



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

MEDICIÓN DE LA SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD, VALOR PREDICTIVO POSITIVO Y NEGATIVO DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO PARA PREDECIR MORTALIDAD AL INGRESO Y A 90 DÍAS EN PACIENTES CON EVENTO VASCULAR CEREBRAL ISQUÉMICO AGUDO EN EL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETRÓLEOS MEXICANOS EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE ENERO DE 2015 A ENERO DE 2019.

TESIS DE POSGRADO
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
PERLA MARLENE GUZMÁN RAMÍREZ

DR. JOSE OSCAR TERÁN
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETRÓLEOS MEXICANOS
DIRECTOR DE TESIS

M. EN C. DR. DUSHAN MEZA OVIEDO
MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
DEL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETRÓLEOS MEXICANOS
ASESOR DE TESIS

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AUTOR

Dra. Perla Marlene Guzmán Ramírez
Residente De Cuarto Año Medicina Interna
Hospital Central Norte De Petróleos Mexicanos

ASESORES

Dr. José Oscar Terán González
Jefe Del Servicio De Medicina Interna
Del Hospital Central Norte De Petróleos Mexicanos
Director De Tesis

M. En C. Dr. Dushan Meza Oviedo
Medico Adscrito Del Servicio De Medicina Interna
Del Hospital Central Norte De Petróleos Mexicanos
Asesor De Tesis

VO. BO.

Dr. Luis J. Castro D´Franchs
Director Del Hospital Central Norte
De Petróleos Mexicanos

M. En C. Dr. Leonardo Limón Camacho
Jefe De Enseñanza Del Hospital Central Norte
De Petróleos Mexicanos

Dr. José Oscar Terán González
Jefe Del Servicio De Medicina Interna
Del Hospital Central Norte De Petróleos Mexicanos

DEDICATORIA

A mis padres Marco Antonio Guzmán Rodríguez y María consuelo Ramírez Moreno, por confiar en mí siempre, por darme fuerza, valentía y esperanza. Gracias por esperarme, por darme la certeza de que los sueños se cumplen siempre que te esfuerzas por ellos. Les agradezco su tiempo y paciencia, por escuchar mis historias interminables. Soy lo que soy y he caminado este largo camino gracias y por ustedes.

A mis hermanos, por esforzarse en entender lo que la medicina significa para mí, por facilitarme el viaje en este largo camino, por compartir mis logros y mis alegrías, así como mis fracasos. Los quiero muchísimo, gracias por esforzarse conmigo.

A mis enemigos, porque mientras más ahínco dedican a extinguir mi fé, con mas fuerza brilla en la oscuridad.

AGRADECIMIENTOS

Con cariño y admiración a mis mentores, que me guiaron en el camino de la medicina interna y me permitieron conservar mi esencia, ahora forman parte de mí:

Dr. Oscar Terán González

Dra. Leonor Alba Rangel

Dra. Nadia del Carmen González Fernández

Dr. Dushan Meza Oviedo

Dra. Ariadna Aguiñiga

Dr. Felipe Hernández García

A mis hermanos de la residencia, por apoyarme siempre en los senderos del trabajo, con paciencia y cansancio, por convertir las adversidades en felices recuerdos, por ser una voz, por guardar secretos y escuchar con detenimiento:

Dr. Kevin Giuseppe Enriquez Peregrino

Dr. Mario Ramón García Arias.

Dra. Abish Ángeles Acuña.

Dr. Juan Carlos Hintze de León.

Dr. Aldo Hernan Marín Reyes

Dr. Alejandro Eliu Cedillo

ÍNDICE

CAPÍTULO I.....	6
MARCO TEÓRICO	6
INTRODUCCIÓN.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	15
JUSTIFICACIÓN	15
Científica	15
Económica	15
Académica	15
OBJETIVOS	16
Primario:	16
Secundarios:	16
HIPÓTESIS	17
Alterna (H0)	17
Nula (H1).....	17
CAPÍTULO II.....	18
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓ	18
MATERIAL Y MÉTODOS	18
CRITERIOS DE SELECCIÓN	18
Criterios de Inclusión.....	18
Criterios de Exclusión	19
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	19
DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.....	20
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	23
BIOÉTICA Y SEGURIDAD DEL ESTUDIO.....	23
CAPÍTULO III.....	24
RESULTADOS.....	24
ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	28
CONCLUSIONES.....	28
REFERENCIAS	29

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

Está aumentando el interés en nuevas herramientas, scores, y marcadores pronósticos en la sociedad médica para determinar con más veracidad la mortalidad y complicaciones.

Se han desarrollado algunos índices pronósticos basados en la inmunidad e inflamación, con el objetivo de identificar a aquellos pacientes con alto riesgo de recurrencia o mortalidad. Principalmente se ha estudiado en entidades oncológicas, así como en sus diversos tratamientos; con lo cual se ha demostrado una correlación importante.

Definiendo al Índice neutrófilo linfocito (NLR)

El índice neutrófilo linfocito (NLR) se asocia con varias enfermedades cardiovasculares y es posible que surja como un marcador pronóstico barato y confiable. La cuenta de leucocitos es uno de los marcadores inflamatorios más útiles en la práctica clínica. Dentro de los subtipos de leucocitos, en particular los neutrófilos y linfocitos, así como el cálculo del índice es relativamente más estable que los leucocitos de forma individual[1].

La determinación de leucocitos circulantes de sangre periférica es un método barato y sencillo, de disponibilidad generalizada, que permite evaluar la presencia de inflamación. Entre los diversos parámetros leucocitarios, el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos (índice neutrófilo/linfocito [NLR]) se asocia de forma significativa a los niveles de citocinas proinflamatorias y con el desarrollo y progresión de las enfermedades cardiovasculares. Este parámetro ha demostrado ser un marcador inflamatorio con alto poder predictivo de fallecimiento, infarto agudo de miocardio, severidad de enfermedad coronaria y más recientemente en evento vascular cerebral[2].

La superioridad predictiva del NLR puede ser debido a múltiples razones, incluidas el hecho de que es menos probable que sea influenciado por condiciones fisiológicas como la deshidratación y el ejercicio, aunque estas condiciones puedan afectar el número absoluto de las células en forma individual. El segundo y más importante, el NLR es un cociente de dos líneas celulares completamente diferentes. De tal forma el NLR es una integración de dos importantes y opuestas vías inmunes, haciéndolo mejor predictor que únicamente un parámetro[3].

Evento vascular cerebral y el sistema inmune

La inflamación sistémica ha sido fuertemente ligada a la presencia de evento vascular cerebral (EVC), y la inflamación podría tener efectos deletéreos durante y después del evento, desencadenando múltiples vías de daño. Esta respuesta del proceso inflamatorio abarca no solo células periféricas como leucocitos, también células de la glía, células endoteliales y neuronas[4].

El tromboembolismo es el mecanismo más común de la oclusión cerebrovascular, pero el EVC puede manifestarse como una complicación de enfermedades inflamatorias sistémicas o procesos autoinmunes como vasculitis (primaria o secundaria), artritis reumatoide o síndrome antifosfolípidos.

El proceso inflamatorio afecta la incidencia del EVC a través de múltiples mecanismos, incluyendo la trombosis por medio del sistema de coagulación, vasculopatías como la vasculitis o la reactividad vascular alterada; y más frecuentemente debido a aterosclerosis.

