

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

---

**INCREMENTO DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO COMO PREDICTOR  
DEL DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES CON  
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA**

---

**Área de Investigación:** Enfermedades no transmisibles

**Autor:**

Lujan Santos, Renzo Manuel

**Jurado Evaluador:**

**Presidente:** Ferradas Solar, Jorge Félix

**Secretario:** Rodríguez Montoya, Ronald Milton

**Vocal:** Sifuentes Aguirre, Rosa Ester

**Asesor:**

Guzmán Ventura, Wilmer Valdemar

**Código Orcid:** <https://orcid.org/0000-0001-6372-8267>

**Trujillo – Perú**

**2023**

**Fecha de Sustentación: 12/06/2023**

## Informe de tesis

### INFORME DE ORIGINALIDAD

9%

INDICE DE SIMILITUD

8%

FUENTES DE INTERNET

8%

PUBLICACIONES

1%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

### FUENTES PRIMARIAS



Dr. Wilmer García Villena  
CIP 19464 0001 0001  
ACUJESIA 00000000

1

[repositorio.upao.edu.pe](http://repositorio.upao.edu.pe)

Fuente de Internet

4%

2

[vdocuments.net](http://vdocuments.net)

Fuente de Internet

1%

3

Ortega González Ana Gabriela. "Factores de riesgo para deterioro de la función renal en pacientes sometidos a nefrectomía radical por cáncer renal", TESIUNAM, 2019

Publicación

1%

4

Escalante Rodríguez Marco Antonio. "Factores asociados a la progresión del deterioro de la función renal en pacientes con enfermedad renal crónica estadios 3 y 4", TESIUNAM, 2014

Publicación

1%

5

M. Hernando Rydings, I. Martínez López, R. Rial Horcajo, S. González Sánchez et al. "Evolución de la función renal en la cirugía del aneurisma de aorta abdominal con clampaje suprarrenal", Angiología, 2013

Publicación

1%

6

[www.reccardioclinics.org](http://www.reccardioclinics.org)

Fuente de Internet

1%

## DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Yo, Wilmer Valdemar Guzmán Ventura, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada “Incremento del índice neutrófilo linfocito como predictor del deterioro de la función renal en pacientes con enfermedad renal crónica”, autor Renzo Manuel Lujan Santos, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 9%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 01 de junio del 2023.
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la Universidad.

Lugar y fecha: Trujillo, 27 de junio del 2023.

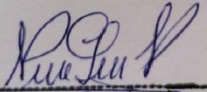
**Guzmán Ventura Wilmer Valdemar**  
DNI: 45667433

**Lujan Santos Renzo Manuel**  
DNI: 75415441

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6372-8267>

Firma:

Firma:



Dr. Wilmer Guzmán Ventura  
C.M.P. 33180 (C.M.E. 17821)  
INTERNISTA - NEFRÓLOGO



## **DEDICATORIA**

A mis padres Rosa y Elio, por su apoyo incondicional y constante a lo largo de estos años de la carrera, por enseñarme el valor del esfuerzo y la maravilla de sus frutos al final del camino, gracias a ellos porque a ellos les debo la persona en la que hoy me he convertido.

A mis maestros por ser un ejemplo permanente del médico en el que algún día quiero ser.

A todos los que apoyaron en su momento, por poca que crean que fue su ayuda, para mi significa mucho.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por guiarme y alimentarme cada día, para lograr ser un instrumento de él y para él.

A mis padres y hermanos que me brindaron esa motivación necesaria para continuar con todo lo planteado.

A mi asesor Dr. Wilmer Guzmán Ventura por haberme apoyado en este trabajo, en cada momento, mi más profundo agradecimiento.

A mis queridos amigos Víctor, Génesis, Fátima, Shesira, Andrea, Daniel y a todos aquellos que formaron parte de este camino tan maravilloso a lo largo de estos 7 años, por ser la familia que la universidad me brindo, mi eterno agradecimiento.

## **RESUMEN**

**Objetivo:** Determinar si el incremento del índice neutrófilo linfocito (INL) es un predictor del deterioro de la función renal en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC).

**Metodología:** Se analizó una cohorte retrospectiva de 316 pacientes con ERC subdivididos en dos grupos: quienes presentaban  $\text{INL} \geq 2,09$  (elevado) y los que tenían  $\text{INL} < 2,09$  (no elevado). En cada grupo se determinó si presentaban o no deterioro de función renal definido como una disminución anual de la tasa de filtración glomerular  $> 1 \text{ ml/min/ } 1,73 \text{ m}^2$  y se relacionó con covariables intervinientes. Se realizó análisis bivariado y multivariado calculando el riesgo relativo con intervalos de confianza al 95%, considerando asociación significativa si el valor  $p < 0,05$ .

**Resultados:** 123 (79,7%) pacientes con INL elevado y 34 (21,5%) pacientes con INL no elevado presentaron deterioro de función renal ( $p < 0,001$ ). El RRa de deterioro de función renal en pacientes con INL elevado fue 3,23 (IC: 95%: 2,32-4,49). Las covariables relacionadas a deterioro de función renal fueron ERC en estadio IV (RRa: 1,31, IC95%: 1,02-1,69,  $p = 0,037$ ), anemia (RRa: 1,39, IC95%: 1,15-1,69,  $p = 0,001$ ), antecedente de enfermedad cardiovascular (RRa: 1,31, IC 95%: 1,06-1,69,  $p = 0,017$ ) y albuminuria (RRa: 1,78, IC 95%: 1,22-2,08,  $p = 0,021$ ).

**Conclusiones:** El incremento del índice neutrófilo linfocito es un predictor de deterioro de función renal en pacientes con enfermedad renal crónica.

**Palabras clave:** neutrófilos, linfocitos, enfermedad renal crónica.

## **ABSTRACT**

**Objective:** To determine if the increase in the neutrophil-lymphocyte index is a predictor of renal function deterioration in patients with chronic kidney disease.

**Methodology:** We analyzed a retrospective cohort of 316 patients with CKD subdivided into two groups: those with NLI (neutrophils/lymphocytes index)  $\geq 2,09$  (elevated) and those with NLI  $< 2,09$  (not elevated). In each group, we determined whether or not they had impaired renal function defined as an annual decrease in glomerular filtration rate  $> 1 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  and related them to other covariates. Bivariate and multivariate analysis was performed by calculating the relative risk with 95% confidence intervals, considering the association significant if the p-value was  $< 0,05$ .

**Results:** 123 (79,7%) of patients with elevated NLI and 34 (21,5%) patients with non-elevated NLI presented deterioration of renal function ( $p < 0,001$ ). The RRA of renal function deterioration in patients with elevated NLI was 3,23 (95% CI: 2,32-4,49). The covariates related to renal function deterioration were stage IV CKD (RRA=1,31, 95% CI: 1,02-1,69,  $p=0,037$ ), anaemia (RRA= 1,39, 95% CI: 1,15-1,69,  $p=0,001$ ), history of cardiovascular disease (RRA: 1.31, 95% CI: 1,06-1,69,  $p=0,017$ ) and albuminuria ( RRA= 1,78 , 95% CI: 1,22-2,08 ,  $p=0,021$ ).

**Conclusions:** Increased neutrophil-lymphocyte ratio is a predictor of renal function deterioration in patients with chronic kidney disease.

**Keywords:** neutrophils, lymphocytes ratio, Renal Insufficiency, Chronic.

## INDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN	5
2.1	Planteamiento del Problema	5
2.2	Justificación	5
2.3	Objetivos	5
2.3.1	Objetivo general:	5
2.3.2	Objetivos específicos:	5
2.4	Hipótesis	6
2.4.1	Hipótesis nula ( $H_0$ ):	6
2.4.2	Hipótesis alterna ( $H_a$ ):	6
III.	METODOLOGÍA	6
3.1	Diseño del estudio	6
3.2	Población	6
3.2.1	Criterios de inclusión	7
3.2.2	Criterios de exclusión	7
3.3	Muestra, Muestreo	7
3.3.1	Unidad de análisis	7
3.3.2	Unidad de muestreo	7
3.3.3	Tamaño muestral	7
3.4	Operacionalización de variables	9
3.5	Procedimientos y Técnicas	11
3.6	Procesamiento y análisis de datos:	11
3.7	Consideraciones Éticas	12
IV.	RESULTADOS:	13
V.	DISCUSIÓN:	19
VI.	CONCLUSIÓN	24



## **ÍNDICE DE TABLAS**

<b>Tabla 1. Análisis de las características generales de los pacientes incluidos en el estudio según el valor del INL.</b>	<b>13</b>
<b>Tabla 2. Análisis de las características generales de los pacientes incluidos en el estudio y el riesgo de deterioro de la función renal</b>	<b>14</b>
<b>Tabla 3. Análisis del INL como predictor de deterioro de la función renal en pacientes con enfermedad renal crónica incluidos en el estudio.</b>	<b>15</b>
<b>Tabla 4. Análisis multivariado de los factores predictores de deterioro de la función renal en pacientes con enfermedad renal crónica.</b>	<b>15</b>

## I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública global (1), con una prevalencia estimada en 13% (2) que podría triplicarse en pacientes que presentan comorbilidades como hipertensión arterial y diabetes mellitus donde la prevalencia puede llegar 40% (1).

