

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIOS DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MEDICO CIRUJANO

“UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO COMO MARCADOR DE MORTALIDAD EN
PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA”

Área de Investigación:

Enfermedades no transmisibles

Autora:

Br. Silva Castillo, Marleny Xiomara

Jurado Evaluador:

Presidente: Lozano Peralta, Katherine Yolanda

Secretario: Leiva Goicochea, Juan Eduardo

Vocal: Segura Plasencia, Niler Manuel

Asesor:

Aguilar Mosqueira, Abner Humberto

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-6348-2524>

Trujillo – Perú

2022

Fecha de sustentación: 2022/08/29

DEDICATORIA

A mi madre, quien desde el primer momento contribuyó a hacer realidad mi sueño y a quién nunca le faltó consejos ni palabras de aliento para apoyarme a continuar.

A mi tía Rosa, que desde pequeña ha estado para mí como guía y segunda madre, acompañándome en cada momento importante y enseñándome a ser fuerte.

A mi hermana, por ser la fuente de alegría, motivación y mayor orgullo, durante estos largos años.

A mis abuelos, mis primeros pacientes, quiénes me motivaban a seguir aprendiendo y nunca olvidar qué debemos curar con humanidad.

A los demás miembros de mi familia y a mis grandes amigos, por creer en mí y en mi sueño de ser médico.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco infinitamente a Dios por ser mi guía y acompañarme en el transcurso de mi vida, brindándome paciencia y sabiduría para culminar con éxito mis metas propuestas, porque los tiempos sus tiempos son perfectos y espero poder servir en su nombre. Gracias.

A mi madre, por ser mi pilar fundamental y haberme apoyado incondicionalmente, pese a las adversidades e inconvenientes que se presentaron, por todos los sacrificios que tuvo que realizar y las noches en vela. Gracias.

A toda mi familia por esperar pacientemente este momento y apoyarme en mis logros y caídas. A Teffy, por ser una segunda hermana para mí y apoyarme siempre. Gracias.

Agradezco a mi asesor de tesis: Dr. Abner H. Aguilar Mosqueira, quién confió en mí para la realización de esta investigación y quién desde el primer momento se mostró dispuesto a apoyarme sin ninguna negativa, motivándome más a continuar. Quizás no conocía los pormenores de mis circunstancias, pero su disposición y apoyo fueron muy importantes para mí en esos momentos. Gracias.

Agradezco al Dr. Luis, quién se volvió un gran amigo y me incentivó a seguir investigando y aprendiendo más, a buscar más y más información y a insistir por el bien de los pacientes.

Agradezco a los todos docentes que, con su sabiduría, conocimiento y apoyo, motivaron a desarrollarme como persona y profesional en la Universidad Privada Antenor Orrego.

LA AUTORA

RESUMEN

OBJETIVO: Demostrar que el índice neutrófilo/linfocito (INL) es útil como marcador de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática (CH).

MÉTODO: Estudio de pruebas diagnósticas, que incluyó a 138 pacientes hospitalizados por CH descompensada en el Hospital Belén de Trujillo, 2017-2019; en quienes se calculó el INL al ingreso hospitalario y se evaluó su mortalidad intrahospitalaria. Se determinó el punto de corte, área bajo la curva ROC, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) del INL.

RESULTADOS: El 32.6% (45 pacientes) había fallecido por CH, cuya edad promedio fue de 65.47 años de los cuáles un 53.3% era del sexo masculino. La clase C de Child-Pugh se asoció a mayor mortalidad ($p < 0.001$), al igual que haber ingresado a hospitalización por encefalopatía hepática ($p = 0.001$) o por hemorragia digestiva alta ($p = 0.015$). El punto de corte del INL fue de 3.7 (área bajo la curva de 0.775, $p < 0.001$), que presentó una sensibilidad de 86.7%, especificidad de 58.1%, VPP de 50% y VPN del 90% como marcador de mortalidad por CH.

CONCLUSION: el INL es útil como marcador de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática.

PALABRAS CLAVES: índice neutrófilo/linfocito, mortalidad, cirrosis hepática.

ABSTRACT

Objective: To demonstrate that the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) is useful as a marker of mortality in patients with liver cirrhosis (LC).

Method: Diagnostic test study, which included 138 patients hospitalized for decompensated LC at the Hospital Belén de Trujillo, 2017-2019; in whom the INL was calculated at hospital admission and their in-hospital mortality was evaluated. The cut-off point, area under the ROC curve, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of INL were determined.

Results: The 32.6% (45 patients) had died for LC, whose average age was 65.47 years and made up of 53.3% males. Child-Pugh class C was associated with higher mortality ($p<0.001$), as well as having been hospitalized for hepatic encephalopathy ($p=0.001$) or upper gastrointestinal bleeding ($p=0.015$). The NLR cut-off point was 3.7 (area under the curve of 0.775, $p<0.001$), which presented a sensitivity of 86.7%, specificity of 58.1%, PPV of 50% and NPV of 90% as a marker of LC mortality.

Conclusions: the NLR is useful as a marker of mortality in patients with liver cirrhosis.

Keywords: neutrophil/lymphocyte ratio, mortality, liver cirrhosis.

ÍNDICE	PÁGINA
DEDICATORIA	II
AGRADECIMIENTOS	III
RESUMEN	IV
ABSTRACT	V
ÍNDICE	VI
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MATERIALES Y MÉTODOS	8
III. RESULTADOS	15
IV. DISCUSIÓN	20
V. CONCLUSIONES	26
VI. RECOMENDACIONES	27
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
VIII. ANEXOS	
ANEXO 01: Hoja de recolección de datos	34

I. INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática es un problema de salud pública a nivel internacional, causa importante de morbilidad y mortalidad entre quienes la padecen. Mundialmente, es la décima causas de muerte (1) y se estima que existen 844 millones de personas tienen algún grado de hepatopatía crónica, y que 633 000 de ellas llegan a la cirrosis hepática anualmente (2). En los países de primer mundo como Estados Unidos, esta representa la duodécima causa de mortalidad con aproximadamente 60 000 muertes por año (3), algo menos que en los países europeos en donde las cifras de mortalidad llegan a los 170 000 casos por año (4). En dichos países la etiología más común es la infección crónica por el virus de la hepatitis C, seguido del alcoholismo y la esteatohepatitis no alcohólica, mientras que, en países en vías de desarrollo como Perú, se reporta al virus de la hepatitis B, como uno de los agentes de mayor frecuencia en cirrosis, seguido del alcoholismo (5,6).