El estado protrombótico que se reporta durante la inflamación resulta de la activación celular (monocitos, macrófagos, plaquetas, células endoteliales y linfocitos T), dejando una desproporción entre las moléculas procoagulantes y anticoagulantes, con una producción aumentada de citocinas (interleucina 1 β , 4, 6 y 10, factor de necrosis tumoral (TNF), e interferones y quimiocinas, una producción alterada de moléculas de adhesión (P-selectina, E-selectina, L-selectina, molécula de adhesión vascular 1 [VCAM1] e integrinas. Las células circulantes son reclutadas por la pared endotelial y promueven eventos inflamatorios a nivel local[4].

Además de la vasculitis, la inflamación puede producir varios procesos en la microvasculatura cerebral, como la fuga de la barrera hematoencefálica, secuestro y adhesión de eritrocitos en las células endoteliales (provocando apoptosis de estas últimas), y la activación o agregación plaquetaria. Entre los leucocitos reclutados, neutrófilos, células natural killer, células dendríticas y macrófagos producen mediadores que podrán activar o dañar a las células endoteliales a través de la activación de la óxido nítrico sintasa (iNOS) y las vías de la ciclooxigenasa-2 (COX-2).

Inflamación en el EVC: fase aguda

El EVC isquémico resulta en la deprivación abrupta de los requerimientos nutricios y rápidamente lleva al daño irreversible en el centro del área afectada. En procesos secundarios, como la excitotoxicidad, el estrés oxidativo y los daños mitocondriales, el daño celular se esparce dentro de la parte preservada de tejido peri-infartada (área de penumbra). La perfusión de la isquemia también induce una respuesta inflamatoria importante que podría ser necesaria para la reparación del tejido y la regeneración en estados avanzados. Minutos después del inicio de la isquemia cerebral, una cascada de sucesos inflamatorios se inicia a través de la activación de células residentes en el tejido (incluida la microglía) y el reclutamiento de

leucocitos. Las primeras señales que desatan la regulación hacia arriba de los mediadores inflamatorios son moléculas endógenas (moléculas asociadas de daño estándar [DAMPs]) liberadas por las células que están muriendo[4].

Citocinas y quimiocinas inducen la regulación hacia arriba de las moléculas de adhesión incluida la P-selectina, E-selectina y ICAM1 en el endotelio vascular, atacando a los leucocitos circulando en el parénquima cerebral.

Interleucina-1 β es el prototipo de citocina proinflamatorio que se produce posterior a la reperfusión isquémica. El papel del TNF en el EVC no está del todo claro por que se ha reportado efectos beneficiosos y nocivos. Su rol probablemente dependa del blanco celular.

La cinética del reclutamiento de las diferentes células de inflamación está aun en debate, pero es aceptado que los neutrófilos lideran la migración a través del parénquima, seguidos por los macrófagos y los linfocitos un par de días posterior a la lesión.

Los linfocitos tienen un papel crucial en el proceso de inflamación y están fuertemente asociados con efectos deletéreos en el EVC, se ha observado que la deficiencia de los linfocitos T y linfocitos B en ratones presentan una fuerte reducción en la zona del infarto posterior a una isquemia focal. Shichita y colegas han reportado la infiltración tardía de células T $\delta\gamma$ se asocian con daño neurológico.

Además de la infiltración de leucocitos, neutrófilos, astrocitos y microglía, también participan en la isquemia y lesión cerebral la liberación de mediadores proinflamatorios. Bajo condiciones inflamatorias de cualquier modo, la microglía activada puede convertirse a un macrófago y así ejercer una influencia neuroprotectora fagocitando las células necróticas y secretando factores neutrofílicos como factor neutrofílico derivado del cerebro o factor de crecimiento parecido a la insulina tipo 1[4].

Muchos estudios sugieren que la inflamación tiene un efecto deletéreo que amplifica el daño isquémico y por lo tanto es un blanco potencial de medición y vigilancia en búsqueda de disminuir la mortalidad[5].

Sistema nervioso central y la inflamación después del EVC

El sistema nervioso central (SNC) y el sistema inmune se enlazan en una comunicación bidireccional que se enfoca en mantener la homeostasis del organismo completo. El EVC (como una lesión aguda del SNC) puede alterar de forma general el balance de esta interacción. El tejido cerebral isquémico libera factores como citocinas y neurotransmisores que pueden alcanzar áreas quimio sensibles que controlan el sistema inmune como el hipotálamo, donde pueden activar, de primera instancia el sistema nervioso simpático. Daño en regiones corticales donde se lleva a cabo la regulación inmune (como la ínsula) pueden provocar pérdida de la activación de áreas hipotalámicas.

Los mediadores inflamatorios pueden ser liberados del tejido cerebral dañado y entrara a la circulación sistémica donde pueden actuar en células del sistema inmune en la sangre y secundariamente en órganos linfáticos o a través de la circulación sistémica y activar vías quimiosensibles en el cerebro.

Además de la señalización inmunomoduladora específica hacia el cerebro dañado, el EVC es un estresor fuerte (perdida súbita de funciones relevantes en el cuerpo, miedo, sensación de emergencia, etc.) y activa sistemas inmunomoduladores como el eje hipotálamo-pituitaria y el sistema nervioso simpático. Con unas horas después del inicio de la isquemia cerebral, el sistema inmune cerebral puede resultar en una regulación hacia abajo del sistema inmune favoreciendo un fenómeno llamado inmunodepresión inducida por el EVC (SIDS). Casi todas las células inmunes tienen numerosos receptores de noradrenalina, que pueden ser activados por la circulación de epinefrina producida por la medula adrenal[4].

DEFINICIÓN DEL EVC EN EL SIGLO 21

El evento vascular cerebral (EVC) clásicamente se caracteriza por un déficit neurológico atribuido a una lesión focal en el sistema nervioso central (SNC) debido a una causa vascular, incluyendo isquemia, hemorragia intracerebral (HIC) y hemorragia subaracnoidea (HSA), además de ser la mayor causa de discapacidad y mortalidad en el mundo. La organización mundial de la salud (OMS) definió al EVC (en 1970 y que continúa en la actualidad) como un desarrollo de forma abrupta de signos de alteraciones en las funciones cerebrales de forma focal o global, que duran más de 24 horas o que llevan a la muerte sin ninguna otra causa que no sea de origen vascular. Mientras que la hemorragia intracerebral se define como la colección focal de sangre dentro del parénquima o sistema ventricular que no es causado por un traumatismo. Se conoce como un EVC secundario por hemorragia subaracnoidea al rápido desarrollo de signos de alteraciones y/o cefalea causada por la acumulación de sangre en el espacio subaracnoideo y que no es causado por un traumatismo[6].

LA PRESENCIA DEL EVC EN EL MUNDO Y SUS COSTOS

Aproximadamente 795,000 personas en EUA sufren un EVC cada año, de los cuales 3 de cada 4 se presentan de forma primaria. El evento vascular cerebral es la quinta causa de muerte en los Estados Unidos, matando casi 128, 978 al año. El EVC representa la causa principal de discapacidad de forma prevenible. Son más las mujeres que presentan un EVC cada año. El 87% de los EVC se clasifican como de origen isquémico. Los afroamericanos son los más propensos para presentar EVC que cualquier otro grupo racial en la población americana[7].

El costo del EVC en los estados Unidos se estima en 34 billones de dólares cada año. Este total incluye los servicios médicos para el tratamiento del EVC y los días de trabajo perdidos[8].

