Cuba Salud
IV Convención
Internacional de Salud
17-21 de octubre, 2022

Valor diagnóstico del índice neutrófilos linfocitos como predictor de complicaciones en pacientes con COVID-19

Leydiana Trimiño Galindo1*
Rubén González Tabares1
Frank Abel Acosta González1
Layanis Guardarrama Linares1
1 Hospital Militar Dr. Mario Muñoz Monrroy, Laboratorio Clínico, Matanzas, Cuba, Correo electrónico: docenciahm.mtz@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Ante la emergencia sanitaria de la COVID-19 se necesitan indicadores de laboratorio que permitan identificar los pacientes con peor pronóstico. Un alto índice neutrófilos linfocitos se ha asociado con los casos más graves. **Objetivo:** Evaluar el uso del Índice Neutrófilos Linfocitos en la predicción de complicaciones en pacientes con COVID-19. **Métodos:** Estudio retrospectivo, de 240 pacientes infectados con SARS-CoV-2, atendidos en el Hospital Militar "Dr. Mario Muñoz Monroy", hasta junio de 2020. Se comparó el valor del Índice Neutrófilos Linfocitos según grupo de edad, sexo, antecedentes patológicos personales y complicaciones. Se utilizaron las pruebas de H de Kruskal – Wallis y U de Mann - Whitney, para las comparaciones entre grupos. Fue calculada la curva operativa del receptor, para cuatro tipos de complicaciones. Se usó intervalo de confianza del 95 %. **Resultados:** El índice tuvo valores más altos en grupos de edad mayores de 60 años, sexo masculino y pacientes con antecedentes de hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica y otros antecedentes. Quienes desarrollaron cualquier complicación, infección respiratoria baja, distress respiratoria y muerte tenían valores más elevados del índice. Un valor de corte superior a 3,06 identificó al 80,0 % de los pacientes con distress respiratorio; y 3,15 identificó al 83,3 % de los fallecidos. **Conclusiones:** El Índice Neutrófilos Linfocitos se eleva en pacientes ancianos y con antecedentes de enfermedades cardiovasculares y metabólicas que son factores de mal pronóstico durante la COVID-19. Valores superiores a 3 indican riesgo de distress respiratorio y muerte.

Palabras clave: infecciones por coronavirus, diagnóstico, factores de riesgo; complicaciones, comorbilidades.

I.

I. INTRODUCCIÓN

El final del año 2019 en Wuhan, China, estuvo marcado por la aparición de una nueva enfermedad producida por un nuevo coronavirus, causante de neumonía. Posteriormente el genoma del virus fue aislado en la nación asiática. (1) Debido a la rápida propagación del virus, la OMS denominó a esta enfermad COVID-19 causada por el coronavirus reconocido como SARS-CoV-2 y la declara emergencia de salud pública de interés internacional el 30 de enero de 2020, y su avance a pandemia en marzo, tras comprobar su rápida diseminación por todo el mundo (2, 3,4).

En poco tiempo, el virus ha protagonizado una pandemia con características nunca antes vistas en la historia de la humanidad, por la extensión, rapidez de su propagación e impacto sobre la economía y la sociedad en su conjunto. El mundo se convirtió en testigo del colapso de hospitales, entidades sanitarias, aerolíneas, comercios y en el ámbito familiar. Desde el punto de vista clínico, la enfermedad se ha caracterizado por un amplio espectro de manifestaciones y formas clínicas que comprenden: enfermedad ligera sin neumonía, una forma común con neumonía, forma grave con distress respiratorio y una forma crítica con insuficiencia respiratoria, shock e incluso la muerte (3, 5). En solo unos meses el número de infectados ascendió a millones y los fallecidos, incluso en los países más desarrollados, superaron los cientos de miles (6). En Cuba los primeros casos fueron diagnosticados en marzo de 2020 y en la provincia de Matanzas, el día 17 del propio mes (1). La respuesta de la salud pública cubana a la pandemia ha sido multidimensional. Incluyó la creación de varios centros de aislamiento en todo el país, así como la designación de hospitales regionales para atender los casos positivos. En esa estrategia, al Hospital Militar “Dr. Mario Muñoz Monroy” de Matanzas, le correspondió la atención de casos sospechosos y todos los positivos de las provincias de Matanzas y la vecina Cienfuegos.