Sin embargo, estas cifras son en su mayoría por las complicaciones que acarrea la cirrosis. La cirrosis descompensada es uno de los motivos más frecuente de ingreso hospitalario, prolongando su estancia e incrementando de forma significativa el riesgo de muerte hospitalaria hasta en un 20% (7). La descompensación aguda se define como un deterioro agudo de la función hepática en un paciente cirrótico ya sea por ictericia, ascitis, encefalopatía, síndrome hepatorenal o hemorragia digestiva alta (8), siendo desencadenados con frecuencia por infecciones, sangrado gastrointestinal (9), alcoholismo o drogas que provoquen hepatitis aguda (10, 11), aunque en la mitad de los casos no se encuentra una causa específica.

Aunque todas las complicaciones son importantes, la encefalopatía hepática (EH), es la más invalidante cursando con trastornos de la conciencia de diferentes grados desde un déficit leve de atención hasta el letargo e incluso el coma (12); siendo difícil su diagnóstico en pacientes cirróticos de edad avanzada pues debe diferenciarse de la demencia y las enfermedades cerebrovasculares. Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con cirrosis hepática desarrollará EH, incrementando el riesgo de muerte hasta el 60% (13,14).

Los pacientes con cirrosis que requieren hospitalización por razones no electivas tienen una alta morbilidad y mortalidad (15), la falla multiorgánica concomitante es común en esta población hospitalizada además de una mayor predisposición a infecciones por su menor calidad inmunitaria (16). Los marcadores laboratoriales pueden ser útiles para estratificar el riesgo, focalizar las intervenciones y evaluar la utilización de recursos, dichos marcadores son útiles ya que tienen un sustento fisiopatológico; en la CH se presenta una elevada respuesta inflamatoria sistémica, que incrementa la mortalidad cerca al 20% a los 6 meses y hasta un 27% al año de producida la descompensación, que generalmente es producto de una sobreinfección (17).

Un marcador útil es el índice neutrófilo/linfocito (INL), que es una forma simple de analizar la respuesta inmune celular y se considera una medida de la respuesta fisiológica del cuerpo a diferentes factores estresantes (18), ha sido descrita como un factor pronóstico en diversas enfermedades hepáticas. En el hígado graso no alcohólico, el INL se asoció con mayor actividad inflamatoria y diferentes grados de fibrosis hepática (19). En las hepatitis virales tipo B y C, fue capaz de predecir la mala respuesta a la terapia antiviral (20); en la hepatitis alcohólica y colangitis biliar primaria predijo la mortalidad a un año (21, 22). Así

mismo, en el trasplante hepático, se asoció a un mal pronóstico y disfunción del injerto (23). Dado que la necro inflamación es una de las características distintivas de la cirrosis (24), el INL puede informar sobre la gravedad del hepatocito dañado durante la formación de fibrosis y tener correlación con mayor probabilidad de mortalidad.

Al respecto, Rice J, et al, con el fin de investigar la utilidad del INL como predictor de mortalidad en pacientes hospitalizados por cirrosis hepática, llevaron a cabo un estudio analítico retrospectivo, que reunió la data de 4 centros especializados en hígado haciendo un total de 844 pacientes con dicho diagnóstico, en el cual determinaron el INL al ingreso a hospitalización y determinaron su influencia sobre todas las causas de mortalidad dentro del primer año, mostrando que un INL mayor a 5 incrementa el riesgo de muerte en 1.14 veces más, y que los pacientes con INL entre 5 a 9 tienen un riesgo de muerte de 2.46 veces y si este valor es más de 9, el riesgo se incrementa a 2.84 ($p < 0.001$); concluyendo que el INL se asocia con la muerte dentro de 1 año después de la hospitalización no electiva(25).

Lunkov V, et al, con el objetivo de evaluar la relación entre el nivel del INL y la mortalidad en pacientes con cirrosis hepática, llevaron a cabo un estudio retrospectivo de pruebas diagnósticas que involucró a 36 pacientes rusos con CH, determinando que el punto de corte de 4 fue estadísticamente significativo como marcador para mortalidad a un año de hospitalizado (OR: 1.57, $p = 0.008$), y que dicho valor posee una sensibilidad del 100% y especificidad del 79.2% para tal fin, concluyendo que el INL es un factor de riesgo independiente para mortalidad en pacientes con CH(26).

Moreau N, et al, siguiendo su objetivo principal de investigar el rol del INL en la predicción de la mortalidad a los 90 días en pacientes cirróticos que se hospitalizan por descompensación, lograron reunir la data de 105 pacientes con CH, de dicho total, 75 pacientes tenían insuficiencia hepática reagudizada y la tasa de mortalidad a los 90 días de dicho grupo fue del 53%. El hemograma fue tomado dentro de los 5 días de haberse admitido el paciente en hospitalización, de ello calcularon el INL para el cual obtuvieron un punto de corte óptimo de 6.2, este representó un área bajo la curva ROC de 0.71 ($p=0.002$), y logró una sensibilidad del 90% y especificidad del 60% como predictor de mortalidad a los 90 días de hospitalizado. En conclusión, sugieren que el INL es un marcador asociado a mortalidad en pacientes admitidos por descompensación de cirrosis hepática (27).

Zhang M, et al, ejecutaron una investigación con el diseño de pruebas diagnósticas que analizó a 345 pacientes de China, ingresados por cirrosis hepática descompensada, de los cuales solo 40 fallecieron a los 30 días de la hospitalización. El análisis determinó que el INL promedio fue significativamente mayor en quienes fallecieron (3.2 vs 5.5, respectivamente); el punto de corte óptimo del INL fue de 4.2 el que obtuvo un área bajo la curva ROC de 0.72, sensibilidad del 72.5% y especificidad del 65.6%, concluyendo que el INL es un biomarcador útil en la predicción de mortalidad a los 30 días en pacientes con cirrosis hepática de origen alcohólico (28).

Li X, et al, con el propósito de evaluar la utilidad del INL en la predicción de la mortalidad por cirrosis hepática, llevaron a cabo una investigación retrospectiva que incluyó a 174 pacientes con hospitalizados por cirrosis descompensada. La tasa de mortalidad fue del 13.8%. El promedio del INL fue significativamente

superior en los pacientes fallecidos (INL= 6.41) que en los sobrevivientes (INL= 2.0), el punto de corte óptimo fue de 3.78, cuya área bajo la curva ROC fue de 0.681 con sensibilidad y especificidad de 70.8 y 82%, respectivamente; así mismo, el análisis multivariado demostró que el INL alto incrementa la mortalidad de dichos pacientes en 1.47 veces ($p < 0.001$). En dicha investigación, se concluye que el INL es un marcador independiente de mortalidad a los 28 días en pacientes con cirrosis hepática descompensada (29).

