



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL
CENTER I.A.P.

. .

**Índice neutrófilo/linfocito como predictor de
severidad en neumonía adquirida en la
comunidad**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A

DRA. JESICA NAANOUS RAYEK

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. IRMA HOYO ULLOA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. FRANCISCO MORENO SÁNCHEZ



CIUDAD DE MÉXICO

2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIONES

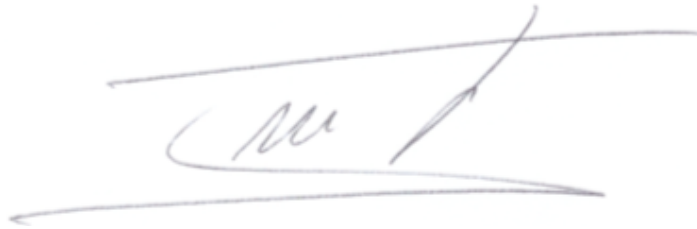


DR. JUAN OSVALDO TALAVERA PINA

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación

Centro Médico ABC

División de Estudios de Postgrado Facultad de Medicina U.N.A.M

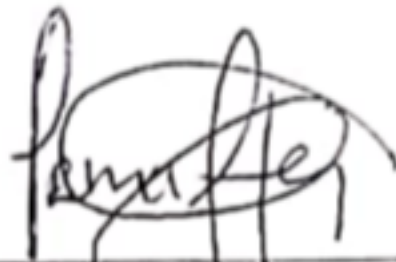


DR. FRANCISCO MORENO SÁNCHEZ

Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna

Centro Médico ABC

División de Estudios de Postgrado Facultad de Medicina U.N.A.M



DRA. IRMA HOYO ULLOA

Asesor de tesis

Infectóloga del Centro Médico ABC

Índice

1. Abreviaturas	5
2. Resumen	6-7
3. Introducción	8
4.Marco teórico	9-11
4.1 Diagnostico	11-13
4.2 Criterios de gravedad	13-15
4.3 Índice neutrófilo/linfocito	16-17
4.4 Índice neutrófilo/linfocito en neumonía adquirida en la comunidad	17-18
5. Planteamiento del problema/ pregunta de investigación	18
6. Justificación	19
7. Objetivos, Hipótesis, Material y métodos	20
8. diseño del estudio	20-21
9. criterios de selección	21-22
10. Variables	22-27
11.Analisis estadístico	27-28
12. Resultados	28-32
13. Discusión y conclusiones	32-34
14. Referencias	35-38

Abreviaturas

ATS: Sociedad Americana Torácica

APACHE II: Evaluación de Fisiología Aguda y Salud Crónica (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)

CURB 65: Confusión, Urea, Frecuencia Respiratoria, Presión Arterial y Edad de 65 años.

DMII: Diabetes Mellitus tipo 2

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva

EVC: Evento Vascular Cerebral

HAS: Hipertensión Arterial Sistémica

IAM: Infarto Agudo al Miocardio

INL: Índice Neutrófilo/linfocito

IDSA: Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas

MRSA: Staphylococcus aureus resistente a meticilina

NAC: Neumonía Adquirida en la Comunidad

PCR: Proteína C Reactiva

PCT: Procalcitonina

PSI: escala de severidad de neumonía

SOFA: Evaluación Secuencial de Insuficiencia Orgánica (sequential organ failure assesment)

TAC: Tomografía Axial Computada

RESUMEN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) tiene una prevalencia de 7-10 por cada 1000 habitantes en la población en general, de estos pacientes aproximadamente el 10% presentan una NAC grave. Esta patología se encuentra dentro de las primeras 3 causas de muerte a nivel mundial.

La NAC es un problema de salud a nivel mundial con una alta morbi-mortalidad, con una tasa de hospitalización de 22-42%, con una mortalidad aproximada de 5-14% en pacientes con requerimiento de hospitalización y hasta el 35% de mortalidad en pacientes que requieren ingreso a unidad de cuidados intensivos. La morbi-mortalidad es mayor en pacientes de edades avanzadas o con comorbilidades.

