

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



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

**ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO COMO FACTOR PRONÓSTICO DE  
COMPLICACIONES MICROVASCULARES EN PACIENTES CON  
DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN EL HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO**

**AUTORA: CAPRISTÁN MORALES, MARIAM CLAUDIA**

**ASESOR: AGUILAR MOSQUEIRA, ABNER**

**TRUJILLO – PERÚ**

**2020**

**MIEMBROS DEL JURADO**

.....  
**DR. JAVIER TAFUR VARGAS**  
**PRESIDENTE**

.....  
**DR. ALEJANDRO TIRADO SILVA**  
**SECRETARIO**

.....  
**DR. JORGE ALIAGA DIAZ**  
**VOCAL**

.....  
**DR. ABNER AGUILAR MOSQUEIRA**  
**ASESOR**

## **DEDICATORIA**

Este trabajo está dedicado a Dios, pues es quién hoy me permite estar aquí, por darme sabiduría y fuerza para poder culminar mi carrera profesional.

Asimismo, dedico este trabajo a mis padres, que a lo largo de este tiempo siempre me han apoyado impulsándome a lograr mis metas.

## **AGRADECIMIENTOS**

Gracias a mi Mamá Zoilita, quien es mi amor más grande y puro, por su constante apoyo en todos estos años, siempre trabajando duramente para finalmente verme lograr mis sueños y darme todo lo que he necesitado y sobre todo por demostrarme, que, con su fortaleza, lucha y el tener siempre presente a Dios, todo se puede lograr.

A mi papá, Lucho, por su apoyo incondicional y ser para mí un ejemplo de trabajo, y responsabilidad. Por estar ahí apoyándome en todo momento y todas mis decisiones.

A mi hermano Eduardo por demostrarme, que, con ambición, riesgo y esas ganas de crecer se puede llegar más lejos, a mi familia por su apoyo incondicional, especialmente mi abuelita Maruja, mi abuelito Máximo y mi tía Elena, por todas las demostraciones de su cariño y apoyo, y mi mejor amiga, mi prima Marcia por guiarme con sus consejos y ser mi confidente desde siempre.

A mi asesor, el Dr Abner Aguilar Mosqueira por su tiempo para apoyarme en el desarrollo de este estudio de investigación.

## ÍNDICE

Resumen	.....	01
Abstract	.....	03
Introducción	.....	05
Material y Métodos	.....	14
Resultados	.....	25
Discusión	.....	33
Conclusiones	.....	38
Recomendaciones	.....	39
Referencias Bibliográficas	.....	40
Anexos	.....	45

## I. RESUMEN

**Objetivo:** Determinar si el índice neutrófilo linfocito es factor pronóstico de complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el Hospital Belén de Trujillo.

**Material y Métodos:** Se llevó a cabo un estudio de tipo analítico, observacional, de casos y controles, retrospectivo. La población de estudio estuvo constituida por 108 pacientes diabéticos según criterios de inclusión y exclusión establecidos, distribuidos en dos grupos: con complicaciones microvasculares o sin ellas (54 pacientes respectivamente); se calculó el Odds Ratio y la prueba Chi cuadrado para validar su asociación.

**Resultados:** El promedio de tiempo de enfermedad [ $p= 0.036$  ( $14.1 \pm 6.4$ )] y las frecuencias de hipertensión arterial [ $p = 0.031$  OR: 2.48(IC 95%:1.4 – 5.2)], hipercolesterolemia [ $p= 0.039$  OR: 2.55 (IC95% 1.5 – 4.9)], e índice de masa corporal  $\geq 25$  [ $p= 0.034$  OR :2.65(IC 95% 1.5– 5.5)] fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con complicaciones microvasculares que en el grupo sin complicaciones microvasculares. La frecuencia del índice neutrófilo linfocito elevado en pacientes diabéticos tipo 2 con complicaciones microvasculares fue de 61%. La frecuencia del índice neutrófilo linfocito elevado en pacientes diabéticos tipo 2 sin complicaciones microvasculares fue de 37%. El índice neutrófilo linfocito elevado es factor pronóstico para complicaciones microvasculares en pacientes diabéticos tipo 2 con un Odds Ratio de 2.67 el cual fue significativo ( $p<0.05$ ). En el análisis multivariado se reconocen las variables índice neutrófilo linfocito

elevado, tiempo de enfermedad mayor a 10 años [p= 0.035 OR: 2.8 (IC: 95% 1.5 – 5.5)], hipertensión arterial [p= 0.031 OR:2.9(IC 95% 1.7 – 5.8)], hipercolesterolemia, [p= 0.038 OR:2.5 (IC95% 1.4 – 5.7)] índice de masa corporal  $\geq 25$  [p= 0.035 OR: 2.8(IC:95% 1.3 – 5.3)], como factores pronósticos para complicaciones microvasculares en pacientes diabéticos tipo 2 ( $p < 0.05$ ).

**Conclusiones:** El índice neutrófilo linfocito es factor pronóstico de complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el Hospital Belén de Trujillo.

**Palabras claves:** Índice neutrófilo linfocito, complicaciones microvasculares, diabetes mellitus tipo 2.

## II. ABSTRACT

**Objective:** To determine if the neutrophil lymphocyte index is a prognostic factor of microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus at the Belén de Trujillo Hospital.

**Material and Methods:** A retrospective analytical, observational, case-control study was carried out. The study population consisted of 108 diabetic patients according to established inclusion and exclusion criteria distributed in two groups: with or without microvascular complications; The odds ratio and the chi-square test were calculated.

**Results:** The average time of illness and the frequencies of arterial hypertension [ $p = 0.031$  OR: 2.48(IC 95%:1.4 – 5.2)], hypercholesterolemia [ $p= 0.039$  OR: 2.55 (IC95% 1.5 – 4.9)]and high body mass 25 [ $p= 0.034$  OR :2.65(IC 95% 1.5– 5.5)] index were significantly higher in the group of patients with microvascular complications than in the group without microvascular complications. The frequency of the elevated lymphocyte neutrophil index in type 2 diabetic patients with microvascular complications was 61% The frequency of the elevated lymphocyte neutrophil index in type 2 diabetic patients with microvascular complications was 37%. The elevated lymphocyte neutrophil index is a prognostic factor for microvascular complications in type 2 diabetic patients with an odds ratio of 2.67 which was significant ( $p < 0.05$ ). In the multivariate analysis, the variables neutrophil lymphocyte index, disease time greater than 10 years, arterial hypertension,

hypercholesterolemia, body mass index > 25.9 are recognized as prognostic factors for microvascular complications in type 2 diabetic patients ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** The neutrophil lymphocyte index is a prognostic factor of microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus at the Belén of Trujillo Hospital.