Sin embargo, García A, et al, realizaron una investigación transversal analítica para determinar la capacidad del INL en la predicción de la mortalidad de pacientes con cirrosis hepática descompensada, incluyendo a 194 pacientes hospitalizados por dicho diagnóstico, en quienes se determinó el INL a partir del hemograma al ingreso a hospitalización, como resultado determinaron que el INL >4 y el INL >6.8 no se asoció de forma significativa a mayor mortalidad ($p=0.650$ y $p=0.416$, respectivamente), concluyendo que el INL no era útil como marcador de mortalidad en cirrosis hepática (30)

Como se expone, el INL es un biomarcador que podría ayudar a predecir la muerte en pacientes con CH, integrando dos parámetros de fácil obtención, los neutrófilos y linfocitos, para el cual solo es necesario un hemograma. Un valor alto de INL indicaría mayor inflamación y/o respuesta a la cirrosis. Hasta el momento, no existe un valor óptimo o punto de corte del INL estandarizado, además de no encontrarse estudios en nuestra población, en vista de ello se propone la siguiente investigación de tipo pruebas diagnósticas con CH descompensada, la mismo que servirá como base para predecir que pacientes

se encuentran en mayor riesgo de mortalidad, y poder tomar las medidas preventivas correspondientes.

2. Enunciado del problema

¿Es útil el Índice neutrófilo/linfocito como marcador de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática?

3. Objetivos

Objetivo general:

Demostrar que el índice neutrófilo/linfocito es útil como marcador de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática.

Objetivos específicos:

- Determinar el punto de corte óptimo del índice neutrófilo/linfocito como marcador de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática.
- Determinar el área bajo la curva del índice neutrófilo/linfocito como marcador de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática.
- Determinar la sensibilidad del índice neutrófilo/linfocito como marcador de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática.
- Determinar la especificidad del índice neutrófilo/linfocito como marcador de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática.
- Determinar el valor predictivo positivo del índice neutrófilo/linfocito I como marcador de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática.

- Determinar el valor predictivo negativo del índice neutrófilo/linfocito como marcador de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática.

4. Hipótesis

H0: El índice neutrófilo/linfocito no es útil como marcador de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática.

H1: El índice neutrófilo/linfocito es útil como marcador de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 Diseño de estudio: observacional, pruebas diagnósticas.

		CIRROSIS HEPÁTICA		
INL		FALLECIDO	NO FALLECIDO	TOTAL
	INL \geq	a	b	a+b
	INL $<$	c	d	c+d
TOTAL		a+c	b+d	a+b+c+d

regois

INL: índice neutrófilo/linfocito

2.2 Población, muestra y muestreo:

- **Población objetivo:** Pacientes con cirrosis hepática.
- **Población accesible:** Pacientes hospitalizados por CH descompensada en el servicio de medicina del Hospital Belén de Trujillo, 2017-2019.

2.3 Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos, mayores de 40 años, hospitalizados por cirrosis hepática, con diagnóstico determinado por médico especialista.

2.4 Criterios de exclusión:

- Pacientes con trasplante hepático, hepatocarcinoma, o con alguna otra condición inmunosupresora (cáncer, VIH/SIDA, uso prolongado de corticosteroides).

- Pacientes ingresados a unidad de cuidados especiales o intensivos, o quienes hayan presentado neumonía intrahospitalaria durante su estadía.

2.5 Muestra y muestreo

- **UNIDAD DE ANÁLISIS:**

Hoja de recolección de datos.

- **UNIDAD DE MUESTREO:**

Paciente hospitalizado por cirrosis descompensada en el servicio de medicina del Hospital Belén de Trujillo, 2017-2019.

- **TAMAÑO MUESTRAL:**

Utilizando datos de un estudio previo (27), en donde la sensibilidad del INL como marcador de mortalidad fue del 90%, se calculó el tamaño muestral, según:

$$n = \frac{Z^2 P(1 - P)}{E^2}$$

Donde:

n= tamaño muestral

Z= 1.96

P= evento esperado o sensibilidad = 90

E= error estándar = 5%

Reemplazando, se obtiene n= 138.

- **TIPO DE MUESTREO:** Aleatorio simple.

2.6 Definición operacional de variables:

Variable	Definición operacional	Tipo y Escala	Registro
VARIABLE DEPENDIENTE			
Mortalidad por cirrosis hepática	Deceso intrahospitalario, por cualquier causa no accidental, en pacientes con diagnóstico de cirrosis debidamente documentada por médico especialista.	Cualitativa Nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> ● SI ● NO
VARIABLE INDEPENDIENTE			
Índice Neutrófilo/linfocito	Cociente resultante de la división de los neutrófilos totales por los linfocitos totales, provenientes del primer hemograma tomado dentro de las primeras 48 horas del ingreso hospitalario que se expresa en valores numéricos (26).	Cuantitativa de razón	<ul style="list-style-type: none"> ● número
VARIABLES INTERVINIENTES			
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la hospitalización según documento de identidad.	Cualitativa ordinal	<ul style="list-style-type: none"> ● 40-49 años ● 50-59 años ● 60-70 años ● Más de 70
Sexo	Género del paciente, consignado en la historia clínica.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> ● Hombre ● Mujer
Grado de instrucción	Mayor grado de instrucción académica alcanzado, considerando como logrado el haber culminado dicha etapa.	Cualitativa ordinal	<ul style="list-style-type: none"> ● Analfabeto/ Primaria ● Secundaria ● Superior
Obesidad	IMC > 30 kg/m ² , consignado en historia clínica.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> ● SI ● NO
Presencia de comorbilidad	Diagnóstico de alguna enfermedad crónica que implique el uso de farmacoterapia prolongada.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> ● SI ● NO

<ul style="list-style-type: none"> ● Diabetes Mellitus tipo 2 	Diagnóstico médico de Diabetes Mellitus tipo 2, consignado en la historia clínica.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> ● SI ● NO
<ul style="list-style-type: none"> ● Hipertensión arterial 	Diagnóstico de hipertensión arterial, consignado en la historia clínica	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> ● SI ● NO
<ul style="list-style-type: none"> ● Enfermedad renal crónica 	Diagnóstico médico de enfermedad renal crónica, con función renal menor a 60L/m2.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> ● SI ● NO
Proteína C reactiva	Mayor valor preoperatorio de proteína C reactiva, consignado en historia clínica.	Cuantitativa de razón	<ul style="list-style-type: none"> ● mg/L
Leucocitosis	Recuento total de leucocitos tomado en hemograma antes, mayor o igual de 10000 cel/mm ³ (24)	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> ● SI ● No
Etiología de la cirrosis	Causa aparente de la cirrosis, registrada en historia clínica o histopatología (si es que la tuviera) y/o presentada por médico especialista.	Cualitativa nominal politómica	<ul style="list-style-type: none"> ● Alcohólica ● Hepatitis viral ● Esteatohepatitis no alcohólica
Clasificación CHILD-PUGH	Clasificación según puntaje CHILD-PUGH, en tipo A, B o C, según los primeros exámenes de laboratorio y la primera evaluación al ingreso.	Cualitativa ordinal	<ul style="list-style-type: none"> ● CHILD A ● CHILD B ● CHILD C
Evento precipitante de descompensación			
<ul style="list-style-type: none"> ● Encefalopatía hepática 	Diagnóstico de encefalopatía mayor a grado II según clasificación West-Haven.	Cualitativa Nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> ● SI ● NO
<ul style="list-style-type: none"> ● Infección 	Fiebre (T≥38°C), piuria (≥10 leucocitos) y/o líquido ascítico con >500 leucocitos o >250 neutrófilos; consignados en historia clínica.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> ● SI ● NO
<ul style="list-style-type: none"> ● Hemorragia digestiva alta 	Antecedente de melena o hematemesis e historia clínica, o mediante endoscopia digestiva alta.	Cualitativa Nominal Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> ● SI ● NO