En Perú, estudios epidemiológicos estiman que la ERC tiene una prevalencia entre 13,2 a 16,8% (3) y se estima que son la causa de hasta el 3,5% del total de muertes registradas, con un incremento significativo en distintas regiones de nuestro país y dentro de ellas, La Libertad (4,5). En nuestra región La Libertad la tasa de mortalidad en los últimos años ha incrementado a 12 por cada 100,000 habitantes, en comparación a la tendencia nacional en donde se ha visto una reducción de la tasa de mortalidad en diversas regiones debido a un mejor acceso a la terapia de reemplazo renal así como mejoras en cuanto a las medidas preventivas en pacientes renales, esto refleja el enorme impacto que tiene sobre la salud pública tanto global como nacional, por consiguiente, amerita adoptar medidas para poder mejorar la prevención, el diagnóstico temprano, manejo terapéutico y calidad de vida en la población(6).

La estimación de la tasa de filtrado glomerular permite a los clínicos estadificar a la ERC, siendo este un parámetro que evidencia la reserva funcional del riñón además que nos permite identificar su pronóstico y actitud terapéutica. Para determinar la tasa de filtrado glomerular (TFG), existen diversas ecuaciones como la Modification of Diet in Renal Disease Equation (MDRD) o la Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration CKD-EPI, a través de las cuales podemos monitorizar el deterioro progresivo de la misma (7,8).

Teniendo en cuenta la evolución de la ERC, podemos clasificar a los pacientes en aquellos en los cuales la ERC progresa y en aquellos en los cuales la ERC no progresa, siendo los primeros en los cuales se deben priorizar las intervenciones para evitar los desenlaces como el ingreso a terapia de reemplazo renal o muerte (9). Estudios evidencian que un adecuado tratamiento que mantenga valores de reducción del filtrado glomerular entre 0,5 y 1 ml/min/1,73m<sup>2</sup> por año (10,11),

reducen significativamente el riesgo de progresión a etapas más avanzadas de la ERC, teniendo mayor impacto sobre todo en aquellos pacientes con factores identificados como de alto riesgo de progresión. Considerando esto, es importante reconocer aquellos factores que están asociados a mayor progresión en la ERC, dentro de ellos podemos identificar factores demográficos, principalmente la edad avanzada, factores metabólicos como la diabetes mellitus tipo 2 y la obesidad y los factores cardiovasculares como la hipertensión arterial. Por otra parte, teniendo en cuenta las alteraciones fisiopatológicas que se presentan con el deterioro progresivo de la función renal, otros factores relacionados son los niveles disminuidos de bicarbonato sérico, las alteraciones del metabolismo óseo manifestadas como la hipocalcemia y la hiperfosfatemia, así como las alteraciones hematológicas como la anemia (9,12).

Asimismo, la albuminuria y la reducción de la TFG están asociadas a un mayor riesgo de requerir terapias de reemplazo renal y mayor riesgo de mortalidad, por esto es importante implementar nuevos parámetros que contribuyan al seguimiento de la progresión de la ERC, sobre todo porque en muchos centros médicos de nuestro país no se dispone de exámenes de laboratorio como creatinina y albuminuria por su alto costo y necesidad de equipos especiales; por lo cual es necesario buscar otros parámetros que puedan ayudar al control de la progresión de la ERC y que a su vez sean accesibles en los diversos niveles de atención de nuestro sistema sanitario (3).

El índice neutrófilo linfocito (INL) es un indicador del estado inflamatorio en diversas enfermedades cardiovasculares, endocrinas, reumatológicas, infecciosas y oncológicas (13,14). El INL es un parámetro hematológico que se obtiene del cociente entre el valor absoluto de neutrófilos y linfocitos y sus valores promedio normales fluctúan en el rango entre 0,78 y 3,53 (15); pese a no estar estandarizado internacionalmente sus valores de normalidad, representa un factor predictor relevante de morbimortalidad en diversas patologías asociadas a procesos crónicos, asimismo es una herramienta importante que correlaciona el estado inflamatorio de los pacientes con su pronóstico (14,16).

En la ERC, el estado inflamatorio cumple un rol fundamental en la patogénesis y tiene impacto en la progresión de la ERC debido a la estrecha asociación entre la

fibrosis del parénquima renal con alteración de la microvasculatura y la consecuente pérdida gradual de la función del filtrado glomerular (14). Entre los factores que caracterizan al estado inflamatorio de la ERC se encuentran la producción incrementada de citoquinas proinflamatorias y su menor aclaramiento por el deterioro de la función renal, acidosis, estrés oxidativo, infecciones crónicas y recurrentes, así como factores genéticos y epigenéticos condicionantes (17). En condiciones fisiológicas, el mantenimiento de la integridad en la microcirculación renal se logra gracias a factores reguladores como hormonas y moléculas vasoactivas (prostaglandinas, endotelinas, cininas u óxido nítrico) cuya síntesis principal se da en la médula renal y cualquier alteración entre el equilibrio de las moléculas y sus efectos sobre la microcirculación puede influir en los cambios funcionales de los riñones (18).

La inflamación sistémica también contribuye a una respuesta alterada de la microvasculatura ante las moléculas reguladoras, conllevando a el daño tubular, pérdida de nefronas y desarrollo de ERC. De esta forma, se resalta el rol crucial que tiene la inflamación en la fisiopatología y progresión de la ERC, permitiendo al índice neutrófilo linfocito ser un posible marcador de este proceso inflamatorio crónico que caracteriza a la ERC, además de aquellos factores que acrecientan el daño renal como enfermedades cardiovasculares y metabólicas, destacando la hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo 2, cuyos mecanismos de daño renal se encuentran íntimamente relacionados a procesos inflamatorios que contribuyen al marcado deterioro de la función renal (19).

Ryota Y et al (13) estudiaron una cohorte prospectiva con la finalidad de evaluar si los niveles del INL se relacionan a una mayor pérdida de la TFG en pacientes con ERC. Evaluaron 175 pacientes con  $\text{INL} \geq 1,87$  y 175 con un valor de  $\text{INL} < 1,87$ . Luego de 7 años de seguimiento identificaron que en el primer grupo de sujetos la frecuencia de progresión a estadio 5 fue del 11,10% en comparación con el 4,96% progresión a estadio 5 encontrada en el grupo de participantes con  $\text{INL} < 1,87$ ; estos hallazgos permitieron concluir que el INL es un factor de riesgo independiente para el deterioro de la función renal en pacientes con ERC en estadios 1 a 4 (HR 1,67, IC 95% 1,02–2,77  $p < 0,05$ ).

