

■ ARTÍCULO ORIGINAL

Índice neutrófilo-linfocito como predictor de desarrollo de neumonía grave por SARS-CoV-2 en el Hospital Nacional, Itauguá

Neutrophil-lymphocyte index as a predictor of the development of severe pneumonia due to SARS-CoV-2 in the Hospital Nacional, Itauguá

Jorge Sebastián Escobar-Salinas¹, Patricia María Beatriz Sobarzo-Vysokolan¹

¹Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Centro Médico Nacional. Hospital Nacional. Departamento de Medicina Interna. Itauguá, Paraguay

RESUMEN

Introducción: el índice neutrófilo-linfocito es la relación entre el número absoluto de neutrófilos y linfocitos. Su aumento predice la enfermedad grave por COVID-19, inclusive cuando la inflamación es subclínica.

Objetivo: determinar la utilidad del índice neutrófilo linfocito como predictor de gravedad de la neumonía a SARS-CoV-2.

Materiales y métodos: se realizó un estudio de casos y controles, con un muestreo no probabilístico de casos consecutivos de enero a julio de 2021 en pacientes con infección a SARS-CoV-2 del Hospital Nacional, Paraguay. Se consideraron casos a los pacientes con neumonía a SARS-COV-2 grave y controles a aquellos con formas leves y moderadas de neumonía.

Resultados: se incluyeron 310 pacientes (155 casos y 155 controles). La franja etaria estuvo comprendida entre 19 a 90 años (media 53 ± 15 años). La diferencia de índice neutrófilo-linfocito resultó 11,71 en casos vs 7,09 en controles ($p < 0,0001$), teniendo 5,08 veces más probabilidades de desarrollar una neumonía grave los pacientes con índice neutrófilo-linfocito mayor a 3.

Conclusión: el índice neutrófilo-linfocito predice el desarrollo de una neumonía grave a SARS-CoV-2.

Palabras claves: infecciones por Coronavirus, neutrófilos, linfocitos, COVID-19, neumonía, SARS-CoV-2

ABSTRACT

Introduction: The neutrophil-lymphocyte index is the relationship between the absolute number of neutrophils and lymphocytes. Its increase predicts severe COVID-19 disease, even when inflammation is subclinical.

Artículo recibido: 2 noviembre 2021

Artículo aceptado: 7 diciembre 2021

Autor correspondiente:

Jorge Sebastián Escobar Salinas

Correo electrónico: joseessa@gmail.com

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

Objective: To determine the usefulness of the neutrophil lymphocyte index as a predictor of severity of SARS-CoV-2 pneumonia.

Materials and methods: A case-control study was carried out, with a non-probabilistic sampling of consecutive cases from January to July 2021 in patients with SARS-CoV-2 infection from the Hospital Nacional, Paraguay. Patients with severe SARS-COV-2 pneumonia and controls were those with mild and moderate forms of pneumonia.

Results: Three hundred ten patients (155 cases and 155 controls) were included. The age group ranged from 19 to 90 years (mean 53 ± 15 years). The neutrophil-lymphocyte index difference was 11.71 in cases vs 7.09 in controls ($p < 0.0001$), with patients with an neutrophil-lymphocyte index greater than 3 being 5.08 times more likely to develop severe pneumonia.

Conclusion: neutrophil-lymphocyte index predicts the development of severe pneumonia to SARS-CoV-2.

Keywords: Coronavirus infections, neutrophils, lymphocytes, COVID-19, pneumonia, SARS-CoV-2

INTRODUCCIÓN

Uno de los mayores problemas de salud pública de lo que va de este siglo es causado por el patógeno SARS-CoV-2, iniciándose en Wuhan-China en el 2019, con alcance global. Este virus, era considerado un agente de baja patogenicidad, que producía infecciones respiratorias leves, que a inicio del siglo XXI han adquirido mayor patogenicidad, este es un claro ejemplo de lo mucho que pueden cambiar los conceptos en medicina en tan poco tiempo ^(1,2).