**Keywords:** Neutrophil lymphocyte index, microvascular complications, type 2 diabetes mellitus.

## I. INTRODUCCIÓN

La diabetes es una patología crónica y sistémica considerada por su alta prevalencia en individuos de cualquier edad, siendo especialmente frecuente la diabetes tipo 2, en la que se ven comprometidos distintos parénquimas, vasos del sistema circulatorio de tamaño pequeño (microangiopatía) y gran calibre (macroangiopatía); generando complicaciones crónicas microvasculares como: nefropatía, retinopatía y neuropatía, aumentando el índice de morbilidad y mortalidad; por lo cual se le califica como una enfermedad metabólica y vascular. <sup>(1)</sup>

Es conocido que los pacientes deben tener un control glicémico estricto y un tratamiento a largo plazo para prevenir las complicaciones <sup>(2)</sup>. Estas a su vez se ven directamente influidas por: dislipidemias, hipertensión, edad avanzada, índice de masa corporal elevado y lo son inversamente con el ejercicio. <sup>(3)</sup>

La diabetes es considerada como la causa más frecuente de neuropatía. Hasta el 50% de las personas con diabetes tipo 2 eventualmente desarrollaran cierto grado de neuropatía periférica; pudiendo afectar muchos elementos diferentes del sistema nervioso periférico, siendo frecuente la polineuropatía simétrica distal, caracterizada por una variedad de síntomas, incluida la alteración sensorial, disfunción autonómica y debilidad. <sup>(4)</sup>

Los factores de riesgo adicionales y modificables como fumar, hipertensión, obesidad, hipercolesterolemia y dislipidemias, contribuyen al desarrollo de esta neuropatía <sup>(5)</sup>. En cuanto al aumento de la edad, antecedentes familiares y la duración de la diabetes son considerados factores no modificables. <sup>(6)</sup>

En las complicaciones microvasculares mencionadas se presentan diferentes cambios metabólicos y vasculares que se interconectan para lesionar al endotelio, con el subyacente factor primario que es la hiperglucemia. <sup>(7)</sup> Estos cambios incluyen el aumento del estrés oxidativo, acumulación de productos finales de glicosilación, aumento de la actividad de la vía del polirol, activación de mecanismos proinflamatorios e isquemia. <sup>(8)</sup>. Se ven afectados todos los tipos de fibras nerviosas; sensorial, autonómico, motor, tanto mielinizadas como no mielinizadas. Causando diferentes tipos de presentaciones clínicas en la neuropatía como adormecimiento severo, parestesia o hiperestesia y, a medida que progresa; los síntomas dolorosos generalmente desaparecen, encontrándose en riesgo de ulceración. También puede ser asintomática hasta en el 50% de los pacientes. <sup>(9)</sup> <sup>(10)</sup> <sup>(11)</sup>

En la neuropatía diabética el diagnóstico es principalmente clínico, implica una historia completa y examen físico con un enfoque en las pruebas vasculares y neurológicas, junto con una valoración detallada de pies. La percepción puede verse afectada, particularmente la sensación de vibración, tacto y la percepción. El uso de un diapason de 128 Hz, es un

Indicador precoz de neuropatía; el uso de un monofilamento de un 1-g ayuda a detectar cambios en la sensibilidad. <sup>(12)</sup>

Otra complicación común e importante, la retinopatía diabética, es la principal causa de ceguera en diabéticos en edad reproductiva, puede ocurrir tanto en la etapa temprana de la enfermedad como en la tardía. La hiperglucemia produce un incremento de la permeabilidad capilar con salida del contenido intravascular al área retiniana, con formación de exudados duros, manchas algodinosas, edema intrarretiniano, alterando el flujo y la perfusión del tejido de la retina que es sensible a la isquemia, lo cual activa la cascada proangiogénica, resultando en la formación de neovasos, lo que ayuda a la clasificación en retinopatía diabética no proliferativa (aún no se ha desarrollado neovascularización) y retinopatía diabética proliferativa.<sup>(13)</sup>  
(14) (15)

En cuanto a la nefropatía diabética, presenta una incidencia del 20% - 40% en estos pacientes, siendo una causa principal de muerte en pacientes diabéticos. <sup>(16)</sup> Su fisiopatología resulta de cambios hormonales y hemodinámicos, conduciendo a un estrés oxidativo y aumento de mediadores inflamatorios. Causando hiperfiltración glomerular, hipertensión glomerular e hipertrofia renal. <sup>(17)</sup> Tiene como característica clínica principal la proteinuria, y la presencia de microalbuminuria. <sup>(18)</sup> Puede ser detectado antes del inicio de la disminución de la tasa de filtración glomerular  $\leq 60$  (GFR), microalbuminuria (definida como albúmina en orina entre 30 y 300

mg / 24 h o detectar albúmina en la orina para proporción de creatinina 30-300 mg / g).<sup>(19)</sup>

Debido a la severidad de estas complicaciones, es de necesidad urgente identificar nuevos biomarcadores clínicos y objetivos para prevenir, tratar y retrasar efectivamente la progresión de estas. El recuento de glóbulos blancos, la proporción de plaquetas a linfocitos, la proporción de monocitos a linfocitos y la proporción de neutrófilos a linfocitos son marcadores potenciales de inflamación en varias condiciones, incluyendo tumores, afecciones cardiovasculares y otras enfermedades.<sup>(20)</sup>

Respecto a relación del índice neutrófilo linfocito (INL) representa una combinación de dos marcadores; neutrófilos, que representan el mediador activo no específico que inicia la primera línea de defensa, y linfocitos, que representan el componente regulador o protector de la inflamación.<sup>(21)</sup>

Lo que podría representar el INL en cuanto a superioridad con otros parámetros de leucocitos, es su estabilidad, con menor influencia por factores fisiológicos, patológicos y físicos<sup>(22)</sup>. Por lo tanto, se le ha definido recientemente como un marcador inflamatorio esencial y potencial por su amplia disponibilidad, confiabilidad, bajo costo en relación a otros marcadores inflamatorios, además puede ser fácilmente calculado a partir de un simple conteo sanguíneo.<sup>(23)</sup>

Son pocos los estudios que han evaluado la asociación del INL con complicaciones microvasculares diabéticas. Shiny A, et al (India 2014)

realizaron un estudio transversal en una población de 586 personas, 237 con buena tolerancia a la glucosa(NGT), 63 con tolerancia alterada a la glucosa(IGT) y 286 con diabetes mellitus (DM) para demostrar la asociación del índice neutrófilo linfocito, como indicador de inflamación sistémica e intolerancia a la glucosa. En este estudio se propone usar al INL como un marcador pronóstico adicional o adyuvante tanto para la diabetes como para sus complicaciones vasculares. <sup>(24)</sup>

Ulu S, et al en su estudio llegó a demostrar que aquellos pacientes con retinopatía diabética tuvieron valores más altos de INL en comparación con pacientes sin retinopatía diabética ( $r = 0,466$ ,  $P < 0,001$ )<sup>(25)</sup>. Por lo que Ciray H, et al evaluó la asociación de la retinopatía y nefropatía diabética con INL en un estudio transversal de 114 sujetos diabéticos. Éstos resultados no coincidieron con lo de estudios anteriores, demostrando que no hay una relación independiente entre retinopatía y el INL, pero si encontró la asociación entre este y la nefropatía diabética. <sup>(26)</sup>

Xu T, et al (China, 2017); realizó un estudio con el objetivo de verificar la utilidad del índice neutrófilo linfocito en relación con la predicción de neuropatía diabética periférica .Se incluyeron a 557 pacientes; 160 de ellos presentaron neuropatía diabética; encontrando que la elevación del índice neutrófilo linfocito constituyó un factor predictor de neuropatía ( $P=0.002$ ,  $OR=4.960$ ,  $IC\ 95\%=1.843-13.349$ ); se encontró que el punto de corte para el índice fue de 2.13 en tanto que la sensibilidad y especificidad 48% y 82% respectivamente. <sup>(27)</sup>

Liu S, et al (China, 2017); realizaron una investigación para verificar la influencia del índice neutrófilo linfocito respecto a la predicción de neuropatía diabética por medio de un diseño seccional transversal en el que se incluyeron a 167 pacientes encontrando que la frecuencia de neuropatía diabética fue de 42%; y el promedio de índice neutrófilo linfocito fue significativamente más elevada en el grupo de pacientes con neuropatía; observando una correlación positiva y significativa ( $r=1.743$ ,  $p=0.001$ ); siendo el área bajo la curva de 61%. <sup>(28)</sup>

Eman Y, et al (Egipto, 2015); llevaron a cabo un estudio con el objetivo de verificar la influencia del índice neutrófilo linfocito en la predicción de complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía periférica) por medio de un estudio retrospectivo seccional transversal en el que se incluyeron a 280 pacientes; observando que el promedio de índice neutrófilo linfocito fue significativamente más elevada en el grupo de pacientes con complicaciones a diferencia del grupo control ( $p<0.001$ ). <sup>(29)</sup>

Teniendo en cuenta que la diabetes es un importante problema de salud público, su incidencia y prevalencia se incrementa significativamente en nuestro país y sus complicaciones microvasculares como retinopatía, nefropatía y neuropatía son cada vez más frecuentes. Ante una realidad en la que los exámenes y el tratamiento generan un importante costo social y sanitario, el presente trabajo adquiere relevancia social ya que contribuirá a la identificación de un parámetro económico, poco invasivo, de acceso universal, que brindará un alcance como factor pronóstico y dará

información oportuna al médico tratante, considerando que un diagnóstico temprano nos permitirá el control de la historia natural de la enfermedad con impacto en la morbilidad, mortalidad. Así mismo contribución académica por lo que este índice será el aporte de una nueva herramienta pronóstica que podría ser utilizada en hospitales de baja resolución y lo podemos obtener del hemograma el cual constituye una valoración simple y rutinaria en los pacientes.