Erhan T et al (14) estudiaron una cohorte prospectiva para evaluar la asociación del INL y el índice plaquetas/linfocitos con los resultados clínicos en pacientes de edad avanzada con ERC en estadios 3 a 4, para ello evaluaron un grupo de 79 pacientes con un valor de INL  $2,8 \pm 1,32$  y 86 pacientes con un valor de INL  $3,47 \pm 2,05$ . Luego de 2 años de seguimiento identificaron que en el primer grupo de sujetos la frecuencia de progresión a estadio 5 fue del 5,7% en comparación con el 19,1% de progresión a estadio 5 encontrada en el grupo de participantes con INL  $3,47 \pm 2,05$ ; estos hallazgos permitieron concluir que el INL es un parámetro importante relacionado a peores pronósticos de la enfermedad en pacientes geriátricos con ERC en estadios 3 a 4 (HR: 1,23, IC 95% 1,02–1,47, p= 0,02)

Ryuichi K et al (20) realizaron un estudio con diseño de casos y controles para evaluar si el INL era un predictor independiente de daño renal en pacientes con hipertensión esencial y ERC en estadios 1 a 3, para ello evaluaron un grupo de 242 pacientes con una TFG  $\geq 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y 29 con TFG  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> y  $\geq 29$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Luego de 1 año de seguimiento identificaron que en el primer grupo el valor medio de INL fue de 1,8 (0,5-8,5) comparado al segundo grupo INL medio de 2,3 (0,9-6,4); estos resultados permitieron concluir que el INL es un marcador independiente de ERC en estadio 3b (OR: 1,90, IC 95% 1,02–3,56 p<0,05).

Qiongjing Y et al (21) realizaron un estudio con diseño de cohortes prospectivas para evaluar si el índice neutrófilo linfocito predice la progresión a estadio 5, complicaciones cardiovasculares y mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica estadio 1 a 4, para ello evaluaron un grupo de 520 pacientes con un valor de INL  $\geq 2,09$  y 418 con un valor de INL  $< 2,09$ . Luego de 5 años de seguimiento identificaron que en el primer grupo de sujetos la frecuencia de progresión a estadio 5 fue del 17,7% en comparación con el 7,4% progresión a estadio 5 encontrada en el grupo de participantes con INL  $< 2,09$ ; estos hallazgos permitieron concluir que el INL está asociado con un mayor riesgo de progresión a estadio 5 en pacientes con ERC en estadio 4 (HR 2,12 IC 95% 1,10 – 4,10; p < 0,05).

## **II. PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN**

### **II.1 Planteamiento del Problema**

¿Es el incremento del índice neutrófilo linfocito un predictor del deterioro de la función renal en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 3b y 4 ?

## **II.2 Justificación**

Este estudio tuvo como objetivo determinar si existe una asociación entre el incremento del INL y el deterioro de la función renal en pacientes con ERC y de esta manera ser un predictor que permita un mejor abordaje clínico y terapéutico de los pacientes. Considerando la disponibilidad y accesibilidad del cálculo de este parámetro a través de exámenes de rutina como un hemograma, en comparación a exámenes de mayor costo y menor disponibilidad, su relevancia clínica es fundamental para poder tener no solo un mejor monitoreo de la enfermedad si no a su vez adoptar medidas preventivas que eviten que los pacientes lleguen a necesitar de terapia de reemplazo renal, mejorando de tal forma su pronóstico y calidad de vida.

## **II.3 Objetivos**

### **II.3.1 Objetivo general:**

Determinar si el incremento del índice neutrófilo linfocito es un predictor del deterioro de la función renal en pacientes con enfermedad renal crónica.

### **II.3.2 Objetivos específicos:**

- Determinar la frecuencia de pacientes con ERC e índice neutrófilo linfocito elevado y no elevado que presentan deterioro de la función renal.
- Comparar la frecuencia de pacientes con ERC e índice neutrófilo linfocito no elevado y elevado que presentan deterioro de la función renal.
- Determinar si el deterioro de la función renal es afectado por los factores: diabetes mellitus, hipertensión arterial, historia de enfermedad cardiovascular, albuminuria, anemia, género y edad.

## **II.4 Hipótesis**

### **II.4.1 Hipótesis nula (H<sub>0</sub>):**

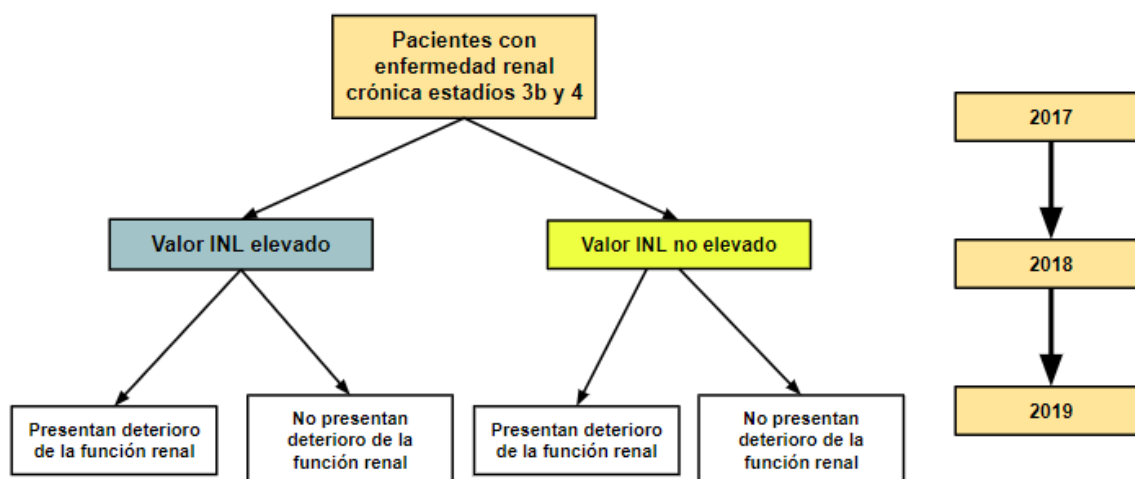
El incremento del índice neutrófilo linfocito no es un predictor del deterioro de la función renal en pacientes con ERC.

### **II.4.2 Hipótesis alterna (H<sub>a</sub>):**

El incremento del índice neutrófilo linfocito es un predictor del deterioro de la función renal en pacientes con ERC.

### III. METODOLOGÍA

**III.1 Diseño del estudio:** observacional, retrospectivo, analítico, tipo cohorte.



#### III.2 Población

**Población diana o universo:** Pacientes con ERC atendidos en el HVLE.

**Población en estudio:** Pacientes con ERC atendidos en el servicio de nefrología del HVLE entre el 2017 al 2019 que cumplan los criterios requeridos para ser incluidos.

**Población accesible:** Pacientes con ERC atendidos en el servicio de nefrología del HVLE entre el 2017 al 2019 que cumplan los criterios requeridos para ser incluidos.

##### III.2.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de ERC en estadios 3B y 4.
- Edad  $\geq$  18 años.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes que presenten datos completos según la hoja de recolección al momento de la evaluación y de por lo menos un año de anterioridad.

##### III.2.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con enfermedades neoplásicas.
- Pacientes con diagnóstico de enfermedades autoinmunitarias.

- Pacientes en tratamiento con corticoides y/o inmunomoduladores.
- Pacientes con quimioterapia.
- Pacientes con enfermedades hematológicas.
- Pacientes con enfermedades infecciosas activas.
- Pacientes con injuria renal aguda.
- Pacientes con ERC estadio 5

### III.3 Muestra, Muestreo

#### III.3.1 Unidad de análisis

Pacientes con ERC que recibieron atención en el HVLE durante el período 2017-2019, que cumplan con los criterios para ser incluidos.

#### III.3.2 Unidad de muestreo

La historia clínica de los pacientes con ERC que recibieron atención en el HVLE durante el período 2017-2019, que cumplan con los criterios para ser incluidos.

#### III.3.3 Tamaño muestral

La muestra será seleccionada mediante la fórmula de cohortes que permite realizar el cálculo de un riesgo relativo con precisión relativa específica. Para determinar el tamaño de muestra del presente estudio se hará uso de la siguiente fórmula.

$$n = \frac{\left(\frac{Z_{\alpha}}{2} + Z_{\beta}\right)^2 * (p_1q_1 + p_2q_2)}{(p_1 - p_2)^2}$$

Dónde:

$Z_{\alpha/2} = 1,96$ ; que es un coeficiente de confianza del 95%

$Z_{\beta} = 0,84$ ; que es un coeficiente en la distribución normal para una potencia de prueba del 80%.

$p_1=0,177$ , proporción de deterioro de la función renal cuando el INL  $\geq 2,09$ , según investigación de Qiongjing Y et. al, 2019 (20).

$p_2=0,074$ , proporción de deterioro de la función renal cuando el INL  $< 2,09$ , según investigación de Qiongjing Y et. al, 2019 (20).



