

# Índices neutrófilo/linfocito, plaqueta/linfocito e inmunidad/inflamación sistémica en pacientes con neumonía por COVID-19

Luis del Carpio-Orantes,<sup>1\*</sup> Sergio García-Méndez<sup>2</sup> y Sara N. Hernández- Hernández<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona 71, Departamento de Medicina Interna, Veracruz; <sup>2</sup>Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca, Departamento de Enseñanza e Investigación, Oaxaca; <sup>3</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona 24, Laboratorio Clínico, Veracruz. México

## Resumen

**Introducción:** Existen índices hematológicos que correlacionan la severidad y predicen la mortalidad, principalmente en estados sépticos y de inflamación. **Objetivo:** Correlacionar los índices neutrófilo/linfocito (INL), plaqueta/linfocito (IPL) e inmunidad/inflamación sistémica (IIS) con la severidad de COVID-19. **Método:** Estudio descriptivo, analítico y retrospectivo de pacientes con neumonía por COVID-19, en quienes se analizaron INL, IPL e IIS. **Resultados:** Se incluyeron 100 pacientes, 54 hombres y 46 mujeres, con una media de  $49.4 \pm 19.3$  años. Las medias de INL, IPL e IIS fueron  $10.7 \pm 10.9$ ,  $290.1 \pm 229.2$  y  $2.6 \pm 3.4 \times 10^9$ , respectivamente. En 54 %, la neumonía fue leve y en 46 %, grave. En cuanto a los desenlaces hospitalarios, 75 % egresó por mejoría y 25 % falleció. Las medias de INL, IPL e IIS de los pacientes que fallecieron versus las de los pacientes que mejoraron fueron  $20.4 \pm 16.9$  versus  $7.5 \pm 4.9$  ( $p = 0.001$ ),  $417.1 \pm 379.7$  versus  $247.7 \pm 127.4$  ( $p = 0.038$ ) y  $4.8 \pm 6.1$  versus  $1.9 \pm 1.2 \times 10^9$  ( $p = 0.030$ ), respectivamente. **Conclusión:** Los índices hematológicos en pacientes con neumonía por COVID-19 pueden ser empleados como predictores de severidad y pronóstico.

**PALABRAS CLAVE:** Índice neutrófilo/linfocito. Índice plaquetas/linfocitos. Índice de inmunidad/inflamación sistémica. Neumonía. COVID-19.

## Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index in patients with COVID-19-associated pneumonia

## Abstract

**Introduction:** There are hematological parameters that correlate severity and predict mortality mainly in septic and inflammatory states. **Objective:** To correlate the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and systemic immune-inflammation index (SII) with COVID-19 severity. **Method:** Descriptive, analytical, retrospective study of patients with COVID-19 pneumonia, in which NLR, PLR and SII were analyzed. **Results:** One-hundred patients were included, 54 men and 46 women, with a mean age of  $49.4 \pm 19.3$  years. NLR, PLR and SII means were  $10.7 \pm 10.9$ ,  $290.1 \pm 229.2$ , and  $2.6 \pm 3.4 \times 10^9$ , respectively. In 54 %, pneumonia was mild, and in 46 %, severe. Regarding hospital outcomes, 75 % were discharged due to improvement and 25 % died. NLR, PLR and SII means of the patients who died versus the patients who improved were  $20.4 \pm 16.9$  versus  $7.5 \pm 4.9$  ( $p = 0.001$ ),  $417.1 \pm 379.7$  versus  $247.7 \pm 127.4$  ( $p = 0.038$ ) and  $4.8 \pm 6.1$  versus  $1.9 \pm 1.2 \times 10^9$  ( $p = 0.030$ ), respectively. **Conclusion:** Hematological parameters can be used in patients with COVID-19-associated pneumonia as predictors of severity and prognosis.

**KEY WORDS:** Neutrophil-to-lymphocyte ratio. Platelet-to-lymphocyte ratio. Systemic immune-inflammation index. Pneumonia. COVID-19.