<ul style="list-style-type: none"> ● Trastorno hidroelectrolítico ○ 	Niveles altos o bajos de sodio y/o potasio según valores de referencia, consignados en historia clínica.	Cualitativa Nominal politémica	<ul style="list-style-type: none"> ● SI ● NO
--	--	--------------------------------------	--

2.7 Procedimientos y técnicas

1. Se solicitó la autorización para la ejecución del proyecto a la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego, y se solicitó autorización al Hospital Belén de Trujillo para tener acceso a las historias clínicas de los pacientes.
2. Se procedió a la búsqueda de todos los diagnósticos de cirrosis hepática y relacionados entre los años mencionados. Una vez identificados se procedió a la revisión de cada historia clínica de forma aleatoria.
3. Se tomó en cuenta a todos los pacientes que ya cuenten con un diagnóstico y que hayan sido ingresados por una complicación o descompensación de la propia cirrosis y que hayan fallecido dentro del tiempo de hospitalización.
4. El INL se midió a partir del hemograma tomado dentro de las primeras 48 horas de haber sido hospitalizado, en dicho momento también se tomó en cuenta las demás variables (edad, obesidad, CHILD-PUGH, complicaciones, entre otros).
5. De forma inicial, los datos fueron agregados a una hoja de recolección de datos (ANEXO 01), luego colocados en una base de datos Excel 2016.

2.8 Plan de análisis y datos

- **Estadística descriptiva:** se utilizaron frecuencias y porcentajes, así como tablas y gráficos descriptivos.
- **Estadística analítica:** El análisis se realizó en el programa SPSS versión 25 para Windows. Los datos cuantitativos fueron comparados entre ambos grupos mediante la prueba de T de Student para grupos independientes, admitiendo una diferencia significativa si es que $p < 0.05$. Para el análisis bivariado se halló la significancia mediante Chi-cuadrado de Pearson, un $p < 0.05$ indicó una asociación significativa. Se determinó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para la mortalidad, posteriormente se obtuvo el punto de corte de la curva ROC y la ecuación de Youden.

		CIRROSIS HEPÁTICA		
		FALLECIDO	NO FALLECIDO	TOTAL
INL	INL \geq corte	a	b	a+b
	INL $<$ corte	c	d	c+d
TOTAL		a+c	b+d	a+b+c+d

$$\text{Sensibilidad (Se)} = a / (a + c)$$

$$\text{Especificidad (Es)} = d / (b + d)$$

$$\text{Valor predictivo positivo (VPP)} = a / (a + b)$$

$$\text{Valor predictivo negativo (VPN)} = d / (c + d)$$

2.9 Aspectos éticos

En la revisión de las historias clínicas, se tomó en cuenta la confidencialidad de la información, la misma que está estipulada en la declaración de Helsinki (31), la ley general de salud del Perú (32) y el código de ética y deontología del Colegio Médico del Perú (33), además, no se utilizaron los datos con otra finalidad, que

no sea la investigación, ni se tomaron los nombres de los pacientes al momento de la publicación o presentación de los resultados.

III. RESULTADOS

Se encontró una tasa de mortalidad del 32.6% (45 pacientes), quienes presentaron un INL significativamente superior a quienes no fallecieron (12.82 vs 5.49, $p < 0.001$). En cuanto al PCR y la estancia hospitalaria, ambas variables no presentaron diferencia significativa entre los grupos. La edad fue similar entre ambos grupos (65.47 y 63.35 años, $p = 0.341$), tampoco presentó diferencia significativa el análisis por grupos etarios ($p = 0.314$). El sexo masculino se presentó en el 53.3% de los fallecidos y en el 39.8% de los sobrevivientes ($p = 0.133$). Tampoco fueron factores asociados el grado de instrucción ($p = 0.430$), la presencia de obesidad ($p = 0.081$) y comorbilidades ($p = 0.102$). La leucocitosis fue más frecuente en los fallecidos, pero no fue un factor asociado ($p = 0.129$). El Child-Pugh clase C fue significativamente más prevalente en los muertos que en los vivos ($p < 0.001$). Así mismo la encefalopatía hepática ($p = 0.001$) y la HDA ($p = 0.015$) se asociaron con mayor tasa de mortalidad.

El gráfico 1 muestra el análisis de la Curva ROC, en donde el punto de corte óptimo del INL fue de 3.7, el mismo que obtuvo un área de 0.775 ($p < 0.001$). Dicho valor obtuvo una sensibilidad del 86.7%, especificidad del 58.1%, valor predictivo positivo de 50% y negativo del 90% (Tablas 2 y 3).

Tabla 1. Características de los pacientes con cirrosis hepática según la mortalidad.

	MORTALIDAD		Valor P
	Si n=45 (32.6%)	No n=93 (67.4%)	
INL	12.82 ± 12.93	5.49 ± 5.92	<0.001*
PCR	39.54 ± 69.33	31.33 ± 53.54	0.446*
Estancia hospitalaria	6.64 ± 6.58	7.12 ± 5.36	0.653*
Edad (años)	65.47 ± 11.04	63.35 ± 12.66	0.341*
40-49 años	3 (6.7%)	14 (15.1%)	
50-59 años	10 (22.2%)	20 (21.5%)	
60-70 años	20 (44.4%)	29 (31.2%)	0.314**
Más de 70 años	12 (26.7%)	30 (32.3%)	
Sexo			
Masculino	24 (53.3%)	37 (39.8%)	0.133
Femenino	21 (46.7%)	56 (60.2%)	
Grado de instrucción			
Analfabeto/primaria	31 (68.9%)	58 (62.4%)	
Secundaria	13 (28.9%)	28 (30.1%)	0.430**
Superior	1 (2.2%)	7 (7.5%)	

La edad, INL, PCR y estancia hospitalaria, se muestran en promedio ± desviación estándar.

INL: índice neutrófilo/linfocito; **PCR:** Proteína C reactiva.

*T de student para muestras independientes.

**Test Chi-cuadrado de independencia.

Fuente: Historias clínicas de pacientes con cirrosis hepática atendidos en el servicio de medicina del Hospital Belén de Trujillo, 2017-2019.