Luego reemplazando:

$n = 158$

### **Tamaño de muestra**

Por lo tanto, la muestra es de 158 (para cada grupo)

**Marco muestral:** Todas las historias clínicas de los pacientes con ERC en estadios 3B y 4 atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray en el periodo entre 2017-2019, que cumplan con los criterios de selección.

### III.4 Operacionalización de variables

Variable	Definición operacional	Tipo y Escala	Registro
<b>VARIABLE INDEPENDIENTE</b>			
<b>Índice neutrófilo linfocito elevado</b>	Cociente entre el valor absoluto de neutrófilos y linfocitos > 2,09 (21).	Cualitativa nominal dicotómico	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Elevado</li> <li>● No elevado</li> </ul>
<b>VARIABLES DEPENDIENTE</b>			
<b>Deterioro de la función renal</b>	Disminución anual de la tasa de filtración glomerular calculada mediante la fórmula CKD-EPI > 1 ml/min/1,73m <sup>2</sup> (11).	Cualitativa nominal dicotómico	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Sí</li> <li>● No</li> </ul>
<b>VARIABLES INTERVINIENTES</b>			
<b>Género</b>	Género biológico registrado en historia clínica (22).	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Femenino</li> <li>● Masculino</li> </ul>
<b>Diabetes mellitus tipo 2</b>	Registro en historia clínica de diabetes mellitus (23)	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Sí</li> <li>● No</li> </ul>
<b>Hipertensión arterial</b>	Presión arterial con cifras mayores de 140/90 mm Hg (24).	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Sí</li> <li>● No</li> </ul>
<b>Anemia</b>	Valor de hemoglobina < 13.0 g/dl en varones y < 12.0 g/dl en mujeres (25)	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Sí</li> <li>● No</li> </ul>
<b>Albuminuria</b>	Presencia de albúmina en orina > 30 mg/g en por lo menos 2 veces con intervalo mínimo de 3 meses (12)	Cualitativa nominal dicotómico	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Sí</li> <li>● No</li> </ul>
<b>Historia de enfermedad cardiovascular</b>	Antecedentes de infarto agudo de miocardio, hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva o arritmia cardíaca severa (24).	Cualitativa nominal dicotómico	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Sí</li> <li>● No</li> </ul>

### III.5 Procedimientos y Técnicas

El proyecto de tesis fue aprobado por la Escuela de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego mediante resolución N°2342-2021-FMEHU-UPAO, por el comité de ética de la Facultad de Medicina Humana de UPAO con Resolución de Comité de Bioética N°0279-2021-UPAO y por el comité de investigación del Hospital Víctor Lazarte Echegaray con resolución PI N° 3 CIYE- O.C.I.Y D-RALL-ESSALUD-2022.

Para la ejecución del proyecto de investigación se acudió al Hospital Víctor Lazarte Echegaray llevando una copia del proyecto de tesis y la autorización de la realización del proyecto para tener acceso a las historias clínicas. Se procedió a identificar a los pacientes adultos con diagnóstico de ERC en el HVLE durante el periodo 2017 al 2019 y que cumplieron con los criterios de inclusión registrando la información de cada uno en la ficha de recolección (anexo 1) diseñada específicamente para este fin. La selección de historias clínicas fue de manera aleatoria por conveniencia hasta completar el número adecuado de historias clínicas. Cada paciente tuvo un seguimiento mínimo de 12 meses.

Finalizada la recolección de datos se elaboró la base de datos en Excel y se analizó mediante el software SPSS V25.

### III.6 Procesamiento y análisis de datos:

- **Estadística Descriptiva:** Para analizar la información se construyeron tablas de distribución de frecuencia bidimensionales con sus valores absolutos y relativos. Se realizó análisis bivariado con la prueba T de student para comparar las variables cuantitativas y la prueba Chi cuadrado para comparar las variables cualitativas considerando diferencias estadísticas significativas si el valor  $p < 0,05$ .
- **Estadística Inferencial:** Para determinar si el índice neutrófilo linfocito elevado es un predictor del deterioro de la función renal se calculó el RR con su intervalo de confianza al 95% mediante la prueba Chi Cuadrado con un nivel de significancia del 5% ( $p < 0.05$ ). Se realizó análisis multivariado calculando el riesgo relativo atribuible (RRa) mediante el modelo de regresión de Cox para determinar el riesgo relativo independiente de las

variables que presentaron asociaciones significativas en el análisis bivariado considerando asociaciones significativas si el valor  $p < 0,05\%$ .

### **III.7 Consideraciones Éticas**

La ejecución del presente proyecto de investigación se realizó bajo las autorizaciones pertinentes, presentándose al departamento de investigación y comité de ética de la Facultad de Medicina Humana de UPAO con RESOLUCIÓN COMITÉ DE BIOÉTICA N°0279-2021-UPAO y al comité de ética del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray. El CMP refiere en el artículo 42° del código de ética y deontología que la investigación debe realizarse respetando las normas tanto internacionales como nacionales, por lo cual se tomó en cuenta para la ejecución de este trabajo todo lo mencionado (26). Se consideró la ley general de salud N° 26842, la cual estipula que la utilización de las historias clínicas o documentación médica está aprobada para ser utilizada con fines científicos y/o académicos, y siempre que la información lograda se consigne en manera anónima (27).

#### IV. RESULTADOS:

Se analizaron los datos de una cohorte de 316 pacientes divididos en 158 pacientes con  $INL \geq 2,09$  (grupo expuesto) y 158 pacientes con  $INL < 2,09$  (grupo no expuesto).

En la comparación de las características de los pacientes del grupo expuesto vs el grupo no expuesto se encontró una edad media de 78,3 años vs 75,6 años ( $p=0,020$ ), presencia de albuminuria en 55,7% vs 25,3% ( $p<0,001$ ) y mayor proporción de pacientes con ERC estadio 4 en 55,7% vs 32,3% ( $p<0,001$ ). No se presentaron diferencias significativas en género, hipertensión arterial, diabetes mellitus, anemia o enfermedad cardiovascular (tabla 1).

Del total de pacientes, 160 (50,63 %) presentaron deterioro de la función renal y 156 (49,36 %) no presentaron deterioro de la función renal. En la comparación de las características de los pacientes con deterioro de la función renal vs pacientes sin deterioro de la función renal se encontró una edad media de 77,1 vs 75,9 años ( $p=0,010$ ), anemia en 131 (81,9%) vs 85 (54,5%) ( $p< 0,001$ ), enfermedad cardiovascular en 61 (38,1%) vs 40 (25,6%) ( $p= 0,017$ ), albuminuria en 89 (55,6%) vs 39 (25%) ( $p< 0,001$ ), pacientes con ERC en estadio IV en 97 (60,6%) vs 42 (26,9%) ( $p< 0,001$ ). No se encontraron diferencias significativas en género, hipertensión arterial ni diabetes mellitus (tabla 2).

El riesgo relativo de deterioro de función renal en pacientes con anemia fue 2,09 (IC 95%: 1,51-2,89), en pacientes con enfermedad cardiovascular fue 1,31 (IC 95%: 1,06-1,63), en pacientes con albuminuria fue 1,84 (IC 95%: 1,48-2,29) y en pacientes con ERC estadio IV fue 1,96 (IC: 95%: 1,56-2,46) (Tabla 2).

En pacientes con deterioro de la función renal la media del índice INL fue  $2,48 \pm 0,69$  y en pacientes sin deterioro de la función renal fue  $1,84 \pm 0,61$  ( $p< 0,001$ ). Se presentó deterioro de la función renal en 126 (79,7%) pacientes con INL elevado y en 34 (21,5%) pacientes con INL no elevado ( $p< 0,001$ ). El riesgo relativo de deterioro de la función renal por INL elevado fue 3,71 (IC 95%: 2,72-5,04) (tabla 3).

En el análisis multivariado los factores relacionados con deterioro de función renal fueron INL elevado con RRa: 3,23 (IC 95%: 2,32-4,49; p <0,001), anemia con RRa: 1,39 (IC 95%: 1,15-1,69; p= 0,001) y estadio de enfermedad renal crónica con RRa: 1,31 (IC 95%: 1,02-1,69; p= 0,037) (tabla 4).

