

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

**RENDIMIENTO PRONÓSTICO DE DOS MARCADORES DEL
HEMOGRAMA Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON ICTUS
AGUDO EN UN HOSPITAL DE LAMBAYEQUE**

TESIS

PARA OPTAR
EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

PRESENTADO POR
RENATO FABRIZIO CÁCEDA SAMAMÉ
MILAGROS DEL ROCÍO VELA SALAZAR

ASESOR
VICTOR ALBERTO SOTO CÁCERES

CHICLAYO- PERÚ
2023



**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

**RENDIMIENTO PRONÓSTICO DE DOS MARCADORES DEL
HEMOGRAMA Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON ICTUS
AGUDO EN UN HOSPITAL DE LAMBAYEQUE**

TESIS

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE
MÉDICO CIRUJANO**

**PRESENTADO POR
RENATO FABRIZIO CÁCEDA SAMAMÉ
MILAGROS DEL ROCÍO VELA SALAZAR**

**ASESOR
VICTOR ALBERTO SOTO CÁCERES**

CHICLAYO, PERÚ

2023

JURADO

Presidenta: Dra. Lizzie Karen Becerra Gutierrez

Miembro: Mg. Luzgarda Medalit Luna Vilchez

Miembro: Dr. Herry Lloclla Gonzales

DEDICATORIA

Dedicamos esta tesis a nuestros padres por su motivación constante y apoyo incondicional, a nuestros docentes universitarios que han aportado en base a conocimiento y experiencia en nuestra formación académica.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a nuestros maestros, en especial a nuestro asesor Dr. Víctor Alberto Soto Cáceres y nuestro docente Dr. Carlos Jesús Toro Huamanchumo por sus sugerencias en la culminación de nuestra tesis.

ÍNDICE

RESUMEN	vi
ABSTRACT	vii
INTRODUCCIÓN	1
I. MATERIAL Y MÉTODOS	3
II. RESULTADOS	7
III. DISCUSIÓN	11
IV. CONCLUSIONES	13
V. RECOMENDACIONES	14
FUENTES DE INFORMACIÓN	15
ANEXOS	20

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el rendimiento pronóstico del ratio neutrófilos/linfocitos (RNL) y el ratio plaquetas/linfocitos (RPL) para mortalidad en pacientes con ictus agudo atendidos en un hospital de Lambayeque. **Material y métodos:** Estudio de cohorte retrospectiva. El desenlace fue mortalidad durante la hospitalización posterior al ingreso, definido según el reporte en la historia clínica. El rendimiento pronóstico del RNL y el RPL fue evaluado con el área bajo la curva (AUC) y los mejores puntos de corte fueron calculados con el índice de youden y técnicas de bootstrapping con 1000 repeticiones para la obtención de los intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %). La asociación entre los niveles elevados de cada marcador con mortalidad se evaluó calculando riesgos relativos crudos (RRc) y ajustados (RRa) a través de modelos lineales generalizados con familia Poisson, función de enlace log y varianzas robustas. **Resultados:** Se incluyeron un total de 165 pacientes. La edad media fue $66,1 \pm 14,2$ años y el 59,4 % fue de sexo masculino. Solo el RNL tuvo un rendimiento superior a 0,7 (AUC: 0,75; IC 95 %: 0,65-0,85) y sus niveles elevados se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad (RRa: 3,66; IC 95 %: 1,77 – 8,85), después de ajustar por confusores. **Conclusiones:** El ratio neutrófilos/linfocitos tiene un rendimiento pronóstico aceptable para mortalidad en pacientes con ictus agudo. Su uso puede ser considerado para estratificar el riesgo de los pacientes y considerar alternativas de atención y manejo oportunas. **Palabras clave:** Accidente Cerebrovascular; Neutrófilos; Linfocitos; Biomarcadores; Mortalidad (**Fuente:** DeCS-BIREME)

ABSTRACT

Objective: To evaluate the prognostic performance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and the platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) for mortality in patients with acute stroke treated at a Peruvian hospital. **Material and methods:** Retrospective cohort study. The outcome was mortality during hospitalization after admission, defined according to the medical records. The prognostic performance of NLR and PLR was evaluated using the area under the curve (AUC), and the optimal cutoff values were calculated using the Youden index and bootstrapping techniques with 1000 repetitions to obtain 95% confidence intervals (95% CI). The association between elevated levels of each marker and mortality was assessed by calculating crude (cRR) and adjusted relative risks (aRR) through generalized linear models with Poisson family, log-link function, and robust variances. **Results:** A total of 165 patients were included. The mean age was 66.1 ± 14.2 years, and 59.4% were male. Only NLR had a performance superior to 0.7 (AUC: 0.75; 95% CI: 0.65-0.85), and its elevated levels were associated with an increased risk of mortality (aRR: 3.66; 95% CI: 1.77 - 8.85) after adjusting for confounders. **Conclusions:** The neutrophil-to-lymphocyte ratio has an acceptable prognostic performance for mortality in patients with acute stroke. Its use may be considered to stratify patients' risk and to consider timely alternative care and management. **Keywords:** Stroke; Neutrophils; Lymphocytes; Biomarkers; Mortality (**Source:** MeSH-NLM)

NOMBRE DEL TRABAJO

Caceda y Vela - Tesis (2).docx

RECuento DE PALABRAS

5601 Words

RECuento DE CARACTERES

30988 Characters

RECuento DE PÁGINAS

27 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

823.3KB

FECHA DE ENTREGA

May 3, 2023 2:33 PM GMT-5

FECHA DEL INFORME

May 3, 2023 2:34 PM GMT-5

● **20% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos

- 16% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 14% Base de datos de trabajos entregados
- 6% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Material bibliográfico
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)
- Material citado
- Bloques de texto excluidos manualmente



VICTOR ALBERTO SOTO CÁ CERES
<https://orcid.org/0000-0003-2030-0951>

INTRODUCCIÓN

La relevancia sanitaria del ictus deriva de su magnitud, ya que constituye la segunda causa de muerte a nivel mundial (1) y tiene una importante carga de discapacidad asociada (2–4). En el Perú, el accidente cerebrovascular (ACV) o ictus presenta tasas de incidencia elevadas (5,6), y es también considerado la segunda causa de muerte en el país (7).

