



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA

Índices neutrófilo-linfocito o plaqueta-linfocito como marcador biológico de complicaciones vasculares en pacientes diabéticos del CAP II EsSalud Chulucanas

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

Médico Cirujano

AUTORA:

Br. Atoche Zárate, Nova Sarahí (ORCID: 0000-0001-8399-559X)

ASESORA:

Med. Esp. Ambulay Grados, Rosa (ORCID: 0000-0002-6313-8985)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Enfermedades No Transmisibles

PIURA – PERÚ

2021

DEDICATORIA

El presente informe va dedicado principalmente a Dios, por iluminar mi camino y guiar cada uno de los pasos que di durante mi vida, para el cumplimiento de las metas; por regalarme la dicha de tener una familia maravillosa, Marcos y Josefa que siempre han sabido guiarme por el buen camino y me han dado la fuerza necesaria para seguir y cumplir mis metas; a mi esposo Caleb, que siempre ha estado a mi lado dándome apoyo y tranquilidad, a mi hermanito Eder por también tenerme paciencia en esta gran aventura, este trabajo lo dedicó a ellos, ya que son mi motor y motivo para ser mejor cada día.

AGRADECIMIENTO

A cada uno de mis maestros, por tenerme paciencia y enseñarme el inmenso amor por esta hermosa carrera durante la preparación académico profesional. Al personal de salud, por permitirme poner en práctica lo aprendido. Al equipo del programa de diabéticos, al equipo de laboratorio y al director del CAP II EsSalud Chulucanas, por brindarme la facilidad y apoyo para poder acceder a la información requerida para llevar a cabo la realización de este informe.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Carátula.....	i
Dedicatoria.....	ii
Agradecimiento.....	iii
Página de Jurado.....	iv
Declaratoria de autenticidad del autor.....	v
Declaratoria de autenticidad del asesor.....	vi
Índice de tablas.....	viii
Índice de gráficos.....	ix
Índice de figuras.....	ix
Resumen.....	x
Abstract.....	xi
I. INTRODUCCIÓN:.....	1
II. MARCO TEÓRICO:.....	4
III. MÉTODO:.....	11
3.1. Tipo y diseño de investigación.....	11
3.2. Variables y operacionalización.....	12
3.3. Población, muestra y muestreo.....	12
3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos:.....	15
3.5. Procedimiento.....	15
3.6. Método de análisis de datos:.....	16
3.7. Aspectos éticos:.....	16
IV. RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN:.....	17
V. DISCUSIÓN:.....	29
VI. CONCLUSIONES.....	32
VII. RECOMENDACIONES.....	33
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34
ANEXOS.....	41
Acta de Originalidad de Turnitin.....	50
Pantallazo del Porcentaje Turnitin.....	51
Autorización de Publicación de Tesis.....	52

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Características sociodemográficas con y sin complicaciones vasculares (n=183)	17
Tabla 2: Resumen de las características de laboratorio con y sin complicaciones vasculares (n=183)	18
Tabla 3: Distribución por tipos de complicaciones vasculares de la DM tipo 2	19
Tabla 4: Área bajo la curva ROC para el INL	20
Tabla 5: Sensibilidad y especificidad del índice neutrófilo-linfocito	21
Tabla 6: Área bajo la curva para el IPL	22
Tabla 7: Sensibilidad y especificidad para el IPL	23
Tabla 8: Índice neutrófilo/linfocito	24
Tabla 9: Índice Plaqueta/Linfocito	25
Tabla 10: Área bajo la curva del INL e IPL	26
Tabla 11: Distribución del INL ≥ 1.53 según las complicaciones vasculares	27
Tabla 12: Distribución del IPL ≥ 66.43 según las complicaciones vasculares	28

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Distribución por tipos de complicaciones vasculares de la diabetes mellitus tipo 2	19
Gráfico 2: distribución del INL ≥ 1.53 según las complicaciones vasculares.....	27
Gráfico 3: Distribución del IPL ≥ 66.43 según las complicaciones vasculares	28

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Curva ROC de las complicaciones vasculares para el INL	20
Figura 2: Curva ROC de las complicaciones vasculares para el IPL	22
Figura 3: Curva ROC de las complicaciones vasculares para el INL e IPL	26

RESUMEN

La realidad problemática de las complicaciones vasculares como son las de tipo macrovasculares y tipo microvasculares de la Diabetes Mellitus tipo 2, a nivel mundial son un serio problema en la salud pública que ha alcanzado niveles alarmantes, ya que al día de hoy la cifras llegan casi a 500 millones de personas de diferentes partes del mundo.

Objetivo: Determinar el uso del índice neutrófilo linfocito o del índice plaqueta linfocito, como marcador biológico de las complicaciones vasculares en los pacientes diabético que ingresaron al CAP II EsSalud Chulucanas.

Metodología: se realizó un estudio de tipo correlacional, observacional, descriptivo, transversal, para lo cual se contó con una muestra de 183 pacientes diabéticos, a los cuales se les realizó una encuesta usando el aplicativo Google Forms, que cumplieron con los criterios de selección, se realizó un análisis bivariado y posterior análisis multivariado a través de regresión logística binaria, se utilizó el análisis de la curva ROC donde se estimó el mejor punto de corte para el índice neutrófilo linfocito y para el índice plaqueta linfocito, así como la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, donde se consideró significancia estadística menor al 5% ($p\text{Valor} < 0.05$).

Resultados: se encontró que los pacientes diabéticos del CAP II EsSalud Chulucanas de sexo masculino tienen 2.165 más probabilidades en presentar complicaciones vasculares en comparación con el sexo femenino, además que el grupo etario que predisponen a complicaciones vasculares son los de 60 a 79 años, y así también los pacientes que tienen más de 16 años con enfermedad van a presentar complicaciones vasculares, la neuropatía diabética y la enfermedad vascular periférica cada una con el 55.7% de frecuencia, existe una asociación estadísticamente significativa entre el índice neutrófilo linfocito con un punto de corte mayor o igual a 1.53 ($p < 0.05$, IC del 95% y OR= 9.503).

Conclusiones: El INL, es un marcador biológico de las complicaciones vasculares en los pacientes diabéticos. Un $\text{INL} \geq 1.53$ es un factor de riesgo para complicaciones vasculares en los pacientes diabéticos.

Palabras clave: diabetes mellitus tipo 2, complicaciones vasculares, Índice Neutrófilo Linfocito, Índice Plaqueta Linfocito.

ABSTRACT

The problematic reality of vascular complications such as those of the macrovascular type and the microvascular type of type 2 diabetes mellitus, is a serious problem in public health worldwide that has reached alarming levels, since today the figures reach almost 500 million people from different parts of the world.

Objective: To determine the use of the lymphocyte neutrophilic index or the lymphocyte platelet index, as a biological marker of vascular complications in diabetic patients admitted to the CAP II EsSalud Chulucanas.

Methodology: A correlational, observational, descriptive, cross-sectional study was carried out, for which there was a sample of 183 diabetic patients, who were surveyed using the Google Forms application, who met the selection criteria. carried out a bivariate analysis and subsequent multivariate analysis through binary logistic regression, the ROC curve analysis was used where the best cut-off point for the neutrophil lymphocyte index and for the lymphocyte platelet index was estimated, as well as the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, where statistical significance less than 5% was considered (p Value <0.05).

Results: It was found that male diabetic patients from CAP II EsSalud Chulucanas are 2,165 more likely to present vascular complications compared to female sex, in addition that the age group predisposing to vascular complications are those between 60 and 79 years old, and Likewise, patients who have more than 16 years with disease will present vascular complications, diabetic neuropathy and peripheral vascular disease each with 55.7% of frequency, there is a statistically significant association between the neutrophil lymphocyte index with a cut-off point greater than or equal to 1.53 ($p <0.05$, 95% CI and OR = 9.503).

Conclusions: INL is a biological marker of vascular complications in diabetic patients. An INL ≥ 1.53 is a risk factor for vascular complications in diabetic patients.

Key words: Type 2 diabetes mellitus, vascular complications, Neutrophil Lymphocyte Index, Platelet Lymphocyte Index.

I. INTRODUCCIÓN:

La realidad problemática de las complicaciones vasculares como son las de tipo macrovasculares y tipo microvasculares de la diabetes mellitus tipo 2, a nivel mundial son un serio problema en la salud pública que ha alcanzado niveles alarmantes, ya que al día de hoy la cifras llegan casi a 500 millones de personas de diferentes partes del mundo⁽¹⁾, esto ocasiona que los costos elevados de la atención recaigan en el estado y hasta en las mismas familias de los pacientes, además de los costos indirectos o pérdidas de ingresos que se interpreta como días sin calidad de vida y no laborados⁽²⁾.

En el Perú, según los datos del sistema de vigilancia epidemiológica del 2018, se registraron entre enero y junio del 2018 cerca de 8098 casos de diabetes. Dentro del grupo de las complicaciones crónicas de la Diabetes Mellitus están las macrovasculares al 3.3% y las microvasculares donde encabeza la polineuropatía (13,4 %), el pie diabético (5,2 %), la nefropatía (3,8 %) y la retinopatía (3.4%)⁽²⁾.

Para evitar dichas complicaciones los pacientes requieren un estricto de control de glucosa en sangre para lentificar el curso de la enfermedad y además un régimen de tratamiento a largo plazo⁽³⁾.

En las últimas 3 décadas, los avances en la investigación epidemiológica de la enfermedad han mostrado un amplio abanico de componentes de riesgo asociados al desarrollo de la Diabetes Mellitus tipo 2⁽⁴⁾, que consiste en los determinantes sociales de la salud como es una matriz de factores genéticos, epigenéticos y de estilos de vida⁽⁵⁾⁽⁶⁾.

La Diabetes y sus complicaciones se han dividido tradicionalmente en macrovasculares y microvasculares, lo que esto significa alteración o daño en el endotelio vascular⁽⁴⁾, por lo tal produce múltiples alteraciones hematológicas, tanto en la serie roja, en la serie blanca como en la serie plaquetaria, si hablamos de la serie blanca existen 2 partes: una parte la relación entre el recuento leucocitario elevado, que sería un marcador de inflamación crónico endotelial y por otra parte relación con el sistema inmunológico⁽⁷⁾⁽⁸⁾, desde este criterio analítico, los neutrófilos son microorganismo tipo fagocitos inmaduros y de vida media corta,

donde interaccionan con el endotelio generando la activación de otras células inflamatorias⁽⁹⁾, y si hablamos de la serie plaquetaria, a causa del daño endotelial y la producción de prostaciclina y disminución de la producción del óxido nítrico lo que va a producir un aumento en la adhesión plaquetaria⁽⁷⁾, además las plaquetas contienen grandes cantidades de microARN lo que esto va a regular un gen común llamado PRKAR1A, relacionado con el metabolismo de la glucosa, la coagulación de la sangre y la señalización de la insulina⁽¹⁰⁾.

Hoy en día existen varios tipos de marcadores biológicos y de seguimiento, pero aplicando esos mismos a nuestro escenario socioeconómico como es el actual, y debido al gran número de pacientes diabéticos con severas complicaciones, tenemos la necesidad de buscar marcadores biológicos costo-efectivos, como es el caso del índice neutrófilo-linfocito (NLR) y el índice Plaqueta-Linfocito(PLR) ya que son marcadores efectivos de inflamación y su utilidad ha demostrado la predicción varias condiciones médicas y quirúrgicas (ej. Enfermedad renal crónica, apendicitis aguda, colecistitis aguda, enfermedad de cuidados críticos, síndrome coronario agudo, rotura prematura de membranas y algunas neoplasias), nos planteamos la siguiente interrogante:

¿Cuál es la correlación de los índices neutrófilo a linfocito o plaqueta a linfocito, como marcador biológico de las complicaciones vasculares en los pacientes diabético que ingresaron al CAP II EsSalud Chulucanas?

Las complicaciones vasculares de la diabetes mellitus son unas de las primeras causas de las urgencias de endocrinología como enfermedades metabólicas en todo el mundo, es por eso que forma parte de un gran importante problema en la salud pública, ya que en nuestro país, la incidencia y la prevalencias tienen un alto porcentaje de crecimiento cada año junto a sus complicaciones microvasculares como la neuropatía, pie diabético, nefropatía y retinopatía, si analizamos todo ese problema en nuestra realidad social y económica, los exámenes de gabinete y el tratamiento generan impacto en la economía social y sanitaria de nuestro país.