Actualmente se han validado varias escalas, las cuales valoran el pronóstico, la severidad y criterios hospitalarios, como lo son CURB 65, PSI/PORT, IDSA/ATS; otras escalas valoran la severidad de la sepsis como SOFA y APACHE II, también se han empezado a utilizar otros parámetros de laboratorio para poder valorar la gravedad de las neumonías como lo son la PCR y la PCT. Las escalas utilizadas en neumonías también nos permiten identificar el sitio donde el paciente debe de llevar a cabo su manejo, ya sea manejo ambulatorio, hospitalario o en una unidad de cuidados intensivos.

Sin embargo no siempre contamos con todos los datos para poder calcular las escalas y no todos los hospitales cuentan con los laboratorios requeridos. Por lo que el cálculo del índice neutrófilo/linfocito es una prueba más accesible y económica.

La presencia de neutrofilia se ha relacionado en varias enfermedades con peor desenlace en pacientes inmunocompetentes, así mismo en estudios recientes se ha visto que la presencia de linfopenia puede tomarse como un dato de

severidad en infecciones, por lo que la combinación de estos dos parámetros da como resultado el índice neutrófilo/linfocito.

Actualmente se ha empezado a utilizar el uso del índice neutrófilo/linfocito para valorar la severidad de pacientes con sepsis, valores los cuales se pueden tomar de una biometría hemática. El índice neutrófilo/linfocito se ha utilizado principalmente en pacientes con apendicitis y recientemente en pacientes oncológicos y con enfermedades cardiovasculares.

En este estudio retrospectivo se busca valorar a los pacientes hospitalizados en el Centro Médico ABC del 2015 al 2019, mayores de 18 años, con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, realizar el cálculo del índice neutrófilo/linfocito a su ingreso y se busca comparar dicho índice con otras escalas utilizadas para neumonía adquirida en la comunidad o sepsis. Así como comparar con parámetros de laboratorio establecidos previamente como parámetros pronósticos como PCR y PCT.

Se tomarán los datos de la plataforma OnBase de pacientes mayores de 18 años con neumonía adquirida en la comunidad, se valorarán sus escalas, así como su índice neutrófilo/linfocito, sus pruebas de laboratorio, sus días de estancia y su mortalidad intrahospitalarias.

El objetivo de este estudio es valorar si el índice neutrófilo/linfocito puede utilizarse como marcador de severidad en pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad. Se realizará un estudio observacional retrospectivo, se revisarán los expedientes de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, se calcularán escalas pronosticas y se calculará el INL para realizar un estudio comparativo.

No hay ningún conflicto de intereses.

INTRODUCCIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) sigue siendo una enfermedad con una alta mortalidad a pesar de los avances médicos. La NAC se define como una infección aguda del parénquima pulmonar, en un contexto extrahospitalario; que se caracteriza por la presencia de síntomas y signos respiratorios de vía aérea inferior sin otra causa que los justifique, habitualmente se presenta con nuevos infiltrados en la radiografía de tórax o con empeoramiento de infiltrados preexistentes. (1)

La NAC grave se presenta en pacientes que requieran uso de aminas vasopresoras para mantener presiones arteriales medias perfusorias o que tengan requerimiento de ventilación mecánica invasiva o no invasiva. Aproximadamente del 2 al 10% de los pacientes hospitalizados requieren hospitalización en terapia intensiva. (2)

La NAC continúa siendo una condición común que puede tener desenlaces fatales a pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento, y continúa siendo un problema de salud a nivel mundial con una alta morbi-mortalidad con una tasa de hospitalización de 22-42%, con una mortalidad aproximada de 5-14% en pacientes con requerimiento de hospitalización y hasta el 35% de mortalidad en pacientes que requirieron ingreso a unidad de cuidados intensivos. La morbi-mortalidad es mayor en pacientes de edades avanzadas o con comorbilidades.