Dada la escasez de investigaciones similares aplicadas a nuestro contexto étnico y sociocultural y tomando en consideración los argumentos anteriormente expuestos nos planteamos la siguiente interrogante:

¿Es el índice neutrófilo linfocito factor pronóstico de complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el Hospital Belén de Trujillo?

Postulando las siguientes hipótesis:

**Hipótesis alterna (Ha):**

El índice neutrófilo linfocito es factor pronóstico de complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el Hospital Belén de Trujillo

**Hipótesis nula (Ho):**

El índice neutrófilo linfocito no es factor pronóstico de complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el Hospital Belén de Trujillo

Y se trazaron los siguientes objetivos:

**Objetivo general:**

Determinar si el índice neutrófilo linfocito es factor pronóstico de complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el Hospital Belén de Trujillo.

**Objetivos específicos:**

- Determinar la frecuencia del índice neutrófilo linfocito elevado en pacientes diabéticos tipo 2 con complicaciones microvasculares en el Hospital Belén de Trujillo.
- Determinar la frecuencia del índice neutrófilo linfocito elevado en pacientes diabéticos tipo 2 sin complicaciones microvasculares en el Hospital Belén de Trujillo.

- Comparar las frecuencias de Índice neutrófilo linfocito elevado entre pacientes con complicaciones y sin complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Determinar el grado de asociación entre índice neutrófilo/ linfocito elevado y la presencia de complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

## II. MATERIAL Y MÉTODOS:

### 4.1 Población, muestra y muestreo:

#### **Población diana**

Conformada por los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos en la consulta externa de Medicina Interna del Hospital Belén de Trujillo.

#### **Población de estudio**

Conformada por los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 atendidos por Consultorios Externos de Medicina Interna del Hospital Belén de Trujillo en el periodo 2014 - 2018 que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión planteados.

#### - **Criterios de selección:**

##### **Criterios de Inclusión (Casos):**

- Pacientes con complicaciones microvasculares
- Pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes en cuya historia clínica se cuente con la información necesarios para el presente estudio.

### **Criterios de Inclusión (Controles):**

- Pacientes sin complicaciones microvasculares
- Pacientes diabetes mellitus tipo 2.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes en cuya historia clínica se cuente con la información necesarios para el presente estudio.

### **Criterios de Exclusión:**

- Pacientes con síndrome mielodisplásico.
- Pacientes que presenten enfermedades autoinmunes.
- Pacientes que se encuentren recibiendo actualmente tratamiento de quimioterapia.
- Pacientes que presenten patología aguda intercurrente
- Pacientes con insuficiencia renal estadio V.
- Pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia Humana adquirida.
- Pacientes con diagnóstico de tuberculosis.
- Pacientes con antecedente cardiopatía isquémica en los últimos 3 meses.

## **4.2 Muestra:**

### **Unidad de Análisis:**

Estuvo constituida por pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus atendidos en la consulta externa de Medicina Interna del Hospital Belén de Trujillo en el periodo 2014 – 2018 y que cumplieron los criterios de selección establecidos.

### **Unidad de Muestreo:**

Estuvo constituida por cada una de las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de diabetes atendidos por la consulta externa de Medicina Interna del Hospital Belén de en el periodo 2014 – 2018 y que cumplieron los criterios de selección establecidos.

## Tamaño muestral:

Para el cálculo de la muestra se usó la formula estadística para casos y controles

Formula:

$$n = \frac{\left[ z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{(c+1)p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{cp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{c(p_2 - p_1)^2}$$

Donde:

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

$$d = p_1 - p_2$$

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

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

$$P_1 = 0.48 \text{ (Ref. 26)}$$

$$P_2 = 0.18 \text{ (Ref. 26)}$$

$$R: 1$$

Reemplazando los valores, se tiene:  $n = 54$

CASOS: (Complicaciones microvasculares) = 54 pacientes

CONTROLES: (No complicaciones microvasculares) = 54 pacientes.

