



UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE MEDICINA

TESIS

“Índice neutrófilo-linfocito como predictor de cicatrización de heridas en pacientes con pie diabético en el hospital Iees Babahoyo durante el periodo 2018-2019”

AUTOR:

Julio Brito Bayas

TUTOR:

Dr. Luis Chantong Villacres

ÍNDICE DE CONTENIDO

CAPÍTULO I- Anteproyecto

- 1.1 Antecedentes
- 1.2 Planteamiento del problema
- 1.3 Justificación
- 1.4 Objetivos
 - 1.4.1 Objetivo General
 - 1.4.2 Objetivos Específicos

CAPÍTULO II – Marco teórico

- 2.1 Clasificación
 - 2.1.1 Diabetes Mellitus tipo II - Epidemiología
 - 2.1.2 Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2
 - 2.1.3 Tipos de heridas
 - 2.1.4 Papel de los neutrófilos y linfocitos en el proceso de cicatrización
 - 2.1.5 Diabetes mellitus y procesos de cicatrización
 - 2.1.6 Biomarcadores
 - 2.1.7 El índice neutrófilo/linfocito como biomarcador

CAPÍTULO III – Metodología

- 3.1 Tipo de estudio
- 3.2 Localización
- 3.3 Período de estudio
- 3.4 Población y muestra
 - 3.4.1 Población
 - 3.4.2 Muestra
- 3.5 Criterios de inclusión y exclusión
 - 3.5.1 Criterios de inclusión

3.5.2 Criterios de exclusión

3.6 Análisis de datos

3.7 Aspectos éticos y legales

3.8 Presupuesto

3.8.1 Recursos humanos

3.8.2 Recursos materiales

3.8.3 Recursos institucionales

3.9 Operacionalización de Variables

3.10 Cronograma

CAPÍTULO IV- Análisis de resultados

4.1 Resultados

4.2 Discusión

CAPITULO V

5.1 Conclusiones y recomendaciones

5.2 Bibliografía

Anexo 1. Hoja de Recolección de datos

CAPÍTULO I

1.1 Antecedentes científicos

La enfermedad crónica diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una de las patologías más prevalentes en el mundo. Se considera como una de las que mayor impacto tiene sobre la calidad de vida de la población mundial y constituye un verdadero problema de salud. Se define como un síndrome heterogéneo originado por la interacción genético-ambiental y caracterizada por una hiperglicemia crónica, como consecuencia de una deficiencia en la secreción o acción de la insulina; se asocia con frecuencia a la obesidad (1).

Durante varias décadas, se tomó en cuenta como una enfermedad intrascendente, por sus manifestaciones clínicas asintomáticas, empezando por su tríada clásica: polidipsia, polifagia y poliuria que son expresiones clínicas tardías del desequilibrio metabólico del paciente diabético (2). Se estima que 62 millones de personas en el continente americano padecen DM2. Este número se ha triplicado en la región desde 1980. Según el Atlas de la Diabetes el número de personas con esta enfermedad alcanzará los 109 millones en 2040 (3).

En la actualidad, existen criterios internacionales evaluados y aceptados de expertos de los organismos líderes en salud, particularmente la Asociación Americana de Diabetes (ADA), la Federación Internacional de Diabetes (FID), la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), entre otras, para el diagnóstico de DM2, sin embargo, un número elevado de pacientes se diagnostican en fases avanzadas de la enfermedad (4, 5).

A medida que la enfermedad evoluciona, desencadena complicaciones agudas y crónicas. Dentro de las agudas se puede mencionar a la cetoacidosis y en las crónicas, el diapasón se abre, e incluye microvasculares (retinopatías y neuropatías) y macrovasculares (cardiopatía coronaria, enfermedades cerebrovasculares y vasculares periféricas). (6).

En las complicaciones microvasculares, se presentan cambios metabólicos y vasculares, los cuales incluyen el aumento del estrés oxidativo, acumulación de productos finales de glicosilación, activación de mecanismos pro inflamatorios e isquemia, entre otros. Todos ellos se interconectan para lesionar al endotelio vascular. También puede afectarse el sistema nervioso periférico, específicamente, todos los tipos de fibras nerviosas, lo que causa diversas manifestaciones clínicas como adormecimiento severo, parestesia o hiperestesia. A medida que progresa la enfermedad; los síntomas dolorosos van desapareciendo, por lo que el riesgo de presentar ulceración se eleva. También puede ser asintomática hasta en el 50% de los pacientes (7). En el momento que se presenta una lesión causada por una discontinuidad del epitelio; una

rotura de la superficie cutánea o mucosa, producida accidentalmente por traumatismos u otras agresiones a la piel o por un acto quirúrgico. Es el resultado de la acción brusca de un agente externo sobre una parte del organismo, superando la resistencia de los tejidos sobre los que incide (8).

Existen varias clasificaciones de las heridas, según el objeto o el mecanismo causante, estas pueden ser cortante o incisa, punzante, contusa, desgarro o por raspadura. Según la profundidad puede ser superficial o profunda, penetrante o perforante y según el riesgo de infección puede ser limpia, contaminada, sucia o infectada (8).

En el paciente diabético los niveles de glucosa son elevados. Con el tiempo, deteriora los nervios y vasos sanguíneos lo que implica que las partes distales no reciban suficiente sangre y oxígeno. Dado que dos de los riesgos de estos pacientes son la disminución de la sensibilidad y la mala circulación, esto puede derivar en la formación de una úlcera, algunas veces grave, que es la principal causa de una posible amputación (9).

Debido a las causas mencionadas anteriormente, una de las afecciones más frecuentes en pacientes de DM2 es el pie diabético. Este se define como la infección, ulceración y destrucción de los tejidos profundos, asociado con anomalías neurológicas (pérdida de la sensibilidad al dolor) y vasculopatía periférica de diversa gravedad en las extremidades inferiores. Lo anterior ocurre a partir de una herida aguda previa que evoluciona desfavorablemente y no se dirige a la curación (9).

La cicatrización de heridas se logra a través de cuatro fases con precisión y altamente programadas: hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación. Para que una herida cicatrice correctamente, deben producirse las cuatro fases en la secuencia adecuada y dentro de un tiempo determinado. En el caso del paciente diabético esta serie de eventos biológicos establecidos están alterados (9). La hiperglicemia está correlacionada al incremento de infecciones y alteraciones en el proceso de cicatrización normal. En el contexto de la población diabética, estos procesos se agravan al presentar como base alteraciones en la respuesta inflamatoria, disfunción microvasculares y mayor estrés oxidativo, factores que comprometen el flujo metabólico hacia los tejidos (10).

El riesgo de sufrir deterioro de la salud se expresa como la probabilidad de que un efecto no deseado ocurra como resultado de una exposición a una noxa, el cual puede ser evaluado a través del uso de biomarcadores. Los biomarcadores son parámetros biológicos que proporcionan información sobre el estado normal o patológico de un individuo o una población

y son utilizados para la comprensión de diferentes enfermedades en variados aspectos. Se han descrito otros marcadores de inflamación como las interleucinas 6, 8 y el factor de necrosis tumoral, sin embargo, existe poca información acerca del comportamiento de los coeficientes lipídicos, el índice aterogénico, la relación plaquetas/linfocitos, el índice monocitos/linfocitos y el índice neutrófilo/linfocito (INL) (2,12, 13).

Capristán (2020), en el Hospital Belén de Trujillo, realizó un estudio de tipo analítico, observacional, de casos y controles, retrospectivo. El objetivo del mismo fue determinar si el índice neutrófilo/linfocito es factor pronóstico de complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el Hospital Belén de Trujillo. La población de estudio estuvo constituida por 108 pacientes diabéticos y se dividieron en dos grupos. Como resultado se obtuvo que en un 61% de pacientes diabéticos tipo 2 con complicaciones microvasculares, la frecuencia del INL estuvo elevada. Sin embargo, solo en el 37% de pacientes diabéticos tipo 2 que no tuvieron complicaciones microvasculares, la frecuencia del INL constó elevado por lo que el INL elevado es factor pronóstico para complicaciones microvasculares en pacientes diabéticos tipo 2 (7).

Por otra parte, con el objetivo de determinar si el índice de neutrófilos/linfocitos y el índice de plaquetas/linfocitos son marcadores de amputación en pacientes con pie diabético, Torres (2017) efectuó un estudio retrospectivo, transversal en el que por muestreo aleatorio simple obtuvo una muestra 138 pacientes con diagnóstico de pie diabético. De los resultados obtenidos se pudo decir que el INL es un marcador de amputación en pacientes con pie diabético. Un $INL < 2.5$ es un factor protector y un $INL > 8.5$ es un factor de riesgo para amputaciones en pacientes con pie diabético (14).

El INL representa un marcador inflamatorio en diversas patologías. Es una combinación de dos marcadores; neutrófilos, que representan el mediador activo no específico que inicia la primera línea de defensa y linfocitos, que representan el componente regulador o protector de la inflamación (15) y se relaciona con el daño tisular media biomarcador predictivo do por distintos mecanismos, y considerablemente una opción potencial para monitorear el comportamiento de la restauración tisular (16).

1.2 Planteamiento del problema

Las heridas ocupan un porcentaje elevado en las demandas de los servicios de urgencias, tanto hospitalario como extra hospitalaria. Al servicio de medicina general del Hospital General del IEES de Babahoyo acuden una cantidad elevada de pacientes con diagnóstico confirmado

DM2, que padecen lesiones crónicas en miembro inferiores predominando el pie. Por lo que, una inadecuada evolución de dichas heridas puede ocasionar complicaciones como: ulceraciones, pie diabético, entre otras.

Investigaciones previas han manifestado al INL como predictor de la evolución del pie diabético. Se ha reportado que en pacientes con pie diabético el INL elevado es un predictor de amputación. De forma contraria, en presencia de un bajo INL la evolución es favorable hacia la cicatrización (7, 14).

No se ha encontrado asociación entre el INL y la cicatrización de lesiones en pacientes con diagnóstico de DM2. Es por la siguiente razón que esta investigación plantea el siguiente problema:

¿Cuál es el valor predictivo del índice neutrófilo/linfocito sobre el tiempo y calidad de la cicatrización de heridas en pacientes con pie diabético atendidos en el Hospital General del IEES de Babahoyo de enero 2018- enero 2019?

1.3 Justificación

Para el seguimiento de la evolución de heridas, existen pocas alternativas pronosticas, por lo que resulta prioritario la utilización de un indicador que permita un mejor criterio de manejo.

