

Índice neutrófilo linfocitos en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad tratados con ventilación invasiva

Neutrophil-Lymphocyte Index in Patients with Community-Acquired Pneumonia Treated with Invasive Ventilation

Luis Fong Pantoja^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-7184-621X>

Niger Guzmán Pérez² <https://orcid.org/0000-0002-0383-8824>

Francisco Alberto Sánchez Licea¹ <https://orcid.org/0000-0002-0348-2223>

Katina Anaya Sacasa³ <https://orcid.org/0000-0002-5888-748X>

Adelaida Vicet Despaigne¹ <https://orcid.org/0009-0001-9763-6632>

¹Hospital General Docente Orlando Pantoja Tamayo. Contraamaestre. Santiago de Cuba, Cuba.

²Hospital Militar Joaquín Castillo Duany. Santiago de Cuba, Cuba.

³Filial de Ciencias Médicas Contraamaestre. Santiago de Cuba, Cuba.

*Autor para la correspondencia: luisfong87@nauta.cu

RESUMEN

Introducción: A finales del siglo XX se estableció un nuevo parámetro de respuesta inmune inflamatoria, conocido como el índice neutrófilo linfocito.

Objetivo: Caracterizar a los pacientes con diagnóstico de neumonía grave adquirida en la comunidad tratados con ventilación invasiva según valores del índice neutrófilo linfocito.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal, entre enero de 2021 hasta diciembre de 2023, con una muestra de 107 pacientes. Se emplearon las medidas resumen correspondientes para cada tipo de variable, en la comparación del índice neutrófilo linfocito se empleó la prueba de rangos de Wilcoxon. En la exploración de asociación entre las variables independientes y las variables dependientes se utilizó la prueba de la Ji al cuadrado de independencia. Para cada prueba estadística, se empleó un intervalo de confianza del 95,0 % y nivel de significación $\alpha = 0,05$.

Resultados: Se constató un índice neutrófilo linfocito inicial de 4,0 y de 4,5 a las 6 h de iniciada la ventilación invasiva, con diferencias estadísticas significativas entre ambas mediciones. Se encontró asociación estadística significativa entre la

disfunción múltiple de órganos con los valores del índice neutrófilo linfocito medidos al inicio y a las 6 h, y entre el estado al egreso y el índice neutrófilo linfocito medido a las 6 h.

Conclusiones: El índice neutrófilo linfocito es un marcador de hiperinflamación en la neumonía grave, adquirida en la comunidad, que se encuentra asociado a la presencia de disfunción múltiple de órganos y a la mortalidad en los pacientes tratados con ventilación invasiva.

Palabras clave: neumonía; respiración artificial; neutrófilo; linfocito.

ABSTRACT

Introduction: At the end of the twentieth century, a new parameter of inflammatory immune response was established, known as the neutrophil-lymphocyte index.

Objective: To characterize patients with a diagnosis of severe community-acquired pneumonia, treated with invasive ventilation, according to the values of the neutrophil-lymphocyte index.

Methods: An observational, descriptive, cross-sectional study was performed between January 2021 and December 2023, with a sample of 107 patients. The corresponding summary measures were used for each type of variable. In the comparison of the neutrophil-lymphocyte index, the Wilcoxon rank test was used. The chi-squared test of independence was used to explore the association between independent and dependent variables. For each statistical test, a confidence interval of 95.0 % and significance level $\alpha = 0.05$ was used.

Results: We found an initial neutrophil-lymphocyte index of 4.0 and 4.5 at 6 hours after the start of invasive ventilation, with significant statistical differences between both measurements. A significant statistical association was found between multiple organ dysfunction and the values of the neutrophil-lymphocyte index measured at baseline and at 6 hours; as well as between the state at discharge and the neutrophil-lymphocyte neutrophil index measured at 6 hours.

Conclusions: The neutrophil-lymphocyte index constitutes a marker of hyperinflammation in severe community-acquired pneumonia, which is associated with the presence of multiple organ dysfunction and mortality in patients treated with invasive ventilation.

Keywords: pneumonia; mechanical ventilation; neutrophilic; lymphocyte.