Ante la emergencia sanitaria de la COVID-19 se necesitan indicadores de laboratorio que permitan identificar los pacientes con peor pronóstico. Los servicios de salud se activaron en la búsqueda rápida de marcadores de diagnóstico y determinación de factores de riesgo y mal pronóstico dentro de ellos LDH, PCR; ferritina, transferrina, dímero D, procalcitonina, índice neutrófilos linfocitos y otros índices relacionados con los parámetros del hemograma como plaquetas y monocitos entre otros.

Un alto índice neutrófilos linfocitos se ha asociado con los casos más graves y esta información la ofrece el hemograma, lo cual es de vital importancia al ser de fácil acceso y que se le realiza al ingreso a todos los pacientes e implica pocos recursos ya que es un cálculo a partir de otros exámenes rutinarios. Esta enfermedad ha tenido una repercusión mundial con gran número de pacientes en breve tiempo con colapso de hospitales y servicios de salud, no exentos de enfermar el personal de salud y peligro de muerte. El objetivo de este trabajo es evaluar el uso del Índice Neutrófilos Linfocitos en la predicción de complicaciones en pacientes con COVID-19.

II. MÉTODOS

Este trabajo utiliza datos de los cuales se han realizado y publicado otros análisis. El universo estuvo constituido por los 250 pacientes positivos al SARS-CoV-2, atendido en el Hospital Militar “Dr. Mario Muñoz Monroy”, de Matanzas. Fueron diagnosticados por el test de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR), desde el 17 de marzo hasta el 4 de junio de 2020.

Los datos fueron tomados de las historias clínicas, se excluyeron cinco historias duplicadas y cinco que no contaban con hemograma completo el día del ingreso. La serie quedó formada por 240 pacientes.

Las variables recopiladas fueron:

- Sexo (masculino o femenino).
- Grupo de edad, estratificada en 5 grupos de 20 años (hasta 19 años, de 20 a 39 años, de 40 a 59 años, de 60 a 79 años y 80 años y más).
- Antecedentes patológicos personales: hipertensión arterial (HTA), asma bronquial (AB), tabaquismo, cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, arritmia e insuficiencia renal crónica (IRC). Bajo la variable "otro antecedente" se recogen 57 problemas de salud que tuvieron una frecuencia inferior al 2 %.
- Complicaciones durante el ingreso: infección respiratoria baja, arritmia, trastorno hidroelectrolítico, *distress* respiratorio y muerte. El término "cualquier complicación" hace referencia a la combinación o presencia de cualquiera de estas complicaciones u otros 11 problemas de salud que tuvieron una frecuencia inferior al 2 %.
- Se calculó el Índice Neutrófilos Linfocitos (INL) de todos los pacientes en el primer hemograma del ingreso a partir de la ecuación:

$$INL = \frac{neutrófilos\ (x\ 10^9/L)}{linfocitos\ (x10^9/L)}$$

Se utilizó la prueba H de Kruskal – Wallis para identificar diferencias del INL entre los grupos de edad. Las diferencias de los valores de INL en relación con el sexo, antecedentes patológicos personales y complicaciones se evaluaron con la prueba U de Mann – Whitney. Se calculó la Curva Operativa del Receptor (ROC por sus siglas en inglés) de los valores de INL para cualquier complicación, infección respiratoria baja, distress respiratorio y muerte. De esta última se extrajo el área bajo la curva (ABC) y el mejor punto de corte (MPC). Las variables categóricas se presentan en frecuencia (n). El valor que adquiere el INL, en dependencia de las variables categóricas, se presenta en mediana (m) y rango inter cuartil (RIC). Se utilizó el intervalo de confianza del 95 %. Los resultados se presentan en tablas y gráficos.

El comité de ética del Hospital Militar "Dr. Mario Muñoz Monroy", aprobó este trabajo. No fue necesario consentimiento informado, porque no se realizaron intervenciones en los pacientes.

