

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE MEDICINA HUMANA



**ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO ELEVADO COMO FACTOR
PRONÓSTICO DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA CARDIACA DESCOMPENSADA. HOSPITAL
MARÍA AUXILIADORA. LIMA.**

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTOR : JUAN ANTONIO HERRERA REMIGIO

ASESOR : Dr. BECKER CILLIANI AGUIRRE

Trujillo-Perú

2016

MIEMBROS DEL JURADO

PRESIDENTE : DR. ROOMEL ARANGURI VERA

SECRETARIO : DR. LUIS SANCHEZ BARDALES

VOCAL : DR. VICTOR BARDALES ZUTA

ASESOR:

Dr. BECKER CILLIANI AGUIRRE

DEDICATORIA

A **DIOS**; quien supo guiarme por el buen camino, darme fuerza para seguir adelante y no desmayar en los problemas que se presentaban, enseñándome a encarar las adversidades sin perder nunca la dignidad ni desfallecer en el intento.

A mis queridos padres: **ROSA Y JUAN**; mi fuente de inspiración personal, por su bondad y sacrificio; por su incondicional confianza y apoyo, para seguir mis metas, alcanzar mis objetivos y hacer de mí una mejor persona.

A mis hermanas: **SILVIA Y NORMA**, por fomentar en mí, ejemplos de superación y el anhelo del triunfo en la vida.

AGRADECIMIENTO

A Dios, mi padre eterno, por guiar cada uno de mis pasos y por todas y cada una de sus bendiciones derramadas sobre mí.

A mis padres; pilares fundamentales en mi vida, siempre estuvieron esforzándose por hacer de mí una profesional, una persona responsable, llena de valores y humanidad. No puedo dejar pasar esta oportunidad, sin decirles que los amo.

Al Dr. Becker Cilliani Aguirre, asesor del presente trabajo, por su apoyo y motivación para la elaboración de esta tesis.

A los maestros de esta Escuela Profesional, por su tiempo compartido y por impulsar el desarrollo de nuestra formación profesional.

A mis hermanas Silvia, Norma, por su cariño y ejemplo, y porque siempre estuvieron presentes en los buenos y malos momentos, a pesar de la distancia que nos separaba.

Y a todos los que nunca dudaron que este día llegaría: a mis tíos, primos y amigos, que de manera especial influyeron de manera positiva en mí, por ser proveedores de fuerza, voluntad, de ganas de seguir y salir adelante, sin importar cuán dura sea la meta.

Juan Antonio Herrera Remigio

TABLA DE CONTENIDOS

PAGINAS PRELIMINARES	
PORTADA	
PAGINA DE DEDICATORIA	
PAGINA DE AGRADECIMIENTOS	
TABLA DE CONTENIDOS	
RESUMEN	
ABSTRACT	
I INTRODUCCION	9
1.1 Marco Teorico.....	9
1.2 Antecedentes.....	11
1.3 Justificacion.....	13
1.4 Problema.....	14
1.5 Hipotesis: Nula y Alternativa.....	14
1.6 Objetivos: Generales y Especificos.....	14
II MATERIAL Y METODOS	16
2.1 Poblacion de estudio.....	16
2.2 criterios de selección: Inclusión y Exclusión.....	16
2.3 Muestra: Unidad de Análisis, Muestreo.....	17
2.4 Diseño del estudio.....	20
2.5 Variables y Operacionalización de Variables.....	21
2.6 Procedimiento.....	22
2.7 Procedimiento y análisis estadístico.....	23
2.8 Consideraciones éticas.....	24
III RESULTADOS	25
IV DISCUSION	33
V CONCLUSIONES	36
VI RECOMENDACIONES	37
VII REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	38
VIII ANEXOS	43

RESUMEN

Objetivo: Determinar si el Índice neutrófilo linfocito elevado factor pronóstico de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada en el Hospital María Auxiliadora.

Material y Métodos: Se llevó a cabo un estudio de tipo analítico, observacional, retrospectivo, de casos y controles. La población de estudio estuvo constituida por 138 pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada; quienes se dividieron en 2 grupos: fallecidos y sobrevivientes.

Resultados: La frecuencia de índice neutrófilo linfocito elevado en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada fallecidos y sobrevivientes fue de 35% y 18% respectivamente. El índice neutrófilo linfocito elevado es factor pronóstico de mortalidad en insuficiencia cardiaca descompensada con un Odds ratio de 2.35 el cual fue significativo. El promedio de índice neutrofilo linfocito fue significativamente superior en los pacientes fallecidos en comparacion con los sobrevivientes ($p < 0.05$).

Conclusiones: El Índice neutrófilo linfocito elevado factor pronóstico de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada en el Hospital María Auxiliadora.

Palabras Clave: Índice neutrófilo linfocito, factor pronóstico, mortalidad, insuficiencia cardiaca.

ABSTRACT

Objective: To determine whether neutrophil lymphocyte index higher predictor of mortality in patients with decompensated heart failure in the Maria Auxiliadora Hospital.

Material and Methods: An analytical study, observational, retrospective, case-control type is carried out. The study population consisted of 138 patients with decompensated heart failure; who they were divided into 2 groups: deceased and survivors.

Results: The high frequency index neutrophil lymphocyte death in patients with decompensated heart failure and surviving was 35 % and 18% respectively. The high neutrophil lymphocyte ratio is a predictor of mortality in decompensated heart failure with an odds ratio of 2.35 which was significant. The average neutrophil lymphocyte ratio was significantly higher in death patients compared with survivors ($p < 0.05$).

Conclusions: The index increased neutrophil lymphocyte predictor of mortality in patients with decompensated heart failure in the Maria Auxiliadora Hospital.

Keywords: Neutrophil lymphocyte ratio, prognostic factor, mortality, heart failure.

I. INTRODUCCION:

1.1 Marco teórico:

La insuficiencia cardíaca (IC); es definida como el síndrome clínico en el cual una alteración estructural o funcional del corazón lleva a la incapacidad del corazón de eyectar y/o manejar sangre dentro de valores de presión fisiológicos, causando limitación funcional y necesitando intervención terapéutica inmediata^{1,2}.

Este cuadro puede presentarse de forma aguda o como exacerbación de cuadros crónicos, pudiendo ser así clasificado para facilitar la nomenclatura e integrar los objetivos terapéuticos específicos de cada tipo de presentación clínica^{3,4}.

Es una enfermedad de prevalencia e incidencia elevada en prácticamente todo el mundo. En los Estados Unidos, son diagnosticados anualmente cerca de 400.000 nuevos casos. La incidencia de IC aumenta progresivamente en ambos sexos de acuerdo con la edad, alcanzando más de 10 casos nuevos anuales por 1.000 septuagenarios y 25 casos nuevos anuales por 1.000 octogenarios. La mortalidad en 1 año se aproxima al 20%, estimándose que después del diagnóstico menos de 15% de los pacientes estarán vivos en 8-12 años^{5,6}.