Recibido: 15/07/2024

Aceptado: 27/10/2024

Introducción

A finales del siglo XX se estableció un nuevo parámetro de respuesta inmune inflamatoria, así como de estrés neuroendocrino; conocido como el índice neutrófilo linfocito (INL). Fue descubierto mientras se exploraban nuevos biomarcadores de sepsis en pacientes admitidos por infecciones en la unidad de cuidados intensivos (UCI).⁽¹⁾

El INL refleja la respuesta inmune celular a los insultos (externos o internos), como resultados de la interacción de la respuesta inmune celular innata (neutrófilos) y la respuesta inmune celular adaptativa (linfocitos) con respecto a la respuesta fisiológica (recuperación) y la respuesta fisiopatológica (hiperinflamación). El incremento del INL, se caracteriza por la presencia de neutrofilia y linfopenia; y se puede observar en diferentes condiciones como son las infecciones bacterianas, fúngicas y virales, en el infarto de miocardio, aterosclerosis, trauma, cáncer, posoperatorio complicado y cualquier condición que produzca la aparición del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).^(1,2)

Por tanto, INL como indicador de la homeostasia del sistema inmunitario está bien establecido, pero aún no se ha logrado establecer un valor de corte único y preciso. Las numerosas investigaciones han permitido establecer que valores superiores a 3,0 e inferiores a 0,7 del INL son indicativos de alteración de la homeostasia inmunitaria.^(1,2) Por lo cual, los valores de corte del INL, indicativos de alteración de la homeostasia inmunitaria deberían establecerse en dependencia de cada entidad particular.

El INL en la neumonía grave adquirida en la comunidad (NAC grave) se ha considerado como un predictor independiente de mortalidad, fundamentalmente en la fase temprana de la enfermedad. Por otra parte, en los pacientes tratados con ventilación invasiva (VI), se produce una deformación del parénquima pulmonar, secundario al paso del flujo del aire a presión positiva, lo que determina la activación de la respuesta inflamatoria local y promueve la aparición de la lesión pulmonar inducida por la ventilación (LPIV) e incluso el desarrollo de la disfunción múltiple de órganos,^(3,4,5,6) aún en pacientes con pulmones sanos.

Además, los mecanismos que propician la aparición de la LPIV determinarán un incremento del INL en estos pacientes. Teniendo en cuenta que los pacientes con NAC grave ya presentan una elevación del INL, asociado a la respuesta inmunológica frente a la infección.

Razón por la cual se decidió realizar la presente investigación, con el objetivo de caracterizar a los pacientes con diagnóstico de neumonía grave adquirida en la

comunidad tratados con ventilación invasiva según valores del índice neutrófilo linfocito.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y longitudinal, en el período de tiempo comprendido entre enero de 2021 hasta diciembre de 2023, en la UCI y la Unidad de Cuidados Intensivos Emergentes (UCIE) del Hospital General Docente Orlando Pantoja Tamayo en el municipio Contramaestre, provincia Santiago de Cuba.

La población estudiada, 107 pacientes, fue definida según los siguientes criterios: pacientes con diagnóstico de NAC grave según los criterios establecidos por la Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society,⁽⁷⁾ tratados con VI, con edad igual o mayor a los 18 años, que no fueran pacientes gestantes, ni púerperas, ni positivos a la COVID-19.

Las variables empleadas en la investigación:

- _ Índice neutrófilo linfocito: se calculó a través de la relación del conteo de neutrófilos y linfocitos obtenidos en sangre periférica, como se muestra en la siguiente ecuación:⁽²⁾

$$\text{Índice neutrófilo linfocito} = \frac{\text{Neutrófilo (\%)}}{\text{Linfocitos (\%)}}$$

- _ Disfunción múltiple de órganos: presencia de alteración de la función orgánica de dos o más sistemas orgánicos, independiente del sistema orgánico afectado primariamente, y evaluado a través del Sequential Organ Failure Assessment (SOFA, por sus siglas en inglés) Score.⁽⁸⁾
- _ Estado al egreso: fallecido; vivo.

Los datos primarios se obtuvieron del examen físico y de la historia clínica. La obtención y la medición de las variables se realizaron por 2 investigadores por separado, al inicio de la VI y a las 6 h de iniciada la VI. Los resultados fueron recogidos en una planilla para su recolección.

A fin de establecer el punto de corte óptimo de las variables INL inicial e INL a las 6 h, se aplicó el cálculo del área bajo la curva de característica de funcionamiento del receptor (AUCROC, por sus siglas en inglés) con un intervalo de confianza de 95 %. Para las variables cualitativas se empleó la frecuencia absoluta y el porcentaje; y para las variables cuantitativas se utilizaron la mediana y el rango

intercuartil (RIC). Para la comparación del INL se empleó la prueba de Rangos de Wilcoxon y se probó la hipótesis nula de que su distribución era igual en ambos grupos.