Algunos factores que se relacionan con aumento de la mortalidad durante el primer año son la presencia de EPOC, diabetes mellitus, cáncer, demencia, re-hospitalización durante los primeros 30 días y la residencia en centros de cuidado. La mortalidad aumenta hasta 50% en pacientes que presentan más de 4 factores de riesgo.

MARCO TEÓRICO

La neumonía adquirida en la comunidad se define como una infección aguda del parénquima pulmonar en pacientes que adquirieron la infección en un contexto extrahospitalario, que se caracteriza por la presencia de síntomas respiratorios con signos de infección de vía aérea inferior sin otra causa, acompañado de infiltrados en los estudios de imagen. (1)

Para poder clasificarla como neumonía adquirida en la comunidad, debe de presentarse en un contexto extrahospitalario, es decir, que el desarrollo de síntomas suceda fuera del hospital o dentro de las primeras 48 horas de estancia intrahospitalaria. (3)

La clínica de la neumonía se caracteriza en dos grandes espectros: El primero es la neumonía típica, donde los pacientes presentan fiebre, tos, disnea y expectoración; en cambio pacientes con neumonía atípica presentan cuadros más insidiosos, subagudos, con tos irritativa más síntomas extrapulmonares como cefalea, odinofagia, náusea, vómito y diarrea.

En pacientes inmunocomprometidos o ancianos la clínica puede ser un poco más insidiosa y presentarse con alteraciones del estado de alerta, molestias gastrointestinales o fiebre sin otros datos clínicos, por lo que el diagnóstico puede retrasarse.

Las manifestaciones clínicas también pueden modificarse dependiendo del agente etiológico como en la infección por *Legionella* los pacientes pueden presentar cefalea, confusión, hiponatremia y/o diarrea. Pacientes con infección por *Mycoplasma pneumoniae* pueden presentar síntomas de vías aéreas superiores como otitis, faringitis y *rash*, así como anemia hemolítica. En la exploración física en el 30% de los pacientes se puede integrar síndrome de condensación; otros datos que se pueden encontrar son taquicardia, taquipnea y

desaturación. Se ha visto que la presencia de fiebre y crepitaciones se correlaciona en un 49% al diagnóstico de NAC. (2)

En los estudios de laboratorio se puede observar la presencia de elevación de marcadores de inflamación, encontrándose neutrofilia, leucocitosis y elevación de la PCR. Se debe de solicitar antígeno en orina de legionella y neumococo en pacientes con factores exposicionales o neumonías severas. Se han visto varios factores de riesgo para el desarrollo de NAC los cuales se clasifican en factores del huésped y factores del agente. (Tabla 1, 2)

Factores del huésped	
Mayores de 65 años de edad	
Tabaquismo positivo	
Antecedentes de neumonía	
Alteraciones en la movilidad ciliar	
Presencia de comorbilidades como:	
DMII	Fibrosis quística.
Inmunosupresión, uso de esteroides crónico, padecimientos oncológicos	Bronquiectasias.
Falla cardiaca	Presencia de cuerpo extraño en la vía aérea.
EPOC aumentan la probabilidad de presentar neumonía.	Se ha visto que mutaciones en el gen FER aumenta el riesgo.
Hacinamiento	
Condiciones que aumentan el riesgo de aspiración	
Disfagia y alteraciones de la motilidad esofágica	
Alteraciones de nivel de consciencia:	
EVC, convulsiones, intoxicación alcohólica	

Factores del agente
Gérmenes multidrogoresistentes
Factores de virulencia

Tabla 2

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico con la presencia de fiebre, disnea, desaturación, tos con producción de esputo y la evidencia radiológica de una consolidación o vidrio despulido. En pacientes ancianos o inmunodeprimidos los síntomas pueden ser inespecíficos y pueden presentar desorientación y somnolencia. (4)

El diagnóstico debe realizarse previo al ingreso del paciente o en pacientes que se encuentren en sus primeras 48 horas de estancia intrahospitalaria y presenten síntomas. (3) Se debe valorar la clínica del paciente, los estudios de laboratorio e imagen, y en ocasiones complementar con estudios microbiológicos.