La aplicabilidad de los biomarcadores en distintas áreas médicas, permiten predecir la severidad de manifestaciones clínicas, factor pronóstico o predictivo de respuesta a la quimioterapia, determinación del daño tisular por isquemia, se asocia también como indicador de respuesta inflamatoria, disfunción endotelial, entre otros. Son pocos los estudios que han evaluado la asociación del INL con complicaciones microvasculares diabéticas (18).

El INL se considera superior comparado con otros parámetros de leucocitos, en su estabilidad, porque tiene una menor influencia por factores fisiológicos, patológicos y físicos (19) Por lo tanto, se le ha definido como un marcador inflamatorio esencial y potencial por su amplia disponibilidad, confiabilidad, bajo costo en relación con otros marcadores inflamatorios. Además puede ser fácilmente calculado a partir de un simple conteo sanguíneo, ya que son medidos con frecuencia en la biometría hemática realizada por los profesionales de la salud (16). El seguimiento terapéutico de las heridas en pacientes diabéticos se basa en signos clínicos que se observan durante el tratamiento y herramientas que miden las condiciones vasculares y tisulares, la mayoría de ellas representan un alto costo y son de difícil acceso (9).

Según datos del Ministerio de Salud y el instituto de estadísticas y censos aproximadamente el 50% de las amputaciones no traumáticas de miembros inferiores se atribuyen en su mayoría a pacientes diabéticos con inadecuado tratamiento. Muchas de las publicaciones consultadas para esta investigación se han enfocado en abordar los procesos de cicatrización y de valores predictivos del INL en las lesiones de pie diabético. Sin embargo, sería útil conocer cómo se comporta la asociación del INL con respecto a las cicatrizaciones en diferentes localizaciones anatómicas en los miembros inferiores (1).

El INL resalta como una opción terapéutica para el manejo de las heridas, permitiendo un adecuado seguimiento en el proceso de cicatrización con lo cual se podrían prevenir hasta el 40% de las complicaciones como necrosis, infección severa y amputación (18). Este estudio generará datos del INL en lesiones ubicadas de miembros inferiores en el paciente diabético, contribuyendo a tener una actitud terapéutica más acertada.

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo General

- Identificar en la muestra poblacional de estudio el valor de corte del índice neutrófilo/linfocito como predictor de cicatrización en pacientes con pie diabético.

1.4.2 Objetivos Específicos

- Identificar la eficacia del plan terapéutico sobre la cicatrización de herida en pacientes objeto de estudio.
- Evaluar el índice neutrófilo/linfocito y su aplicación como valor predictivo para la cicatrización de heridas en pacientes con pie diabético
- Relacionar la variación de los indicadores bioquímicos de compensación metabólica versus el índice neutrófilo/linfocito como predictor de cicatrización de heridas.

CAPÍTULO II

Marco Teórico

La Diabetes mellitus (DM) se ha convertido en una epidemia mundial que cada día se incrementa, en relación con el gran número de personas con sobrepeso, obesidad y la inactividad física (20). La prevalencia mundial de la diabetes en adultos se ha incrementado en

un 90 % aproximadamente, en comparación con las cifras del año 2000. En la actualidad se estima que 9,3 % de los adultos entre las edades de 20 a 79 años padecen la enfermedad, lo cual corresponde a nivel mundial a 463 millones de personas que cursan esta patología (4).

La DM es un desorden metabólico cuyo origen es multifactorial, caracterizado por hiperglucemia crónica con disturbios en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, que resulta de alteraciones en la secreción y/o en la acción de la insulina (21). Esta condición de hiperglucemia ocasiona complicaciones crónicas de tipo microvasculares, macrovasculares y/o neuropático que son comunes a todos los tipos de DM. Para diagnosticarla se usan criterios basados en la concentración plasmática basal de glucosa o en los resultados de la realización de pruebas de sobrecarga oral (22).

El perfil epidemiológico y clínico unido a los diferentes mecanismos etiopatogénicos, hace llegar al diagnóstico del tipo de enfermedad diabética. Este diagnóstico, en ocasiones, puede ser confirmado mediante marcadores inmunológicos u otras pruebas (22).

2.1 Clasificación

Actualmente existen dos clasificaciones principales. La primera, correspondiente a la OMS, sólo reconoce tres tipos de diabetes (tipo I, tipo II y gestacional) y la segunda, propuesta por la ADA en 1997, en la que, según su comité de expertos, los diferentes tipos de DM se clasifican en 4 grupos (23, 24).

- Diabetes tipo 1: generalmente es causada por la destrucción autoinmune de las células β provocando una deficiencia absoluta de insulina.
- Diabetes tipo 2: ocurre una pérdida progresiva de la secreción de insulina de las células β , asociada frecuentemente a una situación basal de resistencia a la insulina.
- Diabetes mellitus gestacional: solo se produce durante el embarazo y es diagnosticada en el segundo o tercer trimestre de la gestación.
- Otros tipos específicos de diabetes por otras causas: Síndromes de diabetes monogénica, enfermedades del páncreas exocrino y diabetes inducida por fármacos o productos químicos

2.1.1 Diabetes mellitus tipo 2. Epidemiología

La DM2 se puede considerar como uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, entre otras razones por su elevada prevalencia, su alto coste económico y el número de

complicaciones y muertes prematuras que provoca. Según la FDI, a finales de la década pasada aproximadamente el 6 % de la población mundial (425 millones de personas entre 20-79 años) eran diabéticos, estimando que el número de personas con esta enfermedad llegará a 629 millones, un incremento del 48 %, en el año 2045 (25).

En el año 2014, para la OMS, y para la región de las Américas, la prevalencia de hiperglucemia en ayunas fue del 9,3% en hombres y del 8,1% en mujeres, y los países con mayor prevalencia de DM en adultos 18 años fueron: Guyana, Surinam, Chile y Argentina. Se calcula, que, para las regiones de Sudamérica y Centroamérica, el aumento en el número de casos diagnosticados desde el año 2013 al 2035 sea del 59,8% (pasando de 24 a 38,5 millones). (26).

La desregulación metabólica asociada con la DM2 causa cambios fisiopatológicos secundarios en múltiples sistemas orgánicos que imponen una tremenda carga al individuo con diabetes y al sistema de salud. Con una incidencia creciente en todo el mundo, la DM2 será una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el futuro previsible (2).

2.1.2 Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2

El fenómeno inicial que conduce a la DM2 es la resistencia a la insulina (RI) que se produce por defectos en la señalización celular de dicha hormona en ciertos tejidos periféricos como hepático, muscular esquelético y adiposo, que se manifiesta en distintos grados. El aumento progresivo de la RI promueve la producción pancreática de insulina, como mecanismo compensatorio de la tendencia a la hiperglucemia en sangre. Esta hipersecreción insulínica termina provocando el fallo generalizado y apoptosis de la célula β -pancreática, así como hiperinsulinismo. Todo ello es consecuencia de la combinación de una serie de factores genéticos predisponentes sobre los que impactan distintos factores ambientales (estilo de vida occidental, dietas ricas en grasas y sedentarismo) como desencadenantes del proceso. Este deterioro continuo progresivo del control del metabolismo glucídico es la fase final, aunque no única, de la DM2 (25).

El riesgo de presentar una úlcera diabética es superior al de sufrir un infarto de miocardio; lo cual incrementa el riesgo de mortalidad por las complicaciones asociadas. Aproximadamente, el 7.2% de las personas con DM2 posee úlceras en los pies y 2% tiene antecedente de amputación. La neuropatía autonómica y las lesiones vasculares son unos de los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo del pie diabético, las cuales favorecen la disminución de la saturación de oxígeno en las extremidades. Estas ulceraciones pueden aparecer como consecuencia de diversos tipos de heridas agudas (27).

2.1.3 Tipos de heridas

Según Cortes 2013, las heridas se pueden clasificar según función de la complejidad, etiología, forma y contaminación de la herida. Ver tabla no.1 (28).

Las heridas agudas, a diferencia de las heridas crónicas, normalmente tienen un proceso de reparación ordenado, dinámico y escalonado, el cual finaliza con la restauración continua de la integridad de la piel. Sin embargo, hay elementos que pueden interferir en el proceso de cicatrización, entre ellos, padecer DM2 (28).

Tabla No.1 **Clasificación de tipos de heridas agudas** (8).

| Criterios | Tipos | Características |
|------------------------------------|-------------------------|---|
| Objeto o el mecanismo que causante | cortante o incisa | Se producen por objetos cortantes y/o bordes muy afilados. La longitud predomina sobre las otras dimensiones. Los bordes son limpios y suelen sangrar mucho. |
| | punzante | Es ocasionado por la acción de un cuerpo puntiagudo con forma más o menos cónica. Prevalece la profundidad sobre la extensión de la herida. |
| | contusa | El agente que la produce es romo. Conjuntamente, a la solución de continuidad propia de la herida, existe un grado más o menos importante de contusión lo que dificulta la reparación de la herida. |
| | desgarro | Se originan por tracción violenta sobre tejidos; suelen ser irregulares y con bordes despegados. |
| | raspadura | Las heridas abrasivas afectan a la epidermis y se producen por fricción. |
| Según la profundidad | superficial o simple | Afectan a la epidermis, sin interesar a elementos como vasos, nervios o tendones. Ejemplos: arañazos o desolladuras. |
| | profundas | Se desarrollan más allá del tejido subcutáneo afectando a piel, músculo o huesos donde la reconstrucción y regeneración se dificulta más. |
| | penetrante o perforante | Afecta a una cavidad natural del organismo, sin lesionar vísceras u órganos. |

| | | |
|------------------------------|-------------------|---|
| Según el riesgo de infección | limpia | Se considera dentro de esta categoría, si la herida es cerrada por primera intención, si tiene sistemas de drenaje o si son heridas incisionales operatorias que se realizan luego de trauma contuso. |
| | contaminada | Tiene un riesgo > 10% de probabilidad de infección, incluso con profilaxis antibiótica. Abordaje de tejidos inflamados con ausencia de pus. |
| | sucia o infectada | Retención de tejido desvitalizado. Aumenta el riesgo de infección a un 27%. |

Una herida se considera crónica cuando no sigue un proceso de reparación ordenado o el proceso de reparación que sigue no restaura la integridad anatómica y funcional, estableciéndose unos 30 días para diferenciar una herida aguda de una crónica. Por consiguiente, en seis semanas no ha culminado el proceso de cierre de la misma, la herida cicatriza por segunda intención, en un complejo proceso que elimina y reemplaza el tejido dañado (29).