La presente investigación está fundamentada en determinar la correlación del índice neutrófilo linfocito o el índice plaqueta linfocito, como marcador biológico de las complicaciones vasculares de los pacientes diabéticos que ingresaron al CAP

El EsSalud Chulucanas, el cual adquiere relevancia económica y social, ya que contribuirá a la identificación de complicaciones, es un parámetro poco invasivo y de acceso rápido que otorgará información eficaz y oportuna al médico tratante, el cual generará un sustento necesario para la toma de decisiones en cuanto a su diagnóstico temprano y por ende su tratamiento oportuno y así evitar complicaciones vasculares y colaborar para disminuir la curva de morbimortalidad de esta enfermedad, y así mismo dar un aporte académico otorgando una herramienta pronóstica en mi localidad que podría ser utilizada en la atención primaria en los establecimientos de salud de baja resolución, que solo consistiría en un hemograma el cual nos brindaría mucha información en cuanto a la alteración inflamatoria que está presentando el paciente.

Esta investigación tiene como objetivo general:

- Determinar el uso del índice neutrófilo linfocito o del índice plaqueta linfocito, como marcador biológico de las complicaciones vasculares en los pacientes diabéticos que ingresaron al CAP II EsSalud Chulucanas.

Así mismo tiene los siguientes objetivos específicos:

- Determinar las características sociodemográficas y de laboratorio según las complicaciones vasculares de los pacientes diabéticos que ingresaron al CAP II EsSalud Chulucanas.
- Determinar el tipo de complicaciones vasculares más frecuente de la diabetes que padecen los pacientes diabéticos que ingresaron al CAP II EsSalud Chulucanas.
- Determinar la sensibilidad y especificidad del índice neutrófilo linfocito como marcador biológico de las complicaciones vasculares en los pacientes diabéticos que ingresaron al CAP II EsSalud Chulucanas.
- Determinar la sensibilidad y especificidad del índice plaqueta linfocito como marcador biológico de las complicaciones vasculares en los pacientes diabéticos que ingresaron al CAP II EsSalud Chulucanas.
- Determinar el valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) del índice neutrófilo linfocito como marcador biológico de las complicaciones vasculares en los pacientes diabéticos que ingresaron al CAP II EsSalud Chulucanas.

- Determinar el valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) del índice plaqueta linfocito como marcador biológico de las complicaciones vasculares en los pacientes diabético que ingresaron al CAP II EsSalud Chulucanas.

Se postulan la siguiente hipótesis:

Hipótesis alterna: El índice neutrófilo linfocito o la índice plaqueta linfocito son marcadores biológicos de las complicaciones vasculares en los pacientes diabéticos que ingresaron al CAP II EsSalud Chulucanas.

Hipótesis nula: El índice neutrófilo linfocito o la índice plaqueta linfocito no son marcadores biológicos de las complicaciones vasculares en los pacientes diabéticos que ingresaron al CAP II EsSalud Chulucanas.

II. MARCO TEÓRICO:

Liu y colaboradores en China el 2019 desarrolló un estudio sobre el índice neutrófilos linfocitos (INL) y el índice plaquetas linfocitos (IPL) se asocian con lesiones vasculares de las extremidades inferiores en pacientes chinos con diagnóstico de diabetes tipo 2 (DM2), donde se incluyeron 335 pacientes con DM2 (199 hombres y 136 mujeres), Se evaluaron los recuentos de elementos formes de la sangre. Los pacientes se dividieron en el grupo que presentaban la enfermedad arterial de las extremidades inferiores (LEAD) y el grupo que no tenía la enfermedad, y se compararon INL y IPL entre los dos grupos, se analizaron utilizando un modelo de regresión logística. El análisis de la curva de la característica operativa del receptor (ROC), se utilizó para evaluar los puntos de corte óptimos de INL y IPL para la predicción de la enfermedad, donde se concluyó que INL y IPL se correlacionan positivamente con LEAD en diabetes. PLR fue superior a NLR como predictor de LEAD en diabetes⁽¹¹⁾.

Abdel-Moneim y colaboradores en Egipto el 2019 desarrolló un estudio sobre la asociación del estado glucémico y la producción de interferón- γ con leucocitos y alteraciones de los índices de plaquetas en la diabetes tipo 2, donde se analizó la correlación entre el estado glucémico y los biomarcadores de inflamación; leucocitos, índices de plaquetas y producción de interferón gamma (IFN- γ) en pacientes diabéticos con respecto a complicaciones diabéticas, se incluyeron 158

pacientes (50 sanos y 108 diabéticos), los resultados fueron que la diabetes se correlacionó significativamente con la dislipidemia y el riesgo aterogénico en paralelo con un aumento en la producción de IFN- γ y biomarcadores inflamatorios hematológicos; leucocitos, relaciones del índice neutrófilos linfocitos y el índice plaquetas linfocitos, valores de MPV y PDW. La mejora en los biomarcadores inflamatorios se asoció con una mejora en el control glucémico⁽¹²⁾.

Liu y colaboradores en China en 2018 desarrolló un estudio sobre la asociación del índice neutrófilos linfocitos (INL) Y la neuropatía periférica diabética en la diabetes mellitus tipo 2, donde se estudió un total de 511 personas diagnósticas con DM2, donde se demostró que dichos pacientes con niveles altos de INL podrían tener más probabilidades de desarrollar una complicación de neuropatía periférica. Los niveles de INL crecen con el aumento de los resultados de NCV y VPT. Como predictor de INL, INL podría usarse en la práctica clínica para ayudar a los médicos a comprender el nivel de progresión de DPN⁽¹³⁾.

Xu y colaboradores en China 2017 desarrollo un estudio sobre la asociación del índice neutrófilos linfocitos (INL) y la neuropatía periférica diabética (NPD) en la diabetes mellitus tipo 2, se analizó un total de 557 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) recién diagnosticados, incluidos 397 pacientes con DM2 sin complicaciones (grupo DM) y 160 pacientes con DM2 complicados con NPD (grupo NPD). Se concluyó que el INL se correlaciona significativamente con NPD, lo que sugiere que INL puede ser un factor de riesgo independiente de NPD ⁽¹⁴⁾.

Youssef y colaboradores en Egipto el 2015 desarrolló un estudio sobre el índice neutrófilos linfocitos (INL) y las complicaciones microvasculares en los pacientes egipcios con diagnóstico de diabetes tipo 2, donde se evaluó la relación entre las complicaciones vasculares de tipo microvasculares, como es, la retinopatía diabética, la nefropatía, la neuropatía y el índice neutrófilos linfocitos en pacientes diabéticos, se incluyó un total de 280 sujetos, 200 pacientes masculinos diabéticos, 108 de ellos con una o más complicaciones microvasculares, y un grupo de control que incluye 80 sujetos sanos de edad y sexo, se concluyó que el índice neutrófilos linfocitos (INL), que es un marcador de inflamación eficiente, simple y estable, puede servir como un predictor importante de la presencia de complicaciones microvasculares en pacientes diabéticos⁽¹⁵⁾.

Capristán en Trujillo el 2020 desarrolló un estudio sobre el índice neutrófilo linfocito (INL) como factor pronóstico de complicaciones vasculares de tipo microvasculares en pacientes con diabetes tipo 2, donde se analizaron 108 pacientes diabéticos, donde se agruparon en 2 categorías, los que presentaban complicaciones microvasculares y los que no presentaban ninguna complicación, donde se demostró que la frecuencia del INL elevado en pacientes diabéticos tipo II con complicaciones microvasculares fue del 61%, la frecuencia del INL elevado en pacientes diabéticos sin complicaciones microvasculares fue de 37%. Se concluyó que el índice neutrófilo linfocito es factor pronóstico de complicaciones microvasculares en pacientes diabéticos⁽¹⁶⁾.

Álvarez en Lima el 2018, desarrolló un estudio sobre las características hematológicas y bioquímicas en pacientes con diagnóstico y sin diagnóstico de diabetes tipo 2 (DM2) en tratamiento de hemodiálisis (HD) en un año de seguimiento, donde se realizó una comparación entre los parámetros hematológicos y bioquímicos de tres pacientes diabéticos y tres pacientes sin Diabetes en tratamiento de HD, se encontró diferencias significativas en el índice linfocito a monocito (ILM), en el porcentaje de linfocitos, en el hematocrito y la concentración de hemoglobina fue menor en pacientes diabéticos, en el índice neutrófilo linfocitos (INL) y en el porcentaje de monocitos fue mayor en pacientes diabéticos⁽¹⁷⁾.

Torres en Trujillo el 2017, desarrolló un estudio sobre los índice neutrófilo linfocito (INL) e índice plaqueta linfocito (IPL) como marcadores de la complicación de la neuropatía como es la amputación en el pie diabético, donde se estudiaron 138 pacientes con diagnóstico de pie diabético, donde se encontró que el 67,39% casos de amputación, a predominio del tipo menor, un INL de 7,9 y un IPL de 264.32, se concluyó que el INL es un marcador de amputación en pacientes con pie diabético, un INL menor a 2.5 es un factor protector y un INL mayor a 8.5 es un factor indicador de para la amputación en pacientes diagnosticado con pie diabético⁽¹⁸⁾.

No se encontraron estudios a nivel local.

La diabetes mellitus se describe como un desequilibrio metabólico de varias etiologías, que se caracteriza por niveles altos de glucemia en sangre (hiperglucemia crónica) con alteraciones en el metabolismo de los proteínas, grasas y carbohidratos, lo que a todo esto se le suma la alteración en la acción de la insulina⁽¹⁹⁾, los cuales se le vincula con el daño o alteración a largo plazo en distintos órganos, principalmente en los ojos, nervios, riñones, corazón, cerebro y vasos sanguíneos⁽²⁰⁾, la diabetes mellitus se clasifica en 4 tipos, la tipo 1 que es producida por daño de las células β de los islotes pancreáticos que generan un déficit absoluto de insulina, y la tipo 2 que es causada por la resistencia a la insulina de las células y esto va generando un disminución progresiva en la secreción, la gestacional, cuando se diagnostica en el 2° o 3° trimestre de gestación, sin antecedentes previos de Diabetes y otro tipo no específico⁽²¹⁾, siendo la diabetes de tipo 2 predominante en casi todos casos, es la que causa más daño al parénquima y daño endotelial, generando complicaciones en la macrovasculatura y en la microvasculatura, siendo esta última las que causa mayor morbimortalidad, por lo que se le denomina una enfermedad metabólica y vascular⁽⁷⁾.

Para evitar dichas complicaciones los pacientes requieren un estricto control de glucosa en sangre para ralentizar la progresión de la enfermedad⁽³⁾, como las diferentes pruebas para diagnosticarlas, entre ellas tenemos Glucemia basal en ayunas (≥ 126 mg/dl), Glucemia a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral a 75 gr de glucosa (≥ 200 mg/dl)⁽²¹⁾.

Las complicaciones vasculares de la Diabetes a causa del estado hiperglucémico crónico producen aumento de los productos de la glucosilación, estas moléculas inducen inflamación y lesión endotelial arterial, estos cambios promueven la aterosclerosis, el estrechamiento resultante de las arterias a su vez aumenta el riesgo sufrir enfermedades de las arterias principalmente las coronarias, accidente cerebrovascular y enfermedad vascular periférica, que se denominan complicaciones vasculares de tipo macrovasculares como la enfermedad de las arterias coronarias (EAC), el accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica que se asocia al pie diabético⁽²²⁾⁽²³⁾, a causa de la inflamación constante y daño endotelial de la microvasculatura va a desarrollarse una isquemia inducida, formación de productos finales de glicación avanzada extracelular, las citocinas

inflamatorias como el NF – K β activando la interleucina 6 y RAGE (receptor de AGE) , el aumento de la actividad de la aldosa reductasa, alteración de las vías de traducción de señales intracelulares en las células endoteliales que involucran la ruta del poliol y el estrés oxidativo a causa de la oxidación de proteínas y lípidos dentro de la vasa nervorum, lo que todo esto causa cambios aberrantes en la morfología capilar endoneuronal y la reactividad vascular lo que da como resultado una isquemia endoneuronal⁽²⁴⁾, lo que lleva a daños neuronales sensoriales, como es la alteración de su estructura a nivel del peri-kayra en GRD como axones en los terminales vitales de la epidermis, produciendo una atrofia neuronal y distal causando la disminución de la conducción y la pérdida de la sensibilidad llamada Neuropatía diabética, lo cual se diagnostica con la prueba anual de monofilamento de 10g y la vibración de un instrumento llamado diapasón de 128 Hz (función de fibra grande), y así poder clasificar que tipo de neuropatía se está presentando como: la polineuropatía simétrica distal (DSPN) y las neuropatías autonómicas diabéticas, en particular la neuropatía autonómica cardiovascular (CAN)⁽²⁵⁾.