Puede manifestarse como enfermedad crónica estable o descompensada, la forma descompensada puede ser de reciente comienzo (aguda), o como estabilización (descompensación) de un cuadro crónico o estar persistente en una forma refractaria^{7,8,9}.

La fisiopatología parte de un daño miocárdico primario que genera disfunción ventricular. Esta disfunción ventricular detona mecanismos adaptativos asociados a la activación neurohumoral, generando alteraciones en la forma y eficiencia mecánica del corazón (remodelado ventricular) y alteraciones periféricas circulatorias, habiendo también daños secundarios debidos al aumento del estrés oxidativo, inflamación y muerte celular (apoptosis)^{10,11,12}.

Los disturbios hemodinámicos inicialmente desencadenados se asocian a alteraciones sistémicas neurohumorales (sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema simpático, pépticos vasomotores como endotelina-1 y óxido nítrico), con repercusiones a nivel tisular cardíaco donde la acción de estos factores llevan a la apoptosis de miocitos y alteraciones en la estructura cardíaca^{13,14}.

El paciente con ICD se presenta habitualmente con disnea y/o signos de hipoperfusión periférica y/o de congestión de diversas magnitudes. La evaluación inicial debe determinar si es una IC aguda secundaria a daño miocárdico reciente o crónica descompensada^{15,16,17}.

La radiografía de tórax auxilia en la identificación de cardiomegalia, congestión pulmonar y enfermedades asociadas. El electrocardiograma es útil en la identificación de cardiopatía isquémica así como en la evaluación de arritmias asociadas. El ecocardiograma con Doppler es uno de los principales métodos no invasivos, pues define la presencia de disfunción sistólica, diastólica o ambas, compromiso ventricular izquierdo y/o derecho, lesiones valvulares y alteraciones de contractilidad segmentaria^{18,19}.

Los pacientes portadores de una IC crónica descompensada requieren oxigenoterapia y a la terapéutica farmacológica con diuréticos y vasodilatadores intravenosos; los pacientes con IC aguda y aquellos con IC refractaria son de manipulación compleja, alto costo y/o necesitan un abordaje especializado con inotrópicos y/o vasodilatadores, monitoreo hemodinámico invasivo, dispositivos de circulación asistida, hemofiltración/diálisis, soporte ventilatorio, cirugía cardíaca y equipo especializado de alta tecnología^{20,21,22}.

El recuento diferencial de leucocitos realizado por los aparatos automatizados, especialmente los de las últimas generaciones, determina cinco poblaciones: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos y monocitos; y reporta “alarmas” cuando las células nucleadas, como otras células blancas o los eritroblastos, no son clasificables dentro de los cinco grupos antes citados^{23,24}.

El índice neutrófilo/linfocito (INL) refleja el grado de activación de la cascada inflamatoria en el paciente. Estudios previos han evidenciado que los leucocitos, neutrófilos, y linfocitos desempeñan un papel en la respuesta inflamatoria periférica y el proceso aterosclerótico. Ensayos clínicos sugieren que un mayor recuento de algunos subtipos de leucocitos, así como valores elevados de INL tienen poder predictivo en el pronóstico, gravedad y mortalidad en enfermedades cardiovasculares^{25,26,27}.

Los productos de los neutrófilos tales como las citoquinas pro inflamatorias (como por ejemplo el factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina-1); son capaces de modular la función cardíaca, la función vascular periférica y el rendimiento del ejercicio a través de una serie de mecanismos, incluyendo la producción de radicales libres de oxígeno y apoptosis^{28,29}.

Los linfocitos desempeñan un papel importante en la homeostasis mediante la modulación fenotipos de células mononucleares y la inducción de inhibidores tisulares de la expresión de la metaloproteinasa-1. La linfopenia se ha observado con frecuencia en condiciones de estrés como consecuencia de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal; lo cual conduce a la secreción de cortisol; hormona que condiciona una disminución en la concentración relativa de los linfocitos^{30,31,32}.

1.2 Antecedentes:

Uthamalingam S, et al (Arabia, 2011); desarrollaron un estudio con la finalidad de precisar la utilidad del índice neutrófilo en relación al pronóstico de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada por medio de un diseño de casos y controles retrospectivo en el que se incluyeron a 1212 pacientes y en quienes la frecuencia de mortalidad fue de 23.4%; los pacientes fueron distribuidos según los valores del índice neutrófilo linfocito en tres grupos; observando que la frecuencia de mortalidad fue de 32.8%; 23.2% y 14.2% en los

rangos alto medio y bajo del índice respectivamente; siendo los odds ratios para la categoría índice alto fue : OR: 2.23, IC 95% 1.63 a 3.02, $p < 0.001$); para la categoría índice medio OR: 1.62, IC 95% 1.16 a 2.23, $p = 0.001$); así mismo se asocia de manera significativa con el reingreso hospitalario de estos pacientes ($p < 0.05$)³³.

Turfan M, et al (Brasil, 2014); desarrollaron una investigación con la finalidad de precisar la asociación del índice neutrófilo linfocito elevado en relación a la predicción de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca descompensada, a través de un diseño de casos y controles retrospectivo; para lo cual se incluyeron a 167 pacientes con insuficiencia sistólica; siendo la mortalidad de 34%, encontrando que el índice neutrófilo linfocito es un factor predictor de mortalidad en este grupo de pacientes (OR 1.156; IC 95% 1.001 - 1.334, $p=0.048$)³⁴.

Tasal A, et al (Turquía, 2014); llevaron a cabo una investigación con el objeto de precisar la utilidad del índice neutrófilo linfocito en relación al pronóstico de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca descompensada, por medio de un diseño de casos y controles retrospectivo; para lo cual se incluyeron a 553 pacientes con fracción de eyección menor a 35%; siendo la mortalidad de 21%; encontrando que el índice neutrófilo mayor de 5.5, se asoció de manera significativa con mortalidad a corto plazo (OR: 1.310, IC 95% : 1.158 a 1.483, $p < 0.001$); siendo la exactitud pronostica de este marcador de 74%³⁵.

Cakıcı M, et al (Turquía, 2014); desarrollaron una investigación con la finalidad de precisar la utilidad del índice neutrófilo linfocito como predictor de incapacidad funcional en pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca descompensada, por medio de un estudio de casos y controles retrospectivo en el que se incluyeron a 94 pacientes; valorando como desenlaces de interés a la fracción de eyección ventricular, los niveles de péptido natriuretico atrial y presión arterial pulmonar; observando que el índice neutrófilo linfocito mayor de 3 se relacionó con incapacidad funcional en este contexto patológico específico (OR=3.085, IC 95% 1.520 a 6.260, $p=0.002$)³⁶.

