



MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
ÁREA DE DOCENCIA E INVESTIGACIONES
DIRECCIÓN DE CIENCIA Y TÉCNICA
PROYECTO DE SALUD

PROGRAMA AL QUE TRIBUTA EL PROYECTO: Enfermedades crónicas no transmisibles

TÍTULO: Índice neutrófilo – linfocito en pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas del lupus eritematoso sistémico

ENTIDAD EJECUTORA PRINCIPAL: LABCEL. Facultad de Ciencias Médicas "Miguel Enríquez"

Director:

Dirección: Ramón Pintó # 202

Teléfono: 76902087

E-mail:

Firma Director

ENTIDAD EJECUTORA PARTICIPANTE: (Incluir todas las entidades participantes, así como las productoras de bienes y servicios)

1. Facultad de Ciencias Médicas "Miguel Enríquez".Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL)

Dirección :Ramón Pintó # 202

Teléfono : 76902087 y 76906851

JEFE DEL PROYECTO: Dr. José Pedro Martínez Larrarte

Entidad: LABCEL

E-Mail: jpmtzl@infomed.sld.cu

Teléfono:76902087 76906851

Sustituto: Dra. Eneida Barrios Lamout

Entidad: LABCEL

E-Mail: eneida@infomed.sld.cu

Teléfono: 76902087

USUARIOS o CLIENTES: (Incluir tantos como sean necesarios)

Facultad de Ciencias médicas Miguel Enríquez.

Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL) donde se implementará esta técnica para dar servicio a la red nacional de hospitales.

Nombre y Firma director:

Dirección: Ramón Pintó # 202

Teléfono: 76902087 76906851 E-mail jpmtzl@infomed.sld.cu

DURACIÓN

Fecha de inicio: 2023 Fecha terminación: 2025

PRESUPUESTO DESGLOSADO POR AÑOS:

COSTOS	PRIMER AÑO		SEGUNDO AÑO		TERCER AÑO		TOTAL	
	MN	MLC	MN	MLC	MN	MLC	MN	MLC
DIRECTOS SALARIOS	19593.69	-	19593.69	-	19593.69	-	58781.07	-
DIRECTOS INSUMOS, EQUIPAMIENTO, REACTIVOS	3682.46	9585.16	3682.46	9705	-	-	7364.92	19290
INDIRECTOS	304.15	-	304.15	-	304.15	-	9212.45	-
TOTAL	23580.3	9585.16	23580.3	9705	23580.3	-	75358.44	19290

Salario por investigador

Investigador	Salario mensual	Salario real/hora	Horas dedicadas al proyecto/semanas	Salario dedicado al proyecto por mes	Salario dedicado al proyecto por año
Eneida Barrios Lamoth	1890	9.90	20	792	9504
Alberto Juan Dorta Contreras	2060	10.51	10	420.40	5044.89
José Pedro Martínez Larrarte	2197	11.12	5	222.4	2668.8
Silvia María Pozo Abreu	1890	9.90	5	198	2376

Material gastable en moneda libremente convertible (MLC) y moneda nacional(MN)

REACTIVO	U.M	PRECIO		CANTIDAD	IMPORTE	
		MLC	MN		MLC	MN
Puntas amarillas 20-200 µL	1000 U		240	1000 U		240
Puntas azules 200-1000 µL	1000 U		240	1000 U		240