La radiografía de tórax en proyección postero-anterior y lateral se consideran un estudio de gabinete de rutina, en que se deben valorar zonas de opacidad no observadas en estudios previos, también se pueden detectar derrames pleurales o identificar neumonías que afectan múltiples lóbulos (neumonía de focos múltiples).

Si no se puede obtener una radiografía pero la sospecha clínica es muy elevada, se debe iniciar el tratamiento. La radiografía tiene una sensibilidad del 75% para detectar consolidaciones y un 47% para detectar derrame pleural, por lo que el estándar de oro es la tomografía axial computada (TAC) donde se pueden

detectar consolidaciones, vidrio despulido, cavitaciones, broncograma aéreo, adenopatías y derrames pleurales sin embargo este estudio tiene un costo elevado. (1) Actualmente el ultrasonido pulmonar se ha visto que es un método efectivo para valorar el parénquima pulmonar, con una sensibilidad de 94% y una especificidad de 96% para el diagnóstico de neumonía. Otra ventaja importante del ultrasonido es la posibilidad de realizar el estudio en la cama del paciente sin necesidad de traslado. (5)

Ciertos patrones radiográficos nos pueden orientar hacia ciertos agentes microbiológicos, sin embargo no son patognomónicos Las neumonías lobares son más frecuentes en infección por *S. pneumoniae* y *Klebsiella pneumoniae*, en cambio las neumonías con patrones intersticiales se presentan en infecciones por virus o *Mycoplasma*. (6)

El Diagnóstico etiológico (estudios microbiológicos y serológicos): el agente microbiológico más frecuentemente detectado es *S. pneumoniae*. La identificación del agente etiológico nos permite: seleccionar el antibiótico específico, previene el abuso de antibióticos, facilita el cambio de antibioticoterapia a vía oral, evita efectos adversos, limita la posibilidad de generar resistencia e identificar agentes con importancia epidemiológica.

Las guías de la IDSA del 2019 (4) recomiendan los siguientes estudios para el abordaje de una neumonía adquirida en la comunidad:

- Cultivo de expectoración: se debe de realizar en todos los pacientes con NAC severa o que estén siendo tratados empíricamente contra MRSA o Pseudomonas.
- Hemocultivo: se debe de realizar en todos los pacientes con NAC severa o que estén siendo tratados empíricamente contra MRSA o Pseudomonas.
- Antígeno de Legionella y Neumococo: se recomienda realizar estos estudios en los pacientes con NAC severa o en brotes.

- Exámenes para diagnóstico de Influenza: se debe de estudiar a los pacientes con clínica sugerente de infección por Influenza y en brotes.

En el 20-40% de los casos de neumonía se puede detectar un derrame pleural o empiema, el realizar una toracocentesis , la cual se puede realizar guiada por USG, y enviar el líquido a cultivo, los cultivos nos permiten identificar al agente etiológico. (7)

Los estudios de laboratorio apoyan el diagnóstico y ayudan a tomar decisiones. Habitualmente se recomienda tomar laboratorios generales como: biometría hemática completa con diferencial (se pueden identificar marcadores de inflamación sistémica como lo son la leucocitosis o leucopenia, la trombocitosis y la diferencial de los leucocitos), creatinina sérica, nitrógeno de urea, glucosa, electrolitos séricos (en caso de que se identifique hiponatremia podría relacionarse con una infección por *Legionella*) y perfil hepático en caso de pacientes con sepsis.

Criterios de gravedad

Pacientes mayores de 65 y pacientes que presentan comorbilidades como EPOC, DM e insuficiencia cardíaca presentan un riesgo mas alto de morbi-mortalidad.