### 4.3 Diseño del estudio:

- Analítico, observacional, retrospectivo, de casos y controles

		G1	O <sub>1</sub>
P	NR		
		G2	O <sub>1</sub>

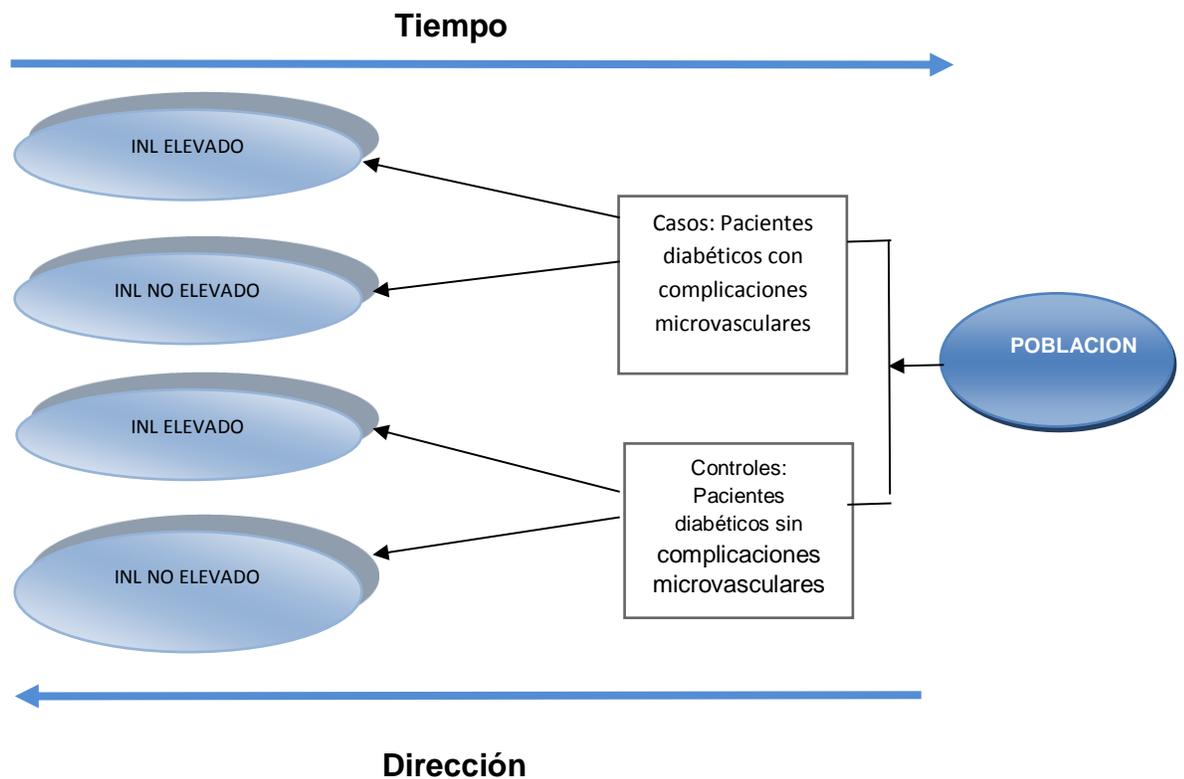
P: Población

NR: No randomización

G1: Complicaciones microvasculares

G2: No complicaciones microvasculares

O<sub>1</sub>: Índice neutrófilo linfocito elevado



#### 4.4 Variables:

**- Exposición:**

Complicaciones microvasculares

**- Resultado:**

Índice neutrófilo linfocito elevado

#### 4.5 Definición de variables:

**Complicaciones microvasculares:** Presencia de una o más de las lesiones microvasculares de la diabetes, documentadas en la historia clínica como: nefropatía (Albuminuria  $\geq 30$  mg / g creatinina y / o tasa de filtración glomerular estimada  $\leq 60$  ml / min / 1.73 m<sup>2</sup>) retinopatía (obtenida del informe de fondo de ojo del oftalmólogo.) o neuropatía (hormigueo subjetivo y / o entumecimiento en las extremidades, y / o disminución de la sensación de monofilamento en el examen físico) <sup>(3)</sup>

**Índice neutrófilo linfocito:** Cociente del recuento absoluto de neutrófilos sobre el recuento absoluto de linfocitos del hemograma, considerándose elevado un índice mayor a 2.39. <sup>(29)</sup> teniendo como valores referenciales los del Hospital Belén de Trujillo el rango entre 1.75 – 2

#### 4.6. Operacionalización de variables

<b>VARIABLES</b>	<b>TIPO</b>	<b>ESCALA</b>	<b>INDICADORES</b>	<b>INDICE</b>
<b>Variable exposición</b>  <b>Complicaciones microvasculares</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	Presencia de una o más complicaciones como; nefropatía, retinopatía o neuropatía documentadas en la historia clínica	Si – No
<b>Variable resultado:</b>  <b>Índice neutrófilo linfocito</b>	Cualitativa dicotómica	nominal	Punto de corte $\geq 2.39$	Elevado, no elevado
<b>VARIABLES INTERVINIENTES</b>				
<b>Tiempo de enfermedad</b>	Cuantitativa	Discreta	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la diabetes mellitus.	Años
<b>Hipertrigliceridemia</b>	Cualitativa	Nominal	triglicéridos en sangre superior a 150 mg/dl.	Si-No
<b>Hipertensión arterial</b>	Cualitativa	Nominal	Presión arterial sistólica $\geq 140$ mmHg y diastólica $\geq 90$ mmHg en 2 oportunidades	Si-No

<b>Hipercolesterolemia</b>	Cualitativa	Nominal	Colesterol total en sangre >200 mg/dl.	Si-No
<b>IMC</b>	Cuantitativo	continuo	Coeficiente masa estatura kg/m <sup>2</sup> > 25 o <24.9	Normal- sobrepeso

#### 4.7 Técnica y procedimientos:

##### 4.7.1. Técnica:

La técnica utilizada fue el análisis documental

##### 4.7.2. Procedimientos:

Ingresaron al estudio los pacientes que cumplieron los criterios de selección establecidos. El proceso de captación de la información se llevó a cabo de la siguiente forma:

1. El proyecto de tesis fue presentado al comité de investigación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Privada Antenor Orrego de Trujillo para su correspondiente evaluación y respectiva aprobación.
2. Una vez aprobado el proyecto de tesis se solicitó la autorización por parte del director y del comité de ética del hospital Belén de Trujillo, para acceder a las historias clínicas.

3. Se realizó la selección de las historias clínicas por medio de muestreo aleatorio simple, que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.
4. Se hizo la revisión de cada historia clínica en busca del hemograma registrado más recientemente en la consulta externa a fin de realizar el cálculo del índice neutrófilo linfocito.
5. Posteriormente recolectamos todo dato que nos sirva para definir a nuestras variables intervinientes; dichos datos se incorporaron a una ficha, la cual adjuntaremos como. (Anexo 1).

#### **4.8 Recolección y análisis de datos:**

##### **4.8.1. Recolección de datos:**

La información obtenida de la recolección de datos fue registrada en el Anexo 01 y procesada en una base de datos elaborada en el paquete estadístico SPSS versión 22.0 español.

##### **4.8.2 Análisis de datos:**

Por medio del programa Epidat 3.2 se analizó la información recolectada.

- **Análisis descriptivo:**

Los resultados se presentaron en cuadros de doble entrada, con número de casos y controles en cifras absolutas, y de porcentaje que correspondieron a los valores o categorías de las variables. Para la información cuantitativa se calculó el promedio y desviación estándar

- **Análisis ligados a la hipótesis:**

En el análisis usamos la prueba Chi cuadrado, para así poder verificar si las asociaciones encontradas fueron estadísticamente significativas; la significancia estadística fue positiva si hay una probabilidad de equivocarse menor del 5% es decir que el valor de  $p < 0.05$ . De igual forma se realizó el análisis multivariado a través de la prueba de regresión logística, identificándose la influencia de cada factor de riesgo en un contexto más sistemático e integrado, con un mejor control de sesgos, y a través de este se corroboran los hallazgos observados en el análisis multivariado.

- **Estadígrafo del estudio:**

Se obtuvo el odds ratio (OR) del índice neutrófilo linfocito elevado y la presencia de complicaciones microvasculares. Se procedió al cálculo del intervalo de confianza al 95%.

#### **4.9. Aspectos Éticos:**

El presente estudio se presentó ante los comités tanto de la Universidad Privada Antenor Orrego como del Hospital Belén de Trujillo, donde se llevó a cabo, para así garantizar los aspectos éticos antes de comenzar la investigación.

Se dio cumplimiento a las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos propuestas por CIOMS, Ginebra 2002 y por el Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú <sup>(30)</sup>:

- Se guardó, respetó y protegió la información que se obtuvo para el fin de la investigación
- No se modificó ni falsificó el contenido de las historias clínicas según lo establecido en el artículo 93° del Código de Ética del CMP.
- Se mantuvo en todo momento el anonimato de los pacientes según lo normado por el artículo 95° del Código de Ética del CMP y se tomó en cuenta el principio de confidencialidad según lo descrito en la declaración de Helsinki II (Numerales: 11,12,14,15,22 y 24) <sup>(31)</sup> y la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA)<sup>(32)</sup>

#### **4.10 Limitaciones:**

Considerando que el estudio aplicó el diseño de casos y controles, se aplicó la revisión retrospectiva de los datos registrados en la historia clínica de los pacientes, puede existir la posibilidad de incurrir en el sesgo de información

debido a un registro inadecuado en el expediente clínico del paciente, por lo cual se tuvo exhaustivo cuidado en la toma de datos, seleccionando únicamente las historias clínicas que cuenten con la información completa requerida.

### III. RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que acudieron a consultorios externos del hospital Belén de Trujillo en el periodo 2014 – 2018, siendo un total de 108 historias clínicas seleccionadas, cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión planteados, correspondiendo 54 al grupo de casos y 54 al grupo de controles.

