



# **UNIVERSIDAD RICARDO PALMA**

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE RESIDENTADO MÉDICO Y ESPECIALIZACIÓN

**Índice neutrófilo / linfocitos en pacientes adultos con esquizofrenia del  
Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en los años 2019-2020**

## **PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

Para optar el Título de Especialista en Psiquiatría

### **AUTOR**

O Higgins Miraval, Natalia  
(ORCID: 0000-0002-9444-2955)

### **ASESOR**

Villanueva Ruska, Alejandro Benjamin  
(ORCID: 0000-0002-0305-080X)

**Lima, Perú**

**2022**

## **Metadatos Complementarios**

### **Datos de autor**

O'Higgins Miraval, Natalia

Tipo de documento de identidad del AUTOR: DNI

Número de documento de identidad del AUTOR: 47141747

### **Datos de asesor**

Villanueva Ruska, Alejandro Benjamin

Tipo de documento de identidad del ASESOR: DNI

Número de documento de identidad del ASESOR: 08215860

### **Datos del Comité de la Especialidad**

PRESIDENTE: Chieng Duran, Jose David

DNI: 06980185

Orcid: 0000-0002-0745-2523

SECRETARIO: Sulca Quispe, Rafael Emiliano

DNI: 09037610

Orcid: 0000-0002-9261-4928

VOCAL: Leon Castro, Hector Moises

DNI: 06038756

Orcid: 0000-0002-9261-4928

### **Datos de la investigación**

Campo del conocimiento OCDE: 3.02.24

Código del Programa: 912909

## **ÍNDICE**

### **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA5**

- 1.1. Descripción de la realidad problemáticas
- 1.2. Formulación del problema6
- 1.3. Objetivos6
  - 1.3.1. Objetivo general6
  - 1.3.2. Objetivos específicos6
- 1.4. Justificación7
- 1.5. Limitaciones8
- 1.6. Viabilidad8

### **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO9**

- 2.1. Antecedentes de la Investigación9
- 2.2. Bases Teóricas15
- 2.3. Definiciones conceptuales17
- 2.4. Hipótesis18
  - 2.4.1. Hipótesis General18
  - 2.4.2. Hipótesis Especificas19

### **CAPÍTULO III: METODOLOGÍA19**

- 3.1. Diseño19
- 3.2. Población y Muestra19
  - 3.2.1. Población19
  - 3.2.2. Muestra19
- 3.3. Operacionalización de Variables21
- 3.4. Técnica e Instrumento de recolección de datos22
- 3.5. Técnica de procesamiento y análisis de datos22

3.6. Aspectos Éticos<sup>22</sup>

## **CAPÍTULO IV: RECURSOS Y CRONOGRAMA<sup>23</sup>**

4.1. Recursos<sup>23</sup>

4.2. Cronograma<sup>23</sup>

4.3. Presupuesto<sup>24</sup>

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS<sup>25</sup>**

## **ANEXOS<sup>30</sup>**

**1**

**2**

**22**

## **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1. Descripción de la realidad problemática**

Con el pasar de los años los trastornos psiquiátricos han aumentado sus casos, ameritando que se profundice más en causantes o desencadenantes así como en factores del organismo que puedan verse alterados ante la presencia de estas patologías; es por lo que diversos estudios han sido dirigidos a profundizar el aspecto de la actividad inmunitaria en los trastornos psiquiátricos, este interés se ve motivado y surge como resultado del progreso en los conocimientos acerca de las implicaciones del sistema inmune en el funcionamiento del sistema nervioso y de recientes hallazgos sobre alteraciones anómalas de la función inmunitaria en pacientes psiquiátricos.

Como describen Ader et al <sup>(1)</sup>; actualmente se conoce que el sistema nervioso central ejerce una modulación sobre el sistema inmunitario y éste a su vez influye en la regulación de las funciones del sistema nervioso, observándose una interrelación entre sistema nervioso central, el sistema inmune y la conducta. Plata et al <sup>(2)</sup>, mencionan que la interacción entre el sistema inmunitario y el sistema nervioso provoca y facilita una respuesta integrada del organismo a los cambios inmunológicos y a los cambios de comportamiento.

Se conoce que la esquizofrenia es una patología psiquiátrica que comprende un complejo trastorno mental pero que biológicamente no tiene una causa definida; así como se mencionó anteriormente el sistema inmunitario puede tener un papel relevante en la fisiopatología de este padecimiento, ya que el sistema inmunológico puede recibir y responder a señales neuronales y endocrinas, que a su vez se traducen en respuestas conductuales y dar una respuesta de retroalimentación, cumpliendo un proceso de inmunorregulación influenciado por el entorno neuroendocrino <sup>(3)</sup>. Han sido detectadas varias alteraciones inmunes, como una mayor frecuencia de linfocitos activados <sup>(4)</sup>, se han encontrado estudios que reportan niveles anormales (aumentados) de citocinas como representantes de procesos inflamatorios <sup>(5,6)</sup>, así como autoanticuerpos patógenos <sup>(7)</sup>.

En vista de lo antes descrito es que se vuelve relevante y necesario realizar investigaciones para ayudar a aclarar el papel de los mecanismos inmunológicos e inflamatorios en la esquizofrenia. Siendo un factor básico de las evaluaciones

medicas solicitar un estudio de hemograma, en donde se puede apreciar la relación neutrófilos-linfocito, siendo este un marcador básico y no costoso para evaluar el sistema de respuesta inflamatoria, estando en relación con descrito por Zahorec <sup>(8)</sup>. Basados en lo indicado en investigaciones como la de Murat et al <sup>(9)</sup>, que señalan que niveles elevados del Índice neutrófilo linfocitos puede estar asociado con el trastorno esquizofrénico.

Es por esto y tomando en cuenta que en nuestro país existen muy pocos estudios que se enfoquen en esta temática que el fundamento de esta investigación será determinar los valores del índice neutrófilos-linfocitos a través de la valoración del hemograma, en pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia hospitalizados en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen y si este índice se ve alterado por alguna causa o factor en específico del paciente.

## **1.2. Formulación del problema**

¿ Existe asociación entre alteraciones del índice neutrófilo linfocito, según sexo, edad y uso de medicamentos, en pacientes adultos con diagnóstico de Esquizofrenia, atendidos el servicio de Psiquiatría del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en los años 2019-2020.?

## **1.3. Objetivos**

### **1.3.1. Objetivo general**

Evaluar las características del índice neutrófilo linfocito, según sexo, edad y uso de medicamentos, en pacientes adultos con diagnóstico de Esquizofrenia, atendidos el servicio de Psiquiatría del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en los años 2019-2020.

### **Objetivos específicos**

- Determinar la prevalencia, según sexo y edad, de los pacientes adultos diagnosticados con esquizofrenia.

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes adultos con esquizofrenia.
- Describir las características clínicas de los pacientes adultos con esquizofrenia.
- Describir el índice neutrófilo/linfocito en pacientes adultos con esquizofrenia.
- Determinar uso de medicamentos en pacientes adultos con esquizofrenia.
- Demostrar la asociación entre las características sociodemográficas, clínicas, uso de medicamentos y el índice neutrófilo/linfocitos en pacientes adultos con esquizofrenia.

