



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN REGIONAL EN MICHOACÁN UNIDAD
DE MEDICINA FAMILIAR NO. 80 MORELIA



RELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO Y LA GLUCEMIA EN
LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA:

ELIZABETH SOSA ALVAREZ
MATRÍCULA 97178687
SOAE940305MMNSLL07

ASESORA DE TESIS

DRA ANEL GÓMEZ GARCÍA
CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE MICHOACÁN
MATRÍCULA 11680652

CO-ASESOR

DR CLETO ALVAREZ AGUILAR
MAESTRO EN CIENCIAS Y MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR
UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

Número de registro ante el comité de ética e investigación: R-2021-1602-024.
Morelia, Michoacán, México. Septiembre del 2023.



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN REGIONAL EN MICHOACÁN
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR NO. 80 MORELIA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



RELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO Y LA GLUCEMIA EN
LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA:

ELIZABETH SOSA ALVAREZ

MATRÍCULA 97178687

SOAE940305MMNSLL07

ASESORA DE TESIS

DRA ANEL GÓMEZ GARCÍA

CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE MICHOACÁN

MATRÍCULA 11680652

CO-ASESOR

DR CLETO ALVAREZ AGUILAR

MAESTRO EN CIENCIAS Y MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO

Número de registro ante el comité de ética e investigación: R-2021-1602-024.
Morelia, Michoacán, México. Septiembre del 2023.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN REGIONAL EN MICHOACÁN
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR NO. 80 MORELIA

Dr. Juan Gabriel Paredes Saralegui
Coordinador de Planeación y Enlace Institucional

Dr. Gerardo Muñoz Cortes
Coordinador Auxiliar Médico de Investigación en Salud

Dra. Wendy Lea Chacón Pizano
Coordinador Auxiliar Médico de Educación en Salud

Dra. Sara Elena Santillan Carrasco
Director de la Unidad de Medicina Familiar No. 80

Dra. Laura Miriam Perez Flores
Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud

Dra. Silvia Espino Nipita
Profesora Titular de la Residencia de Medicina Familiar



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Dr. Javier Santacruz Varela

Jefe de la Subdivisión de Medicina Familiar de la UNAM División de Estudios de
Posgrado

Dr. Isaías Hernández Torres

Coordinador de la especialidad de Medicina Familiar División de estudios de posgrado

Dr. Geovani Lopez Ortiz

Coordinador de Investigación División de Estudios de Posgrado

AGRADECIMIENTOS

Al Instituto Mexicano del Seguro Social que por medio de la unidad de medicina familiar No. 80 me abrió las puertas para formar parte de esta gran institución, que me brido y me dio los medios para formar al Médico Familiar que ahora soy.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, máxima casa de estudios de la que ahora orgullosamente formo parte.

DEDICATORIA

Mi tesis se la dedico con todo amor y cariño a mi esposo el cual me ha brindado su apoyo incondicional desde el inicio. A mis padres los cuales siempre han estado para mí.

ÍNDICE

I. RESUMEN	3
II. ABSTRACT	4
III. ABREVIATURAS.....	5
IV. GLOSARIO	6
V. RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS.....	7
VI. INTRODUCCIÓN	8
VII. MARCO TEÓRICO	9
Diabetes mellitus tipo 2.....	9
Epidemiología	9
Fisiopatología.....	10
Células beta pancreáticas	10
Resistencia a la insulina	11
Diagnóstico	12
Estado inflamatorio en la diabetes	12
Índice neutrofilo linfocito	13
Neutrófilos asociados a la respuesta inmune	13
Respuesta inmune en la diabetes mellitus	14
Diabetes y cambios en linfocitos	14
Diabetes y cambios en neutrófilos	15
VIII. JUSTIFICACIÓN	16
IX. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
X. OBJETIVOS	19
Objetivos específicos	19
XI. HIPÓTESIS	20
XII. MATERIAL Y MÉTODOS	21
Diseño de estudio	21
Población de estudio	21
Tamaño de la muestra	21
Criterios de selección	24
Descripción de variables	24
Cuadro de operacionalización de variables.....	25

Descripción operativa del trabajo.....	27
Análisis estadístico.....	28
Consideraciones éticas	28
XIII. RECURSOS HUMANO, FÍSICOS Y FINANCIEROS	29
XIV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	30
XV. RESULTADOS.....	31
XVI. DISCUSIÓN	40
XVII. CONCLUSIONES.....	42
XVIII. RECOMENDACIONES	43
XIX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44
XX. ANEXOS.....	47
Anexo 1. Dictamen de autorización del proyecto	47
Anexo 2. carta de no inconveniente	48
Anexo 3. instrumento de recolección de datos.....	49

I. RESUMEN

Relación entre el índice neutrófilo linfocito y la glucemia en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Introducción: La diabetes mellitus es una causa principal de morbimortalidad a nivel mundial, uno de los efectos que causa es el desbalance del sistema inmune y en la respuesta antiinflamatoria, por lo que el nivel de glucemia puede influir en el índice neutrófilo linfocito.

Objetivo: Relacionar las cifras de glucemia central de los pacientes con diabetes mellitus 2 con el índice neutrófilo linfocito.

Material y métodos: se realizó un estudio longitudinal retrospectivo en la unidad de medicina familiar No 80, durante octubre 2021 a septiembre 2022, muestra no probabilística intencional de 100 pacientes ≥ 18 años, ambos sexos, con diabetes tipo 2 sin complicaciones, se revisó expedientes clínicos del 2020 al 2022, se determinó el coeficiente de correlación de Pearson del índice neutrófilo linfocito a la glucemia y los años de diagnóstico, la prueba t de Student para comparar las variables entre los grupos con control y sin control glucémico, con una diferencia estadística significativa de <0.05 . Registro: R-2021-1602-024.

Resultados: La población que prevalece es femenina y con años de diagnóstico promedio de 7.61 ± 3.57 años. No existió correlación entre el INL y la glucosa sérica al inicio del estudio ($r=-0.237, P=0.059$) ni al año de seguimiento ($r=-0.158, P=0.191$).

Conclusiones: Hasta el momento el índice neutrofilo linfocito no presenta asociación a los niveles de glucosa sérica del paciente con diabetes mellitus tipo 2, en control y descontrol glucémico o asociación con los años de evolución.

Palabras claves: diabetes mellitus; tipo 2; índice neutrófilo linfocito; glucosa; biomarcador

II. ABSTRACT

Ratio of the neutrophil-lymphocyte ratio in patients with type 2 diabetes mellitus

Objective: to relate the central glucose numbers of subjects with diabetes mellitus 2 with the neutrophil-lymphocyte ratio to be used as a marker of glycemic control.

Material and methods: retrospective longitudinal study was carried out in the unidad de medicina familiar No. 80, october 2021 to october 2022, an intentional non-probabilistic sample of 100 sujetos ≥ 18 years old, indistinct sex, with type 2 diabetes without complications, clinical records were reviewed and 3 measurements were taken, the Pearson correlation coefficient of the neutrophil-lymphocyte ratio to glycemia and the years of diagnosis were determined, as well as the Student's t-test to compare the variables between the groups with and without glycemic control, with a statistical difference significant of <0.05 . Registration: R-2021-1602-024.

Results: the prevailing population is female and with average years of diagnosis of $7.61 \geq 3.57$ years. There was no correlation between INL and serum glucose at the beginning of the study ($r=-0.237$, $p=0.059$) or at one year of follow-up ($r=-0.158$, $p=0.191$).

Conclusions: the neutrophil-lymphocyte ratio does not present an association with the serum glucose levels of patients with type 2 diabetes mellitus, in glycemic control and lack of control, or association with the years of evolution.

Keywords: diabetes mellitus; type 2; neutrophil to lymphocyte ratio; glucose; biomarker

III. ABREVIATURAS

ADA. Asociación americana de la diabetes

DM2. Diabetes mellitus tipo 2

GB. Glucemia basal

INL. Índice neutrófilo linfocito

SIMF. Sistema de información de medicina familiar

IV. GLOSARIO

Índice neutrófilo linfocito. Es el cociente entre el recuento absoluto de neutrófilos y de linfocitos.

Glucemia basal. Nivel de glucosa en sangre en ayuno.

Diagnóstico. Discernir o reconocer una afección diferenciándola de cualquier otra.

Marcador inflamatorio. Molécula o célula utilizado para medir la inflamación en una determinada muestra biológica.