En la exploración de asociación entre las variables dependientes (DMO, estado al egreso), y las variables independientes (INL inicial, INL a las 6 h) se utilizó la prueba de Ji al cuadrado (χ^2) de independencia. Para cada prueba estadística de (χ^2) de independencia, se empleó un intervalo de confianza del 95,0 % y nivel de significación $\alpha = 0,05$, y se probó la hipótesis nula de independencia.

Para el procesamiento estadístico se utilizó el paquete estadístico Statistical Package Social Science (SPSS) versión 26.0.

La investigación se realizó con previa autorización del Consejo Científico y de la Dirección del Centro. Esta investigación se ajustó a la Declaración de Helsinki⁽⁹⁾ del año 2013, para el desarrollo de investigaciones en los seres humanos; además, se garantizó la confidencialidad de la información obtenida al ser utilizada solo por el equipo de investigación.

Resultados

La medición del INL, al inicio y a las 6 h de iniciada la VI en pacientes con NAC grave, presentó diferencias estadísticas significativas con mayor valor del INL a las 6 h de iniciada la VI (tabla 1).

Tabla 1- Comparación del índice neutrófilo linfocitos inicial y a las 6 h

Variables		Mediana	RIC	Rangos de Wilcoxon
INL	Inicial	4,0	3,2	0,033
	6 h	4,5	3,5	

INL: índice neutrófilo linfocitos, RIC: rango intercuartil.

Se encontró asociación estadística significativa, entre la DMO con los valores del INL medidos al inicio y a las 6 h (tabla 2).

Tabla 2- Asociación del índice neutrófilo linfocitos con la disfunción múltiple de órganos

Variables	DMO		Total	χ^2
	Sí (n = 41)	No (n = 66)		

		n	%	n	%	n	%	
INL inicial*	≥ 6,0	16	39,0	11	16,7	27	25,2	$p = 0,010$
	< 6,0	25	61,0	55	83,3	80	74,8	
INL 6 h**	≥ 6,0	23	56,1	14	21,2	37	34,6	$p < 0,001$
	< 6,0	18	43,9	52	78,8	70	65,4	

INL: índice neutrófilo linfocito; DMO: disfunción múltiple de órganos; *AUCROC: 0,630, IC 95,0 %: 0,511 - 0,750, $p = 0,024$; **AUCROC: 0,769, IC 95,0 %: 0,678-0,861, $p < 0,001$.

Se puede constatar que se encontró asociación estadística significativa entre el estado al egreso y el INL medido a las 6 h (tabla 3).

Tabla 3- Asociación del índice neutrófilo linfocitos con el estado al egreso

Variables	Estado al egreso				Total		χ^2	
	Fallecido (n = 46)		Vivo (n = 61)		n	%		
	n	%	n	%				
INL inicial*	≥ 6,0	13	28,3	14	23,0	27	25,2	$p = 0,531$
	< 6,0	33	71,7	47	77,0	80	74,8	
INL 6 h**	≥ 6,0	25	54,3	12	19,7	37	34,6	$p < 0,001$
	< 6,0	21	45,7	49	80,3	70	65,4	

INL: índice neutrófilo linfocito; *AUCROC: 0,572, IC 95,0 %: 0,461 - 0,683, $p = 0,204$; **AUCROC: 0,760, IC 95,0 %: 0,666 - 0,854, $p < 0,001$.

Discusión

Nirgude y otros⁽¹⁰⁾ describieron los valores del INL en los diferentes grupos de clasificación de la escala CURB-65, el cual examinaron en el grupo de pacientes con alto riesgo y necesidad de atención en la UCI un valor del INL de 13,4 (DE = 2,5), y entre los fallecidos constataron un valor del INL de 15,1 (DE = 3,5). Además, Moisa y otros⁽¹¹⁾ en su investigación de cambios dinámicos del INL en pacientes con enfermedad crítica, describieron un valor inicial del INL de 13,9 (DE = 9,5) y las 48 h de 17,2 (DE = 14,0), con valores del INL mayores en el grupo de los fallecidos de 15,4 (DE = 9,4) y 24,4 (DE = 15,1) inicialmente y a las 48 h.

A su vez, Alzoubi y otros⁽⁵⁾ describieron que los pacientes diagnosticados con NAC el INL se pueden encontrar entre los 4,4 hasta 13,0, con valores superiores en los pacientes fallecidos, se constató que el INL tenía un rango de movimiento entre los 10,5 hasta 27,3. Por otra parte, Mujaković y otros⁽¹²⁾ desarrollaron un trabajo con el objetivo de investigar la influencia del INL en la mejoría diagnóstica del Pneumonia Severity Index en pacientes saludables con NAC, los autores describen un INL de 4,0 (DE = 2,3) y 6,4 (DE = 6,6) en pacientes con bajo y alto riesgo de un resultado clínico desfavorable, respectivamente.