#### **1.4. Justificación**

Para un adecuado diagnóstico y tomar decisiones adecuadas, seguras y eficientes individualizadas para cada paciente es necesario que nos formemos como profesionales con conocimientos y habilidades actualizados, ciertamente la información y el avance científico es cada día más accesible; en vista de la falta de tiempo, los avances y las dudas que se puedan presentar ante ciertos diagnósticos se hacen necesarias ciertas herramientas dirigidas al apoyo de la toma de decisiones clínicas, que sean accesibles.

Como psiquiatras dependemos más que otras áreas de la medicina de la evaluación clínica de síntomas y signos del paciente, pero no se descarta la idea de paraclínicos de apoyo; por ello la posibilidad de utilizar pruebas complementarias que brinden un enfoque más objetivo a dicha evaluación, siendo esto de gran importancia y relevancia.

El fundamento es lograr que se considere la enfermedad mental, en este caso la esquizofrenia dentro de un modelo epistemológico al igual que el resto de las enfermedades somáticas. Este interés en utilizar procedimientos diagnósticos paraclínicos como apoyo puede estar basado en la necesidad de una evaluación médica completa del paciente psiquiátrico, así como tener cuenta las posibles patologías médicas que pueden presentarse con síntomas psiquiátricos y así comprobar la eficacia de monitorizar los niveles sanguíneos para guiar el efecto diagnóstico, terapéutico y poder minimizar los efectos posibles adversos de psicofármacos.

A nivel internacional las investigaciones se han enfocado en determinar si existe alteración del hemograma con respecto a enfermedades psiquiátricas especialmente la esquizofrenia, encontrando alteraciones de índice de neutrófilos-linfocitos; al realizar revisión de estudios a nivel nacional no se encontraron estudios dirigidos a esta temática tan relevante; es por eso que se justifica la realización de esta investigación, ya que es importante y relevante evaluar las características del hemograma según la fórmula leucocitaria con relación al índice neutrófilos-linfocitos, en los pacientes adultos con esquizofrenia para determinar sus alteraciones según cada paciente; y que nos ayude a mejorar el enfoque de dicha patología.

### **1.5. Limitaciones**

La limitación del trabajo estaría relacionada con la posible dificultad de acceso al ámbito hospitalario por tiempo prolongado para realizar una adecuada revisión del material e historias clínicas debido a la emergencia sanitaria que se vive actualmente a nivel mundial.

### **1.6. Viabilidad**

El investigador cuenta con la experiencia académica, así como, los recursos humanos, financieros y de tiempo para la realización de la investigación; así como el acceso a la información y otros medios necesarios para su desarrollo. Mediante permisos por parte de la Dirección del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen y del Servicio de Psiquiatría, se logrará tener acceso a la población objeto de estudio y realizar el proceso de investigación, cumpliendo con las medidas de cuidado sanitario adecuado en vista de la situación de emergencia sanitaria por la que se atraviesa a nivel mundial y que afecta directamente el área de la salud.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1. Antecedentes de la Investigación

Chow et al. realizaron en el 2015 un estudio transversal con el objetivo principal de investigar si los pacientes con esquizofrenia que toman antipsicóticos por largo tiempo tenían un estado de hipercoagulabilidad, como objetivo secundario buscaron describir las características laboratoriales en dichos pacientes.

Se encontró que los pacientes con esquizofrenia tenían niveles más altos de marcadores inflamatorios en comparación con los controles sanos. El NLR se correlacionó significativamente con la presencia de enfermedad ( $2.5 \pm 1.4$  frente a  $1.7 \pm 0.8$ ,  $p=0.03$ ). En lo que respecta al PCR se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con esquizofrenia en comparación con el grupo control ( $3.5 \pm 5.3$  frente al  $0.9 \pm 0.8$ ,  $p = 0.001$ ).

El NLR en pacientes con esquizofrenia obtuvo una correlación positiva baja con el OCP y fue estadísticamente significativo ( $0.39$ ,  $p = 0.001$ ). En lo que respecta al NLR con el OHP se encontró también una correlación positiva baja y fue estadísticamente significativo ( $0.23$ ,  $p = -0.03$ ). Al buscar la asociación entre el NLR con el OFP se encontró una correlación negativa muy baja, esta diferencia no fue significativa ( $-0.07$ ,  $p=0.53$ ).

El autor concluyó que en los pacientes con esquizofrenia se presentan un estado de hipercoagulabilidad e hipofibrinólisis mucho mayor en comparación con los controles sanos, lo que puede contribuir a un mayor riesgo de tromboembolismo venoso. Recalcó que estos datos serán de mucha utilidad para entender mejor los mecanismos asociados al mayor riesgo de TEV en los pacientes con esquizofrenia (10).

Pavlovic et al publicaron en 2016 un estudio transversal con el objetivo de describir el valor total y diferencial de los leucocitos y su asociación con el síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia. Evaluaron a 100 pacientes y 100 controles sanos. El diagnóstico de síndrome metabólico se realizó de acuerdo con los criterios ATP III, que fue la base para dividir el grupo de estudio y control en subgrupos con respecto al diagnóstico. Los pacientes con esquizofrenia tenían leucocitos totales significativamente más altos ( $p < 0.001$ ), neutrófilos (Student prueba  $t = 3.503$ ;  $p < 0.001$ ) y recuento de monocitos ( $t$  de Student- prueba =  $3.323$ ;

$p < 0.001$ ) y proporción de linfocitos neutrófilos (NLR) (prueba t de Student = 4.175;  $p = 0.042$ ) en comparación con grupo de control. No hubo diferencias estadísticamente significativas en eosinófilos (prueba t de Student = 1.877;  $p = 0.062$ ), basófilos (prueba U de Mann-Whitney = 0.889;  $p = 0.374$ ) y recuento de linfocitos (prueba t de Student = 0.508;  $p = 0.612$ ) entre el grupo de estudio y control. El autor concluyó que el recuento total de leucocitos y neutrófilos podría tener un papel importante en la predicción del desarrollo de síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia. <sup>(11)</sup>,

Varsak et al, realizaron en 2016 un estudio para determinar el índice neutrófilo-linfocito en pacientes con un primer episodio psicótico sin antecedentes de enfermedades físicas ni uso de antipsicóticos. Fue un estudio retrospectivo en el cual se analizaron los registros médicos de 58 pacientes y 37 controles sanos. Se valoraron parámetros hematológicos, puntuaciones de la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) y datos sociodemográficos. Se calculó la correlación entre las puntuaciones del NLR y el BPRS. Los resultados determinaron que la media de NLR fue significativamente mayor en los pacientes en comparación con el grupo de control ( $2.22 \pm 1.25$  frente a  $1.63 \pm 0,38$ ,  $p = 0,041$ ). El recuento de Neutrófilos no fue diferente entre los pacientes y el control sano ( $4.03 \pm 0.70$  vs.  $4.20 \pm 1.48$ ,  $p = 0.525$ ), pero el recuento de linfocitos fue significativamente menor en los pacientes sanos ( $2.56 \pm 0.55$  vs  $2.19 \pm 0.77$ ,  $p = 0.013$ ). En los pacientes con FEP, el NLR no se correlacionó significativamente con gravedad de la enfermedad (puntuación BPRS) ( $r = 0.060$ ,  $p = 0.655$ ). Los autores concluyeron que los hallazgos sugieren mayores niveles de NLR en pacientes con un primer episodio psicótico. <sup>(12)</sup>

