

# Utilidad del índice neutrófilos-linfocitos en pacientes COVID-19 como predictor de mala evolución.

## *Neutrophil-lymphocyte index utility in covid-19 patients as a predictor of bad outcome.*

Ramón Suárez, Noelia Barone, Mercedes Menéndez, Javier Magnone, Ma. Inés Queijo, Mariana Bruno.

Hospital Británico, Servicio de Laboratorio Clínico. Montevideo, Uruguay.

### RESUMEN

El COVID-19, presenta en algunos casos, un cuadro clínico en el cual se desarrolla una enfermedad inflamatoria grave con desregulación de la respuesta inmune. Conocer predictores de mala evolución fidedignos fue una importante meta para optimizar la estrategia clínica a implementar durante la pandemia.

Nuestro objetivo fue analizar los valores de INL en pacientes con COVID-19 y conocer su alcance como predictor de gravedad en la primera consulta y durante la hospitalización.

Realizamos un ensayo poblacional retrospectivo, transversal y longitudinal, observacional-descriptivo, mono céntrico, en pacientes de nuestra Institución. Fueron criterios de inclusión SARS-COV-2 positivo por PCR, tener criterios de internación y edad mayor a 18 años. Se utilizó el recuento hematológico al momento de diagnóstico (día 1) y durante el periodo de internación (días 3,7 y 14) para el cálculo del INL. La mediana de edad fue 66,1 años, 16 mujeres, 29 hombres y 17 pacientes demandaron cuidados intensivos. Los datos de mediana entre grupos fueron comparados mediante la prueba de ANOVA considerando una diferencia estadísticamente significativa un valor  $<0,05$ .

Los resultados del estudio transversal del día 1, mostraron que el subgrupo que necesitó cuidados intensivos tuvo niveles de INL 10,0+8,7, mientras que en el subgrupo que no requirió cuidados intensivos el INL fue de 4,6+4,2 ( $p<0,001$ ). Los INL muestran una diferencia significativa también entre las poblaciones los días 3,7 y 14 ( $p<0,001$ ).

Concluyendo, el presente estudio muestra una correlación significativa entre los valores del INL y el riesgo de desarrollar mala evolución en COVID-19.



## ARTÍCULO ORIGINAL

Revista Mexicana de Patología  
Clínica y Medicina de Laboratorio -  
FEMPAC

Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2022;  
Volumen 69, Número 3

doi.

- Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.
- Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.
- Los datos utilizados de nuestros pacientes se ajustaron a las normas del Comité de Ética de la institución donde se efectuó.

### CONTACTO

**Dr. Ramón Suárez**

Scosería 2854/503 CP 11300,  
Montevideo, Uruguay

Tel.: +59895974645

E-mail: [rasuzal@gmail.com](mailto:rasuzal@gmail.com)

### Fecha de recepción:

29 de mayo de 2023

### Fecha de aceptación:

17 de octubre de 2023

## Neutrophil-lymphocyte index utility in covid-19 patients as a predictor of bad outcome.

Ramón Suárez, Noelia Barone, Mercedes Menéndez, Javier Magnone, Ma. Inés Queijo, Mariana Bruno.

Hospital Británico, Servicio de Laboratorio Clínico. Montevideo, Uruguay.

### Abstract

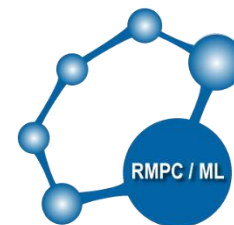
COVID-19, in some cases, presents clinical which shows severe inflammatory disease develops with dysregulation of the immune response. Knowing predictors of poor outcome was an important goal to optimize the clinical care strategy.

Our objective was to analyze the values of NLI in patients with COVID-19 and to know its scope as a predictor of severity in the first consultation and during hospitalization.

We planned a retrospective, cross-sectional and longitudinal, observational-descriptive, monocentric, population-based trial in patients from our institution. Inclusion criteria were SARS-COV-2 positive, having hospitalization criteria and age over 18 years old. The blood count at the time of diagnosis (day 1) and during the hospitalization period (days 3, 7 and 14) was used to calculate the NLI. The median age was 66.1 years, 16 women, 29 men, and 17 patients required intensive care. The median data between groups were compared using the ANOVA test, considering a statistically significant difference as  $<0.05$ .