Según Caicedo González y cola (2011), dentro de las heridas crónicas se distinguen las úlceras por presión, de extremidad inferior (arteriales, venosas y lesiones derivadas del pie diabético) y neoplásicas; así como algunas heridas agudas que pueden avanzar hacia una cronicidad por complicaciones, o bien por evolución tórpida debido a infección de la misma; diferenciando las heridas crónicas de las heridas agudas, quirúrgicas o traumáticas, porque estas últimas cicatrizan por primera intención entre 7 y 14 días (30). Estas heridas crónicas se caracterizan por (30):

- Úlceras por presión: lesión isquémica producida por la combinación de factores extrínsecos, siendo determinante la relación presión/tiempo. Se localiza en la piel y tejidos circundantes.
- Úlceras de extremidad inferior: se originan por una alteración de la circulación sanguínea venosa y arterial en las extremidades inferiores. Ocurre una pérdida de la integridad cutánea en la región anatómica comprendida entre la pierna y el pie.
- Úlceras neoplásicas: son originadas por el tumor primario o por metástasis y son lesiones cutáneas que aumentan progresivamente de tamaño dando lugar a una úlcera abierta que no cicatriza y destruye el tejido circundante.

En pacientes diabéticos, el riesgo de desarrollar úlcera a partir de una herida podría alcanzar hasta el 25%. Las lesiones tipo úlceras son complicaciones importantes de la diabetes. Las úlceras del pie diabético constituyen una de las causas más importantes para la hospitalización a largo plazo de pacientes diabéticos. Además, aproximadamente el 50% de las amputaciones no traumáticas de las extremidades inferiores se realizan en pacientes con diabetes (31).

2.1.4 Papel de los neutrófilos y linfocitos en el proceso de cicatrización

La cicatrización es un proceso biológico, dinámico, que incluye una serie de eventos morfológicos y fisiológicos con el objetivo de reparar los tejidos lesionados. En el proceso de cicatrización se identifican tres grandes etapas: vascular e inflamatorio, reparación y remodelación de la matriz extracelular y maduración de la cicatriz. En la primera fase, se forma un coágulo de fibrina en la herida y al mismo tiempo arriban células inflamatorias que garantizarán la limpieza del área tisular lesionada. La segunda fase comprende la reparación de los tejidos dérmico y epidérmico, lo cual conduce a la epitelización de la herida. La última fase es donde ocurre la formación de la cicatriz (32).

En la fase inflamatoria, entre otros factores, ocurre una vasoconstricción rápida, seguida posteriormente, de una vasodilatación que permite a las células circulantes su llegada al foco de la herida. Esta vasodilatación depende de numerosos factores, entre los que se encuentran la histamina, algunos derivados del complemento (C3a y C5a) y las prostaglandinas. Los neutrófilos y los monocitos son atraídos hacia la herida a través de diversos factores liberados por las plaquetas, los péptidos bacterianos, los del sistema de complemento y los productos de la degradación de la fibrina (32).

Los neutrófilos son los primeros leucocitos granulados que llegan a la herida. En dicha área, liberan enzimas proteolíticas como elastasas y colagenasas que favorecen la penetración de las células en ella. Por consiguiente, garantizan la limpieza de las lesiones y ejercen una acción local desinfectante, antes de ser fagocitados por los macrófagos. Producen además citocinas proinflamatorias que intervienen en la atracción y la proliferación de fibroblastos y queratinocitos que van a favorecer posteriormente, la finalización del proceso de cicatrización (32).

En la fase reparadora, intervienen fundamentalmente los linfocitos T que secretan la IL-4 junto a los mastocitos y fibroblastos, la cual activa la síntesis de macromoléculas de la matriz extracelular por los fibroblastos. Los TGF- β (1, 2 y 3) son sintetizados por las plaquetas, macrófagos, linfocitos, fibroblastos para estimular la proliferación de las células endoteliales y

de los fibroblastos y así estimular el depósito de matriz extracelular mediante mecanismos que comprenden un aumento de la síntesis de matriz y una disminución de su degradación (32).

2.1.5 Diabetes mellitus y procesos de cicatrización

En la cicatrización de un paciente no diabético, en algunas áreas el cierre es más lento que en otras según el grosor de la piel, o por la limitación en la circulación sanguínea, en relación con otras partes del cuerpo, que están mejor irrigadas, ejemplo los pies que son las partes más distales de los miembros inferiores. En los pacientes diabéticos se conoce que el proceso de cicatrización es defectuosa y más lento que en personas sanas. Los problemas de cicatrización del paciente diabético, en general, y en especial en los pies, son ocasionadas por un deterioro de la circulación sanguínea, escasa sensibilidad nerviosa que predispone a otros traumatismos locales, menor capacidad de respuesta ante las infecciones, disminución en la velocidad de reparación celular y la debilidad en los tejidos reparados en comparación a un tejido sano (17).

En un proceso normal de cicatrización, el final de la fase inflamatoria en el tejido viable, lo determina una muerte programada (apoptosis) de los neutrófilos y estos son fagocitados por los macrófagos tisulares. Sin embargo, una contaminación excesiva de la herida, como puede ocurrir en pacientes diabéticos, puede provocar la persistencia de la respuesta inflamatoria rica en neutrófilos conllevando, entre otros factores, al retardo de la cicatrización (33).

Otros factores que influyen en el retardo de la cicatrización en los pacientes diabéticos es la disminución de la capacidad de liberación de factores de crecimiento y de las **citocinas**, que son sustancias de comunicación intercelulares. Al estar interrumpida la migración de células de reparación, se dificulta la reparación celular y disminuye la calidad del estado de granulación. El fenómeno de epitelización, también se ve afectado. Este es bloqueado por la ausencia o disminución de factores de crecimiento, entre ellos el factor derivado de plaquetas, el factor de crecimiento de los **queratinocitos** y el factor de crecimiento tipo insulina o Somatomedina C, que intervienen directamente en el proceso de epitelización (17).

La predicción de la calidad y tiempo de la cicatrización de las heridas en un paciente con DM2 puede conducir a una mejor intervención y menores tasas de amputación. Se han demostrado varias pruebas para predecir la cicatrización de heridas en las lesiones del paciente diabético (5).

2.1.6 Biomarcadores

Un biomarcador es un evento que se produce en un sistema biológico y se interpreta como indicador del estado de salud, de la esperanza de vida o del riesgo de enfermedad. En el campo de la salud humana, el desarrollo, validación y uso de biomarcadores como herramientas de información se incrementa cada día para predecir afecciones biológicas (11).

Existen varios tipos de biomarcadores asociados directamente para detectar la DM2 y otros que permiten evaluar la evolución de las lesiones asociadas a esta enfermedad.

La hemoglobina glicosilada (HbA1c), es una prueba ampliamente disponible que generalmente es recomendada por la mayoría de los médicos para medir el control glucémico a largo plazo en pacientes diabéticos durante el período de 2-3 meses anteriores. En la DM se encuentran aumentados los niveles de hemoglobina glicosilada, lo que indica un descontrol de la glicemia, lo que se ha asociado con enfermedades cardiovascular, nefropatía, neuropatía y retinopatía (34).

La HbA1c se considera un biomarcador de factores de riesgo para detectar complicaciones micro y macrovasculares relacionadas con la diabetes (35). Sin embargo, la HbA1c generalmente no predice la inflamación en curso y las complicaciones asociadas a la diabetes que son realizadas con mayor precisión por INL.

Estudios previos han indicado que los componentes del sistema inmunológico se alteran en la obesidad y la DM2 y que los niveles elevados de los marcadores inflamatorios como interleucina 6 y proteína C reactiva están asociados con el desarrollo de la DM2 (36). Otra investigación ha indicado que la inflamación de los islotes pancreáticos puede reducir la secreción de insulina y desencadenar la apoptosis de las células beta (28). Esto llevó a plantear la hipótesis de que los marcadores inmunes podrían ser predictores útiles de la DM2.

2.1.7 El índice neutrófilo/linfocito como biomarcador

El INL se considera un biomarcador ya que pueden ser evaluado como indicador de respuesta biológica (28, 36, 37). Entre los diversos parámetros leucocitarios, se encuentra el INL el cual se define como el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos. Este índice se asocia significativamente a los niveles de citocinas proinflamatorias, así como con el desarrollo y progresión de enfermedades cardiovasculares. Este parámetro ha demostrado ser un marcador inflamatorio con alto poder predictivo de fallecimiento, infarto agudo de miocardio o severidad de enfermedad coronaria. Diversos estudios han investigado

la relación del INL con la DM, la resistencia a la insulina, la hipertensión arterial, la obesidad, la hiperlipidemia, el estilo de vida y la disfunción endotelial (38).

El INL es un marcador potencial para determinar la inflamación en varios trastornos cardíacos y no cardíacos porque tiene una capacidad predictiva, diagnóstica y discriminativa superior al recuento total de leucocitos. Además, el valor predictivo de INL es comparable a otros marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva, el factor de necrosis tumoral y la interleucina 6 en la detección de inflamación subclínica y disfunción endotelial (18, 37).

El INL tiene varias ventajas sobre otros marcadores inflamatorios debido a su amplia disponibilidad, bajo costo, confiabilidad y fácil detección de laboratorio. Se ha demostrado que el INL predice la mortalidad general y específica de una enfermedad, así como la respuesta a la quimioterapia en pacientes con cáncer. También se ha demostrado que está relacionado con la complejidad de la enfermedad arterial periférica, con la disfunción endotelial sistémica y las enfermedades cardiovasculares (39).

Hasta el momento, no se ha encontrado reportes sobre el valor predictivo de la INL en el proceso de curación de heridas. Sin embargo, se han descrito varias pruebas para la predicción de la cicatrización de úlceras, como el índice tobillo-brazo (40), la presión de oxígeno subcutánea y la saturación de oxígeno microvasculares (27). La calidad general de la evidencia es baja.

Los estudios han demostrado que un INL bajo es un predictor de menor riesgo de hospitalizaciones en pacientes diabéticos en hemodiálisis (39, 41). Otros estudios han implicado al valor elevado del INL como un factor de riesgo a tomar en cuenta en la evolución de la diabetes y sus complicaciones.

Se han propuesto diferentes valores de umbral del INL para predecir el resultado en diferentes entornos. Los valores sugeridos generalmente han sido superiores a 5. En un estudio, los pacientes con lesiones isquémicas de la extremidad e $INL > 5$ tuvieron tasas de mortalidad más altas durante 5 años de seguimiento. En otro estudio, $INL \geq 5.25$ predijo la mortalidad por todas las causas con sensibilidad y especificidad de 69% y 71%, respectivamente, en pacientes con isquemia crítica crónica de la extremidad (31). También en otro estudio, con un índice INL preprocedimiento ≥ 5.2 predijo amputación temprana (dentro de los 30 días posteriores a la cirugía) y a medio término (total) con sensibilidad y especificidad de 83 % y 64% y 63% y 63%, respectivamente (42).