Los factores de riesgo para ictus (y la mortalidad asociada a este) se pueden dividir en modificables y no modificables. Dentro de los factores modificables se encuentran la inactividad física, la dieta y la presión alta; mientras que la edad, el sexo y la raza/etnia son no modificables (8,9). Se ha descrito además que algunos marcadores laboratoriales podrían ser indicadores de pronóstico (para discapacidad y/o mortalidad) (10). Entre ellos están la proteína C-reactiva (11), el índice glucémico de la dieta (12), el ratio neutrófilos/linfocitos (RNL) y el ratio plaquetas/linfocitos (RPL) (13).

En los últimos años, se han realizado estudios para evaluar el rendimiento pronóstico del RNL y el RPL para mortalidad por ictus, incluyendo dos meta-análisis (14,15).

El estudio de Song et al (2019), en un meta-análisis que evaluó la relación entre el RNL basal y el accidente cerebrovascular tanto isquémico como hemorrágico agudo evidenció que niveles elevados del RNL se asociaban a una mayor mortalidad, tanto en ictus hemorrágico (ORs/RRs = 1,080; IC 95 % = 1,018– 1,146 como isquémico (ORs/RRs = 1,068; IC 95 % = 1,027–1,111); en el estudio se concluyó que el nivel basal de RNL es un predictor del pronóstico en pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico o isquémico (14).

El estudio de Yan et al (2021), en un meta-análisis que evaluó la relación entre el RPL y desenlaces funcionales, así como mortalidad evidenció que el RPL no sería un buen marcador pronóstico de desenlaces funcionales (OR: 1,00 IC 95 %: 1,00 - 1,00 I²=80 % p=0,30). ni de mortalidad (OR: 1,49 IC 95%: 0,56 – 3,98 I²=76 % p=0,43) (15).

A los hallazgos discrepantes entre estos marcadores, se le suma que, si bien el RNL ha evidenciado una potencial utilidad, los estudios donde se ha evaluado ambos marcadores se han realizado en países anglosajones y/o asiáticos (14,15). Esto es de particular importancia debido a que se han reportado importantes diferencias entre países y regiones a nivel mundial. En este sentido, la población latina difiere en algunas características, como las tasas de prevalencias de los tipos de ictus, la exposición a factores de riesgo, el acceso a potenciales alternativas de manejo y las tasas de mortalidad (16–18).

Por lo mencionado anteriormente, el objetivo general del presente estudio fue evaluar el rendimiento pronóstico del RNL y el RPL para mortalidad en pacientes con ictus agudo atendidos en un hospital de Lambayeque. El objetivo específico fue determinar el mejor punto de corte para calcular el rendimiento pronóstico mediante sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), likelihood ratio positivo (LR+), likelihood ratio negativo (LR-) del RNL y RPL para mortalidad en pacientes con ictus agudo en un hospital de Lambayeque. Es una investigación relevante y oportuna, debido a que el ictus es causa importante de muerte y discapacidad (20) y los resultados de la presente investigación servirían como una herramienta simple y aplicable para estratificar el riesgo de los pacientes y considerar nuevas estrategias de manejo para pacientes con ictus agudo.

I. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio y contexto

Estudio de tipo cuantitativo, observacional, analítico de cohorte retrospectiva realizado en un hospital de Lambayeque del tercer nivel de atención.

Población y muestra

La población estuvo constituida por los pacientes que ingresaron con diagnóstico de ictus agudo en un hospital de Lambayeque, Perú, durante el período mayo 2019 a junio 2021.

Se incluyó a pacientes de 18 años a más con diagnóstico de ictus agudo, ingresados en el hospital de referencia, durante el período de mayo 2019 - junio 2021. A todos se les debía haber realizado un examen de hemograma al ingreso, tomado dentro de las primeras 48 horas. Se excluyeron pacientes con ictus previo, diagnosticados con cáncer, cirrosis, insuficiencia renal, enfermedades reumatológicas relacionadas con el sistema inmunitario, con historia de fiebre en las últimas dos semanas, y/o diagnosticados con alguna enfermedad infecciosa en las últimas dos semanas antes del ingreso al hospital.

Para el estudio, se consideró abarcar a todos los pacientes que cumplieren con los criterios de selección. Sin embargo, con fines referenciales se realizaron dos cálculos de muestra (uno para cada índice), usando la extensión del software online easyROC v1.3.1.

Para el RNL, se tomó como referencia el estudio de Semerano A et al. (2020) (19) y de Castañeda A et al (2011) (20). Así, considerando un nivel de confianza del 95 %, una potencia estadística del 90 %, un área bajo la curva (AUC) esperada de 0,843 y un allocation ratio de 4,1; se estimó un total de 31 pacientes. Para el RPL, se tomó como referencia el estudio de Eren F et al. (2021) (21) y de Castañeda A et al (2011) (20). Así, considerando un nivel de confianza del 95 %, una potencia

estadística del 90%, un AUC esperada de 0,668 y un allocation ratio de 4,1; se estimó un total de 153 pacientes.