La presencia de neuropatía periférica se le suma la insuficiencia vascular periférica causada por el daño endotelial en la microvasculatura, y la respuesta infamatoria exacerbada con una respuesta alterada a la infección producen cambios en la presión mecánica alta da como resultado deformidades estructurales en el pie insensible, perfusión arterial inadecuada, y asociada con enfermedad arterial periférica, van a producir la atrofia progresiva del tejido conectivo de la piel es un intermedio crítico en la formación de la úlcera, demostrando la alteración en los fibroblastos, en la capacidad proliferativa, en las células epiteliales, endoteliales y queratinocitos en la síntesis reducida de procolágeno y un mayor nivel de metaloproteinasa de la matriz que degrada el tejido, colaborando a la formación de la úlcera del pie diabético⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾.

El constante daño del endotelio vascular a nivel renal, inducen una respuesta inflamatoria tubulointersticial estéril a través de la vía de señalización NF- κ Blo que esto activa al inflammasoma NLRP3, vincula la detección del estrés metabólico en el riñón diabético con la activación de cascadas proinflamatorias mediante la inducción de IL-1 β e IL-18 esto atenuó la lesión de podocitos. La hiperglucemia induce a la expresión de la proteína que interactúa con la tiorredoxina (TXNIP) que

activa la NOX para producir ROS y posteriormente activa el inflamoma en los podocitos, resultando la pérdida de podocitos y la aparición de albuminuria⁽²⁸⁾.

El sistema kallikrein-kinin promueve procesos inflamatorios a través de la generación de bradiquininas y la activación de receptores de bradiquinina, y la activación de receptores activados por proteasas en las células renales, los radicales libres pueden oxidar el NO y causar vasoconstricción, lo que conduce a una disminución de suministro de sangre tubular, causando necrosis tubular e intersticial, produciendo la nefropatía diabética⁽²⁹⁾, la nefropatía puede ser detectada cuando el paciente presenta la tasa de filtración glomerular menor a 60 (GFR), Se han designado dos etapas: microalbuminuria (definida como albúmina urinaria entre 30 y 300 mg/24 h o 20-200 µg/min en una muestra cronometrada, o detectar albúmina en orina para cociente de creatinina 30-300 mg/g) y albuminuria, también denominada albuminuria clínica, macroalbuminuria y nefropatía manifiesta (> 300 mg / 24 o > 200 µg / min en una muestra cronometrada, o detectar albúmina urinaria en creatinina Relación [ACR]>300 mg/g)⁽³⁰⁾.

Al principio de la diabetes, la pérdida de la autorregulación vascular puede conducir a la privación de nutrientes y oxígeno de la retina interna, lo que va a causar engrosamiento vascular de la retina, ya que está relacionado con aumentos mediados por la hiperglucemia o alteración de la vía metabólicas vías de polirol y hexosamina, la síntesis de diacilglicerol-proteincinasa C (DAG-PKC)⁽³¹⁾, en la producción de proteínas de matriz fibronectina y colágeno combinados con procesos de degradación deteriorados, llevando a la muerte del pericito y posteriormente debilitando el capilar y produciendo micro aneurismas, lo que va a estar asociado con la disfunción de las células gliales que se caracteriza por la sobreexpresión de la proteína ácida fibrilar glial (GFAP) en la célula de Müller ya que estos solo se encuentran en los astrocitos de la retina⁽³²⁾.

La activación de estas vías conduce a anormalidades tanto en la retina neural (neurodegeneración retiniana) como en el lecho capilar ubicado en la retina interna (lesión microangiopática)⁽³¹⁾.

En la diabetes mellitus están protocolados los exámenes de gabinete están los de laboratorio que se basan en varios tipos de test de glucemia, pero de acuerdo de

todo el daño endotelial en la macro y microvasculatura debido al proceso inflamatorio crónico y a la severidad de las complicaciones, se tiene la necesidad de identificar nuevos biomarcadores que identifiquen de forma temprana la alteración hematológicas, como es el índice neutrófilo linfocito (NLR) y el índice Plaqueta Linfocito ya su utilidad ha demostrado la predicción de diferentes tipos de estadios médicos y quirúrgicos por ejemplo, Enfermedad renal crónica (ERC) , síndrome coronario agudo (infartos) y algunas neoplasias)⁽³³⁾.

La proporción de neutrófilos de los linfocitos (NLR) que es el cociente resultante entre el cantidad absoluta de neutrófilos y la cantidad absoluta de linfocitos, el INL es un valor que ha sido utilizado anteriormente como predictor de mortalidad en pacientes con síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes mellitus⁽³⁴⁾, así como identificado como un factor de predicción más fiable de resultados adversos en varias enfermedades benignas y malignas⁽³⁵⁾.

$$\text{INL} = \frac{\text{Cantidad absoluta de Neutrófilos}}{\text{Cantidad absoluta de Linfocitos}}$$

La proporción de plaquetas a linfocitos (PLR) que es el cociente resultante entre la cantidad absoluta de plaquetas y la cantidad absoluta de linfocitos, que se puede derivar del recuento sanguíneo completo es un índice novedoso que refleja una carga inflamatoria sistémica⁽³⁶⁾, y múltiples patologías como apendicitis, neoplasias, pancreatitis, cardiopatías, preeclampsia e inclusive se ha aplicado para el diagnóstico de RPPM, lo cual ha sido actualmente descrito por Toprak at al; que combina los valores pronósticos del recuento de plaquetas y linfocitos de un gestante⁽³⁷⁾.

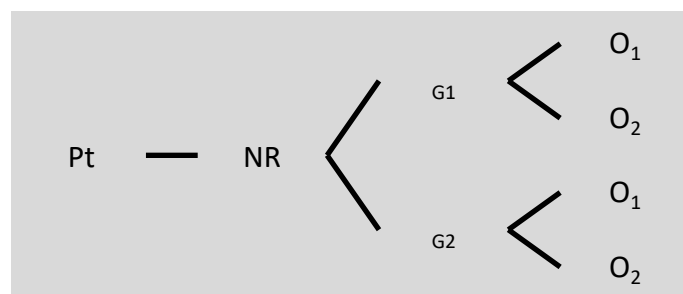
$$\text{PLR} = \frac{\text{Cantidad absoluta de Plaquetas}}{\text{Cantidad absoluta de Linfocitos}}$$

III. MÉTODO:

3.1. Tipo y diseño de investigación:

Se trató de un trabajo de investigación de tipo casos y controles, pruebas diagnósticas y comparativo.

Es un estudio cuyo diseño fue correlacional, observacional, descriptivo, transversal que nos permitió analizar los resultados de los datos clínicos de cada paciente, de la mano con el análisis de laboratorio con diagnóstico de diabetes tipo 2 (DM2).



Pt= Población diabética

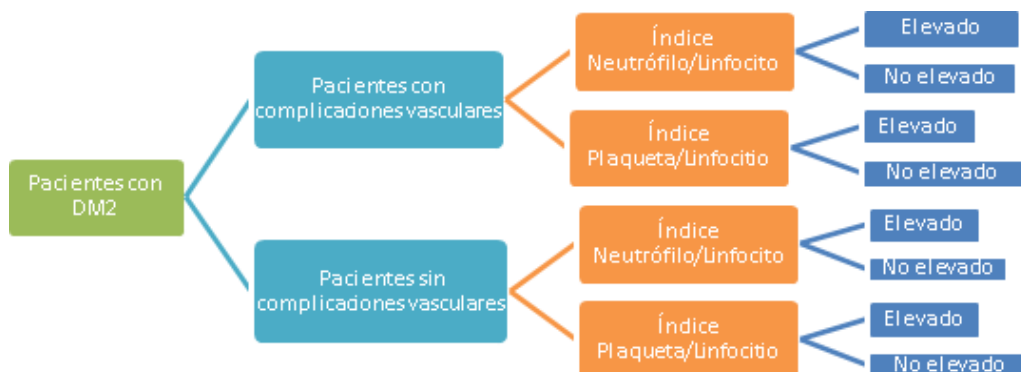
NR= NO Randomización

G₁= Complicaciones vasculares

G₂= No complicaciones vasculares

O₁= Índice neutrófilo linfocito elevado

O₂= Índice plaqueta linfocito elevado



3.2. Variables y operacionalización:

(Anexo 03)

Sexo: es variable tipo independiente cualitativa.

Edad: variable tipo independiente cuantitativa discreta.

Tiempo de enfermedad: variable tipo independiente cuantitativa discreta.

Complicaciones: variable tipo dependiente cualitativa.

Leucocitos: variable tipo independiente cuantitativa.

Neutrófilos: variable tipo independiente cuantitativa.

Linfocitos: variable tipo independiente cuantitativa.

Plaqueta: variable tipo independiente cuantitativa.

Índice neutrófilo linfocito: variable tipo dependiente cuantitativa.

Índice plaqueta linfocito: variable tipo dependiente cuantitativa.

3.3. Población, muestra y muestreo.

- *Universo*: Pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2 que se atendieron en el CAP II EsSalud Chulucanas de julio a octubre del 2020.
- *Población*: Pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2 que se atendieron en el CAP II EsSalud Chulucanas de julio a octubre del 2020. En total se encontraron 122 pacientes sin complicaciones vasculares y 61 pacientes con complicaciones vasculares.
- Criterios de selección:
 - *Criterios de Inclusión (controles)*:
 - Pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2 sin complicaciones vasculares.

- Pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2 sin complicaciones vasculares que acuden a su control entre los meses de julio a octubre 2020.
 - Pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2 sin complicaciones vasculares que cuenten con hemograma completo.
 - Pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2 sin complicaciones vasculares que acepten ser incluidos en el estudio y hayan aceptado ser encuestados.
- ***Criterios de Exclusión (controles):***
 - Paciente con diagnóstico de diabetes insípida, tipo 1 o gestacional.
 - Pacientes que presenten enfermedades autoinmunes.
 - Pacientes que se encuentren recibiendo actualmente tratamiento de radioterapia o quimioterapia.
 - Paciente con infección crónicas en los últimos 3 meses como VIH, procesos respiratorios crónicos como EPOC, Asma, tuberculosis, procesos diarreicos crónicos, procesos parasitarios u hongos crónicos, o procesos alérgicos crónicos.
 - Pacientes con infección agudas, como ITU o NAC.
 - Pacientes con enfermedades trombóticas crónicas.
 - Pacientes con síndrome mielodisplásico.
 - Pacientes con Insuficiencia renal estadio V en hemodiálisis.
- ***Criterios de Inclusión (casos):***
 - Pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2 con complicaciones vasculares.
 - Pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2 con complicaciones vasculares que acuden a su control entre los meses de julio a octubre 2020.
 - Pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2 con complicaciones vasculares que cuenten con hemograma completo.

- Pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2 con complicaciones vasculares que acepten ser incluidos en el estudio y hayan aceptado ser encuestados.
- **Criterios de Exclusión(casos):**
 - Paciente con diagnóstico de diabetes insípida, tipo 1 o gestacional.
 - Pacientes que presenten enfermedades autoinmunes.
 - Pacientes que se encuentren recibiendo actualmente tratamiento de radioterapia o quimioterapia.
 - Paciente con infección crónicas en los últimos 3 meses como VIH, procesos respiratorios crónicos como EPOC, Asma, tuberculosis, procesos diarreicos crónicos, procesos parasitarios u hongos crónicos, o procesos alérgicos crónicos.
 - Pacientes con infección agudas, como ITU o NAC.
 - Pacientes con enfermedades trombóticas crónicas.
 - Pacientes con síndrome mielodisplásico.
 - Pacientes con Insuficiencia renal estadio V en hemodiálisis.
 - Pacientes con antecedente de cardiopatía isquémica en los últimos 3 meses.
- **Muestra:** se consideró 122 pacientes sin complicaciones vasculares (controles) y 61 pacientes con complicaciones vasculares (casos).
- **Muestreo:** No probabilístico, tipo accidental.
- **Unidad de análisis:** se conformó por una formulario tipo encuesta a cada paciente diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo 2 que se atendieron en el CAP II EsSalud Chulucanas de julio a octubre del 2020 y que cumplieron con los criterios de selección establecidos.