Burak & Sibel <sup>(13)</sup> , realizaron en 2016 un estudio transversal el cual tuvo como objetivo evaluar la relación entre el NLR y estado antioxidante total, estado oxidativo total, índice de estrés oxidativo, paraoxonasa y tiol total en pacientes con esquizofrenia. Se evaluó a un total de 64 pacientes y 61 controles sanos. Se encontró que el NLR se correlacionó positivamente en los pacientes con esquizofrenia comparados con los controles sanos ( $3.10 \pm 1.68$  vs  $1.67 \pm 0.54$ ,  $p < 0.001$ ). Además, se encontró una diferencia estadísticamente significativa de neutrófilos en los pacientes con esquizofrenia ( $66.3 \pm 7.7$  vs  $54.5 \pm 7.9$ ,  $p < 0.001$ ), y

menores niveles de linfocitos en dichos pacientes en comparación con los controles sanos ( $24.78 \pm 7$  vs  $35.12 \pm 8.37$ ,  $p < 0.001$ ).

Se aplicó el PANNS, se correlacionó positivamente de forma significativa con la subescala positiva del PANNS con leucocitos ( $r = 0.255$ ,  $p < 0.042$ ). Otro hallazgo fue la correlación negativa significativa entre la subescala positiva PANSS con los linfocitos ( $r = -0.291$ ,  $p < 0.020$ ). En lo que respecta al NLR relacionado con la subescala positiva del PANNS se encontró una correlación nula y no fue estadísticamente significativo ( $r = 0.17$ ,  $p < 0.156$ ).

Siguiendo el mismo orden de ideas, en 2017 Özdin, Sarisoy y Boke<sup>(14)</sup>, publican una revisión retrospectiva, longitudinal de la comparación de los linfocitos neutrófilos, plaquetas-linfocitos y monocitos-linfocitos en esquizofrenia y trastorno bipolar; con el fin de comparar el resultados de estos valores y asociarlos a las patologías antes comentadas; siendo realizado por medio de la Facultad de Medicina de la Universidad Ondokuz Mayıs, Turquía, con una muestra de 187 pacientes con esquizofrenia, 163 con episodios psicóticos y 157 pacientes sanos control, de los cuales se realizó revisión de historias médicas, los datos colectados se evaluaron mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, con métodos de análisis no paramétrico que se emplearon ya que los datos no se distribuyeron normalmente, así mismo, utilizaron la prueba de chi cuadrado para comparar datos agrupados, la prueba de Kruskal-Wallis para comparar datos numéricos en los tres grupos, y la prueba U de Mann-Whitney con corrección de Bonferroni en comparaciones bidireccionales de grupos entre los cuales se determinaron las diferencias. La significancia se fijó en  $p = 0,05 / 3^{1/4}$  .017 para la prueba U de Mann-Whitney con corrección de Bonferroni ya  $p = 0,05$  para otras comparaciones. Encontrando como resultado que, el número de linfocitos fue menor en los pacientes con trastorno bipolar en comparación con los controles, se observó que los valores de NLR, MLR y PLR y los números de neutrófilos estaban aumentados y siendo determinado los valores más bajos de linfocitos en pacientes con esquizofrenia en comparación con los controles; así mismo se encontraron valores más altos de NLR y MLR en esquizofrenia en comparación con el trastorno bipolar; estos resultados apoyan la teoría de la inflamación en trastornos psiquiátricos.

García et al<sup>(15)</sup> en 2017 publican su trabajo recuento de células sanguíneas en pacientes sin tratamiento previo con antipsicóticos con psicosis no afectiva, con el propósito de describir el recuento de células sanguíneas en una muestra de

pacientes sin tratamiento previo con antipsicóticos con el fin de evaluar si las alteraciones encontradas en los pacientes tratados ya están presentes antes del uso de antipsicóticos, tratándose de un estudio prospectivo longitudinal, siendo emparejados para comparación por edad, sexo, IMC y hábito tabáquico; siendo estudiados y analizados mediante t- Student no emparejados, prueba U de Man-Whitney o la prueba Chi<sup>2</sup> para comparaciones de proporciones. La significancia se definió como  $p < 0,05$  para todas las pruebas estadísticas. Los resultados develaron que los pacientes (N = 75) y los controles (N = 80) fueron similares con respecto a la edad, género, hábito de fumar (cigarrillos por día), IMC y recuento de GB, neutrófilos, linfocitos, NLR, basófilos, eosinófilos, monocitos. A pesar de estos resultados se delimito al factor más notorio como es el recuento de Leucocitos como variable dependiente, como hallazgo diagnóstico ( $p = 0,008$ ), o con presencia de tabaquismo ( $p = 0,002$ ) y la interacción entre el diagnóstico y el tabaquismo ( $p = 0,005$ ) fueron las variables independientes significativamente asociadas; por lo que estos resultados sugieren que la respuesta inmune anormal está presente antes de evidenciar efectos de la medicación y otros factores de confusión. Pudiendo ser el aumento de los parámetros inmunológicos la base de la alta proporción de comorbilidades médicas descritas en la esquizofrenia.

Así mismo en el año 2017, Miller y Moody <sup>(16)</sup> presentan su estudio: recuentos totales y diferenciales de glóbulos blancos y parámetros hemodinámicos en el primer episodio Psicosis; Investigando las relaciones entre el recuento de glóbulos blancos y parámetros hemodinámicos asociados con el riesgo de enfermedad cardiovascular en 25 sujetos edad 18-50 hospitalizados por primer episodio de psicosis y 44 controles, siendo un estudio prospectivo donde se recolectaron muestras sanguíneas, signos vitales y evaluación del historial médico. Los pacientes con primero episodio de psicosis tenían NLR, MLR, presión de pulso y frecuencia significativamente más altos que los controles ( $p < 0.05$  para cada uno). En los análisis de regresión lineal, los monocitos más altos fueron un predictor significativo de mayor presión de pulso ( $p = 0.033$ ) y mayor PRP predicha por MLR en el nivel de tendencia ( $p = 0.051$ ), el análisis de datos se realizó a través de la prueba t- student y el coeficiente de Spearmans; estos hallazgos resaltan que la medición de los signos vitales de rutina y los recuentos de leucocitos totales y diferenciales en sangre son pertinentes para la atención clínica de pacientes con psicosis como marcadores de riesgo de enfermedad cardiovascular.

