



**Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
Dirección de Estudios de Posgrado**

**“Relación Entre el Síndrome Metabólico y el Índice
Neutrófilo/Linfocito en Trabajadores Activos de Petróleos
Mexicanos.”**

TESIS DE POSGRADO

Para obtener el grado:

Especialidad en Medicina Interna

Modalidad de Titulación: Tesis

Presenta:

Médico Cirujano Dulce Valeria Copca Nieto

Director de Tesis:

Dr. José Alfredo Álvarez López

Asesores:

Dra. Sheila Patricia Vázquez Arteaga

Dr. José Oscar Terán González

Ciudad de México, Julio 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

“Relación Entre el Síndrome Metabólico y el Índice
Neutrófilo/Linfocito en Trabajadores Activos de Petróleos
Mexicanos.”

ÍNDICE

1. Introducción	4
2. Marco Teórico	5
3. Planteamiento del Problema	
3.1 Pregunta de investigación	16
4. Justificación	
4.1 Científica	17
4.2 Epidemiológica	17
4.5 Económica	17
5. Hipótesis	
5.1 Hipótesis nula	18
5.2 Hipótesis alterna	18
6. Objetivos	
6.1 Objetivo general	19
6.2 Objetivos específicos	19
7. Método	
7.1 Diseño del estudio	20
7.2 Análisis estadístico	20
7.3 Operacionalización de variables	20
7.4 Criterios de selección	22
7.4.1 Criterios de inclusión	22
7.4.2 Criterios de exclusión	22
7.5 Universo de estudio y muestreo	22
7.6 Herramientas de recolección de datos	23
7.7 Desarrollo del proyecto	23
7.8 Límite de tiempo y espacio	23
7.9 Cronograma	23
8. Implicaciones Éticas	24
9. Resultados	
9.1 Estadística descriptiva	25
9.2 Análisis de datos	33
10. Discusión	37
11. Conclusiones	39
12. Recomendaciones	40
13. Bibliografía	41
14. Anexos	43

ABREVIATURAS

5-HT: Serotonina

ADA: Asociación Americana de Diabetes

AGL: Ácidos grasos libres

baPWV: Velocidad de Onda de Pulso brazo-tobillo

CHDL: Colesterol de alta densidad

CLDL: Colesterol de baja densidad

CVLDL: Colesterol de muy baja densidad

DM1: Diabetes mellitus tipo 1

DM2: Diabetes mellitus tipo 2

EAC: Enfermedad arterial coronaria

EB: Enfermedad de Behçet

ECV: Enfermedad cardiovascular

EGIR: Grupo Europeo Para el Estudio de la Resistencia a la Insulina

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

EVC: Enfermedad vascular cerebral

HbA_{1c}: Hemoglobina glucosilada

IDF: Federación Internacional de la Diabetes

IL: Interleucina

IMC: Índice de Masa Corporal

INL: Índice neutrófilo/linfocito

IRS-1: Sustrato del receptor de insulina 1

LPS: Lipopolisacárido

NCEP ATPIII: Tercer Panel de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol

ND: Nefropatía diabética

NHANES: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: Proteína C reactiva

PCR-as: Proteína C reactiva de alta sensibilidad

RFA: Respuesta de fase aguda

RI: Resistencia a la insulina

ROS: Especies reactivas de oxígeno

SM: Síndrome Metabólico

SOCS3: Proteína supresora de señalización de citocinas-3

TEV: Tromboembolismo venoso

TLR: Receptor Toll-like

TNF- α : Factor de necrosis tumoral- α

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM) es un trastorno en el que se agrupan factores de riesgo estrechamente relacionados como la adiposidad visceral, la resistencia a la insulina (RI), hipertensión arterial, hipertrigliceridemia y colesterol de alta densidad (CHDL) reducido, los cuales aumentan el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular (ECV); y se asocia con otras comorbilidades, incluyendo un estado protrombótico, proinflamatorio, esteatosis hepática y trastornos de la reproducción. La creciente incidencia de SM se relaciona con el aumento en la prevalencia de obesidad, sobrealimentación, sedentarismo y exceso de adiposidad.

La obesidad y el SM son entidades clínicas en las que se desarrolla inflamación subclínica crónica. La inflamación se ha identificado como un factor de riesgo independiente para ECV y está fuertemente relacionado con la aterosclerosis. Se cree que la inflamación subclínica es responsable del desarrollo de DM2 y aterosclerosis debido a disfunción endotelial, la cual se desarrolla por la actividad de citocinas proinflamatorias, principalmente interleucina (IL) -6 y Factor de Necrosis Tumoral- α (TNF- α), que se producen y secretan en el tejido adiposo visceral.

Aunque la etiología exacta y la contribución de la inflamación inducida por obesidad aún no se conocen con exactitud, se sugiere que la activación directa de la inmunidad celular juega un papel importante. Los leucocitos y sus subtipos se han relacionado con el desarrollo de ECV y sus complicaciones.

El índice neutrófilo/linfocito (INL) ha surgido como un marcador pronóstico asociado a un estado proinflamatorio que se relaciona con resultados adversos en patología cardiovascular y oncológica. Se cree que el INL refleja el balance entre la respuesta inmune innata y adaptativa. Es un biomarcador accesible y costo-efectivo que puede llegar a ser utilizado de forma rutinaria en la práctica clínica como marcador pronóstico de padecimientos cardiovasculares, neoplásicos e inflamatorios.

2. MARCO TEÓRICO

SÍNDROME METABÓLICO

En 1920, Kylin describió por primera vez la asociación entre hipertensión arterial, hiperglucemia y gota¹, y no fue hasta el año de 1988 que Reaven acuñó el término de síndrome X para la asociación entre intolerancia a la glucosa, dislipidemia e hipertensión y su relación con enfermedad cardiovascular aterosclerosa², sin embargo, en este momento no se consideraba a la obesidad como parte del síndrome. Durante los siguientes años se utilizaron términos como “El Cuarteto Mortal” y “Síndrome de Resistencia a la Insulina”³.

La definición actual de SM comprende cuatro componentes principales: obesidad central, RI, dislipidemia e hipertensión, la cual ha sido revisada por grupos expertos como la Organización Mundial de la Salud (OMS), Grupo Europeo Para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR), Tercer Panel de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP ATP III) y la Federación Internacional de la Diabetes (IDF)^{4, 5, 6}. Sin embargo, cada grupo propone diferentes criterios para definir cada uno de los componentes.

Actualmente, la más aceptada es la definición establecida por el NCEP ATP III que identifica al SM como una constelación de factores que incrementan el riesgo de ECV de una persona. Se define cuando están presentes 3 o más de los siguientes criterios:

- Incremento de la circunferencia abdominal:
 - >102 cm en hombres,
 - > 90cm en mujeres.
- Niveles plasmáticos de CHDL bajos:
 - <40mg/dl en hombres,
 - < 50mg/dl en mujeres,
 - O tratamiento específico para esta alteración lipídica.
- Niveles plasmáticos de triglicéridos elevados:
 - ≥ 150mg/dl,
 - O tratamiento específico para esta alteración lipídica.
- Presión arterial sistémica elevada:
 - ≥ 130/85 mmHg,
 - O tratamiento específico para hipertensión arterial previamente diagnosticada.
- Glucosa plasmática elevada:
 - ≥ 110 mg/dl (la Asociación Americana de Diabetes (ADA) sugiere ajustar este valor a ≥ 100 mg/dl),
 - O DM2 previamente diagnosticada⁵.

En 2005, la IDF propuso una definición internacional de síndrome metabólico con el objetivo de ser aplicable a distintos grupos étnicos. El criterio de obesidad central (definida por el perímetro abdominal), se toma como un prerrequisito para

el diagnóstico de síndrome metabólico y tiene distintos valores de corte de acuerdo al género y grupo étnico⁶ (Tabla 1), ya que se ha demostrado que ciertos grupos étnicos, principalmente los sudasiáticos, presentan mayor grado de adiposidad visceral para un perímetro abdominal determinado⁷. Es importante notar que la obesidad central en este contexto se diagnostica usando la circunferencia abdominal y no el índice de masa corporal (IMC), debido a que el perímetro abdominal tiene mayor correlación con la adiposidad visceral, la RI y el desarrollo de DM2 y ECV que el IMC⁸.

Tabla 1. Valores Específicos de perímetro abdominal de acuerdo a grupo étnico⁶.

País/Grupo étnico		Perímetro abdominal
Europeos	Masculino	≥ 94 cm
	Femenino	≥ 80 cm
Sudasiáticos	Masculino	≥ 90 cm
	Femenino	≥ 80 cm
Chinos	Masculino	≥ 90 cm
	Femenino	≥ 80 cm
Japoneses	Masculino	≥ 90 cm
	Femenino	≥ 80 cm
Centro y Sudamérica	Usar recomendaciones para sudasiáticos.	
Africanos subsaharianos	Usar recomendaciones para europeos.	
Medio oriente (árabes)	Usar recomendaciones para europeos.	

Epidemiología

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) de Estados Unidos reportó que la prevalencia de SM, de acuerdo a los criterios de NCEP ATP III, de 2003 a 2006 fue de 34% en la población mayor de 20 años, y ésta incrementa con la edad, ya que 20% de los hombres y 16% de las mujeres menores de 40 años de edad cumplen criterios para SM, 41% de los hombres y 47% de las mujeres de 40 a 59 años y, de los mayores de 60 años, 52% de los hombres y 54% de las mujeres cumplen los criterios. En este estudio, las mujeres mexicoamericanas tuvieron 1.5 veces más probabilidad de cumplir con los criterios de SM que las mujeres blancas no hispanas⁹. En un meta análisis de 11 estudios europeos con 6156 hombres y 5356 mujeres de 30 a 89 años no diabéticos, la prevalencia de SM fue de 15.7% en hombres y 14.2% en mujeres. En éste estudio, se reportó incremento de 1.4 veces en el riesgo de mortalidad por todas la causas e incremento de 2.3 veces del riesgo de mortalidad cardiovascular en hombres y 2.8 veces en mujeres¹⁰.

En México, Murguía-Romero informó una prevalencia de 13.4% en mexicanos jóvenes de 17 a 24 años, mientras que 71% de los sujetos estudiados cumplían por lo menos con un criterio de los 5 establecidos por la IDF¹¹. Aguilar-Salinas, en la encuesta ENSA-2000 reportó un prevalencia de SM de 13.6% con los criterios

de la OMS y 26.6% con los criterios de NCEP ATP III en personas de 20 a 69 años de edad. En la Ciudad de México, se informaron prevalencias de SM de 31.9% con los criterios de NCEP ATP III y de 54.4% con el criterio de la IDF¹².

Patogenia

La fisiopatología del SM y cada uno de sus componentes es muy compleja y no ha sido totalmente dilucidada. Dos principales factores se han propuesto como causantes: RI y distribución anormal de grasa (obesidad central). Otros factores que juegan un papel importante en el desarrollo de SM son la genética, los estilos de vida (dieta y actividad física), envejecimiento, estado proinflamatorio, alteraciones hormonales. Se sugiere que el rol de estos factores causales puede variar de acuerdo al grupo étnico^{8, 13}.

La resistencia a la insulina se define como la disminución en su capacidad de estimular la utilización de glucosa por los tejidos periféricos. Se cree que existen diversos factores que median la RI y sus efectos adversos en el SM. Entre ellos se encuentran la elevación de los niveles de ácidos grasos libres (AGL), los niveles anormales de adipocinas, citocinas y otros marcadores inflamatorios.

En la obesidad se observa un incremento de AGL debido al aumento de la masa grasa. De igual forma, en el contexto de RI, los efectos inhibitorios de la insulina sobre la lipólisis se reducen, causando un incremento en los niveles de AGL. El incremento de los AGL es tanto causa como efecto de la RI, debido a mecanismos como el ciclo de Randle, acumulación de derivados lipídicos intracelulares, señalización inflamatoria, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial¹³.

En el ciclo de Randle, el aporte de glucosa promueve la oxidación de la misma y el depósito de glucosa y lípidos, inhibiendo la oxidación de ácidos grasos. Mientras que el aporte de ácidos grasos libres promueve la oxidación y depósito de ácidos grasos, inhibe la oxidación de glucosa y estimula la acumulación de ésta última¹⁴. Por medio de este efecto, el incremento de AGL y oxidación de ácidos grasos genera un aumento del contenido de glucosa intracelular y disminución de su captación por los tejidos. Esto ocurre secundario a la inhibición de las vías de señalización de la insulina¹³.

Al incrementar los niveles de AGL, se supera la capacidad de captación y almacenaje de éstos en el tejido adiposo, acumulándose en tejidos con menor habilidad para el almacenaje de lípidos, como el hígado y músculo esquelético. Éste fenómeno se conoce como depósito ectópico de lípidos, en el que se observa acumulación de productos lipídicos intracelulares en tejidos como el músculo esquelético e hígado, en forma de derivados de ácidos grasos, como diacilglicerol, triacilglicerol y ceramidas, los cuales se han correlacionado directamente con RI^{13, 15}.

Inflamación en el Síndrome Metabólico

Dislipidemia

Las infecciones y la inflamación activan la respuesta de fase aguda (RFA), durante la cual se observan alteraciones del metabolismo lipídico, como el incremento de la concentración de triglicéridos séricos, y disminución del CHDL. Esta RFA regula la lesión tisular y facilita los mecanismos de reparación. Las alteraciones del metabolismo lipídico están mediadas por citocinas y tienen como objetivo: 1) redirigir lipoproteínas a los sitios de lesión, 2) aumentar el aporte de lípidos a las células de defensa, 3) captar productos de microorganismos nocivos, como la porción lipídica A del lipopolisacárido (LPS), con el fin de prevenir sus efectos tóxicos e incrementar su depuración, y 4) captar virus para bloquear sus efectos citotóxicos y reducir la respuesta inflamatoria.