- Los pacientes mayores de 65 años presentan un riesgo 3 veces más elevado de presentar neumonía y mayor riesgo de requerir hospitalización.
- Los pacientes con EPOC representan el grupo de más riesgo para hospitalización del 3-8% y va correlacionado con la disminución del FEV1 y a la presencia de exacerbaciones previas. (8).

- Pacientes con diabetes mellitus presentan un riesgo relativo de 1.4-4.6 veces más elevado de presentar NAC y 3 veces más riesgo de requerir hospitalización por este padecimiento. (9)
- Se ha visto que pacientes con insuficiencia cardiaca presentan un riesgo 3.3 veces más elevado de presentar un episodio de NAC y en mayores de 65 años se considera un factor independiente de riesgo, duplicando la probabilidad de requerir hospitalización. (9)

Se han desarrollado varias escalas para la severidad en neumonía, las más utilizadas son: CURB 65, PSI/PORT y los criterios de IDSA/ATS.

CURB 65 valora el estado neurológico del paciente, los niveles de urea, la frecuencia respiratoria, la presión arterial y la edad mayor a 65 años, cada variable le concede un punto. Esta escala identifica qué pacientes requieren hospitalizarse, si requieren terapia intensiva o si el manejo puede ser ambulatorio.

CURB 65 de 0-1 puntos: pueden recibir manejo ambulatorio.

CURB 65 de 2 puntos: deben de recibir manejo hospitalario.

CURB 65 de 3 o mas: requieren hospitalizarse en unidades de cuidado intermedio o intensivo.

En pacientes sin laboratorios se puede modificar esta escala eliminando el criterio de urea. (CRB-65) (10)

La escala de PSI valora los siguientes parámetros: la edad, el sexo, el estado de consciencia, la presión arterial, la frecuencia respiratoria, la temperatura, las comorbilidades del paciente, el pH sérico, el BUN, el sodio, la glucosa, el hematocrito, la presión parcial de oxígeno y la presencia o no de derrame pleural. Esta escala nos permite valorar la mortalidad y la tomar decisiones.

Pacientes con un PSI de I, II o III pueden recibir manejo ambulatorio

Pacientes con PSI de IV-V deben de recibir manejo hospitalario

Pacientes con PSI IV o V que se presenten con criterios para neumonía severa según los criterios de IDSA/ATS deben de recibir manejo en unidades de cuidado intermedio o intensivo. (11)

La escala de IDSA/ATS establece varios criterios de severidad de las neumonías, los pacientes deben de ser manejados en unidades de cuidados intensivos, con una especificidad de 94% y una sensibilidad de 78% en caso de presentar 1 criterio mayor o 3 o más criterios menores de los siguientes (4): (Tabla 3)

Criterios menores
Frecuencia respiratoria menor de 30rpm
PaO ₂ / FIO ₂ menor de 250
Infiltrados multilobulares
Confusión/desorientación
Uremia (nitrógeno ureico mayor de 20mg/dl)
Leucopenia (menos de 4000 células/ml)
Trombocitopenia (menos de 100,000 plaquetas/ml)
Hipotermia (temperatura menor de 36°C)
Hipotensión arterial que requiera reanimación con líquidos
Criterios mayores
Ventilación mecánica invasiva
Choque séptico que requiera necesidad de vasopresores

Tabla 3 Criterios de IDSA/ATS

El uso de biomarcadores en combinación con escalas pronosticas son de gran utilidad en pacientes con NAC ya que nos permiten identificar la severidad de la enfermedad, el riesgo del paciente, el pronóstico y dan la pauta para el manejo antibiótico. (5)

Índice neutrófilo/linfocito

En el contexto de infecciones bacterianas la respuesta inmunológica habitual es la elevación de la cuenta de los neutrófilos y la disminución del recuento de linfocitos. La neutrofilia es un parámetro usado habitualmente como marcador de inflamación, no así el uso de la linfopenia. Combinando estos 2 parámetros obtenemos el índice neutrófilo/linfocito, el cual se calcula dividiendo el valor los neutrófilos absolutos entre los linfocitos absolutos. (12,13)

