



## El índice neutrófilo/linfocito como predictor de morbilidad y mortalidad en neumonía por influenza

### The neutrophil/lymphocyte index as a predictor of morbidity and mortality in pneumonia due to influenza.

Laura Elena Zamora-Cervantes,<sup>1</sup> José Juan Lozano-Nuevo,<sup>2</sup> Daniel R Benítez-Maldonado,<sup>4</sup> Inés López-Islas,<sup>5</sup> Elizabeth Mendoza-Portillo,<sup>6</sup> Alberto Francisco Rubio-Guerra,<sup>3</sup> Nayeli Xendali Arista-Olvera,<sup>1</sup> Daniela Hernández-Islas,<sup>1</sup> María Leslye Ramírez-Villa,<sup>1</sup> César Sánchez-González<sup>1</sup>

#### Resumen

**OBJETIVO:** Demostrar si el índice neutrófilo/linfocito predice la mortalidad en pacientes con neumonía tipo influenza.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio de casos y controles, observacional, analítico, transversal, retrospectivo y retrolectivo que incluyó pacientes con neumonía por influenza que padecieron neumonía aguda grave de 2009 a 2017. Se calculó APACHE II, SMART COP y el índice neutrófilo/linfocito (INL). Se determinó supervivencia mediante Kaplan y Meier, para la asociación entre INL y mortalidad, APACHE II, SMART COP y comorbilidades se usó  $\chi^2$  y razón de momios (RM), así como correlación entre APACHE II, SMART COP e INL.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 69 pacientes. La RM entre el INL y la mortalidad fue de 0.174 ( $p = 0.533$ ; IC95% 0.274 a 2.08). Hubo asociación significativa entre el INL y componentes del síndrome metabólico en pacientes vivos. No hubo diferencia en la supervivencia entre INL mayor o menor de 7. Correlación positiva entre APACHE II e INL de 0.4295 ( $p = 0.0002$ ; IC95% 0.00 a 0.063).

**CONCLUSIONES:** Existe asociación entre el INL y el síndrome metabólico en pacientes vivos, así como correlación positiva con APACHE II. No hay asociación entre el INL y mortalidad. El punto de corte del INL se desplazó cuatro puntos comparado con otras poblaciones.

**PALABRAS CLAVE:** Neutrófilos; linfocitos; influenza; neumonía; síndrome metabólico; APACHE II.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** To demonstrate if neutrophil/lymphocyte index predicts mortality in patients with influenza-like pneumonia.

**MATERIAL AND METHOD:** A case-control, observational, analytical, cross-sectional, retrospective and retrolective study with patients with influenza like pneumonia who developed severe acute pneumonia from 2009 to 2017. APACHE II, SMART COP and neutrophil lymphocyte index (INL) were calculated. Survival was determined by Kaplan and Meier, for the association between INL and mortality, APACHE II, SMART COP and comorbidities was used  $\chi^2$  and odds ratio (OR), as well as correlation between APACHE II, SMART COP and INL.

**RESULTS:** There were included 69 patients. OR between the INL and mortality was of 0.174 ( $p = 0.533$ , IC95% 0.274-2.08). There was significant association between INL and components of the metabolic syndrome in living patients. There was no difference in survival between INL greater or less than 7. Positive correlation between APACHE II and INL of 0.4295 ( $p = 0.0002$ , IC95% 0.00 to 0.063).

**CONCLUSIONS:** There is an association between INL and metabolic syndrome in living patients, as well as a positive correlation with APACHE II. There is no association between INL and mortality. The cutoff point of the INL shifted 4 points compared to other populations.

**KEYWORDS:** Neutrophil; Lymphocyte; Influenza; Pneumonia; Metabolic syndrome; APACHE II.

<sup>1</sup> Médico residente de cuarto año de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Profesor titular del curso de Medicina Interna.

<sup>3</sup> Profesor adjunto del curso de Medicina Interna.

<sup>4</sup> Médico adscrito al servicio de Cardiología.

Hospital General Ticmán, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

<sup>5</sup> Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General Dr. Enrique Cabrera, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

<sup>6</sup> Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General Dr. Rubén Leñero, Secretaría de Salud de la Ciudad de México.