Kuikel y otros⁽¹³⁾ identificaron los valores del INL, para los cuales se incrementa la posibilidad de aparición de eventos adversos en pacientes con NAC, desarrollaron una revisión sistemática y constataron los valores del INL superiores a los 7,1; además, un AUCROC entre los 0,577 hasta los 0,940.

Comportamiento similar al anterior ocurre en Moisa y otros⁽¹¹⁾ que hallaron que el INL inicial tenía un AUCROC = 0,621 (IC 95 %: 0,554- 0,687; $p = 0,001$) y a las 48 h un AUCROC = 0,584 (IC 95 %: 0,516- 0,652; $p = 0,017$) para la predicción de mortalidad; y posterior al análisis de regresión logística constataron que solo el INL a las 48 h era capaz de predecir la mortalidad con un valor de corte del INL > 11 (*odds ratio* = 2,25, IC 95 %: 1,31- 3,86, sensibilidad = 86,6 %, especificidad = 72,3 %, valor predictivo positivo = 77,4 %, valor predictivo negativo = 83,2 %).

Lee H y otros⁽¹⁴⁾ evaluaron el pronóstico y la respuesta temprana de los pacientes con diagnóstico de NAC, a través de la determinación seriada del INL, describieron un valor del INL de 10,1 (RIC = 13,2) y 5,9 (RIC = 7,2) el primer y cuarto día, respectivamente; además, los autores mostraron para los valores referidos del INL un *odds ratio* de 1,01 (IC 95 %: 0,97- 1,04) en el primer día y de 1,12 (IC 95 %: 1,06- 1,18) para el cuarto día.

Alzoubi y otros⁽⁵⁾ constataron para el INL una AUCROC = 0,706 (IC 95 %: 0,631- 0,781), con un incremento entre el tercero y quinto día del AUCROC hasta 0,882 (IC 95 %: 0,812- 0,945) para la predicción de mortalidad a los 30 días.

Al revisar las investigaciones previamente citadas,^(10,11,12,13,14) se pudo corroborar que los valores del INL en los pacientes con NAC fueron superiores a los descritos de la presente investigación, lo cual puede estar determinado por la heterogeneidad de criterios en el diseño de la investigación, lo que determinó diferencias en los grupos de pacientes estudiados, el tiempo de evolución con la enfermedad infecciosa y el microorganismo causal. A excepción de la investigación de Alzoubi y otros⁽⁵⁾ que en su revisión sistemática describen valores similares al de la presente investigación.

Al explorar la capacidad del INL para pronosticar el desarrollo de eventos adversos en los pacientes con NAC, esta investigación presentó resultados similares a los

descritos por Alzoubi y otros,⁽⁵⁾ Moisa y otros,⁽¹¹⁾ Kuikel y otros⁽¹³⁾ y Lee y otros.⁽¹⁴⁾ Las investigaciones previamente citadas comprobaron que el INL se puede emplear en el pronóstico y diagnóstico de la DMO y de la mortalidad.

Algunos autores^(10,11,12,13,14) coinciden en que el valor pronóstico del INL incrementa al realizarse mediciones consecutivas a través del tiempo, por lo que constituye una recomendación común en las investigaciones revisadas. Por otra parte, destaca el hecho que en estas investigaciones no se tuvo en cuenta la presencia de pacientes con diagnóstico de NAC grave tratados con VI.

La presente investigación tiene como limitación el estar centralizada a un centro hospitalario, con una pequeña muestra.

Se concluye que el INL es un marcador de hiperinflamación en la NAC grave, que se encuentra asociado a la presencia de DMO y a la mortalidad en los pacientes tratados con VI, y los peores valores del INL se hallaron en los pacientes con DMO, fallecidos y en la segunda medición. Además, brinda una herramienta alternativa en la valoración de los pacientes con NAC grave tratados con VI, tanto para su seguimiento como en el pronóstico.

Referencias bibliográficas

1. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. Bratisl Lek Listy. 2021;122(7): 474-88. DOI: https://doi.org/10.4149/blil_2021_078
2. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases. Int J Mol Sci. 2022;23(7):3636. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23073636>
3. Fong Pantoja L, Guzmán Pérez N, Sánchez Licea FA, Dieguez Matamoros EB, Garcés Suarez M. Factores pronósticos de mortalidad en pacientes tratados con ventilación invasiva en cuidados intensivos. Rev Cuba Med Mil. 2024 [acceso 05/07/2024];53(2):024026162. Disponible en: <https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/26162/2581>
4. Silva PL, Scharffenberg M, Rocco PRM. Understanding the mechanisms of ventilator-induced lung injury using animal models. Intensive Care Med Exp. 2023;11(1):82. DOI: <https://doi.org/10.1186%2Fs40635-023-00569-5>
5. Alzoubi O, Khanfar A. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and mortality among community acquired pneumonia patients: a meta-analysis.