## Correspondencia:

\*Luis del Carpio-Orantes

E-mail: neurona23@hotmail.com

Fecha de recepción: 07-07-2020

Fecha de aceptación: 23-07-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000485

Gac Med Mex. 2020;156:537-541

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Actualmente se emplea el índice de neutrófilo/linfocito (INL, recuento absoluto de neutrófilos/recuento absoluto de linfocitos), plaqueta/linfocito (IPL, recuento de plaqueta/número absoluto de linfocitos) y un tercer índice integrador de los dos previos, el índice de inmunidad e inflamación sistémica (IIS, integra los tres tipos celulares: plaquetas  $\times$  neutrófilos/linfocitos). Existen otros de menor valía como el de albúmina/linfocito, que mide el índice pronóstico nutricional. Todos se han estudiado en cáncer como predictores de inflamación, disfunción endotelial, riesgo cardiovascular, mortalidad, supervivencia y recurrencia.<sup>1</sup>

El INL o índice de Zahorec es el indicador de inflamación más estudiado en diversos escenarios clínicos: diversos tipos de cáncer, diabetes mellitus, hipertensión arterial, síndromes coronarios, enfermedad cerebrovascular, tromboembolia pulmonar, entre otros; sin embargo, por sí solo no ha demostrado ser de gran utilidad, aunado a que ha sido difícil tener un punto de corte preciso.<sup>2-5</sup>

De igual forma, el IPL es un índice de inflamación que intenta predecir el pronóstico y severidad de los cuadros agudos, ha sido empleado principalmente en sepsis y en enfermedades que cursan con inflamación crónica.<sup>3-5</sup>

El IIS es un reflejo de la conjugación de los dos primeros. Surgió por la necesidad de evaluar la homeostasis entre el proceso inflamatorio del hospedero y su sistema inmunológico. Se ha empleado principalmente en oncología y en el estudio de la sepsis.<sup>6</sup>

Una de las ventajas de estos índices es que utilizan elementos sencillos como el recuento de las diversas líneas celulares hemáticas fácilmente obtenibles en la citometría hemática, además de su bajo costo y reproducibilidad. La principal desventaja estriba en la necesidad de obtener puntos de corte, ya que suelen variar de una población a otra.

Un estudio realizado con base en el metaanálisis NHANES, que incluyó a 9427 sujetos, demostró puntos de corte para el INL acordes con la raza: 1.76 para la raza negra, 2.08 para hispanos y 2.24 para la raza caucásica. El promedio general fue 2.15.<sup>7</sup>

En condiciones inflamatorias diversas se han reportado valores del INL (el más estudiado)  $> 10$  en casos de sepsis,  $> 5$  en patologías oncológicas y  $> 3$  en enfermedades cardiovasculares severas; los resultados fueron variables de acuerdo con el proceso estudiado, lo cual aplica a los otros índices comentados.<sup>7,8</sup>

COVID-19, enfermedad caracterizada por cuadro respiratorio leve o neumonía grave, afecta a adultos jóvenes seguidos de adultos mayores; los principales factores de riesgo son la existencia de cardiopatía, hipertensión o diabetes. Los pacientes con neumopatía crónica tienen poca afectación. Sin embargo, existen reportes de individuos sanos que han fallecido a causa de la enfermedad, sin que se disponga siempre de elementos predictores de severidad como los marcadores de proteína C reactiva, procalcitonina, dímero D y ferritina, entre otros, por lo que establecer marcadores más accesibles constituye una preocupación actual.<sup>9</sup>

En un estudio realizado en China con 116 pacientes afectados de COVID-19 se encontró INL de 2.91 (1.87-4.83) e IPL de 169.0 (123.5-245.6). En un subgrupo de pacientes graves ( $n = 27$ ) se registró INL de 8.71 (3.77-14.44) e IPL de 246.0 (167.9-456.7). Un subgrupo más específico, que incluyó a los pacientes graves en terapia intensiva, mostró INL de 14.44 (6.89-27) e IPL de 235.4 (185.1-573.9), lo que indica que la disminución de los linfocitos y el aumento de INL son las anomalías más evidentes relacionadas con la gravedad de la enfermedad y la clasificación clínica.<sup>10</sup>

## Método

Estudio descriptivo, analítico y retrospectivo de pacientes adultos que ingresaron con neumonía por COVID-19 entre abril y mayo de 2020 al Hospital General de Zona 71 “Benito Coquet Lagunes”, el cual depende de la Delegación Veracruz Norte del Instituto Mexicano del Seguro Social. La confirmación se realizó por PCR-RT cuantitativa para SARS-CoV-2 con kit SuperScript™ III Platinum™ One Step Quantitative RT-PCR System (Invitrogen, Massachusetts, Estados Unidos), en el Laboratorio Central de Epidemiología de la Coordinación de Vigilancia Epidemiológica Nacional. Se registraron los datos generales de los pacientes y de la citometría hemática inicial y se calcularon INL, IPL e IINS. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS y consistió en la comparación estratificada por desenlace hospitalario y la correlación de variables.