**Recibido:** 7 de junio 2018

**Aceptado:** 9 de diciembre 2018

#### Correspondencia

Laura Elena Zamora Cervantes  
lolenn24@hotmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Zamora-Cervantes LE, Lozano-Nuevo JJ, Benítez-Maldonado DR, López-Islas I y col. El índice neutrófilo/linfocito como predictor de morbilidad y mortalidad en neumonía por influenza. Med Int Méx. 2019 mayo-junio;35(3):349-354. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2306>

## ANTECEDENTES

El conocimiento de la respuesta inmunológica y molecular durante la sepsis ha progresado desde el modelo inicial de hiperinflamación creado entre 1980 y 1990. En 2014 Gómez y su grupo demostraron que el proceso de respuesta inflamatoria sistémica y la respuesta compensatoria antiinflamatoria son interdependientes en el curso de la sepsis,<sup>1</sup> tal como se menciona en la nueva definición de sepsis: respuesta anómala de la homeostasia con disfunción orgánica a consecuencia de factores de un patógeno y del hospedero,<sup>2</sup> eliminándose el criterio de respuesta inflamatoria sistémica con un solo componente.

Ante una respuesta inflamatoria descontrolada en conjunto con respuesta antiinflamatoria, se ha propuesto el índice neutrófilo/linfocito como marcador de diferentes padecimientos, iniciado a finales del siglo pasado como predictor en apendicitis<sup>3</sup> y retomado a inicio de este siglo para predecir la respuesta a tratamiento y mortalidad de pacientes con cáncer (principalmente colorrectal, de páncreas, renal y mesotelioma).<sup>4</sup> También se ha propuesto como marcador inflamatorio para el pronóstico de enfermedades cardiovasculares debido a su relación con diabetes, resistencia a insulina evaluada mediante HOMA-IR (*homeostasis model assessment of insuline resistance*), hipertensión arterial, hiperlipidemia y disfunción endotelial mediante cociente albúmina/creatinina urinaria.<sup>5,6</sup> Por ello se ha tomado como marcador de sepsis y se ha encontrado que éste se incrementa en bacteriemia y que predice no sólo mortalidad con mayor sensibilidad y especificidad que otros marcadores, como la cuenta total de leucocitos o neutrófilos, sino la bacteriemia previa a su confirmación.<sup>7</sup> Sin embargo, aún no se ha determinado un punto de corte para población mexicana, ni asociación con neumonía.

Se consideraba que la neumonía viral era menos severa comparada con las bacterianas; sin

embargo, posterior a la pandemia de 2009 de influenza A H1N1 el paradigma cambió porque la mayoría de estos pacientes progresaron a síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) que fue la causa más común de muerte.<sup>8</sup> El virus de influenza A pertenece a la familia de *Orthomyxoviridae*, conformado por proteína polimerasa (PB1), proteína polimerasa B2 (PB2), proteína polimerasa A (PA), hemaglutinina (HA), proteína de la nucleocápside (NP), 9 subgrupos neuraminidasa (NA), proteína matriz (M1, M2) y proteínas no estructurales NS1 que favorecen la replicación viral antes de ser detectado por el sistema inmunológico y evita la liberación de citocinas proinflamatorias, la proteína NS2 acelera la producción viral debido a que participa en el transporte de las moléculas virales recién sintetizadas,<sup>9</sup> y los antígenos internos (proteínas M1 y NP).

Se transmite a través de gotas de saliva, al ser inhaladas depositan un inóculo en el epitelio de las vías respiratorias, comenzando a replicarse y diseminarse. Una vez instaurada la infección, causa la descamación de las células ciliadas y las secretoras de moco, la multiplicación viral lleva a la lisis de estas células con la liberación de antígenos que inician una respuesta inflamatoria y favorecen la colonización de bacterias, como *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *H. influenzae* que pueden producir neumonía.

Debido a la evolución de la neumonía por el virus de influenza A hacia la gravedad y SIRA, la tasa de complicaciones, días de estancia intrahospitalaria y mortalidad elevada, su identificación temprana es trascendente para iniciar el tratamiento oportuno. Ya están aprobadas escalas de valoración de severidad para todo paciente con neumonía por parte de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas en conjunto con la Sociedad Americana del Tórax, tales son el PSI (índice de severidad en neumonía), CURB 65, SMART COP o APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*). Sin embargo, para