En un estudio realizado con 97, 374 hospitalizaciones en pacientes con el diagnóstico de EVC de forma primaria o secundaria, identificando al 38% (37, 305) de la población con el diagnóstico inicial y el restante 62% (60, 069) con diagnóstico secundario. Se documentaron los gastos procedentes de la atención médica, con \$20, 396 dólares con cualquiera de ambos diagnósticos; \$19, 836 para el diagnóstico primario y \$20, 744 cuando se reportaba como diagnóstico secundario. Se observaron diferencias con respecto a la población, por ejemplo, en aquellos con diagnóstico primario el costo fue mayor al tratarse de pacientes jóvenes (18-44 años) que en personas mayores (45-64 años). El costo fue mayor para las mujeres si el diagnóstico fue primario; lo opuesto si el diagnóstico era de forma secundaria. Para el EVC isquémico, los hombres tuvieron los mayores costos, pero se volvió lo contrario al tratarse de un evento hemorrágico al compararse con las mujeres. Se encontró también que en el EVC hemorrágico, el costo excede los 14, 499 dólares con respecto al cuadro isquémico[9].

Cada año el EVC afecta casi 800, 000 individuos, sus supervivientes experimentan de forma persistente dificultad con actividades de la vida diaria como una secuela directa de este evento. Mas de dos tercios de los sobrevivientes del EVC reciben rehabilitación después de su hospitalización, pero solo una minoría de estos pacientes reciben una terapia trombolítica en el evento agudo y dejando a muchos de ellos con déficits funcionales residuales. La apatía se manifiesta en más del 50% de los sobrevivientes en el primer año posterior al cuadro agudo; fatiga es un síntoma común y debilitante, dando como resultado actividad física diaria escasa en estos pacientes; la sintomatología depresiva se presenta de forma elevada. Cuadro años posteriores al evento, el 30% de los pacientes sobrevivientes reportan restricción en la participación dentro de las actividades diarias. En muchos aspectos, el EVC ha sido manejado como una condición médica temporal en vez de una forma crónica donde se garantice una monitorización continua posterior al evento [10]. En pacientes mayores de 65 años, 6 meses después del EVC se reportan en un 26% dependientes de las actividades de la vida diaria y 46% presentan algún tipo de déficit neurológico. El EVC no solo cambia la vida de quienes lo experimentan, sino también de su familia y de sus cuidadores. Un EVC extenso es visto por más de la mitad de aquellos que están en riesgo peor que la muerte[11].

EPIDEMIOLOGIA EN MÉXICO

En México, según los resultados del estudio BASID, se aprecia que la tasa anual se incrementa en forma significativa con la edad en todos los tipos. Actualmente las enfermedades cerebrovasculares en México deben considerarse como un problema

de salud de orden prioritario. La tendencia registrada durante los últimos años muestra un incremento continuo en los niveles de mortalidad por este padecimiento, el cual ocupó en 2010 el sexto lugar dentro de las principales causas de defunción (32.306 defunciones con tasa de 28.8 por cada 100 mil habitantes)[12].

Durante los últimos años ha sido el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) quien ha dado atención a la mayor parte (50.2% en promedio) de las hospitalizaciones por enfermedades cerebro vasculares. En segundo término, aparece la Secretaría de Salud (SSA) con un poco más de la tercera parte de los pacientes (34.2%), y el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) con una población del 11.3%[12].

CAUSAS DEL EVC

El EVC isquémico puede ocurrir como consecuencia de un amplio rango de enfermedades vasculares que llevan el tromboembolismo hacia el cerebro. Establecer la causa más probable es importante debido a que la etiología del EVC influye en el pronóstico a corto y largo plazo además de afectar las decisiones terapéuticas, especialmente aquellas que se relacionan con la prevención de eventos futuros. Como resultado se ha propuesto una clasificación de los subtipos del EVC: la clasificación TOAST, donde se mencionan 5 categorías, que representan los escenarios más comunes de las causas. Arterias de gran calibre ateroscleróticas: de forma extracraneal o intracraneal. Oclusión de arterias de pequeño calibre (lacunares). Cardioembolismo: lesiones cardíacas de alto o bajo riesgo. Otras causas demostradas: vasculopatías no ateroscleróticas, enfermedades protrombóticas. Causa desconocida (criptogénicas): evaluación incompleta de la causa; resultado de estudios negativos; más de dos causas encontradas que generan conflictos[13][14].

DIAGNOSTICO

El EVC clásicamente se caracteriza por una deficiencia neurológica atribuida a una lesión focal en el sistema nervioso central (SNC) por una causa vascular, incluyendo isquemia, hemorragia cerebral y hemorragia subaracnoidea[6].

Diagnóstico clínico.

El conocimiento de la neuroanatomía y anatomía vascular es importante para el diagnóstico clínico del EVC, así como la isquemia transitoria. Las lesiones cerebrales atribuidas a causas vasculares son casi siempre focales.

Para el diagnóstico clínico 3 preguntas requieren una respuesta: ¿el proceso es vascular o es una patología imitadora?; si es un proceso vascular, ¿en dónde se

localiza dentro del SNC y que vaso irriga esa área? Y, ¿Cuál es el mecanismo (isquemia o hemorragia) que lo produjo?

Antes de descartar posibles mecanismos, los médicos deben descartar diagnósticos diferenciales (no vasculares) como tumores cerebrales, alteraciones metabólicas, infecciones, desmielinización, intoxicaciones o traumatismos craneoencefálicos que pudieran imitar un EVC.

La historia clínica y en concomitancia de enfermedades previas le informará al médico sobre la alteración (fisiopatología) y la exploración neurológica le informará sobre la localización del proceso.

Para la determinación del mecanismo se consideran los antecedentes personales del paciente, la presencia de otros eventos similares, la temporalidad y los síntomas focales[6][15].

Diagnóstico imagenológico.

Los estudios de imagen y de laboratorio se utilizan para resolver las siguientes preguntas: ¿la lesión es causada por isquemia o hemorragia? O ¿es causada por una patología imitadora de EVC?; ¿Dónde está la lesión?, ¿Cuál es el tamaño, la forma y la extensión?, ¿la anomalía de la perfusión cerebral se relaciona con la lesión? Y ¿las anomalías presentes causan o contribuyen a la perpetuación de isquemia o hemorragia? La confirmación del diagnóstico de EVC y que no se trata de una imitación de EVC depende primordialmente de la imagen cerebral. Se utiliza exclusivamente para descartar la presencia de una patología imitadora. Aunque la interpretación de las neuroimágenes también puede ser complicada por anomalías que pueden imitar un EVC.

Idealmente las imágenes podrían identificar a los pacientes que presentan pequeños volúmenes de área afectada de forma irreversible o grandes volúmenes de área de penumbra (salvable) y que se beneficiarían de la terapia de reperfusión[15].

EVENTO VASCULAR CEREBRAL ISQUÉMICO Y EL ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO COMO PREDICTOR DE MAL PRONÓSTICO

Celikbilek y colaboradores realizaron un estudio[16] en el hospital de Kayseri, incluyendo 190 pacientes con diagnóstico de primer evento de EVC aterotrombótico (AAIS) y pacientes con evento isquémico transitorio (TIA), encontrando que el índice neutrófilo-linfocito (NLR) fue significativamente mayor en los pacientes con el diagnóstico de AAIS que en el grupo control, mientras que fue similar entre los grupos con TIA y control. Se documentaron 12 muertes entre los 79 casos de AAIS. Cinco pacientes murieron en los primeros 30 días (mortalidad temprana), mientras

que 7 se presentaron después del mes (mortalidad tardía). El NLR fue claramente mayor de forma significativa en los pacientes que fallecieron ($P=0.024$ y $P= 0.029$, respectivamente).