Durmus E, et al (Portugal, 2015); desarrollaron una investigación con el objetivo de precisar la utilidad del índice neutrófilo linfocito en relación con la predicción de insuficiencia cardíaca congestiva, por medio de un diseño de casos y controles retrospectiva en el que se incluyeron a 96 pacientes; 56 con insuficiencia cardíaca y 40 sin esta condición; observando que el promedio del índice fue significativamente superior en el grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca ($p < 0.05$); se observó una correlación negativa entre el valor del índice y la fracción de eyección ventricular ($r: -0.409, p < 0.001$), el mejor punto de corte del índice para la predicción de mortalidad fue de 4.1; observando que la frecuencia de índice neutrófilo linfocito elevado fue de 72% en el grupo de fallecidos y de solo 38% en el grupo de controles ($p < 0.05$); diferencia que fue significativa³⁷.

1.3 Justificación:

Tomando en cuenta que la insuficiencia cardíaca es un síndrome cuya prevalencia e incidencia se hace paulatinamente creciente; es por lo tanto inevitable la carga de morbimortalidad que es registrada en estos pacientes durante sus periodos de descompensación; en este sentido la determinación y análisis de las condiciones que puedan predecir una evolución desfavorable en este tipo de pacientes resulta de constante interés y más aún cuando estas puedan reunir ciertas características fundamentales para su aplicabilidad en la práctica clínica diaria como por ejemplo su simplicidad en la determinación, acceso universal y fácil interpretación, en este sentido el índice neutrófilo linfocito reúne estas características y su utilización permitiría seleccionar a aquellos pacientes con riesgo potencial de evolución fatal con la finalidad de aplicarles una estrategia de vigilancia y monitoreo para detectar y modificar su historia natural en los pacientes más vulnerables; considerando por otro lado la escasez de investigaciones actuales en nuestra región al respecto es que nos planteamos la siguiente interrogante.

1.4 Planteamiento del problema:

¿Es el Índice neutrófilo linfocito elevado factor asociado a mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada en el Hospital María Auxiliadora?

1.5 Hipótesis:

Ho:

El Índice neutrófilo linfocito elevado no es factor pronóstico de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada en el Hospital María Auxiliadora.

Ha:

El Índice neutrófilo linfocito elevado es factor pronóstico de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada en el Hospital María Auxiliadora.

1.6 Objetivos:

General:

- Determinar si el Índice neutrófilo linfocito elevado factor pronóstico de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada en el Hospital María Auxiliadora.

Específicos:

- Determinar la frecuencia de Índice neutrófilo linfocito elevado en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada fallecidos y sobrevivientes.
- Comparar la frecuencia de Índice neutrófilo linfocito elevado entre pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada fallecidos y sobrevivientes.
- Contrastar el promedio del Índice neutrófilo linfocito elevado entre pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada fallecidos y sobrevivientes.

II. MATERIAL Y MÉTODO:

2.1 Población de estudio:

Población Universo: Pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada atendidos en el Hospital María Auxiliadora durante el período Enero 2011 – Diciembre 2015.

Poblaciones de Estudio: Pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada atendidos en el Hospital María Auxiliadora durante el período Enero 2011 – Diciembre 2015 y que cumplieron con los siguientes criterios de selección.

2.2 Criterios de selección:

Criterios de inclusión (Casos):

Pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca descompensada, fallecidos, de ambos sexos, mayores de 15 años en cuyas historias clínicas tengan la información pertinente para determinar el índice predictor en estudio.

Criterios de inclusión (Controles):

Pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca descompensada sobrevivientes, de ambos sexos, mayores de 15 años, en cuyas historias clínicas tengan la información pertinente para determinar el índice predictor en estudio.

Criterios de exclusión (Ambos Grupos):

Pacientes con aplasia medular, con diagnóstico previo de neutropenia, con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia adquirida, con diagnóstico de leucemia y que presenten patología aguda intercurrente como: síndrome coronario agudo, hemorragia digestiva alta, insuficiencia respiratoria aguda, edema agudo de pulmón, insuficiencia renal aguda.

2.3 Muestra:

Unidad de Análisis: Estuvo constituido por cada paciente con insuficiencia cardiaca descompensada atendido en el Hospital María Auxiliadora durante el período Enero 2011 – Diciembre 2015 y que cumplieron con los criterios de selección.

Unidad de Muestreo: Estuvo constituido por la historia clínica de cada paciente con insuficiencia cardiaca descompensada atendido en el Hospital María Auxiliadora durante el período Enero 2011 –Diciembre 2015 y que cumplieron con los criterios de selección.

Tamaño Muestral: Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la fórmula estadística para estudios de casos y controles³⁸:

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 P (1 - P) (r + 1)}{d^2 r}$$

Donde:

$$P = \frac{p_2 + r p_1}{1 + r} = \text{promedio ponderado de } p_1 \text{ y } p_2$$

p_1 = Proporción de casos expuestos al factor de riesgo.

p_2 = Proporción de controles expuestos al factor de riesgo.

r = Razón de número de controles por caso

n = Número de casos

d = Valor nulo de las diferencias en proporciones = $p_1 - p_2$

$Z_{\alpha/2} = 1,96$ para $\alpha = 0.05$

$Z_{\beta} = 0,84$ para $\beta = 0.20$

$P_1 = 0.72$ (Ref. 37).

$P_2 = 0.38$ (Ref. 37).

R: 2

Durmus E, et al en Portugal en el 2015 observaron que la frecuencia de índice neutrófilo linfocito elevado fue de 72% en el grupo de fallecidos y de solo 38% en el grupo de controles.

Reemplazando los valores, se tiene:

$$n = 46$$

CASOS (ICC fallecidos) = 46 pacientes

CONTROLES (ICC sobrevivientes) = 92 pacientes.

Tipo de estudio:

El estudio fue analítico, observacional, retrospectivo, de casos y controles.

Notación de Campbel:

P	NR	G1	O1
		G2	O1

P: Población

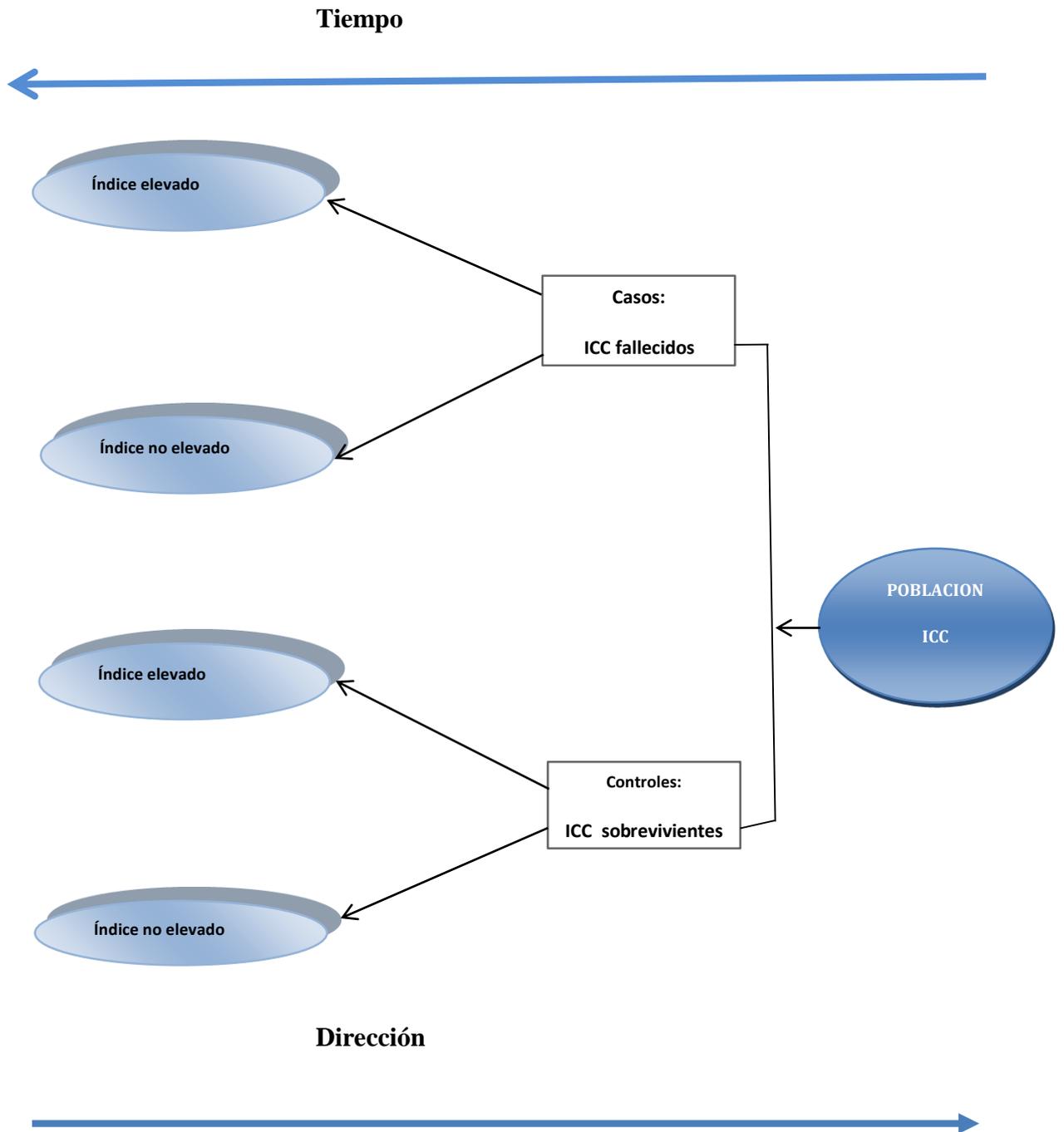
NR: No randomización

G1: Pacientes con ICC fallecidos

G2: Pacientes con ICC sobrevivientes

O1: Índice neutrófilo linfocito elevado

2.4 Diseño específico:



2.5 Variables y operacionalización de variable:

VARIABLE	TIPO	ESCALA	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADORES	INDICES
DEPENDIENTE: Mortalidad en ICC Descompensada	Cualitativa	Nominal	Fallecimiento del paciente durante su estancia intrahospitalaria hasta el momento de su alta	Historia clínica	Si - No
INDEPENDIENTE: Índice neutrófilo linfocito elevado	Cualitativa	Nominal	Se considerara cuando los valores del índice Neutrófilo leucocito sean ≥ 5 en algún momento durante su estancia hospitalaria	Historia clínica	Elevado – no elevado
INTERVINIENTES Edad	Cuantitativa	Ordinal	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Historia clínica	Años

Sexo	Cualitativa	Nominal	Conjunto de características biológicas (anatómicas y fisiológicas)	Historia clínica	Masculino – Femenino
Procedencia	Cualitativa	Nominal	Lugar (área geografía) del que procede el paciente	Historia clínica	Urbano - Rural

2.6 Procedimiento:

Ingresaron al estudio los pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada atendidos en el Hospital María Auxiliadora durante el período Enero 2011 – Diciembre 2015 y que cumplieron con los siguientes criterios de selección; se solicitara la autorización en el departamento académico correspondiente desde donde se obtuvieron los números de historias clínicas para luego proceder a:

1.-Realizar la captación de las historias clínicas de los pacientes según su pertenencia a uno u otro grupo de estudio por muestreo aleatorio simple.

2.-Recoger los datos pertinentes correspondientes a las variables en estudio; las cuales se incorporaran en la hoja de recolección de datos (Anexo 1).

3.-Continuar con el llenado de la hoja de recolección de datos hasta completar los tamaños muestrales en ambos grupos de estudio.

4.-Recoger la información de todas las hojas de recolección de datos con la finalidad de elaborar la base de datos respectiva para proceder a realizar el análisis respectivo.

2.7 Procesamiento y análisis estadístico:

El registro de datos que fueron consignados en las correspondientes hojas de recolección fueron procesados utilizando el paquete estadístico IBM V SPSS 23 los que luego fueron presentados en cuadros de entrada simple y doble, así como en gráficos de relevancia.

Estadística Descriptiva:

Se obtuvieron datos de distribución de frecuencias de las variables cualitativas y medidas de centralización y de dispersión de las variables cuantitativas.

Estadística Analítica:

En el análisis estadístico se hizo uso de la prueba Chi Cuadrado (X^2) para variables cualitativas; y de la prueba de student para variables cuantitativas; las asociaciones fueron consideradas significativas si la posibilidad de equivocarse fue menor al 5% ($p < 0.05$).

Estadígrafo de estudio:

Dado que fue un estudio que evaluó la asociación entre 2 variables a través de un diseño de casos y controles; se obtuvo el odds ratio (OR) que ofreció el índice neutrófilo linfocito elevado en relación a mortalidad en insuficiencia cardiaca descompensada.

Se realizó el cálculo del intervalo de confianza al 95% del estadígrafo correspondiente.

		MORTALIDAD EN ICC	
		SI	NO
INDICE NEUTROFILO ELEVADO	Si	a	b
	No	c	d

$$\text{Odds ratio: } a \times d / c \times b$$

2.8 Consideraciones éticas:

La presente investigación contó con la autorización del comité de Investigación y Ética del Hospital María Auxiliadora y de la Universidad Particular Antenor Orrego. Debido a que fue un estudio de casos y controles en donde solo se recogieron datos clínicos de las historias de los pacientes; se tomó en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11, 12, 14, 15,22 y 23)³⁹ y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA)⁴⁰.