3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos:

- Técnicas o Instrumentos de recolección de datos:

Para este trabajo de investigación se seleccionó como instrumento la ficha de recolección de datos donde se recopiló la información de cada pacientes durante la investigación, el cual un porcentaje fue por una encuesta vía virtual por Google Formularios, siendo aplicada a cada paciente que tuvo acceso a internet, y a los pacientes que no tuvieron acceso a internet, se le contactó por vía telefónica para realizar el llenado de la encuesta virtual y el otro porcentaje fue con los datos obtenidos de laboratorio en este caso con los datos del hemograma completo. (Ver anexo 04).

- Validez y confiabilidad.

El instrumento que utilicé para mi estudio fue sometido a validez de contenido a través del juicio de expertos conformado por un profesional del área de investigación.

3.5. Procedimiento:

- Se solicitó mediante un documento la autorización del estudio al CAP II EsSalud Chulucanas y a la oficina de Capacitación de la Red Asistencial Piura.
- Se solicitó la base de datos como número de teléfono o número de celular de los pacientes diagnosticados con DM tipo 2 que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.
- Se coordinó con los encargados de atención del Programa del adulto mayor para la captación de los pacientes diabéticos, con el fin de que llenen la encuesta y se les tomen las muestras de sangre para establecer un conteo de Neutrófilos, Linfocitos y Plaquetas para poder determinar el índice de Neutrófilo Linfocito y el índice Plaqueta Linfocito.
- Se recolectó la información mediante encuesta de Google formularios la cual luego se extrajo dicha información tabulada en el programa Microsoft Excel 2019 donde se crea una base de datos, en el cual también se incluyó gráficos.

3.6. Método de análisis de datos:

El análisis e interpretación de datos se realizó aplicando la presencia de:

- Características operativas del receptor (ROC): es el análisis de la curva de para identificar el valor o punto de corte óptimo para INL y IPL para predecir las complicaciones vasculares de la Diabetes Mellitus tipo 2 y además sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), la valoración de p será < 0.05 se considera estadísticamente significativa, además para evaluar la capacidad de predicción para dichas complicaciones.
- Las variables tipo cuantitativas se presentan como promedio (media) y desviación estándar, en 2 grupos y se comparan mediante Student's t-test y ANOVA.
- Las variables tipo cualitativas se presentan como frecuencia y porcentaje, se compararán mediante la prueba de chi cuadrado.
- Todo el análisis estadístico se realizó con el software SPSS Versión 25.0 y EPIDAT Versión 3.1.

3.7. Aspectos éticos:

El presente trabajo de investigación, se realizó mediante una encuesta virtual y llamadas telefónicas a los pacientes diabéticos pertenecientes al programa de diabetes del CAP II EsSalud Chulucanas, por ello se respetó la identidad, confidencialidad e intimidad de los datos personales obtenidos de cada paciente según lo estipulado en la declaración de Helsinki⁽³⁸⁾, además se respetó los derechos de información y de la libertad de decisión de cada paciente usuario de salud según lo estipulado en la ley N° 29414⁽³⁹⁾ y el código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú⁽⁴⁰⁾, y así preservar el principio de verdad al momento aplicar la encuesta a cada paciente del CAP II EsSalud Chulucanas.

IV. RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN:

Para determinar la utilidad del índice Neutrófilo Linfocito (INL) o el índice Plaquetas Linfocitos (IPL) como marcador biológico de Complicaciones en Pacientes Diabéticos del CAP II EsSalud Chulucanas, se estudió un total de 183 pacientes distribuidos en dos grupos, el primer grupo de 122 pacientes diabéticos sin complicaciones vasculares (controles) y el segundo grupo de 61 pacientes diabéticos con complicaciones (casos).

Objetivos específicos:

- **Determinar las características sociodemográficas y de laboratorio según las complicaciones vasculares de los pacientes diabéticos que ingresaron al CAP II EsSalud Chulucanas.**

Tabla 1: Características sociodemográficas con y sin complicaciones vasculares (n=183)

Características Sociodemográficas	COMPLICACIONES VASCULARES							
	Casos		Control		OR	P-valor	Sig (p<0.05)	
	N	%	N	%				
SEXO	Femenino	32	52,5	86	70,5	(Masculino/ Femenino) 2,165	0,013	*
	Masculino	29	47,5	36	29,5			
Edad	15-29 años	0	0	3	2,5	(-)	0,128	*
	30-39 años	0	0	8	6,6			
	40-49 años	3	4,9	13	10,7			
	50-59 años	13	21,3	29	24			
	60-69 años	22	36,1	36	29,8			
	70-79 años	17	27,9	21	17,4			
Tiempo de enfermedad	80-95 años	6	9,8	11	9,1	(-)	0.000	**
	0-5 años	18	29,5	67	54,9			
	6-10 años	13	21,3	41	33,6			
	11-15 años	11	18	9	7,4			
	>16 años	19	31,1	5	4,1			

Fuente: Encuesta aplicada a los pacientes diagnosticados con DM tipo 2 del CAP II EsSalud Chulucanas.

En la tabla 1, se muestra en la característica sociodemográfica del sexo que, 29.5% (36) pacientes del sexo masculino no presentan complicaciones vasculares, mientras que el 70.5% (86) si presentan complicaciones. Por otro lado, en el sexo femenino, el 47.5% (29) no presentan complicaciones vasculares y el 52.5% (32) si presentan complicaciones vasculares, así como también que existe relación estadísticamente significativa entre las complicaciones vasculares y el sexo, con un p-valor de 0,013 ($p < 0.05$), y que los hombres tienen 2,165 veces más probabilidad que los del sexo femenino en desarrollar complicaciones vasculares, con respecto a la edad se muestra que las complicaciones se dan mayormente entre las edades de 60-69 años con un 36,1%, le sigue el intervalo de 70-79 años de edad, en cambio, en los controles la mayor frecuencia se da entre los 50-59 años, también se muestra que no existe relación estadísticamente significativa entre las complicaciones Vasculares y la edad, ya que presenta un p-valor de 0,128 ($p > 0.05$); con respecto al tiempo de enfermedad se muestra que, las complicaciones vasculares se presentan con mayor frecuencia en aquellos pacientes cuyo tiempo de enfermedad es mayor a los 16 años y en aquellos que tienen menos de 5 años, le sigue con un 21,8% de 6 a 10 años y por último de 11 a 15 años con un 18,0%, así mismo se observa que existe asociación estadísticamente significativa entre las complicaciones Vasculares y el tiempo de la enfermedad, con un p-valor de 0,00 ($p < 0.05$), existiendo una relación directa entre el tiempo de enfermedad y las complicaciones vasculares.

Tabla 2: Resumen de las características de laboratorio con y sin complicaciones vasculares (n=183)

COMPLICACIONES VASCULARES DE LA DIABETES MELLITUS			
Características de laboratorio	CONTROL	CASO	p valor
	n=122	n=61	
LEUCOCITOS	7,08 ± 2,81	7,93 ± 1,85	0,783
NEUTROFILOS (x10 ³ cel/ml)	4,15 ± 1,73	4,98 ± 1,43	0,657
LINFOCITOS (x10 ³ cel/ml)	2,53 ± 1,14	2,42 ± 0,55	0,48
PLAQUETAS (x10 ³ cel/ml)	278 ± 59	281 ± 71	0,043
INL	1,70 ± 0,65	2,12 ± 0,69	0,234
IPL	118,68 ± 38,24	121,57 ± 47,04	0,853

Fuente: Encuesta aplicada a los pacientes diagnosticados con DM tipo 2 del CAP

II EsSalud Chulucanas.

En la Tabla 2: se observa que las características de laboratorio, que los pacientes que tienen complicaciones vasculares presentan mayor índice de neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito que los que no tienen complicaciones vasculares.

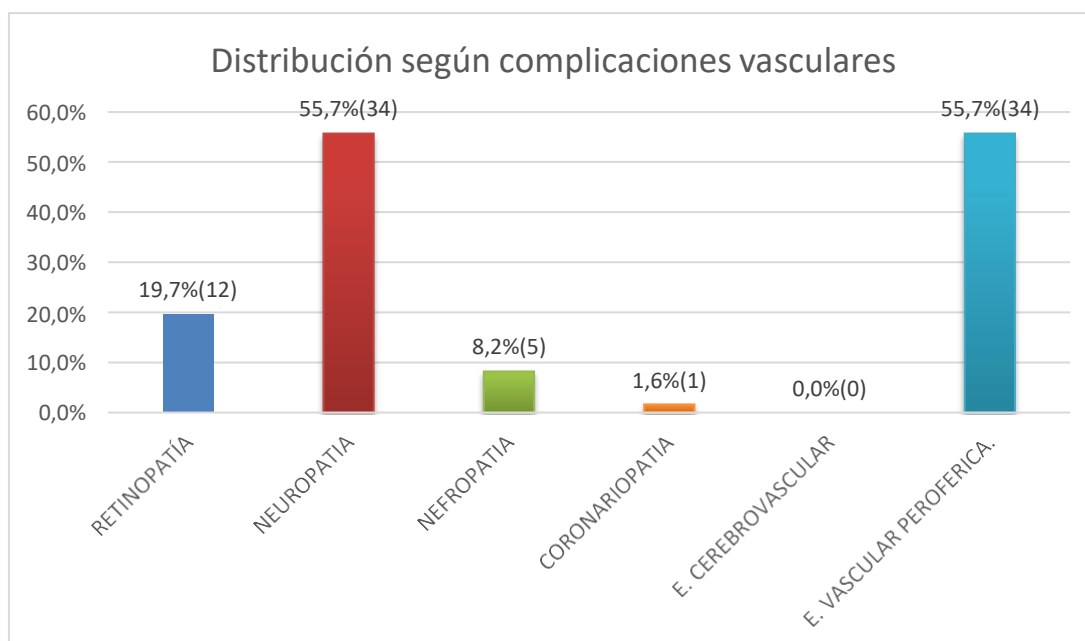
- **Identificar el tipo de complicaciones vasculares más frecuente de la diabetes que padecen los pacientes que ingresaron al EsSalud CAP II Chulucanas.**

Tabla 3: Distribución por tipos de complicaciones vasculares de la DM tipo 2

COMPLICACIONES VASCULARES	Casos	
	% de N columnas	Recuento
RETINOPATÍA	19.7%	12
NEUROPATIA	55.7%	34
NEFROPATIA	8.2%	5
CORONARIOPATIA	1.6%	1
E. CEREBROVASCULAR	0.0%	0
E. VASCULAR PERIFERICA.	55.7%	34

Fuente: Encuesta aplicada a los pacientes diagnosticados con DM tipo 2 del CAP II EsSalud Chulucanas.

Gráfico 1: Distribución por tipos de complicaciones vasculares de la diabetes mellitus tipo 2

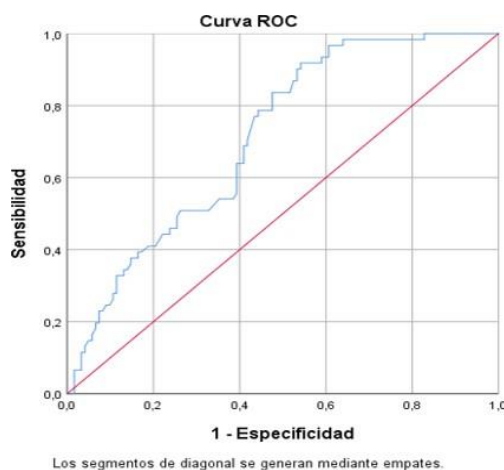


Fuente: Encuesta aplicada a los pacientes diagnosticados con DM tipo 2 del CAP EsSalud II Chulucanas.