El valor para el corte óptimo en el NLR se obtuvo en 4.1, donde se predice una sensibilidad para mortalidad en 66.7% y especificidad de 74.1%.

Sungwook Yu et. al[17]. Estudio la relación entre el índice neutrófilo-linfocito y el desenlace clínico temprano en pacientes con EVC, donde se incluyeron 454 pacientes con EVC en el Hospital de la Real Costa Norte en Sídney, Australia, con una edad promedio de 72.4 años y 44.3% de la población masculina. La media de días de hospitalización fue de 5.5 días y la comorbilidad más frecuente observada en los pacientes con mayor NLR fue la dislipidemia. Pacientes con mayores terciles de NLR fueron más propensos a presentar déficit neurológico más severo. La puntuación media de la escala escandinava para EVC (SSS) se reportó en 50 (32-56). Los pacientes con mayor índice neutrófilo-linfocito permanecieron más días en el hospital. Los terciles más altos de NLR presentaron mayor tasa de discapacidad, con 2.68 riesgo de evolución no favorable que los pacientes con terciles más bajos.

Tokgoz y colaboradores[18] han mostrado en su estudio (NLR como predictor de EVC) utilizando 255 pacientes con una media de edad de 69.37 años, el NLR en la admisión hospitalaria de los pacientes que fallecieron fueron significativamente más altos que los pacientes sobrevivientes. La media del NLR en ese grupo de estudio fue de 5. En un análisis de regresión Cox, un NLR >5 resultó ser un factor predictor independiente de mortalidad. Cuando el NLR >5 , la sensibilidad fue de 83.1%, la especificidad de 62%, el valor predictivo positivo fue de 45.7%. el parámetro óptimo de corte para el NLR como predictor de mortalidad temprana fue determinada en 5.67 con curva ROC.

Cuando la relación de la regresión lineal del NLR y otras variables fueron examinadas, el puntaje de NIHSS tuvo una fuerte correlación positiva con el NLR ($r=0.64$; $P= 0.001$) y moderadamente una relación negativa con la escala de Glasgow ($r=0.43$; $P= 0.001$). el NLR fue significativamente mayor en infartos no lacunares que en los lacunares.

Gökhan et al [19]. Dividieron a su población de 868 en estudio en 3 grupos: evento vascular cerebral agudo (AIS), hemorragia aguda (AHS) y evento isquémico transitorio (TIA). La media de la edad fue de 67.87 años, 93 pacientes fallecieron durante la hospitalización. El NLR mostro aumento significativo en los pacientes que fallecieron. El grupo de TIA presento un menor nivel de NLR (2.14) que los otros 2 grupos. Entre los subtipos de AIS, el NLR fue significativamente mayor (6.67) en los de origen de arteria mayor con aterosclerosis o aterotrombosis (GAA). Los niveles de NLR mostraron significativamente mayor en los grupos de AIS y AHS (4.87 y

5.02 respectivamente) que murieron comparados con los grupos de pacientes que sobrevivieron.

En el estudio realizado en la Universidad del oeste de Virginia por Petrone y colaboradores[20], con una población dividida en 33 pacientes con evento vascular agudo con pobre pronóstico y 39 pacientes con pronóstico favorable. Se estimó la que el NLR presentó mayor significancia para el grupo con pobre pronóstico (6.77, $p < 0.001$) comparado con el grupo control (4.33); de cualquier forma, no tuvo diferencia significativa entre los grupos control y de pronóstico favorable. A las 24-48 horas, el NLR fue mayor de forma significativa en los pacientes con pobre pronóstico (8.41) comparado con los grupos de pronóstico favorable (4.94) y grupo control (4.33).

De forma similar, a las 48-72 horas, el NLR permaneció siendo más alto en el grupo de pobre pronóstico (8.68) comparado con el grupo pronóstico favorable (4.5) y el grupo control (4.33).

Una curva ROC fue generada para validar el NLR. El NLR a las 48-72 horas fue un predictor fuerte para el pobre pronóstico (AUC= 0.804), mientras que el NLR de partida fue un predictor débil de pobre pronóstico (AUC = 0.583).

A las 48-72 horas, el $NLR \geq 4.58$ confiere sensibilidad del 76% y especificidad del 66%, en el tiempo base, el $NLR \geq 4.29$ presenta sensibilidad del 55% y especificidad del 56%.

Una regresión logística fue realizada para determinar los efectos de la edad, género, riesgos cardiovasculares, volumen del infarto y el NLR al comienzo de la prueba. De las once variables predictoras, solo el volumen del infarto y el NLR a las 48-72 horas permanecieron como variables predictoras estadísticamente significativas[20].

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El evento vascular cerebral (EVC) de tipo isquémico es uno de los principales diagnósticos de ingreso en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

No se conoce la sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo y negativo del índice neutrófilo-linfocito (NLR) para predecir mortalidad durante la hospitalización de estos pacientes.

La utilidad del NLR podría ayudar a tomar medidas tempranas y brindar tratamiento oportuno encaminado a disminuir la mortalidad en estos pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del Índice neutrófilo-linfocito para predecir mortalidad al ingreso y a 90 días en pacientes con evento vascular cerebral isquémico agudo en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos en el periodo comprendido entre Enero de 2015 a Enero de 2019?

JUSTIFICACIÓN

Científica

En México, la tendencia registrada durante los últimos años muestra un incremento continuo en los niveles de mortalidad en la enfermedad cerebral vascular.

La evaluación correcta de las cifras del NLR ofrecerá información acerca de las enfermedades cerebrales isquémicas.

Económica

El costo del EVC en los estados Unidos se estima en 34 billones de dólares cada año. Este total incluye los servicios médicos para el tratamiento del EVC y los días de trabajo perdidos.

En México, el Sistema Nacional de Salud en 2010 atendió a un promedio de 38, 752 pacientes, que en conjunto permanecieron hospitalizados cerca de 2 millones de días, que represento una estancia promedio de 7.3 días por paciente.

Académica

Contribuir a la literatura médica general y en particular a la mexicana en el área de enfermedades vasculares cerebrales y su impacto en la población de Petróleos Mexicanos. Además de buscar generar información.

OBJETIVOS

Primario:

Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del Índice neutrófilo-linfocito y el evento vascular cerebral de tipo isquémico para predecir mortalidad al ingreso y a 90 días en pacientes con evento vascular cerebral isquémico en el Hospital Central Norte de Pemex.

Secundarios:

- Relación del NLR con la escala de Glasgow en la admisión.
- Relación del NLR con días de estancia hospitalaria.
- Relación del NLR con la edad.

HIPÓTESIS

Alternativa (H0)

“La sensibilidad >80%, especificidad >60%, valor predictivo positivo >40% y >90% de valor predictivo negativo Índice neutrófilo-linfocito para predecir mortalidad al ingreso y a 90 días en pacientes con evento vascular cerebral isquémico agudo en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos en el periodo comprendido entre Enero de 2015 a Enero de 2019”.

Nula (H1)

“No se alcanzará una sensibilidad >80%, especificidad >60%, valor predictivo positivo >40% y >90% de valor predictivo negativo Índice neutrófilo-linfocito para predecir mortalidad al ingreso y a 90 días en pacientes con evento vascular cerebral isquémico agudo en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos en el periodo comprendido entre Enero de 2015 a Enero de 2019”.