De manera similar, un índice de INL > 5.67 predijo la mortalidad en accidente cerebrovascular isquémico agudo con sensibilidad y especificidad de 81.7% y 65.8%, respectivamente (43).

Otro estudio similar sugiere que el valor óptimo de INL para predecir diabetes mediante la cicatrización de la úlcera del pie es de 4.2; sin embargo, este valor por sí solo no puede predecir la curación de la úlcera del pie diabético con alta sensibilidad y especificidad (63% y 71%). Empero, es un factor independiente de la curación de la úlcera del pie diabético que puede ser importante en la capacidad de predecir la curación de la herida cuando se suma a otros factores conocidos, como la infección de la herida, el tamaño de la herida y la isquemia de la herida (2).

Aproximadamente el 50% de las amputaciones no traumáticas de las extremidades inferiores están relacionadas con pacientes diabéticos. Con tratamiento adecuado de la diabetes y con un seguimiento regular se puede prevenir el 50% de los problemas de heridas en pacientes diabéticos. Se ha encontrado que el tratamiento y el control de seguimiento de acuerdo con las pautas son tan efectivos como lo que proporciona un control glucémico estricto para prevenir la formación de úlceras diabéticas o los casos de remisión (42).

El paciente con pie diabético u otras heridas profundas y contaminadas, requiere un desbridamiento agresivo urgente para eliminar el tejido necrótico y terapia antimicrobiana. Se ha reportado que entre el 65% y el 75%, con este proceder, las heridas sanaron y entre el 15% y el 20% requirieron amputación (42). Hablar sobre la ventaja del índice neutrófilo

La detección y el tratamiento de factores predisponentes como la enfermedad vascular periférica y la neuropatía son necesarios para la cicatrización de heridas y la recuperación de la extremidad (44). Por lo tanto, la detección temprana de vasculopatía periférica, neuropatía periférica, osteomielitis y las intervenciones quirúrgicas oportunas son factores clave para el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno de úlcera diabética de alto riesgo.

CAPÍTULO III

Marco Metodológico

3.1 Tipo de estudio

Se realizará un estudio es OBSERVACIONAL DESCRIPTIVO RETROSPECTIVO TRANSVERSAL que evaluará el índice neutrófilo/linfocito como predictor de cicatrización de la lesión tisular en pacientes con pie diabético, atendidos en el hospital IESS de la ciudad de Babahoyo en el período comprendido entre enero del 2018 y enero del 2019.

3.4 Población y muestra

3.4.1 Población

Pacientes diabéticos con presencia de lesiones en pie, en el servicio de medicina general del Hospital General del IEES de Babahoyo en el periodo enero 2018- enero 2019.

3.4.2 Muestra

La muestra estará conformada por pacientes con DM tipo 2 que asisten a la consulta por pie diabético.

3.5 Criterios de inclusión y exclusión

3.5.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico confirmado de DM2 de ambos sexos
- Pacientes diabéticos con lesiones tisulares en pie
- Historia clínica completa

3.5.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con Enfermedades autoinmunes
- Pacientes bajo terapia con corticoesteroides
- Pacientes con procesos infecciosos previos en una región distinta a las que anatómicamente se corresponden en este estudio
- Pacientes en hemodiálisis
- Pacientes con Cáncer
- Pacientes que hayan cursado un infarto agudo de miocardio en los 3 años previos a la realización de esta investigación.

3.6 Análisis de datos

Se utilizará la hoja de recolección de datos en el que se recopilan la información mediante las historias clínicas de los pacientes, estos datos serán ingresados a una base en el software SPSS. Las variables cualitativas se representarán en frecuencia absoluta y relativa mientras que las cuantitativas se analizarán con medidas de tendencia central como media y mediana. Para analizar los resultados y la asociación de variables se usará estadística inferencial con indicadores de: chi cuadrado expresadas en porcentaje resultados, los valores de INL curva ROC con la cual también se podrá valorar la sensibilidad y especificidad.

3.7 Aspectos éticos y legales

El estudio deberá contar con la aprobación del Consejo Directivo de la facultad de Medicina de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo y con la autorización del coordinador docente del área investigativa del Hospital IEES de Babahoyo.

La información obtenida será manejada con estricta confidencialidad hacia el paciente, se asignarán códigos numéricos según su historia clínica para que se asegure la privacidad de los mismos, respetando el principio de individualidad y demás enunciados del Código de Núremberg y Declaración de Helsinki.

3.8 Presupuesto

3.8.1 Recursos humanos

- Tutor de tesis: Dr. Luis Chantong Villacres
- Estudiante/investigador: Julio Brito Bayas

3.8.2 Recursos materiales

- Laptop
- Hojas de recolección de datos
- Impresora

3.8.3 Recursos institucionales

- Programas tipo SPSS
- Biblioteca virtual UEES
- Bases de datos

3.9 Operacionalización de variables

| Descripción | Definición | (categorías clasificación) | Indicador (número) | Instrumentos de medición | Escala de medición |
|-------------|---|--|---------------------------------------|---|-----------------------|
| Edad | Tiempo que una persona ha vivido, a partir del nacimiento | Grupos etarios 30-45 años 46-70 años 60-70 años 70-88 años 88-94 años | Número de personas por años cumplidos | Formulario de recolección de datos o cuestionario | Cuantitativa continua |

| | | | | | |
|-----------------------------|--|--|--|---|-----------------------|
| Sexo | Caracteres sexuales secundarios | Masculino, Femenino | Numero mujeres Número de hombres (frecuencia y porcentaje) | Formulario de recolección de datos o cuestionario | Cualitativa Nominal |
| Actividad laboral | Actividad que realiza a diario | Tipo y lugar de trabajo | Tipo de actividad laboral | Formulario de recolección de datos o cuestionario | Cualitativa Nominal |
| Antecedentes nutrimentales | Régimen alimenticio adoptado por el paciente | Tipo de alimentación | Tipo de alimentación | Formulario de recolección de datos o cuestionario | Cualitativa Nominal |
| Antecedentes patológicos | Enfermedades previas padecidas por el paciente | Todas las enfermedades que el paciente padece. | Enumerar todas las patologías | Formulario de recolección de datos o cuestionario | Cualitativa Nominal |
| Índice de masa corporal | Cociente entre peso por el cuadrado de la estatura | Rangos de normalidad | Sobrepeso > 25-29,9 Obesidad > 30.0 Obesidad tipo 1 30-34.99 Obesidad tipo 2 35-39.99 Obesidad mórbida >40 | Formulario de recolección de datos o cuestionario | Cualitativa Ordinal |
| Índice Neutrófilo-linfocito | El recuento absoluto de neutrófilos dividido por recuentos de linfocitos | El recuento absoluto de neutrófilos dividido por recuentos de linfocitos | % del valor INL | Formulario de recolección de datos o cuestionario | Cuantitativa continua |
| Hemoglobina glicosilada | Valor promedio de glucosa sanguínea durante 2-3 meses previos | Valores en % de hemoglobina glicosilada | HbA1c < 5.6% normal HbA1c entre 5.7 a 6.4% prediabetes | Formulario de recolección de datos o cuestionario | Cualitativa Ordinal |

| | | | | | |
|------------------|---|------------------------------|--|---|-----------------------|
| | | | HbA1c > 6.5% diabetes | | |
| Glicemia | Molécula de glucosa circulante en torrente sanguíneo | Valor en Mg/dl de glicemia | En ayunas <108 mg/dl normal Entre 108 a 125 mg/dl prediabetes >126 mg/dl diabetes | Formulario de recolección de datos o cuestionario | Cualitativa Ordinal |
| Colesterol | Sustancia lipídica que conforma parte de la estructura fisiológica de las células, y se combina con proteínas formando lipoproteínas. | Valor en mg/dl de colesterol | < 200 mg/dl Entre 200 y 240 mg/dl > 240 mg/dl | Formulario de recolección de datos o cuestionario | Cuantitativa continua |
| Presión arterial | Es la tensión ejercida de la sangre sobre las paredes de los vasos sanguíneos | Valor en mm/hg de PA | Normal PAS 120/129 PAD 80/84 Normal alta PAS 130/139 PAD 85/90 HTA PAS 140 PAD 90 | Formulario de recolección de datos o cuestionario | Cualitativa Ordinal |
| Cicatrización | Reparación de la herida con tejido fibroso mediante un proceso biológico completo. | SI NO | Frecuencia y porcentaje | Formulario de recolección de datos o cuestionario | Cualitativa nominal |

3.10 Cronograma de actividades

| | | |
|--|--|--------------|
| | | MESES |
|--|--|--------------|

| Actividad | Responsable | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---|----------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|
| 1.Elaboración de la ficha técnica | JULIO BRITO BAYAS | | | | | | | | | | | | |
| 2. Solicitud de permiso por escrito para realización de la tesis. | JULIO BRITO BAYAS | | | | | | | | | | | | |
| 3. Solicitud de permiso por escrito al hospital | JULIO BRITO BAYAS | | | | | | | | | | | | |
| 4. Elaboración de anteproyecto | JULIO BRITO BAYAS | | | | | | | | | | | | |
| 5. Entrega del primer borrador | JULIO BRITO BAYAS | | | | | | | | | | | | |
| 6. Aprobación de anteproyecto | JULIO BRITO BAYAS | | | | | | | | | | | | |
| 7. Recolección de datos | JULIO BRITO BAYAS | | | | | | | | | | | | |
| 8. Procesamiento de datos | JULIO BRITO BAYAS | | | | | | | | | | | | |
| 9. Elaboración final del trabajo de titulación | JULIO BRITO BAYAS | | | | | | | | | | | | |
| 10. Entrega final de tesis | JULIO BRITO BAYAS | | | | | | | | | | | | |
| 11. Entrega de documentos habilitantes para sustentación | JULIO BRITO BAYAS | | | | | | | | | | | | |
| 12. Sustentación de tesis | JULIO BRITO BAYAS | | | | | | | | | | | | |

CAPITULO IV

ANALISIS DE RESULTADOS

4.1 Resultados

La recolección de datos fue realizada en un periodo de 3 meses, al final de la cual se lograron captar 109 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, donde se captó los datos de las variables correspondientes con ayuda de una hoja de encuesta (Ver apéndice). Por lo general, pacientes que. Comprenden desde 30 hasta los mayores de 70 años, con distintos tipos de actividad laboral, considerando distintos tipos de antecedentes patológicos, más otros parámetros bioquímicos (Tabla 1).