Tabla 1. Características de los pacientes con cirrosis hepática según la mortalidad (continuación).

	MORTALIDAD		Valor P
	Si n=45 (32.6%)	No n=93 (67.4%)	
Obesidad			
Si	26 (57.8%)	39 (41.9%)	0.081
No	19 (42.2%)	54 (58.1%)	
Comorbilidades			
	27 (60%)	42 (45.2%)	0.102
Diabetes mellitus	11 (24.4%)	17 (18.3%)	0.399
Hipertensión arterial	14 (31.1%)	20 (21.5%)	0.220
Enfermedad renal	3 (6.7%)	4 (4.3%)	0.553
Leucocitosis			
Si	18 (40%)	25 (27.2%)	0.129
No	27 (60%)	67 (72.8%)	
CHILD-PUGH			
A	8 (17.8%)	54 (58.1%)	0.110
B	13 (28.9%)	30 (32.3%)	0.113
C	24 (53.3%)	9 (9.7%)	<0.001
Motivo de ingreso			
Encefalopatía hepática	37 (82.2%)	49 (52.7%)	0.001
HDA	33 (73.3%)	48 (51.6%)	0.015
Infecciones	20 (44.4%)	28 (30.1%)	0.097
THE	18 (40%)	32 (34.4%)	0.522
Etiología			
Viral	6 (13.3%)	12 (12.9%)	0.894**
NASH	17 (37.8%)	39 (41.9%)	
Alcohólica	22 (48.9%)	42 (45.2%)	

HDA: Hemorragia digestiva alta; **THE**: Trastorno hidroelectrolítico; **NASH**: Esteatohepatitis no alcohólica.

**Test Chi-cuadrado de independencia.

Fuente: Historias clínicas de pacientes con cirrosis hepática atendidos en el servicio de medicina del Hospital Belén de Trujillo, 2017-2019.

Gráfico 1. Curva ROC del índice neutrófilo/linfocito como marcador de mortalidad en cirrosis hepática.

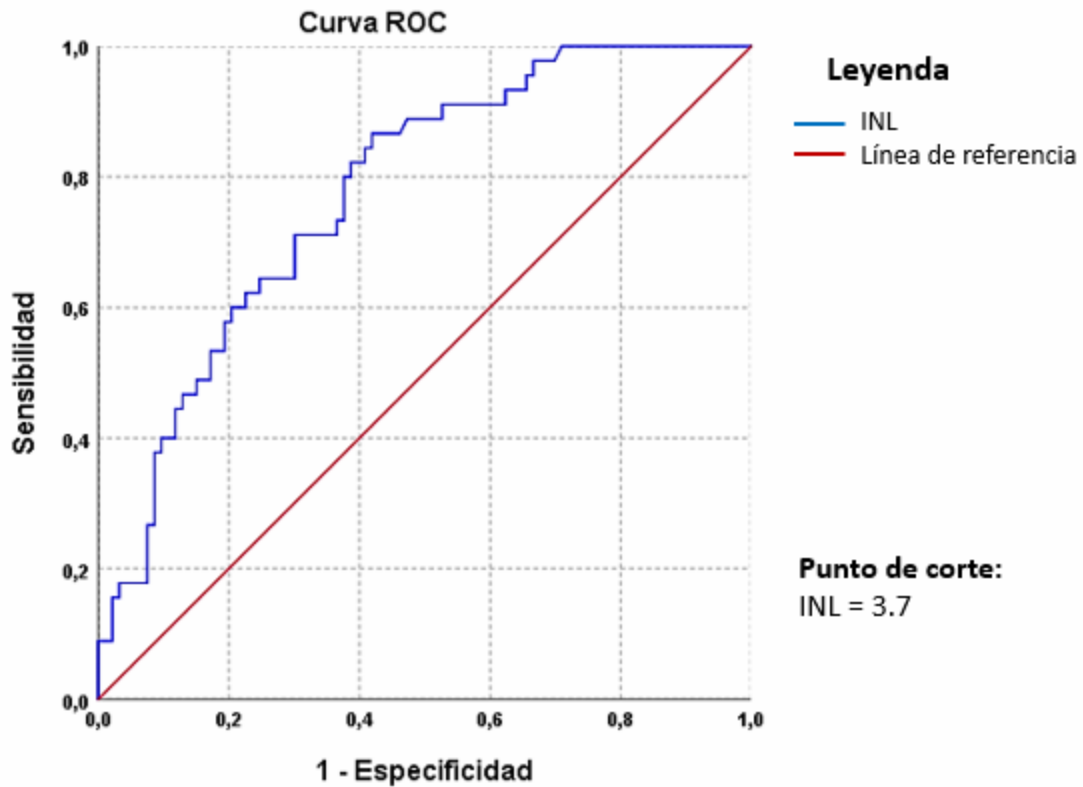


Tabla 2. Área bajo la curva ROC del índice neutrófilo/linfocito como marcador de mortalidad en cirrosis hepática.

	Punto de corte	Área	p valor	IC 95%	
				Límite inferior	Límite superior
INL	3.7	0.775	<0.001	0.697	0.854

INL: índice neutrófilo/linfocito.

Fuente: Historias clínicas de pacientes con cirrosis hepática atendidos en el servicio de medicina del Hospital Belén de Trujillo, 2017-2019.

Tabla 3. Análisis de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo del INL como marcador de mortalidad en cirrosis hepática.

	INL \geq3.7
Sensibilidad	86.7%
Especificidad	58.1%
VP positivo	50%
VP negativo	90%

VP: valor predictivo.

INL: índice neutrófilo/linfocito.

Fuente: Historias clínicas de pacientes con cirrosis hepática atendidos en el servicio de medicina del Hospital Belén de Trujillo, 2017-2019.

IV. DISCUSIÓN

La cirrosis hepática (CH) es el estadio final de disfunción del hígado, que ocupa un lugar importante entre las causas de morbilidad y mortalidad mundial, en donde la gravedad de la enfermedad hepática es un factor importante que influye

en el riesgo de mortalidad (1,4). Actualmente se utilizan varios sistemas de puntuación para la estratificación de dicho riesgo, el más conocido es la escala de Child-Pugh; sin embargo, su obtención puede ser laboriosa y costosa, pues necesita de criterios clínicos y laboratoriales que muchas veces no se encuentran en los servicios de salud primarios. (34).

Recientemente, los investigadores han intentado mostrar nuevos marcadores pronósticos de mortalidad en CH; entre ellos, el índice neutrófilo/linfocito (INL), ya que puede ser fácilmente calculado del hemograma que se obtiene de forma rutinaria de casi todos los pacientes que ingresan por emergencia, basando su utilidad en que es una representación simple del estado inflamatorio e inmune de la persona (18,19). Sin embargo, aún no se dispone de un punto de corte óptimo del INL como marcador de mortalidad en CH, por lo que la presente investigación tuvo como propósito demostrar que este índice es útil como marcador de mortalidad en los pacientes con CH que fueron admitidos en el Hospital Belén de Trujillo entre 2017 y 2019.