## Resultados

Se incluyeron 100 pacientes consecutivos con diagnóstico confirmado de COVID-19, 46 (46 %) mujeres y 54 (54 %) hombres, con una media de edad de  $49.4 \pm 19.3$  años. La media de leucocitos fue

10 103.0  $\pm$  4289.0 células/mm<sup>3</sup>; la de neutrófilos, 8509.3  $\pm$  4216.0 células/mm<sup>3</sup>; y la de linfocitos, 1112.7  $\pm$  585.4 células/mm<sup>3</sup>. En cuanto a los índices hematológicos empleados para medir gravedad, la media del INL fue 10.7  $\pm$  10.9; la del IPL, 290.1  $\pm$  229.2; y la del IIS, 2.6  $\pm$  3.4  $\times 10^9$  (Tabla 1).

En relación con el tipo de neumonía, 54 (54 %) de los pacientes tuvieron neumonía leve y 46 (46 %), neumonía grave. En cuanto a los desenlaces hospitalarios, 75 (75 %) de los pacientes egresaron por mejoría clínica y 25 (25 %) fallecieron durante la estancia hospitalaria (Tabla 1).

En el análisis comparativo de las variables demográficas, de laboratorio y tipo de neumonía, estratificadas por desenlace hospitalario (egreso por mejoría o fallecimiento intrahospitalario), los resultados fueron los siguientes: la media de edad fue mayor en el grupo de pacientes que fallecieron durante la estancia hospitalaria (45.9  $\pm$  18.6 *versus* 60.0  $\pm$  17.5 años,  $p = 0.001$ ) y la proporción de mujeres que fallecieron fue mayor, con tendencia a ser estadísticamente significativa (Tabla 2).

En relación con las variables de laboratorio, la media de leucocitos fue mayor en el grupo de pacientes que fallecieron, pero no fue significativamente distinta: 11 629.6  $\pm$  6423.6 *versus* 9594.1  $\pm$  3190,  $p = 139$ . La media de neutrófilos fue mayor en el grupo de pacientes que fallecieron y tuvo tendencia a ser significativa estadísticamente: 10 466.8  $\pm$  6204.1 *versus* 7856.8  $\pm$  3093.6,  $p = 0.053$ . Por el contrario, las medias de linfocitos y plaquetas fueron menores en los pacientes que fallecieron en comparación con las de los pacientes que egresaron por mejoría; ambas diferencias tuvieron significación estadística: 628.8  $\pm$  419.3 ( $p = 0.001$ ) y 1274.0  $\pm$  544.5, respectivamente (Tabla 2).

Las medias de los índices hematológicos fueron mayores en el grupo de pacientes que fallecieron y las diferencias fueron significativas estadísticamente. La media del INL fue 20.4  $\pm$  16.9 en los pacientes que fallecieron *versus* 7.5  $\pm$  4.9 en los pacientes que mejoraron ( $p = 0.001$ ). La media de IPL fue 417.1  $\pm$  379.7 en los pacientes que fallecieron *versus* 247.7  $\pm$  127.4 en los pacientes que mejoraron ( $p = 0.038$ ). Finalmente, la media del IIS fue significativamente mayor en los pacientes que fallecieron *versus* la de los pacientes que mejoraron (4.8  $\pm$  6.1 *versus* 1.9  $\pm$  1.2,  $p = 0.030$ , respectivamente).