V. RELACIÓN DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla I. Edad promedio de la población en estudio y años de diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2.....	31
Tabla II. Características de la población en estudio de acuerdo a las 3 intervenciones.....	31
Tabla III. Distribución de los componentes de la biometría hemática serie blanca, índice neutrófilo linfocito, glucosa central y creatinina de la población en estudio.....	32
Figura 1. Distribución de acuerdo al sexo (n=100).....	32
Figura 2. correlación del índice neutrófilo linfocito y la glucosa sérica al inicio.....	33
Figura 3. Correlación del índice neutrófilo linfocito y la glucosa sérica a los 6 meses de seguimiento.....	34
Figura 4. Correlación del índice neutrófilo linfocito y la glucosa sérica al año de seguimiento.....	35
Figura 5. Correlación entre el índice neutrófilo linfocito y el tiempo de diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 al inicio del seguimiento.....	36
Figura 6. Correlación entre el índice neutrófilo linfocito y el tiempo de diagnóstico de la diabetes mellitus a los 6 meses de seguimiento.....	37
Figura 7. Correlación entre el índice neutrófilo linfocito y el tiempo de diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 al año de seguimiento.....	38
Figura 8. Índice neutrófilo linfocito en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en control y descontrol glucémico.....	39

VI. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un síndrome heterogéneo, que se caracteriza por una hiperglucemia crónica.¹ Se considera a la DM2 como un problema de salud pública a nivel mundial tanto económico como en la disminución de la calidad de vida.²

La prevalencia mundial de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos es de 422 millones de personas,^{2,3} aproximadamente 1 de cada 11 adultos en todo el mundo ahora tiene diabetes,⁴ ocupa la cuarta causa de muerte en todo el mundo.^{2,4} En México se encuentra como segunda causa de mortalidad en aproximadamente el 15.4%, la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 se encuentra en un 13.7% de esto el 68.2% de la población diagnosticada presentan un descontrol glucémico.^{5,6}

Diversos mecanismos identificados afectan a las células pancreáticas tales como la susceptibilidad a factores ambientales, la inflamación por el sistema inmune, factores fisiológicos que incrementan la demanda o dañan a las células beta.⁷

Las células β -pancreáticas unidad funcional de los islotes de Langerhans del páncreas, frente al aumento de ácidos grasos y glucosa en sangre, secretan mayores cantidades de insulina como fenómeno compensatorio, respuesta que con el tiempo conduce a desdiferenciación y apoptosis de las células β -pancreáticas, exacerbando la hiperglucemia, lo que conduce a DM2.⁹

El estrés oxidativo se ha relacionado fuertemente con el proceso de daño de la célula beta pancreática,¹⁰ Se ha identificado una relación estrecha entre el sistema inmunitario innato y la DM2, donde hay producción de citocinas y adipocinas pro-inflamatorias con un curso crónico todo ello en relación con la alteración insulínica.¹¹

En la DM2 ciertos marcadores de inflamación se encuentran elevados,¹¹ el biomarcador inflamatorio índice neutrófilo linfocito (INL) ha demostrado ser un predictor significativo de desenlaces adversos en pacientes con enfermedad cardiovascular, neoplásica e inflamatoria¹² además, el aumento de INL se ha relacionado a la diabetes mellitus tipo 2 secundario a un estado de hiperglucemia. La relación neutrófilo/linfocito podría ser un índice útil para medir inflamación sistémica, ya que es rentable, fácilmente disponible y de fácil cálculo.¹³

VII. MARCO TEÓRICO

Diabetes mellitus tipo 2

Se define a la diabetes mellitus tipo 2 como un síndrome heterogéneo debido a la interacción genético ambiental y caracterizado por hiperglucemia crónica, como consecuencia de la deficiencia en la secreción o acción de la insulina, desencadenando complicaciones en su mayoría crónicas, dentro de éstas se encuentran microvasculares y macrovasculares.¹

Se considerada a la DM2 como un problema de salud pública a nivel mundial tanto económico como en la disminución de la calidad de vida a consecuencia de la progresión continua de la enfermedad que desencadena complicaciones multiorgánicas, con un incremento en la morbi-mortalidad independientemente de la circunstancias sociales, culturales y económicas de los países.²

Epidemiología

Actualmente la prevalencia mundial de la DM2 en personas mayores de 18 años ha aumentado de 4,7% (108 millones de personas) en 1980 a 8,5% (422 millones de personas) en 2014 y este aumento ha sido más rápido en los países de ingresos medianos y bajos, y se estima que esta cifra se duplicara para el 2030.^{2,3}

Por lo cual aproximadamente 1 de cada 11 adultos en todo el mundo ahora tiene diabetes mellitus, el 90% de los cuales tiene diabetes mellitus tipo 2.⁴

Se estima que cerca de 4 millones de muertes al año están relacionadas a esta patología que equivale a 1 de 20 muertes, 8700 muertes cada día y una cada 6 minutos.² Ocupa la cuarta causa de muerte en todo el mundo derivado a deficientes estilos de vida que condicionan enfermedades asociadas tales como sedentarismo, obesidad y los factores de riesgo cardiovasculares, estos últimos son la causa principal de morbi-mortalidad en diabetes mellitus tipo 2.^{2,4}

En América latina se ha calculado que el incremento de la diabetes mellitus tipo 2 será de 148%, el cual es menor en contraste a Mexico donde se ha estimado que de 6.8 millones incrementará a 11.9 millones que equivale a un 175%.²

En México se encuentra como segunda causa de mortalidad en aproximadamente el 15.4%, la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 se encuentra en un 13.7% de esto el 68.2% de la población diagnosticada presentan un descontrol glucémico según los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de medio camino edición 2016 y se ha estimado que la esperanza de vida de individuos con diabetes se reduce entre cinco y 10 años.^{5,6}

Fisiopatología

La carga genética se atribuye a variantes (polimorfismos) poligénicas que predisponen a la resistencia a la insulina, a la alteración secretora de insulina y a otros mecanismos identificados más recientemente como son la susceptibilidad a factores ambientales, la inflamación por el sistema inmune, factores fisiológicos que incrementan la demanda o dañan a las células beta.⁷

Células beta pancreáticas

La célula beta pancreática constituye la unidad principal de los islotes de Langerhans del páncreas, con la función de producir, almacenar y secretar insulina como respuesta al metabolismo, hormonas y estímulos nerviosos con el objetivo principal de mantener niveles de glucosa sanguínea en el rango óptimo para el funcionamiento del organismo.⁸

La DM2 cursa con una disminución progresiva de la secreción de insulina por parte de las células β -pancreáticas, consecuencia de la insulinoresistencia tisular periférica. Las células β -pancreáticas, frente al aumento de ácidos grasos y glucosa en sangre, secretan mayores cantidades de insulina como fenómeno compensatorio, respuesta que con el tiempo conduce a desdiferenciación y apoptosis de las células β -pancreáticas, exacerbando la hiperglucemia, lo que conduce a DM2.⁹

El estrés oxidativo se relaciona fuertemente con el proceso de daño de la célula beta pancreática ya que se lleva a cabo un proceso de oxidación de la glucosa llamado glicogenólisis y un proceso de oxidación de ácidos grasos libres llamado beta oxidación, este tipo de estrés provoca en la célula beta un bloqueo en la reparación y regeneración.¹⁰

Resistencia a la insulina

Se reconoce el principal papel de la insulina como de controlar la captación, utilización y almacenamiento de la energía del organismo, mediador de la absorción de la glucosa sanguínea al músculo y tejido adiposo principalmente y se realiza conversión a glucógeno y triglicéridos, y evita su fácil degradación para aumentar su conservación. En el hígado inhibe la gluconeogénesis, la glicogenólisis y la cetogénesis y se encarga de iniciar la síntesis de proteínas en el músculo.¹⁴

Dentro de las muchas funciones que desempeña la insulina, se ven afectadas más comúnmente la disminución en el número de receptores de insulina y su actividad catalítica, lo que conlleva a presentarse la reducción de la absorción de glucosa sanguínea dentro del tejido muscular y adiposo que provoca alteraciones a nivel metabólico.¹⁴ Aunque la hiperglucemia puede contribuir, por sí sola a que el efecto tóxico sobre las células beta pancreáticas progrese con mayor rapidez cuando disminuye la expresión del gen de la insulina.¹⁵

Diagnóstico

La mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos al momento del diagnóstico, con la única posibilidad en estos casos de realizar glucemia central mediante exámenes de laboratorio, donde se encontrará al paciente cursando con una hiperglucemia. A raíz de implementar programas de detección temprana la frecuencia de la diabetes sintomática ha ido disminuyendo en paralelo. Los síntomas clásicos de hiperglucemia (que incluyen poliuria, polidipsia, nicturia, visión borrosa y pérdida de peso) a menudo se observan solo en retrospectiva después de que se ha demostrado que el valor de glucosa en sangre está elevado.¹⁶ Según la American Diabetes Association (ADA) 2021, se mantienen los mismos tests, tanto para el cribado de la DM2 como para el diagnóstico, ya sea con la HbA1c ($\geq 6,5\%$), la glucemia basal en ayunas (GB) (≥ 126 mg/dl) como con la glucemia a las 2 horas de una prueba de tolerancia oral a la glucosa con 75 gramos de glucosa (≥ 200 mg/dl).¹⁷ Todas ellas deben ser repetidas en dos ocasiones (no en el cribado), salvo cuando existan signos inequívocos de diabetes mellitus tipo 2, en cuyo caso una glucemia al azar ≥ 200 mg/dl es suficiente.¹⁷

Estado inflamatorio en la diabetes

La inflamación es una respuesta fisiológica que brinda protección al organismo, controlando agresiones del medio que rodea al sujeto, las cuales incluyen ya sean físicas, químicas o biológicas con la presencia de un elevado número de leucocitos y/o con un incremento en los niveles de citocinas proinflamatorias presentes en la circulación o en los tejidos.¹⁴

Se ha identificado una relación estrecha entre el sistema inmunitario innato y la DM2, donde hay producción de citocinas y adipocinas pro-inflamatorias con un curso crónico todo ello en relación con la alteración insulínica. En la DM2 ciertos marcadores de inflamación se encuentran elevados tales como el factor de necrosis tumoral alfa, las interleucinas-1-alfa y beta, la interleucina-6, el interferón gamma, la proteína fijadora de retinol y la resistina, en caso contrario a la adiponectina, leptina, grelina, visfatina y omentina que se ven disminuidas.¹¹

Índice neutrófilo linfocito

El índice neutrófilo linfocito (INL) es definido como el cociente entre el recuento absoluto de neutrófilos y de linfocitos.¹⁸ Se propone como medida para evaluar el balance entre: la sobreexpresión del componente inflamatorio activo (representado por la neutrofilia) y la disminución del componente regulador inducido por el cortisol como respuesta al estrés representado por la linfopenia relativa.¹⁹