La agregación de LPS a las partículas de colesterol de baja densidad (LDL) es un proceso favorable en la RFA, sin embargo, es potencialmente dañino en la inflamación crónica. Los complejos LDL-LPS son transportados a la pared arterial, iniciando una respuesta inflamatoria y provocando una reacción aterosclerótica. Cuando la respuesta compensatoria (inflamación) no es capaz de reparar el daño, se desencadena una reacción dañina y los cambios en el metabolismo lipídico se pueden volver crónicos. La cascada inflamatoria induce una disminución de CHDL, lo que estimula cambios compensatorios, como la síntesis y acumulación de VLDL ricos en fosfolípidos, resultando en hipretrigliceridemia¹⁶.

Los AGL incrementan las vías de señalización inflamatoria a través de su interacción con receptores Toll-like (TLR) y a través de la secreción de citocinas como TNF- α , IL-1 β e IL-6¹³. Los TLR principalmente implicados en el desarrollo de RI son el TLR-2 y TLR-4, ya que los AGL *in vitro* actúan sobre estos receptores en los macrófagos, induciendo expresión de genes proinflamatorios¹⁷. Jialal *et al* reportaron que la expresión y actividad de los receptores TLR-2 y TLR-4 en los monocitos de individuos con SM están incrementadas¹⁸.

Hipertensión

El TNF- α se ha relacionado con la fisiopatología de la hipertensión arterial sistémica, debido a que estimula la producción de endotelina-1 y angiotensinógeno *in vitro*. Se ha encontrado una correlación positiva entre los niveles de TNF- α y la presión arterial sistólica, así como la presencia de RI. La leptina es una adipocina que regula diversas vías inflamatorias al actuar sobre un receptor de la familia de IL-6, la cual se ha asociado con la hipertensión¹⁶.

Obesidad abdominal

El tejido adiposo ha sido reconocido como un participante activo de la homeostasis energética. El TNF- α juega un papel importante en la regulación del metabolismo del tejido adiposo. En humanos obesos y diferentes modelos en roedores, se ha demostrado sobreexpresión de TNF- α en el tejido adiposo, comparado con tejido de individuos delgados¹⁹. El locus del gen de TNF- α influye la distribución de grasa corporal de acuerdo al sexo: en hombres, el efecto más significativo es en la circunferencia abdominal, mientras que en mujeres, es en la circunferencia y

pliegue del muslo. La expresión de TNF- α en el tejido adiposo se correlaciona con el IMC y el índice cintura-cadera¹⁶.

La IL-6 se secreta del tejido adiposo en condiciones no inflamatorias. El tejido adiposo epiloico produce 3 veces más IL-6 que el tejido adiposo subcutáneo. Aproximadamente un tercio de la concentración total de IL-6 circulante se origina del tejido adiposo¹⁹. Ellulu *et al* reportaron incremento de IL-6 y proteína C reactiva (PCR) en pacientes con obesidad definida por IMC y por perímetro abdominal²⁰.

Alteraciones del metabolismo de la glucosa y acción de la insulina

La inducción de RI esta mediada por el TNF- α y su habilidad para producir fosforilación de serina del sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1), lo que disminuye la actividad tirosin cinasa del receptor de insulina. El TNF- α actúa localmente a nivel del adipocito de forma parácrina, contrario a la IL-6, la cual circula en el plasma a grandes concentraciones, por lo que se cree que es un factor hormonal que induce RI en el músculo esquelético. Recientemente se ha asociado la baja producción de IL-10 con el SM y DM2 en edad avanzada. La IL-10 es una citocina con acción central y propiedades antiinflamatorias que antagonizan IL-6 y TNF- α ¹⁹.

La IL-18 es una citocina proinflamatoria pleiotropica que induce producción de TNF- α , lo que a su vez promueve la síntesis de IL-6, la cual regula la producción de PCR en el hígado. IL-18 es considerada un marcador de riesgo para muerte cardiovascular dado su potencial aterogénico. Se cree que la IL-18 es un marcador sensible del proceso de inflamación crónica subyacente a la RI¹⁶.

Estrés Oxidativo

La producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) aumenta con la acumulación de tejido adiposo. Los AGL activan la producción de ROS en el tejido adiposo estimulando la oxidasa de NADPH y disminuyendo la expresión de enzimas antioxidativas. Cuando el tejido adiposo se expone a estrés oxidativo, disminuyen los niveles de la adipocina antiinflamatoria adiponectina. En el SM, incrementa la producción de ROS como resultado de la elevación de citocinas proinflamatorias. El aumento de ROS genera una alteración en la señalización de la insulina al inducir fosforilación del IRS y afectando la translocación de GLUT4¹³.

Adipocinas

El tejido adiposo es un órgano endocrino activo que libera adipocinas, mediadores bioactivos del metabolismo. De las más importantes, la adiponectina difiere del resto, ya que sus niveles están inversamente correlacionados con la adiposidad y RI. La adiponectina incrementa la secreción de insulina *in vivo* e *in vitro*, mejora la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos, y tiene efectos a nivel de sistema nervioso central que alteran la ingesta de alimentos y el gasto de energía. Niveles bajos de adiponectina se asocian a RI, aumento de la adiposidad corporal, DM2 y SM¹³.

La leptina participa en la regulación del apetito, saciedad, ingesta de alimentos, gasto de energía, función reproductora, y fertilidad. En el hipotálamo, la leptina disminuye la síntesis de neuropéptidos orexigénicos y aumenta los anorexigénicos, lo que resulta en disminución del apetito y del peso corporal. Los niveles circulantes de leptina son proporcionales a la grasa corporal y se observa resistencia o tolerancia en individuos obesos²¹.

La resistina es una adipocina que ha sido estudiada en modelos de obesidad en roedores, se ha observado que ésta se encuentra elevada, lo que provoca alteraciones en la acción de la insulina y disfunción de las células- β . Se asocia a RI y modelos animales de DM2. La resistina activa a la proteína supresora de señalización de citocinas-3 (SOCS3), lo que inhibe la fosforilación del receptor de insulina, provocando disminución de la señalización de la insulina. También se ha observado que inhibe la captación de glucosa en el músculo esquelético y el hígado, y aumento en la gluconeogénesis hepática¹³.

Marcadores celulares de inflamación

El conteo de leucocitos totales circulantes se ha propuesto como uno de los biomarcadores de utilidad para predicción del riesgo cardiovascular ya que se considera un marcador no específico de inflamación de bajo grado asociada con el inicio y desarrollo de aterosclerosis. Un extenso número de estudios han notado la relación entre los leucocitos totales y el riesgo de ECV sintomática o fatal. Otros estudios han relacionado un elevado conteo de leucocitos totales con incremento en el riesgo a corto y largo plazo de eventos isquémicos y muerte en pacientes con síndrome coronario agudo.

Los leucocitos juegan un papel importante en los procesos inflamatorios que caracterizan la aterogénesis, los cuáles pueden ser reparativos (adaptativos) o maladaptativos; y agudos o crónicos. Las células mononucleares (monocitos/macrófagos, linfocitos T) son prevalentes dentro de las placas inestables coronarias. Los neutrófilos se han asociado con la curación adaptativa tras un infarto pero también pueden ser patogénicos²².

Horne *et al.* observaron que el conteo total de leucocitos es un predictor independiente de muerte/ infarto miocárdico en un estudio de cohorte prospectivo de pacientes con alto riesgo de eventos coronarios, sin embargo, el mayor valor predictivo se observó por un conteo elevado de neutrófilos o conteo bajo de linfocitos. La predicción de riesgo óptima fue con el INL. De acuerdo a este estudio, el conteo diferencial de leucocitos tiene habilidad predictiva del riesgo cardiovascular similar o mayor que la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as). Así mismo, el INL demostró ser el predictor más poderoso incluso en pacientes con mayor riesgo²². Otro marcador celular que se ha utilizado es el conteo de eritrocitos, Wang *et al.* observaron la correlación entre el conteo de eritrocitos y leucocitos y los componentes de síndrome metabólico, siendo las más significativas con triglicéridos, glucosa en ayuno, IMC y CHDL. La correlación más fuerte se observó entre los eritrocitos y el CHDL. Las plaquetas por el contrario, no se correlacionaron significativamente con los componentes de síndrome

metabólico. los pacientes en el cuartil más alto de leucocitos (>7570 células/mm³) y eritrocitos ($>5.07 \times 10^6$ células/mm³) tuvieron incremento de tres a cuatro veces, respectivamente, para síndrome metabólico (OR=3.1 y 2.7) comparado con los sujetos en el cuartil más bajo²³.

En un estudio realizado por Shim y cols. se demostró que el número de componentes de SM y la prevalencia de SM en pacientes diabéticos incrementan con la elevación de leucocitos totales, lo que sugiere que el riesgo de ECV incrementa con el aumento en el conteo de leucocitos totales. Este estudio mostró que los leucocitos totales tienen correlación positiva con la presión arterial, circunferencia abdominal, triglicéridos, insulina y RI y correlación negativa con el CHDL²⁴.

Tanigawa *et al.* reportaron correlación entre el aumento de leucocitos totales, linfocitos totales, linfocitos T CD3, CD4 y CD45RO con elementos del SM en hombres japoneses de edad media. Estos hallazgos, particularmente la asociación con linfocitos T CD4+ CD45RO+ (de memoria) coinciden con hallazgos de estudios histopatológicos de lesiones ateroscleróticas y acumulación de ésta subpoblación de linfocitos²⁵.

Incluso en población infantil, se ha demostrado correlación positiva entre el conteo total de leucocitos y la presión arterial y triglicéridos, y correlación negativa con el CHDL tanto en niños como en niñas. En el estudio realizado por Lee y cols. se examinaron datos de 928 niños y adolescentes, observando que la prevalencia de SM incrementa significativamente en los cuartiles más altos de leucocitos totales y, el conteo aumenta continuamente con cada componente individual de SM²⁶.

En cuanto a los componentes individuales del síndrome metabólico, Kim *et al.* observaron que el conteo total de leucocitos en adolescentes obesas se relaciona con la cantidad de tejido adiposo subcutáneo y no con el tejido adiposo visceral, lo cual pudiera estar relacionado con los cambios en la distribución del tejido adiposo asociado a los brotes de crecimiento. Así mismo, en este estudio se encontró relación significativa entre el conteo de neutrófilos y el IMC ($p < 0.01$), perímetro abdominal ($p < 0.01$) y tejido adiposo total ($p < 0.05$) en adolescentes. Los basófilos y linfocitos tuvieron una relación negativa al IMC y circunferencia abdominal²⁷.

Ryder *et al.* estudiaron sujetos obesos sin síndrome metabólico, con y sin RI y sujetos sanos. Reportaron aumento en el conteo total de leucocitos, neutrófilos y linfocitos en el grupo de obesos con IR. Así mismo, se observó correlación positiva entre los leucocitos totales y linfocitos con el IMC y el HOMA-IR y correlación negativa con el CHDL. Los leucocitos totales y neutrófilos se correlacionaron con la grasa visceral y esteatosis hepática. No hubo significancia estadística del INL entre los grupos estudiados, ni entre los parámetros clínicos o bioquímicos²⁸.

Así mismo, en el síndrome metabólico asociado con otras comorbilidades también se ha observado alteración de marcadores celulares inflamatorios. Park *et al.* estudiaron pacientes no diabéticos en diálisis peritoneal con y sin síndrome

metabólico. En su estudio, la PCR, leucocitos totales, neutrófilos absolutos y linfocitos estuvieron significativamente elevados en el grupo con SM. En cuanto a los componentes individuales del SM, encontraron correlación positiva entre leucocitos totales e IMC y correlación negativa de éstos con el CHDL. El análisis multivariado reveló que tanto el conteo total de leucocitos como la PCR-as eran factores independientes significativos asociados al SM, incluso después de ajustar a la edad, sexo e historia de tabaquismo. Interesantemente, cuando los valores se ajustaron a PCR-as, el conteo total de leucocitos continuó siendo factor independiente asociado a SM, al contrario de la significancia de PCR-as, la cual desapareció al ajustar a los leucocitos²⁹.

Fan et al. estudiaron pacientes no diabéticos con esquizofrenia y criterios de síndrome metabólico. Los niveles de leucocitos totales estuvieron significativamente más elevados en el grupo con síndrome metabólico y se encontró correlación positiva significativa entre los leucocitos totales y los triglicéridos en ayuno, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, y circunferencia abdominal, por el contrario, no hubo correlación positiva entre la glucosa sérica y los leucocitos totales. En el análisis de regresión logística múltiple, al ajustar a edad, género, raza, historia familiar de DM2, tabaquismo y antipsicótico usado, se encontró que los niveles más altos de leucocitos están significativamente asociados con incremento en el riesgo de padecer síndrome metabólico, específicamente tres de los cinco criterios: circunferencia abdominal, triglicéridos y presión arterial³⁰.

En un estudio brasileño realizado en hombres asintomáticos, se encontró una asociación lineal independiente entre los leucocitos totales y el IMC, así como con los componentes de SM. El grupo de pacientes con SM y el grupo de pacientes con obesidad + SM tuvieron un conteo de leucocitos totales significativamente mayor al grupo control³¹.