Respecto al análisis de correlación entre las variables demográficas, los índices hematológicos de gravedad y el tipo de neumonía, como se esperaba se encontraron  $r$  altas y significativas entre los tres

**Tabla 1. Variables en 100 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19**

Variable	Valor
Edad en años (media $\pm$ DE)	49.4 $\pm$ 19.3
Sexo, n (%)	
Mujeres	46 (46)
Hombres	54 (54)
Variables de laboratorio (media $\pm$ DE)	
Leucocitos, células/mm <sup>3</sup>	10 103.0 $\pm$ 4289.0
Neutrófilos, células/mm <sup>3</sup>	8509.3 $\pm$ 4216.0
Linfocitos, células/mm <sup>3</sup>	1112.7 $\pm$ 585.4
Plaquetas, células/mm <sup>3</sup>	258 548.0 $\pm$ 127,947.2
Índices hematológicos de gravedad (media $\pm$ DE)	
Índice neutrófilo/linfocito	10.7 $\pm$ 10.9
Índice plaqueta/linfocito	290.1 $\pm$ 229.2
Índice inmunidad-inflamación sistémica	2.6 $\pm$ 3.4 $\times 10^9$
Tipo de neumonía por COVID-19, n (%)	
Neumonía leve	54 (54)
Neumonía grave	46 (46)
Desenlace hospitalario, n (%)	
Mejoría	75 (75)
Fallecimiento	25 (25)

índices (Tabla 3); así como  $r$  moderadas, pero significativas entre INL y presencia de neumonía grave (0.523,  $p = 0.001$ ), entre INL y fallecimiento (0.533,  $p = 0.001$ ) y entre tipo de neumonía y fallecimiento (0.626,  $p = 0.001$ ). Finalmente, encontramos asociaciones bajas, pero estadísticamente significativas, entre sexo femenino y fallecimiento (0.209,  $p = 0.037$ ), entre edad y fallecimiento (0.321,  $p = 0.001$ ) y entre IIS y neumonía grave (0.204,  $p = 0.042$ ).

## Discusión

Son escasos los estudios que abordan los índices hematológicos en relación con COVID-19 y el comentado que demostró utilidad de INL e IPL en relación con severidad de la enfermedad es de los más ilustrativos en esta pandemia.<sup>10</sup> Nuestros resultados involucran un tercer índice que integra los anteriores, la inmunidad y la inflamación sistémicas, el cual tiene mayor peso al explorar ambas áreas del huésped y que de indicar un desequilibrio puede relacionarse con mayor gravedad de la enfermedad y mal pronóstico.

De igual forma que en investigaciones anteriores en torno a los índices, fue difícil establecer un punto de corte, si bien se corroboró que entre mayores sean los valores se relacionan con mayor gravedad, lo cual

**Tabla 2. Análisis comparativo de las variables estudiadas estratificadas por desenlace hospitalario en 100 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19**

Variable	Mejoría (n = 75)	Fallecimiento (n = 25)	p
Variables demográficas			
Edad en años	45.9 (18,6)	60.0 (17.5)	0.001*
Sexo, n (%)			
Mujeres	30 (40.0)	16 (64.0)	0.063*
Hombres	45 (60.0)	9 (36.0)	0.063*
Tipo de neumonía por COVID-19, n (%)			
Neumonía leve	54 (72.0)	0 (0.0)	0.001*
Neumonía grave	21 (28.0)	25 (100.0)	0.001*
Variables de laboratorio (media ± DE)			
Leucocitos, células/mm <sup>3</sup>	9594.1 ± 3190.4	11 629.6 ± 6423.6	0.139**
Neutrófilos, células/mm <sup>3</sup>	7856.8 ± 3093.6	10 466.8 ± 6204.1	0.053**
Linfocitos, células/mm <sup>3</sup>	1274.0 ± 544.5	628.8 ± 419.3	0.001**
Plaquetas, células/mm <sup>3</sup>	275 450.6 ± 113 072.5	207 840.0 ± 156 637.7	0.021**
Índices hematológicos de gravedad (media ± DE)			
Índice neutrófilo/linfocito	7.5 ± 4.9	20.4 ± 16.9	0.001**
Índice plaqueta/linfocito	247.7 ± 127.4	417.1 ± 379.7	0.038**
Índice inmunidad-inflamación sistémica	1.9 ± 1.2 × 10 <sup>9</sup>	4.8 ± 6.1 × 10 <sup>9</sup>	0.030**

\*t de Student.