Monaldi Arch Chest Dis Arch Monaldi Mal Torace. 2021;92(3):2050. DOI: <https://doi.org/10.4081/monaldi.2021.2050>

6. Rodríguez Cruz VE, Torres Palacios LP, Cali Adriano MPC. Explorando la fisiopatología de la lesión pulmonar inducida por ventilación mecánica. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. 2020 [acceso 06/07/2024];39(1):1-8. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55969798002>

7. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, *et al.* Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(7):e45-67. DOI: <https://doi.org/10.12746/swrccc.v8i33.625>

8. Nielsen FE, Chafranska L, Sørensen RH, Abdullah OB. Predictors of outcomes in emergency department patients with suspected infections and without fulfillment of the sepsis criteria. Am J Emerg Med. 2023;68(1):144-54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2023.03.022>

9. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. JAMA. 2013;310(20):2191-4. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>

10. Nirgude D, Malge MH, Rajoli S, Rajanna AH. Study of Absolute Neutrophil Absolute Lymphocyte count ratio in Community Acquired Pneumonia patients as a prognostic indicator at a tertiary care centre. Asian J Med Sci. 2021;12(9):69-74. DOI: <https://doi.org/10.3126/ajms.v12i9.38008>

11. Moisa E, Corneci D, Negoită S, Filimon CR, Serbu A, Negutu M, *et al.* Dynamic Changes of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Systemic Inflammation Index, and Derived Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Independently Predict Invasive Mechanical Ventilation Need and Death in Critically Ill COVID-19 Patients. Biomedicines. 2021;9(11):1656. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111656>

12. Mujaković A, Paralija B, Lepara O, Fajkić A, Kurtović A, Prnjavorac B, *et al.* Can neutrophil-to-lymphocyte ratio and proatherogenic risk factors improve the accuracy of pneumonia severity index in the prediction of community acquired pneumonia outcome in healthy individuals? Med Glas Off Publ Med Assoc Zenica-Doboj Cant Bosnia Herzeg. 2022;19(2):160-5. DOI: <https://doi.org/10.17392/1464-22>

13. Kuikel S, Pathak N, Poudel S, Thapa S, Bhattarai SL, Chaudhary G, *et al.* Neutrophil–lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcome in patients with

community-acquired pneumonia: A systematic review. Health Sci Rep. 2022;5(3):e630. DOI: <https://doi.org/10.1002%2Fhsr2.630>

14. Lee H, Kim I, Kang BH, Um SJ. Prognostic value of serial neutrophil-to-lymphocyte ratio measurements in hospitalized community-acquired pneumonia. PLOS ONE. 2021;16(4):e0250067. DOI: <https://doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0250067>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Luis Fong Pantoja, Niger Guzmán Pérez, Francisco Alberto Sánchez Licea, Katina Anaya Sacasa, Adelaida Vicet Despaigne.

Curación de datos: Luis Fong Pantoja, Niger Guzmán Pérez, Matamoros.

Análisis formal: Luis Fong Pantoja, Niger Guzmán Pérez.

Investigación: Luis Fong Pantoja, Niger Guzmán Pérez, Francisco Alberto Sánchez Licea, Katina Anaya Sacasa, Adelaida Vicet Despaigne.

Metodología: Luis Fong Pantoja, Niger Guzmán Pérez.

Administración del proyecto: Luis Fong Pantoja.

Software: Luis Fong Pantoja, Niger Guzmán Pérez, Francisco Alberto Sánchez Licea.

Supervisión: Luis Fong Pantoja, Niger Guzmán Pérez, Francisco Alberto Sánchez Licea, Katina Anaya Sacasa.

Validación: Luis Fong Pantoja, Niger Guzmán Pérez.

Visualización: Luis Fong Pantoja, Niger Guzmán Pérez.

Redacción del borrador original: Luis Fong Pantoja, Niger Guzmán Pérez, Francisco Alberto Sánchez Licea, Katina Anaya Sacasa, Adelaida Vicet Despaigne.

Redacción, revisión y edición: Luis Fong Pantoja, Niger Guzmán Pérez, Francisco Alberto Sánchez Licea.