Tratamiento

Para el tratamiento de pacientes con SM, el abordaje agresivo para modificar estilos de vida como la restricción dietética, el incremento de actividad física, suspensión del tabaquismo y reducción de la ingesta de alcohol, juega un papel muy importante, ya que, como se mencionó previamente, son estos factores los que contribuyen a la disfunción metabólica que caracteriza al SM. Reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares es el principal objetivo en el tratamiento del SM. Esto requiere la identificación oportuna de los pacientes en riesgo, seguido de intervenciones a largo plazo y monitoreo por médicos del primer nivel de atención. Ya que no se ha identificado un mecanismo subyacente único, es necesario el tratamiento de las causas individuales. Se recomienda que el médico monitoree la presión arterial, glucosa en ayuno, perfil lipídico, función renal y hepática, junto con el peso corporal, talla y circunferencia abdominal. Para determinar la categoría de riesgo para EAC, se puede calcular el puntaje Framingham y en aquellos pacientes con riesgo elevado se deberá valorar realizar una prueba de esfuerzo.

Las modificaciones del estado de vida son las intervenciones más importantes para el tratamiento de SM. La suspensión del tabaquismo deberá ser instituida en todo paciente con SM. Para aquellos pacientes en los que las modificaciones del estilo de vida no son suficientes para tratar el SM, se deberá considerar farmacoterapia dirigida contra los factores específicos del SM, como antihipertensivos, hipolipemiantes, medicamentos sensibilizadores de insulina, o supresores del apetito, según sea el caso¹³.

ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO

Como ya se ha explicado, la inflamación juega un importante papel en la fisiopatología de la aterosclerosis. Dentro de los muchos marcadores inflamatorios, el INL ha demostrado ser un predictor significativo de desenlaces adversos para pacientes con patología cardiovascular, neoplásica e inflamatoria³².

Se presume que el INL refleja el balance entre la respuesta inmune innata (neutrófilos) y adaptativa (linfocitos)³². Los neutrófilos median la respuesta inflamatoria por numerosos mecanismos bioquímicos, entre ellos, la liberación de metabolitos de ácido araquidónico y factores agregantes de plaquetas, radicales libres citotóxicos derivados de oxígeno, y enzimas hidrolíticas como mieloperoxidasa, elastasa y fosfatasa ácida³³. Las células T reguladoras, un subtipo de linfocitos, han demostrado jugar un papel inhibitorio en la aterosclerosis, posiblemente al controlar y regular la respuesta inflamatoria³⁴. Por lo tanto, el INL refleja tanto la neutrofilia de la inflamación como la linfopenia relativa de la respuesta al estrés inducida por cortisol³³. El INL representa dos vías inmunes inversamente relacionadas, una constituye la inflamación descontrolada y la otra una vía inmune quiescente. Es una medición más estable que los conteos celulares individuales, ya que éstos están más afectados en condiciones agudas que suelen cambiar sólo uno de ellos³⁴.

No existe un consenso acerca del nivel normal del INL ni estandarización en la medida de éste biomarcador; algunos estudios reportan el INL al ingreso, otros el INL preoperatorio, el INL máximo durante la hospitalización o el INL promedio de tres tomas durante la hospitalización. De igual forma, algunos estudios categorizan a los pacientes de acuerdo a intervalos del INL, mientras que otros estudios definen puntos de corte (p. ej. $\text{INL} \geq 2.5$, ≥ 2.7 , ≥ 3 , etc.)³².

El análisis de una gran base de datos de la NHANES, colectada de 2007 a 2010 en el que se estudiaron 9,427 sujetos, se utilizó para determinar medias del INL de acuerdo a la raza, sexo, nivel de educación, seguro médico, diabetes, cardiopatía, IMC, tabaquismo y etilismo. En la población hispana, se determinó el valor medio 2.08 (2.04-2.12) (95% CI). En hombres la media fue de 2.19 (2.01-2.19) y en mujeres 2.11 (2.07-2.16) (95% CI). Entre la población hispana, las cardiopatías preexistentes se asociaron con incremento del INL (coeficiente $\beta = 0.21$, 95%CI, $p = 0.04$)³².

El Índice Neutrófilo/Linfocito en Padecimientos Cardiovasculares

Los leucocitos totales y sus subtipos se han correlacionado con pronóstico y resultados en síndromes coronarios estables e inestables, incluyendo infarto miocárdico con y sin elevación del segmento ST. El INL ha surgido como un marcador pronóstico de un estado proinflamatorio y se ha asociado a resultados adversos en enfermedades cardiovasculares, metabólicas, oncológicas y reumatológicas. Se ha demostrado elevación del INL (≥ 5.25) asociada a mayor mortalidad en pacientes con enfermedad arterial periférica que presentan isquemia crítica de las extremidades (HR [95% CI], 2.3 [1.2-4.2]; $P < .007$)³³. De igual forma, en pacientes masculinos con enfermedad vascular cerebral (EVC) isquémica, el INL ha demostrado ser un predictor significativo del grado de estenosis carotídea³⁵ y de mortalidad a corto plazo con un INL >5 (sensibilidad 83.1%, especificidad 62%)³⁶. Adicionalmente, demostró ser predictor de estenosis carotídea sintomática con un valor de corte de 2.6³⁷. Mientras que en el EVC de tipo hemorrágico, el INL ≥ 7.35 demostró ser predictor de mortalidad a 30 días con una sensibilidad de 69.2% y especificidad de 80.3%, valor predictivo positivo de 31.6% y valor predictivo negativo de 95.2%³⁸.

En pacientes con síndrome coronario agudo, el INL al ingreso es un predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria y a 6 meses³⁹, así como en pacientes que se someten a angiografía coronaria o revascularización⁴⁰. Así mismo, se ha demostrado que los niveles elevados de INL se correlacionan significativamente con el riesgo de desarrollar hipertensión arterial^{41,42} e hipertensión resistente⁴³ en población adulta.

Shah et al. propusieron al INL como método para reclasificación de los individuos en riesgo intermedio del Score de Riesgo Framingham. En ésta cohorte de 7363 pacientes, el INL fue un predictor independiente de mortalidad cardiovascular en población general asintomática, por lo que los autores sugieren sea considerado como un biomarcador inflamatorio de EAC al calcular el score Framingham³⁴.

El índice Neutrófilo/Linfocito en Padecimientos Metabólicos

En pacientes con DM2 de reciente diagnóstico, el INL se correlaciona significativamente con la excreción urinaria de proteínas y albumina de 24 horas,⁴⁴ así como con el HOMA-IR ($r=0.285$, $P<0.001$); y es un marcador predictivo para RI, junto con el nivel de triglicéridos séricos y la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c})⁴⁵. Mientras que en diabéticos de mayor evolución con HbA_{1c} por arriba de las metas de control internacionales ($>7\%$) se ha observado elevación del INL en comparación con pacientes con HbA_{1c} dentro de las metas (1.97 ± 0.57 vs 1.45 ± 0.56 , respectivamente: $p<0.001$). De igual forma, se demostró correlación positiva entre el INL y la HbA_{1c} ⁴⁶. Se considera al INL como un predictor independiente de eventos adversos cardiovasculares mayores en pacientes diabéticos y es superior a otros marcadores como neutrófilos y linfocitos totales y albuminuria⁴⁷.

En cuanto a las complicaciones vasculares de la DM2, el INL es un determinante significativo e independiente del marcador de rigidez arterial Velocidad de Onda de

Pulso brazo-tobillo (baPWV) , en retinopatía diabética⁴⁸. En pacientes con DM1, también se asocia el INL a rigidez aórtica⁴⁹. El INL tiene correlación positiva con la nefropatía diabética (ND) y es predictor de riesgo de ND junto con la creatinina sérica, colesterol total, presión arterial sistólica, HbA_{1c} y RI⁵⁰.

Un estudio realizado por Verdoia *et al.* demostró que la presencia de diabetes en pacientes sometidos a angiografía coronaria, se asocia con niveles significativamente más altos de INL (3.4 ± 3.1 y 3.1 ± 2.4 , $p= 0.004$), mientras que el tercil más alto de INL (≥ 3.28) se relacionó a mayor edad, dislipidemia, falla renal, IMC, revascularización coronaria previa, EVC, PCR-as y mayor prevalencia de EAC; e inversamente relacionada a los niveles de hemoglobina y triglicéridos⁵¹.

En pacientes con SM y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se demostró elevación del INL en comparación con controles sanos y pacientes con EPOC estable sin SM. Se ha observado correlación positiva significativa entre el INL y el número de parámetros (≥ 3 criterios) del SM, así como correlación negativa entre el INL y FEV1 ($R= -0.043$, $p<0.0001$)⁵².

Por el contrario, en el estudio realizado por Bahadır y cols. el INL no fue un indicador significativo de inflamación en pacientes con obesidad y síndrome metabólico y no se correlacionó con el grado de obesidad y severidad del SM como lo hicieron el conteo total de leucocitos y la PCR-as⁵³.

El índice Neutrófilo/Linfocito en Padecimientos Neoplásicos

En pacientes con cáncer de pulmón no microcítico y tromboembolismo venoso (TEV), que cuentan con INL elevado, la probabilidad de resolución y la supervivencia es menor que en aquellos con INL bajo. Además, éste se asoció a mayor frecuencia de metástasis a sistema nervioso central y mayor progresión del cáncer al momento del diagnóstico de TEV⁵⁴.

El Índice Neutrófilo/Linfocito en otros Padecimientos Inflamatorios

La enfermedad de Behçet (EB) es una patología crónica, inflamatoria, multisistémica caracterizada por úlceras aftosas orales, úlceras genitales, uveítis y lesiones cutáneas. Es una vasculitis sistémica inmunoinflamatoria. En múltiples estudios se ha reportado evidencia de disfunción endotelial en la EB. Existen diferencias significativas entre el INL de pacientes con EB y los controles sanos, ya que pudiera estar relacionado a disfunción endotelial y reflejar severidad de la enfermedad⁵⁵. En análisis multivariados, el INL ha demostrado ser factor independiente para EB y su severidad⁵⁶.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se estima que 20-25% de la población adulta mundial padece síndrome metabólico. En nuestro país, la prevalencia en personas de 20 a 69 años de edad es de 26.6%, mientras que en la Ciudad de México se ha informado 39.9% en hombres y 59.9% en mujeres.

Los factores de riesgo cardiovascular en personas con síndrome metabólico no sólo se relacionan con la presencia de las alteraciones en el perfil lipídico, sino también con procesos inflamatorios, oxidativos y de hipercoagulabilidad que producen disfunción endotelial. De igual forma, se ha propuesto que la inflamación crónica de bajo grado se relaciona con RI y aterogénesis.

Han surgido novedosos biomarcadores que ayudan a predecir el riesgo de enfermedad cardiovascular en el síndrome metabólico, como TNF- α , IL-6 y niveles de adiponectina; los cuales son costosos y poco utilizados en la práctica clínica.

El índice neutrófilo/linfocito se ha propuesto como biomarcador de inflamación sistémica en padecimientos cardiovasculares.

En forma independiente, se ha encontrado alteración de este índice en algunos de los componentes del síndrome metabólico, se desconoce su impacto real en la integración de éste.

3.1 Pregunta de investigación

¿Existe relación entre la presencia de síndrome metabólico y la elevación del índice neutrófilo/linfocito en trabajadores activos adscritos al Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos?

4. JUSTIFICACIÓN

4.1 Científica

Este estudio se realiza con el fin de evaluar si existe una relación entre la presencia de síndrome metabólico, definido por los criterios establecidos en el ATP III y la elevación del índice neutrófilo/linfocito en comparación con los pacientes que no cumplen criterios para síndrome metabólico y correlacionar con cada uno de los componentes.

El INL es una prueba sencilla y accesible que forma parte de los estudios generales en la evaluación de la mayoría de padecimientos crónicos, la cual aporta una medición objetiva y que se podría utilizar como marcador inflamatorio en el síndrome metabólico, con el fin de optimizar el enfoque de intervenciones de prevención.

4.2 Económica

El INL es un estudio económico, no invasivo y con alta disponibilidad que se puede utilizar fácilmente en la práctica clínica.

4.3 Epidemiológica

Apoya procesos de prevención primaria y oportuna en población económicamente activa.

5. HIPÓTESIS

5.1 Hipótesis nula

El síndrome metabólico no se relaciona con la elevación del índice neutrófilo/linfocito en trabajadores activos de Petróleos Mexicanos.

5.2 Hipótesis alterna

El síndrome metabólico se relaciona con la elevación del índice neutrófilo/linfocito en trabajadores activos de Petróleos Mexicanos.

6. OBJETIVOS

6.1 General

- Definir la relación entre el índice neutrófilo/linfocito y la presencia de síndrome metabólico en trabajadores activos adscritos al Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

6.2 Específicos

- Establecer la relación entre el índice neutrófilo/linfocito y la alteración de la presión arterial de los trabajadores activos.
- Establecer la relación entre el índice neutrófilo/linfocito y la alteración de las cifras de glucosa sérica de los trabajadores activos.
- Establecer la relación entre el índice neutrófilo/linfocito y la presencia de dislipidemia de los trabajadores activos.
- Establecer la relación entre el índice neutrófilo/linfocito y la presencia de obesidad central de los trabajadores activos.
- Analizar la distribución del índice neutrófilo/linfocito y el síndrome metabólico por grupos de edad y género.