**Tabla 1. Características generales de pacientes con enfermedad renal crónica según el índice neutrófilo/linfocito.**

Factores	Índice neutrófilo/linfocito		Valor p
	Elevado 158 (%)	No elevado 158 (%)	
Edad (años) *	78,3 ± 10,1	75,6 ± 10,5	0,020**
Género			
Femenino	88 (55,7%)	76 (48,1%)	0,177
Masculino	70 (44,3%)	82 (51,9%)	
Hipertensión arterial			
Si	109 (69%)	100 (63,3%)	0,285
No	49 (31%)	58 (36,7%)	
Diabetes mellitus			
Si	85 (53,8%)	70 (44,3%)	0,091
No	73 (46,2%)	88 (55,7%)	
Anemia			
Si	113 (71,5%)	103 (65,2%)	0,226
No	45 (28,5%)	55 (34,8%)	
Enfermedad cardiovascular			
Si	57 (36,1%)	44 (27,8%)	0,117
No	101 (63,9%)	114 (72,2%)	
Albuminuria			
Si	88 (55,7%)	40 (25,3%)	<0,001
No	70 (44,3%)	118 (74,7%)	
Estadio ERC			
III	70 (44,3%)	107 (67,7%)	<0,001
IV	80 (55,7%)	51 (32,3%)	

\* Media de edad ± desviación estándar. \*T de student.

**Fuente:** Historias clínicas del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

**Tabla 2. Características generales de los pacientes con enfermedad renal crónica según deterioro de la función renal**

Factores	Deterioro de función renal		RR (IC95%)	Valor p
	SI = 160 (%)	NO = 156 (%)		
Edad (años)	77,1 ± 11,5	75,9 ± 9,2	No aplica	0,010*
Género				
Femenino	91 (56,9%)	73 (46,8%)	1,22 (0,98-1,53)	0,073
Masculino	69 (43,1%)	83 (53,2%)		
Hipertensión arterial				
Si	110 (68,8%)	99 (63,5%)	1,13 (0,89-1,43)	0,321
No	50 (31,3%)	57 (36,5%)		
Diabetes mellitus				
Si	81 (50,6%)	74 (47,4%)	1,06 (0,86-1,32)	0,571
No	79 (49,4%)	82 (52,6%)		
Anemia				
Si	131 (81,9%)	85 (54,5%)	2,09 (1,51-2,89)	<0,001
No	29 (18,1%)	71 (45,5%)		
Enfermedad cardiovascular				
Si	61 (38,1%)	40 (25,6%)	1,31 (1,06-1,63)	0,017
No	99 (61,9%)	116 (74,4%)		
Albuminuria				
Si	89 (55,6%)	39 (25%)	1,84 (1,48-2,29)	<0,001
No	71 (44,4%)	117 (75%)		
Estadio de ERC				
III	63 (39,4%)	114 (73,1%)	1,96 (1,56-2,46)	<0,001
IV	97 (60,6%)	42 (26,9%)		

\* Media de edad ± desviación estándar. \*T de student.

**Fuente:** Historias clínicas del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

**Tabla 3. Relación entre índice de neutrófilo elevado y deterioro de la función renal en pacientes con enfermedad renal crónica**

Índice neutrófilo/linfocito (INL)	Deterioro de función renal		RR (IC95%)	Valor p
	SI = 160 (%)	NO = 156 (%)		
INL ( $\bar{x} \pm DE$ )*	2,48 $\pm$ 0,69	1,84 $\pm$ 0,61	No aplica	<0,001*
<b>Índice neutrófilo/linfocito</b>				
Elevado	126 (79,7%)	32 (20,3%)	3,71	<0,001
No elevado	34 (21,5%)	124 (78,5%)	(2,72-5,04)	

INL ( $\bar{x} \pm DE$ )\*: media del índice neutrófilo/linfocito  $\pm$  desviación estándar.

Fuente: Historias clínicas del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.

**Tabla 4. Riesgo relativo ajustado de factores relacionados a deterioro de la función renal en pacientes con enfermedad renal crónica.**

	Riesgo relativo ajustado	Intervalo de confianza 95%	Valor p
Índice neutrófilo/ linfocito elevado	3,23	2,32 – 4,49	<0,001
Anemia	1,39	1,15 – 1,69	0,001
Estadio de la ERC	1,31	1,02 – 1,69	0,037
Enfermedad Cardiovascular	1,31	1,06-1,69	0,017
Albuminuria	1,78	1,22 – 2,08	0,021

Fuente: Historias clínicas del Hospital Víctor Lazarte Echegaray.



## V. DISCUSIÓN:

La ERC representa un problema de salud pública de cifras crecientes en donde la mayoría de pacientes desarrolla un deterioro funcional progresivo, por lo que es una necesidad predominante encontrar factores que permitan pronosticar el avance del deterioro renal, y así, poder ofrecer las terapias adecuadas y en el tiempo correcto para los pacientes, disminuyendo su morbilidad y mortalidad; es por ello que la presente investigación tuvo como objetivo determinar si el incremento del índice neutrófilo linfocito es un predictor del deterioro de la función renal en pacientes con enfermedad renal crónica. En el análisis del INL, se consideró un punto de corte de 2,09, por lo que valores por encima de dicha cifra fueron considerados como elevados.

En el análisis del valor del INL y su asociación al deterioro de la función renal se encontró que el promedio fue de 2,48, valor considerado elevado al sobrepasar el punto de corte de 2,09 antes referido. El 79,7% de los pacientes con INL elevado mostraron deterioro de la función renal; así mismo, se observó una diferencia significativa con respecto a quienes aún conservaban la función renal (INL=1,84) ( $p < 0,001$ ) y mediante el análisis multivariado se confirmó que el INL elevado es un factor independiente de deterioro de la función renal (RRa=3,23, IC 95%: 2,32-4,49,  $p < 0,001$ ). Yoshimoti et al, encuentra en su estudio una asociación similar entre el INL elevado con el deterioro funcional renal en donde a pesar de que el riesgo encontrado fue menor (RR=1,67, IC 95%: 1,02-2,77) fue significativo, ya que se demostraba su valor como predictor pronóstico de avance de la enfermedad (13).

La relación observada entre los niveles altos de INL con el avance de la ERC se debe al proceso inflamatorio que esta enfermedad causa y que se prolonga debido a la liberación de mediadores inflamatorios como lo son las interleucinas, los factores de necrosis tumoral y los estimulantes de la formación de colonias; por otro lado, el estrés oxidativo que generan estos procesos estimula el aumento de los neutrófilos, mientras que el gasto metabólico positivo y la pérdida de nutrientes se reflejan en la disminución de los linfocitos (28,29).

Se tiene así que el promedio de edad encontrado entre el grupo de expuestos y no expuestos presenta diferencias significativas (78,3 vs 75,6 años respectivamente,  $p=0,02$ ); al igual que cuando se analizó la edad y su asociación con el deterioro de la función renal, en donde también se observó esta diferencia entre las edad promedio de los expuestos (77,1 años) y no expuestos (75,9 años). Kuo et al, señala que los pacientes con mayor deterioro de la función renal tenían una edad superior a 60 años en comparación de los controles cuyas edades oscilaban entre los 40 y 50 años ( $p<0,001$ ), lo cual también se manifestó en los valores de INL, los cuales aumentaban de forma directa con la edad (30). Yoshitomi et al, indica también que estos niveles altos de INL se corresponden con las alteraciones morfofisiológicas propias de la edad en donde se asocia la prevalencia de diversas enfermedades crónicas, la polifarmacia que consumen y el estado nutricional deficiente los cuales predisponen a la variación entre neutrófilos y linfocitos (13)

En cuanto a la relación entre el INL y el sexo, el 55,7% de los pacientes con un valor elevado eran mujeres. La disfunción renal también mostró que cerca del 60% eran mujeres; y que, a pesar de no ser una relación significativa, el ser mujer representaba un factor de deterioro de función renal con de 1,22 veces más de riesgo (  $RRa=1,22$  IC 95%: 0,98-1,53,  $p=0,073$ ); estos resultados contrastan a los de Kuo et al, quién encontró que las mujeres con INL elevado representaban un riesgo de 1,11 veces más de deterioro de la función renal ( $RRa= 1,11$  IC 95%: 0,73-1,71,  $p=0,621$ ), mientras que los varones con INL alto tenían un riesgo significativo de 1,48 veces más de tener una función renal deteriorada ( $RRa=1,48$  IC 95%: 1,10-1,99,  $p=0,009$ ) (30).