Por su parte Rabia et al, <sup>(17)</sup> en 2018, publican su estudio de investigación titulado relación aumentada de neutrófilos-linfocitos en la esquizofrenia independientemente de las infecciones y parámetros metabólicos, donde su objetivo fue comparar los valores del índice de neutrófilos/ linfocitos entre pacientes con esquizofrenia y controles sanos. Además de lograr asociar los valores del índice con parámetros metabólicos e inflamatorios, siendo un estudio prospectivo y de corte longitudinal, contando para ello con 52 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y 53 controles sanos, donde se llenó una ficha de datos y se les realizó un hemograma y perfil lipídico y glucosa. Para su análisis estadístico las cifras se presentaron como media  $\pm$ desviación estándar, mediana (mínimo-máximo), frecuencia distribución y porcentaje. Prueba de chi-cuadrado de Pearson y la prueba de Fisher se utilizó para evaluar variables categóricas. La distribución normal de variables se examinó visualmente (histograma y diagramas de probabilidad) mediante métodos analíticos (Prueba de Kolmogorov – Smirnov / Shapiro – Wilk). La prueba t de Student fue utilizado para comparar las puntuaciones PANSS de la distribución normal grupo. Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney como método en la comparación de las otras variables, que fueron determinado que no cumple con la distribución normal, entre los grupos. Se evaluó la relación entre variables por el análisis de correlación de Spearman. El coeficiente de correlación es Nivel "débil" entre 0 y 0,25, nivel "medio" entre 0,26 y 0.50, nivel "fuerte" entre 0.51 y 0.75 y "muy fuerte "entre 0,76 y 1,00. El significado estadístico aceptado fue  $p < .05$ , de lo que se obtuvo como resultado que el valor de leucocitos, neutrófilos, monocitos y valores de índice de neutrófilo/linfocitos en pacientes con esquizofrenia fue significativamente mayor que en el grupo de control. Concluyendo que los niveles de este índice son altos en la esquizofrenia independientemente de los parámetros metabólicos.

En vista de estos hallazgos, en el año 2018, Bustana et al <sup>(18)</sup>, realizan una investigación fundamentada en que la relación entre neutrófilos y linfocitos, calculados a partir de recuentos hematológicos de rutina, ha demostrado que sus valores aumentados se correlacionan con los marcadores de inflamación en pacientes con esquizofrenia y psicosis, por lo tanto, se considera un marcador indirecto de inflamación; este estudio empleó un diseño transversal retrospectivo con datos que fueron tomados de registros médicos electrónicos entre 2010 y 2015, en área de adolescentes de un Centro de Salud Mental, así también un grupo

control de 285 adolescentes sin episodios o patologías psicóticas, obteniendo como resultado que se evidencio una elevada proporción de neutrófilos en comparación con linfocitos y un recuento total de leucocitos aumentado en pacientes hospitalizados adolescentes psicóticos en comparación con pacientes hospitalizados adolescentes no psicóticos es así como el análisis de los parámetros del recuento sanguíneo revelaron que los pacientes psicóticos tenían signos recuento de leucocitos totales significativamente elevado sin diferencia en las plaquetas contar, el índice de neutrófilos/linfocitos fue más alto en un 56% en psicóticos en comparación con pacientes no psicóticos ( $2,51 \pm 1,8$  frente a  $1,91 \pm 1$ , respectivamente,  $p = 0,001$ ). No se encontró correlación significativa entre la puntuación CGI-S de pacientes psicóticos y NLR ( $r = 0.08$ ,  $p = 0.484$ ). Estos resultados reflejan que la psicosis está asociada con marcadores periféricos de inflamación temprana en el curso de la patología psiquiátrica, y que la inflamación puede representar un estado que acompaña a la psicosis y disminuye durante la remisión clínica.

En vista de estos hallazgos Karageorgiou, Milas y Michopoulos <sup>(19)</sup>, a finales de 2018 deciden realizar un meta-análisis con respecto al tema, denominado relación de neutrófilos y linfocitos en la esquizofrenia, donde aplicaron un algoritmo para revisión de base de datos relevantes en el área de la medicina y la Psiquiatría, para buscar los temas actualizados y relevantes con respecto a al objeto de estudio que es la relación del índice neutrófilo-linfocitos y la esquizofrenia, seleccionando 1023 artículos y 10 estudios. Observándose que después de analizar los datos se evidencio que en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia el valor del índice se incrementa, siendo más notorio en pacientes con recaídas agudas y primer episodio, pero también se determinó que el uso de antipsicóticos puede alterar los resultados; lo que se puede reflejar que los resultados mostraron significancia estadística con  $p = 0.055$ .

Para el 2019, Venkataraman et al <sup>(20)</sup> realizan un estudio prospectivo cuasi aleatorio denominado efectos de los psicotrónicos sobre la relación neutrófilo-linfocito en pacientes con antecedentes psiquiátricos, con el objetivo de investigar si el psicotrónico tiene algún efecto sobre los neutrófilos y la proporción de linfocitos (NLR) por lo que se analizaron 10 pacientes por cada patología comprendiendo entre las mismas; como eran la depresión, esquizofrenia y trastorno bipolar, de esa manera realizar un recuento sanguíneo completo antes y después del tratamiento

con el psicotrópico seleccionado; para el análisis de datos se aplicó la prueba t pareada para comparar los resultados anteriores y posteriores en ambos grupos y se utilizó la correlación de rango de Spearman para evaluar la correlación entre NLR y la gravedad de la enfermedad; obteniendo como resultado un aumento significativo en el NLR de los pacientes con depresión después del tratamiento con psicotrópicos ( $p = 0,001$ ), también en la esquizofrenia, hubo un ligero aumento en el NLR de los pacientes después del tratamiento con psicotrópicos ( $p = 0,005$ ), pero en el trastorno bipolar, hubo una disminución significativa en el NLR de los pacientes después del tratamiento con psicotrópicos ( $p = 0,002$ ). En conclusión, con los resultados se confirma que los psicotrópicos tienen un efecto estadísticamente significativo en el aumento de NLR en pacientes con depresión, un ligero aumento en pacientes con esquizofrenia y una disminución en pacientes con trastorno bipolar.

## **2.2. Bases Teóricas**

### **2.2.1 Esquizofrenia**

Basándonos en la definición de la guía de práctica clínica sobre la esquizofrenia y el trastorno psicótico, esquizofrenia se define como una agrupación de alteraciones psicóticas, caracterizadas por la aparición y presencia de sintomatología psicótica en algún momento del crecimiento, donde los síntomas negativos y cognitivos se asocian, a su vez, a un grado variable de discapacidad <sup>(21)</sup>.

#### **2.2.1.1 Manifestaciones Primordiales de Esquizofrenia**

Los signos y síntomas o la sintomatología que engloba esta patología es multifactorial incluyendo la afección de variados procesos psicológicos, entre los cuales se presentan alteraciones de la percepción en forma de alucinaciones, así mismo se puede presentar ideación, justificación de la realidad alterada en forma de delirios, disociación de los procesos del pensamiento siendo estas laxas o sin basamento, sentimientos inapropiados o aislados a la situación, muchas veces sin demostrar sentimientos en momentos que lo requieren, siendo descrito como afecto plano; también se observan alteraciones de la conducta, de la concentración, así como falta de juicio, lógica y motivación.

Hay que resaltar que no existe un solo síntoma aislado que sea patognomónico o representativo como para emitir el diagnóstico de esquizofrenia. Las presentaciones pueden ser ambiguas y variadas, siendo descritos características conductuales y psicológicas positivas y negativas (o déficits), y recientemente ha sido determinado y agregado la característica de desorganización. Cabe recalcar que no todos los síntomas deben estar presentes en un paciente y así mismo no son específicos para el diagnóstico <sup>(21,22)</sup>.