Se decidió optar por el escenario más conservador (el que incluía a un mayor número de pacientes). Por tal motivo, se eligió trabajar con el segundo cálculo de muestra como referencia (n=153 como muestra mínima necesaria).

Variables y procedimientos

El desenlace fue mortalidad durante la hospitalización posterior al ingreso, definido según el reporte en la historia clínica. El RNL y RPL fueron definidos según una división simple de los valores absolutos. La identificación inicial de todos los potenciales casos se realizó a través de una búsqueda en el sistema electrónico de historias clínicas de todos los casos compatibles con los CIE-10 I60.0 hasta I69.9.

En general, los parámetros hematológicos fueron obtenidos mediante la historia clínica digitalizada incluyendo solo los registrados dentro de las 48 horas del ingreso al hospital, tomándose en consideración el primer resultado en caso se encuentren más de un resultado en este periodo. Se recolectaron los valores de leucocitos (cel/mm³) eritrocitos (millones/mm³), hemoglobina (Hb) (g/dL), hematocrito (Htc) (%), volumen corpuscular medio (VCM (fL), hemoglobina corpuscular media (HCM) (pg/cel), concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) (g/dL), plaquetas (mm³), mielocitos (%), metamielocitos (%), leucocitos (cel/mm³), abastoados (%), linfocitos absolutos (cel/mm³), linfocitos (%), neutrófilos absolutos (cel/mm³), segmentados (%), monocitos (%), eosinófilos (%) y basófilos (%).

Adicionalmente, se incluyó información relacionada a la edad (en años), sexo (masculino, femenino), tipo de ictus (hemorrágico, isquémico, no especificado), enfermedad cardíaca (sí, no) que podía incluir hipertensión arterial, cardiomiopatía y/o fibrilación auricular), y enfermedad metabólica (sí, no) que podía incluir hipotiroidismo y/o diabetes.

Análisis estadístico

La información obtenida de las historias clínicas fue ingresada a una hoja de cálculo de Microsoft Excel siguiendo un sistema de doble codificación independiente. En el caso de identificar datos faltantes o no plausibles, se realizó la revisión completa de la historia clínica. Una vez culminado el control de calidad, la base de datos fue importada al paquete estadístico Stata v17.0 (StataCorp, TX, USA) para su análisis.

En el análisis descriptivo univariado, las variables categóricas fueron presentadas como frecuencias absolutas y relativas, y las variables cuantitativas, con la medida de tendencia central y de dispersión que correspondía (media y desviación estándar, o mediana y percentiles 25-75), previa evaluación del supuesto de normalidad. Para esto, se evaluó el skewness, la kurtosis, la similitud entre la media y la mediana, el histograma, el gráfico de cuantiles y, como referencia, el test de Shapiro Wilk.

Para el análisis bivariado, se cruzaron las diferentes variables con el desenlace de mortalidad. Para identificar diferencias significativas se usó la prueba T de Student cuando se cumplió el supuesto de homocedasticidad (evaluado con el test de Levene) y la variable numérica tenía distribución normal; caso contrario, se usó la U de Mann Whitney. Por otro lado, cuando el cruce fue con una covariable categórica, se usó el test de chi² o de Fisher, según el porcentaje de valores esperados menores o iguales a 5.

Se construyeron curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) con las AUC correspondientes. El mejor punto de corte se estimó usando el índice de Youden y técnicas de bootstrapping con 1000 repeticiones para la obtención de los intervalos de confianza al 95 % (IC 95 %). Posteriormente, fueron calculados los parámetros de Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo (VPP), Valor Predictivo Negativo (VPN), Likelihood Ratio Positivo (LR+) y Likelihood Ratio Negativo (LR-).

Finalmente, se evaluó la asociación entre el RNL y RPL elevados y mortalidad durante la permanencia hospitalaria. Para ello, se calcularon los riesgos relativos

crudos (RRc) y ajustados (RRa) usando modelos lineales generalizados, con familia Poisson, función de enlace logarítmico y varianzas robustas. Para los modelos ajustados, se consideró un enfoque epidemiológico, ajustando por las variables confusoras edad (22,23) , sexo (23,24) , comorbilidad cardiometabólica (25–27) y tipo de ictus (14). La variable edad fue dicotomizada (<40, ≥40 años) debido a que no se cumplió el supuesto de linealidad con el modelo. La variable de comorbilidad cardiometabólica fue una variable dicotómica (sí, no) que se construyó colapsando la variable de enfermedad cardíaca y enfermedad metabólica. El tipo de ictus solo incluyó las opciones de hemorrágico o isquémico, retirando los 3 casos de ictus no especificados para un análisis más limpio. Se evaluó la presencia de multicolinealidad con el factor de inflación de la varianza (VIF, por sus siglas en inglés), considerando como aceptables valores menores a 10. Además, todos los estimados fueron reportados con sus respectivos IC 95 % y los valores $p < 0,05$ fueron considerados como significativos.

Aspectos éticos

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad de San Martín de Porres (N° 452-2023-CIEI-FMH-USMP) y por el comité Institucional de Ética en Investigación del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo (N°117-2021-CIEI-GRALA-JAV-ESSALUD). Se usaron códigos para la construcción de la base de datos y se resguardó la confidencialidad de la información en todo momento, restringiendo el acceso a la data, estando disponible únicamente para los investigadores del estudio.