Esta enfermedad causa alteraciones laboratoriales, que si bien son inespecíficas, algunos parámetros hematológicos y químicos poder valorar la severidad de al enfermedad, estable un pronóstico y hacer un seguimiento en el tratamiento, tanto hospitalario como ambulatorio ^(3,4). La identificación de los factores de mal pronóstico en estos pacientes es de importancia para optimizar precozmente la atención. Se evidencia que un grupo de pacientes desarrolla una cascada inflamatoria que finalmente lleva a la forma grave de la enfermedad ⁽⁵⁾.

El índice neutrófilo-linfocito (INL) es la relación entre el número absoluto de neutrófilos y linfocitos y su aumento predice la enfermedad grave por COVID-19, inclusive cuando la inflamación es subclínica, por lo que de forma rápida y a un costo menor podría predecirse la evolución de los pacientes que ingresan ⁽⁵⁾.

Por lo mencionado se plantea analizar la utilidad del INL como predictor de gravedad de la neumonía a SARS-CoV-2, establecer la diferencia de valor INL en los pacientes con neumonía a SARS-CoV-2 según gravedad y determinar si el INL es un factor predictivo de gravedad de la neumonía.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: estudio observacional, analítico de casos y controles.

Área de estudio: Bloque modular respiratorio del Hospital Nacional, Itauguá - Paraguay.

Periodo de Estudio: desde enero a julio del año 2021.

Participantes: se incluyeron a los pacientes internados en el bloque modular respiratorio del Hospital Nacional.

Muestreo: No probabilístico de casos consecutivos.

Población enfocada: Pacientes con diagnóstico neumonía a SARS-CoV-2.

Población accesible: Casos: Varones y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de neumonía a SARS-CoV-2 grave internados en el bloque modular respiratorio de enero a julio de 2021. **Controles:**

Varones y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de neumonía a SARS-CoV-2 leve y moderado internados en el bloque modular respiratorio de enero a julio de 2021.

Muestra: Para el cálculo de tamaño de la muestra se tuvo en cuenta una proporción de casos con INL mayor a 3 del 12,9%, una proporción de controles con INL mayor a 3 del 27,4%⁽⁵⁾, OR esperado de 8,74, nivel de confianza 95%, potencia de 90 y 1 control por caso, obteniéndose 78 casos y 78 controles como la cantidad mínima de sujetos a incluir en el estudio. El cálculo se realizó con el programa estadístico EPIDAT 3.1™.

Variables

Características epidemiológicas: edad, sexo.

Variables laboratoriales: glóbulos blancos, neutrófilos, linfocitos,

Variable dependiente: forma clínica de la neumonía a SARS-CoV-2. Para definir los casos graves debían cumplir alguno de los siguientes criterios: "1) *distrés respiratorio, frecuencia respiratoria de ≥ 30 respiraciones por minuto; 2) saturación de oxígeno en sangre (SaO_2) $\leq 93\%$; 3), presión parcial de oxígeno arterial (PaO_2)/concentración de oxígeno (FiO_2) ≤ 300 mmHg"*⁽⁶⁾.

Variable independiente: INL.

Procedimientos para la recolección de la información, instrumentos, métodos de control de calidad de datos y análisis de los mismos:

Los datos proporcionados en los expedientes clínicos fueron cargados en la ficha técnica de recolección de datos, luego transportados a una planilla Excel y posteriormente, una vez evaluada la consistencia de los datos, fueron exportados y analizados con el programa estadístico Epi Info 7™.

Análisis bivariado: se analizó el grado de asociación de las variables estudiadas sobre la base del cálculo de la prueba chi-cuadrado con un nivel de confianza (IC) del 95%. Para el análisis de la normalidad se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov y para el análisis de la homogeneidad de las variables la prueba de Levene. Para comparar medias de variables cuantitativas la prueba T-de Student como prueba paramétrica y la prueba de U de Mann-Whitney como prueba no paramétrica y cálculo de OR para las asociaciones. Se consideró significativo un valor $p \leq 0,05$.

Hipótesis:

H₀= El INL ≥ 3 no se asocia a la forma grave de neumonía a SARS-CoV-2.

H₁= El INL ≥ 3 se asocia a la forma grave de neumonía a SARS-CoV-2.