7. MÉTODO

7.1 Diseño del estudio

- Retrospectivo
- Transversal
- Observacional
- Analítico

7.2 Análisis estadístico

- El primer proceso estadístico al que se sometieron las variables categóricas fue al cálculo de la frecuencia máxima esperada.
- Las variables cuantitativas se sometieron al cálculo de medidas de tendencia central (mínimo, máximo, media, mediana, desviación estándar).
- Para el análisis de los datos, se realizó el cálculo de contingencias cuadráticas y su significancia para conocer la asociación de las variables sometidas.
- Se realizó análisis de correlación biserial puntual entre las variables cuantitativas y cualitativas dicotómicas.

7.3 Operacionalización de variables

VARIABLE	CLASIFICACIÓN	DEFINICIÓN TEÓRICA	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR
Índice neutrófilo/linfocito	Cuantitativa continua	Biomarcador de inflamación sistémica representado por la proporción entre subtipos de leucocitos.	División entre el número de neutrófilos absolutos y el número de linfocitos absolutos.	Cociente del número de neutrófilos entre el número de linfocitos.
Síndrome metabólico	Cualitativa nominal	Síndrome en el que se agrupan los más peligrosos factores de riesgo cardiovascular: diabetes y prediabetes, obesidad abdominal, hipercolesterolemia e hipertensión arterial.	Pacientes con tres o más de los siguientes criterios: obesidad central, hipertrigliceridemia o tratamiento específico, colesterol HDL bajo o tratamiento específico, hipertensión arterial o tratamiento específico, glucosa alterada de ayuno o diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2.	a) Control negativo: pacientes sin criterios. b) Control positivo: pacientes con 1 o 2 criterios. c) Síndrome metabólico: pacientes con 3 o más criterios.
Perímetro abdominal	Cualitativa nominal	Medición de la distancia alrededor del abdomen en un punto específico.	Medición de la circunferencia abdominal en centímetros tomada con cinta métrica en el paciente de pie, a nivel de la cicatriz umbilical, en espiración.	a) Normal: <90 cm en hombres y <80 cm en mujeres. b) Obesidad central: ≥90cm y ≥80cm respectivamente.
Triglicéridos	Cualitativa nominal	Ésteres de alcohol glicerol trihídrico y ácidos grasos.	Nivel en mg/dl de triglicéridos séricos en ayuno.	a) Normal: <150mg/dl. b) Hipertrigliceridemia: ≥150mg/dl o tratamiento específico.

Colesterol HDL	Cualitativa nominal	Lipoproteína de alta densidad que remueve colesterol libre de los tejidos y lo transporta al hígado para ser metabolizado.	Nivel en mg/dl de colesterol HDL sérico en ayuno.	a) Normal: ≥ 40 mg/dl en hombres y ≥ 50 mg/dl en mujeres. b) Bajo: < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres o tratamiento específico.
Presión arterial sistólica (PAS)	Cualitativa ordinal	Fuerza ejercida por la sangre eyectada del corazón sobre los vasos arteriales, es determinada por el gasto cardíaco y las resistencias periféricas.	Medida con baumanómetro Heine Gamma XXL en el paciente en reposo, sentado, a nivel del pliegue antecubital identificando el pulso braquial. Expresada en mmHg.	a) Normal: < 120 mmHg. b) Prehipertensión: 120-139 mmHg. c) Hipertensión grado 1: 140-159 mmHg. d) Hipertensión grado 2: ≥ 160 mmHg.
Presión arterial diastólica (PAD)	Cualitativa ordinal	Fuerza ejercida por la sangre circulante sobre la pared de los vasos arteriales, depende de la resistencias periféricas.	Medida con baumanómetro Heine Gamma XXL en el paciente en reposo, sentado, a nivel del pliegue antecubital identificando el pulso braquial. Expresada en mmHg.	a) Normal: < 80 mmHg. b) Prehipertensión: 80-89 mmHg. c) Hipertensión grado 1: 90-99 mmHg. d) Hipertensión grado 2: ≥ 100 mmHg.
Glucosa	Cualitativa nominal	Monosacárido de 6 carbonos que es la fuente principal de energía para el metabolismo en mamíferos, precursor para la síntesis de todos los carbohidratos.	Nivel en mg/dl de glucosa sérica en ayuno.	a) Normal: glucosa sérica < 100 mg/dl. b) Anormal: Glucosa plasmática en ayuno ≥ 100 mg/dl o diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2.
Índice de masa corporal (IMC)	Cualitativa ordinal	Medida de asociación entre la masa y la talla de un individuo.	Se obtiene con la fórmula: $IMC = \text{masa} / \text{talla}^2$. Donde la masa se expresa en kilogramos y la talla en metros al cuadrado. Expresado en kg/m^2 .	a) Bajo peso: < 18.5 kg/m^2 . b) Normal: 18.5-24.9 kg/m^2 . c) Sobrepeso: 25-29.9 kg/m^2 . d) Obesidad grado I: 30-34.9 kg/m^2 . e) Obesidad grado II: 35-39.9 kg/m^2 . d) Obesidad grado III: ≥ 40 kg/m^2 .
Grupos de edad	Cualitativa ordinal	Tiempo que ha vivido una persona.	Estratificación de los pacientes de acuerdo a los años de vida al momento de la evaluación.	a) 18-25 años b) 26-35 años c) 36-45 años d) 46-55 años e) 56-65 años
Género	Cualitativa nominal	Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo.	Sexo biológico del paciente.	a) Masculino b) Femenino

7.4 Criterios de selección

7.4.1 Criterios de inclusión

- Trabajadores activos que acudieron a revisión anual a la consulta externa de Medicina del Trabajo en el turno matutino del 1 de julio de 2014 al 30 de junio de 2015 y que cuenten con expediente electrónico completo.
- Derechohabientes con adscripción al Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.
- Cualquier género.
- Edad 18-65 años.

7.4.2 Criterios de exclusión

- Pacientes en tratamiento con esteroides, inmunomoduladores, quimioterapia y antibióticos en los 30 días previos a la medición reportados en el expediente electrónico.
- Pacientes que hayan reportado en el expediente electrónico ingesta de antiinflamatorios no esteroideos en los 30 días previos a la medición.
- Pacientes con procesos infecciosos en los 30 días previos a la medición reportados en el expediente electrónico.
- Pacientes con cáncer activo.
- Pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis o hemodiálisis.
- Pacientes con enfermedades reumatológicas.
- Pacientes con enfermedad arterial coronaria.
- Pacientes con complicaciones micro y macrovasculares de diabetes mellitus tipo 2.
- Pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana.
- Pacientes con hepatopatía o neumatopatía crónica de cualquier etiología.
- Pacientes con alteraciones hematológicas, protrombóticas o mielodisplasia.
- Mujeres embarazadas.

7.5 Universo de estudio y muestreo

Se realizó muestreo por conveniencia, el universo de estudio estuvo constituido por 416 pacientes, de los cuáles, 82 cumplieron con criterios de exclusión: 19 fueron excluidos por consumo de antiinflamatorios no esteroideos, 26 por infecciones agudas o ingesta de antibióticos, 7 por cardiopatía isquémica previa, 8 por enfermedades reumatológicas previas (lupus sistémico, artritis reumatoide, psoriasis, gota, Sjögren), 6 por infecciones crónicas secundaria a Virus de Hepatitis C y Virus de Inmunodeficiencia Humana, 9 por otras enfermedades crónicas no infecciosas, 3 por neoplasias activas, 3 pacientes fueron excluidas por embarazo y 1 por edad.

Finalmente, se trabajó con una muestra de 334 pacientes.

7.6 Herramientas de recolección de datos

Expediente electrónico del Sistema Integral de Administración Hospitalaria (SIAH).
Base de datos en Microsoft Excel. (ver anexo 1)

7.7 Desarrollo del proyecto

- Se realizó muestreo por conveniencia del universo de pacientes.
- Se obtuvieron datos clínicos, bioquímicos y hematológicos del expediente electrónico de cada paciente.
- Se clasificaron a los pacientes de acuerdo a los criterios de síndrome metabólico en tres grupos: a) Control negativo (pacientes sanos que no cumplen con ningún criterio de SM, b) Control positivo (pacientes con uno o dos criterios de SM y c) Síndrome metabólico (pacientes con tres o más criterios).
- Se calculó el índice neutrófilo/linfocito en cada paciente.
- Se determinó la estadística descriptiva e inferencial de cada variable y objetivo.

7.8 Límite de tiempo y espacio

- Se revisaron expedientes de pacientes que acudieron a consulta de Medicina del Trabajo del 1 julio 2014 al 30 de junio 2015,
- Recolección de datos en abril y mayo de 2016.
- Procesamiento y análisis de datos en junio de 2016.
- Redacción del trabajo final en julio de 2016.
- Este proceso se llevó a cabo en las instalaciones del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, en el servicio de Medicina Interna.

7.9 Cronograma

FECHA DE INICIO: 1 abril 2016 FECHA DE TÉRMINO: 17 julio 2016

Periodos en: semanas

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
PRESENTACIÓN DE PROTOCOLO																								
EJECUCIÓN																								
ANÁLISIS																								
PREPARACIÓN DE LA PUBLICACIÓN																								

8. IMPLICACIONES ÉTICAS

Se trata de un estudio de no intervención. Sin conflicto de intereses.

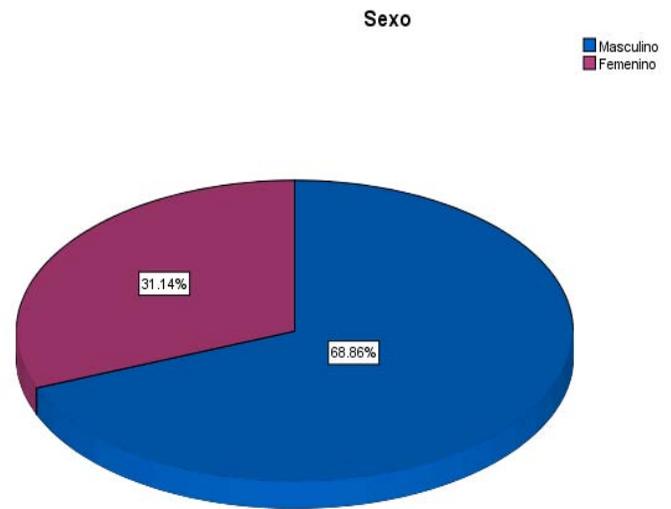
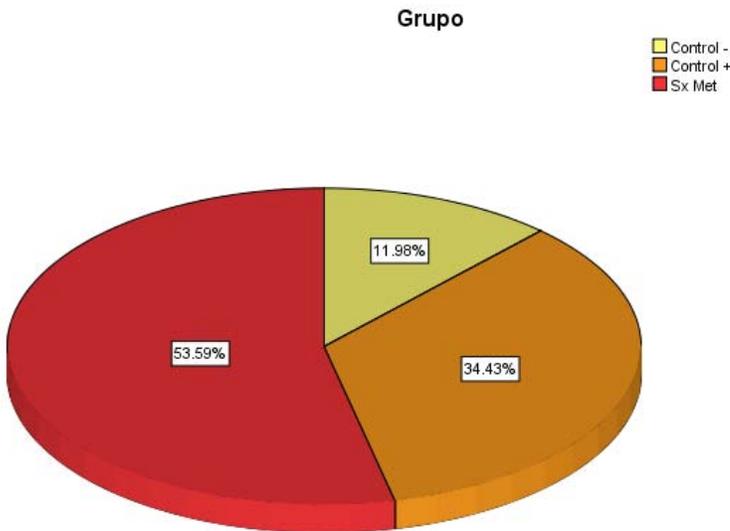
El estudio se manejó con estricto apego a las especificaciones de confidencialidad y anonimato de los sujetos participantes de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, descritas en el Título Sexto de Ejecución de la Investigación en las Instituciones de Atención a la Salud, así como el manejo del expediente clínico según la Norma Oficial Mexicana (NOM-004-SSA3-2012) y de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki.

9. RESULTADOS

9.1 Estadística descriptiva

De los 334 pacientes estudiados, 40 de ellos (12%) pertenecen al grupo Control negativo, 115 (34.4%) al grupo Control positivo y 179 (53.6%) al grupo con SM (Gráfica 1).

De la muestra total, el 68.9% (230 pacientes) corresponde al género masculino (Gráfica 2). Mientras que en la distribución por grupos, el grupo Control negativo cuenta con el mayor porcentaje de pacientes femeninos (67.5%), predominando el género masculino en el resto de los grupos (66.9% y 78%, respectivamente) (Gráfica 3).



Gráfica 1. Porcentaje de pacientes en cada grupo.

Gráfica 2. Porcentaje de pacientes por género.

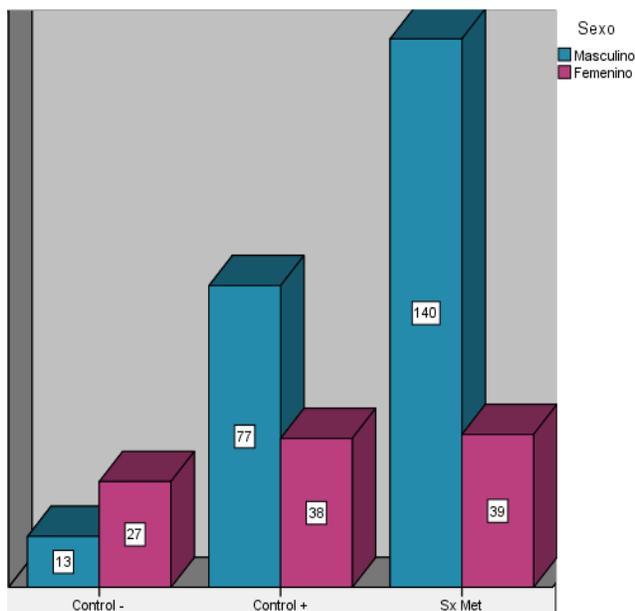
Grupo

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Control -	40	12.0	12.0	12.0
	Control +	115	34.4	34.4	46.4
	Sx Met	179	53.6	53.6	100.0
	Total	334	100.0	100.0	

Tabla 1. Frecuencia de casos en cada Grupo.