II. RESULTADOS

Se redondeó a un decimal las frecuencias relativas y medidas de tendencia central, a dos decimales las medidas de asociación e intervalo de confianza. Se analizó un total de 165 pacientes. La edad media fue $66,1 \pm 14,2$ años y el 59.4 % fue de sexo masculino. El 16,4 % del total de pacientes falleció y las medianas del RNL y RPL fueron 4,8 [p25-p75: 3,3 – 8,7] y 157.5 [p25-p75: 109,5 – 231,7], respectivamente. Las demás características clínicas y laboratoriales se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Características generales de pacientes que ingresaron con diagnóstico de ictus agudo en un hospital de Lambayeque, Perú, durante el período mayo 2019 a junio 2021 (n=165)

Características	n (%)
Edad (años)	66,1 \pm 14,2*
Sexo	
Masculino	98 (59,4)
Femenino	67 (40,6)
Eritrocitos (millones/mm ³)	4,7 \pm 0,6*
Hb (g/dL)	13,8 \pm 1,9*
Htc (%)	41,8 \pm 5,2*
VCM (fL)	90,6 [88,2 – 93,7]†
HCM (pg/cel)	29,9 [28,9 – 30,8]†
CHCM (g/dL)	32,9 [32,3 – 33,4]†
Plaquetas (mm ³)	231000 [197000 - 276000]†
Mielocitos (%)	0 [0 - 3]‡
Metamielocitos (%)	0 [0 - 2]‡
Leucocitos (cel/mm ³)	9680 [7570 - 12370]†
Abastionados (%)	0 [0 - 57]‡
Linfocitos Abs (cel/mm ³)	1541,7 \pm 749,1*
Linfocitos (%)	16,8 \pm 9,3*
Neutrófilos Abs (cel/mm ³)	7307,5 [5231,6 – 10157,5]†
Segmentados (%)	76,0 \pm 11,0*
Monocitos (%)	4,8 \pm 2,4*
Eosinófilos (%)	0,9 [0,1 - 2]†
Basófilos (%)	0,2 [0,1 – 0,4]†
Tipo de ictus	
Hemorrágico	67 (40,6)
Isquémico	95 (57,6)
No especificado	3 (1,8)
Enfermedad cardíaca	
Sí	81 (49,1)
No	84 (50,9)
Enfermedad metabólica	
Sí	15 (9,1)
No	150 (90,9)
RNL	4,8 [3,3 – 8,7]†
RPL	157,5 [109,5 – 231,7]†
Muerte	
Sí	27 (16,4)
No	138 (83,6)

Hb: hemoglobina; Htc: hematocrito VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; RNL: ratio neutrófilos/linfocitos; RPL: ratio plaquetas/linfocitos. Se redondeó a un decimal las frecuencias relativas y medidas de tendencia central.

* Media \pm DE

† Mediana [p25 - p75]

‡ Mediana [min - max]

Se encontró que las mujeres ($p=0,031$) y los que no tuvieron enfermedad cardíaca ($p=0,008$) tuvieron una incidencia significativamente mayor de mortalidad. Así mismo, esta fue significativamente más frecuente en los pacientes con ictus hemorrágico (26,9 %), en comparación con los que tuvieron ictus isquémico (8,4 %) (Tabla 2).

La media de segmentados fue significativamente mayor en los pacientes que fallecieron ($p<0,001$), a diferencia de la media de linfocitos, que fue significativamente menor ($p<0,001$). Las medianas de leucocitos ($p<0,001$), neutrófilos absolutos ($p<0,001$) y el RNL ($p<0,001$) fueron significativamente mayores en aquellos que fallecieron, mientras que las medianas de monocitos ($p=0,024$), eosinófilos ($p<0,001$) y basófilos ($p=0,006$) fueron significativamente menores.

Tabla 2. Características de pacientes que ingresaron con diagnóstico de ictus agudo en un hospital de Lambayeque, Perú, durante el período mayo 2019 a junio 2021 según mortalidad

Características	Muerte		p
	Sí (n=27)	No (n=138)	
Edad (años) *	63 ± 16,8	66,7 ± 13,7	0,224**
Sexo			0,031††
Masculino	11 (11,2)	87 (88,8)	
Femenino	16 (23,9)	51 (76,1)	
Eritrocitos (millones/mm3)*	4,7 ± 0,6	4,7 ± 0,6	0,878**
Hb (g/dL)*	13,5 ± 1,9	13,8 ± 1,9	0,452**
Htc (%)*	41,4 ± 5,6	41,9 ± 5,1	0,658**
VCM (fL)†	90,1 [88,5 – 92,7]	90,75 [88 – 93,9]	0,722††
HCM (pg/cel)†	29,7 [29,2 – 30,4]	30,0 [28,9 – 31,1]	0,325††
CHCM (g/dL)†	32,3 [32 – 33,3]	32,9 [32,4 – 33,5]	0,056††
Plaquetas (mm3)†	238000 [184000 - 290000]	230500 [198000 - 276000]	0,968††
Mielocitos (%)‡	0 [0 - 2]	0 [0 - 3]	0,201††
Metamielocitos (%)‡	0 [0 - 1]	0 [0 - 2]	0,643††
Leucocitos (cel/mm3)†	13910 [10940 - 18990]	9195 [7230 - 11510]	<0,001††
Abastionados (%)‡	0 [0 - 57]	0 [0 - 10]	0,124††
Linfocitos Abs (cel/mm3)*	1364,95 ± 782,0	1576,3 ± 740,4	0,181**
Linfocitos (%)*	10,5 ± 7,0	18,0 ± 9,2	<0,001**
Neutrófilos Abs (cel/mm3)†	11210,4 [8375 – 14509,5]	6718,8 [4969,7 – 9047,4]	<0,001††
Segmentados (%)*	82,9 ± 7,7	74,7 ± 11,1	<0,001**
Monocitos (%)*	3,9 ± 2,1	5,0 ± 2,4	0,024**
Eosinófilos (%)†	0,1 [0 - 1]	1 [0,2 – 2,2]	<0,001††
Basófilos (%)†	0,1 [0 - 0,2]	0,2 [0,1 – 0,4]	0,006††
Tipo de ictus			0,003¥
Hemorrágico	18 (26,9)	49 (73,1)	
Isquémico	8 (8,4)	87 (91,6)	
No especificado	1 (33,3)	2 (66,7)	
Enfermedad cardíaca			0,008††
Sí	7 (8,6)	74 (91,4)	
No	20 (23,8)	64 (76,2)	
Enfermedad metabólica			0,072††
Sí	0 (0)	15 (100)	
No	27 (18,0)	123 (82,0)	
RNL†	9,4 [4,5 - 17]	4,4 [3,0 – 7,1]	<0,001††
RPL†	173,7 [105,0 – 321,9]	153,5 [111,6 – 217,7]	0,498††