Se encontró una tasa de mortalidad del 32.6%. La evaluación de las características generales mostró que los pacientes que habían fallecido tenían promedio de edad ligeramente mayor en comparación con los pacientes que habían sobrevivido (65.47 y 63.35 años, respectivamente), por lo que dicha diferencia no fue significativa ($p=0.341$), hecho que también se evidenció al analizar por grupos de edad ($p=0.314$). Otra característica evaluada fue el sexo, en donde el 53.3% de los pacientes fallecidos fueron del sexo masculino, superior al 39.8% de frecuencia que se presentó en el grupo de no fallecidos, aunque dicha diferencia tampoco fue significativa ($p=0.133$).

Estos resultados concuerdan con Li X, et al (29), quien no reportó asociación de la mortalidad con la edad ($p=0.634$) ni el sexo ($p=0.712$). De manera similar, Zhang M, et al (28), determinó una edad promedio alrededor de los 50 años, sin diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0.25$). Moreau N, et al (27), tampoco reporta diferencias significativas en el análisis de la edad ($p=0.36$) y el sexo ($p=0.79$).

Como se observa, la edad y el sexo son características comúnmente estudiadas, pero que no resultan tener una asociación positiva hacia la mortalidad por cirrosis. Pese a que la edad ha sido vinculada anteriormente con el incremento de mortalidad a nivel global, en la presente investigación, se trabajó con pacientes mayores de 40 años, ya que era más probable de encontrar personas con dicho diagnóstico, explicando así por qué no se obtuvo gran diferencia entre las edades de pacientes fallecidos y no fallecidos. Otro punto importante, es que la mayoría de los pacientes del grupo de los fallecidos y no fallecidos tenían más de 60 años (más del 60% en cada grupo), por lo que la mortalidad dependía de otras causas y no solo por la edad. En cuanto al sexo, se ha evidenciado una relación positiva entre el sexo masculino y la aparición de cirrosis alcohólica; sin embargo, esto no sucede con la mortalidad, ya que dependerá de los desencadenantes de la descompensación del paciente (35).

La encefalopatía hepática ($p=0.001$) y la hemorragia digestiva alta ($p=0.015$) como motivos de ingreso hospitalario fueron factores asociados a mortalidad. En la tabla 1 se puede apreciar una mayor proporción de pacientes con encefalopatía en el grupo de fallecidos que en los que sobrevivieron (82.2% y

52.7%, respectivamente). Zhang M, et al, también reportaron mayor frecuencia de encefalopatía en quienes habían fallecido en comparación con los sobrevivientes ($p < 0.001$) (28). García A, et al, informaron así mismo, que la principal causa de ingreso hospitalario por CH fue debido a la encefalopatía (30). En cuanto a la hemorragia digestiva alta, Moreau N, et al, indicaron que dicha complicación es la principal causa de muerte en pacientes con CH ($p < 0.001$) (27).

La HDA y la encefalopatía suelen tener lugar en la etapa tardía de la CH. Además, la HDA, la complicación más común de la cirrosis hepática es causada principalmente por ruptura de várices esofágicas y gástricas, esta es ampliamente reconocida como un desenlace de mal pronóstico en el paciente cirrótico, debido a que muchas veces el afectado ingresa con shock hipovolémico o cardiogénico que determina una elevada mortalidad, así mismo, la pérdida sanguínea puede conllevar a la coagulación intravascular diseminada, que es difícil de controlar (36,37). En cuanto a la encefalopatía, se encontró como el primer lugar en la causa de descompensación, debido a que abarca una amplia gama de trastornos cognitivos y psicomotores. Además, se puede haber sobre diagnosticado al evaluar a un paciente con shock debido a HDA o febril debido a sepsis, lo cual aumentó su frecuencia; sin embargo, esto no resta importancia ya que su aparición representa mal pronóstico para el paciente (38).

En cuanto a la puntuación Child-Pugh, la clasificación C se asoció significativamente a mayor tasa de mortalidad (91.1%), este resultado es concordante con la literatura ya conocida y esperable, ya que la puntuación de

Child-Pugh se ha utilizado ampliamente para evaluar la gravedad de la disfunción hepática en la práctica clínica, esto ya que puede ayudar a predecir el riesgo de mortalidad por todas las causas y el desarrollo de otras complicaciones de la CH (27-30). Las revisiones apuntan a que la mortalidad anual de estos pacientes es del 0% para la clase A, 20% para la clase B y alrededor del 55 % para la clase C (39).

Otro marcador evaluado fue el valor del PCR al ingreso hospitalario, aunque fue mayor en los pacientes fallecidos (39.54 vs 31.33 mg/L), dicha diferencia no fue significativa ($p=0.446$). Este resultado es compartido por Hyun J, et al, quienes determinaron que el PCR podría estar asociado a desenlace desfavorable en pacientes con CH, sin embargo, al realizar el análisis multivariado no se mantuvo como un factor de riesgo independiente ($p=0.122$) (40). Así mismo, Moreau N, et al, observaron dentro de su cohorte de estudio que la PCR alta no era un factor de riesgo de mortalidad a los 90 días ($p=0.27$) (27).

El valor del INL fue significativamente superior en los pacientes fallecidos en comparación con quienes no fallecieron (12.82 y 5.49, respectivamente, $p<0.001$). Zhang M, et al (28), informaron que el INL en los pacientes fallecidos era de 5.5, comparado con el grupo de no fallecidos en donde el valor promedio fue de 3.2 ($p<0.001$). Así mismo, Li X, et al (29), luego de analizar el INL entre fallecidos y no fallecidos, obtuvieron 6.41 y 2, respectivamente, diferencia que fue significativa ($p<0.001$).

El punto de corte óptimo obtenido fue de 3.7, mismo que obtuvo un área bajo la curva (ABC) ROC de 0.775 (IC95%: 0.697-0.854, $p<0.001$). Así mismo, se encontró sensibilidad (86.7%) y especificidad del 58.1%. Al respecto, Lunkov V,

et al, indicaron que el INL mayor o igual a 4 es útil como marcador de mortalidad en pacientes con CH, contando con una sensibilidad alta del 100% y especificidad del 79.2% (26). Zhang M, también probaron un punto de corte de INL cercano de 4.2 que logró un ABC de 0.72, pero una menor sensibilidad (72.5%) (28).