Procedimientos para garantizar aspectos éticos en la investigación:

El presente trabajo de investigación no representó ninguna exposición que podría afectar a las personas incluidas en el estudio. Se trató de simple recolección de datos. Durante la recolección de datos se mantuvieron todos los principios éticos de la investigación.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio fueron incluidos 310 pacientes (155 casos y 155 controles). La franja etaria de edad estuvo comprendida entre 19 y 90 años con una media de 53,82 años y un desvío estándar de 15,35. El 60,5% (n=188) correspondía al sexo masculino. **Tabla 1.**

Tabla 1. Estadístico descriptivo. Pacientes con neumonía a SARS-CoV-2

Sexo	n	%
Masculino	188	60,6
Femenino	122	39,4
Grupos etarios		
21 - 40	71	22,9
41 - 60	132	42,6
61 - 90	107	34,5

Comparación de medias.

Para comparar las medias se tuvo en cuenta como variables independientes: el índice neutrófilo-linfocito.

a- Prueba de normalidad: Para establecer si la variable sigue una distribución normal se utilizó la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, teniendo en cuenta:

H₀= Las variables siguen una distribución normal.

H₁= Las variables no siguen una distribución normal.

Se observó que la variable índice neutrófilo linfocito sigue una distribución normal. **Tabla 2.**

Tabla 2. Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra.

Variable	Z de Kolmogorov-Smirnov	P	Significancia
Índice neutrófilo linfocito	2,639	0,000	p≤0,05

b- Prueba de homogeneidad: Para establecer si la variable sigue una distribución homogénea se utilizó la prueba de normalidad de Levene, teniendo en cuenta:

H₀= Las variables siguen una distribución homogénea

H₁= Las variables no siguen una distribución homogénea.

Se observó que la variable índice neutrófilo linfocito no sigue una distribución homogénea

Tabla 3.

Tabla 3. Prueba de Levene para igualdad de varianzas.

Variable	F de Levene	P	Significancia
Índice neutrófilo linfocito	9,569	0,000	p≤0,05

c- Comparación de medias: Teniendo en cuenta que la variable no sigue una distribución normal ni homogénea, se utiliza la prueba U de Mann-Whitney como prueba no paramétrica, asumiendo varianzas desiguales y teniendo en cuenta:

H₀= La diferencia es estadísticamente no significativa

H₁= La diferencia es estadísticamente significativa.

Se observa diferencia estadísticamente significativa, con promedio de valores más elevados para el grupo con neumonía grave a SARS-COV-2 11,71 vs 7,09 (p=0000). **Tabla 4.**

Tabla 4. Comparación de medias.

Variable	n	Media	Desvío estándar	P	Significancia	Prueba utilizada	
Neumonía grave a SARS-CoV-2	Caso	155	11,71	7,30	0,000	p≤0,05	U de Mann-Whitney
	Control	155	7,09	6,18			

Análisis de Odds ratio

Al relacionar la variable predictiva "índice neutrófilo linfocito" con la variable de desenlace neumonía grave a SARS-COV-2, se halló un OR= 5,08, para un intervalo de confianza de 2,36-10,96, con un valor de p=0,000. **Tabla 5**

Tabla 5. Análisis de Odds ratio del INL

Variable	Caso	Control	OR (IC=95%)	P	
Índice neutrófilo linfocito	Mayor a 3	146	118	5,08 (2,36-10,96)	0,000
	Menor a 3	9	37		

DISCUSIÓN

La amplia forma clínica de la infección a SARS-CoV-2, incluyendo las formas graves de neumonía a SARS-CoV-2, pudiendo ocasionar distrés respiratorio agudo en horas/día, justifica la búsqueda de estrategia para predecir el probable desenlace de los pacientes y de esta manera anticiparse a los posibles escenarios clínicos⁽⁷⁾. El INL es una de ellas, y ha sido de utilidad como biomarcador sérico para definir gravedad no solo en cuadros infecciosos, también en enfermedades oncológicas para seguimiento o cualquier otra entidad que traduzca alteración inflamatoria⁽⁸⁻¹¹⁾.

