

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE SEGUNDA
ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
REUMATOLOGÍA**

**PROPORCIÓN NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS COMO PRUEBA DIFERENCIAL
ENTRE INFECCIÓN Y BROTE EN PACIENTES CON LUPUSERITEMATOSO
SISTÉMICO**

Área de Investigación:

Medicina humana

Autor:

M.C. FREDDY OCTAVIO LIÑÁN PONCE

Asesor:

Juan Eduardo Leiva Goicochea

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8828900X>

TRUJILLO – PERÚ

2021

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

I. GENERALIDADES

1. TÍTULO:

Proporción neutrófilos/linfocitos como prueba diferencial entre infección y brote en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

2. EQUIPO INVESTIGADOR:

2.1 Autor: Freddy Octavio Liñán Ponce. Médico residente de tercer año de reumatología. Hospital Víctor Lazarte Echeagaray. Trujillo, Perú

2.2 Asesor: Juan Eduardo Leiva Goicochea. Médico reumatólogo. Hospital Víctor Lazarte Echeagaray. Trujillo, Perú.

3. TIPO DE INVESTIGACIÓN:

3.1 De acuerdo a la orientación: analítico.

3.2 De acuerdo a la contrastación: descriptivo.

4. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Cáncer y enfermedades no transmisibles.

5. UNIDAD ACADÉMICA:

Escuela y departamento académico de la UPAO.

6. INSTITUCIÓN DONDE SE EJECUTARÁ EL PROYECTO:

Hospital Víctor Lazarte Echeagaray. Trujillo, Perú.

7. DURACIÓN DEL PROYECTO:

7.1 Fecha de inicio: 01-02-2020

7.2 Fecha de término: 31-03-2021

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS:

Estudio observacional prospectivo de pruebas diagnósticas. Actualmente no existe ninguna prueba de oro para diferenciar infección de brote en un paciente con lupus eritematoso sistémico, siendo su diferenciación importante ya que el tratamiento es totalmente diferente en ambas enfermedades. Se estudiará a la proporción neutrófilos / linfocitos (extraíbles de un hemograma completo) y el objetivo será su estudio como una prueba diferencial entre ambas entidades. La muestra estará conformada por 106 historias clínicas de pacientes con infección o brote, atendidos en el hospital Víctor Lazarte Echegaray y será recopilada en un lapso de 12 meses. el criterio de inclusión será pacientes con diagnóstico de LES que hayan ingresado por cuadro de infección o brote. Se usarán tablas de doble entrada 2x2 para calcular sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la proporción neutrófilos/linfocitos y complemento para diagnóstico de infección o brote en pacientes con LES.

1. INTRODUCCIÓN:

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es la enfermedad autoinmune por antinomialidad, además es una entidad sistémica, crónica e inflamatoria, de etiología desconocida, caracterizada por tener cuadro clínico, evolución y pronóstico variable, con periodos de exacerbación y quiescencia, afectando predominantemente a mujeres en edad reproductiva, y aunque su causa aún no se conoce, factores genéticos, ambientales y hormonales se han sugerido para desempeñar papeles importantes en la patogenia de esta enfermedad. Los factores ambientales, principalmente las infecciones, se han relacionado en la génesis de LES en personas genéticamente predispuestas y exacerbar la enfermedad en pacientes con LES establecido (1).

Debido a la patogenia de esta entidad los pacientes con LES son mucho más susceptibles de contraer infecciones, esto debido a fallo en la inmunidad intrínseca o adquirida, así como el uso concomitante de fármacos inmunosupresores. Se conoce que las infecciones son la principal causa de morbilidad en pacientes con LES, de modo que su diagnóstico temprano y certero, así como el hallazgo del foco primario facilita el tratamiento oportuno en estos pacientes (2, 3).

Un punto álgido en el contexto de un paciente lúpico con cuadro agudo es poder diferenciar rápidamente si se trata de un brote o una infección, ya que ambos cuadros

comparten las mismas características clínicas (4-6), debido a esto, se han postulado algunos métodos de laboratorio para poder diferenciar ambas entidades, como son la proteína C reactiva (PCR), que se halla muy elevada en infección y poco elevada en brote (con la excepción de afectación articular o serosas), el índice delta de neutrófilos, la procalcitonina y la relación VSG/PCR, la cual tiende a ser mayor en brote que en infección (7-9).

La inflamación sistémica genera cambios en la composición y cantidad de las células sanguíneas circulantes como neutrofilia, linfopenia, trombocitosis y anemia normocrómica. Con este conocimiento teórico se puede diferenciar una infección de un brote, no solamente en pacientes con LES, sino también en cualquier enfermedad que dañe al sistema inmunitario, principalmente las entidades autoinmunes (10).