Entre los múltiples marcadores inflamatorios, INL ha demostrado ser un predictor significativo de desenlaces adversos en pacientes con enfermedad cardiovascular, neoplásica e inflamatoria¹² además, el aumento de INL se ha relacionado a la diabetes mellitus tipo 2 secundario a un estado de hiperglucemia.¹³ Se presume que el INL refleja el equilibrio entre la respuesta inmunitaria innata (neutrófilos) y adaptativa (linfocitos). Es una medición más estable que los conteos celulares individuales, ya que éstos se afectan comunmente en condiciones agudas que suelen cambiar sólo uno de ellos.¹²

La relación neutrófilo linfocito podría ser un índice útil para medir inflamación sistémica, ya que es rentable, fácilmente disponible y de fácil cálculo, por lo cual también se podría utilizar en la evaluación del control glucémico como alternativa.¹⁸ Hoy en día se demandan nuevos biomarcadores que se puedan obtener de la biometría hemática.²⁰

Neutrófilos asociados a la respuesta inmune

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 ácida.¹⁸

El sistema inmunológico innato constituye la barrera de primera línea, el mecanismo de respuesta rápida, para prevenir la invasión microbiana. Mantiene el equilibrio entre los mecanismos proinflamatorios de la defensa del huésped y las respuestas antiinflamatorias

que devuelven al huésped a una línea de base saludable. Para limitar el daño al huésped, estas respuestas también deben finalizar cuando ya no sean necesarias. Los fagocitos (neutrófilos, monocitos, macrófagos) representan el componente efector crítico del sistema inmunológico innato.²¹

Respuesta inmune en la diabetes mellitus

En condiciones normales, el cuerpo cuenta con diversos mecanismos que instrumentan su protección contra agentes externos como bacterias, virus, toxinas, hongos y parásitos. Desafortunadamente el paciente con diabetes, producto de la hiperglicemia y el déficit de insulina, cuenta con una respuesta celular deteriorada.²²

Múltiples mecanismos parecen subyacer a este déficit inmunológico, entre ellos, son notorios la supresión de producción de citocinas, incapacidad para reclutar leucocitos, defectos en el reconocimiento de patógenos, inhibición del sistema de complemento y la funcionalidad de los anticuerpos así como la disfunción de múltiples componentes celulares.²²

Diabetes y cambios en linfocitos

Los linfocitos en los pacientes con diabetes muestran una captación reducida de timidina con un efecto de supresión de interleucinas cuando existe elevación de glucosa sanguínea, llegando inclusive a inhibir la proliferación de linfocitos periféricos, además se ha observado que en los linfocitos disminuye la capacidad para unirse a la insulina cuando se presenta un estado de hiperglucemia como consecuencia de una posible disminución de los receptores disponibles por célula.²³

Los linfocitos en un ambiente hiperglucémico tiene alteraciones del transporte de la Desoxi-D-glucosa y alteración de transportadores de glucosa, por lo que estos cambios en el metabolismo de los linfocitos tendrá repercusión en su función. La DM2 provoca que la apoptosis de linfocitos este aumentada con una reducción de linfocitos circulantes en sangre, y al no funcionar correctamente este mecanismo puede desencadenar resultados adversos.²³

Diabetes y cambios en neutrófilos

En pacientes con diabetes se ha documentado la presencia de anomalías de la fagocitosis y muerte de neutrófilos debido a un estado hiperglucémico, la fagocitosis defectuosa se debe a que existe una reacción entre la glucosa y las proteínas plásmicas relacionadas a la opsonización, ya que no solo hace frente a infecciones sino que puede ser importante en otras complicaciones de la diabetes ya que las células plasmáticas eliminan células dañadas o débiles y antígenos extraños. Los neutrófilos de pacientes con DM2 mal controlados producen mieloperoxidasa en niveles más altos, una enzima peróxido que se observa en las lesiones ateroscleróticas y aumento de especies reactivas de oxígeno, éste último provoca estrés oxidativo que contribuye a la inflamación.²³

La respuesta inmune anormal que se presenta en estado hiperglucémico da alteraciones en la respuesta celular y la función de los neutrófilos y linfocitos.²⁴ Las investigaciones para identificar los mecanismos del deterioro inmunológico han observado los siguientes hallazgos:

Las altas concentraciones de glucosa inhiben competitivamente la unión de oligosacáridos por la lectina de tipo C; tal unión es necesaria para muchas funciones del sistema inmunológico.²⁵

La hiperglucemia altera la opsonofagocitosis al desviar el fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina de la producción de superóxido hacia la vía del poliol dependiente de la aldosa reductasa.²⁵

Estudios han afirmado que el reclutamiento celular en situaciones de hiperglicemia está aumentado, y sugieren que la incapacidad para eliminar los agentes patógenos se debe a la disminución en la capacidad fagocitaria de las células inmunes, producto del estado hiperglucémico.²²

VIII. JUSTIFICACIÓN

La diabetes mellitus es una causa principal de morbimortalidad en México y a nivel mundial, la cual representa una deficiente calidad de vida, por lo que se ha buscado estudiar biomarcadores que se relacionen a la detección de un estado inflamatorio subclínico y asociarse a un pronóstico de la enfermedad. Por ello se ha elegido el estudio del índice neutrófilo linfocito al ser un biomarcador sistémico utilizado en determinadas escalas y que se relaciona a estados inflamatorios, como en el contexto de enfermedades cardiovasculares, cáncer, entre otros y, de cómo su empleo se utiliza como predictor de supervivencia; es necesario acercarse a realizar estudios sobre el índice neutrófilo linfocito y la diabetes, ya que se ha utilizado en asociaciones a la resistencia a la insulina y en relación con los valores de la hemoglobina glucosilada con resultados directamente proporcionales.

Es por ello que se requiere un estudio más amplio para detectar la influencia que dan los niveles de glucemia en los niveles plasmáticos de biomarcadores de la respuesta inmune en la población mexicana, para llegar a conclusiones más específicas de la variabilidad que se puede presentar, permitiendo la mejor utilización de este biomarcador en diferentes contextos clínicos, siendo un biomarcador simple y con factibilidad de acceso al disponer de una biometría hemática completa.

El presente estudio busca conocer la relación del índice neutrófilo linfocito y la glucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para evaluar el comportamiento del biomarcador sujeto a la glucemia central, comparar si existe diferencia significativa en pacientes sin control y con control de la glucemia, con el fin de hacer una evaluación del estado inflamatorio subclínico del paciente con diabetes en cualquier contexto clínico donde se requiera, así como valorar si el tiempo de evolución de la diabetes es significativa en los resultados que se obtengan, además dará pie a futuros estudios para que se considere el nivel de glucemia central al evaluarse este marcador en cualquier patología con interés de estudio.

IX. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes Mellitus tipo 2 prevalece como un problema de salud pública mundial. A nivel global se tiene una estimación de 592 millones de casos de diabetes para el 2035, lo que sería equivalente a 8.8% de la población.²⁶ La diabetes sigue siendo un problema de salud principal en México, la diabetes se encuentra como segunda causa de mortalidad con un 15.4% en la población mexicana, la prevalencia total de diabetes en México es de 13.7% siendo así el 68.2% de las personas diagnosticadas se presentan con un descontrol glucémico según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de medio camino 2016.²⁷

El inicio tardío de las complicaciones ha sido uno de los objetivos principales que se pretende en el paciente con DM2, debido a que se inician por un nivel elevado de glucemia persistente, y se espera que éstas ocurran tardíamente si se mantiene un control adecuado en niveles lo más cercano a lo fisiológico, ya que el 21.1% de las personas con diabetes presenta complicaciones microvasculares (neuropatía, retinopatía o nefropatía) y el 3.4% presenta complicaciones macrovasculares (infarto al miocardio o infarto cerebral) disminuyendo sus años de calidad de vida, con una media de aparición de complicaciones de 10 años de diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2.⁵ Todo ello derivado de un estado inflamatorio subclínico que afecta la respuesta adecuada del organismo ante cualquier lesión.

Los neutrófilos de pacientes con DM2 mal controlados producen mieloperoxidasa en niveles mas altos, una enzima peróxido que se observa en las lesiones ateroscleróticas y aumento de especies reactivas de oxígeno, éste último provoca estrés oxidativo que contribuye a la inflamación.²³ La respuesta inmune anormal que se presenta en estado hiperglucémico da alteraciones en la respuesta celular y la función de los neutrófilos y linfocitos.²⁴

El índice neutrófilo linfocito es un biomarcador al cual se le ha relacionado en diferentes estudios, a un estado inflamatorio, ejemplos de estos se tiene a la enfermedad renal crónica, cáncer, infecciones, lesiones celulares, la resistencia a la insulina, entre otros, con resultados adversos. El uso que ha logrado tener del índice neutrófilo linfocito en diferentes patologías,

da pie a que se necesite conocer más como interactúa con las fluctuaciones de glucosa del paciente con diabetes mediante valores de glucemia central, además tampoco se conoce si hay cambios significativos del biomarcador en ausencia de otras complicaciones que causen inflamación sistémica, ya que no se ha reconocido la importancia de este biomarcador en la evolución de la enfermedad.

Identificar la variabilidad relacionada a la glucosa sérica en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y las cifras del índice neutrófilo linfocito para asociar la relación de estos componentes en el paciente y si realmente hay una diferencia significativa entre un paciente con control de la diabetes mellitus, para considerar su utilización como marcador del control glucémico.

Por lo cual surge la siguiente pregunta.

¿Cuál es la relación del índice neutrófilo/linfocito y la glucemia en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2?