The results of the cross-sectional study on day 1 showed that the subgroup that required intensive care had NLI levels of  $10.0+8.7$ , while in the subgroup that did not require intensive care, the NLI was  $4.6+4.2$ . ( $p<0.001$ ). The NLI showed a significant difference also between the populations on days 3, 7 and 14 ( $p<0.001$ ).

In conclusion, the present study shows a significant correlation between NLI values and the risk of developing COVID-19 with a poor outcome.



## ARTÍCULO ORIGINAL

### PALABRAS CLAVE

COVID-19, INL, mala evolución.

### KEYWORDS

COVID-19, NLI, bad outcome



## INTRODUCCIÓN

---

En diciembre de 2019 se identificó a un coronavirus como causa de un brote de neumonía grave en Wuhan, China, con altos índices de morbilidad. Esta nueva entidad se diseminó al resto del mundo por lo que fue declarada pandemia por la OMS el 11 de marzo de 2020 (1) e identificada como COVID-19. Esta entidad, en un subgrupo de pacientes, tenía una presentación clínica en la cual desarrollaban una enfermedad grave con desregulación de la respuesta inmunitaria llevando a un estado hiper-inflamatorio (2).

Conocer predictores de mala evolución fue una importante meta para optimizar la estrategia de cuidados clínicos en pacientes recién diagnosticados debido a la saturación de los centros de salud. Por otra parte, evaluar durante la internación que paciente evolucionaría hacia la necesidad de requerir cuidados intensivos también fue trascendental.

Es por esto que el rastreo de marcadores de inflamación tanto en la primera consulta como en la evolución del paciente, podría jugar un rol para decidir el tipo de tratamiento que requerirían. Algunos marcadores como el dímero D, la ferritina y la proteína C reactiva se asociaron a enfermedad grave por COVID-19 (3) desde los primeros casos en China.

El índice neutrófilos-linfocitos (INL) descrito por R. Zahorec en 2001(4) es un indicador de inflamación clínica y subclínica muy estudiado en las últimas décadas en diversos escenarios clínicos: diversos tipos de cáncer, diabetes mellitus, hipertensión arterial, síndromes coronarios, enfermedad cerebrovascular, tromboembolia pulmonar, sepsis, disfunción endotelial y enfermedades que cursan con inflamación crónica, entre otros.

Este indicador de inflamación también parece ser útil en predecir el pronóstico y severidad, mortalidad, supervivencia y recurrencia (5)(6)(7); sin embargo, algunas críticas plantean que por sí solo no ha demostrado ser de gran utilidad, asociado a que ha sido difícil establecer un consensado punto de corte ya que varía de una población a otra.

Se destaca como gran ventaja de este marcador que utiliza elementos sencillos, como el recuento hematológico, que resulta de bajo costo, reproducibilidad y de

disponibilidad generalizada. Lo que evidencia este cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos se relaciona de forma significativa a los niveles de citocinas proinflamatorias y con el desarrollo y progresión de algunas patologías (8-9).

Hay algunos datos que muestran aplicabilidad de este parámetro en condiciones inflamatorias: se han reportado valores del INL  $> 10$  en casos de sepsis,  $> 5$  en patologías oncológicas y  $> 3$  en enfermedades cardiovasculares severas (10-11).

En un estudio realizado en Wenzhou, China, en 2020 con 116 pacientes COVID-19 se halló INL de 2.91 (1.87-4.83). Dentro de esta población el subgrupo de 27 pacientes graves registró un INL de 8.71 (3.77-14.44) y en un subgrupo más específico, de pacientes en terapia intensiva mostró cifras de INL de 14.44 (6.89-27). Esto indicaría que el aumento de INL es un parámetro que evidencia la gravedad de la enfermedad y la clasificación clínica (12).

Pensamos que el INL, que podemos obtener de los estudios hematológicos que seguramente se aplica a diario a este tipo de pacientes, es un dato importante al que se le ha dado poca relevancia durante la pandemia como predictor de mala evolución.