El hemograma completo es una prueba sencilla pero extremadamente valiosa para determinar alteraciones existentes en pacientes con LES. Existen 3 parámetros en forma de proporciones que se pueden extraer de un hemograma, muy sencillos de medir: proporción neutrófilos/linfocitos (PNL), proporción monocitos/linfocitos (PML) y proporción plaquetas/linfocitos (PPL) (11, 12).

Estas 3 proporciones se han señalado como biomarcadores de respuesta inflamatoria sistémica, además de ser marcadores de actividad en pacientes con LES (13-15).

Las proporciones nombradas (PNL, PML y PPL) tienen potencial utilidad en muchas enfermedades autoinmunes, es así que pueden ser usadas como marcadores de actividad en pacientes con artritis reumatoide, como complemento de SLEDAI a la hora de evaluar actividad en pacientes con LES, inclusive como predictores de aparición de artropatía psoriática en pacientes con psoriasis, o de actividad en pacientes con arteritis de Takayasu o enfermedad de Behcet (16-20).

Por último, valores elevados de PNL y PPL se correlacionan con riesgo de afectación pulmonar en pacientes con dermatomiositis, concluyéndose que estas proporciones son valiosas en estudios de actividad en enfermedades reumatológicas (21).

En base a las anteriores referencias también se tiene conocimiento que la proporción neutrófilos/linfocitos es un marcador útil de infección bacteriana, con mayor sensibilidad que la PCR, en el contexto de una paciente con LES (22).

Actualmente no existe una prueba de oro que logre diferenciar con eficacia una infección de un brote en un paciente lúpico. Las pruebas disponibles son PCR, complemento, hemograma, y procalcitonina, pero sus rendimientos no son confiables, de forma que una evaluación completa (que incluye anamnesis, examen físico, ayuda

de imagen, ayuda laboratorial y a veces pruebas de respuesta terapéutica) es actualmente la forma más segura de diferenciar ambas entidades muy similares en presentación clínica (23).

Yunxiu Wu y colaboradores publicaron un trabajo observacional de casos y controles, con el objetivo de evaluar la relación que hay entre niveles de la proporción neutrófilos/linfocitos en pacientes con LES. Ellos reclutaron a 116 pacientes con LES y 136 controles sanos. A todos se les calculó PNL a través de un hemograma automatizado. Este autor encontró que PNL tuvo valores más bajos en el grupo de casos (2.45) que en el grupo control (9.6), concluyendo que PNL es un marcador inflamatorio de actividad en pacientes con LES (23).

Baodong Qin y colaboradores ejecutaron un trabajo observacional de casos y controles. Los autores buscaron hallar la relación que existe con PNL y la existencia de LES. Se enrolaron 154 pacientes lúpicos y 151 controles sanos. Los autores hallaron en forma concluyente que la PNL estuvo disminuida en los pacientes lúpicos en relación al grupo control (PNL en lúpicos: 2.8, PNL en grupo control: 7.9), dicha diferencia fue estadísticamente significativa, además dicha diferencia fue directamente proporcional a VSG, PCR y SLEDAI-2K (24).

En la búsqueda de la literatura mundial solo se halló un trabajo similar al nuestro (que intenta usar la proporción mencionada como prueba diferencial entre infección y brote). En dicho trabajo coreano Hyon-Ah Kim y colaboradores realizaron un trabajo observacional prospectivo. Intentaron diferenciar laboratorialmente una infección de un brote en pacientes lúpicos usando PNL. La muestra estuvo conformada por 120 pacientes lúpicos (60 con brote y 60 con infección, diagnosticados previamente de dichas entidades). No se usó grupo control en este trabajo. Posteriormente a cada paciente se le calculó PNL. los resultados arrojaron que un valor de PNL de 0 a 5.7 indicaba un episodio de brote con una sensibilidad de 98% y especificidad de 90%, (para ello usaron curvas ROC), mientras que el PNL del grupo de infección osciló entre 7.2 a 10.6, concluyendo que PNL es una excelente herramienta para poder diferenciar una infección de un brote en un paciente con LES que ingresa por emergencia por fiebre y malestar general (25).