X. OBJETIVOS

Relacionar las cifras de la glucemia central de los pacientes con diabetes mellitus 2 con las cifras de el índice neutrófilo linfocito

Objetivos específicos

1. Calcular el índice neutrófilo/linfocito en el paciente con diabetes mellitus 2 mayores de 18 años de edad adscrita a la unidad de medicina familiar no. 80 Morelia.
2. Asociar el índice neutrófilo/linfocito con las cifras de glucosa central en ayuno
3. Correlacionar el índice neutrófilo/linfocito con los años de evolución de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2
4. Comparar el índice neutrófilo/linfocito entre un grupo con control glucémico vs grupo sin control glucémico

XI. HIPÓTESIS

A mayor cifra de glucemia de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mayor será la cifra del índice neutrófilo linfocito.

XII. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio

Tipo de estudio: Observacional, retrospectivo y longitudinal

Lugar y tiempo

En la Unidad de medicina familiar no. 80 del 2021 al 2023

Población de estudio

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 adscritos a la unidad de medicina familiar no. 80 Morelia

Tamaño de la muestra

El método de muestreo a utilizar es muestreo no probabilístico intencional o de conveniencia.

Mediante la siguiente fórmula de muestreo para población finita:

$$n = \frac{N}{1 + Ne^2}$$

Donde:

n = es el tamaño de la muestra a obtener

N = población finita o número de casos

e = error de estimación que ésta en condiciones de aceptar

Se tiene como población finita total a $N = 41,072$ pacientes con diabetes mellitus tipo 2 adscritos a la unidad de medicina familiar no. 80 de morelia Michoacán que acudieron en el mes abril 2021 según el censo actual.

Se utiliza el 10% (0.10) como error de estimación que se está dispuesto a tolerar, en error de muestreo entre revisar 41,072 expedientes y el tamaño que arroje la fórmula de cálculo.

Al sustituir la $n = \frac{N}{1 + Ne^2}$ fórmula queda:

$$n = \frac{41072}{1 + 41072 (0.10)^2}$$

El tamaño de la muestra es igual a 41,072 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 adscritos a la unidad de medicina familiar no. 80 que acudieron en el mes de abril 2021 dividida entre 1 + 41,072 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 adscritos a la unidad de medicina familiar no. 80 que acudieron en el mes de abril 2021 multiplicado por 0.10 al cuadrado que es el valor de error de estimación utilizado.

$$n = \frac{41072}{1 + 41072 (0.01)}$$

Se eleva al cuadrado 0.10 que es el error de estimación, dando como resultado 0.01

$$n = \frac{41072}{1 + 410}$$

Se multiplica el total de la población finita que es 41,072 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 adscritos a la unidad de medicina familiar no. 80 que acudieron en el mes de abril 2021 por 0.01 que es el valor de error de estimación utilizado, dando como resultado 410.72 el cual se redondea a 410.

A continuación, se suma la variable constante que es 1 a 410 que fue el resultados de la multiplicación de la población finita de este caso 41,072 entre 0.01 que es el margen de error utilizado, dando como resultado 411.

$$n = \frac{41072}{411} = 99.93$$

Finalmente, se divide el censo total de población en estudio 41,072 entre 411, valor que arroja las operaciones anteriores, dando como resultado 99.93 como el tamaño de la muestra a estudiar, la cual se redondea a:

$$n = 100$$

n 100 es el tamaño de la muestra obtenida para su estudio.

N 41,072 es el total de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 según el censo de población adscritos a UMF 80 que acudieron en el mes de abril 2021.

e El error que estamos dispuestos a tolerar es de un 10% (0.10).

Criterios de selección

Inclusión:

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con 3 a 15 años de diagnóstico, edad mayor a 18 años y adscritos a la unidad de medicina familiar no. 80 Morelia.

No inclusión:

Pacientes con datos de infección clínica y/o laboratorio

Pacientes con diagnóstico de cáncer, artritis reumatoide, hipotiroidismo, anemia, enfermedad renal aguda y crónica.

Exclusión

Paciente que no cuente con al menos 2 estudios de laboratorio en su expediente clínico electrónico, que incluye biometría hemática completa y química sanguínea

Descripción de variables

Variable dependiente

1. Índice neutrófilo linfocito

Variable independiente

1. glucemia central en ayuno
2. diabetes mellitus tipo 2
3. años de diagnóstico con diabetes mellitus tipo 2
4. edad mayor a 18 años
5. sexo indistinto
6. población: adscrita a la unidad de medicina familiar no. 80 Morelia
7. tratamiento farmacológico
8. control glucémico

Cuadro de operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición
Indice neutrófilo linfocito	Se define como el recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento de linfocitos	Cociente de neutrófilos absolutos entre linfocitos absolutos	Cuantitativa continua	Celulas/mm ²
Glucosa central en ayuno	Es la medida de la glucosa libre extraída del plasma en una muestra venosa con ayuno de 8 horas.	El valor de la glucosa central con ayuno mínimo de 8 horas	Cuantitativa continua	mg/dL
Diabetes mellitus tipo 2	Incapacidad del cuerpo para utilizar eficazmente la insulina ya sea por alteración en la síntesis o por defecto en la acción.	Paciente que cuenta con diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2	Cualitativa dicotómica	Con diagnóstico Sin diagnóstico
Tiempo de diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2	Número de años conocido con diabetes mellitus tipo 2	Pacientes con 3 a 15 años de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2	Cuantitativa nominal	Años de diagnóstico
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Mayores de 18 años	Cuantitativa discreta	Edad en años
Sexo	Condición orgánica que distingue masculino y femenino.	Seleccionar hombre y mujer	Cualitativa dicotómica	Hombre Mujer
Tratamiento farmacológico	Cualquier sustancia, diferente de los alimentos, que se usa para prevenir, diagnosticar, tratar o aliviar los síntomas de una enfermedad.	Tratamiento farmacológico que se administra al paciente para normalizar glucemia: 1. Insulina	Cualitativa dicotómica	-Insulina -hipoglucemiantes orales

		2. Hipoglucemiantes orales		
Control glucémico	HbA1c <7%. Glucosa preprandial de 80 a 130 mg/dL. Glucosa postprandial >2 horas <180 mg/dL	De acuerdo a la American Diabetes Association 2021: Control glucémico: Glucosa preprandial de 80 a 130 mg/dL Sin control glucémico: glucosa preprandial <80 y >130 mg/dL	Cualitativa dicotómica	Si: con control No: sin control

Descripción operativa del trabajo

Previa autorización por un comité de investigación 1602 del Hospital General Regional no. 1 y el comité de ética en investigación 16028, así como previa autorización del director de la Unidad de medicina familiar no. 80, se procedió a la revisión de los expedientes clínicos electrónicos en el sistema SIMF de los pacientes que reúnan los criterios de selección, se realizó en el aula de médicos residentes de la unidad de medicina familiar No. 80 utilizando el equipo de cómputo que se encuentra disponible.

Se recolectó la edad, sexo, años de diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2, tratamiento farmacológico. Posteriormente identificamos a los pacientes, se revisaron los estudios de laboratorio los cuales son biometría hemática completa y química sanguínea, en el sistema Pasteur.

Para calcular el INR, se obtuvo el cociente entre el valor absoluto de los neutrofilos y el valor absoluto de los linfocitos del hemograma. Posteriormente se realizó la búsqueda de estos mismo parámetros 3 años anteriores, los cuales se vaciarón en una base de datos utilizando el programa SPSS versión 23.0 para Windows y se llevó a cabo a cargo de la residente de medicina familiar.

Análisis estadístico

Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para estimar la normalidad de la distribución de los datos. Los datos numéricos continuos se expresarán en promedio \pm desviación estándar. Los datos categóricos se reportaron en porcentaje (%). Se realizó prueba t de Student para muestras independientes para la comparación de las variables entre los grupos con control glucémico y sin control glucémico. Se realizó la correlación de Pearson para determinar la asociación entre las variables numéricas continuas.

Se estableció diferencia estadística significativa con P valor < 0.05 .

Los datos se analizarán en el programa computacional SPSS versión 23.0 para Windows.

Consideraciones éticas

El presente estudio de investigación se llevó a cabo en base a los lineamientos internacionales estipulados en la declaración de Helsinki en 1975, así como en la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud que velan por las buenas prácticas en la investigación clínica teniendo como principio básico cuidar de la dignidad humana y los derechos fundamentales de todo ser humano. En este trabajo de investigación se tomaron en cuenta los principios éticos normados, respetando el derecho de autonomía, privacidad y beneficio de los pacientes incluidos.

Antes de llevar a cabo la investigación se solicitará autorización por escrito a la Unidad de Medicina Familiar no. 80 Morelia del Instituto Mexicano del Seguro Social para tener acceso a los expedientes clínicos y resultados de laboratorio clínico de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del proyecto de investigación.

Esta investigación se clasifica como sin riesgo, según lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, ya que solamente se utilizó la información contenida en el expediente clínico electrónico.

Por lo tanto, de acuerdo al tipo de investigación, no se requiere carta de consentimiento informado.

XIII. RECURSOS HUMANO, FÍSICOS Y FINANCIEROS

Recursos humanos

Dra. Elizabeth Sosa Alvarez. Médico Residente de Medicina Familiar, quien curso el seminario de investigación I y será responsable de la revisión de expedientes.

Dra. Anel Gómez García. Doctora en ciencias, asesora metodológica de la investigación.

Dr. Cleto Alvarez Aguilar. Médico Familiar, colaborador clínico de la investigación.

Recursos físicos

Unidad de Medicina Familiar No. 80

Equipo de cómputo con acceso a los expedientes electrónicos y al sistema Pasteur del IMSS

Recursos materiales

Equipo de cómputo

Impresora

Papelería

Internet

Base de datos en sistema de cómputo

Formato de recolección de datos

Recursos financieros

Los gastos resultantes de la investigación serán cubiertos por el Instituto Mexicano del Seguro Social ya que son estudios de laboratorio con los que cuenta la unidad. El gasto de los recursos materiales será cubierto por el médico residente.