CAPÍTULO II

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

Manipulación por el investigador: Observacional

Grupo de comparación: descriptivo

Seguimiento: transversal

Recolección de datos: retrospectivo

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional, incluyendo a todos los pacientes mayores de 64 años hasta 95 años, con diagnóstico de Evento Vascular cerebral tipo isquémico (incluyendo con transformación a hemorrágico) en el Servicio de Medicina Interna en el periodo comprendido entre Enero de 2015 a Enero de 2019.

Se recolectó información del expediente electrónico incluyendo al total de la población mayores de 64 años hasta 95 años, de cualquier género, que cuenten con tomografía simple de cráneo, así como medición de biometría hemática a su ingreso. Los criterios de exclusión fueron: pacientes a quienes no se les realizó Tomografía simple de cráneo, que no contaban con biometría hemática durante su hospitalización, pacientes que presentaron ataque isquémico transitorio, pacientes sometidos a trombólisis, pacientes con antecedentes oncológicos o portadores de enfermedad autoinmune, con sospecha o diagnóstico de infección concomitante al ingreso, bajo tratamiento inmunosupresor o uso de esteroides, pacientes embarazadas o menores de 64 años y mayores de 95 años.

El Índice Neutrófilo-Linfocito (NLR) se calculo de la siguiente forma:

Cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión

- Pacientes hospitalizados por Evento Vascular cerebral tipo isquémico en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Central Norte de Pemex.

- Pacientes con diagnóstico de evento vascular isquémico y transformación a hemorrágico. que cuenten con medición de biometría hemática a su ingreso.
- Pacientes
- Pacientes que cuenten con Tomografía simple de cráneo a su ingreso.
- Edad: mayores de 64 años hasta 95 años.

Criterios de Exclusión

- Pacientes a quienes no se les realizó Tomografía simple de cráneo.
- Pacientes que no cuentan con biometría hemática durante su hospitalización.
- Pacientes que presentaron TIA
- Pacientes sometidos a trombólisis
- Pacientes con antecedentes oncológicos o portadores de enfermedad autoinmune

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que no tengan información disponible en el expediente electrónico.
- Pacientes con conteo de líneas celulares disminuidas previamente.
- Pacientes con diagnóstico clínico o etiológico incierto.

DEFINICIÓN CONCEPTUAL Y OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	ESCALA DE MEDICIÓN
<i>Evento vascular cerebral tipo isquémico (EVC)</i>	Cualitativa dicotómica	Déficit neurológico atribuido a una lesión focal en el sistema nervioso central según la OMS de origen tromboembólico o cardioembólico.	Según la tomografía, se observa ausencia de zonas hemorrágicas.	---
<i>EVC agudo</i>	---	Déficit neurológico atribuido a una lesión focal en el sistema nervioso central con evolución menor o igual a 72 horas.	Según la tomografía	----
<i>Índice Neutrófilo-Linfocito (NLR)</i>	Cuantitativa ordinal	Cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos (índice neutrófilo/linfocito)	Números continuos	Grupo 1: NLR: <5.5 Grupo 2: NLR: >5.5
<i>Grupos de edad</i>	Cualitativa nominal	Pacientes mayores a 64 años en adelante.	Se cuantifica en base a números cerrados de acuerdo con la edad correspondiente	Grupo 1: 65 a 74 años. Grupo 2: 75 a 95 años.
<i>Género</i>	Cualitativa dicotómica	Genero biológico del paciente	Masculino o femenino	F: 0 M: 1
<i>Mortalidad</i>	Cualitativa dicotómica	Muerte debida o secundaria al evento vascular cerebral	Defunciones por intervalo de tiempo y causa.	Si=0 No =1
<i>Mortalidad a 90 días</i>	Cualitativa dicotómica	Muerte debida o secundaria al evento vascular cerebral 90 días	Defunciones por intervalo de tiempo y causa.	Si=0 No =1

		posteriores al evento inicial		
<i>Diabetes Mellitus 2</i>	Cualitativa dicotómica	De acuerdo con los criterios de la ADA, con hemoglobina glucosilada >7, glucosa en ayuno en 2 ocasiones >126 mg/dl; toma de glucosa al azar >200 md/dl + síntomas (poliuria, polidipsia, pérdida de peso).	Presencia o no de enfermedad	Si=0 No =1
<i>Hipertensión arterial sistémica</i>	Cualitativa dicotómica	Criterios de 8: pacientes tensión arterial > 140/90 mmHg en 2 ocasiones con diferencia de 15 minutos o mayores de 65 años con TA >150/90 mmHG	Presencia o no de enfermedad	Si=0 No =1
<i>Enfermedad renal crónica</i>	Cualitativa dicotómica	Pacientes que cumplan con los criterios KDIGO 2012 con tasa de filtración glomerular <60 ml/min o albuminuria	Presencia o no de enfermedad	Si=0 No =1
<i>Escala de Coma Glasgow (ECG)</i>	Cuantitativa nominal	Medir el nivel de conciencia	Medir el nivel de conciencia	Grupo 1: Estado neurológico disminuido: ≤9 puntos Grupo 2: Estado neurológico levemente disminuido: 9-13 Grupo 3: Estado neurológico conservado: ≥13
<i>Obesidad</i>	Cuantitativa ordinal	enfermedad caracterizada por el exceso de tejido	Índice de masa corporal (IMC): (kg/m ²)	Grupo 1: normal (≤24.9 kg/m ²)

		adiposo en el organismo.		Grupo 2: sobrepeso (≥ 25.0 a 29.9 kg/m^2) Grupo 3: obesidad ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$)
<i>EVC isquémico con transformación a hemorrágico</i>	Cualitativa dicotómica	Posterior al EVC, el émbolo alojado en la arteria se lisa, permitiendo la salida de sangre a través de las paredes lesionadas de la arteria, que infiltra el tejido isquémico.	Según la tomografía, se observa ausencia de zonas hemorrágicas.	Si=0 No =1
<i>Falla cardíaca</i>	Cualitativa dicotómica	disfunción del corazón provoca su incapacidad para bombear sangre en la cantidad necesaria para suplir los requerimientos metabólicos del organismo	clasificación de la New York Heart Association (NYHA) para reflejar la severidad de los síntomas de los pacientes con IC	Si=0 No =1
<i>Cardiopatía isquémica</i>	Cualitativa dicotómica	Síndrome con disminución del aporte de sangre oxigenada al miocardio de forma estructural, funcional o estructural y funcional afecte el flujo de sangre de una o más arterias coronarias epicárdicas o de la microcirculación coronaria.	-----	Si=0 No =1
<i>Dislipidemia</i>	Cualitativa dicotómica	Enfermedades resultantes de concentraciones anormales de colesterol, triglicéridos, C-HDL y C-LDL en sangre.	colesterol total > 200 mg/dl, triglicéridos >150 mg/dl y C-HDL < 40 mg/dl.	Si=0 No =1

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó en Base de datos Excel y SPSS versión 25.

Para calcular Sensibilidad, Especificidad, Valor predictivo positivo y Valor predictivo negativo del índice neutrófilo-linfocito se utilizó Tabla de Contingencia (2x2).

BIOÉTICA Y SEGURIDAD DEL ESTUDIO

Características bioéticas:

Riesgo de la investigación:

Sin riesgo

Cobertura de aspectos éticos:

Sin conflicto de intereses

Estudio de no intervención.