Servet Yolbas y colaboradores publicaron un trabajo observacional prospectivo donde el objetivo principal fue relacionar niveles de PNL en diversas enfermedades autoinmunes. Reclutaron el siguiente número de pacientes: 91 con artritis reumatoide, 51 con LES, 39 con esclerosis sistémica progresiva, 53 con enfermedad de Behcet y

55 controles sanos. Los resultados arrojaron que en todos los grupos con entidad inmunitaria tenían valores elevados de PNL (8.5 en artritis reumatoide, 7.4 en LES, 9.4 en esclerosis sistémica, 6.9 en enfermedad de Behcet) en relación al grupo control (PNL de 2.2), concluyendo que dichas proporciones ayudan a determinar actividad de enfermedad autoinmune, sin definir claramente entre infección y brote (26).

Wafaa M. Soliman y colaboradores poseen un trabajo observacional prospectivo en donde la meta fue relacionar valores de PNL en pacientes con LES y compromiso renal. Se reclutaron 60 pacientes con LES sin compromiso renal, 60 pacientes con LES con compromiso renal y 30 controles sanos. El resultado fue que los pacientes con nefritis lúpica obtuvieron cifras muy altas (PNL en lúpicos con y sin nefritis lúpica: 5.5 y 7.4 respectivamente, con relación a controles sanos: 1.98), cifras estadísticamente significativas, además dicha elevación fue acorde a la elevación de PCR y SLEDAI e inverso a los niveles de complemento (27).

Ospina Fabio y colaboradores realizaron una extensa revisión a modo de monografía acerca de las diferencias laboratoriales entre brote e infección en pacientes con LES, remarcando que tal diferenciación es extremadamente difícil: entre otros biomarcadores nombran a las proporciones celulares que resultan de un hemograma, especialmente a las proporciones neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocitos. El autor remarca que la PNL tiende a descender en un brote y elevarse en una infección (todo esto en el contexto de un paciente lúpico), resaltando la necesidad de realizar estudios en este tema ya que es una prueba potencial de diferenciar ambas entidades (28).

No se halló trabajos de investigación en países latinoamericanos sobre métodos diagnósticos para diferenciar infección de brote en pacientes lúpicos, mucho menor aún sobre el uso de las proporciones derivadas de un hemograma para tal diagnóstico diferencial. Este sería el primer trabajo en Perú acerca de una prueba diagnóstica para poder diferenciar infección de brote en pacientes con LES.

El beneficio de este trabajo radica en la rapidez que el médico podrá diferenciar ambos cuadros con una sencilla ecuación proveniente de un examen fácil de realizarse como es un hemograma, siendo el beneficiario el paciente que podrá ser tratado correctamente y rápidamente. La importancia será, por tanto, de rapidez diagnóstica, tratamiento adecuado y alta sensibilidad de la prueba. Se aportará una prueba más sensible para poder diferenciar en forma segura un cuadro infeccioso de un brote en un paciente con LES, con ello se dará un tratamiento rápido y diferencial,

disminuyendo así la estancia hospitalaria y aumentando la supervivencia y el pronóstico del paciente en estudio

La patogenia del LES se caracteriza por una activación policlonal de células B, lo que resulta en un camino inexorable hacia una autoinmunidad, además de una producción incontrolable de numerosas citocinas e inmunoglobulinas que potencialmente pueden servir como biomarcadores para la actividad de enfermedad lúpica. Dichas citocinas tienen un papel muy importante en la patogénesis de una gran cantidad de síndromes clínicos y enfermedades inflamatorias. Los neutrófilos y las plaquetas también son arrastrados por este ambiente anómalo inducido por citocinas, que, a su vez, contribuyen a la activación adicional de estas 2 líneas celulares (29, 30).

Es sabido que los leucocitos juegan un papel importante en los procesos inflamatorios y los neutrófilos son el tipo más abundante de leucocitos en un estudio de hemograma. Además, los neutrófilos son unos de los primeros grupos celulares de la inmunidad innata para responder a una noxa microbiana. Los leucocitos activados pueden liberar radicales superóxido y proteasas, todos de los cuales promueven el estrés oxidativo, al mismo tiempo, los neutrófilos secretan grandes cantidades de mediadores inflamatorios y, debido a su vida media corta, la neutrofilia puede estar asociada con la respuesta inflamatoria aguda a la lesión tisular en enfermedades autoinmunes y metabólicas (31).

Los neutrófilos (más del 50% de ellos se producen en la médula ósea) están en la primera línea de sistema de defensa. Ellos son responsables de la producción de muchas enzimas líticas, radicales libres de oxígeno y citoquinas (32).

Las citocinas tienen un papel muy importante en la patogenia de un gran número de enfermedades inflamatorias. Además, neutrófilos y plaquetas están involucrados en la producción de tales citoquinas, que, a su vez, contribuyen a la activación de más neutrófilos y plaquetas (33, 34).