Con respecto a las comorbilidades relacionadas a alteraciones renales, se encontró que pacientes con valores elevados de INL presentaron con mayor frecuencia hipertensión arterial (69%), diabetes mellitus (53,8%) y enfermedad cardiovascular (36,1%), manteniendo este contraste cuando el análisis fue entre el deterioro de la función renal y estas enfermedades: hipertensión arterial (68,8%), diabetes mellitus (50,65) y enfermedad cardiovascular (38,1%).

No obstante, solo la asociación entre el deterioro de la función renal y la enfermedad cardiovascular mostraron significancia estadística y además, la enfermedad cardiovascular se presentó como un factor independiente con un riesgo de 1,31 veces más de deterioro renal (RRa=1,31 IC 95%: 1,06-1,61, p=0,017).

Yoshitomi et al, encontró que 48% de los pacientes con ERC evaluados eran diabéticos y a su vez tenían un INL elevado, en comparación con el 32% de pacientes cuyo INL era bajo; sin embargo, estos hallazgos no fueron significativos (p=0.08) a pesar de que el proceso de fibrosis en la nefropatía diabética es característico del avance de la enfermedad (13). Mientras tanto, Okyay et al, en su estudio encontró que la relación de pacientes con ERC hipertensos tenía valores de INL más altos que quienes no presentaban HTA (p=0,006), por lo que al realizar el análisis multivariado se encontró que la presión arterial elevada es un factor de riesgo para la progresión de la enfermedad (OR= 2,51, IC95%: 0.98-4.05, p=0.002) y tienen influencia en el avance de enfermedades cardiovasculares que también puedan presentarse (31).

Por su parte, Kawamoto et al incluye en su análisis la evaluación de la relación entre la enfermedad cardiovascular con la progresión de la ERC y por ende con el aumento de los niveles de INL (p<0,05)(20); esto debido a las diversas manifestaciones fisiopatológicas que se involucran dentro del desarrollo de estas enfermedades como lo son los cambios estructurales de las arterias glomerulares ya sea por la esclerosis de las paredes o por la formación de placas aterómicas que también revelan un grado de inflamación crónica que deteriora la función renal. Por otro lado, los estadios avanzados de pacientes con ERC y que poseen factores de riesgo cardiovascular como obesidad, dislipidemias, alteraciones nutricionales, el consumo de tabaco, entre otros, generan que los desbalances hidroeléctricos precipiten las manifestaciones clínicas cardiovasculares (32).

El 71,5% de los pacientes con INL elevado presentaba anemia. Del mismo modo, el 81,9% de quienes registraron un deterioro de la función renal, mostraban poseer dicha enfermedad; por lo cual se realizó el análisis multivariado, en donde la anemia se presentaba como factor

independiente de riesgo de deterioro de la función renal (RRa=1,39, IC 95%: 1,15-1,69, p=0,001). Kahraman et al y Yuan et al, refieren que los pacientes con ERC presentan un grado de desnutrición asociada al proceso inflamatorio debido al alto consumo de energía que este representa, y el cual puede ser evidenciado por la disminución de los niveles de hemoglobina, pudiendo llegar a cuadros anémicos conforme avanza la enfermedad, es por ello que también se relaciona con el aumento de los niveles de biomarcadores inflamatorios como el INL (21,33). A su vez, esta situación se sinergia con la fibrosis a nivel renal que altera la síntesis de eritropoyetina y predispone aún más a cuadros anémicos, es por ello que la nutrición en estos pacientes es de suma importancia desde el diagnóstico (34).

El 55,7% de quienes presentaron INL alto tenían albuminuria, valor significativo comparado con el 44,3% de quienes no la presentaban y aun así mantenían niveles altos de INL (p<0.001). Los pacientes con deterioro de la función renal también registraban valores de 55,6% de pacientes con albuminuria y 44,4% que no la presentaron (p<0,001); ante esto se realizó el análisis , en dónde la albuminuria se mostraba como factor independiente de riesgo de deterioro de función renal (RRa=1,78, IC 95%: 1,22-2,08, p=0,021), coincide Tatar et al, quién señala que la presencia de albuminuria equivale a un riesgo de 0,94 veces más de deterioro de la función renal (IC95%: 0,89-0,99, p=0,02) (14). La excreción de albuminuria es utilizada comúnmente para determinar el avance de las lesiones renales en la ERC, ya que la inflamación crónica provoca un proceso de fibrosis en las células mesangiales dañando la barrera de filtración y permitiendo el paso de sustancias como la glucosa y proteínas. El proceso inflamatorio que genera el daño glomerular da como resultado la pérdida progresiva de la función renal, en especial si se presenta como consecuencia de enfermedades como la hipertensión arterial, diabetes o por presentar factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (33,36). El INL elevado y su asociación con los estadios de la ERC mostraba que el 55,7% pertenecía al estadio IV y el 44,3% al III; contrariamente a lo observado en la asociación entre el deterioro funcional y el estadio de la enfermedad, en dónde la mayor frecuencia de presentación fueron

pacientes en estadio III (60,6%) que los de estadio IV (39,4%) ( $p < 0,001$ ). Es por ello que el estadio de la ERC se presenta como un factor independiente del deterioro renal ( $RRa = 1,31$ , IC 95%: 1,02-1,69,  $p = 0,037$ ) y como señala Kawamoto et al, el INL se asocia a dichos estadios representando un riesgo de 1,90 veces más de daño funcional en pacientes con estadio 3a (IC 95%: 1,02-3,56,  $p < 0,001$ ); 2,99 en el estadio 3b (IC 95%: 1,28-6,98,  $p < 0,001$ ) y 1,77 en los pacientes en estadio IV (IC 95%: 1,04-3,01,  $p < 0,001$ ). Con el avance de la enfermedad, la tasa de filtración glomerular disminuye debido a la fibrosis y lesión del glomérulo, es por ello que también es apreciable el aumento del INL en los pacientes con estadios más avanzados, en donde el proceso inflamatorio crónico y las consecuencias de este como el aumento del gasto metabólico y el consumo elevado de nutrientes y sustancias necesarias para el correcto funcionamiento del cuerpo aumentan, provocando que las concentraciones entre neutrófilos y linfocitos se alteren y su división sea mayor (37,38).

Este estudio tiene las limitaciones propias de los estudios de cohorte como el sesgo de selección, que pueda afectar la representatividad; para reducir esta limitación se recurrió al cálculo de una muestra representativa considerando los criterios de inclusión y exclusión, así como la aleatorización para poder disminuir este sesgo y su impacto en el estudio. Otro sesgo que puede presentarse es el sesgo de información, sin embargo, recordemos que, en este estudio, se utilizaron datos obtenidos de las historias clínicas, principalmente datos laboratoriales por lo que aseguran su objetividad en cuanto a la información obtenida. Asimismo, las cohortes se exponen al riesgo de pérdida de seguimiento, por esa razón en este estudio se decidió abarcar los periodos temporales 2017-2019, para evitar la pérdida de seguimiento que se produjo durante los años 2020-2021 a consecuencia de la pandemia por COVID-19. Es necesario también mencionar que en este estudio el grupo etario menor de 60 años estuvo compuesto por solo 24 pacientes (7,59 %) del total de pacientes (316), por lo que la mayoría estuvo representada por pacientes con edades mayores a 60 años, por lo que el análisis de esta variable no

representaría significancia al no tener un grupo diferenciado representativamente.

## **VI. CONCLUSIONES**

- El índice neutrófilo/linfocito elevado es un predictor del deterioro de la función renal en pacientes con enfermedad renal crónica.
- El deterioro de la función renal se encontró en el 79,7% de pacientes con INL elevado y en el 21,5% de pacientes con INL no elevado.
- Los factores relacionados con deterioro de la función renal fueron anemia, edad, albuminuria, estadio de enfermedad renal crónica y antecedentes de enfermedad cardiovascular.