En la tabla 3 y gráfico 1, se muestra que, sólo 61 pacientes diabéticos presentan complicaciones vasculares, de los cuales el 55,7% (34) padecen de Neuropatía, el 19,7%(12) Retinopatía, el 8,2% (5) Neuropatía, el 0,0% (0) Enfermedades cerebrovasculares, el 55,7% (34) Enfermedades Vascular periféricas y 1,6% (1) coronariopatías. Por ello, se puede deducir que las complicaciones más frecuentes son la Neuropatía, las enfermedades Vasculares periféricas y las Retinopatías.

- **Determinar la sensibilidad y especificidad del índice neutrófilo linfocito como marcador biológico de las complicaciones vasculares en los pacientes diabéticos que ingresaron al EsSalud CAP II Chulucanas.**

Figura 1: Curva ROC de las complicaciones vasculares para el INL



Fuente: Encuesta aplicada a los pacientes diagnosticados con DM tipo 2 del CAP II EsSalud Chulucanas.

Tabla 4: Área bajo la curva ROC para el INL

Área bajo la curva ROC para el INL			
Área	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
		Límite inferior	Límite superior
0,712	0.000	0,638	0,786

Fuente: Encuesta aplicada a los pacientes diagnosticados con DM tipo 2 del CAP II EsSalud Chulucanas.

En la Tabla 4 y Figura 1, se muestra que, en la Curva ROC, el INL presenta un valor estimado para el área bajo la curva ROC es de 71,2%, su IC al 95% no

disminuye de 63,8% y no sobrepasa de 78,6%, (no incluye el 50%), por ello, podemos afirmar que este biomarcador tiene buena capacidad discriminante. En cuanto a la significación se encontró un p-valor de 0.00 para un contraste de la hipótesis nula $AUC=0.5$, es decir, que rechazamos la hipótesis nula, en definitiva, la prueba es estadísticamente significativa.

Tabla 5: Sensibilidad y especificidad del índice neutrófilo-linfocito.

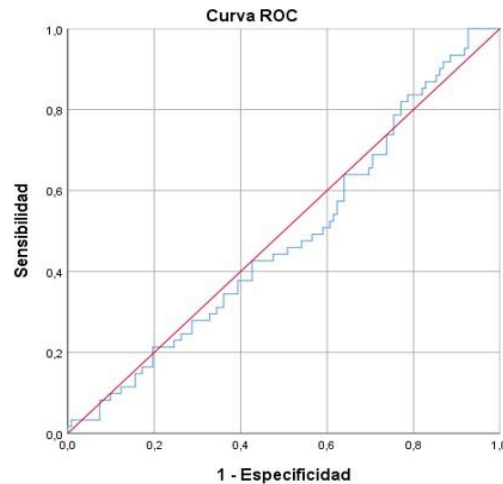
Coordenadas de la curva ROC para INL				
Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	Especificidad	1 - Especificidad	Índice de Youden
1,42555	0,951	0,393	0,607	0,344
1,4341	0,934	0,393	0,607	0,328
1,44105	0,934	0,402	0,598	0,336
1,44795	0,934	0,41	0,59	0,344
1,4581	0,918	0,41	0,59	0,328
1,47655	0,918	0,418	0,582	0,336
1,4859	0,918	0,426	0,574	0,344
1,48785	0,918	0,434	0,566	0,352
1,5078	0,918	0,443	0,557	0,361
1,5277	0,918	0,451	0,549	0,369
1,5348	0,918	0,459	0,541	0,377
1,54655	0,902	0,459	0,541	0,361
1,5601	0,902	0,467	0,533	0,369
1,57325	0,885	0,467	0,533	0,352
1,5941	0,869	0,467	0,533	0,336
1,6102	0,869	0,475	0,525	0,344
1,6158	0,836	0,484	0,516	0,32
1,62375	0,836	0,492	0,508	0,328
1,63295	0,836	0,5	0,5	0,336
1,64725	0,836	0,508	0,492	0,344
1,65565	0,836	0,516	0,484	0,352

Fuente: Encuesta aplicada a los pacientes diagnosticados con DM tipo 2 del CAP II EsSalud Chulucanas.

En la Tabla 11, se presenta cada coordenada de la curva indicando a qué punto de corte corresponde, para la elección exacta del punto de corte habría que sopesar si queremos una prueba más sensible, es decir, preventiva, o una más específica; es decir, tamizaje de enfermedades, en este caso se optó por utilizar el índice de Youden (0.377), encontrándose que, el punto de corte óptimo es de 1.53 (INL \geq 1.53), con una sensibilidad de 91,8% y especificidad de 45,9%.

- **Determinar la sensibilidad y especificidad del índice plaqueta linfocito como marcador biológico de las complicaciones vasculares en los pacientes diabéticos que ingresaron al EsSalud CAP II Chulucanas.**

Figura 2: Curva ROC de las complicaciones vasculares para el IPL



Fuente: Encuesta aplicada a los pacientes diagnosticados con DM tipo 2 del EsSalud CAP II Chulucanas.

Tabla 6: Área bajo la curva para el IPL

Área bajo la curva ROC para el IPL			
Área	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
		Límite inferior	Límite superior
0,484	0,72	0,396	0,572

Fuente: Encuesta aplicada a los pacientes diagnosticados con DM tipo 2 del EsSalud CAP II Chulucanas.

En la Tabla 6 y Figura 2, se muestra que, en la Curva ROC, el IPL presenta un valor estimado para el área bajo la curva de 48,4%, su IC al 95% no disminuye de 39,6% y no sobrepasa de 57,2%, (incluye el 50,0%), por ello, podemos afirmar que este biomarcador no tiene buena capacidad discriminante. En cuanto a la significación se encontró un p-valor de 0.720 para un contraste de la hipótesis nula $AUC=0.5$, es decir, que aceptamos la hipótesis nula, en definitiva, la prueba no es estadísticamente significativa.

Tabla 7: Sensibilidad y especificidad para el IPL

Coordenadas de la curva ROC del IPL				
Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	Especificidad	1 - Especificidad	Índice de Youden
20,7697	1	0	1	0
24,1618	1	0,008	0,992	0,008
27,5627	1	0,016	0,984	0,016
35,8156	1	0,025	0,975	0,025
46,7972	1	0,033	0,967	0,033
53,8037	1	0,041	0,959	0,041
59,6614	1	0,049	0,951	0,049
63,1048	1	0,057	0,943	0,057
65,1363	1	0,066	0,934	0,066
66,432	1	0,074	0,926	0,074
67,436	0,984	0,074	0,926	0,057
69,0985	0,967	0,074	0,926	0,041
70,8661	0,951	0,074	0,926	0,025
72,1951	0,951	0,082	0,918	0,033
74,6115	0,934	0,082	0,918	0,016
77,2373	0,934	0,09	0,91	0,025
79,669	0,934	0,098	0,902	0,033
81,662	0,934	0,107	0,893	0,041
81,8357	0,934	0,115	0,885	0,049
82,4018	0,918	0,115	0,885	0,033

Fuente: Encuesta aplicada a los pacientes diagnosticados con DM tipo 2 del EsSalud CAP II Chulucanas.

En la Tabla 7, se presenta cada coordenada de la curva indicando a qué punto de corte corresponde. En este caso se optó por utilizar el índice de Youden (0.074), encontrándose que, el punto de corte óptimo es de 66,43 (IPL \geq 66,43), con una sensibilidad de 100,0% y especificidad de 7,4%.

- **Determinar el valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) del índice neutrófilo linfocito como marcador biológico de las complicaciones vasculares en los pacientes diabéticos que ingresaron al EsSalud CAP II Chulucanas.**

Tabla 8: Índice neutrófilo/linfocito

PRUEBA DIAGNOSTICA: INL	Enfermos	Sanos	TOTAL
Positivo	56	66	122
Negativo	5	56	61
TOTAL	61	122	183

Fuente: Encuesta aplicada a los pacientes diagnosticados con DM tipo 2 del EsSalud CAP II Chulucanas.

En la tabla 8, se muestra que, de los 122 pacientes que dieron positivo a la prueba diagnóstica, 56 estaban enfermos y 66 sanos; mientras que, de los 61 pacientes que resultaron negativos, 5 estaban enfermos y 56 sanos.

Valor predictivo positivo y negativo del índice neutrófilo-linfocito

- Sensibilidad: 91.80(%)
- Especificidad: 45.90(%)
- Valor predictivo positivo: 45.90(%)
- Valor predictivo negativo: 91.80(%)
- Prevalencia: 33.33(%)

Se demuestra que la sensibilidad es de 91,80%, es decir, que los pacientes con complicaciones vasculares realmente están enfermos y la especificidad es de 45,9%, los pacientes sin complicaciones vasculares realmente no están enfermos. A demás se determinó un valor predictivo positivo de 45.9% de padecer realmente complicaciones vasculares, cuando su resultado es positivo y un 91,80% de no padecer las complicaciones vasculares cuando el resultado es negativo. Así mismo, la prevalencia de padecer la enfermedad antes de realizar la prueba de 33.33%, también se puede afirmar que un paciente diagnosticado con DM tipo 2 tiene 1.7 más posibilidades de ser positivo en la realidad cuando la prueba es que está diciendo es positivo y una persona tiene 0.18 más posibilidades de ser negativo, en realidad, cuando la prueba es que está diciendo es positivo.

- **Determinar el valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) del índice neutrófilo linfocito como marcador biológico de las complicaciones vasculares en los pacientes diabéticos que ingresaron al EsSalud CAP II Chulucanas.**

Tabla 9: Índice Plaqueta/Linfocito

PRUEBA DIAGNOSTICA: IPL	Enfermos	Sanos	TOTAL
Positivo	61	113	174
Negativo	0	9	9
TOTAL	61	122	183

Fuente: Encuesta aplicada a los pacientes diagnosticados con DM tipo 2 del EsSalud CAP II Chulucanas.

En la tabla 9, se observa que, de los 174 pacientes que dieron positivo a la prueba diagnóstica, 61 estaban enfermos y 113 sanos; mientras que, de los 9 pacientes que resultaron negativos, 0 estaban enfermos y 9 sanos.

Valor predictivo positivo y negativo para el índice plaqueta-linfocito

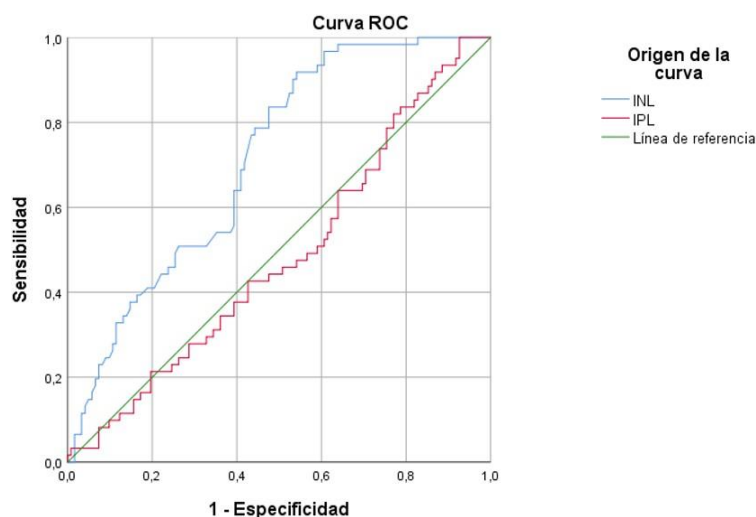
- Sensibilidad: 100%
- Especificidad: 7.38%
- Valor predictivo positivo: 35.06%
- Valor predictivo negativo: 100.00%
- Prevalencia: 33.33%

Se demuestra la sensibilidad es de 100,00%, es decir, que los pacientes con complicaciones vasculares realmente están enfermos y la especificidad es de 7,38%, los pacientes sin complicaciones vasculares realmente no están enfermos; se obtuvo un índice de validez de 38,25% siendo este no tan confiable. Además se determinó un valor predictivo positivo de 35,06% de tener realmente la enfermedad, cuando su resultado es positivo y un 100,0% de no tener la enfermedad cuando el resultado es negativo. Así mismo, la prevalencia de padecer la enfermedad antes de realizar la prueba de 33.33%.