Se demostró que las plaquetas tienen un rol patente y juegan un papel activo en la inflamación, además de sus precisos efectos reguladores sobre el sistema inmune. A lo largo todo este proceso, sus acciones se pueden observar en el control de la apoptosis de los linfocitos. Como un resultado de los cambios causados por la inflamación en neutrófilos, plaquetas y linfocitos, las proporciones extraíbles de un hemograma se han convertido en marcadores de inflamación en todas las enfermedades autoinmunes (35-37)

Los estudios fueron llevados a cabo en pacientes con neoplasias y enfermedades autoinmunes. Las citoquinas liberadas por las células inflamatorias y otros mediadores acarrearán una respuesta que se traduce en neutrofilia, trombocitosis y linfopenia, en consecuencia, se cree firmemente que los neutrófilos, plaquetas y linfocitos son importantes en la inmunología tumoral e inflamatoria (38, 39).

En la mayoría de enfermedades autoinmunes se ha observado que las cifras de las diversas líneas celulares de la serie blanca son útiles para predecir un proceso puramente inflamatorio, así tenemos que la proporción neutrófilos/linfocitos (PNL) representa una combinación de estos dos marcadores, siendo superior a otras proporciones leucocitarias como son monocitos a linfocitos (PML) y plaquetas a linfocitos (PPL), porque su estabilidad está menos influenciada por factores fisiológicos, patológicos y factores físicos. Por lo tanto, se ha dirigido una creciente atención hacia el papel de estas proporciones leucocitarias como mediadores de la actividad inflamatoria e infecciosa en diversas enfermedades, incluidas las autoinmunes (40, 41).

El diagnóstico diferencial de infección y brote en el hospital Víctor Lazarte Echegaray es principalmente clínico, siendo los exámenes de PCR, hemograma y complemento (sobre todo este último) los más empleados para diferenciar infección de brote lúpico, siendo la PNL un examen aún no aplicado en este nosocomio, de modo que demostrando su validez aportaría en gran medida al diagnóstico más rápido de un brote o infección lúpica, mejorando de esta manera al servicio de reumatología del hospital Víctor Lazarte Echegaray.

2. ENUNCIADO DEL PROBLEMA:

¿Es la proporción neutrófilos/linfocitos una prueba que diferencia infección y brote en pacientes con lupus eritematoso sistémico del hospital Víctor Lazarte Echegaray en el periodo febrero 2020-marzo 2021?

3. OBJETIVOS:

3.1 Objetivo general:

Demostrar que la proporción neutrófilos/linfocitos es una prueba que puede diferenciar entre infección y brote en pacientes con lupus eritematoso sistémico del hospital Víctor Lazarte Echegaray en el periodo febrero 2020-marzo 2021

3.2 Objetivos específicos:

- Determinar la prevalencia de brote e infección en un paciente con LES empleando complemento.
- Determinar la prevalencia de brote e infección en un paciente con LES empleando la proporción neutrófilos/linfocitos.

4. HIPÓTESIS:

La proporción neutrófilos/linfocitos es una prueba diferencial entre infección y brote en pacientes con lupus eritematoso sistémico del hospital Víctor Lazarte Echegaray durante el periodo febrero 2020-marzo 2021

5. MATERIAL Y MÉTODO:

5.1 Diseño de estudio: descriptivo, transversal, observacional, prospectivo, de pruebas diagnósticas.

5.2 Población, muestra y muestreo:

5.2.1 Población:

Pacientes con diagnóstico establecido de LES, atendidos en el servicio de reumatología del hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo, Perú, durante el año 2020.

5.2.2 Muestra:

Aquellos pacientes con LES que acudan por emergencia por fiebre y malestar general durante los meses de marzo 2020 y febrero 2021. Los criterios de selección son:

Criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico de LES según criterios SLICC 2012 o EULAR/ACR 2019, entre 18-70 años.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con enfermedades neoplásicas o linfoproliferativas.
- Pacientes con enfermedades hepatoesplénicas.
- Pacientes con otras enfermedades autoinmunes asociadas.
- Pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5.
- Pacientes con enfermedad cardíaca activa o descompensada.

- Pacientes con antecedente de transfusión sanguínea hasta 3 meses anterior a la toma de muestra.
- Pacientes que son tratados con dosis de prednisona ≥ 30 mg diario.
- Pacientes con uso de antibióticos (o con 7 días de anterioridad) debido a infección persistente.
- Pacientes con gestación activa.