Hb: hemoglobina; Htc: hematocrito VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media; RNL: ratio neutrófilos/linfocitos; RPL: ratio plaquetas/linfocitos. Se redondeó a dos decimales las medidas de asociación e intervalo de confianza

* Media ± DE

**T de student

† Mediana [p25 - p75]

†† U de Mann Whitney

‡ Mediana [min - max]

‡‡ Test de Chi2

¥Test exacto de Fisher

En la tabla 3 se muestra que el AUC para el RNL y el RPL fue de 0,75 (0,65 – 0,85) y 0,54 (0,41 – 0,68), respectivamente. Así mismo, los mejores puntos de corte estimados fueron de 7,88 para el RNL y de 219,46 para el RPL. Los parámetros de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, LR+ y LR- fueron mejores para el RNL y de rendimiento y utilidad regular.

Tabla 3. Rendimiento pronóstico de los índices RNL y RPL para mortalidad de pacientes que ingresaron con diagnóstico de ictus agudo en un hospital de Lambayeque, Perú, durante el período mayo 2019 a junio 2021

Criterio	RNL	RPL
Área bajo la curva	0,75 (0,65 – 0,85)	0,54 (0,41 – 0,68)
Punto de corte	7,88	219,46
Sensibilidad	66,7 %	40,7 %
Especificidad	77,5 %	75,4 %
Valor predictivo positivo	36,7 %	24,4 %
Valor predictivo negativo	92,2 %	86,7 %
Likelihood ratio positivo	2,97	1,65
Likelihood ratio negativo	0,43	0,79

RNL: razón neutrófilos/linfocitos; RPL: razón plaquetas/linfocitos. Se redondeó a dos decimales las medidas de asociación e intervalo de confianza. Se redondeó a un decimal la sensibilidad, especificidad, VPN, VPP. Se redondeó a dos decimales el LR+ y LR-.

El área bajo la curva se presenta con su IC 95 %

En la Tabla 4 se muestra en el modelo crudo, un RNL elevado se asoció a un mayor riesgo de mortalidad (RRc: 5,19; IC 95 %: 2,45 - 13,31). Esta asociación se mantuvo significativa después de ajustar por variables confusoras (RRa: 3,66; IC 95 %: 1,77 – 8,85). En el caso del RPL elevado, no se asoció ni en el modelo crudo (RRc: 1,91; IC 95 %: 0,83 – 3,76), ni en el modelo ajustado (RRa: 1,24; IC 95 %: 0,55 – 2,39).

Tabla 4. Asociación entre el RNL y el RPL con mortalidad de pacientes que ingresaron con diagnóstico de ictus agudo en un hospital de Lambayeque, Perú, durante el período mayo 2019 a junio 2021

Variable	Modelo crudo*		Modelo ajustado*	
	RRc	IC 95 %	RRa†	IC 95 %
Razón neutrófilos/linfocitos				
RNL normal	Ref.		Ref.	
RNL elevado	5,19	2,45 – 13,31	3,66	1,77 – 8,85
Razón plaquetas/linfocitos				
RPL normal	Ref.		Ref.	
RPL elevado	1,91	0,83 – 3,76	1,24	0,55 – 2,39

*Estimación de IC 95 % mediante bootstrap no paramétrico con sesgo corregido y acelerado con 1000 replicaciones. Se redondeó a dos decimales las medidas de asociación e intervalo de confianza.

†Modelo ajustado por edad, sexo, comorbilidad cardiometabólica y tipo de ictus
RNL: razón neutrófilos/linfocitos; RPL: razón plaquetas/linfocitos; RR: riesgo relativo; IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %

III. DISCUSIÓN

El presente estudio evidenció que el RNL tiene un rendimiento pronóstico regular a aceptable para la mortalidad en pacientes con diagnóstico de accidente cerebrovascular agudo. Así mismo, el mejor valor discriminatorio del RNL fue de 7,88 y un valor superior a este se asoció con un riesgo de morir de hasta 3,66 veces en comparación a los valores normales de RNL. Respecto al RPL, no se encontró un rendimiento pronóstico adecuado ni una buena utilidad para mortalidad.

Nuestros resultados coinciden con estudios previos; como en el estudio de Tokgoz S, et al y Brooks SD, et al en los que un valor RNL alto se ha asociado independientemente con la mortalidad (28,29) y riesgo de transformación hemorrágica en pacientes que recibieron trombólisis intravenosa (30,31). Esto es coherente con el estudio de Feigin VL et al; en el cual, el cual se evidenció niveles bajos de este marcador en pacientes con un buen outcome funcional post-ictus (19).