Finalmente, después de realizar el procesamiento y análisis detallado, se dio respuesta al objetivo general:

- **Determinar el uso del índice neutrófilo linfocito o del índice plaqueta linfocito, como marcador biológico de las complicaciones vasculares en los pacientes diabéticos que ingresaron al EsSalud CAP II Chulucanas.**

Figura 3: Curva ROC de las complicaciones vasculares para el INL e IPL



Fuente: Encuesta aplicada a los pacientes diagnosticados con DM tipo 2 del EsSalud CAP II Chulucanas.

Tabla 10: Área bajo la curva del INL e IPL

Área bajo la curva ROC para INL e IPL				
Variables de resultado de prueba	Área	Significación asintótica ^b	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
INL	0,712	0,00	0,638	0,786
IPL	0,484	0,72	0,396	0,572

Fuente: Encuesta aplicada a los pacientes diagnosticados con DM tipo 2 del EsSalud CAP II Chulucanas.

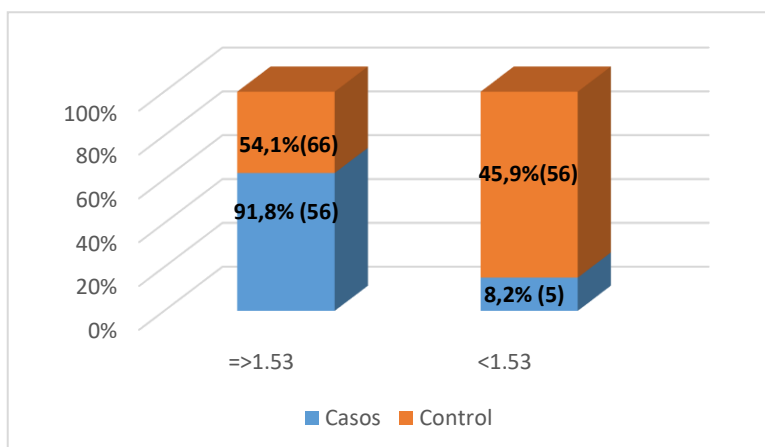
En la figura 3 y tabla 10, se observa que, el área bajo la curva también del INL es mejor que el IPL para discriminar entre pacientes con y sin complicaciones vasculares, dado que el área bajo la curva del INL es 0,712 (IC: 0,638-0,786) y el IPL es 0,484 (IC: 0,390 -0,572). Además, solo en el IPL el intervalo de confianza incluye el valor de no discriminación (0,5). Pero al ser superior el valor del AUC del INL podemos decir que discrimina mejor que el IPL entre pacientes con y sin complicaciones vasculares.

Tabla 11: Distribución del INL ≥ 1.53 según las complicaciones vasculares

COMPLICACIONES VASCULARES									
INL	Casos		Control		Total		Chi Cuadrado	p Valor	Estimación de riesgo INL (≥ 1.53 / < 1.53)
	N	%	N	%	N	%			
≥ 1.53	56	91,8%	66	54,1%	122	66,7%	df: 1 26,016	,000	9,503
< 1.53	5	8,2%	56	45,9%	61	33,3%			
Total	61	100%	122	100%	183	100%			

Fuente: Encuesta aplicada a los pacientes diagnosticados con DM tipo 2 del EsSalud CAP II Chulucanas.

Gráfico 2: distribución del INL ≥ 1.53 según las complicaciones vasculares



Fuente: Encuesta aplicada a los pacientes diagnosticados con DM tipo 2 del EsSalud CAP II Chulucanas.

En la tabla 11, se realizó el cálculo del Chi Cuadrado y se obtuvo un valor de 26.01 el cual al compararlo al Chi cuadrado tabular (3.841) con un IC del 95% se obtiene que Chi Cuadrado calculado es mayor que el Chi cuadrado tabular por lo que se rechaza la Hipótesis nula. Significando que el INL si es marcador biológico de las complicaciones vasculares en los pacientes diabéticos del CAP II EsSalud Chulucanas y además que existe relación estadísticamente significativa entre las complicaciones Vasculares y el INL, con un p-valor de 0,00 ($p < 0.05$), así mismo en los que, si desarrollaron las complicaciones, los que superan el 1.53 de INL tienen 9,503 veces

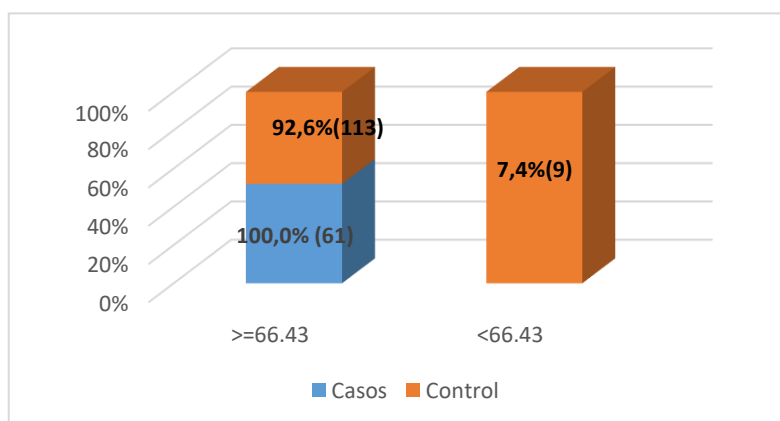
más probabilidad que los que resultaron inferior a 1.53 en INL. Existiendo una relación directa entre el INL y las complicaciones vasculares.

Tabla 12: Distribución del IPL ≥ 66.43 según las complicaciones vasculares

COMPLICACIONES VASCULARES									
IPL	Casos		Control		Total		Chi Cuadrado	ρ Valor	Estimación de riesgo
	N	%	N	%	N	%			
≥ 66.43	61	100%	113	92,6%	174	95,1%	df: 2 4,733	,030	No se puede calcular
< 66.43	0	0,0%	9	7,4%	9	4,9%			
Total	61	100%	122	100%	183	100%			

Fuente: Encuesta aplicada a los pacientes diagnosticados con DM tipo 2 del EsSalud CAP II Chulucanas.

Gráfico 3: Distribución del IPL ≥ 66.43 según las complicaciones vasculares



Fuente: Encuesta aplicada a los pacientes diagnosticados con DM tipo 2 del EsSalud CAP II Chulucanas

En la tabla 12, se realizó el cálculo del Chi Cuadrado y se obtuvo un valor de 4.799 el cual al compararlo al Chi cuadrado tabular (5.991) con un IC del 95% se obtiene que Chi cuadrado calculado es menor que el Chi cuadrado tabular por lo que se aprueba la Hipótesis nula, pero existe relación estadísticamente significativa entre las complicaciones Vasculares y el IPL, con un p-valor de 0,030 ($p < 0.05$), aunque no se puede hallar el OR, entre IPL y las complicaciones vasculares por lo que no tiene valor de riesgo.

V. DISCUSIÓN:

Este trabajo de investigación tuvo como objetivo principal en determinar si el índices neutrófilo-linfocito (INL) o el índice plaqueta-linfocito (IPL) son marcadores biológicos como marcador biológico de Complicaciones en Pacientes Diabéticos, ya que esta patología es muy común en nuestro país, la cual recauda cifras muy importantes de morbimortalidad a nivel nacional y local⁽²⁾.

En la diabetes mellitus sucede un proceso fisiopatológico llamado resistencia a la insulina⁽⁴¹⁾, por ende este estado causa el trastorno llamado síndrome metabólico que este a su vez provoca un estado inflamatorio y protrombótico, lo cual se refleja el equilibrio entre la respuesta inmunitaria innata (neutrófilos) y adaptativa (linfocitos) y las plaquetas juegan también un papel importante en el daño endotelial provocando la agregación plaquetaria, es aquí donde el INL refleja la neutrofilia de la inflamación y la linfopenia relativa en respuesta al estrés inducido por el cortisol⁽⁴²⁾.

El presente estudio se realizó en el CAP II EsSalud Chulucanas en el periodo julio a octubre del 2020, lo cual se seleccionó como técnica la ficha de recolección de datos, donde se recopiló la información de cada pacientes durante la investigación, el cual un porcentaje se realizó por una encuesta vía virtual por Google Formularios, siendo aplicada a cada paciente que tuvo acceso a internet, y a los pacientes que no tuvieron acceso a internet, se le contactó por vía telefónica para realizar el llenado de la encuesta virtual y el otro porcentaje fue con los datos obtenidos de laboratorio en este caso con los datos del hemograma completo, la selección de la población del estudio fue evaluada y determinada por criterios de inclusión y exclusión planteados.

En la tabla 1, se analizó las características sociodemográficas de la población el cual se basa en el sexo, edad y tiempo de enfermedad, con respecto al sexo se evidenció que el sexo masculino tiene 2.165 veces más probabilidad en desarrollar complicaciones vasculares en comparación con el sexo femenino, con respecto a la edad se demostró que el grupo etario que muestra mayor frecuencia en presentar complicaciones vasculares es entre las edades 60 – 79 años, y con respecto al tiempo de enfermedad, se observa que, las complicaciones vasculares se presentan con mayor frecuencia en aquellos pacientes que tienen más de 16 años

de enfermedad, dichas variables poseen nivel de significancia esperado en el grupo que presenta complicaciones, estos hallazgos coinciden con el estudio de Tingting Xu en China⁽¹⁴⁾ y Capristán Morales⁽¹⁶⁾, respaldando que dichas variables conllevan a una mayor frecuencia de complicaciones vasculares.

En la tabla 2, se analizaron los datos de laboratorio donde se demuestra la media del INL para el grupo control fue de 1.70 ± 0.65 y para el grupo de casos fue de 2.12 ± 0.69 , demostrándose que el INL es mayor para el grupo de casos, y la media del IPL para el grupo de control fue de 118.68 ± 38.24 para el grupo de casos fue de $121,57 \pm 47,04$ demostrándose que el IPL es mayor para el grupo de casos, estos hallazgos coinciden con los estudios de Capristán Morales⁽¹⁶⁾ y Torres Gil⁽¹⁸⁾.

Al evaluar las complicaciones vasculares en la tabla 3, se demostró que la complicación microvascular que se presenta con mayor frecuencia en esta población es la neuropatía diabética en un 55.7% (n=34), estos hallazgos coinciden con el estudio de Youssef y colaboradores⁽¹⁵⁾ y con respecto a las complicaciones macrovasculares, el tipo que se presenta con mayor frecuencia es la enfermedad vascular periférica en un 55.7% (n=34), según nuestra investigación, no hay otros estudios clínicos que investiguen la enfermedad vascular periférica relación a las complicaciones, por lo que se puede plantear que la neuropatía y la Enfermedad vascular periférica están relacionadas.

Se evaluó el mejor punto de corte para el índice Neutrófilo-Linfocito y para el índice Plaqueta-Linfocito y así se pudo evaluar si tiene o no complicaciones vasculares, se utilizó el índice de Youden, el cual me permitió evaluar diagnósticamente el rendimiento de la prueba, con un intervalo de confianza al 95% y un p valor < 0.05, resultando que el corte óptimo para el índice neutrófilo linfocito fue mayor o igual a 1.53 en cual tuvo una sensibilidad al 91.8%, lo que significa que el 91,80% de los individuos enfermos tendrán la prueba positiva. y una especificad al 45,9% lo que significa que el 45,90% de los individuos no enfermos tendrán la prueba negativa, coincidiendo con el trabajo de Martínez-Urbistondo⁽³⁴⁾ mientras que para el índice plaqueta linfocito fue mayor o igual 66.43 en cual tuvo una sensibilidad del 100% y una especificidad del 7.33%, cuyos resultados no coincidieron con ninguno de los estudios anteriores, además se observa que, el área bajo la curva también del INL es mejor que el IPL para discriminar entre pacientes con y sin complicaciones

vasculares, dado que el área bajo la curva del INL es 0,712 (IC: 0,638-0,786) y el IPL es 0,484 (IC: 0,390 -0,572), sin embargo, al contrastar las hipótesis planteadas, se detectó que el INL discrimina mejor que el IPL, siendo el INL estadísticamente significativa con un p-valor de 0.000000339.

Al realizar el cálculo del Odds Ratio se obtuvo un valor de 9.503 para el INL, lo que lo califica como indicador de riesgo, en comparación al IPL que no tuvo estimación de riesgo.