XIV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Marzo -Julio 2021	Agosto- Octubre 2021	Octubre 21- Abril 2022	Mayo - Oct 2022	Enero- agosto 2023	Agosto- septiem bre 2023	Octubr e 2023
Diseño del protocolo de investigación	X						
Evaluación por CEIS		X					
Revisión de expedientes			X				
Aplicación de instrumentos			X	X			
Análisis de resultados				X			
Redacción Resultados				X			
Redacción discusión y conclusiones				X			
Redacción Tesis terminada					X		
Manuscrito Publicación						X	
Difusión Foro						X	
Examen de Grado							X

XV. RESULTADOS

En el presente estudio longitudinal, se recolectó la información de 3 mediciones al inicio, a los 6 meses y al año de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Los resultados obtenidos se mencionan a continuación.

Tabla I. Edad promedio de la población en estudio y años de diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2

Edad (años)	Tiempo de diagnóstico
60.48±10.98	7.61±3.57

Respecto a la características de la población de estudio, como se observa en la tabla I, la edad promedio es de 60.48±10.98 años en cuanto al promedio de años de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 es de 7.61±3.57 (ver Tabla I). En la figura 1, se observa que el sexo predominante es el femenino con un 57% (n=57).

Tabla II. Características de la población en estudio de acuerdo a las 3 intervenciones

Características	*INL al inicio	INL a los 6 meses	INL al año	
Masculino		43	43	43
Femenino		57	57	57
Control glucémico	1.52±0.56	1.48±0.69	1.62±0.70	
Descontrol glucémico	1.32±0.53	1.59±0.72	1.37 ±0.55	

*INL: Índice neutrófilo linfocito

En la tabla II, se observa que a los 6 meses de seguimiento la relación que guarda el índice neutrófilo linfocito con el descontrol glucémico, siendo un valor mayor en comparación a cuando se encuentra en control, es importante observar que en esta población los valores del INL no superan los 2 puntos.

Tabla III. Distribución de los componentes de la biometria hematica serie blanca, índice neutrófilo linfocito, glucosa central y creatinina de la población en estudio.

	2020	2021	2022
Hemoglobina	15.01 ± 1.48	14.88 ± 1.36	14.67 ± 1.70
Leucocitos	7.62 ± 1.36	7.63 ± 1.41	7.34 ± 1.51
Linfocitos	2.86 ± 0.78	2.75 ± 0.79	2.69 ± 0.64
Monocitos	0.59 ± 0.13	0.59 ± 0.15	0.55 ± 0.14
Eosinófilos	0.22 ± 0.16	0.21 ± 0.12	0.18 ± 0.11
Basófilos	0.22 ± 1.36	0.04 ± 0.01	0.04 ± 0.01
Neutrófilos	3.75 ± 1.18	3.95 ± 1.12	3.81 ± 1.32
INL	1.39 ± 0.55	1.56 ± 0.71	1.48 ± 0.63
Glucosa	159.34 ± 55.69	165.93 ± 62.28	168.73 ± 82.43
Creatinina	0.70 ± 0.18	0.75 ± 0.18	0.76 ± 0.18

En la tabla III, se muestra el comportamiento de los valores de la biometria hematica, índice neutrófilo linfocito, glucosa central y creatinina del 2020 al 2022. Los valores de glucosa sérica se encontrarán en descontrol de la mayoría de la población en las 3 mediciones realizadas.

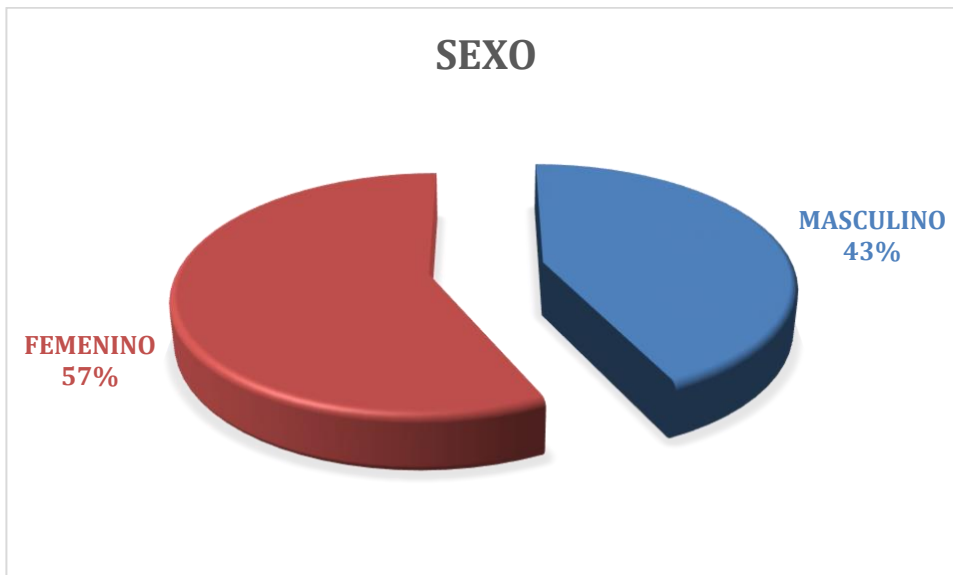


Figura 1. Distribución de acuerdo al sexo (n=100)

Utilizando la correlación de Pearson entre el índice neutrófilo linfocito con la glucosa sérica al inicio, a los 6 meses y al año de seguimiento no se encontró asociación entre el índice neutrófilo linfocito y la glucemia sérica, al inicio del estudio ($r=-0.237$, $P=0.059$) al año de seguimiento ($r=-0.158$, $P=0.191$).

Por lo que en la figura 2, se observa que no hubo relación entre el índice neutrófilo linfocito y la glucosa sérica al inicio del seguimiento ($r=-0.237$, $P=0.059$), donde además se observa que las cifras del INL tienden a disminuir con respecto a cifras elevadas de glucosa.

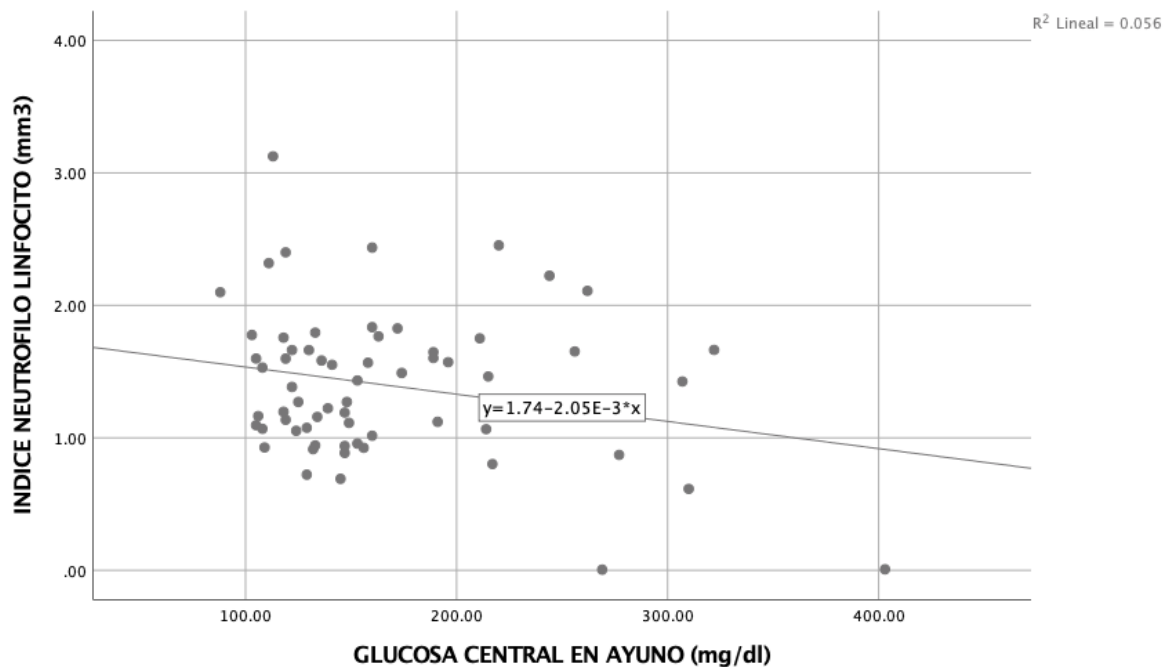


Figura 2. correlación del índice neutrófilo linfocito y la glucosa sérica al inicio