Se usó la siguiente fórmula para el cálculo del número de sujetos necesarios:

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 S (1 - S)/i^2}{P}$$

Donde:

n = Tamaño de la muestra

$Z_{\alpha/2} = 1.645$ Valor de Z correspondiente al 90% de confianza

S = 0.98 Sensibilidad de PNL para diagnosticar brote lúpico (25)

i = 0.05 Precisión en la estimación de la sensibilidad

P = 0.20 Prevalencia de brote lúpico en una población referenciada (25)

Sustituyendo

$$n = \frac{1.645^2 \times 0.20 (0.80)/0.05^2}{0.20}$$

n = 106 pacientes

5.2.3 Muestreo:

Probabilístico aleatorio sistemático.

5.3 Definición operacional de variables:

5.3.1 Prueba diferencial entre infección y brote:

Prueba diagnóstica que tiene la capacidad de diferenciar un cuadro infeccioso de un brote en un paciente con LES, incluye: SLEDAI-2K (remisión: 0-3 pts, brote: 4 o más pts), PCR (VN: 0-5 mg/dl. 1-2 veces elevado su VN: brote, 3 o más veces elevado su VN: infección), hemocultivo (negativo: brote, positivo: infección), urocultivo (negativo: brote, positivo: infección), complemento (descendido: brote, normal: infección), hemograma (< 3.000: brote, > 16.000: infección), procalcitonina (VN: 0-0.5 u/ml. Normal: brote, elevado: infección) y proporción neutrófilos/linfocitos (< 10: brote, > 10: infección). Se tomará al complemento como prueba de oro para diferenciar infección de brote en este estudio.

5.3.2 Lupus eritematoso sistémico con fiebre y malestar general:

Cuadro clínico agudo en un paciente con diagnóstico definitivo de lupus eritematoso sistémico que ingresa a un hospital para atención inmediata, consistente en temperatura > 38°, dolor y cansancio, que puede deberse solamente a un cuadro infeccioso (PCR elevado 3 veces o más, hemocultivo +, urocultivo +, procalcitonina > 0.5 u/ml, complemento normal, hemograma > 16.000, PNL > 10) o a un brote (PCR elevado 1-2 veces más, hemocultivo -, urocultivo -, procalcitonina 0-0.5 u/ml, complemento descendido, hemograma < 3.000, PNL < 10), que ingresa a un hospital para atención inmediata.

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADORES	ÍNDICES
Proporción neutrófilos / linfocitos (PNL)	Cualitativa	Nominal	Número absoluto de neutrófilos, dividido entre el número absoluto de linfocitos	> 10: infección < 10: brote

Complemento	Cuantitativa	Nominal	C3: VN 10-40 mg/dL C4: VN 90-180 mg/dL	Descenso: brote Valores normales: infección
--------------------	--------------	---------	---	--

5.4 Procedimientos y técnicas:

- 5.4.1 Se seleccionarán 106 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de LES que ingresen por emergencia por fiebre y malestar general, mediante muestreo probabilístico secuencial, los diagnósticos de brote e infección serán realizados dichos por un médico reumatólogo o emergenciólogo. El tiempo estimado para recolectar a los 106 pacientes lúpicos que ingresen por infección o brote es de 12 meses.
- 5.4.2 Una vez seleccionadas todas las historias clínicas se procederá a calcular la proporción neutrófilos / linfocitos (PNL) del primer hemograma de ingreso a todos los pacientes del estudio. Para esto se divide el número absoluto de neutrófilos entre el número absoluto de linfocitos.
- 5.4.3 Posteriormente se realizará un análisis relacionando los valores de PNL con los diagnósticos de infección y brote en pacientes con LES.
- 5.4.4 Se usará el ANEXO 1 para recolección de datos (nombre, edad, sexo, comorbilidades, método de diagnóstico de fiebre o brote, resultados de análisis, conteo celular de un hemograma completo).
- 5.4.5 Se usará el ANEXO 2 para cálculo del score SLEDAI-2K y con ello hacer el diagnóstico de brote en pacientes lúpicos.

5.5 Plan de análisis de datos:

Los datos recolectados serán presentados en tablas tetracóricas y procesados en EPIDAT versión 4.2, obteniéndose la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos e índice de Youden, así como sus correspondientes intervalos al 95% de confianza para un brote de lupus eritematoso sistémico.

5.6 Aspectos éticos:

Se solicitará un permiso por escrito al comité de ética local para ejecución del proyecto en mención.