En cuanto al cálculo del Chi² para ambos índices, se obtuvo un valor de 26.016 para el INL el cual al compararlo al Chi² tabular (3.841) con un IC del 95% se obtiene que Chi² calculado > Chi² tabular por que coloca al INL como marcador biológico de las complicaciones en pacientes diabéticos, lo cual no fue el caso IPL, ya que según el análisis total no es marcador biológico de las complicaciones en los pacientes diabéticos que ingresaron al CAP II EsSalud Chulucanas en el periodo julio a octubre 2020 coincidiendo con el trabajo de Torres⁽¹⁸⁾, ya que este tampoco encontró nivel de significancia ni relación del IPL con las complicaciones vasculares.

VI. CONCLUSIONES:

1. Los pacientes diabéticos del CAP II EsSalud Chulucanas de sexo masculino tienen 2.165 más probabilidades en presentar complicaciones vasculares en comparación con el sexo femenino, además que el grupo etario que predisponen a complicaciones vasculares son los de 60 a 79 años, y así como también los pacientes que tienen más de 16 años con enfermedad van a presentar complicaciones vasculares.
2. La neuropatía diabética y la enfermedad vascular periférica cada una con el 55.7% de frecuencia, afectaron a los pacientes con diabetes mellitus del CAP II EsSalud Chulucanas.
3. Existe una asociación estadísticamente significativa entre el índice neutrófilo linfocito con un punto de corte mayor o igual a 1.53 para los pacientes con complicaciones vasculares del CAP II EsSalud Chulucanas ($p < 0.05$, IC del 95% y OR= 9.503).
4. El índice neutrófilo linfocito es una prueba con buena sensibilidad de 91.8% y especificidad de 45.9%, además el valor predictivo positivo es 45.9% de tener realmente la enfermedad, cuando su resultado es positivo y un 91,80% de no tener la enfermedad cuando el resultado es negativo.
5. No existe una asociación estadísticamente significativa entre la índice plaqueta linfocito con un punto de corte mayor o igual a 66.43 para los pacientes con complicaciones vasculares del CAP II EsSalud Chulucanas ($p < 0.05$, IC del 95% y OR= no se pudo hallar).
6. La índice plaqueta linfocito se demuestra como una prueba de baja calidad discriminante, ya que la sensibilidad es del 100% y la especificidad del 7.38%, se obtuvo un índice de validez de 38,25% siendo este no tan confiable.

VII. RECOMENDACIONES:

1. Es pertinente tomar atención al perfil de los pacientes diabéticos que están en más predisposición en presentar las complicaciones vasculares como es el sexo masculino, entre las edades 60 a 79 años con un tiempo de enfermedad mayor de 16 años.
2. Se debe priorizarse el diagnóstico temprano de la neuropatía diabética y la enfermedad vascular periférica para prevenir el agravamiento de estas complicaciones.
3. Cada vez que el hemograma sea un examen de rutina, no debería desaprovecharse la oportunidad de realizar el cálculo del índice neutrófilo linfocito, que en este estudio ha demostrado utilidad, para poner en evidencia complicaciones propias de la enfermedad en pacientes con diabetes mellitus.
4. En este estudio ha demostrado que no es muy útil el índice plaqueta linfocito, por lo que se recomienda no utilizarlo en otros estudios por su poco aporte diagnóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Williams R, Colagiuri , Almutairi R, Aschner Montoya , Basit , Zhang , et al. Atlas de la Diabetes de la FID. 9th ed. Karuranga , Malanda , Pouya Saeedi P, Salpea P, editors.: Internacional Diabetes Federation; 2019. [Fecha de acceso 01 de junio de 2020]. URL disponible en: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-SPAN-BOOK.pdf
2. Revilla L. Situación epidemiológica de la diabetes al I semestre de 2018. Boletín Epidemiológico del Perú. 2018; 27(36). [Fecha de acceso 01 de junio de 2020]. URL disponible en: <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2018/52.pdf>
3. Bao H, Liu J, Ye J. Influencing factors of the diabetes distress among chinese patients with type 2 diabetes mellitus. Psychiatria Danubina. 2018; 30(4). [Fecha de acceso 01 de junio de 2020]. URL disponible en: http://www.psychiatriadanubina.com/UserDocsImages/pdf/dnb_vol30_no4/dnb_vol30_no4_459.pdf
4. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Nature. 2018; 14. [Fecha de acceso 02 de junio de 2020]. URL disponible en: <https://sci-hub.tw/10.1038/nrendo.2017.151>
5. Fuchberger C, Flannick , Teslovich TM, Mahajan , Agarwala V, Gaulton KJ, et al. The genetic architecture of type 2 diabetes. Nature. 2016; 536. [Fecha de acceso 02 de junio de 2020]. URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5034897/>
6. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. The Lancet. 2017. [Fecha de acceso 02 de junio de 2020]. URL disponible en: [https://sci-hub.tw/10.1016/S0140-6736\(17\)30058-2](https://sci-hub.tw/10.1016/S0140-6736(17)30058-2)

7. Sanhueza M L, Concha L L, Durruty A P, García de los Ríos A M. Alteraciones hematológicas en la Diabetes Mellitus. Revista Chilena de Endocrinología. 2014; 7(4). [Fecha de acceso 01 de junio de 2020]. URL disponible en: http://revistasoched.cl/4_2014/4.pdf
8. Machado-Villarroel L, Montano-Candia M, Dimakis-Ramírez DA. Diabetes mellitus y su impacto en la etiopatogenia de la sepsis. Acta Médica Grupo Angeles. 2017; 15(3). [Fecha de acceso 02 de junio de 2020]. URL disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/amga/v15n3/1870-7203-amga-15-03-00207.pdf>
9. Moschonas IC, Tselepis AD. The pathway of neutrophil extracellular traps towards atherosclerosis and thrombosis. Atherosclerosis. 2019; 288. [Fecha de acceso 02 de junio de 2020]. URL disponible en: <https://sci-hub.tw/10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.919>
10. Pordzik J, Jakubik D, Jarosz Popek J, Wicik Z, Eyiletten C, De Rosa S, et al. Significance of circulating microRNAs in diabetes mellitus type 2 and platelet reactivity: bioinformatic analysis and review. Cardiovascular Diabetology. 2019; 18(113). [Fecha de acceso 02 de junio de 2020]. URL disponible en: <https://sci-hub.tw/10.1186/s12933-019-0918-x>
11. Liu N, Sheng J, Pan T, Wang Y. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio Are Associated With Lower Extremity Vascular Lesions in Chinese Patients With Type 2 Diabetes. Clinic Lab. 2019; 65(3). [Fecha de acceso 03 de junio de 2020]. URL disponible en: <https://www.clin-lab-publications.com/article/2950>
12. Abdel-Moneim A, Semmler , Abdel-Reheim ES, Zanaty MI, Addaleel W. Association of Glycemic Status and Interferon- γ Production With Leukocytes and Platelet Indices Alterations in type2 Diabetes. Diabetes and Metabolic Syndrome. 2019 jun; 13(3). [Fecha de acceso 03 de junio de 2020]. URL disponible en: <https://sci-hub.tw/10.1016/j.dsx.2019.04.046>

13. Liu S, Zheng H, Zhu X, Mao F, Zhang S, Shi H, Li Y, Lu B. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017 Aug;130:90-97. [Fecha de acceso 04 de junio de 2020]. URL disponible en: <https://scihub.se/10.1016/j.diabres.2017.05.008>
14. Xu T, Weng Z, Pei C, et al. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and diabetic peripheral neuropathy in Type 2 diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(45):e8289. [Fecha de acceso 05 junio de 2020]. URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5690705/pdf/medi-96-e8289.pdf>
15. Youssef Moursy E, Helmy Megallaa M, Fadl Mouftah R, Magdy Ahmed S. Relación entre la relación de neutrófilos y linfocitos y las complicaciones microvasculares en pacientes egipcios con diabetes tipo 2. *Revista estadounidense de Medicina Interna.* 2015; 3(6). [Fecha de acceso 03 de junio de 2020]. URL disponible en: [doi: 10.11648/j.ajim.20150306.16](https://doi.org/10.11648/j.ajim.20150306.16)
16. Capristán Morales MC. Índice neutrófilo linfocito como factor pronóstico de complicaciones microvasculares en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en el Hospital Belén de Trujillo. Tesis de Pregrado. Trujillo: universidad Privada Antenor Orrego, Medicina; 2020. [Fecha de acceso 03 de junio de 2020]. URL disponible en: <http://repositorio.upao.edu.pe/handle/upaorep/6108>
17. Alvarez-Angeles M, Torres-Palomino D, Guadalupe-Gomez H, Delgado-Bocanegra, Arrunategui-Correa V. Características hematológicas y bioquímicas en pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2 (DM2) sometidos a hemodiálisis durante un año de seguimiento. *Horizonte Médico.* 2018; 18(3). [Fecha de acceso 01 de junio de 2020]. URL disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/hm/v18n3/a02v18n3.pdf>
18. Torres Gil KG. Índice Neutrófilo Linfocitos e Índice Plaquetas Linfocitos como marcadores de amputación en pacientes con pie diabético. Tesis. Trujillo:

- Universidad Nacional de Trujillo, Facultad de Medicina Humana; 2017. [Fecha de acceso 03 de junio de 2020]. URL disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/8493>
19. Diabetes RdlalD. Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia 2019 México: Permanyer; 2019. [Fecha de acceso 03 de junio de 2020]. URL disponible en: http://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf
20. Association AD. Standards of Medical Care in Diabetes 2017. the Journal of clinical and applied research and education. 2017; 40(1). [Fecha de acceso 03 de junio de 2020]. URL disponible en: https://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2016/12/15/40.Supplement_1.DC1/DC_40_S1_final.pdf
21. Barquilla García A. Actualización breve en diabetes para médicos de atención primaria. Revista Española de la Sanidad Penit. 2017; 19. [Fecha de acceso 03 de junio de 2020]. URL disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/sanipe/v19n2/es_04_revision.pdf
22. Chawla A, Chawla R, Jaggi S. Microvascular and macrovascular complications in diabetes mellitus: Distinct or continuum? Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2016; 20. [Fecha de acceso 04 de junio de 2020]. URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4911847/>
23. Afroz A, Zhang W, Wei Loh AJ, Jie Lee DX, Billah B. Macro- and micro-vascular complications and their determinants among people with type 2 diabetes in Bangladesh. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2019; 13. [Fecha de acceso 03 de junio de 2020]. URL disponible en: <https://sci-hub.tw/10.1016/j.dsx.2019.07.046>
24. Kobayashi M, Zochodne DW. Diabetic neuropathy and the sensory neuron: New aspects of pathogenesis and their treatment implications. Journal of Diabetes

- Investigation. 2018; 9. [Fecha de acceso 04 de junio de 2020]. URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6215951/>
25. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40. [Fecha de acceso 04 de junio de 2020]. URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6977405/>
26. Bandyk DF. The Diabetic Foot Pathophysiology, Evaluation, and Treatment. *Seminars in Vascular Surgery*. 2019; 19. [Fecha de acceso 04 de junio de 2020]. URL disponible en: <https://sci-hub.tw/https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2019.02.001>
27. Ahmad J. The diabetic foot. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2016; 10. [Fecha de acceso 04 de junio de 2020]. URL disponible en: <https://sci-hub.tw/https://doi.org/10.1016/j.dsx.2015.04.002>
28. Tang SCW, Han Yiu W. Innate immunity in diabetic kidney disease. *Nature Reviews*. 2010; 1. [Fecha de acceso 04 de junio de 2020]. URL disponible en: <https://sci-hub.tw/https://doi.org/10.1038/s41581-019-0234-4>
29. Zheng Z, Zheng F. Immune Cells and Inflammation in Diabetic Nephropathy. *Journal of Diabetes Research*. 2016; 1. [Fecha de acceso 04 de junio de 2020]. URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4707326/>
30. He Z. Diagnosis and Treatment of Diabetic Nephropathy in Type 1 and Type 2 Diabetes Patients. *Journal of Molecular Biomarkers & Diagnosis*. 2016; 7(5). [Fecha de acceso 04 de junio de 2020]. URL disponible en: <https://sci-hub.tw/10.4172/2155-9929.1000295>
31. ZHANG W, CHEN S, LIU ML. Pathogenic roles of microvesicles in diabetic retinopathy. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2018; 39. [Fecha de acceso 04 de junio