Este estudio fue diseñado en base a la Norma Oficial Mexicana (NOM-004-SSA3-2012), Título segundo, capítulo I, artículo 17, sección II “Investigación con riesgo mínimo” y siguiendo lo establecido por la Declaración de Helsinki y los lineamientos para las buenas prácticas clínicas de la conferencia Internacional de Armonización, con estricto apego a las especificaciones de confidencialidad y anonimato de los sujetos participantes. El diseño fue sometido a revisión por el comité de ética del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos.

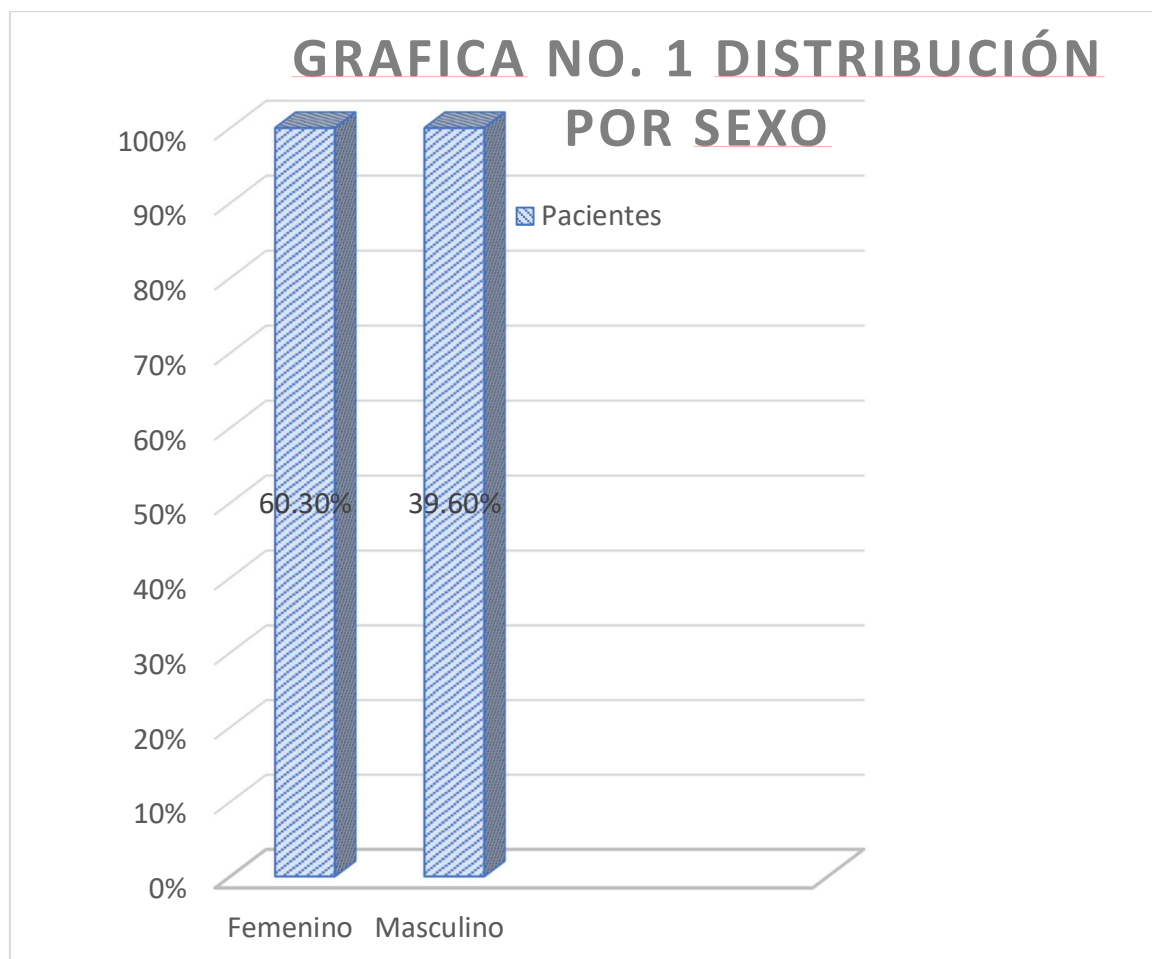
CAPÍTULO III

RESULTADOS

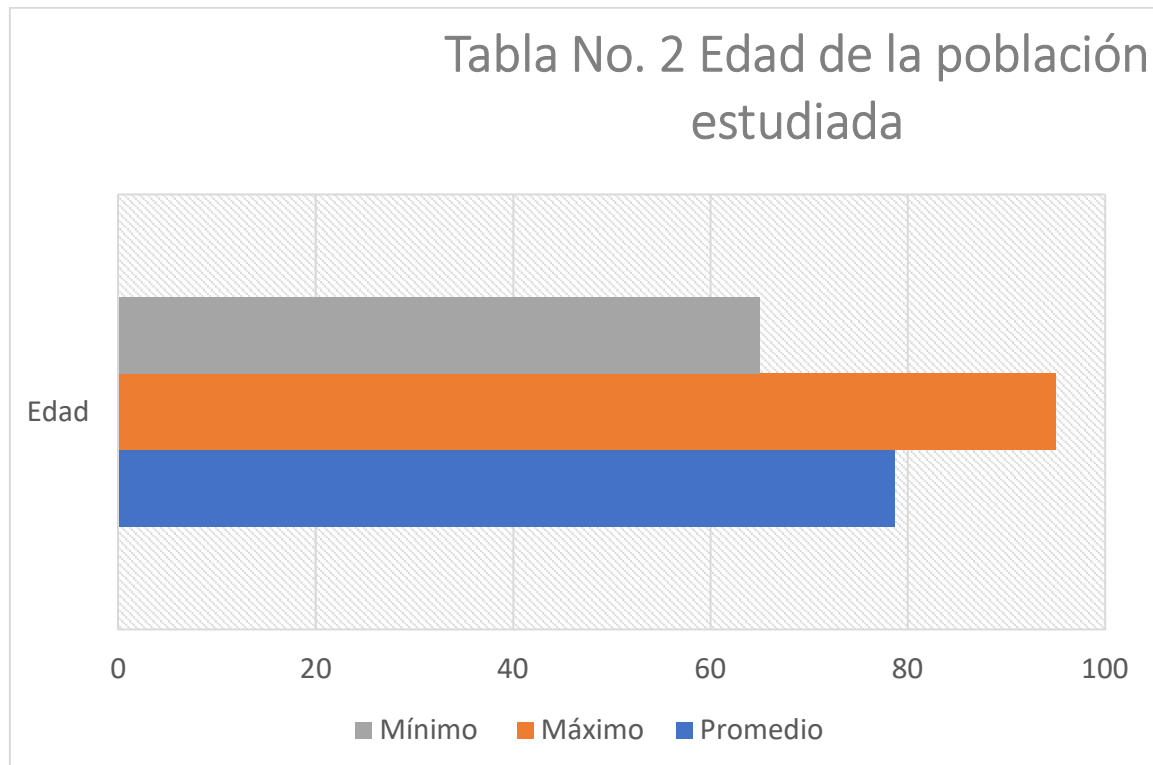
Población y frecuencias:

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional, que incluyó todos los pacientes mayores de 64 años hasta 95 años, con diagnóstico de Evento Vascular cerebral tipo isquémico (incluyendo con transformación a hemorrágico) en el Servicio de Medicina Interna en el periodo comprendido entre Enero de 2015 a Enero de 2019.