III. RESULTADOS

Tabla 1 - Comparación de valores del INL según el sexo

	Sexo		
	Masculino	Femenino	
n (%)	119 (49,6)	121 (50,4)	
INL m (RIC)	1,78 (1,11 – 2,57)	1,31 (0,94 – 1,98)	*p 0,005

*Prueba U de Mann – Whitney.

La tabla 1 muestra que fueron estudiados similar proporción de pacientes masculinos (n = 119; 49,6 %) y féminas (n = 121; 50,4 %). Los valores de INL fueron más elevados en el sexo masculino (1,78 vs 1,31), diferencia que alcanza significación estadística (p = 0,005).

Tabla 2 - Valor del INL según grupos de edad

Grupos de edad	INL (m, RIC)	*p
Hasta 19 años, n = 19	1,50 (1,08 – 2,13)	
20 a 39 años, n = 84	1,33 (0,90 – 2,02)	
40 a 59 años, n = 82	1,35 (0,95 – 2,11)	0,005
60 a 79 años, n = 46	2,12 (1,22 – 3,19)	
80 años y más, n = 9	1,94 (1,37 – 3,58)	
Total, n = 240	1,46 (1,00 – 2,23)	

* Prueba H de Kruskal – Wallis

En la tabla 2 se observa que la mayoría de los pacientes estaban en los grupos de edad de 20 a 39 años (n = 84) y de 40 a 59 años (n = 82). La mediana de los valores del INL fue superior en los grupos de edad más avanzados, de 60 a 79 años (2,12; 1,22 – 3,19) y 80 años y más (1,94; 1,37 – 3,58). Esta diferencia de INL entre grupos de edad alcanzó significación estadística (p = 0,005).

Más de un tercio de los pacientes era hipertenso, el resto de los antecedentes patológicos personales se observó en menos de uno de cada diez (tabla 3). Los pacientes con antecedentes de HTA (1,63 vs 1,38), cardiopatía isquémica (2,03 vs 1,39), diabetes mellitus (2,52 vs 1,41), insuficiencia renal (3,34 vs 1,42) y otros antecedentes (2,00 vs 1,35) tenían valores de INL más elevados que aquellos que no tenían estos antecedentes (p < 0,05).

Tabla 3 - Comparación de los valores del INL según los antecedentes patológicos personales

Antecedente patológico personal		INL		*p
		n	m (RIC)	
HTA	Si	87	1,63 (1,18 – 2,67)	0,038
	No	153	1,38 (0,96 – 2,13)	
Asma bronquial	Si	25	1,78 (1,04 – 2,06)	0,847
	No	215	1,40 (1,00 – 2,29)	
Tabaquismo	Si	24	1,73 (1,04 – 2,31)	0,442
	No	216	1,41 (1,00 – 2,23)	
Cardiopatía isquémica	Si	17	2,03 (1,43 – 3,26)	0,017
	No	223	1,39 (0,98 – 2,20)	
Diabetes mellitus	Si	16	2,52 (1,30 – 3,97)	0,015
	No	224	1,41 (1,00 – 2,16)	
Arritmias	Si	8	1,73 (1,26 – 2,85)	0,365
	No	232	1,44 (1,00 – 2,23)	
IRC	Si	6	3,34 (1,77 – 6,47)	0,039

	No	234	1,42 (1,00 – 2,20)	
Otro antecedente	Si	59	2,00 (1,26 – 2,67)	0,001
	No	181	1,35 (0,92 – 2,08)	
TOTAL		240	1,46 (1,00 – 2,23)	

*Prueba U de Mann – Whitney.

Tabla 4 - Comparación de los valores del INL según el desarrollo de complicaciones

Complicación		INL n	INL m (RIC)	*p
Cualquier complicación	Si	57	2,13 (1,37 – 3,21)	0,000
	No	183	1,31 (0,92 – 2,03)	
Infección respiratoria baja	Si	36	2,42 (1,82 – 3,78)	0,000
	No	204	1,31 (0,92 – 2,03)	
Arritmia	Si	16	1,80 (1,13 – 4,08)	0,180
	No	224	1,44 (1,00 – 2,20)	
Trastorno hidroelectrolítico	Si	8	1,75 (1,29 – 3,91)	0,306
	No	232	1,44 (1,00 – 2,23)	
Distress respiratorio	Si	5	4,00 (2,85 – 6,93)	0,002
	No	235	1,41 (1,00 – 2,19)	
Muerte	Si	6	4,05 (3,02 – 6,09)	0,000
	No	234	1,41 (1,00 – 2,18)	