- de 2020]. URL disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5758669/>
32. Lechner J, O'Leary OE, Stitt AW. The pathology associated with diabetic retinopathy. Vision Research. 2017. [Fecha de acceso 04 de junio de 2020]. URL disponible en: <https://sci-hub.tw/10.1016/j.visres.2017.04.003>
33. 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 Journal of Endocrinology and Metabolism. 2017; 21. [Fecha de acceso 05 de junio de 2020]. URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5434720/>
34. Martínez-Urbistondo D, Beltrán A, Beloqui O, Huerta A. El índice neutrófilo / linfocito como marcador de la disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. Nefrología. 2016; 36: 397–403. [Fecha de acceso 07 de junio de 2020]. URL disponible en: <https://revistanefrologia.com/en-pdf-S2013251416301006>.
35. 34. Bhanou NMS, Balachandran G, Jain NB. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in acute pancreatitis as an early predictor of severity and outcome. International Surgery Journal. 2018 Nov; 5(11). [Fecha de acceso 24 de septiembre de 2019]. URL disponible en: <https://www.ijsurgery.com/index.php/isj/article/view/3509>
36. Reddy CS, Karimaddela K, Theja P, Prakash GV, Kumar PM. Role of platelet to lymphocyte ratio in assessing prognosis in acute pancreatitis. International Surgery Journal. 2019 March; 6(3). [Fecha de acceso 25 de septiembre de 2020]. URL disponible en: <https://www.ijsurgery.com/index.php/isj/article/view/4000>
37. Gukovskaya AS, Gukovsky I. Autophagy and pancreatitis. American Journal of Physiology Gastrointestinal Liver Physiology. 2012. [Fecha de acceso 25 de marzo

de 2020]. URL disponible en: <https://scihub.tw/https://doi.org/10.1152/ajpgi.00122.2012>

38. Declaración de Helsinki de la AMM. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (2013). *bioética & debat* · 2014; 20(73): 15—18 [Fecha de acceso 26 de octubre del 2020]. URL disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/5021657.pdf>
39. Reglamento de la ley N° 29414, ley que establece los derechos de las personas usuarias de los servicios de salud. Normas legales, El Peruano, 13 de agosto de 2015. [Fecha de acceso 28 de octubre del 2020]. URL disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/1129495/Decreto_Supremo_027_-_2015_-_SA.pdf
40. Colegio Médico del Perú, Código de ética y deontología, 2018. [Fecha de acceso 31 de octubre del 2020]. URL disponible en: <https://www.cmp.org.pe/wp-content/uploads/2020/01/CODIGO-DE-ETICA-Y-DEONTOLOG%C3%8DA.pdf>
41. Lou M, Luo P, Tang R, Peng Y, Yu S, Huang W, He L. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. *BMC Endocr Disord*. 2015 Mar 2;15:9 [Fecha de acceso 12 de diciembre del 2020]. URL disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4357061/pdf/12902_2015_Article_2.pdf
42. Copca-Nieto DV, Álvarez-López JA, Santillán-Fragoso WJ, Ramírez-del Pilar R y col. Relación entre síndrome metabólico e índice neutrófilo/linfocito. *Med Int Méx*. 2017 mar;33(2):195-203. [Fecha de acceso 12 de diciembre del 2020]. URL disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2017/mim172g.pdf>

ANEXOS

Anexo 01: TABLA DE OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicadores	Escala
Sexo	Característica fenotípica y genotípica que caracteriza al macho y hembra en la especie humana.	Condición fenotípica que distingue a los machos de las hembras en la especie humana. Se refiere el dato del género consignado en la historia clínica digital o en su DNI	Masculino Femenino	Cualitativa Nominal
Edad	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento.	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta el momento que fue atendido y se le tomo el hemograma, según lo consignado en el archivo digital del laboratorio.	Número de años cumplidos al momento que se le tomo el hemograma.	Cuantitativa Nominal
Tiempo de Enfermedad	Tiempo que transcurre desde la fecha del diagnóstico o el comienzo del tratamiento de una enfermedad hasta la actualidad.	Tiempo en años desde que se diagnostica la enfermedad y esta consignada en la historia clínica digital.	Número de años con el diagnóstico de diabetes tipo 2	Cuantitativa Nominal
Leucocitos	Son un conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria	Número de leucocitos en cada milímetro cúbico de sangre hallados en la bioanalítica sanguínea y registrados en el archivo digital del laboratorio.	VN: 4.000 – 10.000 • Se tomará el mayor número registrado al momento del ingreso.	Cuantitativa Nominal
Neutrófilos	Los neutrófilos son el tipo celular más encontrado en las fases tempranas de los procesos inflamatorios.	Porcentaje de neutrófilos en cada milímetro cúbico de sangre hallados en la bioanalítica sanguínea y registrados en el archivo digital del laboratorio.	VN: 50 – 70% • Se tomará el mayor número registrado al momento del ingreso.	Cuantitativa Nominal
Linfocitos	Los linfocitos son más comunes en el sistema linfático que en el torrente sanguíneo de pequeño tamaño y núcleo	Porcentaje de linfocitos en cada milímetro cúbico de sangre hallados en la bioanalítica sanguínea y registrados en el archivo digital del laboratorio.	VN: 20 – 40% • Se tomará el mayor número registrado al momento del ingreso.	Cuantitativa Nominal

	redondeado que normalmente está presente en la sangre.			
Valoración del índice de neutrófilos linfocitos	Marcador inflamatorio de valor pronóstico.	Cálculo del cociente entre el valor absoluto de neutrófilos y el valor absoluto de linfocitos.	$\frac{\text{Neutrófilos}}{\text{Linfocitos}}$	Cuantitativa Nominal
Plaquetas	Las plaquetas o trombocitos son pequeños fragmentos citoplasmáticos, irregulares, carentes de núcleo, desempeñan un papel fundamental en la hemostasia.	Número de plaquetas en cada milímetro cúbico de sangre hallados en la bioquímica sanguínea y registrados en el archivo digital del laboratorio.	VN: 150.000 – 450.000 Se tomará el mayor número registrado al momento del ingreso.	Cuantitativa Nominal
Valoración del índice de plaquetas linfocitos	Potencial marcador de inflamación	Cálculo del cociente entre el valor absoluto de plaquetas y el valor absoluto de linfocitos obtenidos por biometría hemática.	$\frac{\text{Plaquetas}}{\text{Linfocitos}}$	Cuantitativa Nominal
Tipo de Complicaciones	Es la complicación de órgano vascular causada por la inflamación producida por la hiperglicemia, asociada a la diabetes tipo 2.	Es la complicación de órgano vascular causada por la inflamación producida por la hiperglicemia, asociada a la diabetes tipo 2, según lo que este consignada en la historia clínica digital.	<p>Complicaciones Macrovasculares</p> <p>Enfermedad cerebrovascular. (si) (no)</p> <p>Enfermedad vascular periférica. (si) (no)</p> <p>Coronariopatías. (si) (no)</p> <p>Complicaciones Microvasculares</p> <p>Neuropatía diabética. (si) (no)</p> <p>Nefropatía diabética. (si) (no)</p> <p>Retinopatía diabética. (si) (no)</p>	Cualitativa Nominal

Anexo 02

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Google formulario: <https://forms.gle/Xj59xPVT5zBYjXyi7>

Índices Neutrófilo-Linfocito y Plaqueta-Linfocito como marcador biológico de Complicaciones en Pacientes Diabéticos del CAP II EsSalud Chulucanas, periodo julio-octubre 2020

Ficha de Recolección de datos

*Obligatorio

Fecha de toma de muestra *

Fecha

dd/mm/aaaa

Apellidos y Nombre del Paciente *

Tu respuesta

Edad *

Tu respuesta

Sexo *

Mujer

Hombre

Tiempo de enfermedad en años *

Tu respuesta

Complicaciones Macrovasculares diagnosticadas *

	Si	No
Enfermedad Cerebrovascular	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Enfermedad vascular periférica	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Coronariopatía	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Complicaciones microvasculares diagnosticadas *

	Si	No
Neuropatía diabética	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nefropatía diabética	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Retinopatía diabética	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Anexo 03: Validación del Instrumento.



VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

Yo, Rosa Ambulay Grados, identificado con el número de DNI: 42775766 y colegiatura N°46965, después de haber analizado el instrumento de recolección de datos, así como los objetivos de dicha investigación, considero que guarda relación y cumple con las características para la recolección de datos que se requiere. Por lo cual acepto validar el presente instrumento del proyecto de tesis titulado:

"Índices Neutrófilo-Linfocito o Plaqueta-Linfocito como marcador biológico de complicaciones vasculares en pacientes diabéticos del CAP II EsSalud Chulucanas".

A handwritten signature in black ink, enclosed within a hand-drawn circle. Below the signature, the word 'FIRMA' is printed in capital letters.

FIRMA

N° DNI: 42775766

FECHA, 04 DE ENERO DEL 2021



VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

Yo, Mariela Lizetv Córdova Espinoza, identificado con el número de DNI: 45090179, y colegiatura N° 676, después de haber analizado el instrumento de recolección de datos, así como los objetivos de dicha investigación, considero que guarda relación y cumple con las características para la recolección de datos que se requiere. Por lo cual acepto validar el presente instrumento del proyecto de tesis titulado:

“Índices Neutrófilo-Linfocito o Plaqueta-Linfocito como marcador biológico de Complicaciones Vasculares en Pacientes Diabéticos del CAP II EsSalud Chulucanas”.



MARIELA L. CORDOVA ESPINOZA
LIC. EN ESTADISTICA
COESPE 676

N° DNI: 45090179

Piura, 05 de enero de 2021



VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO

Yo, GARCÍA VILELA, CIRO ADOLFO; identificado con el número de DNI: 02678923, y colegiatura N° C.M.P. 25433, después de haber analizado el instrumento de recolección de datos, así como los objetivos de dicha investigación, considero que guarda relación y cumple con las características para la recolección de datos que se requiere. Por lo cual acepto validar el presente instrumento del proyecto de tesis titulado:

"Índices Neutrófilo-Linfocito o Plaqueta-Linfocito como marcador biológico de Complicaciones Vasculares en Pacientes Diabéticos del CAP II EsSalud Chulucanas".



FIRMA
N° DNI: 02678923

Piura, 05 DE ENERO DEL 2021

Anexo 06: CÁLCULO DE LA MUESTRA

CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL EN ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

Cálculo del tamaño muestral mínimo necesario para detectar un odds ratio significativamente diferente de

Frecuencia de exposición entre los	0,70
Frecuencia de exposición entre los	0,38
Odds ratio a detectar	2,00
Nivel de seguridad	0,95
Potencia	0,99
Número de controles por caso	2

p1	183,00
p2	1,00
OR	2,00

TAMAÑO MUESTRAL MÍNIMO

Casos	61
Controles	122

Sonia Pértega Díaz
Salvador Pita Fernández
Unidad de Epidemiología y Bioestadística
Complejo Hospitalario "Juan Canalejo"

Anexo 7:

**RESPUESTA A LA SOLICITUD DEL PERMISO DEL CAP II ESSALUD
CHULUCANAS PARA APLICAR EL ESTUDIO.**



Chulucanas, 02 de Enero del 2021

OFICIO N° 002 - a - CAP II CHULUCANAS - RAPI - ESSALUD - 2021

**Dr.
EDGAR BAZAN PALOMINO
COORDINADOR DE LA ESCUELA DE MEDICINA
UCV - PIURA**

ASUNTO: DAR A CONOCER

Referencia: OFICIO N° 036 - 2020/UCV - VA - P23 - F01 / CCP4

Es grato dirigirme a Usted para expresarle mi cordial saludo y a la vez informarle que brindaremos facilidades de DATOS ESTADÍSTICOS a la estudiante ATOCHE ZARATE NOVA, para la ejecución de su proyecto de tesis denominado: "Índices Neutrófilo - Linfocito y Plaqueta - Linfocito como marcador biológico de Complicaciones en Pacientes Diabéticos del CAP II EsSalud Chulucanas, período mayo - octubre 2020".

Sin otro particular, agradezco de antemano su atención a mi solicitud, quedo de Ud.

Atentamente.

Dr. David Magán Torres.
C.M.P. 40964
DIRECTOR CAP II CHULUCANAS
EsSalud

NIT: 2267 - 2021 - 0000002