el cálculo de ellas se utilizan diversas variables, incluidos datos analíticos y radiológicos, por lo que es preciso identificar un marcador accesible y económico. Esta investigación intenta demostrar la relevancia del índice neutrófilo/linfocito como marcador de morbilidad y mortalidad en los pacientes con este tipo de neumonía.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de casos y controles, observacional, analítico, transversal, retrospectivo y retrolectivo, previamente autorizado por el comité de ética con número de registro de 2080101616, en el que se recolectaron pacientes con neumonía por influenza que padecieron neumonía aguda grave, pertenecientes al Hospital General Ticomán y Hospital General Dr. Enrique Cabrera de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México en el periodo comprendido de 2009 a 2017. Cada paciente tenía confirmada la neumonía por virus de influenza mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR). A todos los pacientes se les calculó escala de APACHE II, SMART COP e INL, se determinaron los días de estancia hospitalaria, desenlace durante hospitalización (muerte/vivo), así como las comorbilidades en cada paciente.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes de uno y otro género, mayores de 18 años; pacientes que tuvieron neumonía aguda grave por virus de influenza; estudios de laboratorio requeridos para el INL. El criterio de no inclusión fue tener PCR negativa. El criterio de exclusión fue tener datos insuficientes.

Cálculo de tamaño de muestra

$$n = \frac{(Z\alpha/2 + Z\beta)^2 p(1-p)(r+1)}{(d)2r} \quad n \approx 52 \text{ pacientes}$$

Donde:

$\alpha = 0.05$

$Z\alpha = 1.96$

$Z\beta = 0.20$

d (valor no nulo de las diferencias en proporciones) = 0.2 (20%)

p (promedio ponderado entre proporción de casos y controles expuestos) = 16%

r (razón entre el número de controles y el caso) = 1

## Análisis estadístico

Se determinó supervivencia mediante Kaplan y Meier, se utilizó estadística univariada para determinar la asociación entre el INL mayor o menor a 7 con la mortalidad, ésta con valor de APACHE II, SMART COP, requerimiento de ventilación mecánica y comorbilidades mediante  $\chi^2$  para las variables cualitativas nominales y U de Mann-Whitney para las cualitativas ordinales. Por medio de coeficiente de correlación de Spearman se estimó la correlación entre APACHE II, SMART COP y el INL. La asociación también se evaluó por medio de razón de momios. Todos los cálculos se realizaron manualmente y se corroboraron por medio del paquete estadístico SPSS edición 20 en español. Un valor de p menor de 0.05 se consideró estadísticamente significativo con poder estadístico ( $1-\beta$ ) de 80%.

## RESULTADOS

Se incluyeron 69 pacientes, con distribución no normal (curtosis de 13.884, asimetría de 3.64), con mediana de edad de  $38 \pm 14.8$  años, de los que 45.5% eran mujeres. La población se dividió de acuerdo con el INL menor o mayor de 7, que corresponde a la mediana obtenida, sin diferencia estadística en edad y sexo (**Cuadro 1**).

En promedio 34.7% ( $n = 26$ ) de los pacientes fallecieron. Se calculó el APACHE II, donde 14 pacientes (20.3%) resultaron con riesgo de mortalidad bajo, 22 (31.9%) con riesgo moderado, 11 (15.9%) con riesgo alto y uno (1.4%) muy alto, con promedio de  $14.22 \pm 6.89$ . El SMART

**Cuadro 1.** Tabla demográfica

Variable	INL < 7, n = 35 (%)	IC95%	INL > 7, n = 34 (%)	IC95%	p
Mujer, n (%)	15 (42.9)		18 (53.9)		0.4
Hombre, n (%)	20 (57.1)		16 (47.1)		0.4
Edad (años)	38 ± 14.8	37.6-44.7	37 ± 14.4	19-89	0.5205
INL*	3 ± 1.67	1.18-6.85	13.5 ± 13	7-75	

INL: índice neutrófilo linfocito; IC95%: intervalo de confianza a 95%.

COP resultó con 17 pacientes para riesgo de asistencia mecánica o vasopresores bajo (24.6%), 21 con moderado (30.4%), 24 con alto (34.8%) y 7 con riesgo muy alto (10.1%), con promedio de  $4.18 \pm 2.02$ .