Nuestros hallazgos pueden ser explicados por la importante activación del sistema inmune que genera el ictus debido a la afección de la barrera hematoencefálica y la consecuente migración de neutrófilos al cerebro. A mayor cantidad de neutrófilos mayor potencial de inducción del daño epitelial por varias enzimas proteolíticas, especies reactivas de oxígeno y numerosos mediadores inflamatorios (32,33).. Además, se han asociado con la liberación de MMP9 (matrix metaloproteínasa-9) (34,35), la cual desencadenaría el proceso inflamatorio (36,37), con una consecuente disrupción de la barrera hematoencefálica, la hemorragia intracraneal hemorrágica y la muerte (38,39).

Conociendo que el ictus es una de las principales causas de muerte y discapacidad en todo el mundo (40), la relevancia clínica de nuestros hallazgos se sustentan en el hecho de poder tener un marcador con rendimiento regular a aceptable para poder identificar tempranamente a los pacientes con ictus agudo con mayor riesgo de morir. En otras palabras, el RNL podría ser útil para estratificar el riesgo de estos pacientes al momento de admisión por emergencia.

Es importante mencionar que una de las ventajas que tiene este marcador es su bajo costo y practicidad, pues se obtiene de un hemograma completo que se realiza a todo paciente que ingresa por emergencia. Así mismo, la potencial identificación de los pacientes con mayor riesgo, podría servir para directa o indirectamente hacer un uso más eficiente de los recursos, pudiendo evitar hospitalizaciones o intervenciones innecesarias en pacientes de bajo riesgo. De manera complementaria, el evidenciar pacientes que presenten niveles elevados del RNL, considerando el punto de corte reportado, podría servir para guiar las decisiones clínicas hacia tratamientos más agresivos o un control más estricto por parte del médico tratante.

Limitaciones

Algunas limitaciones deben ser consideradas. Primero, el diseño de cohorte retrospectiva y la falta de aleatorización expone un potencial sesgo de selección, aunque para el presente estudio se intentó abarcar a la totalidad de población que cumplieron los criterios de selección y se atendieron en el período de tiempo indicado. Segundo, al ser un estudio retrospectivo, los datos analizados no fueron registrados por los autores en las historias clínicas, lo que puede estar relacionado a un potencial sesgo de información. Sin embargo, al ser un hospital del tercer nivel de atención, se esperaría que el registro de datos clínicos sea el más adecuado posible. Tercero, el estudio fue realizado en un solo centro hospitalario, por lo que la extrapolación de nuestros resultados es únicamente aplicable a individuos con similares características a las de los pacientes de nuestro estudio. Sin embargo, es importante mencionar que el manejo especializado de este tipo de pacientes se da justamente en los hospitales del tercer nivel. Cuarto, a pesar de que el estudio incluyó un set de variables para el ajuste, es posible que exista un sesgo de confusión no medida debido a la no consideración de algunas variables que influyan en la relación entre los valores de los marcadores evaluados y la mortalidad, pudiendo sesgar la asociación de variables; creando una asociación espuria. Quinto, debido a la muestra limitada, en nuestra población no se discriminó el tratamiento que recibió el paciente (ej. trombectomía o trombólisis), por lo que se recomienda que futuros estudios consideren hacer análisis estratificados considerando el tratamiento recibido.

IV. CONCLUSIONES

El ratio neutrófilos/linfocitos tiene un rendimiento pronóstico aceptable para mortalidad en pacientes con ictus agudo. Además, al ser de bajo costo y parte de un examen habitual como el hemograma completo, puede ser de utilidad para estratificar el riesgo de los pacientes y considerar alternativas de atención y manejo. En cambio, nuestros resultados indican que el ratio plaquetas/linfocitos puede no ser un marcador útil para pronosticar mortalidad en pacientes con ictus agudo.

El mejor punto de corte que define la mortalidad en pacientes con ictus agudo para el ratio neutrófilos/linfocitos fue 7,88; mientras que para el ratio plaquetas/linfocitos fue 219,46.

V. RECOMENDACIONES

Se requieren más estudios experimentales para dilucidar mejor los mecanismos fisiopatológicos subyacentes al papel del RNL en pacientes con ictus agudo; se sugiere realizar más estudios al respecto que permitan estratificar el riesgo de los pacientes y considerar nuevas estrategias de manejo para pacientes con ictus agudo.

A pesar que nuestros resultados sugieren que el RPL podría no ser un marcador útil para mortalidad en pacientes con ictus agudo; futuros estudios deben tener en cuenta si su variación a lo largo del tiempo puede ser útil para el pronóstico de la mortalidad en pacientes con ictus agudo.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388(10046):761-75.
2. Avezum Á, Costa-Filho FF, Pieri A, Martins SO, Marin-Neto JA. Stroke in Latin America: Burden of Disease and Opportunities for Prevention. *Glob Heart*. 2015;10(4):323-31.
3. Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, Roth GA, Johnson CO, Wang Y. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. *Stroke*. 2020;51(8):2418-27.
4. Lv Y, Sun Q, Li J, Zhang W, He Y, Zhou Y. Disability Status and Its Influencing Factors Among Stroke Patients in Northeast China: A 3-Year Follow-Up Study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021;17:2567-73.
5. Bernabé-Ortiz A, Carrillo-Larco RM, Bernabé-Ortiz A, Carrillo-Larco RM. Tasa de incidencia del accidente cerebrovascular en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2021;38(3):399-405.
6. Lazo-Porras M, Bernabe-Ortiz A, Gilman RH, Checkley W, Smeeth L, Miranda JJ. Population-based stroke incidence estimates in Peru: Exploratory results from the CRONICAS cohort study. *Lancet Reg Health Am*. 2022;5:100083.
7. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Boletín Epidemiológico. Lima, Perú: INCN; 2022. Available: <https://www.incn.gob.pe/wp-content/uploads/2022/07/BOLET%C3%8DN-EPIDEMIOLOGICO-8.pdf>.
8. Hill VA, Towfighi A. Modifiable Risk Factors for Stroke and Strategies for Stroke Prevention. *Semin Neurol*. junio de 2017;37(3):237-58.
9. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*. 2017;120(3):472-95.