## **VII. RECOMENDACIONES**

- Se recomienda ampliar el estudio de forma multicéntrica con la finalidad de abarcar un mayor número de muestra y características relacionadas a la progresión de la ERC.
- Se recomienda incorporar el uso de las mediciones de INL en la valoración de la progresión de la ERC desde los estadios iniciales y mediante un seguimiento de mediciones posteriores, dado que es un examen de bajo costo y accesible en todos los niveles de atención de la salud.
- Se recomienda considerar a los factores asociados a la progresión del deterioro funcional renal encontrados como predictores pronósticos de la ERC y de la terapia que se realice en los diferentes estadios.
- Se recomienda ampliar los criterios de inclusión de la cohorte con la finalidad de tener más grupos seleccionados que permitan una comparación más detallada de los niveles del INL y como estos se modifican de acuerdo a las características de dichos grupos.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. Rev Assoc Med Bras. 2020 Jan 13;66Suppl 1(Suppl 1):s03-s09. DOI: 10.1590/1806-9282.66.S1.3.
2. Hill N, Fatoba S, Oke J. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016;11(7):e0158765. DOI: 10.1371/journal.pone.0158765
3. Bravo J. Progresión de enfermedad renal crónica en un hospital de referencia de la seguridad social de Perú 2012-2015. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. 2017;34(2):209-217. DOI: <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2017.342.2493>
4. Herrera P, Pacheco J, Taype A. La enfermedad renal crónica en el Perú: Una revisión narrativa de los artículos científicos publicados. Acta médica peruana. 2016;33(2):130-137.
5. Carrillo R, Bernabé A. Mortalidad por enfermedad renal crónica en el Perú: tendencias nacionales 2003-2015. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. 2018;35(3):409-415. DOI: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.353.3633>
6. Ministerio de Salud del Perú. Análisis de la situación de la enfermedad renal crónica en el Perú, 2015 [Internet]. Lima: Ministerio de Salud; 2015 Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/285012-analisis-de-la-situacion-de-la-enfermedad-renal-cronica-en-el-peru-2015>
7. Drawz P, Rahman M. Chronic kidney disease. Ann Intern Med. 2015;162(11):1-16. DOI: 10.7326/AITC201506020
8. Webster A, Nagler E, Morton R, Masson P. Chronic Kidney Disease. Lancet.2017;389(10075):1238-1252.DOI:10.1016/S0140-6736(16)32064-
9. Tótolí C, Carvalho A, Ammirati A, Draibe S, Canziani M. Associated factors related to chronic kidney disease progression in elderly patients. PLoS One. 2019;14(7):1–10. doi: 10.1371/journal.pone.0219956
10. Inker L, Heerspink H, Tighiouart H, Levey A, Coresh J, Gansevoort R, et al. GFR slope as a surrogate end point for kidney disease progression in clinical



- trials: A meta-analysis of treatment effects of randomized controlled trials. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(9):1735–45. DOI: 10.1681/ASN.2019010007
11. Grams M, Sang Y, Ballew S, Matsushita K, Astor B, Carrero J, et al. Evaluating glomerular filtration rate slope as a surrogate end point for ESKD in clinical trials: An individual participant meta-analysis of observational data. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(9):1746–55. DOI: 10.1681/ASN.2019010008
  12. Anderson A, Xie D, Wang X, Baudier R, Orlandi P, Appel L, et al. Novel Risk Factors for Progression of Diabetic and Nondiabetic CKD: Findings From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2021;77(1):56-73.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.07.011
  13. Yoshitomi R, Nakayama M, Sakoh T, Fukui A, Katafuchi E, Seki M, et al. High neutrophil/lymphocyte ratio is associated with poor renal outcomes in Japanese patients with chronic kidney disease. *Ren Fail [Internet]*. 2019;41(1):238–43. DOI: 10.1080/0886022X.2019.1595645
  14. Tatar E, Mirili C, Isikyakar T, Yaprak M, Guvercin G, Ozay E, Asci G. The association of neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio with clinical outcomes in geriatric patients with stage 3-5 chronic kidney disease. *Acta Clin Belg*. 2016; 71(4):221-6. DOI: 10.1080/17843286.2016.1159797
  15. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes*. 2017;10(1):12. DOI: 10.1186/s13104-016-2335-5
  16. Chandrashekara S, Mukhtar Ahmad M, Renuka P, Anupama KR, Renuka K. Characterization of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a measure of inflammation in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(10):1457-1467. DOI: 10.1111/1756-185X.13157
  17. Akchurin O, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2015;39(1–3):84–92. DOI: 10.1159/000368940
  18. Damkjær M, Vafaee M, Møller ML, Braad PE, Petersen H, Høilund-Carlsen PF, et al. Renal cortical and medullary blood flow responses to altered NO availability in humans. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 2017;299(6). doi: 10.1007/s00424-022-02690-y
  19. Mihai S, Codrici E, Popescu ID, et al. Inflammation-Related Mechanisms in Chronic Kidney Disease Prediction, Progression, and Outcome. *J Immunol Res*. 2018;2018:2180373. DOI: 10.1155/2018/2180373

20. Kawamoto R, Ninomiya D, Kikuchi A, Akase T, Kasai Y, Kusunoki T, Ohtsuka N, Kumagai T. Association of neutrophil-to-lymphocyte ratio with early renal dysfunction and albuminuria among diabetic patients. *Int Urol Nephrol*. 2019;51(3):483-490. DOI: 10.1007/s11255-018-02065-2
21. Yuan, Q., Wang, J., Peng, Z. et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and incident end-stage renal disease in Chinese patients with chronic kidney disease: results from the Chinese Cohort Study of Chronic Kidney Disease (C-STRIDE). *J Transl Med*. 2019;17: 86. DOI: 10.1186/s12967-019-1808-4
22. Altunoren O, Akkus G, Sezal D, Ciftcioglu M, Guzel F, et al. Does neutrophil to lymphocyte ratio really predict chronic kidney disease progression? *Int Urol Nephrol*. 2019;51(1):129-137. DOI: 10.1007/s11255-018-1994-7
23. MINSA (Ministerio de salud). Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico, Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el Primer Nivel de Atención. Dir Prevencion Enfermedades No Transmi y Oncológicas [Internet]. 2016;62(3):739–40.
24. Williams, B. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:104-810 DOI: 10.1016/j.recesp.2018.12.005
25. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Supp*. 2012;2(4):279–335.
26. Ortiz.P, Perales.A et al. Código de Ética y Deontología, Lima: Colegio Médico del Perú; octubre. Código de ética y Deontol. 2017;16–7.
27. MINSA, INS. Consideraciones Éticas para la Investigación en Salud con Seres Humanos .2020.1–17p. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/541139-233-2020-minsa>
28. Arbel Y, Berliner S, Banai S. Relación neutrófilos/linfocitos y carga de estrés oxidativo. *Can J Cardiol*. 2015 ;31: 365. doi: <http://dx.doi.org/10.31403/rpgo.v68i2410>
29. Pichler R, Afkarian M, Dieter B, Tuttle K. Inmunidad e inflamación en la enfermedad renal diabética: mecanismos de traducción a biomarcadores y objetivos de tratamiento. *Am J Physiol Physiol renal*. 2017; 312:F716–F731 DOI: 10.1152/ajprenal.00314.2016

30. Kuo Y, Wang Y, Lin S, Chang W. Age and sex differences in the relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and chronic kidney disease among an adult population in Taiwan. *Clin Chim Acta*. 2018;486:98–103. DOI: 10.1016/j.cca.2018.07.025
31. Okyay G, İnal S, Öneç K, Erdem R, Paşaoğlu Ö, Paşaoğlu H. Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Evaluation of Inflammation in Patients with Chronic Kidney Disease, Renal Failure. 2018;35(1): 29-36. DOI: 10.3109/0886022X.2012.734429
32. Afari M, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert review*. 2016; 5:573-77. DOI: 10.1586/14779072.2016.1154788
33. Kahraman C, Kahraman N, Aras B, Coşgun S, Gülcan E. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and albuminuria in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Arch Med Sci*. 2016;12(3):571-5 doi: 10.5114/aoms.2016.59931
34. Jagadeswaran D, Indhumathi E, Hemamalini A, Sivakumard V, Soundararajanc P, Jayakumar M. Evaluación de la inflamación y el estado nutricional mediante el puntaje de inflamación de la desnutrición y su resultado en pacientes con enfermedad renal crónica en prediálisis. *Nutrición clínica*. 2019;38(1):341-347.
35. Feng M, Lv J, Huang FT, Liang PF, Fu S, Zeng YC, et al. Predictors of vitamin D deficiency in predialysis patients with stage 3–5 chronic kidney diseases in Southern China. *Niger J Clin Pract*. 2017;20(10):1309–15. DOI: 10.4103/njcp.njcp\_27\_17
36. Kutlugun A, Ebinc F, Ozturk M, Efe F, Karadag I, Eser M, et al. Association of neutrophil-to-lymphocyte ratio and microalbuminuria in patients with normal eGFR. *Rom J Intern Med*. 2018;56(1):21–6. DOI: 10.1515/rjim-2017-0036
37. Kawamoto R, Ninomiya D, Kikuchi A, Akase T, Kasai Y, Kusunoki T, et al. Association of neutrophil-to-lymphocyte ratio with early renal dysfunction and albuminuria among diabetic patients. *Int Urol Nephrol*. 2019;51(3):483-490. DOI: 10.1007/s11255-018-02065-2