III. RESULTADOS:

TABLA 1

Características de los pacientes incluidos en el estudio en el Hospital María Auxiliadora durante el período Enero 2011 – Diciembre 2015:

Características	Fallecidos (n=46)	Sobrevivientes (n=92)	Significancia
Edad: -Promedio -D. estándar	64.8 14.6	51.2 12.8	T student: 2.68 p<0.05
Sexo: -Masculino -Femenino	26(57%) 20(43%)	59(64%) 33(36%)	Chi cuadrado: 2.56 p>0.05
Procedencia: -Urbano -Rural	39(85%) 6(15%)	86(93%) 4(7%)	Chi cuadrado: 1.48 p>0.05
Clase funcional -III -IV	8(17%) 36(83%)	80 (87%) 12(13%)	Chi cuadrado: 68.4 p<0.05

FUENTE: HOSPITAL MARIA AUXILIADORA –Archivo historias clínicas: 2011-2015

TABLA 2

Frecuencia de Índice neutrófilo linfocito elevado en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada fallecidos en el Hospital María Auxiliadora período 2011 – 2015:

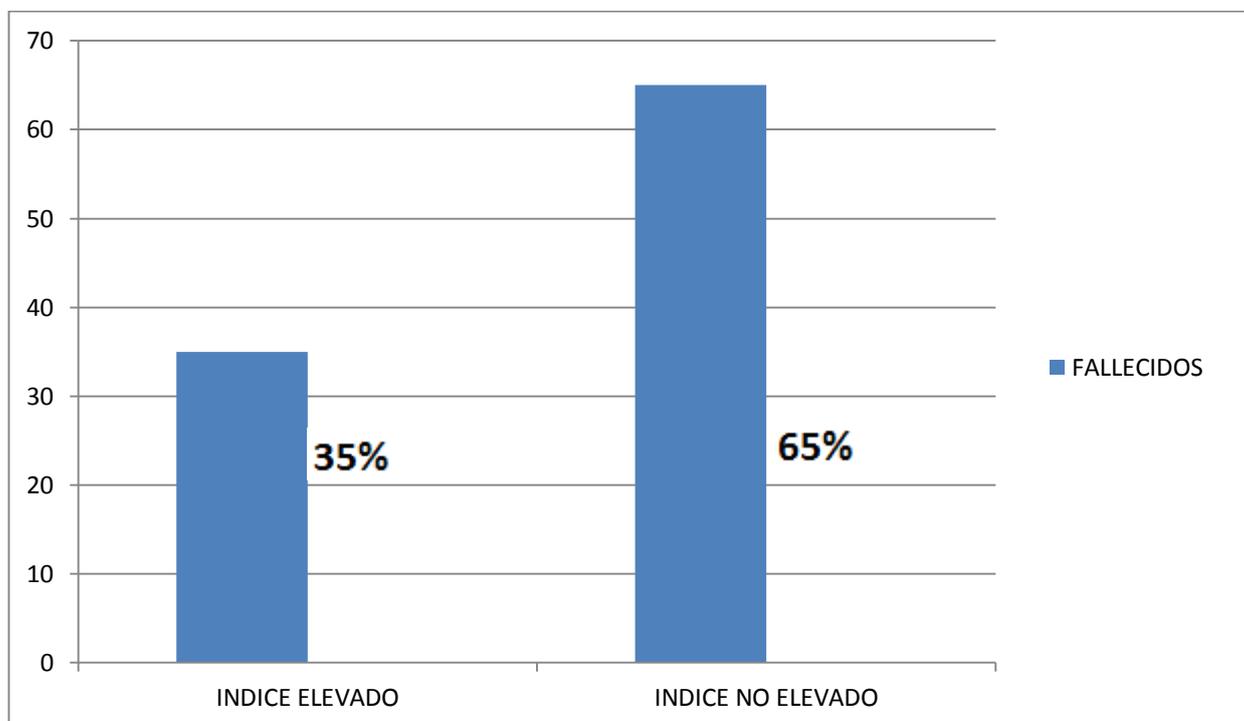
Mortalidad	Índice neutrófilo linfocito elevado		Total
	Si	No	
Si	16 (35%)	30(65%)	46 (100%)

FUENTE: HOSPITAL MARIA AUXILIADORA –Archivo historias clínicas: 2011-2015

La frecuencia de índice neutrófilo linfocito elevado en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada fallecidos fue de $16/46= 35\%$.

GRÁFICO 1

Frecuencia de Índice neutrófilo linfocito elevado en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada fallecidos en el Hospital María Auxiliadora período 2011 – 2015:



FUENTE: HOSPITAL MARIA AUXILIADORA –Archivo historias clínicas: 2011-2015

TABLA 3

Frecuencia de Índice neutrófilo linfocito elevado en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada sobrevivientes en el Hospital María Auxiliadora período 2011 –2015:

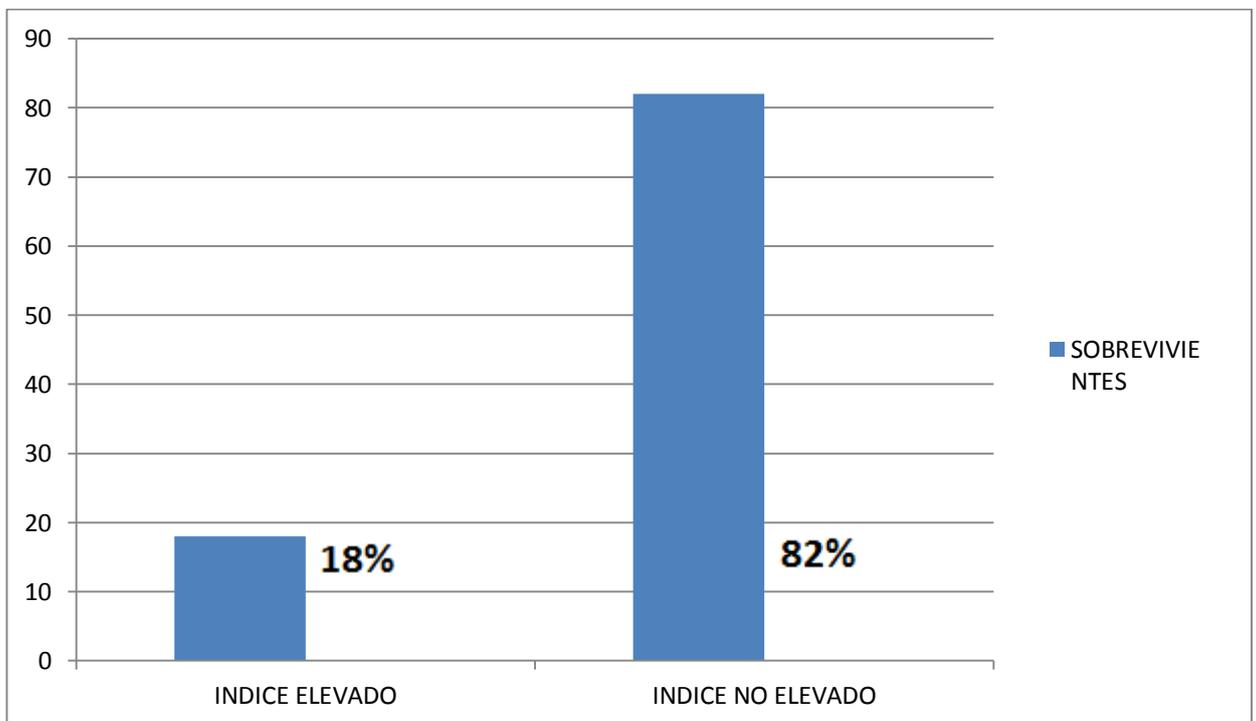
Mortalidad	Índice neutrófilo linfocito elevado		Total
	Si	No	
No	17 (18%)	75(82%)	92 (100%)

FUENTE: HOSPITAL MARIA AUXILIADORA –Archivo historias clínicas: 2011-2015

La frecuencia de índice neutrófilo linfocito elevado en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada fallecidos fue de $17/92= 18\%$.