Se presenta el análisis univariado donde el promedio de tiempo de enfermedad [ $p = 0.036$  (14.1  $\pm$  6.4)] y las frecuencias de hipertensión arterial [ $p = 0.031$  OR: 2.48(IC 95%:1.4 – 5.2)], hipercolesterolemia [ $p = 0.039$  OR: 2.55 (IC95% 1.5 – 4.9)], e índice de masa corporal  $\geq 25$  [ $p = 0.034$  OR :2.65(IC 95% 1.5– 5.5)] fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con complicaciones microvasculares que en el grupo sin complicaciones microvasculares (**Tabla 1**). La frecuencia del índice neutrófilo linfocito elevado en pacientes diabéticos tipo 2 con complicaciones microvasculares fue de 61% (**Tabla 2**). La frecuencia del índice neutrófilo linfocito elevado en pacientes diabéticos tipo 2 sin complicaciones microvasculares fue de 37% (**Tabla 3**). El índice neutrófilo linfocito elevado es factor pronóstico para complicaciones microvasculares

en pacientes diabéticos tipo 2 con un Odds Ratio de 2.67 el cual fue significativo ( $p < 0.05$ ). En el análisis multivariado se reconocen las variables índice neutrófilo linfocito elevado, tiempo de enfermedad mayor a 10 años [ $p = 0.035$  OR: 2.8 (IC: 95% 1.5 – 5.5)], hipertensión arterial [ $p = 0.031$  OR: 2.9 (IC 95% 1.7 – 5.8)], hipercolesterolemia, [ $p = 0.038$  OR: 2.5 (IC95% 1.4 – 5.7)] índice de masa corporal  $\geq 25$  [ $p = 0.035$  OR: 2.8 (IC:95% 1.3 – 5.3)], como factores pronósticos para complicaciones microvasculares en pacientes diabéticos tipo 2 ( $p < 0.05$ ).

**Tabla N° 01. Características de los pacientes incluidos en el estudio en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2014 – 2018**

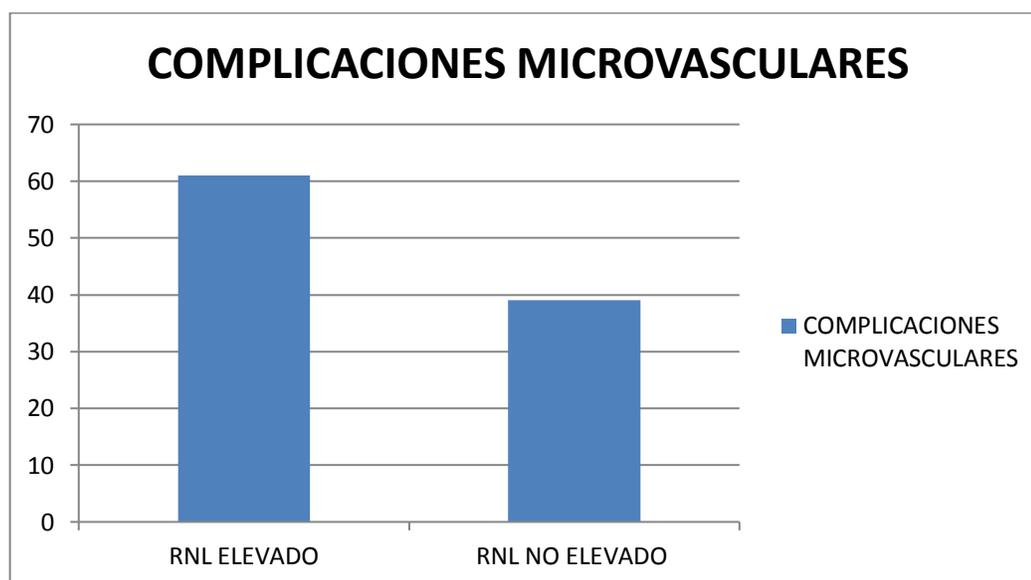
<b>Variables intervinientes</b>	<b>Complicaciones microvasculares (n=54)</b>	<b>No complicaciones microvasculares (n=54)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Tiempo de enfermedad:</b>	14.1 +/- 6.4	9.9 +/- 6.2	NA	0.036
<b>Hipertensión arterial:</b>				
<b>Si</b>	21(39%)	11 (20%)	OR : 2.48	0.031
<b>No</b>	33 (61%)	43 (80%)	(IC 95% 1.4 – 5.2)	
<b>Hipertrigliceridemia:</b>				
<b>Si</b>	25 (46%)	18 (33%)	OR :1.72	0.064
<b>No</b>	29 (54%)	36 (67%)	(IC 95% 0.8 – 3.6)	
<b>Hipercolesterolemia:</b>				
<b>Si</b>	28 (52%)	16 (30%)	OR : 2.55	0.039
<b>No</b>	26 (48%)	38 (70%)	(IC95% 1.5 – 4.9)	
<b>Estado nutricional:</b>				
<b>IMC&lt; 24.9</b>	26 (48%)	14 (26%)	OR :2.65	
<b>IMC≥25</b>	28 (52%)	40 (74%)	(IC 95% 1.5– 5.5)	0.034

**FUENTE: Hospital Belén de Trujillo–Fichas de recolección: 2014 - 2018.**

**Tabla N° 02: Frecuencia del índice neutrófilo linfocito elevado en pacientes diabéticos tipo 2 con complicaciones microvasculares en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2014 – 2018:**

Complicaciones microvasculares	Índice neutrófilo linfocito		Total
	Elevado	No elevado	
Si	33 (61%)	21 (39%)	<b>54 (100%)</b>

**FUENTE: Hospital Belén de Trujillo–Fichas de recolección: 2014 - 2018.**

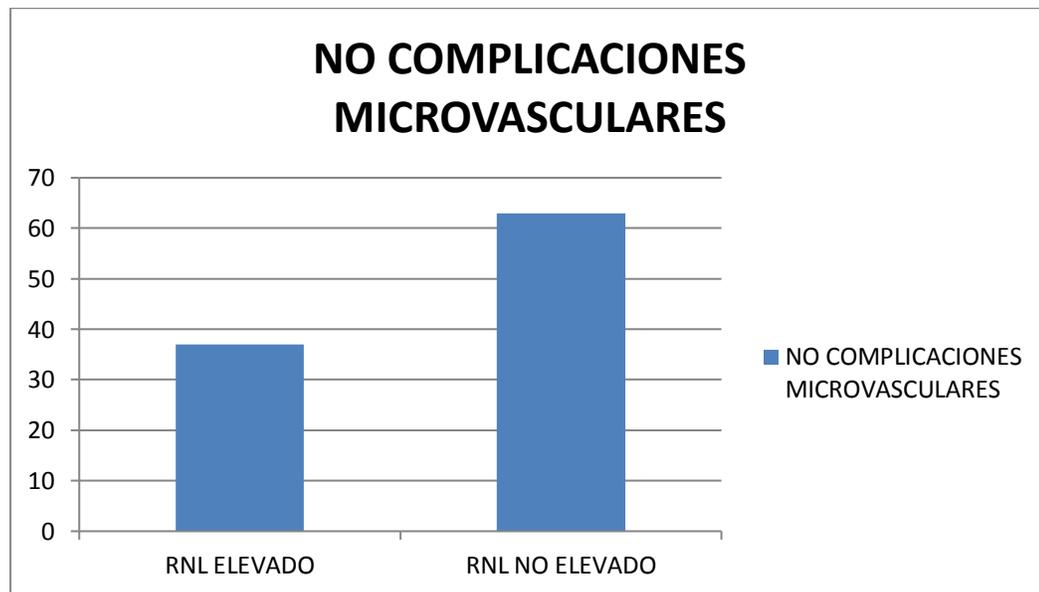


En la tabla 02 se muestra que la frecuencia del índice neutrófilo linfocito elevado en pacientes diabéticos tipo 2 con complicaciones microvasculares fue de  $33/54 = 61\%$

**Tabla N° 03: Frecuencia del índice neutrófilo linfocito elevado en pacientes diabéticos tipo 2 sin complicaciones microvasculares en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2014 – 2018:**