La muestra incluyó a 63 pacientes con una distribución mayor cargada al sexo femenino con una frecuencia de 38 casos (60.3%) y para el sexo masculino con 39.6% que representa 25 casos como se muestra en la tabla y grafica No. 1.



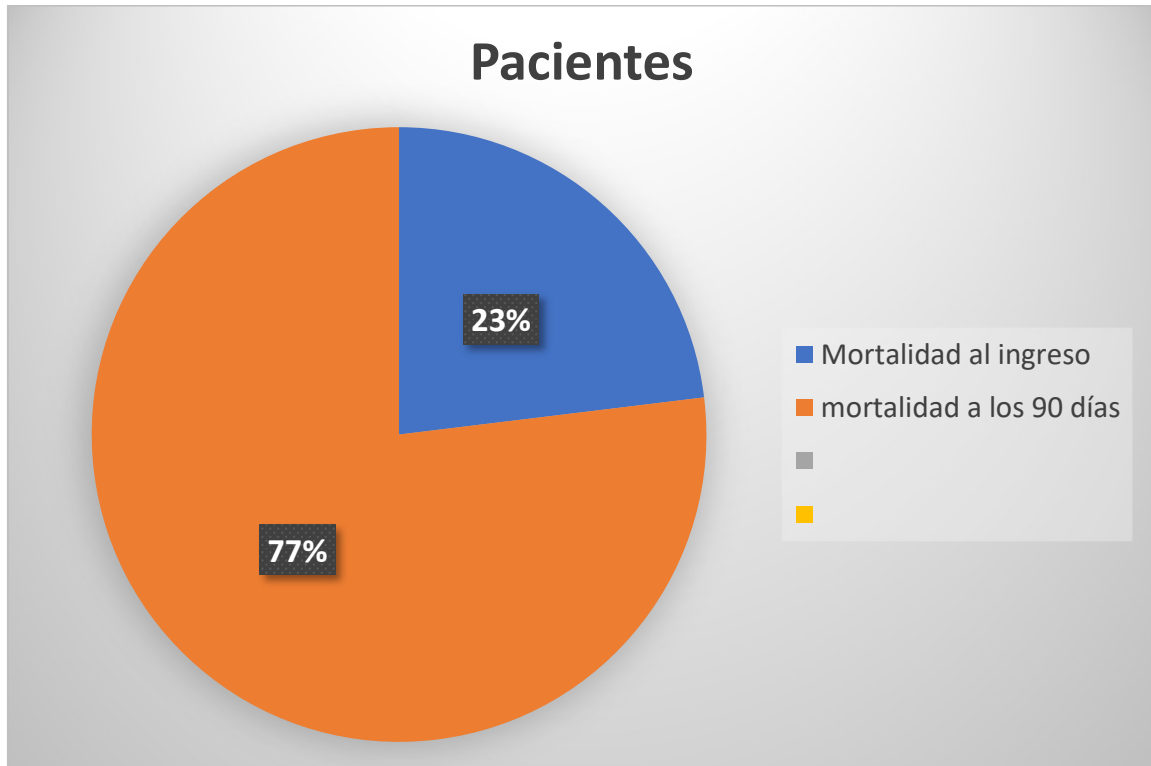
La muestra presento una distribución por edad en los pacientes con un promedio de 78.65 años, con un límite mínimo de 65 años y máximo de 95 años, como se muestra en la Gráfica No. 2



El análisis que se aplico a la variable de mortalidad en las categorías “al ingreso” y “a los 90 días”, se observó un 76.92% de mortalidad a los 90 días, lo que corresponde a 10 defunciones a los 90 días del evento vascular y 23% de defunciones al ingreso hospitalario.

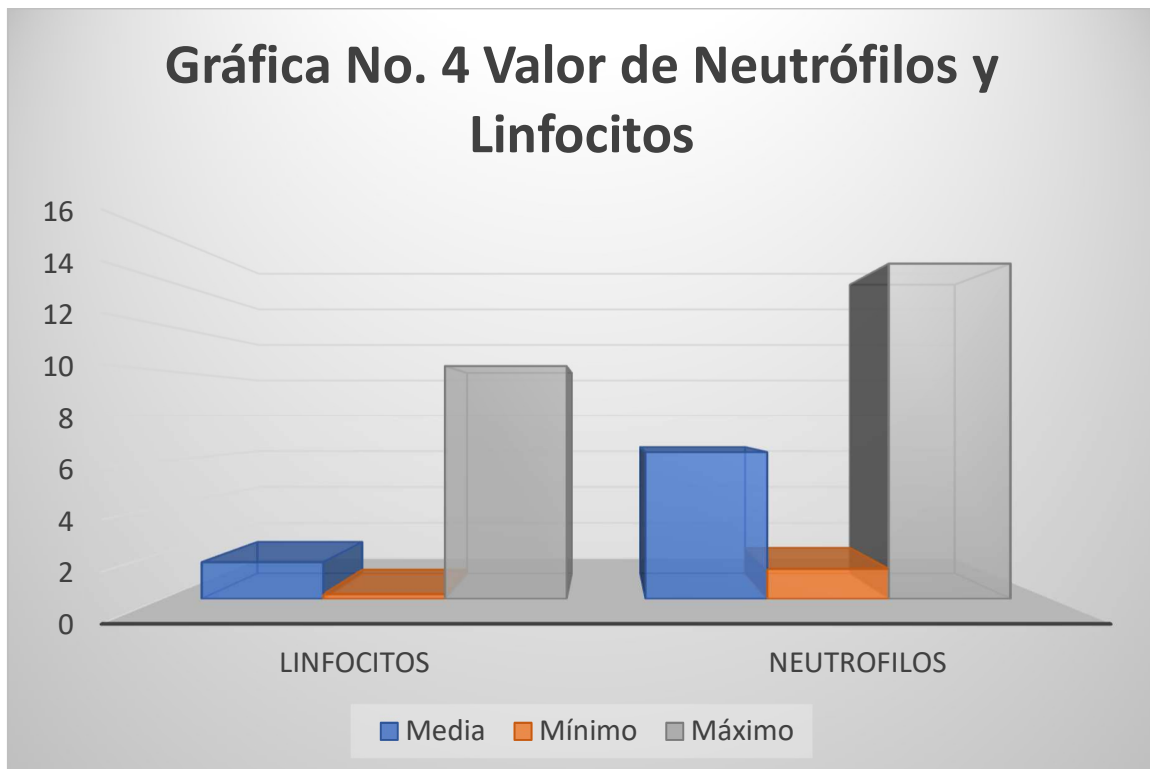
**TABLA NO. 3
FRECUENCIA DE MORTALIDAD EN HOSPITAL CENTRAL NORTE DE
PEMEX, ENERO 2015 A ENERO 2019**

VARIABLE MORTALIDAD	Frecuencia	Porcentaje
AL INGRESO	3	23.07%
A LOS 90 DÍAS	10	76.92%
TOTAL	13	100.00%