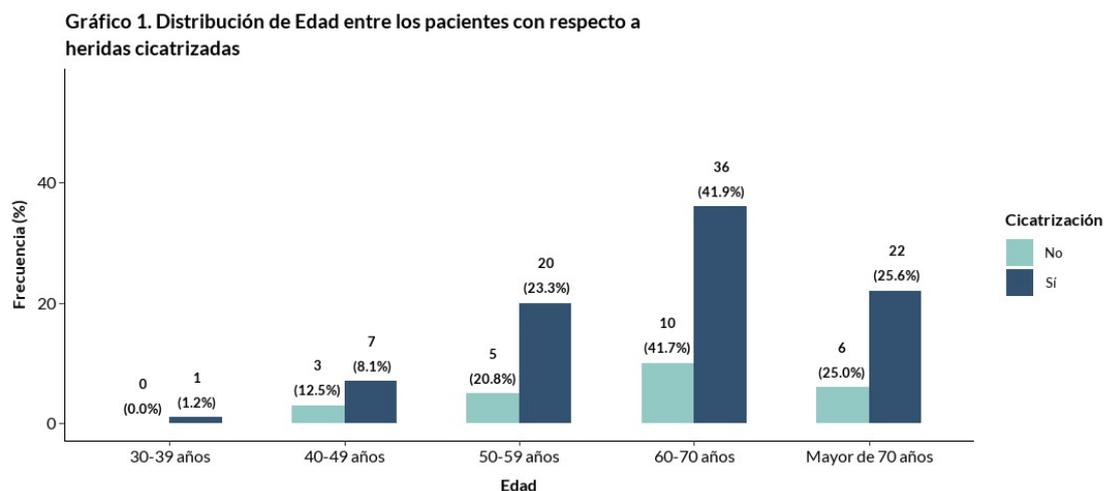
El siguiente estudio busco evaluar el cociente neutrófilo-linfocito como predictor de cicatrización de herida en pacientes con pie diabético. Se estableció un punto de corte de valor predictivo del INL para relacionar el resto de variables, en la que no se encontró asociar de manera directa el índice neutrófilo linfocito directamente en la cicatrización de heridas. Sin embargo, asociado a más variables más la valoración clínica de las heridas se encontró mejor respuesta de cicatrización de las heridas.

Este estudio demostró que los pacientes con hemoglobina glicosilada alta, colesterol elevado, sin régimen alimenticio, glicemia y presión arterial mal controlada, con antecedentes patológicos de riesgo, con pacientes que comprenden entre 60 a 70 valores de. índice neutrófilo linfocito por arriba de lo normal, presentaban menor porcentaje de cicatrización (OR = 13.60, IC 95% 3.56-89.70) (Tabla 10). Por. otro lado los que los pacientes con hemoglobina glicosilada, colesterol dentro de los parámetros normales, con régimen alimenticio, glicemia y presión arterial controlada, sin antecedentes patológicos, con valores de. índices neutrófilos dentro de lo correcto presentaban mejor porcentaje de cicatrización (Tabla 10). Ninguna de las variables medidas tuvieron significancia estadística.

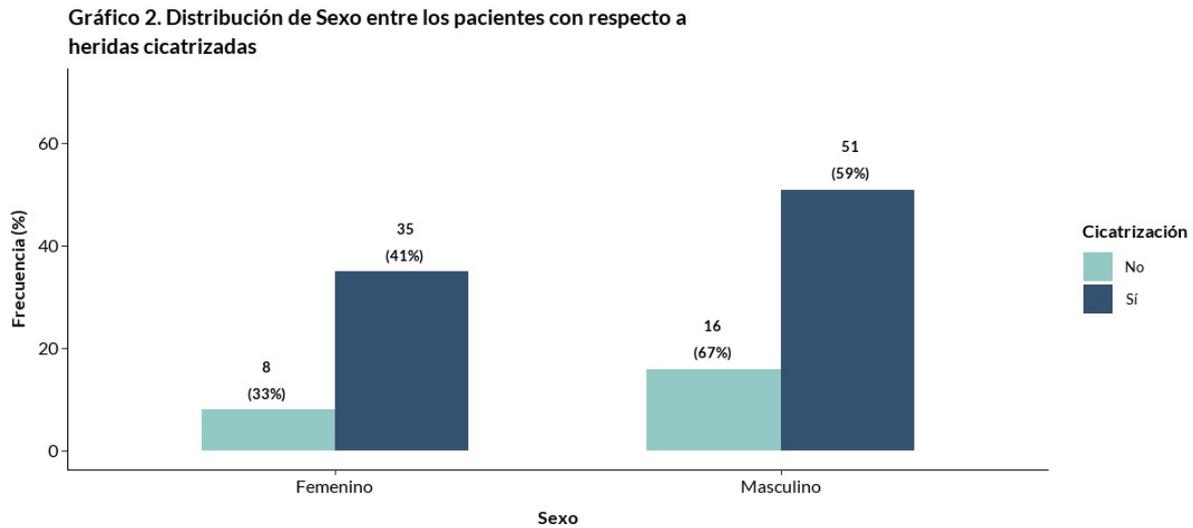
| Variables | Indicador | Estadístico |
|--------------------------------|-----------------------------|--------------------|
| Total de pacientes | | n = 110 |
| Edad | 30-39 años | 1 (0.9%) |
| | 40-49 años | 10 (9.1%) |
| | 50-59 años | 25 (22.7%) |
| | 60-70 años | 46 (41.8%) |
| | Mayor de 70 años | 28 (25.5%) |
| Sexo | Femenino | 43 (39.1%) |
| | Masculino | 67 (60.9%) |
| Actividad laboral | Técnicas | 26 (23.6%) |
| | Administrativas | 5 (4.5%) |
| | Jornalero (medio tiempo) | 53 (48.2%) |
| | Salud | 5 (4.5%) |
| | No trabaja | 2 (1.8%) |
| | Otras actividades | 19 (17.3%) |
| Régimen nutricional | No | 93 (84.5%) |
| | Sí | 17 (15.5%) |
| IMC | Bajo peso | 0 (0.0%) |
| | Peso normal | 20 (18.2%) |
| | Sobrepeso | 80 (72.7%) |
| | Obesidad tipo 1 | 8 (7.3%) |
| | Obesidad tipo 2 | 2 (1.8%) |
| | Obesidad tipo 3 | 0 (0.0%) |
| | | |
| Neutrófilos | Media (DE) | 6.7 (2.4) |
| Linfocitos | Media (DE) | 3.8 (2.4) |
| Hemoglobina glicosilada | Controlada | 104 (94.5%) |
| | Mal controlada | 6 (5.5%) |

| Variables | Indicador | Estadístico |
|------------------------------------|-----------------------|--------------|
| Glicemia en ayunas | Media (DE) | 186.1 (64.0) |
| Colesterol | < 200 mg/dl | 60 (54.5%) |
| | Entre 200 y 240 mg/dl | 31 (28.2%) |
| | > 240 mg/dl | 19 (17.3%) |
| Índice neutrófilo/linfocito | Media (DE) | 2.4 (1.5) |
| Presión arterial | Normal | 74 (67.3%) |
| | Normal Alta | 25 (22.7%) |
| | HTA | 11 (10.0%) |
| Colesterol | Media (DE) | 195.4 (55.6) |
| Im_int | Media (DE) | 26.8 (2.8) |
| Hba1c | Media (DE) | 9.7 (2.3) |
| Cicatrización | No | 24 (21.8%) |
| | Sí | 86 (78.2%) |

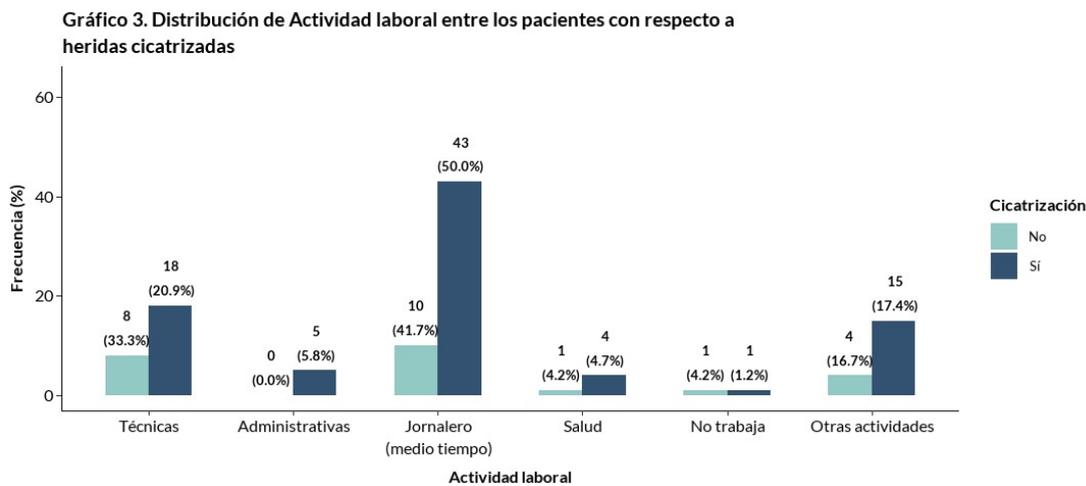
Como se puede observar en (fig.1) en esta grafica se evidencia que la distribución de edad de los pacientes con respecto a herida cicatrizada siendo los más prevalente el grupo de 60 a 70 años para lo que se demuestra que no existe variación de comportamiento sobre si cicatrizaron y no cicatrizaron en este grupo etario.



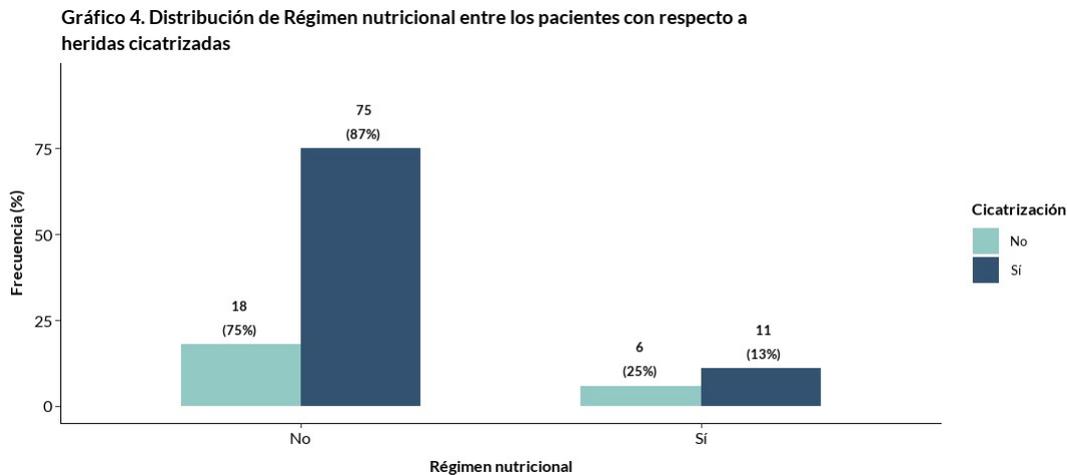
Según la (fig.2) se marca la distribución de sexo entre los pacientes respecto a la cicatrización teniendo un mayor porcentaje de sexo masculino, tanto como cicatrización y no cicatrización demostrando que en la variable sexo no hubo variación de comportamiento respecto al sexo.