## **OBJETIVO**

---

Abordamos este trabajo con la finalidad de analizar los valores de INL en pacientes con COVID-19 y conocer su alcance como predictor de gravedad en la primera consulta y a su vez, realizar un seguimiento durante la hospitalización para conocer su comportamiento e importancia como marcador en la toma de decisiones clínicas durante el tiempo de internación.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

---

A los fines del análisis, se consideró una población de pacientes que consultó en nuestra institución entre marzo del 2020 y enero del 2021 la cual debió tener como criterios de inclusión un hisopado positivo para COVID-19 realizado por reacción en cadena de las polimerasas, tener criterios de internación en cuidados intermedios o cuidados

intensivos y una edad mayor a 18 años. Todos los pacientes fueron evaluados y seguidos de acuerdo a los protocolos y guías de cuidado para casos de infección por COVID-19, aceptadas por el Ministerio de Salud. Las variables utilizadas en el estudio se recolectaron mediante la revisión de las historias clínicas electrónicas.

Se utilizó el recuento hematológico al momento de diagnóstico (día 1) y durante el periodo de internación (días 3,7 y 14) para el cálculo del INL. Como datos de interés diremos que la población tuvo una mediana de edad de 66,1 años, 16 mujeres y 29 hombres.

La metodología utilizada fue un ensayo poblacional retrospectivo, transversal y longitudinal, observacional-descriptivo, mono céntrico.

Para el estudio transversal, se analizaron los niveles de INL al ingreso (día 1) considerando dos subgrupos, aquellos que requirieron cuidados intensivos en su versus los pacientes que no requirieron tratamiento intensivo en ningún momento de su evolución. Para el análisis longitudinal evolutivo se calculó el INL de los días 3, 7 y 14 de hospitalización considerando también dos subgrupos: los que no requirieron cuidados intensivos versus aquellos pacientes que si los habían requerido.

De la población total (n 47), 17 pacientes demandaron internación en unidad de cuidados intensivos, 5 de ellos requirieron ventilación mecánica. Para calcular el INL, se obtuvo el cociente entre el valor absoluto de los neutrófilos y el valor absoluto de los linfocitos del recuento diferenciales de estudios hematológicos obtenidos con EDTA y procesados en un plazo inferior a una hora en equipos ADVIA de la empresa Siemens. Los datos se expresaron como mediana + DE (Desviación Estándar) y fueron comparadas entre grupos mediante la prueba de ANOVA considerando una diferencia estadísticamente significativa un valor  $<0,05$ .

## **RESULTADOS**

---

El análisis de los resultados del estudio transversal del día 1, al momento de la consulta inicial, mostraron que el subgrupo que necesitó internación en cuidados intensivos tuvo niveles de INL  $10,0+8,7$ , mientras que en el subgrupo que no requirió cuidados intensivos el INL fue de  $4,6+4,2$  ( $p<0,001$ ) (Tabla 1).

TABLA 1: Análisis de resultados por grupos.

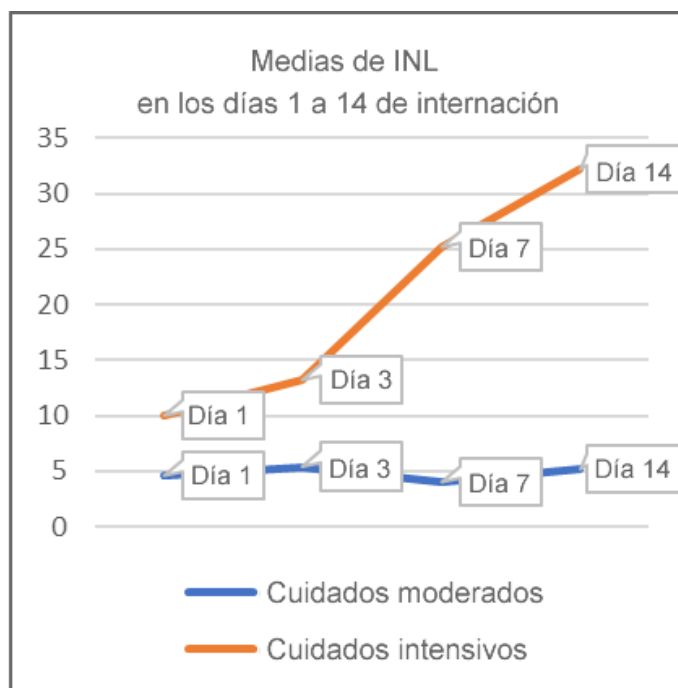
Día de admisión	Cuidados intensivos (n17) media y DE	Cuidados moderados (n28) media y DE	P =	Intervalo de confianza
Linfocitos	1,017 (2,260-360)	1,304 (2,530-240)	0.015	90%
Neutrófilos	7,748 (3,080-15,110)	4,955 (11,610-1780)	0.017	90%
INL	10.0 (28.2-1.6)	4.6 (19.0-0.5)	<0.001	95%

