).
18. Huanca Paucar. Índice neutrófilos-linfocitos como marcador de amputación en pie diabético. *Hospital III Yanahuara EsSalud 2017 - 2018*. 2020.
19. Vásquez Salazar. Correlación Entre Índice De Masa Corporal Y Severidad De La Retinopatía Diabética En Un Hospital Publico. 2019.
20. Cadena Uguña, et al. Capacidad predictiva del índice neutrófilo linfocito para valorar riesgo de amputación en el pie diabético en el Hospital Enrique Garcés en el periodo Enero-diciembre 2016-2018. 2019.
21. Alvarez- A, Torres-P, Guadalupe-G, et. al. Características hematológicas y bioquímicas en pacientes con y sin diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) sometidos a hemodiálisis durante un año de seguimiento. *Horizonte Médico*. 2018; 18(3).
22. Copca-Nieto, et al. Relación entre síndrome metabólico e índice neutrófilo/linfocito. *Med Int Méx*. 2017; 33(2).
23. Imbaquingo Cabrera. Factores de riesgo de amputación repetida en pacientes con pie diabético, Hospital Enrique Garcés, durante el período enero - diciembre 2016.. 2018.
24. Aquino Viza. Valor del índice neutrófilo linfocito como predictor de amputación en pie diabético infectado. 2016.
25. Farkas J. Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR): Free upgrade to your WBC. *PulmCrit*. 2019.
26. Forget P, Khalifa C, Defour JP, et. Al. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio?. *BMC Research Notes*. 2017; 10(12).

27. Ignacio Conget. diabete mellito: etiopatogenesi ed inquadramento clinico. *G Ital Nefrol.* 2016; 33(s68).
28. Brunton S. Pathophysiology of Type 2 Diabetes: The Evolution of Our Understanding. *J Fam Pract.* 2016;65(4 Suppl):supp_az_0416.
29. american heart association. standars of medical care in diabetes - 2020. *diabetes care.* 2020; 43(1).
30. Valencia WM, Florez H. How to prevent the microvascular complications of type 2 diabetes beyond glucose control [published correction appears in *BMJ.* 2017 Feb 24;356:j1018]. *BMJ.* 2017;356:i6505. Published 2017 Jan 17. doi:10.1136/bmj.i6505
31. Meza LC, San Martín OC, Ruiz PJ, et. al . Fisiopatología de la nefropatía diabética: una revisión de la literatura. *Medwave.* ; 17(1).
32. Lechner J, O'Leary OE, Stitt AW. The pathology associated with diabetic retinopathy. *Vision Res.* 2017;139:7-14. doi:10.1016/j.visres.2017.04.003
33. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42(4):747-787. doi:10.1016/j.ecl.2013.06.001
34. Azmi S, Petropoulos IN, Ferdousi M, Ponirakis G, Alam U, Malik RA. An update on the diagnosis and treatment of diabetic somatic and autonomic neuropathy. *F1000Res.* 2019;8:F1000 Faculty Rev-186. Published 2019 Feb 15. doi:10.12688/f1000research.17118.1
35. Bandyk DF. The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment. *Semin Vasc Surg.* 2018;31(2-4):43-48. doi:10.1053/j.semvascsurg.2019.02.001
36. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvasular and macrovascular complications in diabetes *mellitus*: Distinct or continuum?. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016;20(4):546-551. doi:10.4103/2230-8210.183480
37. Wang Y, Yu Q, Fan D, Cao F. Coronary heart disease in type 2 diabetes: mechanisms and comprehensive prevention strategies. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2012;10(8):1051-1060. doi:10.1586/erc.12.52
38. Hill MD. Stroke and diabetes *mellitus*. *Handb Clin Neurol.* 2014;126:167-174. doi:10.1016/B978-0-444-53480-4.00012-6

39. Millán-Guerrero, Vásquez C, Millán SI, et. al . Asociación entre la presencia de enfermedad vascular periférica y neuropatía en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2.. Rev Invest Clin. 2011; 63(6).
40. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes *Mellitus* Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. revista de la ALAD. 2019.
41. Rughiniş C, et. al. Who theorizes age? The "socio-demographic variables" device and age-period-cohort analysis in the rhetoric of survey research. J Aging Stud. 2015; 35.
42. Caballero A, Ibañez M, Suarez I. Frecuencia de reingresos hospitalarios y factores asociados en afiliados a una administradora de servicios de salud en Colombia. Cad. Saúde Pública. 2016; 32(7).
43. Pita Fernandez, Pertegas Diaz, Valdes Cañedo. www.fisterra.com. [Online].; 2004 [cited 2020 Agosto. 12. Available from: https://www.fisterra.com/mbe/investiga/medidas_frecuencia/med_frec2.pdf.
44. Lifshitz GA. Sobre la "comorbilidad". Medigraphic. 2016; 14(2).
45. Kumar AA. Robbins Patología Humana. In Kumar V, editor. Robbins Patología Humana. Barcelona, España: elsevier; 2018. p. 285.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