En primera instancia se halló que los pacientes que desarrollaron neumonía grave a SARS-CoV-2, presentaban al ingreso un promedio del INL más elevado al comparar con los pacientes que no desarrollaron neumonía grave, esta diferencia resultó ser estadísticamente significativa. Un estudio realizado en México describe valores mas elevado de INL para el grupo de pacientes que fallecieron en comparación a los que tuvieron una buena evolución clínica⁽¹²⁾.

Así también, al buscar la probabilidad de desarrollar una neumonía grave a SARS-CoV-2 si el INL al ingreso era mayor a 3, se halló que aquellos pacientes con un INL≥3 al ingreso, tenían 5,08 veces más probabilidades de desarrollar una neumonía grave, siendo esta asociación estadísticamente significativa. Aparicio-Giménez, en México, demostró una relación significativa del INL con la escala de qSOFA y el *Pneumonia Severity Index* (PSI)⁽¹³⁾. De igual manera, Yuwei Liu y cols, en su estudio, demostraron que el riesgo aumenta 8% por cada unidad de aumento del INL⁽¹⁴⁾, al igual

que Che-Molrales y cols en su estudio denominado "*Índice neutrófilo/linfocito como biomarcador sérico asociado con neumonía adquirida en comunidad*" demostraron la utilidad del INL para predecir estados más graves y pronóstico de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, comparando con las escalas SOFA y APACHE II ⁽⁸⁾.

En contraposición a los resultados obtenidos y la similitud con varios estudios, Curbelo y cols, en Madrid, no hallaron diferencias significativas con el INL al ingreso, si hallaron diferencias en el INL de evolución temprana entre los fallecidos y sobrevivientes, por lo que concluyeron que sus valores al ingreso "*no son tan buenos marcadores de mortalidad*" si lo son la persistencia elevada de dicho marcador o su elevación durante su internación ⁽¹⁵⁾.

Los resultados hallados en esta investigación respaldan estudios realizados previamente, por lo que se podría sugerir su uso en las salas de internación de las áreas de COVID, así también en el *triage* y utilizar como criterio de internación a estos pacientes, teniendo en cuenta su asociación con el desarrollo de neumonías graves.

Este estudio cuenta como limitación su carácter monocéntrico y transversal, lo que impide realizar una inferencia externa de los resultados, por lo que se sugiere realizar el mismo estudio en varios centros simultáneamente y de esta manera obtener una unificación de los cortes y estandarización de la variable.

En conclusión, podemos decir que existen diferencias significativas en el valor del INL según gravedad y que podría predecir el desarrollo de neumonía grave. Por lo tanto, el INL representa una escala de utilidad para medir la probabilidad de desarrollo de una neumonía grave en los pacientes con infección a SARS-CoV-2, teniendo en cuenta su valor inclusive en fases pre clínicas. Así también tener en cuenta su rápida valoración, de fácil determinación y su costo bajo.

Contribución de los autores

Ambos autores han contribuido en la concepción del estudio, recolección y análisis de datos, redacción y aprobación final del manuscrito

Conflictos de interés

Los autores no declaran conflictos de interés

Fuente de financiación

Autofinanciado

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zapata-Mercado JA, Gallegos-Pérez IA, Zapata-Mercado CI. Una revisión sobre factores clínicos y pronóstico en pacientes con diabetes mellitus infectados por el SARS-CoV-2. Rev. 16 abril [Internet]. 2020[citado 10 Feb 2021]; 59(278):e1015. Disponible en: http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/1015/536
2. Abarca-Rozas B, Vargas-Urra J, García-Garzón J. Caracterización patogénica, clínica y diagnóstica de la pandemia por SARS-CoV-2. rev chil infectol. 2020;37(3):265-75. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182020000300265>
3. Terpos E, Ntanasios-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastiritis E, Sergeantanis T, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. Am J Hematol. 2020;95(7):834-47. doi: 10.1002/ajh.25829