## **2.2.2 Epidemiología, Impacto y Magnitud de la Esquizofrenia**

Determinar la epidemiología de la esquizofrenia resulta en un reto único para el epidemiólogo y el personal de salud que debe diagnosticar la patología, debido a su entorno y características multifacéticas y especialmente a la dificultad en el esclarecimiento de sus síntomas y a la amplitud de su espectro. Esta descrito por la Organización Mundial de la Salud <sup>(23)</sup>, que esta patología produce la afección o afecta a más de 21 millones seres humanos a nivel mundial, pero no es tan común como muchos otros trastornos mentales, siendo más frecuente en hombres quienes desarrollan la esquizofrenia a edades más tempranas, que en mujeres.

Esta patología se encuentra íntimamente asociada y relacionada a una discapacidad considerable, que conlleva a afectar al desempeño educativo y laboral, siendo determinante indicar que los pacientes diagnosticados tienen mayor probabilidad de hasta 2,5 veces más de morir a edades tempranas que el resto de la población, debido a que se asocia también a otras patologías ya sea cardiacas, vasculares infecciosas o metabólicas. Esta patología se encuentra asociada a factores genéticos y exacerbados por factores externos – ambientales <sup>(23,24)</sup>.

## **2.2.3 Etiopatogenia**

### **2.2.3.1 Neuropatología**

La histología a través de sus estudios ha puesto en evidencia alteraciones en la arquitectura celular de los lóbulos frontales, siendo asociada a una disminución de la conectividad sináptica en la corteza prefrontal dorsolateral y en otras estructuras a como el hipocampo. Estas alteraciones conducen a catalogar a la esquizofrenia como un padecimiento del neurodesarrollo, no neurodegenerativa <sup>(25,26)</sup>.

### **2.2.3.2 Neuroquímica**

Ha sido postulado e indicado que esta patología podría ser causada por disfunción y alteración del sistema dopaminérgico, aunque no se ha sido demostrado a ciencia cierta. Esto se ve apoyado por la secuela farmacológica, ya que, con la introducción de los neurolépticos y su uso, la acción de bloqueo de la dopamina apuntó a la idea de un incremento en este neurotransmisor, ya que se observaba la aparición de síntomas psicóticos con agonistas dopaminérgicos. Siendo apoyado por estudios que describen que puede existir una hiper estimulación dopaminérgica, exacerbada en D2, a nivel límbico, lo que revelaría los síntomas positivos; concomitante con hipoactividad D1 mesocortical, causante de síntomas negativos <sup>(27-29)</sup>.

### **2.2.3.3 Neurofisiología**

Los métodos de clasificación, categorización, proceso y transmisión de la información a nivel del sistema nervioso central en un paciente con esquizofrenia se encuentran alterados existiendo un deterioro de la transmisión neurosensorial, así como una modificación anómala de manera general de la regulación del sensorio; siendo determinado a través de estas alteraciones en el recorrido nervioso que el daño a nivel auditivo se considera rasgo o marcador genético asociado a la enfermedad <sup>(25)</sup>.

### **2.2.3.4 Sistema Inmunitario**

Estudios realizados, concuerdan en que el sistema inmune se encuentra activo y aumentada su respuesta en pacientes con esquizofrenia, por encima de los límites o valores estándar. Ha sido demostrado que existe un aumento de los monocitos, así como, de la inmunidad mediada por TCD4, siendo así tanto para pacientes con tratamiento antipsicótico como para pacientes sin tratamiento <sup>(30-33)</sup>.

De esta misma manera, diversos estudios han demostrado que existe alteración a nivel de neutrófilos y linfocitos, demostrando una leucocitosis con evidencia de alteración del índice linfocito-neutrófilo, incrementándose hasta 0,65, siendo mas visibles en periodos de recaídas agudas <sup>(19)</sup>.

## **2.3. Definiciones conceptuales**

**Sistema Inmunitario:** Se denomina una complicada red de células, tejidos y órganos especializados, que reconocen y registran las sustancias extrañas, principalmente los microorganismos patógenos (causantes de enfermedades), como bacterias,

virus, parásitos y hongos, y defienden al cuerpo contra ellos, activando los sistemas de defensa <sup>(34)</sup>.

**Neutrófilos:** Los neutrófilos granulocitos o neutrófilos polimorfonucleares (PMNs) pertenecen a las células blancas o también llamados glóbulos blancos, se caracterizan por la forma multilobulada de su núcleo. Los neutrófilos constituyen la primera línea de defensa en respuesta a microbios invasores, mediante la fagocitosis de patógenos y/o la liberación de factores antimicrobianos contenidos en gránulos especializados <sup>(35)</sup>.

**Linfocitos:** Pertenecen al grupo de los glóbulos blancos, existen dos tipos principales de linfocitos: las células B y las células T. Las células B elaboran los anticuerpos para luchar contra bacterias, virus y toxinas invasoras. Las células T destruyen las propias células del cuerpo que han sido infectadas por virus o que se han vuelto cancerosas <sup>(36)</sup>.

**Índice Neutrófilo/Linfocito:** Es el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos y constituye un novedoso marcador de inflamación subclínica con valor pronóstico en enfermedades cardiovasculares, oncológicas e infecciosas <sup>(37)</sup>.

**Esquizofrenia:** Se define como una agrupación de alteraciones psicóticas, caracterizadas por la aparición y presencia de sintomatología psicótica en algún momento del crecimiento, donde los síntomas negativos y cognitivos se asocian, a su vez, a un grado variable de discapacidad <sup>(21)</sup>

## **2.4. Hipótesis**

### **2.4.1. Hipótesis General**

Existe asociación entre alteraciones del índice neutrófilo linfocito, según sexo, edad y uso de medicamentos, en pacientes adultos con diagnóstico de Esquizofrenia, atendidos el servicio de Psiquiatría del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en los años 2019-2020.

### **2.4.2. Hipótesis Específicas**

Existe asociación entre el género y el hallazgo de alteración del índice neutrófilo linfocitos en pacientes adultos con diagnóstico de Esquizofrenia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en los años 2019-2020.

Existe asociación entre la edad y el hallazgo de alteración del índice neutrófilo linfocitos en pacientes adultos con diagnóstico de Esquizofrenia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en los años 2019-2020.

Existe asociación entre el uso de medicamentos para tratamiento de Esquizofrenia y el hallazgo de alteración del índice neutrófilo linfocitos en pacientes adultos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en los años 2019-2020.

## **CAPÍTULO III: METODOLOGÍA**

### **3.1. Diseño**

La investigación será realizada en el marco del tipo de investigación observacional porque el investigador no manipulará ninguna variable; analítica porque se buscará una relación entre variables y retrospectivo porque se tomarán datos de años anteriores a la presentación del proyecto.

### **3.2. Población y Muestra**

#### **3.2.1. Población**

Pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia que fueron atendidos por consultorio externo en el Servicio de Psiquiatría, tomando en cuenta que para el 2018 según datos de EsSalud, fueron atendidos en este Hospital 2895 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia; y personas sin esquizofrenia (controles), que fueron acompañantes de pacientes o que acudieron por Consultorio Externo de Medicina del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen y que cumplen con los criterios de selección.