| Título | Pregunta de Investigación | Objetivo | Tipo y diseño de estudio | Población de estudio y procesamiento de datos | Instrumento de recolección |
|---|---|---|--|--|---------------------------------------|
| <p>Índice neutrófilos/linfocitos como predictor de complicaciones crónicas de diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 Hospital Sergio Ernesto Bernales 2020</p> | <p>¿El índice neutrófilos/linfocitos es un factor predictor de complicaciones crónicas en diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 del Hospital Sergio E. Bernales 2020?</p> | <p>General Determinar si el índice neutrófilos/linfocitos es un factor predictor de complicaciones crónicas en diabetes <i>mellitus</i> tipo 2, en el Hospital Sergio E. Bernales 2020.</p> <p>Específicos Describir las características clínicas del paciente con índice neutrófilos/linfocitos de complicaciones crónicas en diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.</p> <p>Discriminar el nivel de glicemia con el índice neutrófilos/linfocitos de complicaciones crónicas en diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.</p> <p>Asociar infecciones con el índice neutrófilos/linfocitos de complicaciones crónicas en diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.</p> <p>Determinar el número de ingresos con el índice neutrófilos/linfocitos de complicaciones crónicas en diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.</p> <p>Establecer el tiempo de enfermedad con el índice neutrófilos/linfocitos de complicaciones crónicas en</p> | <p>Se elaborará un estudio de tipo cuantitativo, descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo.</p> | <p>Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de diabetes <i>mellitus</i> tipo 2 con manifestaciones crónicas, durante enero a diciembre del 2020.</p> <p>Se aplicarán en el programa SPSS, creando una base de datos para su tabulación, obteniendo así los resultados cruzados que se graficarán y nos mostrarán la estimación de cada</p> | <p>Ficha de recolección de datos.</p> |

| | | | | | |
|--|--|---|--|---|--|
| | | <p>diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.</p> <p>Asociar comorbilidades con el índice neutrófilos/linfocitos de complicaciones crónicas en diabetes <i>mellitus</i> tipo 2.</p> | | <p>variable con el índice neutrófilo/linfocito.</p> | |
|--|--|---|--|---|--|

2. Instrumento de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha: ___/___/___.

Numero de ficha: _____.

Datos demográficos

Edad: _____. Sexo: _____. Nombre iniciales: _____.

Peso: _____. Talla: _____. IMC: _____.

Datos clínicos

Diagnóstico: Diabetes *mellitus* tipo 2.

Manifestaciones crónicas:

| | | | |
|----------------------|-----|---------------------------|-----|
| Micro vascular: | () | Macro vascular: | () |
| Pie diabético | () | Enf. Vascular periférica | () |
| Wagner 0 | () | Arterial | () |
| Wagner 1 | () | Venosa | () |
| Wagner 2 | () | | |
| Wagner 3 | () | | |
| Wagner 4 | () | | |
| Wagner 5 | () | | |
| Neuropatía diabética | () | Enf. Coronaria. | () |
| Sensibilidad baja | () | IMASTNE | () |
| Sensibilidad normal | () | IMASTE | () |
| Nefropatía diabética | () | Accidente cerebrovascular | () |
| Estadio 1 | () | Isquémico | () |
| Estadio 2 | () | Hemorrágico | () |
| Estadio 3 | () | | |
| Estadio 4 | () | | |
| Estadio 5 | () | | |

Retinopatía diabética ()

Proliferativa ()

No proliferativa ()

Hemograma:

Recuento de neutrófilos: _____. Recuento de linfocitos: _____.

Índice neutrófilo/linfocito: _____.

Mayor 5 ()

Menor 5 ()

Comorbilidad:

Síndrome metabólico ()

Cáncer ()

HTA ()

Reingreso: menor 30 días. ()

Mayor de 30 días. ()

Nivel de glicemia:

Menor 180 mg/dl. ()

250 – 299 mg/dl. ()

180 – 199 mg/dl. ()

Mayor de 300 mg/dl. ()

200 – 249 mg/dl. ()

Infecciones:

PCR: _____.

VSG: _____.

Cultivo más antibiograma: _____

_____.

Tiempo de enfermedad: menor de 10 años () Mayor a 10 años ()