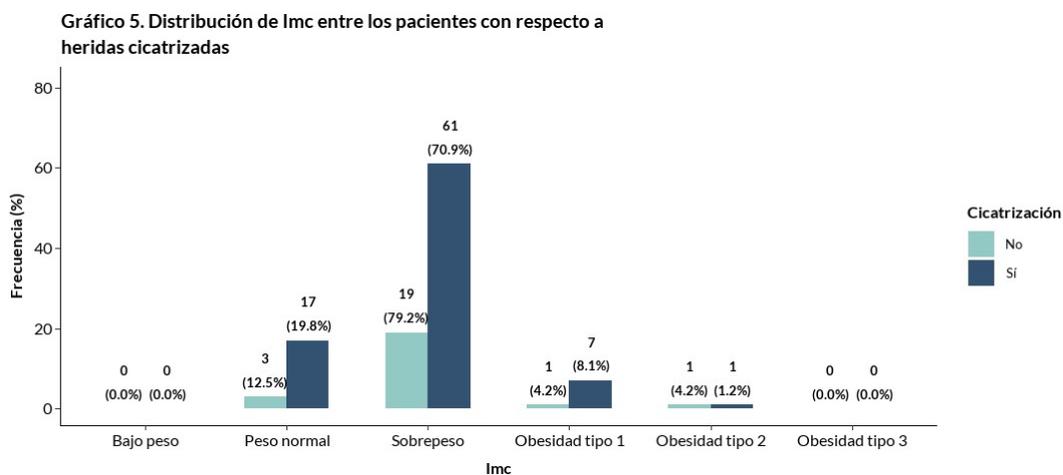
Se observa en la (fig.3) la distribución de actividad laboral con referencia a la cicatrización de heridas, siendo que el grupo laboral con mayor número de pacientes, son los que tenían trabajos de medio tiempo, en los que se demostró un mayor y menor número de cicatrización, por lo que las muestras en su mayoría fueron de esta categoría, al igual que otras variables no existía una variabilidad de conducta o no se asocia actividad respecto a la cicatrización de heridas.



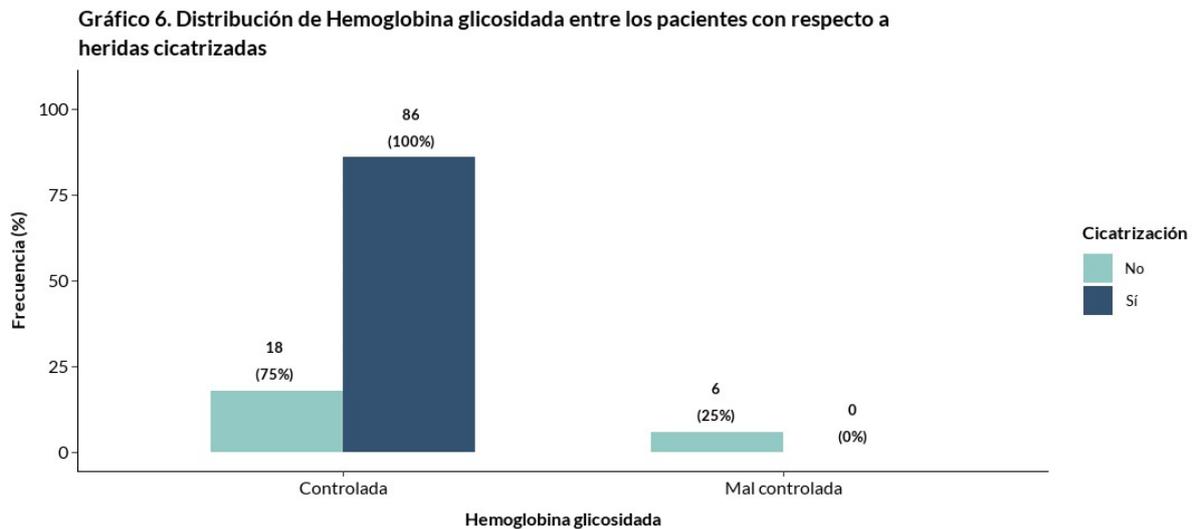
En la (fig.4) distribución de pacientes que seguían un régimen nutricional, los pacientes que no mantienen un régimen nutricional son los que no evidenciaron cicatrización y no cicatrización de heridas en pie diabético, a causa del tamaño de muestra, por lo que no podemos asociar estas 2 variables por su poca variación respecto al otro grupo.



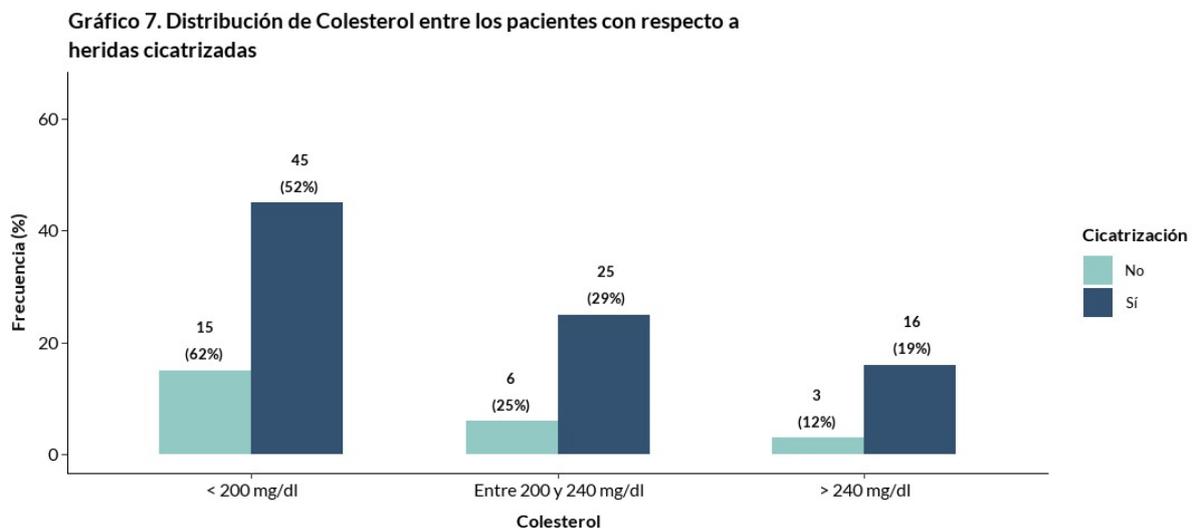
Se observa en la (fig.5) que los pacientes con sobrepeso, fue el grupo que mas predomino, teniendo el mayor número de porcentaje de pacientes que cicatrizaron y no cicatrizaron las heridas, por lo que su comportamiento no se altera por lo que no mencionamos no hay relación respecto a las variables propuesta, considerando el tamaño de la muestra.



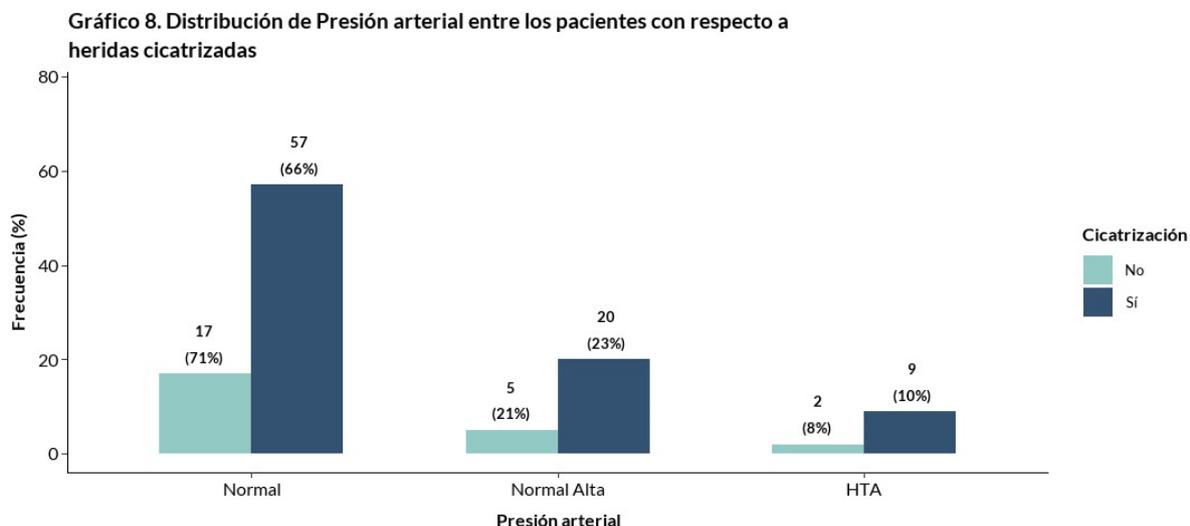
En la (fig.6) se muestra la distribución de HbA1c respecto a las heridas cicatrizadas, por lo que podemos mencionar que en el grupo de pacientes con HbA1c controlada cicatrizaron sus heridas, respecto al grupo de mal controlada que no hubo, de igual manera en la categoría mal controlada presentaron los pacientes que no completaron su proceso de cicatrización, frente al de grupo de controlada que tuvieron un porcentaje de no cicatrización, evidenciando que no hay relación entre estas variables confirmando de esta manera lo propuesto en su trabajo de estudio por el Dr. Betiel Fesseha.