#### **3.2.2. Muestra**

Se procederá con un muestro aleatorio simple, sorteando los días de atención de consulta externa en el servicio de psiquiatría. Se incluirán todos los pacientes que

cumplan con los criterios de elegibilidad, tomando en cuenta la población del año 2018, de 2895 casos, se aplicará la fórmula muestral para poblaciones finitas con un margen de error de 5% y nivel de confianza de 95%, obteniendo una muestra de 340 pacientes.

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Donde:

- N = Total de la población: (2895 gestantes)
- $Z_{\alpha}$  = 1.96 al cuadrado (al ser la confianza del 95%)
- p = proporción esperada (en este caso 5% = 0.05)
- q = 1 – p (en este caso 1-0.05 = 0.95).
- d = precisión o margen de error (5%)

Siendo así al realizar el cálculo la muestra estaría representada por 340 pacientes, con un nivel de confianza de 95% y un margen de error del 5%.

### 3.2.2.1. Criterios de inclusión

Casos:

- Pacientes con el diagnóstico clínico de esquizofrenia realizado por el Médico Psiquiatra.
- Pacientes de 18-60 años.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes atendidos por consultorio externo de Psiquiatría del HNGAI.
- Pacientes que accedan a realizar la investigación y firmen el consentimiento informado.

Controles:

- Persona sin esquizofrenia.
- Edad comprendida entre 18-60 años.

- De ambos sexos.

### 3.2.2.2. Criterios de exclusión

- La presencia de comorbilidad psiquiátrica y/o médica.
- Quienes no autorizaron el consentimiento informado.
- Que presenten trastorno de abuso de sustancias comórbido (aparte del consumo de tabaco).
- Que presenten discapacidad intelectual o una enfermedad neurológica grave y crónica.

## 3.3. Operacionalización de Variables

### 3.3.1. Variable Dependiente

- Esquizofrenia: pacientes con diagnóstico establecido de esquizofrenia.

### 3.3.2. Variables Independientes

- Variables sociodemográficas: edad, sexo
- Variables clínicas: tratamiento.
- Variables de laboratorio: recuento/ índice neutrófilo linfocito

## Operacionalización de Variables

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE
<b>Dx. ESQUIZOFRENIA</b>	Trastorno con base neurobiológica, donde hay una alteración a nivel de los neurotransmisores, asimismo existen alucinaciones y delirios y alteración del juicio de realidad de la persona que lo padece.	Pacientes quienes presenten diagnóstico de Esquizofrenia.	Nominal/Dicotómica	Dependiente
<b>EDAD</b>	Número de años cumplidos, desde el momento de su nacimiento.	Número de años cumplidos, en el momento de la evaluación.	Razón	Independiente

<b>SEXO</b>	Genero orgánico.	Genero indicado por el paciente que refleja en su DNI.	Nominal/Dicotómica	Independien
<b>INDICE NEUTROFILO/LINFOCITO</b>	Marcador serológico de inflamación sistémica.	Resultado del cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos.	Razón/Discretaç	Independien
<b>Plaquetas</b>	Son pequeños fragmentos de células sanguíneas, juegan un papel importante en la coagulación de la sangre.	Plaquetas en sangre por mm <sup>3</sup> consignado en el hemograma	Razón Continua	Indepen Cuantitativa
Linfocitos	No de células inmunitarias en sangre por mm <sup>3</sup>	Linfocitos en sangre por mm <sup>3</sup> consignado en el hemograma	Razón Continua	Indepen Cuantita
Neutrófilos	No de células inmunitarias en sangre por mm <sup>3</sup>	Neutrófilos en sangre por mm <sup>3</sup> consignado en el hemograma	Razón continúa	Indepen
Hemoglobina	Es una proteína en los glóbulos rojos que transporta oxígeno	Valor de hemoglobina en sangre por mm <sup>3</sup> consignado en el hemograma	Razon continua	Indepen
<b>TRATAMIENTO</b>	Medios o terapia, con el fin de mejorar o aliviar las enfermedades o síntomas.	Tratamiento específico para pacientes con esquizofrenia.	Nominal/Dicotómica	Independien

### **3.4. Técnica e Instrumento de recolección de datos**

La recolección de datos se realizará de una fuente primaria, mediante una ficha de recolección de datos diseñada por el investigador, se elaborará una ficha de recolección de datos que comprenda las variables del estudio: 1) Sexo 2) Edad 3) Diagnostico 4) Recuento absoluto de neutrófilos 5) Recuento absoluto de linfocitos 6) índice neutrófilos-linfocitos 7) Tratamiento. La recolección de datos se realizará mediante la interrogación de pacientes y los controles, y los resultados analíticos de paraclínicos se tomarán de laboratorio.

### **3.5. Técnica de procesamiento y análisis de datos**

Para el procesamiento de los datos se utilizará el programa Microsoft Excel, en donde se realizará la codificación y creación de la matriz con datos, para posteriormente ser descargados en el programa SPSS V 22.0, para obtener los resultados estadísticos descriptivos de los datos clínicos colectados, los cuales serán expresados mediante tablas o gráficos. Para las variables clínicas y demográficas se reflejarán en porcentajes; se empleará la prueba chi cuadrada ( $\chi^2$ ) para contrastes categóricos y la prueba t-Student para análisis de variables continuas.

### **3.6. Aspectos Éticos**

La presente investigación cumple con las normas de buena práctica clínica y cumplirá en todo momento con las normas éticas contenidas en la Declaración de Helsinki, siendo así la identidad de los pacientes y los controles, se codificará para conservar el anonimato; los datos serán manejados con estricta confidencialidad.

Específicamente como autor de la investigación se pretende cumplir, desde el punto de vista ético, los principios éticos de: respeto, beneficencia y justicia, por lo que se establece que ninguno de los involucrados tanto pacientes como voluntarios controles podrán ser sometidos a estudio sin su libre consentimiento, lo que se encuentra relacionado con el principio de autonomía.

## CAPÍTULO IV: RECURSOS Y CRONOGRAMA

### 4.1. Recursos

### 4.2. Cronograma

2020						
Mes	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Actividades						
<b>Presentación del Plan de Tesis</b>	<b>X</b>					
<b>Inicio de recolección de datos</b>		<b>X</b>				
<b>Desarrollo del Capítulo 01: Marco Teórico Capítulo 02: Metodología</b>			<b>X</b>	<b>X</b>		
<b>Desarrollo, Resultados y discusión del tema propuesto</b>						
<b>Formulación de Conclusiones y Recomendaciones Fuentes de la información</b>						
<b>Presentación del proyecto de Tesis</b>						