10. Saenger AK, Christenson RH. Stroke biomarkers: progress and challenges for diagnosis, prognosis, differentiation, and treatment. *Clin Chem*. 2010;56(1):21-33.
11. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *The Lancet*. 2010;375(9709):132-40.
12. Fan J, Song Y, Wang Y, Hui R, Zhang W. Dietary Glycemic Index, Glycemic Load, and Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Stroke Mortality: A Systematic Review with Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2012;7(12):e52182.
13. Chen C, Gu L, Chen L, Hu W, Feng X, Qiu F, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as Potential Predictors of Prognosis in Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol*. 2020;11:525621.
14. Song SY, Zhao XX, Rajah G, Hua C, Kang RJ, Han YP, et al. Clinical Significance of Baseline Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients With Ischemic Stroke or Hemorrhagic Stroke: An Updated Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2019;10:1032.
15. Yan YK, Huang H, Li DP, Ai ZY, Li X, Sun Z. Prognostic value of the platelet-to-lymphocyte ratio for outcomes of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(21):6529-38.
16. Camargo ECS, Bacheschi LA, Massaro AR. Stroke in Latin America. *Neuroimaging Clin N Am*. 2005;15(2):283-96, x.
17. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol*. 2016;15(9):913-24.
18. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):795-820.

19. Semerano A, Strambo D, Martino G, Comi G, Filippi M, Roveri L, et al. Leukocyte Counts and Ratios Are Predictive of Stroke Outcome and Hemorrhagic Complications Independently of Infections. *Front Neurol.* 2020;11:201.
20. Castañeda-Guarderas A, Beltrán-Ale G, Casma-Bustamante R, Ruíz-Grosso P, Málaga G. Registro de pacientes con accidente cerebro vascular en un hospital público del Perú, 2000-2009. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2011;28(4):623-7.
21. Eren F, Demir A, Eren G. The Platelet/Lymphocyte Ratio in Patients with Ischemic Stroke Treated with Intravenous Thrombolysis and Its Relationship with Mortality, Disability, and Prognosis. *İstanbul Med J.* 2021;22(2):161-7.
22. Li J, Chen Q, Luo X, Hong J, Pan K, Lin X, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Positively Correlates to Age in Healthy Population. *J Clin Lab Anal.* 2015;29(6):437-43.
23. Lin BD, Hottenga JJ, Abdellaoui A, Dolan CV, de Geus EJC, Kluff C, et al. Causes of variation in the neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios: a twin-family study. *Biomark Med.* 2016;10(10):1061-72.
24. Wu L, Zou S, Wang C, Tan X, Yu M. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in Chinese Han population from Chaoshan region in South China. *BMC Cardiovasc Disord.* 2019;19(1):125.
25. Wang H, Hu Y, Geng Y, Wu H, Chu Y, Liu R, et al. The relationship between neutrophil to lymphocyte ratio and artery stiffness in subtypes of hypertension. *J Clin Hypertens.* 2017;19(8):780-5.
26. Ertaş G, Sönmez O, Turfan M, Kul S, Erdoğan E, Tasal A, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio is associated with thromboembolic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Neurol Sci.* 2013;324(1-2):49-52.
27. Mertoglu C, Gunay M. Neutrophil-Lymphocyte ratio and Platelet-Lymphocyte ratio as useful predictive markers of prediabetes and diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2017;11 Suppl 1:S127-31.

28. Tokgoz S, Keskin S, Kayrak M, Seyithanoglu A, Ogmegul A. Is neutrophil/lymphocyte ratio predict to short-term mortality in acute cerebral infarct independently from infarct volume? *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* septiembre de 2014;23(8):2163-8.
29. Brooks SD, Spears C, Cummings C, VanGilder RL, Stinehart KR, Gutmann L, et al. Admission neutrophil-lymphocyte ratio predicts 90 day outcome after endovascular stroke therapy. *J Neurointerventional Surg.* 2014;6(8):578-83.
30. Maestrini I, Strbian D, Gautier S, Haapaniemi E, Moulin S, Sairanen T, et al. Higher neutrophil counts before thrombolysis for cerebral ischemia predict worse outcomes. *Neurology.* 2015;85(16):1408-16.
31. Guo Z, Yu S, Xiao L, Chen X, Ye R, Zheng P, et al. Dynamic change of neutrophil to lymphocyte ratio and hemorrhagic transformation after thrombolysis in stroke. *J Neuroinflammation.* 2016;13(1):199.
32. Anrather J, Iadecola C. Inflammation and Stroke: An Overview. *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* 2016;13(4):661-70.
33. Chen R, Zhang X, Gu L, Zhu H, Zhong Y, Ye Y, et al. New Insight Into Neutrophils: A Potential Therapeutic Target for Cerebral Ischemia. *Front Immunol.* 2021;12:692061.
34. Chou SHY, Feske SK, Simmons SL, Konigsberg RGJ, Orzell SC, Marckmann A, et al. Elevated peripheral neutrophils and matrix metalloproteinase 9 as biomarkers of functional outcome following subarachnoid hemorrhage. *Transl Stroke Res.* de 2011;2(4):600-7.
35. Rosell A, Cuadrado E, Ortega-Aznar A, Hernández-Guillamon M, Lo EH, Montaner J. MMP-9-positive neutrophil infiltration is associated to blood-brain barrier breakdown and basal lamina type IV collagen degradation during hemorrhagic transformation after human ischemic stroke. *Stroke.* 2008;39(4):1121-6.