Complicaciones microvasculares	Índice neutrófilo linfocito		
	Elevado	No elevado	Total
No	20 (37%)	34 (63%)	54 (100%)

**FUENTE: Hospital Belén de Trujillo–Fichas de recolección: 2014 - 2018.**



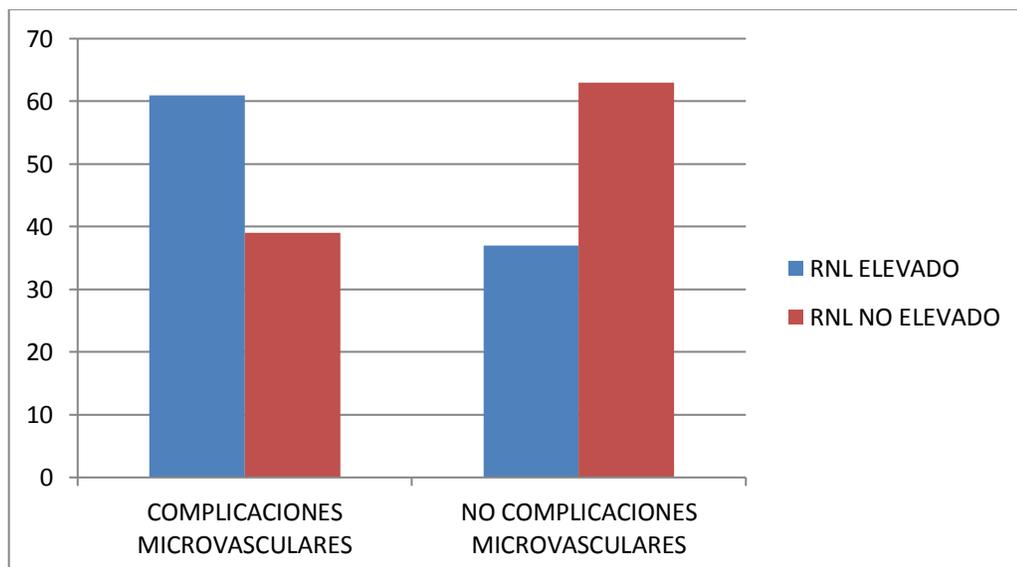
La frecuencia del índice neutrófilo linfocito elevado en pacientes diabéticos tipo 2 con complicaciones microvasculares fue de  $20/54 = 37\%$

**Tabla N° 04: Índice neutrófilo linfocito elevado como factor pronóstico para complicaciones microvasculares en pacientes diabéticos tipo 2 en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2014 – 2018:**

Índice neutrófilo linfocito	Complicaciones microvasculares		Total
	Si	No	
<b>Elevado</b>	33 (61%)	20 (37%)	53
<b>No elevado</b>	21 (39%)	34 (63%)	55
<b>Total</b>	<b>54 (100%)</b>	<b>54 (100%)</b>	<b>108</b>

**FUENTE: Hospital Belén de Trujillo–Fichas de recolección: 2014 - 2018.**

- Chi cuadrado: 6.3
- $p < 0.05$ .
- Odds ratio: 2.67
- Intervalo de confianza al 95%: (1.6 –5.5)



Respecto a la influencia de la razón neutrófilo linfocito elevado en el riesgo de complicaciones microvasculares se documenta riesgo a nivel muestral con un odds ratio  $>1$ ; expresa este mismo riesgo a nivel poblacional con un intervalo de confianza al 95%  $> 1$  y finalmente expresa significancia de esta tendencia al verificar que la influencia del azar es decir el valor de  $p$  es inferior al 5%.

**Tabla N° 05: Análisis multivariado de los factores pronósticos para complicaciones microvasculares en pacientes diabéticos tipo 2 en el Hospital Belén de Trujillo durante el periodo 2014 – 2018:**

Variable	Estadísticos				Valor de p
	OR	IC 95%	Wald	B	
INL elevado	3.1	(1.7 – 5.8)	5.5	<b>0.84</b>	<b>p= 0.032</b>
Tiempo enfermedad >10 años	2.8	(1.5 – 5.5)	5.8	<b>0.82</b>	<b>p=0.035</b>
Hipertensión arterial	2.9	(1.7 – 5.8)	5.7	<b>0.78</b>	<b>p= 0.031</b>
Hipercolesterolemia	2.5	(1.4 – 5.7)	5.2	<b>0.81</b>	<b>p=0.038</b>
IMC>25	2.8	(1.3 – 5.3)	5.5	<b>0.79</b>	<b>p= 0.035</b>

**FUENTE: Hospital Belén de Trujillo–Fichas de recolección: 2014 - 2018.**

En el análisis multivariado a través de regresión logística se corrobora la significancia del riesgo únicamente para las variables índice neutrófilo linfocito, tiempo de enfermedad mayor a 10 años, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, índice de masa corporal  $\geq 25$  como factores pronósticos para complicaciones microvasculares en pacientes diabéticos tipo 2 ( $p < 0.05$ ).

#### IV. DISCUSIÓN:

La diabetes es una enfermedad con alta prevalencia, en la cual los pacientes deben seguir un control glicémico estricto y un tratamiento a largo plazo para prevenir sus complicaciones. Estas complicaciones microvasculares a su vez se ven significativamente influidas por: dislipidemias, hipertensión, edad avanzada e índice de masa corporal elevado <sup>(13)</sup>.

La relación del índice neutrófilo linfocito (INL) es un nuevo y crucial marcador para determinar la inflamación. Muchos estudios han indicado que los productos finales de glicosilación avanzada alteran el ritmo del sistema inmune en los pacientes con diabetes. Por lo que un alto valor del INL representa una gran cantidad de neutrófilos sobre un menor número de linfocitos (quienes regulan la respuesta inflamatoria), cuando estos neutrófilos se encuentran disponibles en grandes cantidades, secretan y liberan abundantes mediadores inflamatorios como: especies de mieloperoxidasa y oxígeno reactivo, que pueden causar la degeneración de la pared vascular y evolución de la aterosclerosis. Esta neutrofilia a su vez conduce a una inflamación crónica generalizada y estrés oxidativo sumado a la linfopenia presente, que disminuye el rol antiesclerótico y no regula el proceso inflamatorio. Así se proporciona un ambiente adecuado para la patogenia de la diabetes mellitus y sus complicaciones <sup>(33) (34)</sup>.

Por lo tanto, el INL se ha definido recientemente como un marcador inflamatorio potencial por su amplia disponibilidad, confiabilidad y bajo costo en relación a otros marcadores inflamatorios como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 y proteína C reactiva que puede ser fácilmente calculado a partir de un simple conteo sanguíneo <sup>(21)</sup>.

El presente estudio fue realizado en el Hospital Belén de Trujillo en el periodo 2014 – 2018, usando como base las historias clínicas de los pacientes tratados en consultorios externos. La selección de la población de estudio fue determinada por los criterios de inclusión y exclusión planteados.

En la tabla 1, se analizó la información obtenida, como: el tiempo de enfermedad, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial e índice de masa corporal  $\geq 25$ . Se evidenció que el promedio de tiempo de enfermedad fue de 14 años en el grupo de casos y 9 años en el grupo control, esta diferencia de años resultó ser significativamente estadística; con lo que corroboramos que el mayor tiempo de enfermedad, se asocia a la presencia de complicaciones. Al igual, las demás variables mencionadas también alcanzaron el nivel de significancia esperado en el grupo que presentó complicaciones, con excepción de la hipertrigliceridemia; estos hallazgos son coincidentes con lo descrito por Xu T, et al en China <sup>(26)</sup> en el 2017 y Liu S, et al en China en el 2017 <sup>(27)</sup>; quienes también registran diferencia respecto a las variables hipertensión arterial e hipercolesterolemia entre los pacientes con o sin complicaciones

microvasculares. Estos resultados confirman lo ya mencionado por diferentes bibliografías; que el paciente diabético tipo 2 presenta de modo simultáneo diversos factores asociados, que conllevan a un mayor número de complicaciones vasculares.