### 4.3. Presupuesto

<b>Concepto</b>	<b>Monto estimado (soles)</b>
<b>Material de escritorio</b>	450. 00
<b>Análisis de laboratorio</b>	500.00
<b>Soporte especializado</b>	500. 00
<b>Impresiones</b>	100. 00
<b>Logística</b>	450. 00
<b>Traslado y refrigerio</b>	400. 00
<b>TOTAL</b>	<b>2400.00</b>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Ader R, Felten D, Cohen N. Interactions between the brain and the immune system. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1990; 30:561-602. doi:10.1146/annurev.pa.30.040190.003021. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2188579/>
- 2.- Plata-Salaman CR, Sonti G, Borkoski JP et al. Anorexia induced by chronic central administration of cytokines at estimated pathophysiological concentrations. *Physiol Behav* 1996; 60:867-875. Recuperado de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0031938496001485>
- 3.- Smyth A and Stephen M. The Neuroimmunology of Schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2013 Dec; 11(3): 107–117. Published online 2013 Dec 24. doi: 10.9758/cpn.2013.11.3.107
- 4.- Nikkilä HV, Müller K, Ahokas A, Rimón R, Andersson LC: Increased frequency of activated lymphocytes in the cerebrospinal fluid of patients with acute schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49:99-105.
- 5.- Müller N: The role of anti-inflammatory treatment in psychiatric disorders. *Psychiatr Danub* 2013; 25:292-298.
- 6.- Potvin S, Stip E, Sepehry AA, Gendron A, Bah R, Kouassi E: Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol Psychiatry* 2008; 63:801-808.
- 7.- Zandi MS, Irani SR, Lang B, Waters P, Jones PB, McKenna P, et al: Disease relevant autoantibodies in first episode schizophrenia. *J Neurol* 2011; 258:686-688.
- 8.- Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-- rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001; 102:5-14.
- 9.- Murat S, Yildirim O, Canan F, Demir S, Hasbek E, Tuman T, Kayka N, Tosun M. Elevated neutrophil/lymphocyte ratio in patients with schizophrenia. *Psychiatria Danubina*, 2014; Vol. 26, No. 3, pp 220-225. Medicinska naklada - Zagreb, Croatia.

- 10.- Chow V, Reddelab C, Penningsa C, Scottd E, Tundra A, Thomas Y, Curnowac L. Global hypercoagulability in patients with schizophrenia receiving long-term antipsychotic therapy, *Schizophr. Res.* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2014.12.042>
- 11.- Pavlovic M, Babić D, Rastović P, Babić R, Vasilj M. Metabolic Syndrome, Total and Differential White Blood Cell Counts in Patients with Schizophrenia. *Psychiatria Danubina.* (2016). 28. 216-222.
- 12.- Varsak N, Aydın M, Eren İ. The evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio in patients with first episode psychosis. *Fam Pract Palliat Care.* 2016;1(3):65-69
- 13.- Kulaksizoglu B, Kulaksizoglu, S. (2016). Relationship between neutrophil/lymphocyte ratio with oxidative stress and psychopathology in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 1999-2005.
- 14.- Özdin S, Sarisoy G, Böke O. A comparison of the neutrophil-lymphocyte, platelet-lymphocyte, and monocyte-lymphocyte ratios in schizophrenia and bipolar disorder patients – a retrospective file review, *Nordic Journal of Psychiatry*, (2017). DOI: 10.1080/08039488.2017.1340517
- 15.- García C, Casanovas M, Fernández M, Oliveira C, Meseguer A, Cabrera B, Bernardo M. Blood cell count in antipsychotic-naive patients with non-affective psychosis. *Early Intervention in Psychiatry* (2017), 1-6. doi:DOI: 10.1111/eip.12456
- 16.- Miller B, Moody G. Total and Differential White Blood Cell Counts and Hemodynamic Parameters in First-Episode Psychosis, *Psychiatry Research* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2017.11.086>
- 17.- Rabia N, Ekmekc I, Ugras A y Goka E. High neutrophil-lymphocyte ratio in schizophrenia independent of infectious and metabolic parameters. *NORDIC JOURNAL OF PSYCHIATRY*, (2018). 2-6. doi: <https://doi.org/10.1080/08039488.2018.1458899>
- 18.- Bustana Y, Drapisza A, Ben D, Matan A, Schwartz M, Weizman A, Barzilaya R. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio in non-affective psychotic adolescent

inpatients: Evidence for early association between inflammation and psychosis. ELSEIVER, (2018). 149-153. doi: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.02.002>

19.- Karageorgiou V, Milas G, Michopoulos I. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. ELSEIVERS, (2018). 1-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.12.017>

20.- Venkataraman R, Muhammed R, Akhila G, Shijo D. Effects of Psychotropics On Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Psychiatric Patients. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, Vol. 12, No. 6, Apr. 2019, Pp. 210-3, Doi:10.22159/Ajpcr. 2019.V12i6.33251.

21.- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Fòrum de Salut Mental, coordinació. Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2009. Guía de Práctica Clínica: AATRM. N° 2006/05-2. Recuperado de: <https://consaludmental.org/publicaciones/GPCesquizofrenia.pdf>

22.- International Early Psychosis Association Writing Group. International clinical practice guidelines for early psychosis. Br J Psychiatry Suppl. 2005;48(187): S120-4.

23.- OMS. Organización Mundial de la Salud. Esquizofrenia. Centro de prensa 2019. Recuperado de: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia#:~:text=Magnitud%20e%20impacto,en%20mujeres%20\(9%20millones\).](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia#:~:text=Magnitud%20e%20impacto,en%20mujeres%20(9%20millones).)

24.- Suvisaari JM, Haukka JK, Tanskanen AJ, Lonnqvist JK. Decline in the incidence of schizophrenia in Finnish cohorts born from 1954 to 1965. Arch Gen Psychiatry. 1999 Aug;56(8):733-40.

25.- Oliván C. Genética de la Esquizofrenia. Editorial Área de Innovación y Desarrollo. Alicante. (2016). Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.17993/Med.2016.23>

- 26.- Murray RM, Lewis SW. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? Br Med J (Clin Res Ed). 1988 Jan 2;296(6614):63.
- 27.- Crow TJ. El fracaso de la hipótesis dopaminérgica y sus consecuencias sobre la futura dirección a seguir en la investigación de la psicosis. En: Palomo T, Beninger RJ, Jiménez Arriero MA, Archer T (eds.). Trastornos esquizo-psicóticos. Madrid: Síntesis, 2000; 299-311.
- 28.- Hirsch SR, Weinberger D. Schizophrenia, 2a ed. Massachusetts: Blackwell Science, 2003. Hurme M, Santtila S. IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) plasma levels are co-ordinately regulated by both IL-1Ra and IL-1beta genes. Eur J Immunol. 1998 Aug;28(8):2598-602.
- 29.- Weinberger DR. From neuropathology to neurodevelopment. Lancet. 1995 Aug 26;346(8974):552-7.
- 30.- Müller N, Riedel M, Ackenheil M et al. Cellular and humoral immune system in schizophrenia: A conceptual re-evaluation. World J Biol Psychiatry 2000; 1:173-179.
- 31.- Rothermundt M, Arolt V and Bayer TA. Review of immunological and immunopathological findings in schizophrenia. Brain, Behaviour and Immunity 2001;15:319-339.
- 32.- Rothermundt M, Arolt V, Weitzsch C et al. Immunological dysfunction in schizophrenia: A systematic approach. Neuropsychobiology 1998; 37:186-193.
- 33.- Wilke I, Arolt V, Rothermundt M et al. Investigations of cytokine production in whole blood cultures of paranoid and residual schizophrenic patients. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1996; 246:279-284.
- 34.- InfoSIDA. Sistema Inmunitario. (2020). Recuperado de: <https://infosida.nih.gov/understanding-hiv-aids/glossary/3749/sistema-inmunitario#:~:text=Compleja%20red%20de%20c%C3%A9lulas%20tejidos,diferenciando%20al%20cuerpo%20contra%20ellos>.