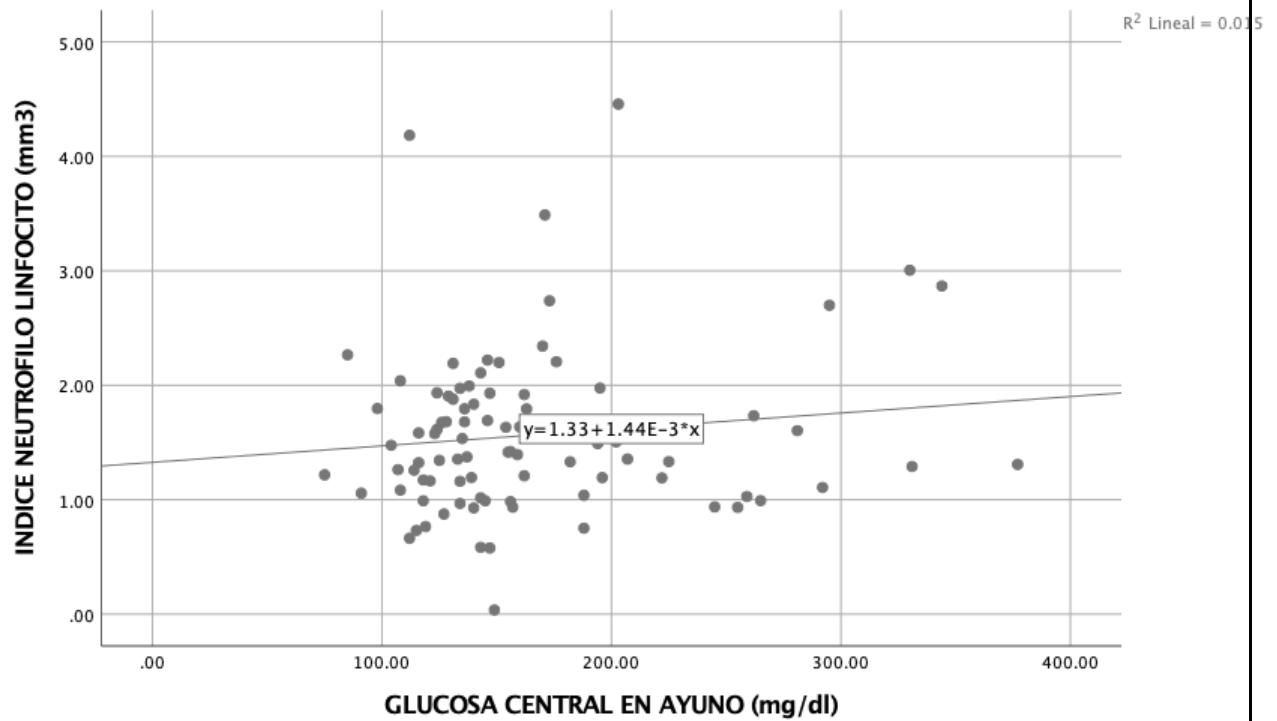


Figura 3. Correlación del índice neutrófilo linfocito y la glucosa sérica a los 6 meses de seguimiento

En la figura 3, se observa a los 6 meses de seguimiento que a mayor cifras de glucosa tiende a aumentar el valor del INL($r=0.122$, $P=0.262$), contrario a lo encontrado al inicio del seguimiento.

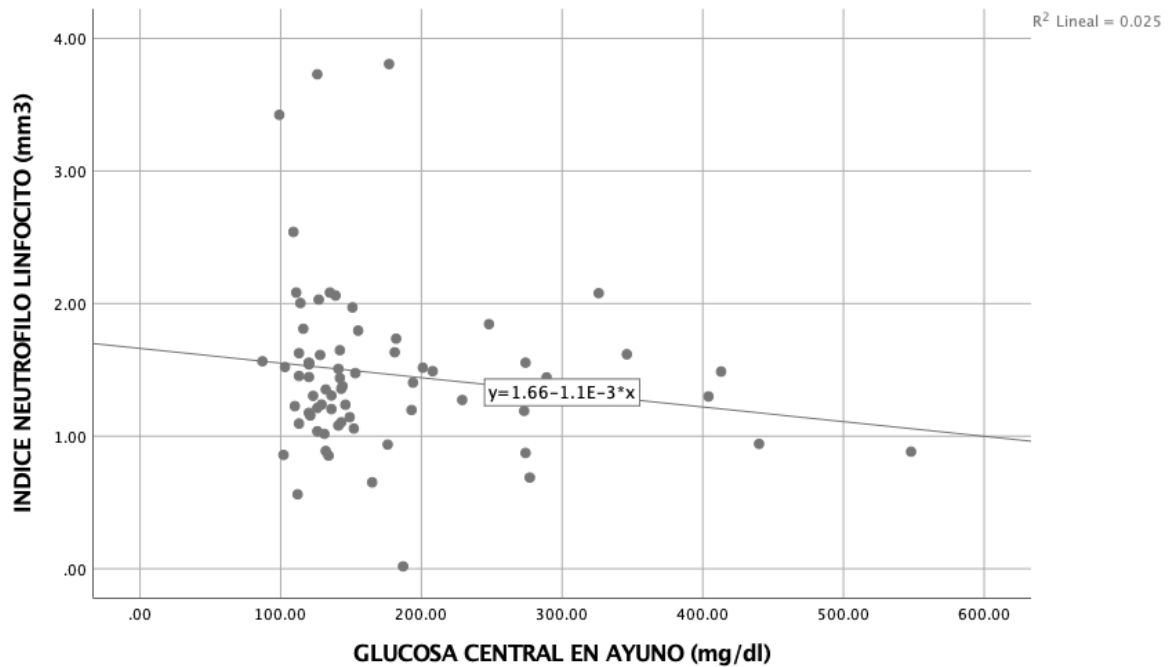


Figura 4. Correlación del índice neutrófilo linfocito y la glucosa sérica al año de seguimiento

Al año de seguimiento se puede observar que como al inicio tiende a disminuir el valor del índice neutrófilo linfocito, el valor de p no es significativo en los resultados obtenidos, ($r = -0.158$, $P = 0.191$), (figura 4).

En las figuras 5, 6 y 7, Los resultados obtenidos respecto a la correlación entre el índice neutrófilo linfocito al inicio, a los 6 meses y al año de seguimiento con la evolución de la diabetes mellitus tipo 2.

En la figura 5, se observa que el valor del INL tiende en aumentar su valor a mayor evolución de la diabetes mellitus en cuanto a los años, aunque los resultados no fueron significativos con p valor de 0.56.

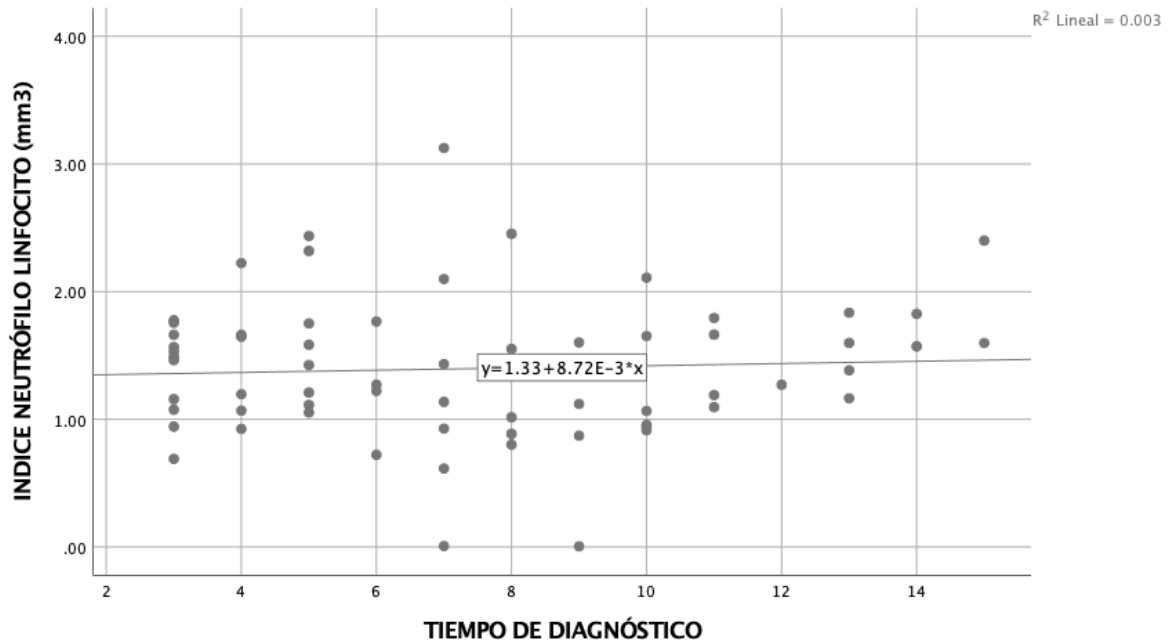


Figura 5. Correlación entre el índice neutrófilo linfocito y el tiempo de diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 al inicio del seguimiento

En la figura 6, se observa que la correlación del INL con la evolución de la enfermedad a los 6 meses de seguimiento, tiende a disminuir los valores del INL ($p=-0.087$).

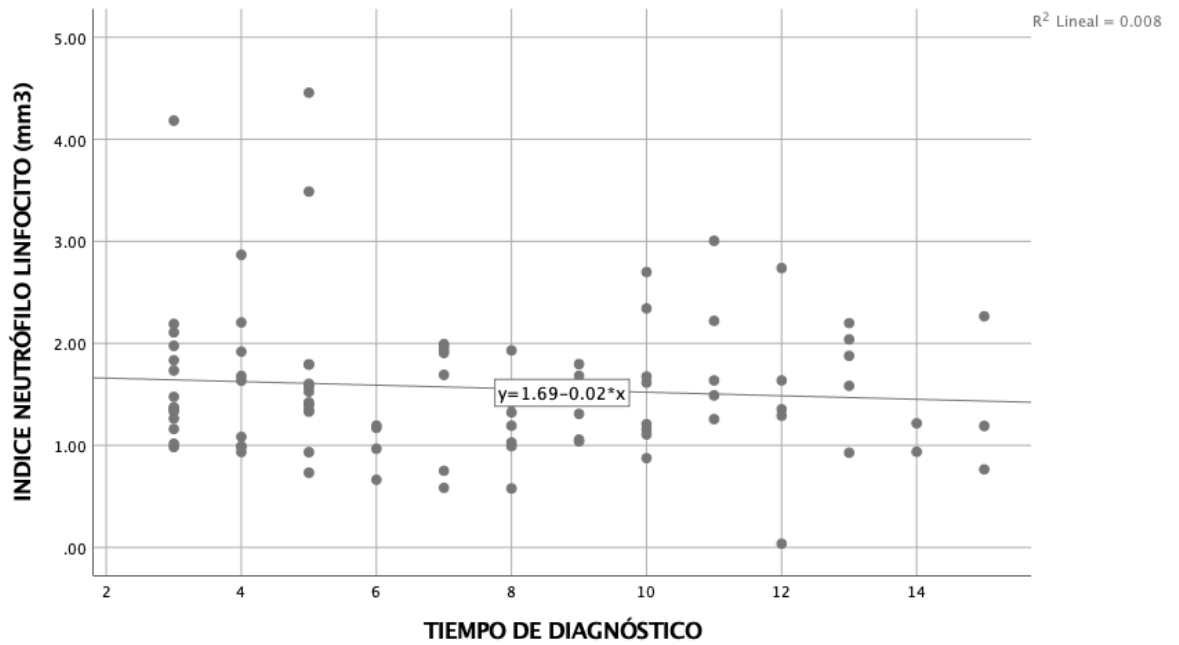


Figura 6. Correlación entre el índice neutrófilo linfocito y el tiempo de diagnóstico de la diabetes mellitus a los 6 meses de seguimiento