6. PRESUPUESTO:

NATURALEZ A DEL GASTO	DESCRIPCIÓN	CANTIDAD	PRECIO UNITARIO (SOLES)	PRECIO TOTAL (SOLES)
BIENES				
1.4.4.002	Papel Bond A4 80 g	4 paquetes estándar	12	48
1.4.4.002	Lapiceros	10	1	10
1.4.4.002	Correctores	2	3	6
1.4.4.002	Resaltadores	5	2	10
1.4.4.002	Memoria USB 16 gigas	1	40	40
1.4.4.002	Archivadores	5	5	10
1.4.4.002	Grapas	1 caja	3	3
1.4.4.002	Perforador	1	5	5
SERVICIOS				
1.5.3.003	Movilidad	200	1	200
1.5.6.030	Internet datos	100	2	200
1.5.6.014	Empastados	10	12	120
1.5.6.004	Fotocopias	300	0.10	50
1.5.6.023	Asesoría por Estadístico	2	250	500
TOTAL: S/. 1202				

7. CRONOGRAMA:

S	ACTIVIDADES	PERSONAS RESPONSABLES	TIEMPO (EN MESES)																	
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15			
1	Preparación del proyecto	Investigador y asesor	x																	
2	Recolección de datos	Investigador		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x		
3	Procesamiento de datos	Investigador																		x
4	Análisis de datos	Investigador y estadístico																		x
5	Elaboración del informe final	Investigador y asesor																		x

8. LIMITACIONES:

El tiempo de estancia hospitalaria corto para un paciente lúpico con infección o brote. Los criterios de exclusión son considerables (9) y con ello disminución de la cantidad disponible de pacientes elegibles para ingresar al estudio. Por último el estudio se hará en un solo centro hospitalario.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Rigante D, Mazzoni MB, Esposito S. La interacción crítica entre el lupus eritematoso sistémico y las infecciones. Autoimmun Rev 2017 13: 96-1
2. Navarra SV, Leynes MS. Infecciones en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Rev Lupus 2018: 1419-1424

3. Wadee S, Tikly M, Hopley M. Causas y predictores de muerte en pacientes sudafricanos con lupus eritematoso sistémico. *Reumatología (Oxford)* 2017; 46: 1487-1491
4. Ospina FE, Echeverri A, Zambrano D, Suso JP, Martínez-Blanco J, Canas CA, Tobon GJ. Distinción entre infecciones frente a bengalas en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Reumatología (Oxford)* 2017: 46-54
5. Gao J, Zhang L, Zhang X, Zhao SL, Liu SY, Xing LH. Niveles de procalcitonina sérica y proteína C reactiva para evaluar infección bacteriana pulmonar en pacientes con lupus eritematoso. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2016; 36: 653-658
6. Kim HA, Jeon JY, An JM, Koh BR, Suh CH. La proteína C reactiva es el marcador más sensible y específico para el diagnóstico de infecciones bacterianas en el lupus eritematoso sistémico en comparación con S100A8 / A9 y procalcitonina. *J Rheumatol* 2012. 39: 728-734
7. Pyo JY, Park JS, Park YB, Lee SK, Ha YJ, Lee SW. Delta índice de neutrófilos como un marcador para el diagnóstico diferencial entre la llamada e infección en pacientes con lupus eritematoso sistémico febril. *Lupus* 2018. 22: 1102-1109
8. Suh CH, Jeong YS, Park HC, Lee CH, Lee J, Song CH, Lee WK, Park YB, Song J, Lee SK. Factores de riesgo de infección y papel de la proteína C reactiva en pacientes coreanos con lupus eritematoso sistémico. *Clin Exp Rheumatol* 2016. 19: 191-194
9. Littlejohn W, Marder E, Lewis S, Francis J, Jackish WJ, McCune EC, Somers S. The ratio of erythrocyte sedimentation rate to C-reactive protein is useful in distinguishing infection from flare in systemic lupus erythematosus patients presenting with fever. *Lupus* 2018. 0, 1–7. DOI: 10.1177/0961203318763732
10. Suh CH, Chun HY, Ye YM, Park HS. La falta de respuesta de Proteína C reactiva en la inflamación sistémica no infecciosa en el lupus eritematoso sistémico está asociada con la interleucina 6. *Clin Immunol* 2016. 119: 291-296
11. Mercan R, Bitik B, Tufan A, Bozbulut UB, Atas N, Ozturk MA, Haznedaroglu S, Goker B. La asociación entre relación de neutrófilos/linfocitos y actividad de la enfermedad en la artritis reumatoide y espondilitis anquilosante. *J Clin Lab Anal* 2016. 30: 597-601