Dos autores reportaron puntos de corte diferentes. Para Moreau N, et al, el punto de corte fue de 6.2 (área bajo la curva= 0.71) la que obtuvo mayor sensibilidad (90%) y especificidad (60%) que en la presente investigación (27). Li X, et al, calcularon que el corte óptimo para mortalidad por CH era de 3.78 (ABC de 0.681) con menor sensibilidad (70.8%), aunque mayor especificidad (82%) (29). Como se observa, aunque todos coinciden en que el INL es un marcador asociado a la mortalidad, el punto corte es variado, al igual que el rendimiento diagnóstico; sin embargo, cabe resaltar que, pese a las diferencias, han coincidido en las áreas bajo la curva, desde el valor más bajo de 0.71 hasta el 0.775, que fue el registrado en esta tesis.

El mecanismo exacto que vincula la INL y la mortalidad en la CH sigue sin estar claro; la revisión realizada plantea la hipótesis de que el INL es un marcador de los niveles de inflamación sistémica, lo que impulsa la progresión de la enfermedad en la CH (41,42) Los pacientes cirróticos desarrollan una disfunción inmunitaria asociada a la enfermedad, que se caracteriza por aumento de células inmunitarias y citocinas inflamatorias séricas que conducen a infección, disfunción orgánica y muerte. Una reciente investigación informó que los pacientes con INL superior a 4 tenían una mayor frecuencia de células inmunes proinflamatorias circulantes llamadas “granulocitos de baja densidad” (43).

Adicionalmente, se ha postulado que el INL refleja múltiples vías de la fisiopatología de la CH, incluyendo inducción de endotoxinas en dosis bajas, que a su vez resulta en una respuesta inflamatoria sistémica perjudicial en pacientes con cirrosis (44). Como resultado de tal inflamación sistémica, la barrera intestinal se ve comprometida, favoreciendo la traslocación de bacterias que propicia la sepsis y la peritonitis bacteriana espontánea, provocando una estancia hospitalaria más prolongada y una mayor mortalidad en pacientes con cirrosis. Además, se puede presenciar un defecto funcional cualitativo de los neutrófilos en pacientes con cirrosis, más allá de su mera relación con los linfocitos, lo que contribuye a malos resultados como infección, insuficiencia orgánica y mortalidad (45).

Dentro de las limitaciones, una de las más importantes fue el tipo de recolección de datos, la cual fue retrospectiva por revisión de historias, las que no necesariamente contenían toda la información relevante u ordenada, además que esto implicó solo trabajar con casos prevalentes más no incidentes. Finalmente, otro detalle importante fue la etiología de la CH, que en muchas historias no estaba contemplada ni en las evoluciones clínicas o no se habían realizado las pruebas necesarias.

V. CONCLUSIONES

- El **punto de corte óptimo** del índice neutrófilo/linfocito como marcador de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática fue de **3.7**
- El **área bajo la curva** del índice neutrófilo/linfocito como marcador de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática fue de **0.775**.
- La **sensibilidad** del índice neutrófilo/linfocito como marcador de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática fue del **86.7%**
- La **especificidad** del índice neutrófilo/linfocito como marcador de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática fue del **58.1%**.
- El **valor predictivo positivo** del índice neutrófilo/linfocito como marcador de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática fue del **50%**.
- El **valor predictivo negativo** del índice neutrófilo/linfocito como marcador de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática fue del **90%**.

VI. RECOMENDACIONES

- Se recomienda ampliar el marco muestral a pacientes con cirrosis de otros centros hospitalarios, su cuantificación y consideración al ingreso.
- Se recomienda diseñar un estudio de seguimiento partiendo del INL con punto de corte 3.7 a fin de determinar no solo la mortalidad, sino también otras complicaciones dentro de la hospitalización.
- Se recomienda determinar el INL según la etiología de la cirrosis (viral, alcohólica, esteatohepática).

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tsochatzis E, Bosch J, Burroughs A. Liver cirrosis. *Lancet* 2014; 383(9930): 1749-61.
2. Scaglione S, Kliethermes S, Cao G, Shoham D, Durazo R, Luke A, et al. The Epidemiology of Cirrhosis in the United States: A Population-based Study. *J Clin Gastroenterol*. 2015; 49: 690-6.
3. Setiawan V, Stram D, Porcel J, Lu SC, Le Marchand L, Nouredin M. Prevalence of chronic liver disease and cirrhosis by underlying cause in understudied ethnic groups: The multiethnic cohort. *Hepatology*. 2016; 64: 1969-77.
4. Blachier M, Leleu H, Peck M, Valla DC, Roudot F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013; 58: 593-608.
5. Chang B, Li B, Sun Y, Teng G, Huang A, Li J, et al. Changes in Etiologies of Hospitalized Patients with Liver Cirrhosis in Beijing 302 Hospital from 2002 to 2013. *Mediators Inflamm*. 2017; 2017: 5605981.
6. Scaglione S, Kliethermes S, Cao G, Shoham D, Durazo R, Luke A, et al. The Epidemiology of Cirrhosis in the United States: A Population-based Study. *J Clin Gastroenterol*. 2015; 49(8): 690-6.
7. Leise MD, Poterucha JJ, Kamath PS. Management of Hepatic Encephalopathy in the Hospital. *Mayo Clin Proc*. 2014; 89: 241–53.
8. Nusrat S, Khan M, Fazili J, Madhoun M. Cirrhosis and its complications: evidence based treatment. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(18): 5442-60.
9. Bruns T, Zimmermann H. Risk factors and outcome of bacterial infections in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(10):2542-54.

10. McPherson S, Lucey MR, Moriarty KJ. Decompensated alcohol related liver disease: acute management. *BMJ*. 2016; 352: i124.
11. Thursz MR, Richardson P, Allison M. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1619-28.
12. Poordad F. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25(Suppl 1): 3–9.
13. Tapper E, Finkelstein D, Mittleman M, Piatkowski G, Chang M, Lai M. A Quality Improvement Initiative Reduces 30-Day Rate of Readmission for Patients with Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14(5): 753-9.
14. Tapper E, Halbert B, Mellinger J. Rates of and Reasons for Hospital Readmissions in Patients with Cirrhosis: A Multistate Population-based Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14(8): 1181-8.
15. Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy K. Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology* 2014; 60: 250-6.
16. Kanwal F, Tansel A, Kramer JR, Feng H, Asch SM, El-Serag HB. Trends in 30-day and 1-year mortality among patients hospitalized with cirrhosis from 2004 to 2013. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 1287-97.
17. Cai YJ, Dong JJ, Dong JZ, Chen Y, Lin Z, Song M, et al. A nomogram for predicting prognostic value of inflammatory response biomarkers in decompensated cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017: 1-14.
18. Westerdijk K, Simons K, Zegers M, Wever P, Pickkers P, de Jager C. The value of the neutrophil-lymphocyte count ratio in the diagnosis of sepsis in