GRÁFICO 2

Frecuencia de Índice neutrófilo linfocito elevado en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada sobrevivientes en el Hospital María Auxiliadora período 2011 –2015:



FUENTE: HOSPITAL MARIA AUXILIADORA –Archivo historias clínicas: 2011-2015

TABLA 4

Índice neutrófilo linfocito elevado como factor pronóstico de mortalidad en insuficiencia cardiaca descompensada Hospital María Auxiliadora período 2011 – 2015:

Índice neutrófilo linfocito	Mortalidad		Total
	Si	No	
Elevado	16 (35%)	17 (18%)	33
No elevado	30 (65%)	75 (82%)	105
Total	46 (100%)	92 (100%)	138

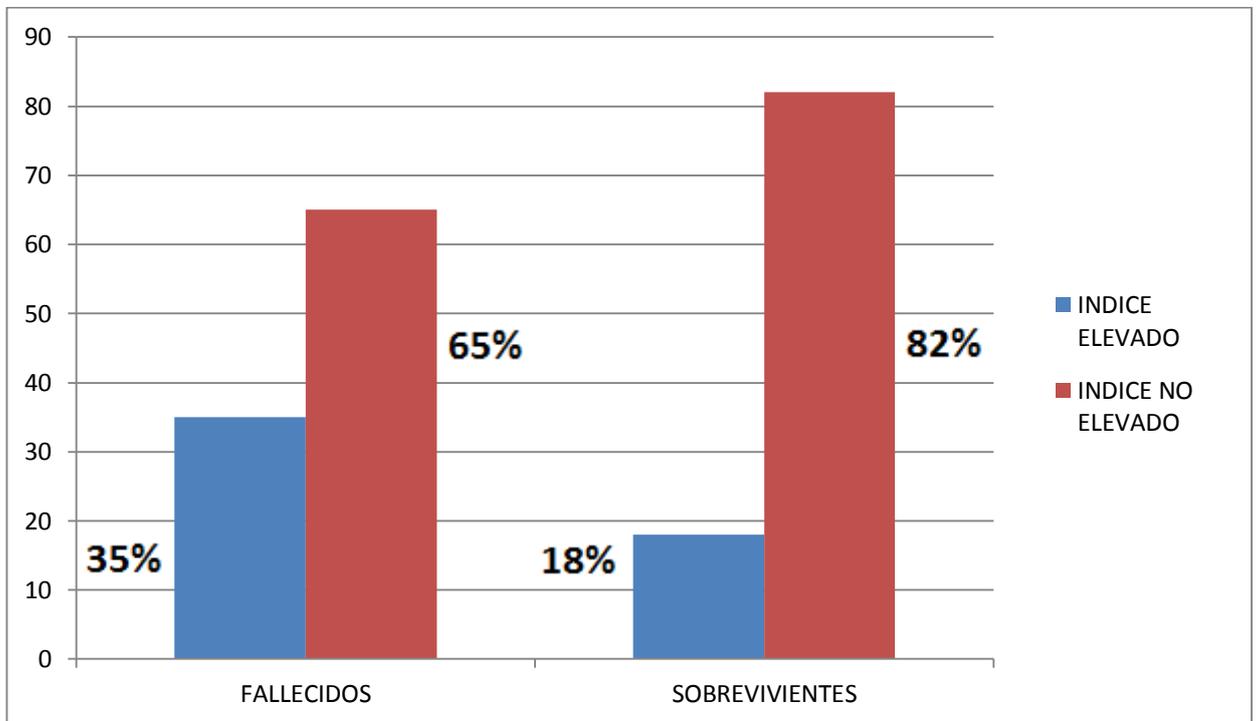
FUENTE: HOSPITAL MARIA AUXILIADORA –Archivo historias clínicas: 2011-2015

- Chi Cuadrado: 4.2
- $p < 0.05$
- Odds ratio: 2.35
- Intervalo de confianza al 95%: (1.36; 4.56)

En el análisis se observa que el índice neutrófilo linfocito elevado se asocia con mortalidad a nivel muestral lo que se traduce en un odds ratio > 1 ; expresa esta mismo riesgo a nivel poblacional lo que se traduce en un intervalo de confianza al 95% > 1 y finalmente expresa significancia de estos riesgos al verificar que la influencia del azar es decir el valor de p es inferior a 0.05; estas 3 condiciones permiten afirmar que esta variable es factor pronóstico de mortalidad.

GRAFICO 3

Índice neutrófilo linfocito elevado como factor pronóstico de mortalidad en insuficiencia cardiaca descompensada Hospital María Auxiliadora período 2011 – 2015:



La frecuencia de indice elevado en el grupo de fallecidos fue de 35% mientras que en el grupo de sobrevivientes fue 18%.

TABLA 05

Comparación de promedios de índice neutrófilo linfocito entre pacientes fallecidos y sobrevivientes en el Hospital María Auxiliadora período 2011 –2015:

Índice neutrófilo linfocito	Mortalidad		T de student	P
	Si (n=46)	No (n=92)		
Promedio	5.1	3.8	2.06	<0.05
Desviación Estándar	2.4	2.1		

FUENTE: HOSPITAL MARIA AUXILIADORA –Archivo historias clínicas: 2011-2015

En este análisis se comparan los promedios de índice neutrófilo linfocito; observando la tendencia muestral de que el grupo con mortalidad tiene un promedio significativamente mayor que el grupo sobreviviente y a través de la prueba t de student se verifica que esta tendencia se proyectara a nivel poblacional.

IV. DISCUSION:

La insuficiencia cardíaca es definida como el síndrome clínico en el cual una alteración estructural o funcional del corazón lleva a la incapacidad del corazón de eyectar y/o manejar sangre dentro de valores de presión fisiológicos, causando limitación funcional¹. Los productos de los neutrófilos tales como las citoquinas pro inflamatorias; son capaces de modular la función cardíaca, la función vascular periférica y el rendimiento del ejercicio^{28,29}. Ensayos clínicos sugieren que un mayor recuento de algunos subtipos de leucocitos, así como valores elevados de INL tienen poder predictivo en el pronóstico, gravedad y mortalidad en enfermedades cardiovasculares^{25,26,27}.

En la tabla 1 se consideraron variables intervinientes de interés como el género y la procedencia; respecto a estas variables no se observaron diferencias significativas entre los pacientes fallecidos y sobrevivientes; por otro lado también se tomaron en cuenta las condiciones edad y clase funcional al ingreso; observando que la distribución de las mismas es distinta en el grupo de pacientes fallecidos y sobrevivientes; con diferencias significativas.