12. Yang W, Wang X, Zhang W, Ying H, Xu Y, Zhang J, Min Q, Chen J. Relación de linfocitos/neutrófilos y relación de plaquetas/linfocitos son 2 nuevos marcadores inflamatorios asociados con la afectación pulmonar y actividad de la enfermedad en pacientes con dermatomiositis. *Clin Chim Acta* 2017. 465: 11-16
13. Wu Y, Chen Y, Yang X, Chen L, Yang Y. La relación neutrófilo/linfocito (NLR) y relación plaquetas/linfocitos (PLR) se asociaron con la actividad de la enfermedad en pacientes con lupus sistémico eritematoso. *Int Immunopharmacol* 2016. 36: 94-99
14. Qin B, Ma N, Q Tang, Wei T, Yang M, Fu H, Hu Z, Liang Y, Yang Z, Zhong R. Relación de neutrófilos a linfocitos (NLR) y relación de plaquetas a linfocitos (PLR) fueron marcadores útiles en la evaluación de la respuesta inflamatoria y la actividad de la enfermedad en pacientes con LES. *Mod Rheumatol* 2016. 26: 372-376
15. Li L, Xia Y, Chen C, Cheng P, Peng C. Proporción neutrófilos/linfocitos en la enfermedad del lupus eritematoso sistémico: una retrospectiva estudiar. *Int J Clin Exp Med* 2015. 8: 11026-11031
16. Ali Ugur U, Adem KU, Ali SA, Yunus Ugan, RY, Tayfun GR, Sinan Bagcac I. Two new inflammatory markers associated with Disease Activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2019. 5: 77-85
17. Baodong Qin, Ning Ma, Qingqin Tang, Tingting Wei, Min Yang, Haitao Fu, Zhide Hu, Yan Liang, Zaixing Yang & Renqian Zhong: Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) were Useful Markers in Assessment of Inflammatory Response and Disease Activity in SLE patients, *Modern Rheumatology* 2016, DOI: 10.3109/14397595.2015.1091136
18. Dae Suk, Dongyun S, Min Seok L, Hee Ju K, Do Young K, Soo Min K, Min-Geol L. Assessments of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in Korean patients with psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. *Journal of Dermatology* 2016; 43: 305–310
19. Pan L, Du J, Li T, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with disease activity in patients with Takayasu's arteritis: a case-control study. *BMJ Open* 2017;7: e014451. doi:10.1136/bmjopen-2016-014451

20. Servet Yolbas, Ahmet Yildirim, Nevzat Gozel, Burak Uz, Suleyman Serdar Koca. Hematological Indices May Be Useful in the Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus and in Determining Disease Activity in Behçet's Disease. *Med Princ Pract* 2016; 25:510–516. DOI: 10.1159/000447948
21. Weiming Yang, Xiaozhong Wang, Weiheng Zhang, Houqun Ying, Yanmei Xu, Jing Zhang. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio are 2 new inflammatory markers associated with pulmonary involvement and disease activity in patients with dermatomyositis. *Clinica Chimica* 2018. Acta 465. 2017: 11–16
22. Han SY, Lee IR, Park SJ, Kim JH, Shin JI. Utilidad de relación de neutrófilos y linfocitos en niños pequeños con fiebre e infección del tracto urinario. *J Pediatr* 2016; 59: 139-144
23. Wu, Y., Chen, Y., Yang, X., Chen, L. and Yang, Y. The ratio of neutrophils to lymphocytes (NLR) and the ratio of platelets to lymphocytes (PLR) were associated with the activity of the disease in patients with systemic lupus erythematosus. *International Immunopharmacology*. 2016. 36, 94–99. doi: 10.1016 / j.intimp.2016.04.006
24. Baodong Qin, Ning Ma, Qingqin Tang, Tingting Wei, Min Yang, Haitao Fu, Zhide Hu, Yan Liang, Zaixing Yang & Renqian Zhong. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) were Useful Markers in Assessment of Inflammatory Response and Disease Activity in SLE patients, *Modern Rheumatology*. 2017. DOI: 10.3109/14397595.2015.1091136
25. Hyoun-Ah Kim¹ & Ju-Yang Jung¹ & Chang-Hee Suh. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a biomarker for diagnosing infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2017. DOI 10.1007/s10067-017-3792-5
26. Servet Yolbas, Ahmet Yildirim, Nevzat Gozel, Burak Uz, Suleyman Serdar Koca. Hematological Indices May Be Useful in the Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus and in Determining Disease Activity in Behçet's Disease. *Med Princ Pract* 2016; 25:510–516. DOI: 10.1159/000447948
27. Soliman WM, et al. Neutrophil to Lymphocyte and Platelet to Lymphocyte Ratios in Systemic Lupus Erythematosus: Relation With Disease Activity and Lupus Nephritis. *Reumatol Clin*. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.07.008>