Guantes quirúrgicos	1caja /50 pares		790	4		3160
Viales eppendorf 1.5 mL (paquete)	1000 U		42.46	1000 U		42.46
Jeringuillas desechables, 5 mL, 10mL,	100 U	8.20		450 U	36.92	
Agujas	100 U	2.31		450 U	10.43	
Tubos para colección de sangre venosa de 9ml K3E EDTA	50 U	35.90		150	107.7	
Kit de ELISA para proteína Tau total en LCR	1 placa de 96 pocillos	579		2	1158	
Kit de ELISA para proteína Tau fosforilada en LCR	1 placa de 96 pocillos	627		2	1254	
Kit de ELISA para péptido amiloide beta 42 (A β 42)en LCR	1 placa de 96 pocillos	676		2	1352	
Kit de ELISA para péptido amiloide beta 40 (A β 40) en LCR	1 placa de 96 pocillos	676		2	1352	
Kit para péptido A β panel 1 (A β 38, A β 40, A β 42) V-PLEX (6E10) para ECL (electro quimioluminiscencia)	1 placa de 96 pocillos	700		2	1400	
Perlas magnéticas Dynabeads™ M-280 Sheep Anti-Mouse IgG (6 × 10 ⁸ -7 × 10 ⁸ beads/ml)	2 ml	449		4	1796	
Anticuerpo monoclonal contra amiloide Beta A4 (N-Terminal)	100 μ g	371		1	371	
Para preparar buffer concentrado de inmunoprecipitación:						
1. HEPES	25 g	46.93		1	46.93	
2.Igepal CA630	100 ml	88.69		1	88.69	
3. complete™ Mini Protease Inhibitor Cocktail	Frasco x 25 tab	182.88		2	365.76	
Bicine	25 g	25.37		2	50.74	
CHAPS	5 G	167.46		1	167.46	
Trietanolamina	100 ml	27.65		1	27.65	
Total					9585.16	3682.46

Nota: el material gastable en MLC se de obtener como parte de un convenio de colaboración con la University Medical Center Goettingen y el German Center for Neurodegenerative Diseases.

Equipos a adquirir en moneda libremente convertible (MLC)

EQUIPO	U.M	PRECIO en MLC	CANTIDAD	IMPORTE
Lector MESO Quick Plex SQ 120 para electro quimioluminiscencia (ECL)(Mesocale Discovery)	1	4000	1	4000
Base magnética para placa de 96 pocillos	1	618	1	618
Mezcladora Pulsing Vortex Mixer	1	535	1	535
HP Color Laserjet Pro MFP M281fdw Impresora multifunción láser (WiFi, fax, copiar, escanear, imprimir en color, 21ppm), color blanco	1	309	1	309
Cartuchos de tóner compatibles para HP	1	115	1	115
Total				5577

Nota: el equipamiento en MLC se de obtener como parte de un convenio de colaboración con la University Medical Center Goettingen y el German Center for Neurodegenerative Diseases.

Otros Gastos para el proyecto en moneda libremente convertible (MLC)

	UM	Precios USD	Cantidad	Importe
Papel Fotocopia A4	Paquetes x 500 hojas	3.20	20	64.00
Memory Flash (32 Gby)	1	8	8	64.00
Superación científica y entrenamiento en la tecina a desarrollar en el proyecto de dos investigadores en centros internacionales	Visado y gastos médicos Pasaje y transporte Alojamiento y alimentación			3000

Cursos y Congresos		1000		4128
--------------------	--	------	--	------

Nota: el financiamiento en MLC se de obtener como parte de un convenio de colaboración con la University Medical Center Goettingen y el German Center for Neurodegenerative Diseases.

RESUMEN DE NO MÁS DE 250 PALABRAS:

AVAL DEL ÓRGANO CIENTÍFICO o TÉCNICO DE LA ENTIDAD. CONSEJO CIENTÍFICO, COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN Y CARTA DEL CLIENTE (comprometiendose con el interés de los resultados del proyecto y la introducción y/o generalización de los mismos)

Se adjunta

PROBLEMA A RESOLVER. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica, de etiología desconocida, caracterizada por diversas alteraciones inmunológicas entre las que se destacan la pérdida de la auto-tolerancia, la activación policlonal de linfocitos B y la producción de múltiples autoanticuerpos no órgano específicos. Las manifestaciones clínicas incluyen una gama amplia y diversa en prácticamente todos los órganos y sistemas de la economía.¹

Esta entidad afecta por lo menos al 0,1 % de la población mundial, principalmente a las mujeres a través de todas las décadas de la vida; sin embargo, la relación entre mujeres y hombres es de 3:1 en la etapa antes de la pubertad y posmenopáusica, y de 9-12:1, durante la edad reproductiva.²