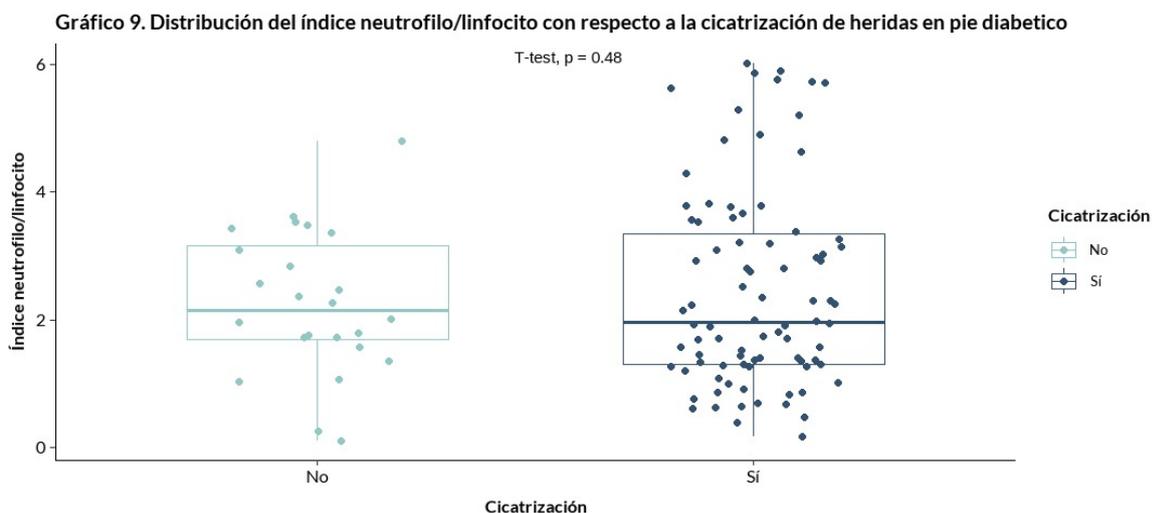
Según la (fig.7) se muestra la distribución de colesterol respecto a la cicatrización, por lo que el mayor número de pacientes se concentra, en los que tienen un nivel de mayor menor de 200, demostrando no hubo alteración del comportamiento de la variable independiente de la cicatrización de heridas.



En la (fig.8) se evidencia la distribución de presión arterial respecto de cicatrización, el mayor porcentaje se presenta en pacientes con valores de presión normal, por lo que no difiere el comportamiento de la variable de PA respecto a la cicatrización de heridas, esto debido a que el muestreo se concentró en un grupo predominante.



Según el (Graf. 9) se puede observar la distribución del índice neutrófilo- linfocito entre los pacientes con pie diabético que están clasificados en grupos; los que, si cicatrizaron y no cicatrizaron, se evidencia una mayor cantidad de pacientes que si cicatrizaron respecto al grupo contrario, la media de estos pacientes que cicatrizaron es de en 2.5 mientras que en los pacientes que no completaron su proceso de cicatrización es de 2.3, en el estudio se realizó una prueba de T en la que no hubo una variación determinante entre los grupos, por lo cual no se logró determinar una diferencia con respecto al índice neutrófilo linfocito vs la cicatrización de heridas



La variable que mostro significancia estadística fue la hemoglobina glicosilada, la cual se observó que contribuía en la cicatrización de las heridas: este comportamiento se observó tanto mientras se evaluó de manera aislada (OR = 2.05; IC 95% = 1.53-2.95; p<0.001) como en conjunto con los otros indicadores bioquímicos (OR = 2.13; IC 95% = 1.54-3.20; p<0.001) (Tabla 2).

Tabla 2. Indicadores bioquímicos como predictores de cicatrización de heridas en pacientes con pie diabético.

| Variables | Indicador | Herida cicatrizada | | OR (univariable) | OR (multivariable) |
|-----------------------------|------------|--------------------|--------------|---------------------------|---------------------------|
| | | No | Sí | | |
| IMC | Media (DE) | 27.2 (3.3) | 26.8 (2.7) | 0.95 (0.81-1.12, p=0.530) | 1.02 (0.85-1.22, p=0.787) |
| Neutrófilos | Media (DE) | 6.3 (2.5) | 6.8 (2.3) | 1.11 (0.91-1.35, p=0.298) | 0.89 (0.66-1.20, p=0.454) |
| Linfocitos | Media (DE) | 3.6 (2.2) | 3.9 (2.4) | 1.05 (0.87-1.30, p=0.624) | 1.29 (0.84-2.11, p=0.276) |
| Hemoglobina glicosilada | Media (DE) | 7.6 (1.9) | 10.3 (2.0) | 2.05 (1.53-2.95, p<0.001) | 2.13 (1.54-3.20, p<0.001) |
| Glicemia en ayunas | Media (DE) | 178.4 (72.2) | 188.2 (61.9) | 1.00 (1.00-1.01, p=0.510) | 1.00 (0.99-1.00, p=0.369) |
| Índice neutrófilo/linfocito | Media (DE) | 2.3 (1.1) | 2.5 (1.6) | 1.10 (0.81-1.55, p=0.552) | 1.54 (0.75-3.59, p=0.271) |
| Colesterol | Media (DE) | 178.8 (51.8) | 200.0 (56.0) | 1.01 (1.00-1.02, p=0.098) | 1.00 (0.99-1.02, p=0.442) |

4.2 Discusión

En la presente investigación se buscó encontrar la utilidad del índice neutrófilo/linfocito como un predictor de cicatrización en pacientes que presentan pie diabético. En la literatura, investigadores como Gökhun Arıcan o Fatma Aybala Altay, por citar algunos, han logrado demostrar que un índice neutrófilo/linfocito elevado se asocia con cuadros de lesiones más severas y mayor riesgo de amputación del miembro afectado. Incluso se pudo encontrar la relación entre la elevación de este parámetro y una estancia hospitalaria más prolongada y la necesidad de un tratamiento más agresivo en comparación con los pacientes que presentaban este índice en valores normales (2,45).

La principal razón por la que se le ha podido atribuir una característica de predicción de este índice es debido a que los neutrófilos pueden llegar a producir daño endotelial debido a la secreción de radicales, citocinas y varias enzimas proteolíticas cuando infiltran la pared

endotelial. Por otro lado, los linfocitos son capaces de modular y moderar la reacción de los neutrófilos controlando así el daño endotelial causado como consecuencia. Un valor del índice neutrófilo/linfocito elevado significa que existe mayor daño endotelial no controlado por la mayor actividad neutrofílica por lo que las lesiones vasculares son de mayor gravedad provocando que la cicatrización sea más compleja (46).

A pesar de todas las investigaciones que avalan esta relación y el factor predictor que posee este índice, en este trabajo no se logró encontrar como resultado significativo. Esto puede ser consecuencia de múltiples causas, siendo la primera y la más importante que la muestra de esta investigación no fue significativa de la población a estudiar.

Una variable que presentó significancia estadística en este trabajo fue el valor de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y su relación con el pronóstico de cicatrización de lesiones en pacientes con pie diabético. Sobre este tema en particular se han encontrado publicaciones que sustentan y contradicen este hallazgo. El grupo de investigación liderado por la Dra. Aditya Dutta determinó que los pacientes que presentaban mejores valores promedio de HbA1c al comienzo del tratamiento iban a tener una mejor recuperación de sus lesiones en un período de 12 semanas posterior al inicio (47). Por otro lado, el Dr. Betiel Fesseha llevó a cabo uno de los estudios prospectivos más grandes registrados tratando de determinar alguna relación entre el control glucémico y la cicatrización de heridas ulcerosas en pacientes con pie diabético. En este trabajo no lograron demostrar que exista una relación significativa entre mejores valores de HbA1c y un mejor pronóstico de cicatrización (48).

Aparte de las variables ya mencionadas, existen otras que también se ha demostrado que tienen un valor predictivo al momento de analizar la curación de una herida en pacientes diabéticos.

De las variables estudiadas en este trabajo tenemos que una mayor edad y un IMC tanto alto como bajo son indicadores de un mal proceso de cicatrización. Con respecto a la edad se debe que fisiológicamente mientras se va envejeciendo el proceso de cicatrización se ve afectado. Por otro lado, el IMC se atribuye a que este suele ser una característica de pacientes en un estadio terminal o severo de una enfermedad crónica, más aún si también se cuentan con comorbilidades; y el IMC con todos los cambios metabólicos que se llevan a cabo en el organismo indiferente de la enfermedad de base. (49) Dichas variables no presentaron significancia estadística en la presente investigación, siendo lo más probable que sea por la razón previamente mencionada sobre el tamaño de la muestra evaluada.

CAPITULO V

5.1 Conclusiones y recomendaciones

El índice neutrófilo/linfocito es un biomarcador actualmente utilizado para valorar el estado inflamatorio y vascular de pacientes con distintas patologías. Al realizar el análisis de datos se encontró un valor predictivo de corte de INL en la que no se determinó asociación entre el INL y la cicatrización de heridas. Este índice puede ser utilizado en pacientes diabéticos con lesiones de tipo crónicas y tener una mejor propuesta de tratamiento para el paciente según la predicción de curación. En este estudio se planteó la evaluación del índice neutrófilo linfocito y los indicadores bioquímicos, en la que no se representó como un parámetro de medición durante el proceso de cicatrización de un paciente con pie diabético tomando en cuenta el reducido tamaño de la muestra y las limitaciones de estudio que influyeron en el comportamiento de las variables expuestas. Sin embargo, el bajo costo, sencilla interpretación y obtención con un examen de sangre rutinario que se puede realizar en la mayoría de las instituciones del país nos puede brindar una visión más completa para entender las alteraciones que pudieran presentarse a lo largo del proceso de cicatrización; hacen del índice neutrófilo

linfocito una herramienta para examinar junto con otros factores clínicos y de laboratorio para decidir el manejo terapéutico final, porque el enfoque multidisciplinario continúa siendo la opción más correcta en cuanto al tratamiento de pacientes con complicaciones por diabetes mellitus tipo 2.

Se recomienda por lo tanto manejar el índice neutrófilo linfocito junto con otros parámetros que permitan evaluar de manera más completa el proceso de cicatrización y maximizar su recuperación. Se necesitan de más estudios para establecer la relación de INL y cicatrización de heridas, además de estudios que correlacionen variables y características asociadas a heridas en pacientes con pie diabético. Finalmente se sugieren futuros trabajos donde se agrupen un mayor número de pacientes y que representen resultados estadísticamente más significativos

5.2 Bibliografía

1. Ferreras P, Rosman L. Diabetes Mellitus. In: Elsevier, editor. Medicina Interna. 17 ed. España 2012.
2. Arican G, Kahraman HÇ, Özmeriç A, İltar S, Alemdaroğlu KB. Monitoring the Prognosis of Diabetic Foot Ulcers: Predictive Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Red Blood Cell Distribution Width. *Int J Low Extrem Wounds*. 2020;19(4):369-76.
3. Home, Resources, diabetes L with, Acknowledgement, FAQs, Contact, et al. esalavihara1868@gmail.com | IDF Diabetes Atlas [Internet]. [citado 21 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/atlasdldata/esalavihara1868gmail-com/>
4. FIA. Atlas de la Diabetes de la International Diabetes Federation. Federación Internacional de Diabetes. Bruselas, Bélgica: <https://www.alad-latinoamerica.org>; 2019 [cited 2021 7 julio]; 9na ed:[Available from: <https://www.diabetesatlas.org>
5. ADA. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes - 2019. American Diabetes Association [Internet]. 2019; 42(Suppl. 1):[S1-S2 pp.].
6. Tracey L, McHugh M, Fitzgerald P, Buckley M, Canavan J, Kearney M. Risk Factors for Macro- and Microvascular Complications among Older Adults with Diagnosed Type 2 Diabetes: Findings from The Irish Longitudinal Study on Ageing. *J Diab Res* 2016:1-9.
7. Capristán MC. Índice neutrófilo linfocito como factor pronóstico de complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en el hospital Belén de Trujillo: Universidad Privada Antenor Orrego 2020.
8. García R, Gago MF, Chumilla S, Gaztelu V. Abordaje de enfermería en heridas de urgencias. *GEROKOMOS*. 2013;24(3):132-8.
9. Coral AS. Diabetes mellitus tipo II y su principal complicación: pie diabético. *CE Boletín informativo*. 2021;8(1):113-5.
10. Hoyos JD, Jaimes SL, Alvear JD, Toloza NA, Vázquez DM, Velandia JN, et al. Factores fisiopatológicos y metas terapéuticas perioperatorias que influyen en procedimientos

quirúrgicos reconstructivos mediante colgajos en pacientes con Diabetes Mellitus. *MÉDUIS*. 2017;30(1):35-43.