		Sexo			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Masculino	230	68.9	68.9	68.9
	Femenino	104	31.1	31.1	100.0
Total		334	100.0	100.0	

Tabla 2. Frecuencia de casos por género.



Gráfica 3. Distribución por género de cada grupo.

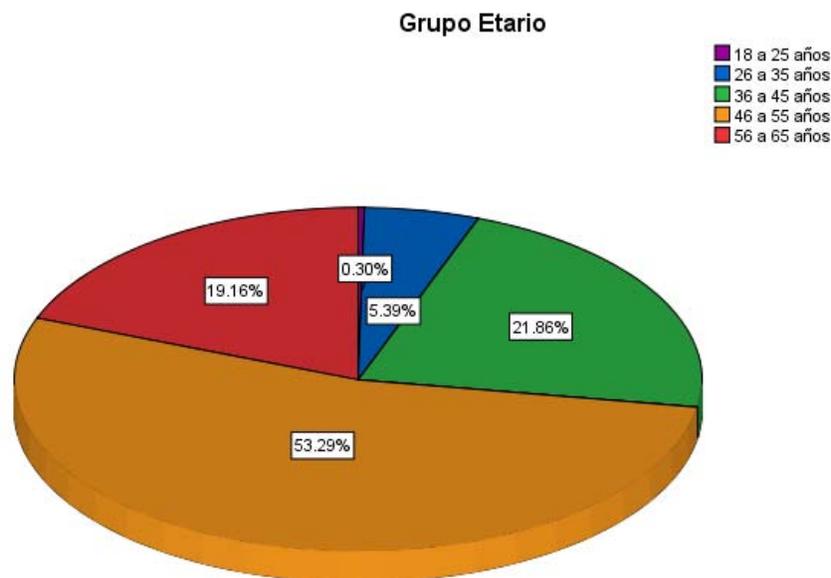
		Grupo*Sexo		
		Sexo		Total
		Masculino	Femenino	
Grupo	Control -	13	27	40
	Control +	77	38	115
	Sx Met	140	39	179
Total		230	104	334

Tabla 3. Distribución por género de cada grupo.

En la distribución por edad, la frecuencia máxima calculada se encontró en el rango de 46 a 55 años con 178 pacientes, que corresponden al 53.3% de la muestra. La menor frecuencia se encontró en el rango de 18 a 25 años, con un sólo paciente (0.3%), seguido del rango de 26 a 35 años con 18 pacientes (5.4%), el siguiente de 56 a 65 años con 64 pacientes (19.2%) y por último el rango de 36 a 45 años con 73 pacientes (21.9%) (Gráfica 4).

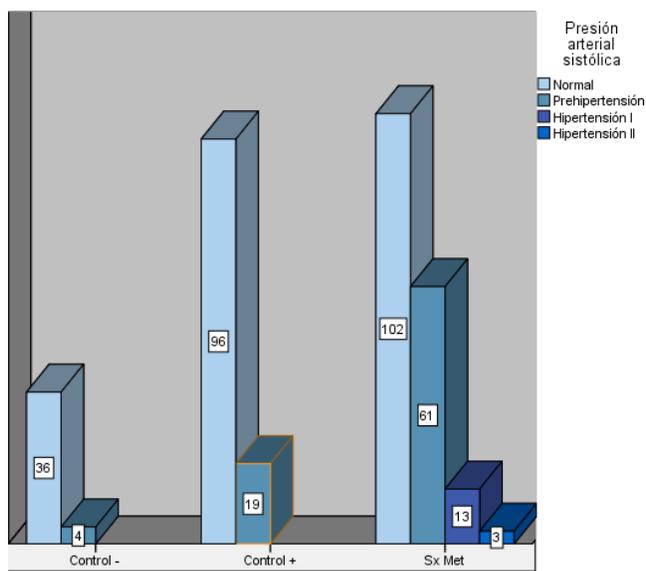
		Grupo Etario			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	18 a 25 años	1	.3	.3	.3
	26 a 35 años	18	5.4	5.4	5.7
	36 a 45 años	73	21.9	21.9	27.5
	46 a 55 años	178	53.3	53.3	80.8
	56 a 65 años	64	19.2	19.2	100.0
	Total	334	100.0	100.0	

Tabla 4. Frecuencia de casos por grupo etario.

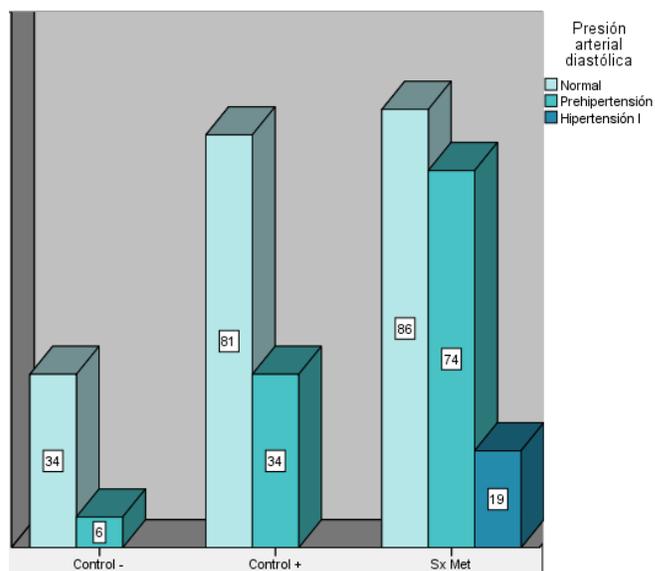


Gráfica 4. Porcentaje de casos por grupos de edad.

En cuanto a la Presión Arterial Sistólica (PAS), se encontró la frecuencia máxima en la categoría Normal (<120 mmHg) con 234 pacientes (70.1%). De los 334 pacientes, 84 de ellos (25.1%) se encontraron con Prehipertensión (120-139 mmHg), 13 pacientes con Hipertensión grado I (140-159 mmHg) y 3 (0.9%) con Hipertensión grado II (mayor a 160 mmHg). Mientras que en la distribución por grupos (Gráfica 5), se observó mayor frecuencia de pacientes con prehipertensión y cualquier grado de hipertensión en el grupo con SM. Siendo la distribución para la Presión Arterial Diastólica (PAD) similar a la anterior (Gráfica 6).



Gráfica 5. Clasificación de PAS por grupo.



Gráfica 6. Clasificación de PAD por grupo.

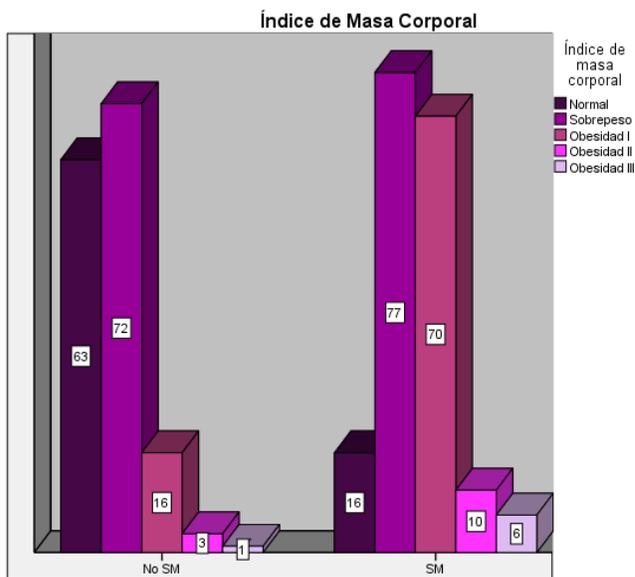
		Grupo*Presión arterial sistólica				
		Normal	Prehipertensión	Hipertensión I	Hipertensión II	
Grupo	Control -	36	4	0	0	40
	Control +	96	19	0	0	115
	Sx Met	102	61	13	3	179
Total		234	84	13	3	334

Tabla 5. Clasificación de Presión Arterial Sistólica por grupo.

Las medidas de tendencia central para PAS, el valor mínimo fue de 80 mmHg, el valor máximo de 160 mmHg, el valor promedio fue 108.73 mmHg y la desviación estándar de 14.672. Para la PAD el valor mínimo corresponde a 50 mmHg, el valor máximo 100 mmHg, el valor promedio fue de 73.04 mmHg y la desviación estándar de 9.479.

		Grupo*Presión arterial diastólica			
		Normal	Prehipertensión	Hipertensión I	
Grupo	Control -	34	6	0	40
	Control +	81	34	0	115
	Sx Met	86	74	19	179
Total		201	114	19	334

Tabla 6. Clasificación de Presión Arterial Diastólica por grupo.



Gráfica 7. Distribución de IMC por grupo.

En el análisis del IMC, se observa mayor frecuencia de sobrepeso tanto en el grupo control como en el grupo con SM, constituyendo el 44.6% de la muestra (149 pacientes). Así mismo, el grupo Control cuenta con un mayor número de pacientes con IMC normal, mientras que en las categorías de Obesidad de cualquier grado, la mayor frecuencia se observa en los pacientes con SM (Gráfica 7). Para el IMC, el valor mínimo fue de 18.7 kg/m², el valor máximo 49.9 kg/m², el promedio fue de 28.262 kg/m² y la desviación estándar de 4.4394.

Grupo * Índice de masa corporal

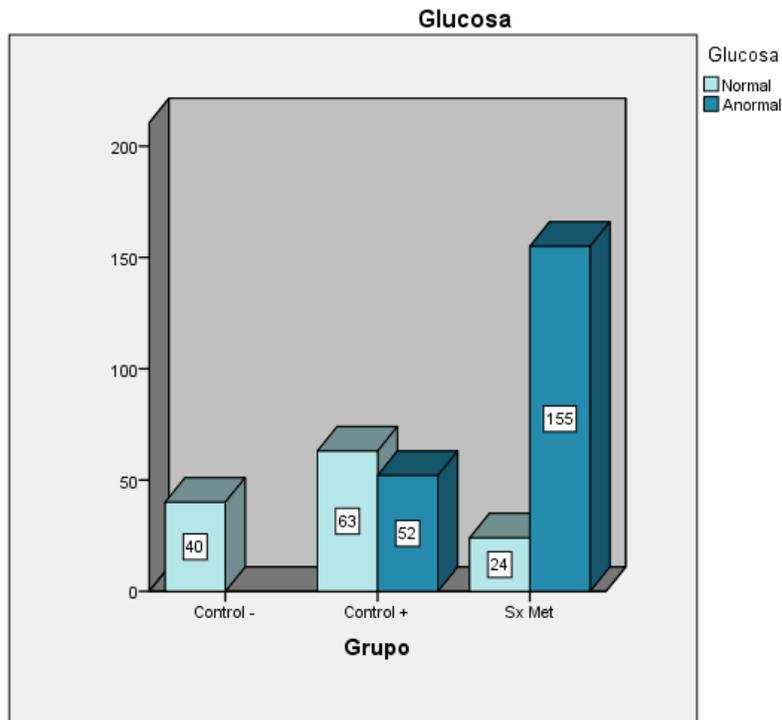
		Índice de masa corporal					Total
		Normal	Sobrepeso	Obesidad I	Obesidad II	Obesidad III	
Grupo 2	No SM	63	72	16	3	1	155
	SM	16	77	70	10	6	179
Total		79	149	86	13	7	334

Tabla 7. Cálculo de la frecuencia máxima en IMC.

Grupo*Glucosa

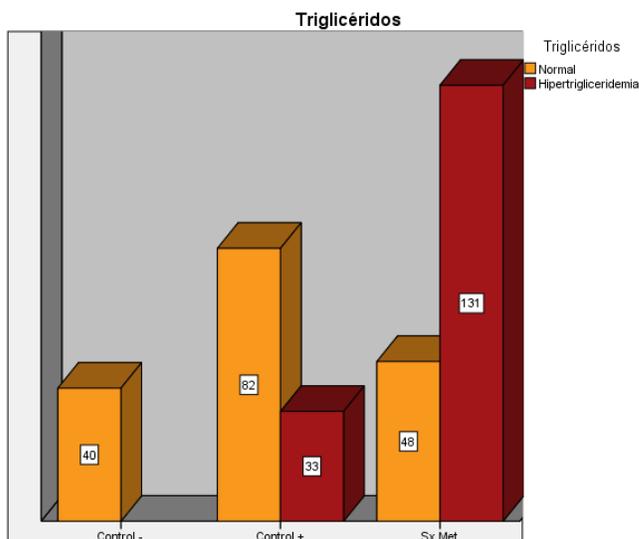
		Glucosa		Total
		Normal	Anormal	
Grupo	Control -	40	0	40
	Control +	63	52	115
	Sx Met	24	155	179
Total		127	207	334

Tabla 8. Frecuencia de casos de Glucosa normal y anormal.



Gráfica 8. Frecuencia de valores de Glucosa por grupos.