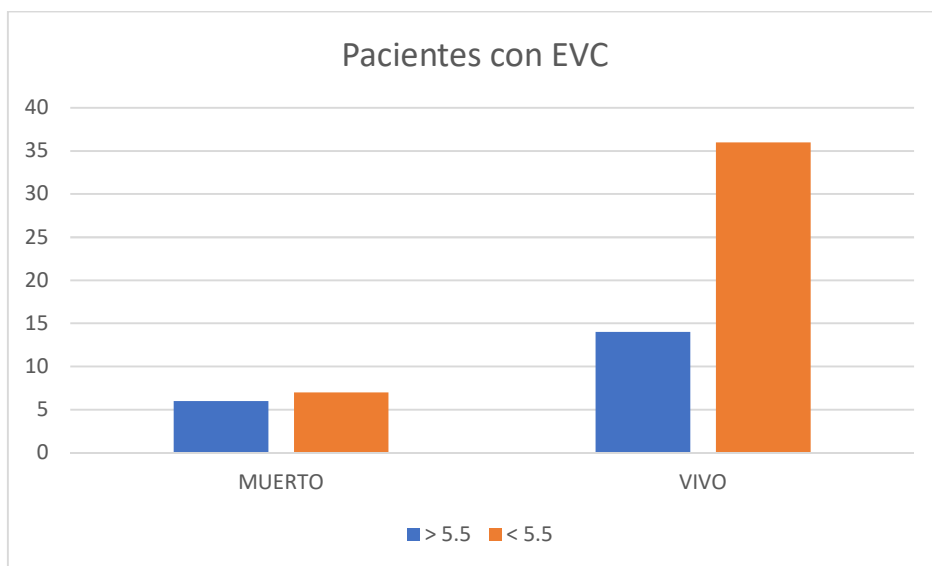
En el caso de la biometría hemática, el análisis univariado por tendencia central para la cantidad de neutrófilos y linfocitos obtuvo los siguientes resultados: linfocitos con una media de 1.60, Límite mínimo de 0.2 y máximo 10.2, el valor de neutrófilos con una media de 6.39, límite máximo de 14.7 y mínimo de 1.3.

Gráfica No. 4 Valor de Neutrófilos y Linfocitos



Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo

La sensibilidad del índice en nuestra muestra fue de 46 % y la especificidad 72 % con lo que se concluye que no puede ser usada como prueba de tamizaje, sin embargo, es útil para determinar un perfil de menor riesgo en los pacientes con prueba negativa. El valor predictivo positivo es de 0.7 y el valor predictivo negativo es de 0.83, por lo que una prueba negativa establece con un margen aceptable que el paciente no tendrá la enfermedad entendida como muerte.



INL	MUERTO	VIVO	TOTAL
> 5.5	6	14	20
< 5.5	7	36	43
TOTAL	13	50	63

SENSIBILIDAD	0.461538462
ESPECIFICIDAD	0.72
VPP	0.7
VPN	0.837209302

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Con los resultados anteriores se describe la utilidad de el Índice Neutrófilo Linfocito, que si bien no permite predecir a este punto de corte con gran certeza que pacientes pueden morir VPP 0.7, una prueba negativa permite establecer con cierta seguridad un menor riesgo del evento VPN 0.83.

CONCLUSIONES

El siguiente trabajo pretende demostrar la capacidad diagnóstica del índice neutrófilo-linfocito considerando enfermedad como la muerte en un estudio transversal retrospectivo para establecer su posible utilidad. Los datos estadísticos obtenidos permiten suponer que el enfoque más útil de la prueba es discernir que pacientes tienen bajo riesgo de presentar muerte. Esto establecido a través del valor predictivo negativo. En un futuro será útil explorar puntos de cohorte que mejoren el rendimiento estadístico de la prueba a través de una curva ROC y finalmente observar de manera prospectiva la validez del mismo.

REFERENCIAS

- [1] S. Balta, E. Kurtoglu, U. Kucuk, S. Demirkol, and C. Ozturk, "Neutrophil – lymphocyte ratio as an important assessment tool," vol. 12, no. 5, pp. 537–538, 2014.
- [2] D. Martínez-Urbistondo, A. Beltrán, O. Beloqui, and A. Huerta, "El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos," *Nefrología*, vol. 36, no. 4, pp. 397–403, 2016.
- [3] T. Bhat *et al.*, "Expert Review of Cardiovascular Therapy Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review) Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review, Expert Review of Cardiovascular," pp. 55–59, 2013.
- [4] R. Macrez *et al.*, "Stroke and the immune system: From pathophysiology to new therapeutic strategies," *Lancet Neurol.*, vol. 10, no. 5, pp. 471–480, 2011.
- [5] M. Ishikawa, J. H. Zhang, A. Nanda, and D. N. Granger, "Inflammatory Responses to Ischemia and Reperfusion in the Cerebral Microcirculation Departments of Molecular and Cellular Physiology, and *Neurosurgery, Louisiana State University Health Sciences Center, Shreveport," vol. 3, pp. 1339–1347, 2004.
- [6] R. L. Sacco *et al.*, "An updated definition of stroke for the 21st century: A statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association," *Stroke*, vol. 44, no. 7, pp. 2064–2089, 2013.
- [7] 2 Rubaiyat KA3 Hasan MK, 1 Hasan AB, "Electrolyte Disturbances in Acute Phase of Stroke Patients," [*Dinajpur Med Col J*, vol. 6, no. Cc, pp. 12–16, 2013.
- [8] M. R. Siddiqui *et al.*, "Electrolytes status in different type of acute stroke patients and their correlation with some common clinical presentation," *J. Med.*, vol. 13, no. 2, pp. 133–137, 2012.
- [9] S. G. Achinger and J. C. Ayus, "Treatment of hyponatremic encephalopathy in the critically ill," *Crit. Care Med.*, vol. 45, no. 10, pp. 1762–1771, 2017.
- [10] C. J. Winstein *et al.*, *Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*, vol. 47, no. 6. 2016.
- [11] R. H. Sterns, "Disorders of Plasma Sodium — Causes, Consequences, and Correction," *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, no. 1, pp. 55–65, 2015.
- [12] A. R. No and C. Juárez, *GPC : prevención secundaria, diagnóstico, tratamiento y vigilancia de la Enfermedad vascular cerebral isquémica*

Mexico: secretaria de salud, 2008. 2008.

- [13] WHO, "Burden of Stroke," 2017.
- [14] H. P. Adams and J. Biller, "Classification of Subtypes of Ischemic Stroke: History of the Trial of Org 10 172 in Acute Stroke Treatment Classification," *Stroke*, vol. 46, no. 5, pp. e114–e117, 2015.
- [15] E. C. Jauch *et al.*, *Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association / American Stroke Association*, vol. 44, no. 3. 2013.
- [16] A. Celikbilek, S. Ismailogullari, and G. Zararsiz, "Neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor prognosis in ischemic cerebrovascular disease," *J. Clin. Lab. Anal.*, vol. 28, no. 1, pp. 27–31, 2014.
- [17] S. Yu, H. Arima, C. Bertmar, S. Clarke, G. Herkes, and M. Krause, "Neutrophil to lymphocyte ratio and early clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke," *J. Neurol. Sci.*, vol. 387, no. June 2017, pp. 115–118, 2018.
- [18] S. Tokgoz, S. Keskin, M. Kayrak, A. Seyithanoglu, and A. Ogmegul, "Is neutrophil/lymphocyte ratio predict to short-term mortality in acute cerebral infarct independently from infarct volume?," *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, vol. 23, no. 8, pp. 2163–2168, 2014.
- [19] G. S. *et al.*, "Neutrophil lymphocyte ratios in stroke subtypes and transient ischemic attack.," *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, vol. 17, no. 5, pp. 653–657, 2013.
- [20] A. B. Petrone and M. J. Zdilla, "Temporal dynamics of peripheral neutrophil and lymphocytes following acute ischemic stroke," 2019.