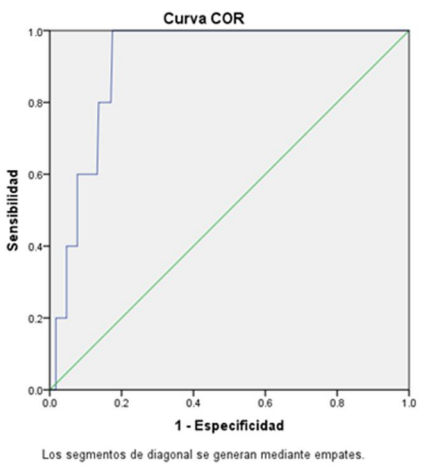
*Prueba U de Mann – Whitney.

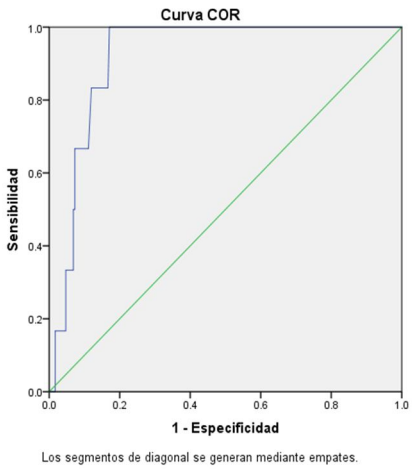
La tabla 5 muestra que el 75,4 % de los pacientes que desarrollaron cualquier complicación tenían INL ≥ 1,37; pero con una inaceptable proporción de 47,5 % de falsos positivos. Para la infección respiratoria baja un valor de INL ≥ 1,92 diagnosticó el 75,0 % de los pacientes, pero también con alta frecuencia de falsos positivos (27,9 %). Un valor de corte de INL ≥ 3,06 hizo diagnóstico positivo de distress respiratorio en el 80 % de los casos, con frecuencia de falsos positivos de solo 13,6 %. De modo similar, un INL ≥ 3,15 diagnosticó el 83,3 % de los fallecidos con solo 12,0 % de falsos positivos. En las figuras 1 y 2 se ilustran las curvas para distress respiratorio y muerte.

Tabla 1 - Curva operativa del receptor para complicaciones según los valores de INL

Complicación	**ABC (IC)**	**MPC**	**Sens. (%)**	**1–Esp. (%)**
Cualquier complicación	0,691 (0,611 – 0,772)	1,37	75,4	47,5
Infección respiratoria baja	0,787 (0,717 – 0,856)	1,92	75,0	27,9
Distress respiratorio	0,911 (0,853 – 0,969)	3,06	80,0	13,6
Muerte	0,918 (0,870 – 0,967)	3,15	83,3	12,0

ABC: área bajo la curva; IC: intervalo de confianza; MPC: mejor punto de corte; Sens: sensibilidad; Esp: especificidad.





IV.DISCUSIÓN

La hipótesis que se observa con un mayor valor de INL en el sexo masculino que en las mujeres pudiera deberse a que los hombres tenían mayor edad y comorbilidades que las féminas que además se corresponde con una mortalidad y tasa de complicaciones mayor.

A medida que aumenta la edad se observa que aumenta el INL como se evidencia para los grupos de 60 a 79 años y de 80 años y más que se justifica porque son los grupos de edades donde se acumula el mayor número de comorbilidades.

Los valores de INL fueron más elevados en el sexo masculino (1,78 vs 1,31), diferencia que alcanza significación estadística (p = 0,005). Existen factores que afectan la patogenia del virus y empeoran el curso de la enfermedad: el sexo masculino, la edad avanzada, y otras comorbilidades como las enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades respiratorias, cáncer, demencia y disturbios inmunológicos.