En este sentido nuestra investigación es coincidente con los hallazgos de Uthamalingam S, et al en Arabia en el 2011; Tasal A, et al en Turquía en el 2014 y Cakıcı M, et al en Turquía en el 2014; quienes también observaron diferencias significativas entre los pacientes de uno u otro grupo en relación a la edad y al deterioro de la clase funcional; esto además resulta teóricamente esperable toda vez que existe abundante evidencia que reconoce el impacto de estas variables, respecto a su capacidad pronóstica de mortalidad en insuficiencia cardíaca congestiva.

En la Tabla 2 realizamos la valoración de las frecuencias del índice neutrófilo elevado en primer término en el grupo de fallecidos, encontrando que de los 46 pacientes el 35 % presentaron elevación de este marcador analítico.

En la Tabla 3 se registra que de los 92 pacientes sobrevivientes, solo el 18% presentan alteración del índice neutrófilo linfocito.

En relación a los referentes bibliográficos previos podemos mencionar a Durmus E, et al en Portugal en el 2015 quienes precisaron la utilidad del índice en la predicción de

mortalidad en insuficiencia cardiaca congestiva en un diseño de casos y controles en 96 pacientes; observando que la frecuencia de índice fue 72% en fallecidos y 38% en sobrevivientes³⁷; en este caso reconocemos mayores frecuencias de elevación del índice en el referente en mención respecto a nuestro análisis, lo cual tendría que ver con el punto de corte empleado que en este caso fue inferior al nuestro y por lo tanto más fácil de superar que en los pacientes de nuestra serie, por otro lado podría deberse además a diferencias poblacionales específicas dependientes de la circunstancia desencadenante de la descompensación del fallo cardiaco.

En la Tabla 4 precisamos el riesgo muestral que conlleva la presencia de tener un índice neutrófilo elevado en relación a la aparición de desenlace fatal; el cual se expresa como un odds ratio de 2.35; que al ser expuesto al análisis estadístico con la prueba chi cuadrado verifica su presencia en toda la población al tener gran significancia estadística ($p < 0.05$); lo cual nos permite concluir que la presencia de esta alteración analítica se asocia a mortalidad en este contexto específico.

Por otro lado tenemos el estudio de Uthamalingam S, et al en Arabia en el 2011 precisaron la utilidad del índice en relación al pronóstico de mortalidad en insuficiencia cardiaca en un diseño de casos y controles retrospectivo en 1212 pacientes siendo los odds ratios para la categoría índice alto: OR: 2.23, y medio OR: 1.62; significativos ($p < 0.001$)³³. En este caso se aprecia correspondencia con el referente y nuestro estudio en términos de la magnitud del riesgo muestral calculado para el índice, aun cuando corresponde a una población de características distintas.

Cabe mencionar las tendencias descritas por Turfan M, et al en Brasil en el 2014 quienes precisaron la asociación del índice en relación a la predicción de mortalidad en insuficiencia cardiaca en un diseño de casos y controles en 167 pacientes; encontrando que el índice es un factor predictor de mortalidad (OR 1.156; IC 95% 1.001 - 1.334, $p = 0.048$)³⁴. En este caso el estudio se corresponde con una valoración reciente que toma en cuenta una población cercana a la nuestra y que reconoce la igual que en nuestro estudio, la asociación entre las variables de interés.

Cabe hacer referencia las conclusiones a las que llegó Tasal A, et al en Turquía en el 2014 quienes precisaron la utilidad del índice como pronóstico de mortalidad en

insuficiencia cardiaca en un diseño de casos y controles en 553 pacientes encontrando que el índice se asoció de manera con mortalidad a corto plazo (OR: 1.310, IC 95%: 1.15 a 1.48, $p < 0.001$)³⁵. En este caso el referente en mención se desenvuelve en un contexto poblacional de características muy distintas, siendo una revisión contemporánea; corrobora los hallazgos valorados en nuestra investigación.

Finalmente es de resaltar lo encontrado por Cakıcı M, et al en Turquía en el 2014 quienes precisaron la utilidad del índice neutrófilo linfocito como predictor de incapacidad funcional insuficiencia cardiaca en un estudio de casos y controles en 94 pacientes; observando que el índice se relacionó con incapacidad funcional significativamente (OR=3.085, IC 95% 1.520 a 6.260, $p=0.002$)³⁶. En este caso el estudio reconoce la relación entre la elevación del índice neutrófilo y el desenlace fatal en este contexto patológico específico y lo hace alcanzando un riesgo muestral muy similar al registrado en nuestra serie.

En la Tabla 5 se comparan los promedios de índice neutrófilo linfocito entre casos y controles; a través del test estadístico t de student, el cual verifica que los promedios de esta marcador son significativamente distintas ($p < 0.01$); con tendencia a ser mayores en el grupo de fallecidos; con lo cual podemos afirmar que ya sea a través de un análisis cualitativo o cuantitativo se evidencia asociación entre las variables de interés.

V. CONCLUSIONES:

1.-El promedio de edad y el deterioro de la clase funcional fueron significativamente más elevados en el grupo de fallecidos respecto de los sobrevivientes.

2.-La frecuencia de índice neutrófilo linfocito elevado en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada fallecidos y sobrevivientes fue de 35% y 18% respectivamente.

3.-El índice neutrófilo linfocito elevado es factor pronóstico de mortalidad en insuficiencia cardiaca descompensada con un odds ratio de 2.35 el cual fue significativo.

4.-El promedio de índice neutrofilo linfocito fue significativamente superior en los pacientes fallecidos en comparacion con los sobrevivientes ($p < 0.05$).

VI. RECOMENDACIONES:

Se recomienda la realización de estudios multicéntricos con mayor muestra poblacional prospectivos con la finalidad de corroborar las tendencias observadas en otras fracciones de nuestra población; con mayor significancia que la obtenida en el presente estudio.

La asociación observada debiera ser reconocida como criterio para planificar estrategias de vigilancia con la finalidad de intentar modificar la historia natural de los pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada.

Tomando en cuenta que el cálculo del índice neutrófilo linfocito es factible en nuestros hospitales; debiera tomarse en cuenta su valoración como hallazgo analítico inicial en pacientes en este contexto patológico específico.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1.-Levy W, Mozaffarian D, Linker D, Sutradhar S, Anker S, Cropp A. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2011; 113:1424 –1433.

2.-Lee DS, Gona P, Vasan RS, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation*. 2011; 119:3070-7.

3.-Kane G, Karon B, Mahoney D. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *JAMA*. 2011; 306:856-63.

4.-Holland R, Rechel B, Stepien K, et al. Patients' self-assessed functional status in heart failure by New York Heart Association class: a prognostic predictor of hospitalizations, quality of life and death. *J Card Fail*. 2012;16:150-6.