El análisis de los resultados de INL de los días 3,7 y 14, estudio longitudinal, mostró que en el subgrupo que requirió tan solo cuidados moderados la media de INL fue 4,8+0,4 y fue estable a lo largo de los 14 días. Esto muestra una diferencia significativa entre ambas poblaciones analizadas en los días indicados dado que en el subgrupo que requirió cuidados intensivos, la mediana de INL aumentó desde el día uno hasta el día 14, respectivamente mostrando valores de: 13,2+10,5 el día tres, 25,2+15,4 el día siete y finalmente 32,2+18,9 el día catorce ( $p<0,001$ ) (Tabla 2) (Gráfica 1).

TABLA 2: Análisis de resultados por días.

Días de hospitalización	Cuidados	(n)	INL media	INL Máx.	INL Min.	P =
Día 1	Intensivos	17	10.0	28.2	1.6	<0.001
	Moderados	18	4.6	19	0.5	
Día 3	Intensivos	17	13.2	28.1	3.3	<0.001
	Moderados	18	5.4	18.5	12	
Día 7	Intensivos	12	25.2	53	3.1	<0.001
	Moderados	15	4.0	6.9	1.3	
Día 14	Intensivos	12	32.2	95	14	<0.001
	Moderados	10	5.2	12.5	1.3	

**GRÁFICA 1:**  
Medias de INL en los días  
1 al 14 de internación.



## DISCUSIÓN

En nuestro estudio evaluamos los datos del INL el día 1, al diagnóstico de infección por SARS-CoV-2, momento clave para el triage y la decisión de la complejidad que requerirá el paciente para su tratamiento y seguimiento.

Posteriormente analizamos los INL durante los primeros 14 días de internación para observar su relación con una evolución desfavorable en pacientes con COVID-19 y establecer si su evaluación era potencialmente utilizable como como marcador pronóstico, lo que ya había sido relatado en otros estudios (10)(11).

Son escasos los estudios que abordan los índices hematológicos en relación con COVID-19 e INL, quizás porque hay cierta dificultad para establecer un punto de corte como biomarcador, si bien es claro que entre mayores sean los valores índices, mayor será la probabilidad de desarrollar una enfermedad grave.

A partir de este trabajo, se podrían realizar estudios prospectivos para evaluar los niveles de INL en relación al curso evolutivo en esta patología y en otros escenarios.

## CONCLUSIONES

---

La inflamación y la disfunción endotelial sistémica desempeñan un papel fundamental en la fisiopatología del COVID-19. El presente estudio demuestra una correlación significativa entre unos valores del INL y el riesgo de desarrollar COVID-19 con mala evolución lo que justifica, a pesar de las limitaciones previamente consignadas, hacer estudios prospectivos con cohortes mayores para valorar su utilidad clínica.

Concluimos que el INL constituye un indicador biológico que pueden ser empleado como predictores independiente de severidad y mala evolución en pacientes COVID-19, tanto en el triage de ingreso como en el periodo de internación, destacando la accesibilidad, baja complejidad y bajo costo.

## REFERENCIAS

1. Who announces COVID-19, <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf>
2. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Intergovernmental Panel on Climate Change, ed. Clin Infect Dis 2020; 5:1-30.
3. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395: 1054-62.
4. 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.
5. 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.



6. 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.
7. Gürol G, Çiftci IH, Terizi HA, Atasoy AR, Ozbek A, Köroglu M. Are there standardized cutoff values for neutrophil-lymphocyte ratios in bacteremia or sepsis? *J Microbiol Biotechnol.* 2015; 25:521-525.
8. Faria SS, Fernandes PC Jr, Silva MJB, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *Ecancermedicalscience*
9. Akilli NB, Yortanlı M, Mutlu H, et al. Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: short- and long-term outcomes. *Am J Emerg Med* 2014; 32: 1476-80.
10. 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.
11. 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 resecado. *Rev Med Chile.* 2013; 141:602-608.
12. 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.