En las tablas 2 y 3, realizamos la valoración de las frecuencias del índice neutrófilo linfocito elevado, en el grupo de casos encontramos, que de los 54 pacientes; el 61% de ellos documentó la presencia de elevación del marcador hematológico. Así como, en el grupo de controles; se encontró que el 37% presentó la alteración del índice neutrófilo linfocito. Coincidiendo con el estudio de corte transversal de Huang L, et al en China, 2016, cuya población fue de 557 pacientes diabéticos de los cuales el 71.3% se asoció a INL elevado. Además reconocemos los hallazgos descritos por Liu S, et al en China en el 2017 en el que verificaron la influencia del índice neutrófilo linfocito respecto a la predicción de una de las complicaciones microvasculares de la diabetes, en un diseño transversal de 167 pacientes; la frecuencia de esta fue 42%; y el promedio de su índice neutrófilo linfocito fue significativamente más elevado ( $r=1.743$ ,  $p=0.001$ )<sup>(26)</sup>. Estos estudios reafirman la investigación realizada, puesto que existe mayor recurrencia de incremento del INL en pacientes diabéticos con complicaciones microvasculares

Ulu S, et al en el 2013 en Arabia, llegó a demostrar que aquellos pacientes con complicaciones microvasculares (retinopatía diabética) tuvieron valores más altos de INL en comparación con pacientes sin estas ( $r =$

0,466,  $P < 0,001$ ) <sup>(24)</sup>. En contraste podemos citar a Ciray H, et al en el 2015 en Turquía, quien evaluó la asociación de las complicaciones: la retinopatía y nefropatía diabética con el INL en un estudio transversal de 114 sujetos diabéticos, cuyos resultados no coincidieron con lo de estudios anteriores, demostrando que no hay una relación independiente entre retinopatía y el INL, pero si encontró la asociación entre el INL y la nefropatía diabética <sup>(25)</sup>. Estos estudios pueden diferir en cuanto a sus resultados debido a la influencia de factores demográficos y a los criterios de selección considerados en cada uno de ellos.

En la tabla 4 se verifica el impacto del índice neutrófilo linfocito elevado en relación con el riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares en el paciente con diabetes mellitus tipo 2; obteniendo un odds ratio de 2.67; y verificado a través de la prueba chi cuadrado para extrapolar esta conclusión a la población; siendo el valor alcanzado, significativo ( $p < 0.05$ ); con lo que es posible reconocer que este índice es factor pronóstico de complicaciones microvasculares en pacientes diabéticos, coincidiendo con el estudio de Huang L, et al el 2016 en China quien concluyó en su investigación transversal con 321 pacientes que el INL es un marcador predictivo, pronóstico y económico para complicaciones microvasculares en diabetes y con el estudio de Fawwad et al en Pakistan que incluyó 5620 pacientes (3374 sujetos diabéticos con una o más complicaciones microvasculares, 2246 sujetos sin complicaciones microvasculares) en el que se concluyó que el INL fue 1.14 veces mayor en diabéticos sujetos con al menos una complicación microvascular en comparación con sujetos

diabéticos sin complicaciones ( $4,34 \pm 3,32$  frente a  $3,36 \pm 2,67$ ,  $P < 0,0001$ ).<sup>(34)</sup> En nuestro estudio y los previamente mencionados se obtuvieron similares resultados, debido a que, la hiperglucemia genera la misma cascada inflamatoria todos en los pacientes, incrementando el INL y el daño oxidativo, lesionando el endotelio vascular; demostrando que esta inflamación crónica contribuye a desencadenar el desarrollo de las complicaciones microvasculares.

Finalmente en la Tabla 5 se aprecia el análisis multivariado en el que se puede reconocer a través de la técnica de regresión logística la influencia de cada factor pronóstico en un contexto más sistemático e integrado y a través de este se corroboran los hallazgos observados en el análisis bivariado al reconocer al índice neutrófilo linfocito, tiempo de enfermedad mayor a 10 años, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, índice de masa corporal  $>25.9$  como factores pronóstico de complicaciones microvasculares.

## V. CONCLUSIONES

1.- La frecuencia del índice neutrófilo linfocito elevado en pacientes diabéticos tipo 2 con complicaciones microvasculares fue de 61%

2.-La frecuencia del índice neutrófilo linfocito elevado en pacientes diabéticos tipo 2 sin complicaciones microvasculares fue de 37%

3.- La comparación de las frecuencias del índice neutrófilo linfocito elevado entre pacientes con complicaciones microvasculares y sin estas, mostró ser porcentualmente elevada y estadísticamente significativo en el grupo que presentó las complicaciones microvasculares.

4.-El grado de asociación entre el índice neutrófilo linfocito elevado y el pronóstico de complicaciones microvasculares en pacientes diabéticos tipo 2 fue 2.67 el cual fue significativo ( $p < 0.05$ ). Por lo que se concluye que el índice neutrófilo linfocito es factor pronóstico de complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

## **VI. RECOMENDACIONES**

1.- Las tendencias registradas en nuestra investigación deberían ser tomadas en cuenta durante la elaboración de las estrategias de prevención primaria y secundaria en pacientes diabéticos a fin de incluir el índice neutrófilo linfocito como uno de los parámetros rutinarios a evaluar en estos pacientes.

2.- Nuevas investigaciones prospectivas, de cohortes, multicentricos o mayor tamaño muestral, considerado la presencia de otras comorbilidades que puedan alterar este índice, deberían ser llevadas a cabo, con el objetivo de corroborar y extrapolar las tendencias observadas entre las variables en estudio a nivel local y regional.

3.- Es conveniente evaluar el impacto del índice neutrófilo linfocito elevado en relación con la aparición de otros desenlaces adversos en pacientes con diabetes mellitus como por ejemplo el riesgo de complicaciones macrovasculares y eventos cardiovasculares.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Sanhueza L, Concha L, Durruty, Alteraciones hematológicas en la Diabetes Mellitus Rev. chil. endocrinol. diabetes 2014; 7 (4): 137-142. Disponible en: [http://www.revistasoched.cl/4\\_2014/4.pdf](http://www.revistasoched.cl/4_2014/4.pdf)
2. Bao H, Liu J, Ye J, The Endocrinology Department of the People's Hospital of Jinhua, Jinhua, China. INFLUENCING FACTORS OF THE DIABETES DISTRESS AMONG CHINESE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS. Psychiatria Danubina. 15 de noviembre de 2018;30(4):459-65.
3. Morkos M, Tahsin B, Fogg L, Fogelfeld L. Newly diagnosed type 2 diabetes in an ethnic minority population: clinical presentation and comparison to other populations. BMJ Open Diabetes Res Care [Internet]. 11 de octubre de 2018 [citado 29 de noviembre de 2018];6(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6203026/>
4. Callaghan BC, Cheng H, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: Clinical manifestations and current treatments. Lancet Neurol. junio de 2012;11(6):521-34.
5. Espín-Paredes E, Guevara-López U, Arias-Rosa JC, Pérez-Carranco ML. Factores de riesgo asociados a neuropatía diabética dolorosa. 2010;(2):5.
6. Mørkrid K, Ali L, Hussain A. Risk factors and prevalence of diabetic peripheral neuropathy: A study of type 2 diabetic outpatients in Bangladesh. Int J Diabetes Dev Ctries. 2010;30(1):11-7.