35.- Eberl M, Martin D. Neutr3filos. British Society for Immunology. (2020). Recuperado de: <https://www.immunology.org/es/public-information/bitesized-immunology/cells/neutr%C3%B3filos>

36.- NIH. National Human Genome Research Institute. Linfocitos. (2020). Recuperado de: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Linfocito>

37.-Basbus L, Mart3n L, Matingano I, Puga M, Pollan J. 3ndice neutr3filo-linfocito como factor pron3stico de COVID-19. Medicina Buenos Aires, (2020). Recuperado de: [https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol80-20/destacado/original\\_7158.pdf](https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol80-20/destacado/original_7158.pdf)

## **ANEXOS**

## ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO

### FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por la presente se me ha solicitado la participación voluntaria, para formar parte de la elaboración de una investigación que realizan para optar al grado de Especialista en Psiquiatría; siendo titulado: Índice neutrófilo /linfocitos en pacientes adultos con esquizofrenia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en los años 2019-2020. Se me han explicado cada uno de los procedimientos a realizar que incluyen toma de muestra de análisis hematológicos, por lo que mediante la presente estoy de acuerdo en participar, como:

Caso (paciente con diagnostico establecido) ( )

Control ( )

Yo, \_\_\_\_\_

- He entendido todo lo que se me ha sido explicado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: NATALIA O´HIGGINS MIRAVAL

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- cuando quiera
- sin tener que dar explicaciones
- sin que ello repercuta en mi tratamiento habitual.

Por todo ello presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del paciente \_\_\_\_\_ Firma del representante legal \_\_\_\_\_

Firma del participante: \_\_\_\_\_ Firma del investigador \_\_\_\_\_

En Perú, a los \_\_\_\_\_ días de 20 \_\_\_\_\_

## ANEXO 2: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Índice neutrófilo /linfocitos en pacientes adultos con esquizofrenia del Hospital

Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en los años 2019-2020

### FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha..... N°.....

#### I. DATOS GENERALES/ SOCIODEMOGRAFICOS:

1.1. Número caso ( )/control ( ): \_\_\_\_\_

1.2. Edad: \_\_\_\_\_ años

1.3. Género: Masculino ( ) Femenino ( )

#### II. VARIABLES INDEPENDIENTE:

Resultado de Laboratorio:

Índice neutrófilo/ linfocito:\_\_\_\_\_

Porcentaje de neutrófilos:\_\_\_\_\_

Porcentaje de linfocitos:\_\_\_\_\_

Índice neutrófilo linfocito elevado: Si ( ) No ( )

Tratamiento Médico: Si ( ) . Especifique:\_\_\_\_\_. No ( ) .

#### III. VARIABLE DEPENDIENTE:

Diagnóstico de Esquizofrenia: Si (caso) ( ) No (Control) ( )

### ANEXO 3: MATRIZ DE CONSISTENCIA

Título: Índice neutrófilo / linfocitos en pacientes adultos con esquizofrenia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en los años 2019-2020.

PROBLEMA GENERAL	OBJETIVO GENERAL	HIPÓTESIS	DISEÑO DE INVESTIGACION	VARIABLES	POBLACION Y MUESTRA
¿Cuáles son las características del hemograma según la formula leucocitaria con relación al índice neutrófilos- linfocitos, en los pacientes adultos con esquizofrenia hospitalizados en el servicio de psiquiatría del HNGAI en los años 2019 - 2020?	Evaluar las características del hemograma según la formula leucocitaria con relación al índice neutrófilos-linfocitos, en los pacientes adultos con esquizofrenia hospitalizados en el servicio de psiquiatría del HNGAI en los años 2019 -2020.	<p><b>General:</b></p> <p>Existe asociación entre alteraciones del índice neutrófilo linfocito en pacientes adultos con diagnóstico de Esquizofrenia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en los años 2019-2020.</p> <p><b>Específicas:</b></p> <p>* Existe asociación entre el género y el hallazgo de alteración del índice neutrófilo linfocitos en pacientes adultos con diagnóstico de Esquizofrenia del Hospital</p>	Investigación observacional, analítica, prospectiva.	<p><b><u>Dependiente</u></b></p> <p>Esquizofrenia: pacientes con diagnostico establecido de esquizofrenia.</p> <p><b><u>Variables Independientes</u></b></p> <p><b>Variables sociodemográficas:</b> edad, sexo</p> <p><b>Variables clínicas:</b> tratamiento.</p> <p><b>Variables de laboratorio:</b></p>	<p>Muestro aleatorio simple.</p> <p><b>Población:</b> se incluirán todos los pacientes que cumplan con los criterios de elegibilidad, tomando en cuenta la población del año 2018, de 2895 casos.</p>

		<p>Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en los años 2019-2020.</p> <p>* Existe asociación entre la edad y el hallazgo de alteración del índice neutrófilo linfocitos en pacientes adultos con diagnóstico de Esquizofrenia del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en los años 2019-2020.</p> <p>* Existe asociación entre el uso de medicamentos para tratamiento de Esquizofrenia y el hallazgo de alteración del índice neutrófilo linfocitos en pacientes adultos del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen en los años 2019-2020.</p>		<p>recuento/ índice neutrófilo linfocito</p>	<p><b>Muestra:</b> 340 pacientes y controles.</p>
--	--	--	--	--	---

# INDICE NEUTROFILO / LINFOCITOS EN PACIENTES ADULTOS CON ESQUIZOFRENIA DEL HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN EN LOS AÑOS 2019-2020

## INFORME DE ORIGINALIDAD

<b>17</b> %	<b>17</b> %	<b>1</b> %	<b>13</b> %
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJO DEL ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

<b>1</b>	<b>Submitted to Universidad Ricardo Palma</b> Trabajo del estudiante	<b>3</b> %
<b>2</b>	<b>repositorio.usmp.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>2</b> %
<b>3</b>	<b>repositorio.urp.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>2</b> %
<b>4</b>	<b>issuu.com</b> Fuente de Internet	<b>1</b> %
<b>5</b>	<b>docplayer.es</b> Fuente de Internet	<b>1</b> %
<b>6</b>	<b>es.scribd.com</b> Fuente de Internet	<b>1</b> %
<b>7</b>	<b>repositorio.unprg.edu.pe:8080</b> Fuente de Internet	<b>1</b> %
	<b>www.coursehero.com</b>	<b>1</b>

8	Fuente de Internet	%
9	derecho.usmp.edu.pe Fuente de Internet	1 %
10	repositorio.usfq.edu.ec Fuente de Internet	1 %
11	www.immunology.org Fuente de Internet	1 %
12	files.sld.cu Fuente de Internet	1 %
13	www.cop.org.pe Fuente de Internet	1 %
14	infosida.nih.gov	1 %
15	Fuente de Internet	1 %
16	hdl.handle.net Fuente de Internet	< 1 %
17	documentop.com Fuente de Internet	< 1 %
18	eprints.ucm.es Fuente de Internet	< 1 %
	www.sciencedirect.com Fuente de Internet	< 1 %