Entre las manifestaciones clínicas más dramáticas se encuentran las manifestaciones neuropsiquiátricas, que se presentan en el 60 % de los pacientes y las que se compilaron, por el Colegio Americano de Reumatología (ACR), en 19 síndromes, que van desde cefalea vascular y alteraciones

de ánimo hasta trastornos cognitivos y otros graves y discapacitantes, como las psicosis y las convulsiones; estos trastornos tienen bases fisiopatológicas definidas, que conllevan a tratamiento dirigido, pero representan un reto de diagnóstico y frecuentemente terapéutico.¹⁻³

Las manifestaciones neuropsiquiátricas del lupus eritematoso sistémico (LES) en ocasiones son de difícil diagnóstico cuando no se encuentran presentes otros elementos clínicos de esta entidad, y se pueden interpretar como enfermedades psiquiátricas, desmielinizantes, mielopáticas, entre otras, pasando por alto el LES como causa principal de ellas, lo que hace necesario realizar diferentes pruebas diagnósticas si la causa del deterioro clínico del paciente no se encuentra bien determinada.^{4,5}

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 las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES. Es un factor básico de las evaluaciones médicas solicitar un estudio de hemograma, donde se puede apreciar el índice neutrófilo-linfocitos, siendo este un marcador básico y no costoso para evaluar el sistema de respuesta inflamatoria según estudios previos.^{6,7,8} Además, estudios anteriores han demostrado que este índice es un marcador útil para la evaluación de la actividad de la enfermedad en pacientes con LES.^{9,10,11}

En la literatura revisada no existe evidencia del estudio de este índice en las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES, por lo que se desconoce la utilidad diagnóstica del mismo. El fundamento de esta investigación será determinar la utilidad de los valores del índice neutrófilos-linfocitos, a través del hemograma, que podrá ser utilizada como una herramienta diagnóstica adicional en la identificación de las manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes con LES.

Preguntas científicas

¿Existe relación entre las alteraciones del índice neutrófilo-linfocitos y las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES?

¿Es útil el índice neutrófilo-linfocitos en los pacientes como herramienta diagnóstica adicional en la identificación de las manifestaciones neuropsiquiátricas en pacientes con LES?

Referencias bibliográficas

1. Alarcón Segovia D. Tratado hispanoamericano de Reumatología, volumen II, Bogotá: Editorial Nomos S.A., 2006:755-69.
2. Cagnoli C, Sundgren L, Kairys A, Graft C, Clauw D, Gebarski S, McCune J, Schmidt-Wilcke T. Changes in regional brain morphology in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Journal of Rheumatology*.;39:5. [revista en la Internet]. 2012 [citado 2013 sep 25]. Disponible en: <http://www.jrheum.org/content/39/5/959.short>
3. Schulz W., Shenin M., Mehta A., Kebede A., Fluerant M. Initial presentation of acute transverse myelitis in systemic lupus erythematosus: Demographics, diagnosis, management and comparison to idiopathic cases. *Rheumatol Int*. 2012;32:2623–78.

4. Postal M, Costallat LT, Appenzeller S. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. CNS drugs [revista en Internet]. September 2012 [citado 20 julio 2014];25(9):721-36. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.2165/11591670-000000000-00000>
5. 5xxxxxxx
6. [Hyoun-Ah, Ju-Yang, Chang-Hee. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a biomarker for diagnosing infections in patients with systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol. 2017 Nov;36\(11\):2479-2485. doi: 10.1007/s10067-017-3792-5.](#)
7. Mercan R, Bitik B, Tufan A, Bozbulut UB, Atas N, Ozturk MA, Haznedaroglu S, Goker B (2016) The association between neutrophil/lymphocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. J Clin Lab Anal 30:597–601
8. Yang W, Wang X, Zhang W, Ying H, Xu Y, Zhang J, Min Q, Chen J (2017) Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio are 2 new inflammatory markers associated with pulmonary involvement and disease activity in patients with dermatomyositis. Clin Chim Acta 465:11–16.
9. Wu Y, Chen Y, Yang X, Chen L, Yang Y (2016) Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. Int Immunopharmacol 36:94–99
10. Qin B, Ma N, Tang Q, Wei T, Yang M, Fu H, Hu Z, Liang Y, Yang Z, Zhong R (2016) Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR) were useful markers in assessment of inflammatory response and disease activity in SLE patients. Mod Rheumatol 26:372–376.
11. Li L, Xia Y, Chen C, Cheng P, Peng C (2015) Neutrophil-lymphocyte ratio in systemic lupus erythematosus disease: a retrospective study. Int J Clin Exp Med 8:11026–11031