11. Arango SS. Biomarcadores para la evaluación de riesgo en la salud humana. *Rev Fac Nac Salud Pública*. 2011;30(1):75-82.

12. Lou M, Luo P, Tang R, Peng Y, Yu S, Huang W, et al. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. *BMC Endocr Disord*. 2015;15(9).

13. Maravilla MA, Zermeño M, Zavaleta E, Montes V, Irecta C, Fajardo N, et al. Marcadores aterogénicos y de inflamación en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis* [Internet]. 2021 7 jul 2021. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0214916821000760>.

14. Torres KG. Índice neutrófilos-linfocitos e índice plaquetas-linfocitos como marcadores de amputación en pacientes con pie diabético: Universidad Nacional de Trujillo; 2017.

15. Khandare SA, Chittawar S, Nahar N, Dubey TN, Qureshi Z. Study of Neutrophil-lymphocyte Ratio as Novel Marker for Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(3):387-92.

16. Hussain M, Babar M, Akhtar L. Neutrophil lymphocyte ratio (NLR): A well assessment tool of glycemic control in type 2 diabetic patients. *Pak J Med Sci*. 2017;33(6):1366-70.

17. Lira L. Cicatrización en el paciente diabético 2019 7 de julio 2021. Available from: http://visionmedica.com/directorio/monterrey/medicos-doctores/neuropatia-diabetica-periferica-especialista/dr.-luis-fernando-lira_146.html.

18. Mertoglu C, M. G. Neutrophil-Lymphocyte ratio and Platelet-Lymphocyte ratio as useful predictive markers of prediabetes and diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11(Suppl 1):S127-31.

19. Huang L, Xie Y, Dai S, Zheng H. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in diabetic microangiopathy. *Int J Clin Exp Pathol* 2017;10(2):1223-32

20. SAC. Sociedad Argentina de Cardiología. Consenso de Enfermedad Vascul Periférica. *Rev Argent Cardiol* [Internet]. 2015 7 de julio 2021; 83(suppl 3). Available from: <https://www.sac.org.ar/consensos/cardiologia-clinica/>; <https://www.sac.org.ar/wpcontent/uploads/2016/01/consenso-de-enfermedad-vascularperiferica.pdf>.

21. Ojeda J, Dávila E. Valoración anestésica del paciente diabético. *Medisur*. 2012;10(3).

22. Nocito A. Definición, clasificación clínica y diagnóstico de la diabetes mellitus. *Documentos Clínicos SEMERGEN*. 2017.

23. ADA. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(Suppl 1):S11-S24.

24. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*. 2017;66(2):241-55.

25. Cortés M, Marcos J, Giner V, Redón J. La metabolómica como herramienta hacia la medicina personalizada en diabetes mellitus tipo 2. *Rev Med Lab*. 2021;2(1):30-40.

26. Vargas H, Casas LA. Epidemiología de la diabetes mellitus en Sudamérica: la experiencia de Colombia. *Clin Investig Arterioscler*. 2016;28(5):245---56.

27. Sánchez M, Roy I, Velázquez L, Navarro LG, Soriano AM. Baja saturación de oxígeno como factor de riesgo para desarrollar pie diabético. *Aten Fam* [Internet]. 2019 7 de julio 2021; 26(2):[52-7 pp.]. Available from: <http://dx.doi.org/10.22201/facmed.14058871p.2019.2.68826>.

28. Liu J, Liu X, Li Y, Quan J, Wei S, An S, et al. The association of neutrophil to lymphocyte ratio, mean platelet volume, and platelet distribution width with diabetic retinopathy and nephropathy: a meta-analysis. *Bioscience Reports*. 2018;38(3).

29. Lorenzo MP, Hernández RM, Suárez MI. Heridas crónicas atendidas en un servicio de urgencias. *Enfermería Global*. 2014;35:23-31.
30. Cacicedo R, Castañeda C, Cossío F, Delgado A, Fernández B, Gómez MV, et al. Manual de Prevención y Cuidados Locales de Heridas Crónicas. Servicio Cántabro de Salud [Internet]. 2011 [cited 2021 10 de julio]. Available from: http://www.gneaupp.es/app/adm/documentos-guias/archivos/40_pdf.pdf.
31. Mills S, Conte M, Armstrong D, Pomposelli F, Schanzer A, Sidawy A, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg*. 2014;59:220-34.
32. Senet P. Fisiología de la cicatrización cutánea. *Dermatología* [Internet]. 2016. Available from: Descargado de ClinicalKey.es desde Universidad Nacional Autonoma de México.
33. Palomar F, Pastor MI, Bonías J, Begoña P, Sierra C, Zamora J, et al. CARACTERÍSTICAS Y MANEJO DEL LECHO DE LAS HERIDAS CRÓNICAS. *Enferm Dermatol*. 2018;12(33).
34. 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. *Afr H Sci*. 2019;19(1).
35. Wang J-R, Chen Z, Yang K, Yang H-J, Tao W-Y, Li Y-P, et al. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and diabetic retinopathy among diabetic patients without a related family history. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12(1).
36. Borné Y, Smith JG, Nilsson PM, Melander O, Hedblad B, Engström G, et al. Total and Differential Leukocyte Counts in Relation to Incidence of Diabetes Mellitus: A Prospective Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE*. 2016;11(2).
37. Xu T, Weng Z, Pei C, Yu S, Chen Y, Guo W, et al. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and diabetic peripheral neuropathy in Type 2 diabetes mellitus. *Medicine*. 2017;96(45):e8289.
38. Martínez D, Beltrán A, Beloqui O, Huerta A. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Nefrología*. 2016;36(4):397-403.
39. Qiao S, Gao W, Guo S. Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) for Predicting Clinical Outcomes in Patients with Coronary Artery Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: A Propensity Score Matching Analysis. *TCRM*. 2020;16:437-43.
40. Aguilera R, Díaz E, Colman B, Carranza RE, Padilla JC, Cáceres G. Enfermedad arterial periférica y diabetes mellitus de tipo 2 en atención primaria. *Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascular*. 2020;21(2):e113.
41. Boulton L, Vileikyte G, Ragnarson T, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease *Lancet*. 2015;366:1719-24.
42. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and its association with critical limb ischemia in PAOD patients *PLoS One*. 2015;8 e56745.
43. Afari M, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14:573-7.
44. Pradhan L, Nabzdyk C, Andersen N, LoGerfo F, Veves A. Inflammation and neuropeptides: the connection in diabetic wound healing. *Expert Rev Mol Med*. 2009;11:e2

45. Altay FA, Kuzi S, Altay M, Ateş İ, Gürbüz Y, Tütüncü EE, et al. Predicting diabetic foot ulcer infection using the neutrophil-to-lymphocyte ratio: a prospective study. J Wound Care. 2 de septiembre de 2019;28(9):601-7.
46. Chen W, Chen K, Xu Z, Hu Y, Liu Y, Liu W, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predict Mortality in Patients with Diabetic Foot Ulcers Undergoing Amputations. Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther. 24 de febrero de 2021;14:821-9.
47. Dutta A, Bhansali A, Rastogi A. Early and Intensive Glycemic Control for Diabetic Foot Ulcer Healing: A Prospective Observational Nested Cohort Study. Int J Low Extrem Wounds. 19 de julio de 2021;15347346211033458.
48. Fesseha BK, Abularrage CJ, Hines KF, Sherman R, Frost P, Langan S, et al. Association of Hemoglobin A1c and Wound Healing in Diabetic Foot Ulcers. Diabetes Care. julio de 2018;41(7):1478-85.
49. Gazzaruso C, Gallotti P, Pujia A, Montalcini T, Giustina A, Coppola A. Predictors of healing, ulcer recurrence and persistence, amputation and mortality in type 2 diabetic patients with diabetic foot: a 10-year retrospective cohort study. Endocrine. enero de 2021;71(1):59-68.

ANEXOS

ANEXO 1. Hoja de recolección

“Índice neutrófilo-linfocito como predictor en curación de heridas en pacientes con diabetes tipo 2”

| | | |
|----------------------------|------------------------|-------------------|
| Número de formulario: ____ | Historia clínica No: _ | Fecha de ingreso: |
| Hora de ingreso | Sexo: | Fecha de egreso: |

| Edad | |
|------|-------------------|
| | 30-39 años |
| | 40-49 año |
| | 50-59 años |
| | 60-70 años |
| | 51-60 años |

| Actividad laboral | |
|-------------------|------------|
| | Tipo |
| | No trabaja |

| REGIMEN ALIMENTICIO |
|---------------------|
| SI/ NO |

| |
|--------------------------|
| Antecedentes patológicos |
| |

| |
|--------------------------|
| IMC |
| Normal 18,50-24,99 |
| Sobrepeso > 25 |
| Obeso > 30 |
| Obesidad tipo 1 30-34.99 |
| Obesidad tipo 2 35-39.99 |

| |
|------------------------------------|
| Hemoglobina glicosilada |
| HbA1c < 5.6% normal |
| HbA1c entre 5.7 a 6.4% prediabetes |
| HbA1c > 6.5% diabetes |

| |
|-----------------------------------|
| Glicemia |
| En ayunas <108 mg/dl normal |
| Entre 108 a 125 mg/dl prediabetes |
| >126 mg/dl diabetes |

| |
|---|
| Presión arterial |
| Normal PAS 120/129 PAD 80/84 |
| Normal alta PAS 130/139 PAD 85/90 |
| HTA PAS 140 PAD 90 |

| | | |
|---------------|----|----|
| CICATRIZACION | SI | NO |
|---------------|----|----|