En la distribución por grupos en base al nivel de Glucosa, se observó la totalidad de pacientes del grupo Control negativo con glucosa normal, ya que éste era requisito para clasificar a los pacientes dentro de éste grupo. En el grupo Control positivo, la muestra tiende a ser homogénea con 54.7% de los pacientes (63) con glucosa normal y 45.2% (52 pacientes) con hiperglucemia. Mientras que en el grupo con SM predomina la hiperglucemia (86% de los pacientes) (Gráfica 8). En cuanto a las medidas de tendencia central, el valor mínimo fue de 77 mg/dl, el valor máximo de 323 mg/dl, el valor de la media se calculó en 107.37 mg/dl y la desviación estándar en 23.125.



La frecuencia de casos con hipertrigliceridemia fue mayor en el grupo con SM, sin embargo, predominan las cifras normales en los grupos control, así como en la muestra total, conteniendo a 170 pacientes (50.9%) de los 334 estudiados. (Gráfica 9). El valor mínimo de triglicéridos fue de 34 mg/dl, el valor máximo calculado de 669 mg/dl, el valor calculado de la media fue de 170.42 mg/dl y la desviación estándar se observó en 98.094.

Gráfica 9. Frecuencia de valores de Triglicéridos.

		Grupo*Triglicéridos		Total
		Triglicéridos		
		Normal	Hipertrigliceridemia	
Grupo	Control -	40	0	40
	Control +	82	33	115
	Sx Met	48	131	179
Total		170	164	334

Tabla 9. Frecuencia de valores de Triglicéridos por grupos.

Por último, el índice neutrófilo/linfocito tuvo como valor mínimo 0.68, valor máximo 6.14, la media fue de 1.8496 y la desviación estándar se calculó en 0.75165. Para su análisis, se clasificó al INL por cuartiles, observándose la frecuencia máxima en el Q2 (1.37-1.68) que corresponde a 86 pacientes de la muestra total, el Q1 (<1.37) aloja a 85 pacientes, el Q3 (1.69-2.12) a 78 y el Q4 (>2.12) a 85 pacientes (Tabla 11).

Estadísticos descriptivos					
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
INL	334	.68	6.14	1.8496	.75165
N válido (por lista)	334				

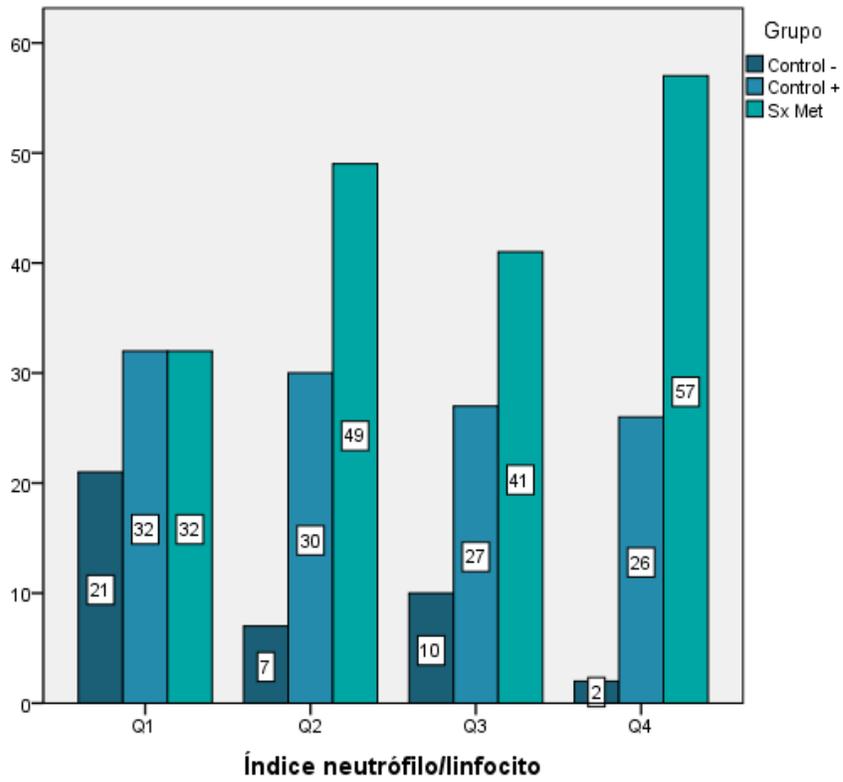
Tabla 10. Medidas de tendencia central de INL.

Índice neutrófilo/linfocito				
		Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Q1 (<1.37)	85	25.4	25.4
	Q2 (1.37-1.68)	86	25.7	51.2
	Q3 (1.69-2.12)	78	23.4	74.6
	Q4 (>2.12)	85	25.4	100.0
Total		334	100.0	

Tabla 11. Distribución de frecuencias de INL por cuartiles.

En cuanto a la distribución por grupos, el Q1 cuenta con 21 pacientes del grupo control negativo y el resto se distribuyen de forma simétrica entre el grupo Control positivo y SM. El Q2 aloja a 7 pacientes del grupo Control negativo, 30 pacientes del grupo Control positivo y 49 con SM. En el Q3 se observaron 10 pacientes del grupo Control negativo, 27 Controles positivos y 41 con SM. En el Q4 se observó

la frecuencia máxima que corresponde al grupo SM con 57 pacientes, mientras que sólo 2 pacientes pertenecen al grupo Control negativo y 26 al Control positivo (Gráfica 10).



Gráfica 10. Distribución por cuartiles de INL en base al grupo.

9.2 Análisis de datos

Se sometió a las variables INL vs Grupo al cálculo de contingencias, donde la contingencia máxima se localiza en el cuartil 4 y SM, con 57 pacientes de los 179 en el grupo con SM (Tabla 12). El cálculo de la contingencia cuadrática nos arroja un valor de 26.911, mayor al valor teórico 12.59 en 6 grados de libertad con una significancia de 0.000 (significativa), por lo que se puede aceptar la hipótesis de investigación <H1> (Tabla 13).

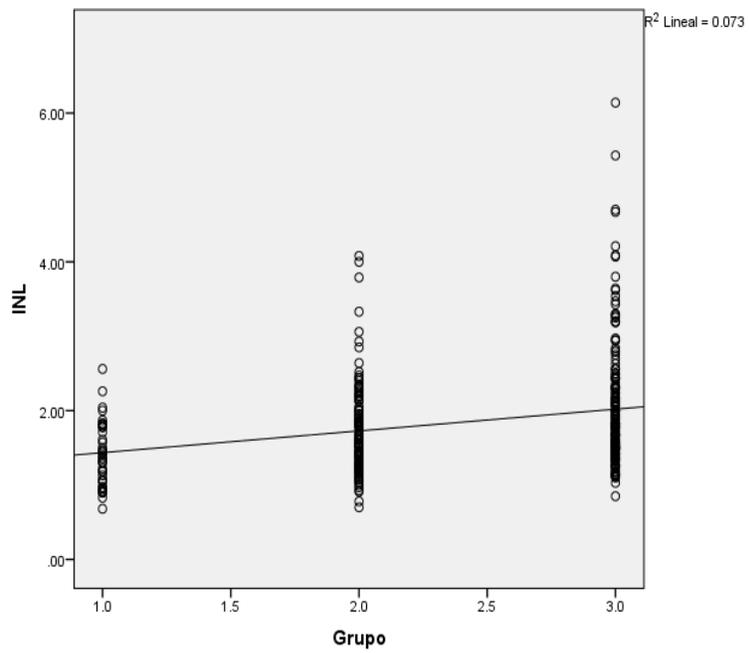
		Grupo			Total
		Control -	Control +	Sx Met	
Índice neutrófilo/linfocito	Q1	21	32	32	85
	Q2	7	30	49	86
	Q3	10	27	41	78
	Q4	2	26	57	85
Total		40	115	179	334

Tabla 12. Distribución por cuartiles de INL en base al grupo.

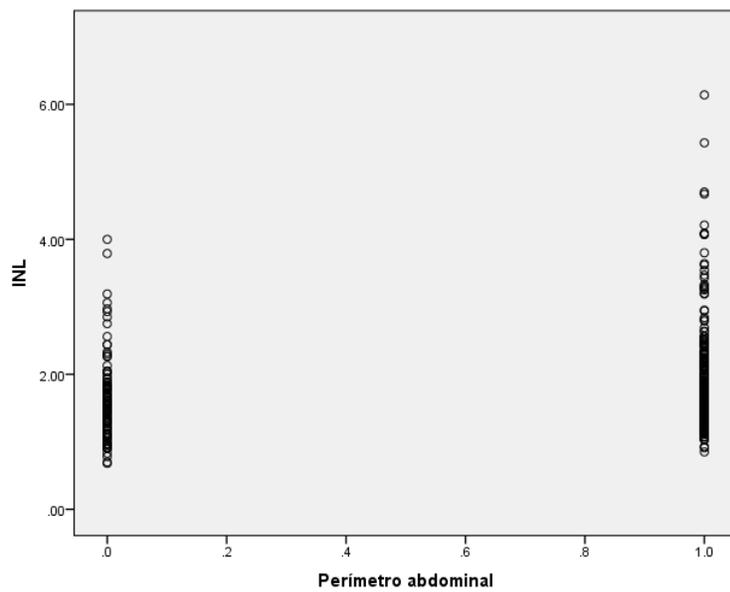
	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	26.911 ^a	6	.000
Razón de verosimilitud	27.856	6	.000
Asociación lineal por lineal	18.858	1	.000
N de casos válidos	334		

Tabla 13. Prueba de contingencia cuadrática entre INL y Grupo

En el análisis de correlación biserial puntual, para INL y Grupo, el coeficiente de correlación fue de 0.235 ($p = .000$) por lo que se deduce que existe una relación positiva lineal entre el síndrome metabólico y un INL elevado. De igual forma, el coeficiente de correlación del perímetro abdominal tuvo un valor de 0.174 ($p = .001$), lo que nos exhorta a concluir que existe una relación positiva lineal entre la obesidad central, determinada por el perímetro abdominal y un INL elevado. Mientras que en el resto de las variables analizadas no se encontró relación significativa (Tabla 14).



Gráfica 11. Dispersión de INL de acuerdo a Grupo



Gráfica 12. Dispersión de INL de acuerdo a PA

Correlaciones

		INL	Grupo	Perímetro abdominal	Glucosa	Triglicéridos	Colesterol HDL
INL	Correlación de Pearson	1	.235**	.174**	.101	.045	.015
	Sig. (bilateral)		.000	.001	.065	.417	.787
	N	334	334	334	334	334	334
Grupo 2	Correlación de Pearson	.235**	1	.540**	.545**	.518**	.415**
	Sig. (bilateral)	.000		.000	.000	.000	.000
	N	334	334	334	334	334	334
Perímetro abdominal	Correlación de Pearson	.174**	.540**	1	.288**	.192**	.189**
	Sig. (bilateral)	.001	.000		.000	.000	.001
	N	334	334	334	334	334	334
Glucosa	Correlación de Pearson	.101	.545**	.288**	1	.301**	.137*
	Sig. (bilateral)	.065	.000	.000		.000	.012
	N	334	334	334	334	334	334
Triglicéridos	Correlación de Pearson	.045	.518**	.192**	.301**	1	.270**
	Sig. (bilateral)	.417	.000	.000	.000		.000
	N	334	334	334	334	334	334
Colesterol HDL	Correlación de Pearson	.015	.415**	.189**	.137*	.270**	1
	Sig. (bilateral)	.787	.000	.001	.012	.000	
	N	334	334	334	334	334	334

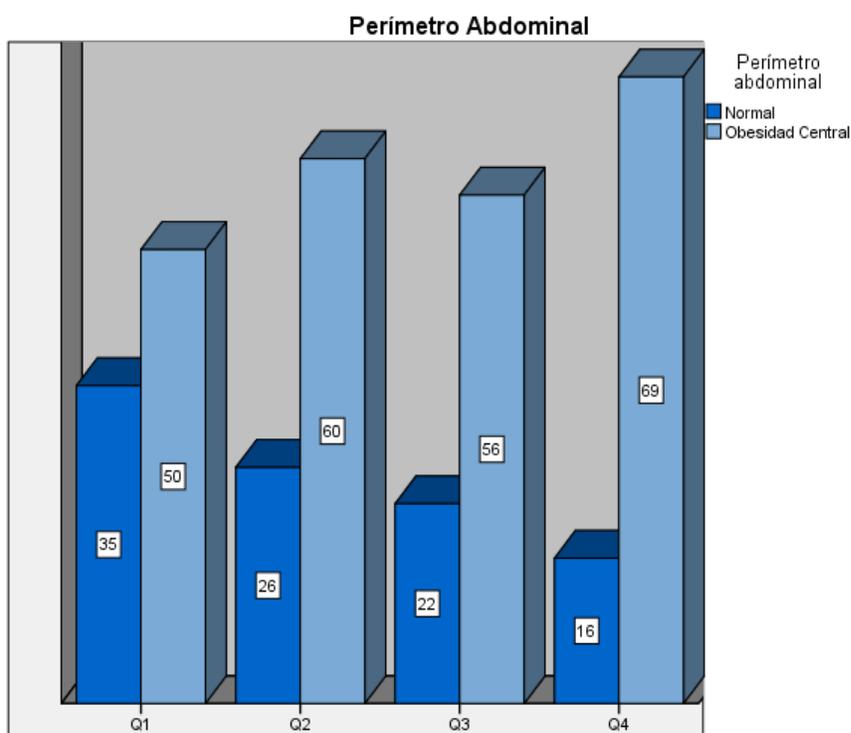
Tabla 14. Correlación biserial puntual de las variables dicotómicas vs INL

Dentro del análisis de los objetivos secundarios, se sometieron a cada uno de los componentes del SM al cálculo de contingencias vs la variable independiente INL. Se encontró la contingencia máxima del PA en el cuartil 4 y Obesidad central (Tabla 15), con 69 de los 235 pacientes con obesidad central. El cálculo de la contingencia cuadrática nos arroja un valor de 10.284, mayor al valor teórico 7.815 en 3 grados de libertad con una significancia de 0.016, lo que indica que hay dependencia entre las variables estudiadas (Tabla 16).