JUSTIFICACIÓN

IMPACTO SOCIAL:

- El diagnóstico del LES es semejante en Cuba al resto del mundo, por tanto poder realizar este índice tendrá un impacto social positivo por las siguientes razones:
 1. permitirá discriminar las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES entre otras y esto a su vez permitirá
 2. poder implementar líneas de tratamiento y terapias oportunas y personalizadas en estos pacientes.

APORTES TEÓRICOS:

- Generación de nuevos conocimientos que permitan utilizar este índice como herramienta adicional en las manifestaciones neuropsiquiátricas de los pacientes con LES.
- Se espera poder determinar la utilidad diagnóstica de este índice en pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas.

APORTES PRÁCTICOS:

- Poder utilizar este índice como herramienta adicional en los centros donde se atiendan estos pacientes.

IMPACTO ECONÓMICO:

Se podrá utilizar una herramienta adicional para el diagnóstico de las manifestaciones neuropsiquiátricas del LES que favorecería un tratamiento personalizado que contribuirá a:

1. la disminución del costo económico que genera la enfermedad en cuanto a instituciones de salud, cuidadores formales, productividad laboral de la persona afectada así como de los cuidadores o familiares que tiene a su cargo la atención de un paciente con LES. Los costos económicos que generan esta enfermedad a nivel mundial son elevados. Cuba no está ajena a esto, por tanto lograr utilizar esta técnica podría reducir considerablemente los gastos del estado.

2. de obtener resultados satisfactorios se utilizaría en la práctica médica diaria al obtenerse a través de un examen de fácil realización.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la utilidad diagnóstica del índice neutrófilo-linfocitos en los pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas del LES.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la frecuencia de las manifestaciones neuropsiquiátricas.
- Identificar posible relación entre índice neutrófilo-linfocitos y las manifestaciones neuropsiquiátricas.
- Determinar la sensibilidad, especificidad del índice neutrófilo-linfocitos.
- Identificar el punto de corte del índice neutrófilo-linfocitos.

METODOLOGÍA A UTILIZAR PARA ENFRENTAR EL PROBLEMA(que garantiza la calidad en la ejecución y los resultados)

Se realizará un estudio observacional, descriptivo, transversal, en pacientes con diagnóstico de LES, atendidos en el Centro de Reumatología del Hospital Tal....., de mayo de 2023 a junio de 2025.

Universo

Todos los pacientes diagnosticados con LES según los criterios del Colegio Americano de Reumatología, de ambos sexos, mayores de 19 años atendidos en dicho centro, en el período antes mencionado, sin signos de infección.

Operacionalización de variables

Variable	Clasificación	Escala	Descripción	Indicador
Edad	Cuantitativa continua	Según años cumplidos	Según años cumplidos	Media desviación estándar* y
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino Masculino	Según sexo biológico	Frecuencia absoluta porcentaje y
Presencia de manifestaciones neuropsiquiátricas	Cualitativa nominal dicotómica	Sí No	Sí: cuando el paciente presente alguna de las manifestaciones neuropsiquiátricas No: caso contrario	Frecuencia absoluta porcentaje y
Tipo de manifestaciones neuropsiquiátricas	Cualitativa nominal politómica	Psicosis Convulsiones Mielitis transversa AVE	Según presente el paciente.	Frecuencia absoluta porcentaje y
Neutrófilos	Cuantitativa continua	Neutrófilos en sangre por mm ³ consignado en el hemograma	Según leucograma	Media desviación estándar* y
Linfocitos	Cuantitativa continua	Linfocitos en sangre por mm ³ consignado en el hemograma	Según leucograma	Media desviación estándar* y
Índice-neutrófico-linfocitos	Cuantitativa continua	Resultado del cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos.	Resultado del cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos.	Cociente Neutrófico/linfocito

Técnicas y procedimientos para la obtención de la información:

Se realizará una revisión bibliográfica del tema en los buscadores y palabras clave.....