- 38.** Yu C, Chen M, Chen Z, Lu G. Predictive and prognostic value of admission neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with CHD. *Her.* 2016;41:605–61. DOI: 10.1007/s00059-015-4399-8

**IX. ANEXOS:**

**Anexo I**

**FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Nº Historia Clínica:	
Edad:	
Género:	Varón          Mujer
Valor del índice neutrófilo linfocito calculado de los hemogramas: Basal Primer año Segundo año Tercer año	
Tasa de filtrado glomerular: Basal Primer año Segundo año Tercer año	
Variables intervinientes:  Hipertensión arterial Diabetes mellitus tipo 2 Anemia Albuminuria Historia de enfermedad cardiovascular	Si ( )          No ( ) Si ( )          No ( ) Si ( )          No ( ) Si ( )          No ( ) Si ( )          No ( )
Datos antropométricos Peso Talla Índice de masa corporal	
Estadio de ERC  III IV	Si ( )          No ( ) Si ( )          No ( )
Deterioro de la función renal:	Si ( )          No ( )

## Anexo II: AUTORIZACIÓN DE ESSALUD



"Año del fortalecimiento de la soberanía nacional"

RED ASISTENCIAL LA LIBERTAD  
OFICINA DE CAPACITACION, INVESTIGACION Y DOCENCIA  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA

PI N° 3 CIYE- O.C.I.Y D-RALL-ESSALUD-2022

### CONSTANCIA N.º 4

El presidente del Comité de Investigación de la Red Asistencial La Libertad – ESSALUD, ha aprobado el Proyecto de Investigación Titulado:

**"INCREMENTO DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO COMO PREDICTOR DEL DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA."**

**RENZO MANUEL LUJÁN SANTOS**

Al finalizar el desarrollo de su proyecto deberá alcanzar un ejemplar del trabajo desarrollado vía virtual al email (capacitacionrall@gmail.com), según Directiva N° 04-IETSI-ESSALUD-2016, a la Oficina de Capacitación, Investigación y Docencia - GRALL, caso contrario la información del Trabajo de Investigación no será avalada por ESSALUD.

Trujillo, 08 de febrero del 2022

  
.....  
Dr. Andrés Sánchez Reyna  
PRESIDENTE  
Comité de Investigación  
Red Asistencial La Libertad  


  
.....  
Dr. Daniel Uncerrú Koomi  
ALY RUIZ RUIZ  


## ANEXO III: RESOLUCIÓN COMITÉ DE BIOÉTICA



UPAO

VICERRECTORADO DE INVESTIGACION  
Comité de Bioética

### RESOLUCIÓN COMITÉ DE BIOÉTICA N°0279-2021-UPAO

Trujillo, 16 de noviembre de 2021

**VISTO**, la solicitud de fecha 16 de noviembre de 2021 presentada por el alumno LUJÁN SANTOS RENZO MANUEL, quien solicita autorización para realización de investigación, y;

#### **CONSIDERANDO:**

Que por solicitud, el alumno LUJÁN SANTOS RENZO MANUEL solicita se le de conformidad a su proyecto de investigación, de conformidad con el Reglamento del Comité de Bioética en Investigación de la UPAO.

Que en virtud de la Resolución Rectoral N° 3335-2016-R-UPAO de fecha 7 de julio de 2016, se aprueba el Reglamento del Comité de Bioética que se encuentra en la página web de la universidad, que tiene por objetivo su aplicación obligatoria en las investigaciones que comprometan a seres humanos y otros seres vivos dentro de estudios que son patrocinados por la UPAO y sean conducidos por algún docente o investigador de las Facultades, Escuela de Posgrado, Centros de Investigación y Establecimiento de Salud administrados por la UPAO.

Que en el presente caso, después de la evaluación del expediente presentado por el alumno el Comité Considera que el mencionado proyecto no contraviene las disposiciones del mencionado Reglamento de Bioética, por tal motivo es procedente su aprobación.

Estando a las razones expuestas y de conformidad con el Reglamento de Bioética de Investigación;

#### **SE RESUELVE:**

**PRIMERO: APROBAR** el proyecto de investigación: INCREMENTO DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO COMO PREDICTOR DEL DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

**SEGUNDO: DAR** cuenta al Vicerrectorado de Investigación.

**REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.**

  
  
*Dr. José Guillermo González Cabeza*  
*Presidente del Comité de Bioética*  
*UPAO*

## ANEXO 4: RESOLUCIÓN DE APROBACIÓN DE PROYECTO DE TESIS



**UPAO**

Facultad de Medicina Humana  
DECANATO

Trujillo, 15 de noviembre del 2021

### RESOLUCION N° 2342-2021-FMEHU-UPAO

**VISTO**, el expediente organizado por Don (lla) **LUJAN SANTOS RENZO MANUEL** alumno (a) de la Escuela Profesional de Medicina Humana, solicitando **INSCRIPCIÓN** de proyecto de tesis Titulado **"INCREMENTO DEL INDICE NEUTROFILO LINFOCITO COMO PREDICTOR DEL DETERIORO DE LA FUNCION RENAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRONICA"**, para obtener el **Título Profesional de Médico Cirujano**, y;

#### **CONSIDERANDO:**

Que, el (lla) alumno (a) **LUJAN SANTOS RENZO MANUEL** ha culminado el total de asignaturas de los 12 ciclos académicos, y de conformidad con el referido proyecto revisado y evaluado por el Comité Técnico Permanente de Investigación de la Escuela Profesional de Medicina Humana, de conformidad con el Oficio N° **1316-2021-CI-FMEHU-UPAO**;

Que, de la Evaluación efectuada se desprende que el Proyecto referido reúne las condiciones y características técnicas de un trabajo de investigación de la especialidad;

Que, de conformidad a lo establecido en la sección III – del Título Profesional de Médico Cirujano y sus equivalentes, del Reglamento de Grados y Títulos Artículo del 26 al 29, el recurrente ha optado por la realización del **Proyecto de Tesis**;

Que, habiéndose cumplido con los procedimientos académicos y administrativos reglamentariamente establecidos, por lo que el Proyecto debe ser inscrito para ingresar a la fase de desarrollo;

Estando a las consideraciones expuestas y en uso a las atribuciones conferidas a este despacho;

#### **SE RESUELVE:**

- Primero.- AUTORIZAR** la inscripción del Proyecto de Tesis Titulado **"INCREMENTO DEL INDICE NEUTROFILO LINFOCITO COMO PREDICTOR DEL DETERIORO DE LA FUNCION RENAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRONICA"**, presentado por el (lla) alumno (a) **LUJAN SANTOS RENZO MANUEL** en el registro de Proyectos con el N° **4101** por reunir las características y requisitos reglamentarios declarándolo expedito para la realización del trabajo correspondiente.
- Segundo.- REGISTRAR** el presente Proyecto de Tesis con fecha **15.11.21** manteniendo la vigencia de registro hasta el **15.11.23**.
- Tercero.- NOMBRAR** como Asesor de la Tesis al profesor (a) **GUZMAN VENTURA WILDER VALDEMAR**
- Cuarto.- DERIVAR** al Señor Director de la Escuela Profesional de Medicina Humana para que se sirva disponer lo que corresponda, de conformidad con la normas Institucionales establecidas, a fin que el alumno cumpla las acciones que le competen.
- Quinto.- PONER** en conocimiento de las unidades comprometidas en el cumplimiento de lo dispuesto en la presente resolución.

**REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y ARCHÍVESE.**