La HTA; CI; DM; IRC, son predictores de complicaciones y muerte en pacientes con COVID 19. Coincide con otros autores que en su estudio resultados similares (3,6) El hecho de que los pacientes que presentan estos antecedentes tienen valores más elevados de INL permite inferir que este índice se asocia también con peor pronóstico en pacientes con COVID 19.

Los valores elevados de INL se encuentran asociados a complicaciones en el curso de la enfermedad como son la infección respiratoria baja, distress respiratorio y muerte que se corresponde con manifestaciones propias de la enfermedad y que fue observada de manera similar por otros autores que también hicieron uso de este índice y lo correlacionaron con otros biomarcadores como dímero D, PCR y la LDH entre otros que no pudieron ser usados en esta investigación por no contar con ellos de forma regular. (8, 9,10)

CONCLUSIONES

En conclusión, el INL se eleva en pacientes ancianos y con antecedentes de enfermedades cardiovasculares y metabólicas que son factores de mal pronóstico durante la COVID-19. Valores superiores a 3-indican riesgo de distress respiratorio y muerte.

Se recomienda prestar atención a este índice ya que puede alertar al clínico de peores resultados a corto plazo, en pacientes con la COVID-19.

REFERENCIAS

1. González-Tabares R, Acosta-González F, Oliva-Villa E, Rodríguez-Reyes S, Cabeza-Echevarría I. Predictores de mal pronóstico en pacientes con la COVID-19. Revista Cubana de Medicina Militar [Internet]. 2020 [citado 5 May 2022]; 49 (4) Disponible en: http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/918.

2. Adhanom T. Intervención del Director General de la OMS en la conferencia de prensa sobre el 2019-nCoV del 11 de febrero de 2020 [Internet]. Ginebra: OMS; 2020. [acceso: 17/05/2022]. Disponible en: https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/Who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on2019-ncov-on-11-february-2020

3. Zhang SY, Lian JS, Hu JH, Zhang XL, Lu YF, Cai H, et al. Clinical characteristics of different subtypes and risk factors for the severity of illness in patients with COVID-19 in Zhejiang, China. Infectious diseases of poverty [Internet]. 2020[acceso: 17/05/2022]; 9(1):10p. Disponible en:

https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85087732326&doi=10.1186%2fs40249-02000710-6&partnerID=40&md5=affb07616d30aee3cb018b5390fdeb87 4

4. Organización Mundial de la Salud. Neumonía de causa desconocida – China 2020. Brotes epidémicos [Internet]. 5 de enero de 2020 [citado 15/02/2021]. Disponible en: https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/es/

5. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. J Allergy Clin Immunol. 2020; 146(1):110-8. Citado en PubMed; PMID: 32294485.

6 Acosta-González F, González-Tabares R, Oliva-Villa E, Rodríguez-Reyes S, Cabeza-Echevarría I, Castelnau-Sánchez A. Características clínicas y evolución de los síntomas en pacientes con covid-19. Revista Médica Electrónica [Internet]. 2021 [citado 5 May 2022]; 43 (5) : [aprox. 17 p.]. Disponible en: http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/4369

7. González-Tabares R, Acosta-González F, Oliva-Villa E, Rodríguez-Reyes S, Cabeza-Echevarría I. Diabetes, hiperglucemia y evolución de pacientes con la COVID-19. Revista Cubana de Medicina Militar [Internet]. 2021 [citado 5 May 2022]; 50 (2) Disponible en: http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/960

8. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review. Life Sci. 2020 Aug 1;254:117788. Citado en PubMed; PMID: 32475810.

9. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, Luo M, Chen L, Zhao Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. J Infect. 2020 Jul;81(1):e6-e12. Citado en PubMed; PMID: 32283162.

10. Tatum D, Taghavi S, Houghton A, Stover J, Toraih E, Duchesne J. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Outcomes in Louisiana COVID-19 Patients. Shock. 2020 Nov;54(5):652-658. Citado en PubMed; PMID: 32554992.

11- Rodríguez-Blanco S, Pérez-Yanez L, Aguilar-Medina J. Índice neutrófilo linfocitario, corazón y COVID-19. **Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular** [Internet]. 2020 [citado 14 Jul 2022]; 26 (4) Disponible en: http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/1014