36. Castellanos M, Leira R, Serena J, Pumar JM, Lizasoain I, Castillo J, et al. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34(1):40-6.
37. Montaner J, Molina CA, Monasterio J, Abilleira S, Arenillas JF, Ribó M, et al. Matrix Metalloproteinase-9 Pretreatment Level Predicts Intracranial Hemorrhagic Complications After Thrombolysis in Human Stroke. *Circulation*. 2003;107(4):598-603.
38. Abdelnaseer MM, Elfauomy NM, Esmail EH, Kamal MM, Elsayy EH. Matrix Metalloproteinase-9 and Recovery of Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(4):733-40.
39. Zhong C, Yang J, Xu T, Xu T, Peng Y, Wang A, et al. Serum matrix metalloproteinase-9 levels and prognosis of acute ischemic stroke. *Neurology*. 2017;89(8):805-12.
40. Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins S, Sacco RL, Hacke W, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int J Stroke*. 2022;17(1):18-29.

ANEXOS

Anexo 1. Aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres



La Molina, 18 de abril de 2023

Oficio No. 452 - 2023 - CIEI-FMH- USMP

Señor
Renato Fabrizio Caceda Samamé
Alumno de pregrado
Facultad de Medicina Humana
Universidad de San Martín de Porres
Presente

Ref. Plan de Tesis Rendimiento pronóstico de dos marcadores del hemograma y mortalidad en pacientes con ictus agudo en un Hospital de Lambayeque.

De mi consideración:

Es grato expresarle mi cordial saludo y en atención a la solicitud de **Milagros del Rocío Vela Salazar y Renato Fabrizio Caceda Samamé** alumnos de pregrado informarles que, en cumplimiento de las buenas prácticas clínicas y la legislación peruana vigente en materia de investigación científica en el campo de la salud, el Comité de mi presidencia, **sesión del 17 de abril evaluó y aprobó la enmienda del siguiente documento:**

- **Plan de Tesis: Rendimiento pronóstico de dos marcadores del hemograma y mortalidad en pacientes con ictus agudo en un Hospital de Lambayeque.**

Es cuanto informo a usted para su conocimiento y fines que correspondan.

Atentamente,



Dr. Amador Vargas Guerra
Presidente
Comité Institucional de Ética en Investigación
de la Facultad de Medicina Humana de la
Universidad de San Martín de Porres

AVG/ABZ/ach

Anexo 2. Aprobación del Comité de Ética en Investigación del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo



Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo
Red Prestacional Lambayeque
Comité Institucional de Ética en Investigación

"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia"

NOTA N° 117 - CIEI-GRALA " JAV"-ESSALUD-2021
Chiclayo, 24 de Setiembre del 2021

Srta. y Sr.
VELA SALAZAR, Milagros del Rocío
CÁCEDA SAMAMÉ, Renato Fabrizio
Presente.-

La presente es para saludarlos cordialmente y en atención a solicitud presentada de modificación de título de tesis, informo a ustedes que, en revisión expedita el proyecto de investigación señalado a continuación fue **APROBADO**:

- **Título del Estudio:** "RENDIMIENTO PRONÓSTICO DE DOS MARCADORES DEL HEMOGRAMA Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON ICTUS AGUDO EN UN HOSPITAL DE LAMBAYEQUE"
- **Investigador (es):** CÁCEDA SAMAMÉ, Renato Fabrizio
VELA SALAZAR, Milagros del Rocío
- **Asesor (es):** Dr. SOTO CÁCERES, Victor
- **Institución:** UNIVERSIDAD PARTICULAR SAN MARTIN DE PORRES. FILIAL NORTE. FACULTAD DE MEDICINA

Los documentos que se revisaron y aprobaron:

- Protocolo de Investigación
- Consentimiento informado
- Ficha de datos
- Solicitud S/N de Investigadores donde solicitan la modificación de título de tesis (Esta modificación se realiza debido a que se ajusta mejor a los objetivos específicos de la tesis que no incluyen todos los parámetros hematológicos).

Es importante indicar que el proyecto titulado "**Asociación entre hemograma y mortalidad en pacientes con ictus agudo en un hospital de Lambayeque Mayo 2020 - Junio 2021**" fue modificado por "RENDIMIENTO PRONÓSTICO DE DOS MARCADORES DEL HEMOGRAMA Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON ICTUS AGUDO EN UN HOSPITAL DE LAMBAYEQUE"

Para la aprobación se ha considerado el cumplimiento de pautas éticas en investigación, incluyendo el balance beneficio/riesgo, confidencialidad de los datos y otros. Cualquier enmienda en los objetivos secundarios, metodología y aspectos éticos debe ser solicitada a este comité.

El periodo de vigencia de la presente aprobación será de **03 meses**; desde el 24 de Setiembre hasta el 24 de Diciembre del 2021, debiendo solicitar la renovación con 30 días de anticipación.

Lo que informo a ustedes para su conocimiento y fines que el caso amerite.
Atentamente,

STV/cva
Adjunto: Certificado de Aprobación Ética N° 43

NIT	7550	2021	53
-----	------	------	----

Dr. Sylvia Tello Vera
PRESIDENTE TITULAR
COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
RED ASISTENCIAL LAMBAYEQUE - JAV
EsSalud