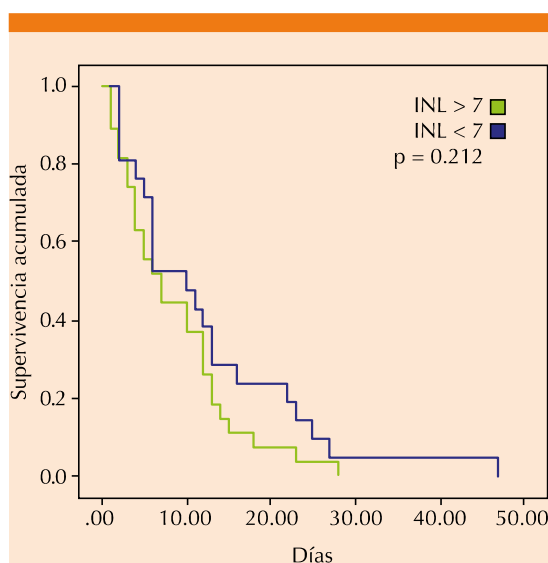
La supervivencia en pacientes con INL mayor de 7 fue de siete días (IC95% 3.62 a 10.37) y para aquéllos con INL menor de 7, de 10 días (IC95 5.5 a 14.48) con  $p = 0.212$  (**Figura 1**).

Se determinó la asociación mediante  $\chi^2$  entre las diferentes comorbilidades y la elevación del

INL, en los pacientes con obesidad se obtuvo 0.37 ( $p = 0.7952$ , IC95 0.68 a 0.88), con diabetes 0.96 ( $p = 0.0025$ , IC95% 0.00 a 0.052), con hipertensión arterial sistémica 0.97 ( $p = 0.0014$ , IC95% 0.00 a 0.052), con enfermedad cardiovascular de 0.976 ( $p = 0.0009$ , IC95% 0.00 a 0.52) y tabaquismo 0.78 ( $p = 0.078$ , IC95% 0.02 a 0.16). **Cuadro 2**

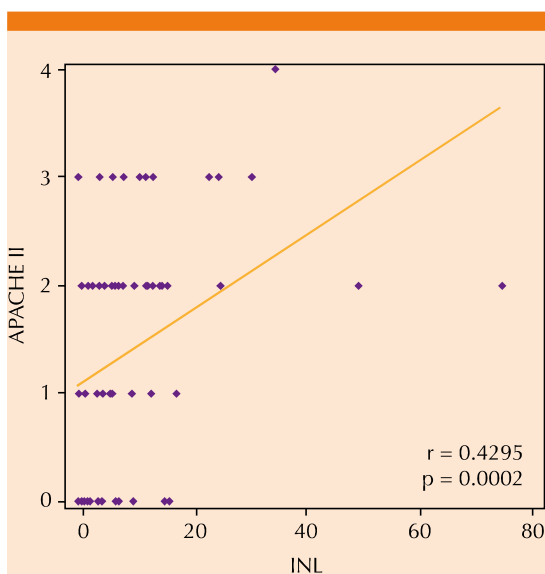
Se realizó coeficiente de correlación de Spearman entre la escala de APACHE II con el INL, se encontró Rho de Spearman de 0.4295, con  $p = 0.0002$  e IC95% 0.00 a 0.063 (**Figura 2**).

Para comparar la mortalidad con la elevación del INL se realizó RM y no se encontró asociación significativa con valor de 0.174 ( $p = 0.533$ , IC95% 0.274 a 2.0). Hubo asociación significativa con la elevación del INL y componentes del síndrome metabólico en pacientes vivos pero al determinar RM para mortalidad, el valor fue

**Figura 1.** Supervivencia de acuerdo con el índice neutrófilo/linfocito (INL).**Cuadro 2.** Asociación entre síndrome metabólico y aumento del índice neutrófilo/linfocito

Comorbilidad	$\chi^2$	p	IC95%
Obesidad	0.37	0.7952	0.68-0.88
Diabetes	0.96	0.0025	0.00-0.052
Hipertensión arterial	0.97	0.0014	0.00-0.052
Enfermedad cardiovascular	0.97	0.0009	0.00-0.052
Tabaquismo	0.78	0.078	0.02-0.16

IC95%: intervalo de confianza a 95%.



**Figura 2.** Correlación entre el índice neutrófilo/linfocito y APACHE II.

de 1.830 ( $p = 0.176$ , IC95% 0.264 a 1.66), sin asociación significativa.