En la figura 7, se observa que la correlación del INL con el tiempo de evolución de la DM2, la cual es similar al año de seguimiento con la segunda medición pero sin tener un valor de p significativo ($p = -0.145$).

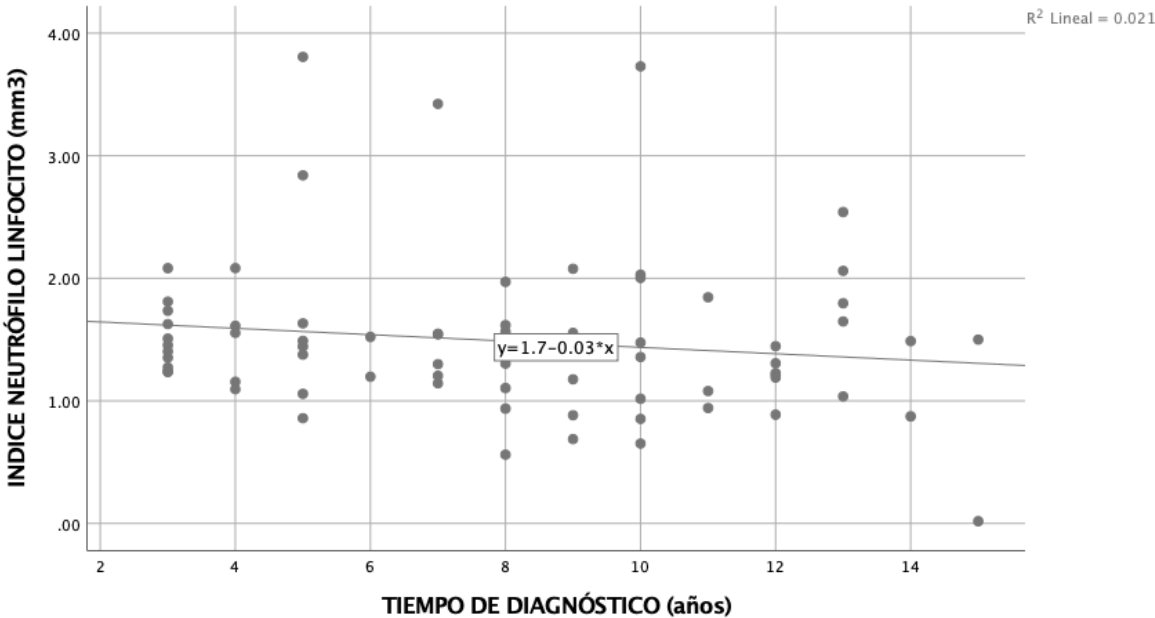


Figura 7. Correlación entre el índice neutrófilo linfocito y el tiempo de diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 al año de seguimiento

Se realizó prueba t de Student para comparar el índice neutrófilo linfocito entre un grupo con control y sin control glucémico y no se encontraron diferencias entre ambos grupos, al inicio, a los 6 meses y al año de seguimiento (Figura 8).

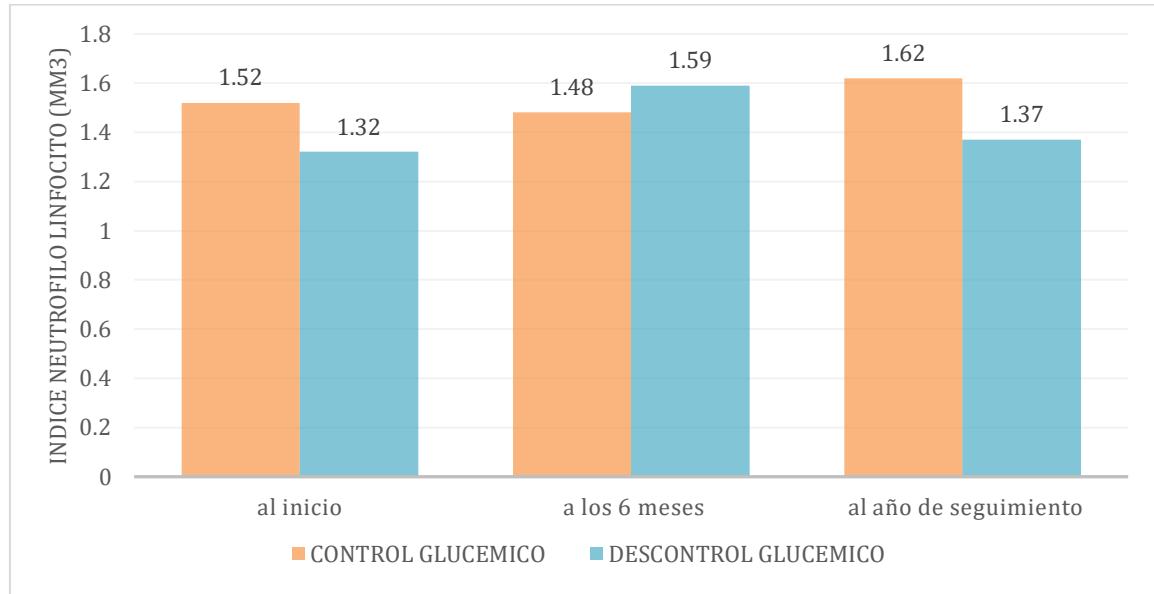


Figura 8. Índice neutrófilo linfocito en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en control y descontrol glucémico

XVI. DISCUSIÓN

El estudio tuvo el objetivo de identificar la relación del índice neutrófilo linfocito (INL) y la glucosa sérica en pacientes con la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y para considerar la utilización del índice neutrófilo linfocito como nuevo marcador de control glucémico en pacientes con DM2.

En este estudio se encontró que en 100 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 de la UMF 80 del IMSS en Morelia, Michoacán, la relación entre el índice neutrófilo linfocito y la glucosa sérica no fue significativa durante las tres mediciones contrario a los resultados de Duman y cols.,²⁰ estudio retrospectivo de casos y controles de 110 pacientes, donde se obtuvo una relación significativamente estadística de la relación del índice neutrófilo linfocito y la glucosa sérica entre un grupo con diabetes mellitus tipo 2 y un grupo control de pacientes sanos, al igual que Cheng y cols.,²⁸ estudio donde se incluyó 291 pacientes con diabetes secundaria a los trastornos pancreáticos exocrinos y se encontró que hay relación estadísticamente significativa entre los valores del INL y los pacientes con diabetes en comparación a los que no padecen diabetes, además Wang y cols.,²⁹ realizaron un estudio donde se relacionó el INL en pacientes con hiperglucemia durante el embarazo y se encontró que hay relación entre niveles elevados (>4.394) del INL y mal pronóstico, por lo que la asociación del INL a la inflamación de bajo grado de evolución crónica no se descarta aunque en este estudio no hubo resultados similares a los demás autores.

La comparación del índice neutrófilo linfocito y la relación que hay entre los años de evolución de los pacientes con diabetes mellitus al inicio, a los 6 meses y al año de seguimiento, no se encontró resultados significativos, aunque se observó que a los 6 meses y al año de seguimiento hay una tendencia hacia la disminución de los valores del INL, Wang y cols.²⁹ comparó el INL y su relación a las probabilidades de complicaciones de la diabetes mellitus las cuales mostraron un aumento de hasta un 150% las probabilidades, las cuales se presentan con más de 5 años de mal control de la enfermedad, otros estudios han relacionado la edad del paciente con la relación de índice neutrófilo linfocito, según Li y cols.,³⁰ se

identificó en una población sana de 3262 participantes donde a mayor edad se tiene un valor más alto del INL, y se relaciona a los resultados de Duman y cols.,²⁰ en el cual el INL se elevó en el envejecimiento de personas sanas por lo cual es importante considerar este aspecto en el presente estudio.

Duman y cols.,²⁰ compararon la relación del índice neutrófilo linfocito en pacientes sanos y con diabetes encontrando que está elevado en pacientes con diabetes contra el grupo control, contrastando con el presente estudio ya que no hubo una relación significativamente estadística entre ambos grupos, solo se observó que en dos mediciones al inicio y al año de seguimiento el grupo con control glucémico presentó cifras elevadas del índice neutrófilo linfocito en comparación con el grupo en descontrol glucémico, es importante mencionar que en el estudio de Chen y cols.,²⁸ se encontró que los niveles del índice neutrófilo linfocito está elevada en comparación al grupo de pacientes sin diagnóstico de diabetes, otro estudio de Karakaya y cols.,³¹ comparó pacientes con resistencia a la insulina y sin ésta y se encontró que el INL se eleva cuando esta presente la resistencia a la insulina.