7. Assessing diabetic peripheral neuropathy in primary care - BPJ 61 June 2014 [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://bpac.org.nz/BPJ/2014/June/diabetic-peripheral-neuropathy.aspx>
8. Prabodha LBL, Sirisena ND, Dissanayake VHW. Susceptible and Prognostic Genetic Factors Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy: A Comprehensive Literature Review [Internet]. International Journal of Endocrinology. 2018 [citado 5 de noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2018/8641942/>
9. Pittenger G, Vinik A. Nerve Growth Factor and Diabetic Neuropathy. Exp Diabetes Res. 2003;4(4):271-85.
10. Iftikhar M, Hussain A, Rizvi A. Frequency of peripheral neuropathy in patients with diabetes mellitus. J Ayub Med Coll Abbottabad. diciembre de 2014;26(4):584-6.
11. Predictors of health-related quality of life in Diabetic Neuropathy type II diabetic patients in Greece. HEALTH SCIENCE JOURNAL. 2013;7(3):15.
12. Aguilar Rebolledo F. Neuropatia diabética: aspectos prácticos, diagnósticos, terapéuticos y medidas profilácticas. 2009.
13. Wihandani DM, Suastika K, Agus Bagiada IN, Malik SG. Polymorphisms of Aldose Reductase (ALR2) Regulatory Gene are Risk Factors for Diabetic Retinopathy in Type-2 Diabetes Mellitus Patients in Bali, Indonesia. Open Ophthalmol J. 18 de octubre de 2018;12:281-8.
14. (PDF) Retinopatía diabética Diabetic retinopathy [Internet]. ResearchGate. [citado 30 de noviembre de 2018]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/228451886\\_Retinopatia\\_diabetica\\_Diabetic\\_retinopathy](https://www.researchgate.net/publication/228451886_Retinopatia_diabetica_Diabetic_retinopathy)

15. ICOGuidelinesDiabeticEyeCare2017-Spanish.pdf [Internet]. [citado 30 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://www.icoph.org/downloads/ICOGuidelinesDiabeticEyeCare2017-Spanish.pdf>
16. Feng Y, Fang Y, Wang Y, Hao Y. Acupoint Therapy on Diabetes Mellitus and Its Common Chronic Complications: A Review of Its Mechanisms. Biomed Res Int [Internet]. 22 de octubre de 2018 [citado 29 de noviembre de 2018];2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6217896/>
17. Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. American Journal of Kidney Diseases. junio de 2018;71(6):884-95.
18. Gao X, Shang J, Liu H, Yu B. A Meta-Analysis of the Clinical Efficacy of TCM Decoctions Made from Formulas in the Liuwei Dihuang Wan Categorized Formulas in Treating Diabetic Nephropathy Proteinuria. Evid Based Complement Alternat Med [Internet]. 26 de septiembre de 2018 [citado 29 de noviembre de 2018];2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6178512/>
19. He Z. Diagnosis and Treatment of Diabetic Nephropathy in Type 1 and Type 2 Diabetes Patients. Journal of Molecular Biomarkers & Diagnosis [Internet]. 2016 [citado 1 de diciembre de 2018];7(5). Disponible en: <https://www.omicsonline.org/open-access/diagnosis-and-treatment-of-diabetic-nephropathy-in-type-1-and-type-2-diabetes-patients-2155-9929-1000295.php?aid=80480>
20. Yue S, Zhang J, Wu J, Teng W, Liu L, Chen L. Use of the Monocyte-to-Lymphocyte Ratio to Predict Diabetic Retinopathy. Int J Environ Res Public Health. agosto de 2015;12(8):10009-19.

21. Khandare SA, Chittawar S, Nahar N, Dubey TN, Qureshi Z. Study of Neutrophil-lymphocyte Ratio as Novel Marker for Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21(3):387-92.
22. Huang L, Xie Y, Dai S, Zheng H. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in diabetic microangiopathy. :10.
23. Hussain M, Babar MZM, Akhtar L, Hussain MS. Neutrophil lymphocyte ratio (NLR): A well assessment tool of glycemic control in type 2 diabetic patients. *Pak J Med Sci.* 2017;33(6):1366-70.
24. Shiny A, Bibin YS, Shanthirani CS, Regin BS, Anjana RM, Balasubramanyam M, et al. Association of Neutrophil-Lymphocyte Ratio with Glucose Intolerance: An Indicator of Systemic Inflammation in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics.* agosto de 2014;16(8):524-30.
25. Ulu SM, Dogan M, Ahsen A, Altug A, Demir K, Acartürk G, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Quick and Reliable Predictive Marker to Diagnose the Severity of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Technology & Therapeutics.* noviembre de 2013;15(11):942-7.
26. Ciray H, Aksoy A, Ulu N, Cizmecioglu A, Gaipov A, Solak Y. Nephropathy, but not Angiographically Proven Retinopathy, is Associated with Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients with Type 2 Diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes.* 8 de abril de 2015;123(05):267-71.
27. Xu T, Weng Z, Pei C, Yu S, Chen Y, Guo W, et al. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and diabetic peripheral neuropathy in Type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 10 de noviembre de 2017 [citado 4 de noviembre de 2018];96(45). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5690705/>

28. Liu S, Zheng H, Zhu X, Mao F, Zhang S, Shi H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 1 de agosto de 2017;130:90-7.
29. Moursy EY, Megallaa MH, Mouftah RF, Ahmed SM. Relationship Between Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Microvascular Complications in Egyptian Patients with Type 2 Diabetes. *American Journal of Internal Medicine*. 22 de diciembre de 2015;3(6):250.
30. COLEGIO MÉDICO DEL PERÚ. CÓDIGO DE ÉTICA Y DEONTOLOGÍA. LIMA: Colegio médico del Perú :18.
31. Declaracion-Helsinki-2013-Esp.pdf [Internet]. [citado 7 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-investigacion/fd-evaluacion/fd-evaluacion-etica-investigacion/Declaracion-Helsinki-2013-Esp.pdf>
32. 1\_Ley\_26842-1997-Ley-General-de-Salud-Concordada.pdf [Internet]. [citado 7 de noviembre de 2018]. Disponible en: [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/tecnologias\\_sanitarias/1\\_Ley\\_26842-1997-Ley-General-de-Salud-Concordada.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/tecnologias_sanitarias/1_Ley_26842-1997-Ley-General-de-Salud-Concordada.pdf)
33. DiGangi C. Neutrophil-lymphocyte ratio: Predicting cardiovascular and renal complications in patients with diabetes. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*. agosto de 2016;28(8):410-4.
34. Fawwad A, Butt AM, Siddiqui IA, Khalid M, Sabir R, Basit A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and microvascular complications in subjects with type 2 diabetes: Pakistan's perspective. *Turk J Med Sci*. 23 de febrero de 2018;48(1):157-61.

## VIII ANEXO

### PROTOCOLO DE RECOLECCION DE DATOS

Índice neutrófilo linfocito como factor pronóstico de complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el hospital Belén de Trujillo.

Fecha.....

Nº.....

#### I. DATOS GENERALES:

1.1. Nº HCl: \_\_\_\_\_

1.2. Edad: \_\_\_\_\_ años

1.3. Sexo: \_\_\_\_\_

#### II: VARIABLE DEPENDIENTE: complicaciones microvasculares

Neuropatía diabética: Si ( ) No ( )

Retinopatía Diabética: Si ( ) No ( )

Nefropatía Diabética: Si ( ) No ( )

#### III: VARIABLE INDEPENDIENTE:

Índice neutrófilo linfocito: \_\_\_\_\_

Índice neutrófilo linfocito elevado: Si ( ) No ( )

#### IV.-VARIABLE INTERVINIENTE:

HTA : Si ( ) No ( )

Hipertrigliceridemia: Si ( ) No ( )

Hipercolesterolemia: Si ( ) No ( )

IMC: \_\_\_\_\_

Tiempo de enfermedad: \_\_\_\_\_