Se procederá a revisar las historias clínicas de los pacientes y extraer el resultado del conteo de los neutrófilos y linfocitos. Además, se obtendrán el resto de los datos

Técnicas y procedimientos para el análisis de la información

Las variables cuantitativas se resumirán a través de la media y la desviación estándar (DE) una vez comprobado el cumplimiento del supuesto de normalidad a través de la prueba no paramétrica Kolmogorov-Smirnov; de no cumplirse este supuesto se calculará la mediana y el rango intercuartílico (RIC). Las variables cualitativas se resumirán en frecuencias absolutas y porcentajes.

El índice neutrófilo-linfocito se calculará a través del cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos.

Para identificar si existe diferencia de medias entre el índice neutrófilo-linfocito en pacientes con manifestaciones neuropsiquiátricas o no se realizará la prueba paramétrica Comparación de medias para muestras independientes, previa comprobación de los supuestos de normalidad de las observaciones y homoscedasticidad de las varianzas (a través de la Prueba de Levene).

La sensibilidad y la especificidad para el diagnóstico de manifestaciones neuropsiquiátricas se determinarán mediante curvas ROC (Receiver Operating Characteristic). También se calculará el punto de corte de máxima precisión diagnóstica para cada parámetro analítico mediante el índice de Youden. Para todas las pruebas de hipótesis se empleará un nivel de significación del 5%.

RESULTADOS Y PLANIFICACIÓN DE LAS ACTIVIDADES PRINCIPALES (CRONOGRAMA)

Resultados Planificados	Entidad Responsable	Actividades Principales	Inicio	Término	Indicadores verificables
Revisión bibliográfica	Todos los participantes		Mayo 2023	Mayo 2025	
Confección del protocolo	Todos los participantes		Mayo 2023	Mayo 2023	
Obtención de la información (revisión de las historias clínicas)	Dr. José Pedro Martínez Larrarte Dra. Eneida Barrios Lamothe	Revisión de las historias clínicas para obtener los datos	Junio 2023	Febrero 2025	

Análisis y procesamiento de la información	Dra. Silvia María Pozo Abreu		Marzo 2025	Abril 2025	
Confección del informe final	Todos los participantes		Mayo 2025	Mayo 2025	
Entrega del informe final	Todos los participantes		Junio 2025	Junio 2025	
Publicación de los resultados	Todos los participantes		Junio 2025	Junio 2025	

RECURSOS HUMANOS PRINCIPALES

Subdirección de Economía

--	--	--	--	--	--

Experiencia del Jefe del proyecto relacionada con el objetivo principal del proyecto (No más de 200 palabras)

El jefe del proyecto es doctor en medicina, especialista de 2do grado en reumatología. Trabaja en el Laboratorio central de líquido cefalorraquídeo (LABCEL), donde se desempeña como investigador, por lo que participa en otros proyectos de investigación que se ejecutan en este centro como es la investigación titulada manifestaciones neurológicas del neurolupus y de La implementación de la gestión académica virtual de la FCM-ME.

Desde el punto de vista asistencial realiza la cuantificación de inmunoglobulinas en LCR por ELISA, entre otras técnicas, para la elaboración del Reibergrama, estudio único de su tipo en el país para pacientes con procesos neuroinflamatorios o degenerativos del SNC; así como el uso del Sistema Ultra Micro Analítico (SUMA) en el estudio de la hipertensión arterial y otras entidades nosológicas

Ha publicado artículos tanto en revistas nacionales como internacionales abordando temáticas de la respuesta inmunológica en el LCR.

RECURSOS MATERIALES E INFRAESTRUCTURA DISPONIBLE POR LAS ENTIDADES PARA EJECUTAR EL PROYECTO

INFRAESTRUCTURA DISPONIBLE:

Bolígrafos

Hojas

Computadora de mesa

Nota Aclaratoria: este es el formato para los proyectos nacionales de investigación aprobado por el CITMA. Es un esquema general que puede variar de forma flexible, pero sin dejar de contemplar estos aspectos que son esenciales para cualquier formato.