5.-Ammar K, Jacobsen S, Mahoney D, et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation*. 2012;115:1563-70.

6.-Maggioni A, Dahlstrom U, Filippatos G, Chioncel O, Leiro M, Drozd J, et al. EURObservational Research Programme: the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail*. 2011;12: 1076–84.

7.-Mebazaa A, Pang PS, Tavares M, Collins SP, Storrow AB, Laribi S, et al. The impact of early standard therapy on dyspnoea in patients with acute heart failure: the URGENT-dyspnoea study. *Eur Heart J*. 2011;31:832–41.

8.-Gheorghide M, Filippatos G, De Luca L, Burnett J. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. *Am J Med*. 2011;119:S3–10.

9.-Alla F, Zannad F, Filippatos G. Epidemiology of acute heart failure syndromes. *Heart Fail Rev*. 2011;12:91–5.

- 10.-Cotter G, Metra M, Milo O, Dittrich H, Gheorghide M. Fluid overload in acute heart failure —re-distribution and other mechanisms beyond fluid accumulation. *Eur J Heart Fail.* 2011; 10:165–9.
- 11.-Siirilä K, Lassus J, Melin J, Peuhkurinen K, Nieminen M, Harjola V. FINN-AKVA Study Group: Characteristics, outcomes, and predictors of 1- year mortality in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur Heart J* 2011; 27:3011-3017.
- 12.-Magri D, Brioschi M, Banfi C, Schmid J, Palermo P, Contini M, et al. Circulating plasma surfactant protein type B as biological marker of alveolar-capillary barrier damage in chronic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2011;2:175–80.
- 13.-Birukov K. Cyclic stretch, reactive oxygen species, and vascular remodeling. *Antioxid Redox Signal.* 2011;11: 1651–67.
- 14.-Abraham W, Fonarow G, Albert N, Stough W. OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators: Predictors of in-hospital mortality in patients hospitalized for heart failure: insights from the organized program to initiate lifesaving treatment in hospitalized patients with heart failure (OPTIMIZE-HF). *J Am Coll Cardiol* 2011; 52:347-356.
- 15.-Follath F, Yilmaz M, Delgado J, Parissis J, Porcher R, Gayat E, Burrows N, McLean A, Vilas F, Mebazaa A: Clinical presentation, management and outcomes in the Acute Heart Failure Global Survey of Standard Treatment (ALARM-HF). *Intensive Care Med* 2011, 37:619-626.
- 16.-Harjola VP, Follath F, Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Hochadel M, Komajda M, Lopez-Sendon JL, Ponikowski P, Tavazzi L: Characteristics, outcomes, and predictors of mortality at 3 months and 1 year in patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;12:239-248.
- 17.-Adams K, Linderfeld J, Arnold J: HFSA 2006 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail* 2011;26:121-122.
- 18.-Fonarow G: Epidemiology and risk stratification in acute heart failure. *Am Heart J* 2011; 155:200-207.

- 19.-Shah R, McNulty S, O'Connor C. Effect of admission oral diuretic dose on response to continuous versus bolus intravenous diuretics in acute heart failure: an analysis from diuretic optimization strategies in acute heart failure. *Am Heart J.* 2012;164(6):862-8.
- 20.-Amer M, Adomaityte J, Qayyum R. Continuous infusion versus intermittent bolus furosemide in ADHF: an updated meta-analysis of randomized control trials. *J Hosp Med.* 2012 Mar;7(3):270-275.
- 21.-Rusinaru D, Tribouilloy C, Berry C. Relationship of serum sodium concentration to mortality in a wide spectrum of heart failure patients with preserved and with reduced ejection fraction: an individual patient data meta-analysis(†): Meta-Analysis Global Group in Chronic heart failure (MAGGIC). *Eur J Heart Fail.* 2012 Oct;14(10):1139-46.
- 22.-Deubner N, Berliner D, Frey A. Dysnatraemia in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2012 Oct;14(10):1147-54.
- 23.-Korkmaz B, Moreau T, Gauthier F. Neutrophil elastase, proteinase 3 and cathepsin G: physicochemical properties activity and physiopathological functions,” *Biochimie.* 2011; 90 (2):2011.
- 24.-De Jager C, van Wijk P, Mathoera R. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care.* 2011; 14(5):192-197.
- 25.-Terradas R, Grau S, Blanch J. Eosinophil count and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic markers in patients with bacteremia: a retrospective cohort study. *PLoS One.* 2012;7(8):23-29.
- 26.-Loonen A, De Jager C, Tisserams J, Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. *PLoS One.* 2014; 9(1): 87-93.
- 27.-Papa A, Emdin M, Passino C. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta.* 2012; 395:27-31.

- 28.-Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts – rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2011;102:5–14.
- 29.-Ozturk S, Erdem A, Ozlu M. Assessment of the neutrophil to lymphocyte ratio in young patients with acute coronary syndromes. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2013;41:284–9.
- 30.-Gibson P, Cuthbertson B, Croal B. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2010;105:186–91.
- 31.-Oylumlu M, Ozler A, Yildiz A. New inflammatory markers in pre-eclampsia: echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio. *Clin Exp Hypertens*.2014; 2 (3): 1-5.
- 32.-Gökhan S, Ozhasenekler A, Mansur H. Neutrophil lymphocyte ratios in stroke subtypes and transient ischemic attack. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(5):653-7.
- 33.-Uthamalingam S, Patvardhan E, Subramanian S. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2011; 107(3):433-8.
- 34.-Turfan M, Erdoğan E, Tasal A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and in-hospital mortality in patients with acute heart failure. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014; 69(3):190-3.
- 35.-Tasal A, Erturk M, Uyarel H. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio for predicting in-hospital mortality after levosimendan infusion in patients with acute decompensated heart failure. *J Cardiol*. 2014; 63(6):418-23.
- 36.-Cakıcı M, Cetin M, Doğan A. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor functional capacity in patients with heart failure. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2014; 42(7):612-20.
- 37.-Durmus E, Kivrak T, Gerin F. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio are Predictors of Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*. 2015; 105(6):606-13.

38.-Kleinbaum D. Statistics in the health sciences: Survival analysis. New York: Springer-Verlag publishers; 2011.p78.

39.-Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2012.

40.-Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú: 20 de julio de 2011.

I. ANEXOS:

ANEXO 1

Índice neutrófilo linfocito elevado como factor pronóstico de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada en el Hospital María Auxiliadora.

PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha..... N°.....

I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica: _____

1.2. Edad: _____ años

1.3. Género: Masculino () Femenino ()

1.4. Procedencia: Urbano () Rural ()

II. VARIABLE INDEPENDIENTE:

Índice neutrófilo linfocito: _____

Porcentaje de neutrófilos: _____

Porcentaje de linfocitos: _____

Índice neutrófilo linfocito elevado: Si () No ()

III. VARIABLE DEPENDIENTE:

Mortalidad: Si () No ()

Clase funcional de insuficiencia cardiaca: _____