\*\*χ<sup>2</sup> con prueba exacta de Fisher.**Tabla 3. Análisis de correlación de variables hematológicas de gravedad con desenlace hospitalario en 100 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19**

Variable	Sexo femenino	Edad	INL	IPL	IIIS	Neumonía grave	Fallecimiento
Sexo							
r	1.000						
p							
Edad							
r	0.060 <sup>§</sup>	1.000					
p	0.552						
Índice neutrófilo/linfocito							
r	0.625 <sup>§</sup>	0.185 <sup>§</sup>	1.000				
p	0.521	0.660					
Índice plaqueta/neutrófilo							
r	-0.068 <sup>§</sup>	0.030 <sup>§</sup>	0.441 <sup>§</sup>	1.000			
p	0.501	0.771	0.001				
Índice inmunidad-inflamación sistémica							
r	-0.033 <sup>§</sup>	0.097 <sup>§</sup>	0.737 <sup>§</sup>	0.705 <sup>§</sup>	1.000		
p	0.742	0.338	0.001	0.001			
Neumonía grave							
r	0.155*	0.512 <sup>§</sup>	0.523 <sup>§</sup>	0.182 <sup>§</sup>	0.204 <sup>§</sup>	1.000	
p	0.125	0.001	0.001	0.069	0.042		
Fallecimiento							
r	0.209*	0.321 <sup>§</sup>	0.533 <sup>§</sup>	0.199 <sup>§</sup>	0.176 <sup>§</sup>	0.626 <sup>§</sup>	1.000
p	0.037	0.001	0.001	0.047	0.079	0.001	

INL = índice neutrófilo/linfocito, INL = índice plaqueta/linfocito, IIIS = índice inmunidad-inflamación sistémica.

§Correlación de Spearman. §Correlación de Pearson. \*Correlación de phi.

se puede extrapolar a los pacientes con neumonía por COVID-19. De forma secundaria se exponen otros datos interesantes como mayor mortalidad en las mujeres y en personas de edad avanzada, así como

desarrollo de neumonía grave en quienes presentan IIIS elevado. Son necesarias más investigaciones que exploren la relación de los índices analizados en otras poblaciones afectadas por COVID-19.

## Conclusiones

INL, IPL e IIS constituyen índices que pueden ser empleados como predictores de severidad y desenlace hospitalario en pacientes con neumonía por COVID-19. En forma secundaria, pueden traducir un proceso inflamatorio grave y una pérdida de la homeostasis del sistema inmunitario, que conllevan cuadros clínicos graves y mal pronóstico.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

## Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que siguieron los protocolos de su centro

de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

1. Lagunas-Alvarado M, Mijangos-Huesca FJ, Terán-González JO, Lagunas-Alvarado MG, Martínez-Zavala N, Reyes-Franco I, et al. Índice de inmunidad-inflamación sistémica en sepsis. *Med Int Mex.* 2017;33:303-309
2. 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.
3. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, Foulis AK, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. *A Glasgow Inflammation Outcome Study.* *Eur J Cancer.* 2011;47:2633-2641.
4. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2014;20:6212-6222.
5. Gürol G, Çiftçi IH, Terizi HA, Atasoy AR, Özbek A, Köroğlu M. Are there standardized cutoff values for neutrophil-lymphocyte ratios in bacteremia or sepsis? *J Microbiol Biotechnol.* 2015;25:521-525.
6. Furuncuoğlu Y, Tulgar S, Dogan AN, Cakar S, Tulgar YK, Cakiroglu B. How obesity affects the neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio, systemic immune-inflammatory index and platelet indices: a retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20:1300-1306.
7. Azab B, Camacho-Rivera M, Taioli E. Average values and racial differences of neutrophil lymphocyte ratio among a nationally representative sample of United States subjects. *PLoS One.* 2014;9:e112361.
8. Urrejola GI, Bambs CE, Espinoza MA, Gellona J, Zúñiga AM, Molina ME, et al. Un índice neutrófilo/linfocito elevado se asocia a peor pronóstico en cáncer de colon etapa II reseccionado. *Rev Med Chile.* 2013;141:602-608.
9. Del Carpio-Orantes L. Del 2019-nCoV al COVID-19, caracterizando la enfermedad. *Med Int Mex.* 2020;36:414-417.
10. Sun S, Cai X, Wang H, He G, Lin Y, Lu B, et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clin Chim Acta.* 2020;507:174-180.