- patients admitted to the Intensive Care Unit: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2019; 14(2): e0212861.
- 19.** Khoury T, Mari A, Nseir W, Kadah A, Sbeit W, Mahamid M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is independently associated with inflammatory activity and fibrosis grade in nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019; 31: 1110-5.
- 20.** Marallag M, Patel A, Choi M, Wong M, Seetharam AB. Profiling Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Changes in Response to Nucleoside Analog Therapy for Chronic Hepatitis B Infection. *In Vivo*. 2017; 31:1175-7.
- 21.** Abu O, Randhawa T, Attar B, Agrawal R, Wang Y, Pichardo R, et al. Prognostic Value of Neutrophil-lymphocyte Ratio in Patients with Severe Alcoholic Hepatitis. *Cureus*. 2019; 11: e6141.
- 22.** Lin L, Piao M, Jiang X, Lv H, Zhao N, Yang F, et al. Does neutrophil-to-lymphocyte ratio predict 1-year mortality in patients with primary biliary cholangitis? Results from a retrospective study with validation cohort. *BMJ Open*. 2017; 7(1): e015304.
- 23.** Lin B, Zhou L, Geng L, Zheng ZY, Jia J, Zhang J, et al. High neutrophil-lymphocyte ratio indicates poor prognosis for acute-on-chronic liver failure after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(1): 3317-24.
- 24.** Alam M, Mahtab M, Akbar S, Kamal M, Rahman S. Hepatic necroinflammation and severe liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B with undetectable HBV DNA and persistently normal alanine aminotransferase. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 2014; 40(3): 92-6.
- 25.** Rice J, Dodge J, Bambha K, Bajaj J, Reddy K, Gralla J, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Associates Independently With Mortality in

- Hospitalized Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 16(11): 1786-1791.e1.
- 26.** Lunkov V, Maevskaya M, Tsvetaeva E, Mendez A, Zharkova M, Tkachenko P, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Adverse Outcome in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology Hepatology Coloproctology*. 2019; 29(1): 47-61.
- 27.** Moreau N, Wittebole X, Fleury Y, Forget P, Laterre P, Castanares D. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts death in acute-on-chronic liver failure patients admitted to the intensive care unit: a retrospective cohort study. *Shock*. 2018; 49(4): 385-92.
- 28.** Zhang M, Zhang Y, Liu L, Prithweeraj M, Xu H, Wu R, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Albumin: New Serum Biomarkers to Predict the Prognosis of Male Alcoholic Cirrhosis Patients. *Biomed Res Int*. 2020; 2020: 7268459.
- 29.** Li X, Wu J, Mao W. Evaluation of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, and red cell distribution width for the prediction of prognosis of patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Clin Lab Anal*. 2020; 34: e23478.
- 30.** García A, García E, Martínez E, Flores J, Zaragoza F, Briones D, et al. Índice Linfocito-Monocito y Neutrófilo-Linfocito como predictores de mortalidad e infección en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática descompensados. *Revista Médica MD*. 2019; 10(2): 84-8.

- 31.**Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, Hong Kong, 2013.
- 32.**Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S. N° 007-98-SA. Perú: 2013.
- 33.**Código de Ética y Deontología. Colegio Médico del Perú 2007.
- 34.**Wan S, Nie Y, Zhang Y, Liu C, Zhu X. Assessing the Prognostic Performance of the Child-Pugh, Model for End-Stage Liver Disease, and Albumin-Bilirubin Scores in Patients with Decompensated Cirrhosis: A Large Asian Cohort from Gastroenterology Department. *Dis Markers*. 2020; 2020: 5193028.
- 35.**Haukeland J, Cvancarova M, Pernille P, Ismail M, Konopski Z, Kaasen K, et al. Effect of gender on mortality and causes of death in cirrhotic patients with gastroesophageal varices. A retrospective study in Norway. *PLoS One*. 2020; 15(3): e0230263.
- 36.**Zhang M, Huang S, Ye N, Wang X. Clinical characteristics and risk factors of patients with flupirtine-induced liver cirrhosis complicated with upper gastrointestinal bleeding. *Am J Transl Res*. 2021; 13(5): 5582-8.
- 37.**Mallet M, Rudler M, Thabut D. Variceal bleeding in cirrhotic patients. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2017; 5(3): 185–192.
- 38.**Bohra A, Worland T, Hui S, Terbah R, Farrell A. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis treated with current standards of care. *World J Gastroenterol*. 2020; 26(18): 2221-31.
- 39.**Peng Y, Qi X, Tang S, Deng H, Li J, Ning Z, et al. Child-Pugh, MELD, and ALBI scores for predicting the in-hospital mortality in cirrhotic patients with

- acute-on-chronic liver failure. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016; 10(8): 971-80.
40. Kwon J, Jang J, Kim Y, Lee S, Nam S, Jaegal D, et al. The usefulness of C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting the outcome in hospitalized patients with liver cirrhosis. *BMC Gastroenterol*. 2015; 15: 146.
41. Albillos A, Lario M, Alvarez M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol* 2014; 61: 1385-96.
42. Dirchwolf M, Ruf AE. Role of systemic inflammation in cirrhosis: From pathogenesis to prognosis. *World J Hepatol* 2015; 7:1974-81.
43. Kalra A, Wedd JP, Bambha K. Neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with proinflammatory neutrophils and predicts death in low model for end-stage liver disease patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2017; 23: 155-65.
44. Leithead JA, Rajoriya N, Gunson BK, Ferguson JW. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Liver Int* 2015; 35: 502-9.
45. Tsiaoussis G, Assimakopoulos S, Tsamandas A, Triantos C. Intestinal barrier dysfunction in cirrhosis: Current concepts in pathophysiology and clinical implications. *World J Hepatol*. 2015; 7(17): 2058-68.

VIII. ANEXOS

ANEXO 01

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO COMO MARCADOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA”

Mortalidad por cirrosis hepática	SI () NO ()
Índice Neutrófilo/linfocito	-----
Edad	<ul style="list-style-type: none"> ● 40-49 años () ● 50-59 años () ● 60-70 años () ● Más de 70 ()
Sexo	● Hombre () Mujer ()
Grado de instrucción	<ul style="list-style-type: none"> ● Analfabeto/Primaria () ● Secundaria () ● Superior ()
Obesidad	SI () NO ()
Presencia de comorbilidad	SI () NO ()
● Diabetes Mellitus tipo 2	SI () NO ()
● Hipertensión arterial	SI () NO ()
● Enfermedad renal crónica	SI () NO ()
Proteína C reactiva	_____mg/L
Leucocitosis	SI () NO ()
Etiología de la cirrosis	<ul style="list-style-type: none"> ● Alcohólica () ● Hepatitis viral () ● Esteatohepatitis no alcohólica () ● Otros ()
Clasificación CHILD-PUGH	<ul style="list-style-type: none"> ● CHILD A () ● CHILD B () ● CHILD C ()
● Encefalopatía hepática	SI () NO ()
● Infección	SI () NO ()
● Hemorragia digestiva alta	SI () NO ()
● Trastorno hidroelectrolítico	SI () NO ()