Por lo que estos autores han observado en los estudios realizados la asociación del INL y la enfermedad inflamatoria como la diabetes,^{20,28,31} ya que no han realizado un estudio longitudinal para comparar los primeros resultados y los resultados del seguimiento, como en el presente estudio.

Es necesario mencionar que dentro de los limitantes en el presente estudio es que la población de pacientes con control glucémico es menor en comparación a la cantidad de pacientes con descontrol glucémico, además que la mayoría de pacientes tienen como comorbilidad la hipertensión arterial sistémica, el expediente clínico estuvo con inconsistencias debido a que no cuentan con estudios correspondientes para el seguimiento de pacientes diabéticos según lo marca la guía de práctica clínica.

XVII. CONCLUSIONES

En el presente estudio no se encontró asociación entre el índice neutrófilo linfocito y la glucosa sérica de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Con los resultados obtenidos no es posible considerar la utilización de este marcador inflamatorio como otro evaluador del control glucémico en la diabetes mellitus, siendo una de las mayores limitantes la obtención de una muestra mayor dadas las deficiencias en cuanto al seguimiento y control del paciente con diabetes mellitus según marcan las guías de práctica clínica.

XVIII. RECOMENDACIONES

Dada la limitante de obtención de datos dentro de los expedientes clínicos de cada paciente con diagnóstico de diabetes mellitus que se encuentra en seguimiento, se recomienda se soliciten los estudios dentro de la institución según marcan las guías nacionales para tener un récord de estudios de laboratorio en su expediente clínico y se pueda evaluar en estudios posteriores.

XIX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



1. Reyes FA, Pérez ML, Alfonso E, Ramírez M, Jiménez Y. Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. [Internet]. 2016 [citado 2021 Mar 27]; 20 (1): 98-121.
2. Vintimilla PF, Giler YO, Motoche KE, Ortega JJ. Diabetes Mellitus Tipo 2: Incidencias, Complicaciones y Tratamientos Actuales. RECIMUNDO [Internet]. 29ene.2019 [citado 27mar.2021];3(1):26-27.
3. Mendoza MÁ, Padrón A, Cossío PE, Soria M. Prevalencia mundial de la diabetes mellitus tipo 2 y su relación con el índice de desarrollo humano. Rev Panam Salud Publica. 2017 Nov ;30(41):e103.
4. Zheng Y, Ley S, Hu F. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Nat Rev Endocrinol. 2018;14:88-98
5. Basto A, Barrientos T, Rojas R, et al. Prevalencia de diabetes y descontrol glucémico en México: resultados de la Ensanut 2016. salud publica mex. 2020; 62(1): 50-59.
6. Barba JR. México y el reto de las enfermedades crónicas no transmisibles. El laboratorio también juega un papel importante . Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2018;65(1):4-17.
7. F. Gómez C. Abreu X. Cos R. Gómez-Huelgas, ¿Cuándo empieza la diabetes? Detección e intervención tempranas en diabetes mellitus tipo 2. Revista Clínica Española. 2020; 5(220):305-314.
8. Gutierrez GD, Gromada J, Sussel L. Heterogeneity of the pancreatic beta cell. Front genet. 2017;8(22):1-9.
9. Mera RR, et al. Aspectos generales sobre la diabetes: fisiopatología y tratamiento. Revista Cubana de Endocrinología. 2021;32(1):e267.
10. Barcias A. J. Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Revista Médica Endocrino Colombia.2015;10:18-21.
11. Ramos R. El proceso inmunoinflamatorio en la diabetes mellitus tipo 2. Archivos latinoamericanos de nutrición. 2015; 65(1):139
12. Copca DV, et al. Relación entre síndrome metabólico e índice neutrófilo/linfocito. Med Int Méx. 2017;33(2):195-203.

13. Sefil F, Ulutas, KT, Dokuyucu R, Sumbul AT, Yengil E, Yagiz AE, Gokce C. Investigation of neutrophil lymphocyte ratio and blood glucose regulation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of International Medical Research*. 2014; 2(42): 581-588.
14. Gutiérrez C, Roura A, Olivares JA. Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una Actualización. *Gac Med Mex*. 2017;153:214-28.
15. McCulloch D, Robertson RP. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (accedido el 1 de abril de 2021).
16. Inzucchi S, Lupsa B. Clinical presentation, diagnosis, and initial evaluation of diabetes mellitus in adults. En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.
17. *Diabetes Care*. ADA. 2021 Jan; 44(Supplement 1): S15-S33.
18. Fonseca GT, et al. Distribución del índice neutrófilo/linfocito en diferentes fenotipos metabólicos de obesidad. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr*. 2018;1:13-20.
19. Ghelfi AM, et al. Utilidad del índice neutrófilo/linfocito y del índice polimorfonuclear/monomorfonuclear, en la predicción de preeclampsia. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2018; 2(36): 63-69.
20. Duman TT, Aktas G, Atak BM, Kocak MZ, Erkus E, Savli H. Neutrophil to lymphocyte ratio as an indicative of diabetic control level in type 2 diabetes mellitus. *African health sciences*, 2019; 19(1): 1602-1606.
21. Johnston RB. An overview of the innate immune system. En: UpToDate, Post TW
22. Inca D, Zurita E, Idrovo P, Navas L, Tixi L, Réndon J, Saquipay h, Ostaiza I. impacto de la diabetes en la respuesta inmune al SARS-CoV-2. *Revdabetes*. 2020; 1(12): 44-48.
23. Szablewski L, Sulima A. The structural and functional changes of blood cells and molecular components in diabetes mellitus. *Biological chemistry*. 2017;398(4):411-423.
24. Méndez P, Jordán G, Moreno K, Cortez J, Vázquez M, Ochoa R, Quinatoa G, Pérez C. Immune dysregulation in diabetic patients with COVID-19. 2020; 1(12): 22-27.

25. Weintrob AC. Susceptibility to infections in persons with diabetes mellitus. En: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. 2020. (accedido el 1 de abril de 2021).
26. Instituto Nacional de Estadística y Geografía – INEGI. [en línea]. México: Dirección General de Estadísticas de Gobierno, Seguridad Pública y Justicia – DGEGSPJ; 2015.[fecha de acceso 15 de marzo 2021] URL disponible en: <http://fmdiabetes.org/principales-causas-mortalidad-mexico-2/>
27. Rojas R, Basto A, Aguilar CA, Zárata E, Villalpando S, Barrientos T. Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México. Salud pública Méx [revista en la Internet]. 2018 Jun[citado 2021 Mar 18];60(3):224-232. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-363420180003000003&lng=es. <https://doi.org/10.21149/8566>.
28. Chen G, Tan C, Liu X, Chen Y. Association Between the Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio and Diabetes Secondary to Exocrine Pancreatic Disorders. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Jul 22;13:957129.
29. Wang J, Zhu QW, Cheng XY, Sha CX, Cui YB. Clinical significance of neutrophil-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio in women with hyperglycemia. Postgrad Med. 2020;132(8):702-708.
30. Li J, Chen Q, Luo X, Hong J, Pan K, Lin X, Liu X, Zhou L, Wang H, Xu Y, Li H, Duan C. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Positively Correlates to Age in Healthy Population. J Clin Lab Anal. 2015 Nov;29(6):437-43.
31. Karakaya S, Altay M, Kaplan Efe F, Karadağ İ, Ünsal O, Bulur O, Eser M, Taner Ertuğrul D. The neutrophil-lymphocyte ratio and its relationship with insulin resistance in obesity. Turk J Med Sci. 2019 Feb 11;49(1):245-248.

XX. ANEXOS

Anexo 1. Dictamen de autorización del proyecto



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 1602.
H GRAL REGIONAL NUM 1

Registro COPEPRIS 17 CI 16 032 019
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 16 CEI 082 3817883

FECHA Viernes, 27 de agosto de 2021

Dra. Anel Gómez García

PRESENTE


Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **RELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO Y LA GLUCEMIA EN LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional
R-2021-1602-024

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Jose guadalupe rodriguez vargas
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1602



Anexo 2. carta de no inconveniente



GOBIERNO DE
MÉXICO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN MICHOACÁN
Unidad de Medicina Familiar No. 80
Coordinación de Educación e Investigación



Morelia Michoacán a 28 de mayo de 2021

Oficio:


Carta de no inconveniente

Dra Anel Gómez García
Director CIBIMI

Por medio de la presente, en respuesta a su petición por oficio, le hago de su conocimiento que la Dra Elizabeth Sosa Alvarez, Médico residente de Medicina Familiar quien esta participando con el trabajo de tesis titulado "Relación entre el indice neutrófilo linfocito y la glucemia en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2", tiene la autorización para llevar a cabo la revisión de los expedientes de esta Unidad Médica.

Debo recordar que se debe respetar la confidencialidad de los datos de los pacientes.

ATENTAMENTE


Dra Sara Elena Santillán Carrasco
Directora de la UMF 80

Unidad de Medicina Familiar No. 80. Av. Madero 1200, Col. Centro, C.P. 58000, Morelia, Michoacán, Tel. (443) 3122260, Ext. 31407

www.imss.gob.mx



Anexo 3. instrumento de recoleccion de datos

Datos generales	
Nombre del paciente	
Número de seguridad social	
Edad	
Sexo	

Biometría hemática	2020		2021		2022	
Hemoglobina						
Linfocitos						
Monocitos						
Eosinofilos						
Basofilos						
Neutrofilos						
Glucemia central						
Creatinina						
Tratamiento farmacológico						
Control glucémico						
Años de diagnóstico						