4. Ferrari D, Motta A, Strollo M, Banfi G, Locatelli M. Routine blood tests as a potential diagnostic tool for COVID-19. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1095-9. doi: 10.1515/cclm-2020-0398
5. Basbus L, Lapidus MI, Martingano I, Puga MC, Pollán J. Índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de COVID-19. *Medicina (B. Aires)* [Internet]. 2020 [citado 10 Feb 2021]; 80(Supl 3):31-6. Disponible en: https://www.medicinabuenosaires.com/indices-de-2020/volumen-80-ano-2020-s-3-indice/indice_covid/
6. Muñóz-Jarillo NY, Arenal-Serna J, Muñóz-Jarillo R, Camacho-Zarco ZE. Infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) y sus hallazgos por imagen. *Rev Fac Med UNAM*. 2020;63(5):18-25. <http://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2020.63.5.03>
7. González-Tabares R, Acosta-González FA, Oliva-Villa E, Rodríguez-Reyes S, Cabeza-Echeverría I. Predictores de mal pronóstico en pacientes con la COVID-19. *Rev Cuba Med Mil* [Internet]. 2020 [citado 15 Mar 2021];49(4): e918. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572020000400020
8. Che-Morales JL, Cortes-Telles A. Índice neutrófilo/linfocito como biomarcador sérico asociado con neumonía adquirida en comunidad. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2018 [citado 15 Mar 2021];56(6):537-43. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=85901>
9. Córdoba MC, Bertoli A, López-Pérez MJ, Apaz MT, Sironi JP, Sánchez-Freytes ME. La relación neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocitos y su correlación con los reactantes de fase aguda y la actividad de la enfermedad en pacientes con artritis reumatoide. *Rev Methodo*. 2021;6(3):115-20. [https://doi.org/10.22529/me.2021.6\(3\)03](https://doi.org/10.22529/me.2021.6(3)03)
10. Paredes-Macías SF, Morán-Vera IP. Radio de neutrófilos/linfocitos como predictor de mortalidad en pacientes adultos con COVID-19 [Tesis]. [Internet]. Guayaquil : Universidad de Guayaquil, Facultad de Ciencias Médicas, Escuela de Medicina; 2020. [citado 15 Mar 2021]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/bitstream/redug/52472/1/CD-3298-PAREDES%20MACIAS-MORAN%20VERA.pdf>
11. Cruz-Romero CI, Rodríguez-Barrera L, Godínez-Vidal AR, Gómez-Contreras K, Gracida-Mancilla N. Índice de neutrófilos/linfocitos como predictor de severidad y mortalidad en sepsis abdominal. *Rev. esp. investig. quir* [Internet]. 2018 [citado 15 Mar 2021];21(3):75-8. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6601253>
12. Cabrera-Órtiz MCA. Índice neutrófilo-linfocito como factor de riesgo de mortalidad en pacientes con covid-19 del Servicio de Medicina Interna en el Hospital General de Jilotepec en el periodo del 10 julio 2020 al 31 octubre 2020 [Tesis]. [Internet]. Toluca Estado de México : Universidad Autónoma del Estado de México, Facultad de Medicina; 2021. [citado 3 Jul 2021]. Disponible en: http://ri.uaemex.mx/bitstream/handle/20.500.11799/110862/ALEJANDRA%20CABRERA%20ORT%c3%8dz_TESIS.pdf?sequence=1&isAllowed=y
13. Aparicio-Ramírez JA. Índice neutrófilo/linfocito como predictor severidad en pacientes con sospecha de COVID 19 en el Hospital General de zona IMSS 1 de Aguascalientes [Tesis]. [Internet] Aguascalientes : Universidad Autónoma de Aguascalientes, Centro de Ciencias de la Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social; 2021. [citado May 2021] Disponible en: <http://bdigital.dgse.uaa.mx:8080/xmlui/bitstream/handle/11317/1981/452405.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
14. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med*. 2020;18(1):206. doi: 10.1186/s12967-020-02374-0
15. Curbelo J, Rajas O, Arnalich B, Galván-Román JM, Luquero-Bueno S, Ortega-Gómez M, et al. Estudio del porcentaje de neutrófilos y el cociente de neutrófilos-linfocitos como marcadores pronósticos en pacientes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad. *Arch bronconeumol*. 2019;55(9):472-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.02.005>