Índice neutrófilo/linfocito*Perímetro abdominal tabulación cruzada

		Perímetro abdominal		Total
		Normal	Obesidad Central	
Índice neutrófilo/linfocito	Q1	35	50	85
	Q2	26	60	86
	Q3	22	56	78
	Q4	16	69	85
Total		99	235	334

Tabla 15. Cálculo de contingencia entre INL y Perímetro abdominal



Gráfica 13. Distribución de INL de acuerdo a PA

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	10.284 ^a	3	.016
Razón de verosimilitud	10.401	3	.015
Asociación lineal por lineal	9.702	1	.002
N de casos válidos	334		

Tabla 16. Prueba de contingencia cuadrática entre INL y PA

10. DISCUSIÓN

En este estudio observamos que los pacientes con síndrome metabólico tienen valores más elevados de INL que los pacientes sanos y que los pacientes con alteraciones en uno o dos componentes del síndrome. Observamos que existe relación positiva, lineal, estadísticamente significativa entre la elevación de INL y el síndrome metabólico, demostramos que el INL se eleva en paralelo con el perímetro abdominal, que representa la obesidad central. Sin embargo, no se encontró relación significativa entre el INL y otros componentes del SM.

Diversos estudios han confirmado el papel del INL en la evaluación de la inflamación sistémica de enfermedades crónicas metabólicas. Yilmaz et al estudiaron el INL como predictor de riesgo de desarrollar DM2 en pacientes con RI, observando que el INL >3.12 tiene sensibilidad de 79.2% y especificidad de 64.9% para predecir DM2 en pacientes con obesidad mórbida ⁵⁷. Lou y cols. observaron que existe asociación significativa entre el INL y el HOMA-IR en pacientes con DM2 ⁴⁵. Liu et al concluyeron que los niveles elevados de INL se correlacionan con el riesgo de desarrollar hipertensión arterial sistémica ⁴¹. Por el contrario, en nuestro estudio no se observó correlación positiva entre el INL y los niveles de glucosa o de presión arterial sistólica o diastólica.

Yasar y cols. observaron que el INL de pacientes con SM y EPOC estable es significativamente más alto que el de los pacientes con EPOC sin SM, con un valor de corte de INL en 2.56 ⁵².

Bahadir et al. ⁵³ observaron que el INL no es significativamente más alto en los obesos con SM que en pacientes obesos sin SM. En contraste con estos hallazgos, nuestro estudio demostró elevación del INL en pacientes con SM tomando en cuenta aquellos que cumplieran con 3 criterios, independientemente si eran obesos o no. Adicionalmente, encontramos relación positiva del INL con el perímetro abdominal elevado y no así con el IMC.

Este es el primer estudio que correlaciona la elevación de INL con la presencia de SM en sujetos sin comorbilidades asociadas.

En el estudio de Ryder ²⁸ en que se analizó la relación entre subtipos de leucocitos e INL con parámetros metabólicos, se observó correlación positiva entre los leucocitos totales y linfocitos con el IMC y HOMA, así como correlación entre los neutrófilos y la grasa visceral y esteatosis hepática en pacientes con RI. Sin embargo, el INL no tuvo correlación positiva con las variables estudiadas (insulina, glucosa, perímetro abdominal, colesterol, triglicéridos). Estos hallazgos, en conjunto con los de nuestro estudio pudieran sugerir que se requiere la conjunción de múltiples factores, como en el SM, para provocar una modificación significativa tanto en las cifras de neutrófilos absolutos como de linfocitos, y por lo tanto, de INL.

Debido a que la inflamación juega un papel importante en la patogénesis de la obesidad, hipertensión, resistencia a la insulina y dislipidemia, los avances terapéuticos dirigidos hacia el control de la inflamación de bajo grado pudieran ser una herramienta efectiva para controlar estos factores y minimizar el riesgo cardiovascular de los pacientes.

11. CONCLUSIONES

Los hallazgos de este estudio sugieren que existe una relación significativa entre el la elevación del INL y la presencia de síndrome metabólico, igualmente entre el INL y la obesidad central, definida por el perímetro abdominal en trabajadores activos de Petróleos Mexicanos.

El valor de corte de riesgo de INL en este estudio se estableció a partir de 2.12, sin embargo, como cualquier marcador novedoso, existen aún incógnitas acerca de los niveles de referencia del INL ya que no se han estandarizado sus valores.

Este estudio está sujeto a algunas limitantes, la primera de ellas el sesgo. Es un estudio observacional retrospectivo por lo que los datos de ingesta de antiinflamatorios u otros medicamentos que pudiesen alterar los resultados del INL se obtuvieron del expediente electrónico y existe la posibilidad de que algunos pacientes los hayan utilizado sin que se hubiese registrado en su expediente.

Este estudio fue transversal, por lo que no se puede evaluar con exactitud la causalidad, si el INL elevado provoca las alteraciones metabólicas o si éstas producen los cambios en la inmunidad celular aún no se ha esclarecido. Se requieren estudios prospectivos, longitudinales para validar los resultados y determinar una relación causal.

12. RECOMENDACIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos, sugerimos que el INL se utilice como un predictor clínico de desarrollo de síndrome metabólico en pacientes que se encuentren en riesgo por contar con alguno de los componentes del síndrome, en pacientes trabajadores activos del Hospital Central Norte

Este marcador inflamatorio se ha asociado con diversas enfermedades crónicas pero también se ha relacionado a factores personales y estilos de vida, algunos de ellos modificables, como el tabaquismo, el IMC y el sedentarismo. Consideramos relevante incidir en intervenciones de salud pública para modificar los factores de riesgo que incrementan la inflamación de bajo grado y, por lo tanto, el INL.

A diferencia de otros marcadores inflamatorios, el INL es un estudio económico y accesible que nos otorga información importante acerca del estado inflamatorio de un paciente. Se obtiene fácilmente a partir de una biometria hemática, estudio de rutina en prácticamente todos los ingresos hospitalarios y en la mayoría de las consultas ambulatorias. El utilizarlo como una herramienta más para la estratificación de riesgo de un paciente con síndrome metabólico o en peligro de desarrollarlo, potencialmente mejoraría las intervenciones dirigidas.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Kylin E. Zentralblatt Fuer Innere Med 1923; 44: 105–127
2. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607.
3. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Archives of Internal Medicine* 1989; 149: 1514–1520.
4. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization 1999. Balkau B, et al. *Diabet Med* 1999; 16: 442–443.
5. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
6. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome [artículo en línea], 2005. Disponible en http://www.idf.org/webdata/docs/Metsyndrome_Final.pdf
7. Lear SA, Humphries KH, Kohli S, Birmingham CL. The use of BMI and waist circumference as surrogates of body fat differs by ethnicity. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15:2817-2824.
8. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059-1062.
9. Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003–2006. National health statistics reports; no 13. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2009.
10. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome and Its Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in Nondiabetic European Men and Women. *Arch Intern Med.* 2004;164:1066-1076.
11. Murguía-Romero M. Prevalence of metabolic syndrome in young Mexicans: a sensitivity analysis on its components. *Nutr Hosp.* 2015;32(1):189-195.
12. Wachter-Rodarte N. Epidemiología del síndrome metabólico. *Gac Méd Méx.* 2009; 145 (5): 384-391.
13. Lam DW, LeRoith D. Metabolic Syndrome. [Updated 2015 May 19]. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pbdi.unam.mx:8080/books/NBK278936/>
14. Randle PJ. Regulatory interactions between lipids and carbohydrates: the glucose fatty acid cycle after 35 years. *Diabetes Metab Rev.* 1998;14(4):263-83.
15. Cooke AA, et al. Fatty acids and chronic low grade inflammation associated with obesity and the metabolic syndrome. *EurJPharmacol* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.04.021>.
16. Fernandez-Real JM, Ricart W. Chronic Inflammatory Hypothesis in the Metabolic Syndrome. En: Serrano Ríos M, Caro JF, Carraro R, *The Metabolic Syndrome at the Beginning of the XXI Century*. Madrid, España: Elsevier; 2005, 217-231.
17. Nguyen MT, Favelyukis S, Nguyen AK, Reichart D, Scott PA, Jenn A, Liu-Bryan R, Glass CK, Neels JG, Olefsky JM. A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids via Toll-like receptors 2 and 4 and JNK-dependent pathways. *J Biol Chem* 2007; 282: 35279-35292.
18. Jialal I, Huet BA, Kaur H, Chien A, Devaraj S, Increased Toll-Like Receptor Activity in Patients With Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 2012; 35: 900–904.
19. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24: 278-301.
20. Ellulu MS, Khaza'ai H, Rahmat A, Patimah I, Abed Y. Obesity can predict and promote systemic inflammation in healthy adults. *International Journal of Cardiology* 2016; 215: 318–324.
21. Choi KM. The impact of organokines on insulin resistance, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinol Metab* 2016; 31: 1-6.
22. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, Renlund DG, Muhlestein JB. Which White Blood Cell Subtypes Predict Increased Cardiovascular Risk? *Journal of the American College of Cardiology.* 2005; 45(10): 1638-1634.
23. Wanga Y, Linb S, Liua P, Cheunga BM, Lai WA. Association between hematological parameters and metabolic syndrome components in a Chinese population. *Journal of Diabetes and Its Complications.* 2004; 18: 322– 327.
24. Shima WS, Kimb HJ, Kanga ES, Ahna CW, Lima SK, Leea HC, ChaBS. The association of total and differential white blood cell count with metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2006; 73(10): 284-291.
25. Tanigawa T, Iso H, Yamagishi K, Muraki I, Kawamura N, Nakata A, Sakurai S, Ohira T, Shimamotoe T. Association of lymphocyte sub-populations with clustered features of metabolic syndrome in middle-aged Japanese men. *Atherosclerosis.* 2004; 173: 295–300.
26. Lee YJ, Shin YH, Kim JK, Shim JY, Kang DR, Lee HR. Metabolic syndrome and its association with White blood cell count in children and adolescents in Korea: The 2005 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases.* 2010; 20: 165-172.
27. Kim JA, Park HS. White blood cell count and abdominal fat distribution in female obese adolescents. *Metabolism Clinical and Experimental.* 2008; 57: 1375–1379.
28. Ryder E, Diez-Ewald M, Mosquera J, Fernández E, Pedrañez A, Vargas R, Peña C, Fernández N. Association of obesity with leukocyte count in obese individuals without metabolic syndrome. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2014; 8: 197–204.
29. Park JT, Chang TI, Kim DK, Choi HY, Lee JE, Kim HW, Chang JH, Park SY, Kim E, Yoo TH, Han DS, Kan SW. Association of white blood cell count with metabolic syndrome in patients undergoing peritoneal dialysis. *Metabolism Clinical and Experimental* 58 (2009) 1379–1385.
30. Fan X, Liu EY, Freudenreich O, Park JH, Liu D, Wang J, Yi Z, Goff D, Henderson DC. Higher white blood cell counts are associated with an increased risk for metabolic syndrome and more severe psychopathology in non-diabetic patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research.* 2010; 118: 211–217.
31. Desai MY, Dalal D, Santos RD, Carvalho JA, Nasir K, Blumenthal RS. Association of Body Mass Index,