28. Fabio E. Ospina, Alex Echeverri, Diana Zambrano, Juan-Pablo Suso et al. Distinguishing infections vs flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2017; 56: 46i54. DOI:10.1093/rheumatology/kew340.
29. S. Jaillon, et al. Neutrófilos y su actividad en la inmunidad innata y adaptativa. 2013. *Semin. Immunopathol.* 35: 377 - 394.
30. J.F. Feng, Y. Huang, Q.X. Chen. La relación de linfocitos a plaquetas preoperatorios (PLR) es superior a la relación de linfocitos a neutrófilos (NLR) como un factor predictivo en pacientes con carcinoma de células escamosas esofágico. 2014. *World J. Surg. Oncol.* 12: 58.
31. K.Z. Kedziora-Kornatowska. Producción de anión superóxido y óxido nítrico por granulocitos en pacientes inmunodeprimidos y diabéticos no insulino dependientes con y sin diabéticos nefropatía. 2018. *IUBMB Life* 48: 3; 359-362.
32. Wang J, Arase H. Regulación de las respuestas inmunes por neutrófilos. 2016. *Ann N Y Acad Sci* 1319, 66-81.
33. Jaillon S, Galdiero MR, Del Prete D, Cassatella MA, Garlanda C, Mantovani A. Neutrófilos en la inmunidad innata y adaptativa. 2013. *Semin Immunopathol* 35, 377-94.
34. Feng JF, Huang Y, Chen QX. La relación plaquetas preoperatorias a linfocitos (PLR) es superior a la relación linfocito neutrófilo (NLR) como factor predictivo en pacientes con carcinoma esofágico de células escamosas. 2017. *World J Surg Oncol* 12, 58.
35. Choi JL, Li S, Han JY. Pruebas de función plaquetaria: revisión de los avances en la aplicación clínica. 2014. *Biomed Res Int* 2014, 456569.
36. Boilard E, Nigrovic PA, Larabee K y col. Las plaquetas amplifican la inflamación en la artritis a través del colágeno dependiente de producción de micropartículas. 2014. *Science* 327, 580-3.
37. Moodley D, Mody GM, Chuturgoon AA. Iniciación, pero no ejecución: modulación de linfocitos de sangre periférica con apoptosis en la artritis reumatoidea - un potencial papel para la proteína de choque térmico 70. 2018. *J Inflamm (Lond)* 8 (1), 30.
38. Feng JF, Huang Y, Chen QX. La relación plaquetas preoperatorias/linfocitos (PLR) es superior a la relación linfocito/neutrófilo (NLR) como factor predictivo

en pacientes con carcinoma esofágico de células escamosas. 2016. World J Surg Oncol 12, 58.

39. Kemal Y, Yucel I, Ekiz K et al. Neutrófilos séricos elevados a las proporciones de linfocitos y de plaquetas a linfocitos podría ser útil en el diagnóstico de cáncer de pulmón. 2016 asiático Pac J Cancer Prev 15, 2651-4.
40. J. Nunez, et al. Utilidad de la proporción de neutrófilos a linfocitos para predecir la mortalidad a largo plazo en diversas enfermedades inflamatorias y cardiovasculares. 2018. Am. J. Cardiol. 101 (6) 747-752.
41. P.H. Gibson, et al. Relación preoperatoria de neutrófilos y linfocitos y resultado de injerto de derivación de la arteria coronaria. 2017. Am. Heart J. 154 (5) 995-1002.

ANEXO 1

FICHA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

“Proporción neutrófilos/linfocitos como prueba diferencial entre infección y brote en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Hospital Víctor Lazarte Echegaray. Trujillo, Perú”

Fecha de llenado:		
Nombre:		Edad:
Sexo:	HC:	TE LES:
Compromisos de LES:		
Presencia de otras comorbilidades (excluir: transfusión de sangre en los últimos 6 meses, otras enfermedades autoinmunes, trastornos linfoproliferativos, neoplasias malignas, enfermedades hepatoesplénicas, enfermedades cardíacas, enfermedad renal crónica grado 5):		
¿Tratamiento actual con corticoides o inmunosupresores? (anotar dosis):		
Cuadro clínico actual (rash malar, fiebre, artralgias, serositis, úlceras orales, cefalea, dolor abdominal, etc):		
¿Brote o infección?:		
Paciente con infección: marcar foco(s) de infección y exámenes confirmatorios:		
Puntaje SLEDAI-2K:		
Nivel de PCR:		
Nivel de C3 y C4:		
Total de leucocitos:		
Total de neutrófilos:		
Total de linfocitos:		
Total de plaquetas:		
Proporción Neutrófilos/Linfocitos:		