## DISCUSIÓN Y PERSPECTIVAS

Existe asociación entre el INL y síndrome metabólico representado con diabetes, hipertensión arterial sistémica y cardiopatía en pacientes vivos, así como correlación positiva con la escala APACHE II. Además, en nuestra población el punto de corte se desplazó cuatro puntos en relación con lo aceptado para otras poblaciones. No encontramos asociación entre el INL y la mortalidad en pacientes con neumonía tipo influenza, tampoco se demostró asociación entre el INL y la mortalidad en pacientes con síndrome metabólico.

Este incremento es representación de la exposición continua a un estado inflamatorio sistémico al que está sometida nuestra población en el síndrome metabólico en donde hay proteínas

de fase aguda circulantes, así como citocinas activas, incluida la proteína C reactiva, factor de necrosis tumoral alfa e interleucinas, además de infiltración aumentada de macrófagos y linfocitos. Se han realizado estudios en los que se encontró mayor prevalencia de síndrome metabólico en hispanos/latinos.<sup>10</sup> Al igual que en otros estudios en donde se ha encontrado asociación entre el INL con algunos componentes del síndrome metabólico y daño endotelial, con base en nuestras conclusiones, proponemos que el INL puede predecir daño endotelial al ser una representación del fenómeno proinflamatorio y la respuesta contrarreguladora.

Entonces, ¿por qué no encontramos mortalidad asociada en los resultados de nuestro estudio? Sugerimos dos posibles hipótesis: 1) las cepas de influenza A, en particular H1N1, desencadenan en las células de los alvéolos la producción de moléculas HLA-G, demostrado en los estudios del grupo de Riteau, del Instituto Nacional de Investigación Agronómica de Jouy-en-Josas en Versailles, que confiere un estado de inhibición inmunitaria al suprimir la citólisis de las células *natural killer* y a los linfocitos T citotóxicos. Esto explicaría la elevada mortalidad de la cepa, como lo muestra la supervivencia en toda la población estudiada de siete días y que el INL no resultara elevado debido a la variación a favor de sustancias contrarreguladoras de la inflamación. 2) Este índice está relacionado con infecciones de tipo bacteriano, debido a la respuesta inflamatoria para eliminar el agente infeccioso y no las infecciones de origen viral. Por esta razón podría usarse para el diagnóstico diferencial en neumonía, permitiría dar tratamiento oportuno en las infecciones virales que evolucionan rápidamente a síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y evitaría la administración inapropiada de antibióticos que predisponen a complicaciones intrahospitalarias y riesgo de resistencia bacteriana. 3) Muchos estudios de la bibliografía médica reportan un número de pacientes mayor

al que analizamos en este estudio, y lejos de lo que pudiera suponerse como ventaja, un número superlativo de pacientes expone a cometer un error alfa, que implica aceptar asociaciones con p significativa como un artificio matemático.

Ante nuestros resultados proponemos estudios de casos y controles para identificar asociación entre marcadores de daño endotelial con el INL, así como estudios transversales para pruebas diagnósticas y determinar si el INL puede utilizarse como marcador de daño endotelial y de sepsis concomitante con proceso infeccioso bacteriano.

## REFERENCIAS

1. Gomez HG, Gonzalez SM, Londono JM, Hoyos NA, et al. Immunological characterization of compensatory anti-inflammatory response syndrome in patients with severe sepsis: a longitudinal study. *Crit Care Med* 2014;42:771-780.
2. Singer M, Deutschman C, Warren C, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801-810.
3. Goodman DA, Goodman CB, Monk JS. Use of the neutrophil: lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis. *Am Surg* 1995;61(3):257-259.
4. Walsh S, Cook E, Goulder F, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. 2005;91(3):181-184.
5. Lou M, Luo P, Tang R, Peng Y, Yu S, Huang W, et al. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. *BMC Endocr Disord* 2015;15:9.
6. Martínez D, Beltrán A, Beloqui O, Huerta A. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Nefro* 2015;10:018.
7. Jager C, van Wijk P, Mathoera R, Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever P. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Critical Care* 2010;14:R192.
8. Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009;302(17):1880-1887.
9. Hunt M, et al. El virus de la influenza (ortomixovirus). *Virología Microbiología e Inmunología on line. Medical Microbiology Pamb* 2009;650-720.
10. Heiss G, Snyder M, et al. Prevalence of metabolic syndrome among Hispanics/Latinos of diverse background: The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Diabetes Care* 2014;37(8):2391-239.

### AVISO PARA LOS AUTORES

*Medicina Interna de México* tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: [www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login](http://www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login) podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.