- Metabolic Syndrome, and Leukocyte Count. *Am J Cardiol.* 2006; 97: 835–838.
32. Azab B, Camacho-Rivera M, Taioli E. Average Values and Racial Differences of Neutrophil Lymphocyte Ratio among a Nationally Representative Sample of United States Subjects. *PLoS ONE* 9(11): e112361. doi:10.1371/journal.pone.0112361.
 33. Spark JI, Sarveswaran J, Blest N, Charalabidis P, Asthana S. An elevated neutrophil-lymphocyte ratio independently predicts mortality in chronic critical limb ischemia. *Journal of Vascular Surgery.* 2010; 52: 632-636.
 34. Shah N, Parikh V, Patel N, Patel N, Badheka A, Deshmukh A, Rathod A, Lafferty J. Neutrophil lymphocyte ratio significantly improves the Framingham risk score in prediction of coronary heart disease mortality: Insights from the National Health and Nutrition Examination Survey-III. *International Journal of Cardiology.* 2014; 171: 390–397.
 35. Hyun S, Kwon S, Cho SY, Park SU, Jung WS, Moon SK, Park JM, Ko CM, Cho KH. Can the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Appropriately Predict Carotid Artery Stenosis in Patients with Ischemic Stroke?—A Retrospective Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2015; 24 (11): 2646–2651.
 36. Tokgoz S, Kayrak M, Akpınar Z, Seyithanoglu A, Guney F, Yuruten B. Neutrophil Lymphocyte Ratio as a Predictor of Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2013; 22 (7): 1169-1174.
 37. Kökl. E, Yüksel IO, Arslan S, Bayar N, Çağırıcı G, Gencer ES, Alparslan AS, Çay S, Kus G. Is Elevated Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio a Predictor of Stroke in Patients with Intermediate Carotid Artery Stenosis? *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2016; 25 (3): 578–584.
 38. Wang F, Hu S, Ding Y, Ju X, Wang L, Lu Q, Wu X. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and 30-Day Mortality in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2016; 25 (1): 182–187.
 39. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association Between Admission Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol.* 2008; 102: 653–657.
 40. Wang X, Zhang G, Jiang X, Zhu H, Lu Z, Xu L. Neutrophil to lymphocyte ratio in relation to risk of all-cause mortality and cardiovascular events among patients undergoing angiography or cardiac revascularization: A meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis.* 2014; 234: 206-213.
 41. Liu X, Zhang Q, Wu H, Du H, Liu, Shi H, Wang C, Xia Y, Guo X, Li C, Bao X, Su Q, Sun S, Wang X, Zhou M, Jia Q, Zhao H, Song K, Niu K. Blood Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Hypertension. *American Journal of Hypertension.* 2015: 1-8.
 42. Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, Ayoob Z, Vart P, Rao S. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *International Archives of Medicine.* 2012; 5:2.
 43. Belen E, Sungur A, Sungur MA, Erdogan G. Increased Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients With Resistant Hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension.* 2015; 17 (7): 532-537.
 44. Afsar B. The Relationship Between Neutrophil Lymphocyte Ratio With Urinary Protein and Albumin Excretion in Newly Diagnosed Patients With Type 2 Diabetes. *Am J Med Sci.* 2014; 347(3): 217–220.
 45. Lou M, Luo P, Tang R, Peng Y, Yu S, Huang W, He Lei. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. *Endocrine Disorders.* 2015; 15:9.
 46. Sefil F, Ulutas KT, Dokuyucu R, Sumbul AT, Yengil E, Yagiz AE, Yula E, Ustun I, Gokce C. Investigation of neutrophil lymphocyte ratio and blood glucose regulation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of International Medical Research.* 2014; 42(2): 581–588.
 47. Azab B, Chainani V, Shah N, McGinn JT. Neutrophil–Lymphocyte Ratio as a Predictor of Major Adverse Cardiac Events Among Diabetic Population: A 4-Year Follow-Up Study. *Angiology.* 2012; 64(6): 456-465.
 48. Wang R, Zhang J, Li Y, Liu Tiemin, Yu K. Neutrophil–Lymphocyte ratio is associated with arterial stiffness in diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications.* 2015; 29: 245–249.
 49. Ayhan H, Kasapkar HA, Aslan AN, Durmaz T, Keles T, Akçay M, Bayram NA, Bastug S, Bilen E, Sarı C, Bozkurt E. Relationship of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Aortic Stiffness in Type 1 Diabetes Mellitus. *Can J Diabetes.* 2015; 39: 317-321.
 50. Huang W, Huang J, Liu Q, Lin F, He Z, Zeng Z, He L. Neutrophil–lymphocyte ratio is a reliable predictive marker for early-stage diabetic nephropathy. *Clinical Endocrinology.* 2015; 82: 229–233.
 51. Verdoia M, Schaffer A, Barbieri L, Aimaretti G, Marino P, Sinigaglia F, Suryapranata H, De Luca G. Impact of diabetes on neutrophil-to-lymphocyte ratio and its relationship to coronary artery disease. *Diabetes & Metabolism.* 2015; 41: 304–311.
 52. Yasar Z, Buyuksirin M, Ucsular FD, Kargi A, Erdem F, Talay F, Kurt OK. Is an elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio a predictor of metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2015; 19: 956-962.
 53. Bahadır A, Baltacı D, Türker Y, İliev D, Öztürk S, Deler MH, Sarıgözel YC. Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio indicative of inflammatory state in patients with obesity and metabolic syndrome? *Anatol J Cardiol.* 2015; 15: 816-822.
 54. Go SI, Lee A, Lee US, Choi HJ, Kang MH, Kang JH, Jeon KN, Park MJ, Kim SH, Lee GW. Clinical significance of the neutrophil–lymphocyte ratio in venous thromboembolism patients with lung cancer. *Lung Cancer.* 2014; 84: 79–85.
 55. Balta S, Celik T, Mikhailidis DP, Ozturk C, Demirkol S, Aparci M, Ilysoy A. The Relation Between Atherosclerosis and the Neutrophil–Lymphocyte Ratio. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 2016; 22(5): 405-411.
 56. Sevil A, Serpil T, Elif BT. The relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume with the presence and severity of Behçet's syndrome. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences.* 2015; 31: 626-631.
 57. Yılmaz H, Ucan B, Sayki M, Unsal I, Sahin M, Ozbek M, Delibasi T. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to prediction of type 2 diabetes mellitus in morbid obesity. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2015; 9: 299-304.

14. ANEXOS

Anexo 1. Base de datos

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U
FICHA	NOMBRE	GENERO	EDAD	TAB	TAS	TAD	PESO	TALLA	IMC	PA	LEUCOCITOS	NEUTROFILOS	LINFOCITOS	PLAQUETAS	INL	GLUC	TG	HDL	OBSERVACIONES	GRUPO
210317-00-0	SILVIA MARIA HUERTA SUAREZ	F	48	NO	90	60	59	1.58	23.6	70	5800	3300	1800	188	1.83	90	97	66		CONTROL -
466995-00-0	MELISA ILEANA NIETO MORALES	F	31	NO	90	70	52	1.53	22.2	79	6300	3600	2000	277	1.80	84	87	56		CONTROL -
865830-00-0	ALEJANDRO MAURICIO BAEZ SALAS	M	55	NO	120	70	63	1.56	25.9	89	4800	1900	2000	218	0.95	86	95	69		CONTROL -
346224-00-0	MARIA DEL ROCIO FRANCO JIMENEZ	F	40	NO	110	70	68	1.59	26.9	72	6800	4000	2200	310	1.82	92	72	73		CONTROL -
519104-00-0	CARMEN MARIANA TREJO RAMIREZ	F	31	NO	90	60	59	1.6	23.0	76	6100	2500	3000	239	0.83	89	113	66		CONTROL -
978534-00-0	ARACELI REYES CRUZ	F	34	NO	90	70	59	1.56	24.2	81	6900	4200	2100	224	2.00	88	89	81		CONTROL -
248734-00-0	MARTA LUZ CORTES LUGO	F	55	NO	100	70	52	1.63	19.6	70	4000	1500	2200	206	0.68	87	82	82		CONTROL -
570112-00-0	PATRICIA GARCIA GARCIA	F	37	SI	90	60	49	1.62	18.7	70	6300	4100	1600	203	2.56	96	80	81		CONTROL -
551178-00-0	CAROLINA FERNANDEZ RAMIREZ	F	30	NO	100	60	56.2	1.63	21.2	72	8600	4800	2700	338	1.78	79	95	51		CONTROL -
569445-00-0	DAVID OCAÑAS JASSO	M	37	NO	90	60	72	1.74	23.8	86	6900	3600	2300	225	1.57	89	60	66		CONTROL -
236254-00-0	ALINA GONZALEZ GOTTDIENER	F	47	NO	120	70	66.5	1.62	25.3	78	4900	2200	2400	360	0.92	97	65	72		CONTROL -
463005-00-0	RUPERTO JAVIER AVENDAÑO LOPEZ	M	46	NO	110	80	80	1.8	24.7	88	6800	2900	3200	185	0.91	96	66	69		CONTROL -
576882-00-0	EDITH FONSECA SANDOVAL	F	46	NO	120	70	60	1.64	22.3	78	3900	1800	1600	261	1.13	99	56	102		CONTROL -
172292-00-0	MARCO ANTONIO JIMENEZ AQUINO	M	51	NO	100	70	73	1.68	25.9	87	3900	2000	1400	197	1.43	98	89	68		CONTROL -
226359-00-0	ELSA CARDENAS LARA	F	49	NO	110	70	59	1.62	22.5	79	7900	4900	2400	186	2.04	87	89	71		CONTROL -
584815-00-0	DANIELA CANALE SEGOVIA	F	32	SI	100	70	60	1.7	20.8	74	6200	2600	2900	362	1.04	90	55	70		CONTROL -
344710-00-0	ANA VALENA ORTEGA SANTIBAÑEZ	F	36	NO	90	60	54	1.55	22.5	75	4300	2000	1700	281	1.18	97	58	76		CONTROL -
236345-00-0	VIRGINIA GARCIA MONTALVO	F	53	NO	90	60	68	1.58	27.2	79	4400	1800	2000	196	0.90	98	46	74		CONTROL -
352955-00-0	ROBERTO EDGARDO PEREZ URBIOLA	M	43	NO	110	80	65	1.69	22.8	84	4200	2100	1500	238	1.40	93	99	47		CONTROL -
344567-00-0	JOSE EDUARDO CABRERO IRIBERRI	M	67	NO	100	70	62	1.63	23.3	79	4600	1900	2100	190	0.90	89	72	68		CONTROL -
238761-00-0	URSULA LINA HERNANDEZ VELAZQUEZ	F	44	NO	90	60	85	1.64	31.6	79	4600	2100	1600	235	1.31	97	61	88		CONTROL -
463314-00-0	DANIELA MORA ORTIZ MONASTERIO	F	33	NO	80	60	61	1.56	25.1	78	10000	5600	3100	265	1.81	94	122	70		CONTROL -
458926-00-0	EBEDLY GONZALEZ ROMERO	F	38	NO	100	70	61.9	1.56	25.4	79	5000	2600	2000	227	1.30	81	91	69		CONTROL -
571069-00-0	RITA THANIA HIDALGO RUIZ	F	33	NO	90	70	49	1.55	20.4	72	4000	2100	1400	207	1.50	94	93	59		CONTROL -
169689-00-0	ALEJANDRO CRUZ RODRIGUEZ	M	53	SI	100	60	70	1.72	23.7	84	5800	3200	1800	235	1.78	91	127	58		CONTROL -
244671-00-0	IRMA SILVIA ISLAS HERNANDEZ	F	59	SI	90	60	52	1.58	20.8	73	6300	2800	2900	308	0.97	93	127	59		CONTROL -
445651-00-0	FLOR DE MARIA MEXIA CAMPOS	F	56	NO	100	70	66	1.62	25.1	75	7200	3800	2900	257	1.31	94	120	72		CONTROL -
400676-00-0	JOSE LUIS ANTONIO GOMEZ GONGORA	M	58	SI	100	80	68	1.68	24.1	83	6800	3700	2300	285	1.61	98	102	45		CONTROL -
424470-00-0	ROSSANA ELIZABETH CORREA TREJO	F	40	NO	120	80	50	1.61	19.3	71	4000	1800	1700	234	1.06	90	60	91		CONTROL -
090647-00-0	OSCAR PEREZ FIGUEROA	M	60	NO	100	70	84	1.73	28.1	87	4400	2400	1400	229	1.71	90	121	51		CONTROL -
322250-00-0	LUZ MARIA ARENAS JUAREZ	F	42	NO	100	70	56	1.56	23.0	70	4700	2500	1700	212	1.47	91	54	53		CONTROL -
166591-00-0	ANGELICA GONZALEZ PAZ Y PUENTE	F	44	NO	100	80	72	1.52	31.2	79	5400	2900	2000	228	1.45	99	85	74		CONTROL -
489821-00-0	ELIZABETH TELLEZ ISLAS	F	37	NO	110	70	61.5	1.63	23.1	78	6500	2900	3000	215	0.97	86	61	50		CONTROL -
504948-00-0	JORGE ENRIQUE ZEPEDA RODRIGUEZ	M	30	NO	100	60	76	1.72	25.7	83	6100	3100	2300	236	1.35	79	148	46		CONTROL -
172491-00-0	ELEAZAR VELASCO SANTIAGO	M	54	NO	100	70	63	1.58	25.2	83	5100	2800	1500	214	1.87	97	86	52		CONTROL -
519612-00-0	RUBEN ALENCASER GONZALEZ	M	50	NO	100	70	76	1.69	26.6	86	6600	3200	3000	280	1.07	99	82	65		CONTROL -
495157-00-0	DEVANIRA ISABEL GARCIA RODRIGUEZ	F	36	NO	100	80	58	1.59	22.9	72	7200	3700	2700	283	1.37	95	109	52		CONTROL -
236846-00-0	ADELA ELIZALDE CASTILLO	F	46	NO	100	70	52	1.49	23.4	72	8100	5200	2300	248	2.26	88	98	54		CONTROL -
497638-00-0	SERGIO ANDRES OCAIMPO CARBOTT	M	43	NO	100	70	74	1.74	24.4	89	6600	3300	2700	174	1.22	95	123	61		CONTROL -
532719-00-0	MARIA DE LOS ANGELES PENICHE MORALES	F	40	NO	90	70	53	1.5	23.6	68	8100	4300	3600	266	1.19	91	78	63		CONTROL -
156047-00-0	ANGEL BOLIVAR QUIJANO	M	51	NO	90	60	88	1.69	30.8	88	6900	4100	2000	197	2.05	105	114	54	GLUCOSA	CONTROL +
526008-00-0	ROSA MARIA BATEL BARBATO	F	64	NO	100	80	75.5	1.7	26.1	79	5400	2100	2700	193	0.78	103	73	111	GLUCOSA	CONTROL +
447276-00-0	ANTONIO RUIZ MORAÑ	M	37	NO	100	70	76.7	1.72	25.9	87	7600	3800	2600	275	1.46	104	78	53	GLUCOSA	CONTROL +
369477-00-0	GABRIEL CASTELLANOS VAZQUEZ	M	53	NO	110	70	77	1.74	25.4	84	6800	3700	2300	237	1.63	100	128	42	GLUCOSA	CONTROL +
435168-00-0	CARLOS OSCAR BALTARZ PARRALES	M	56	NO	120	80	74	1.66	26.9	88	7400	3300	3000	203	1.10	103	118	54	GLUCOSA	CONTROL +