En pacientes con procesos inflamatorios el aumento de neutrófilos está causado por la desmarginalización de los neutrófilos, la apoptosis tardía de los neutrófilos y la estimulación de las células madres por factores de crecimiento. En cambio la linfopenia está causada por la redistribución de los linfocitos y la apoptosis acelerada de estas células. (13)

El INL ha probado ser un marcador de mortalidad efectivo en pacientes con eventos cardiovasculares mayores, como factor pronóstico en varios tipos de cáncer y un predictor, como marcador de patologías inflamatorias como apendicitis y en pacientes postoperados. Estudios más recientes están validando la utilidad de este índice en pacientes con sepsis, bacteriemia y neumonía. (14)

A pesar de esto no se ha determinado un valor de corte universal, por lo que "Forge et al" realizaron un estudio en el que buscaban determinar el valor del INL en pacientes sanos. Se analizaron 413 pacientes jóvenes sanos y se encontró que un valor de 0.78 a 3.58 se considera normal en estos pacientes. (15)

El uso de INL ha tomado fuerza en los últimos años como un marcador de inflamación sistémica particularmente en pacientes oncológicos, como se demostró en el meta-análisis del 2013 realizado por Graeme y cols, en el que se evidenció una relación del INL con diferentes tumoraciones, con la progresión de estos y la respuesta al tratamiento. En este estudio se encontró que un valor superior de 3.3 se relacionó con peores desenlaces.

Otros estudios han tomado el INL como factor pronóstico en pacientes oncológicos que recibieron tratamiento quirúrgico, como pacientes con cáncer colorectal, esofágico, gástrico y ginecológicos. (16)

A partir del 2014 se iniciaron estudios para valorar el INL como marcador sérico de inflamación en pacientes con enfermedades cardiovasculares. En un estudio retrospectivo se vio que el INL podría utilizarse como predictor de bacteriemia, con una efectividad superior que la PCR. (17)

Índice neutrófilo/linfocito en neumonía adquirida en la comunidad

En NAC se sospecha que agregado a los mecanismos mencionados previamente la disminución de los linfocitos T en sangre periférica puede estar ocasionada por un desplazamiento de las células al pulmón, donde son atrapados. (5)

En el 2017 un estudio demostró la utilidad de la linfopenia como marcador pronóstico en NAC, en particular niveles menores de 724 linfocitos/mm³. En este estudio se propone el uso de CURB 65L, agregando la L final como linfocitos menores de 724 linfocitos/mm³. (18)

“Cornelis y cols et al” realizaron un estudio con 395 pacientes en el area de urgencias con diagnóstico de NAC en el que se investigó el uso del INL para valorar la severidad de la NAC, el desenlace de los pacientes y la comparación del INL contra CURB 65. En este estudio se observó que pacientes con INL mayor a 10 presentaban un CURB 65 más elevado, con hospitalizaciones más prolongada y más mortalidad. (19)

En 2017, en China se realizó un estudio retrospectivo con 318 pacientes donde se demostró que el INL correlacionaba con CURB 65 elevado y PSI elevado, también se vio que pacientes que fallecieron presentaron INL superior. En este estudio se uso el valor de corte de 7.2 con una sensibilidad de 82.6% y una

especificidad de 72%. También se vio que el combinar el INL con PCR y PCT aumenta el rendimiento de estas.(20)

En 2018, se realizó un estudio en el Instituto Mexicano del Seguro Social con 94 pacientes en el servicio de urgencias donde se observó que en 94 pacientes con NAC el INL fue útil para identificar pacientes con neumonía grave y con riesgo de complicaciones, también se vio que pacientes con un score de PSI clase III o mayor presentaban un valor de INL de más de 7.2 (21)

En 2018, en España se realizó un estudio prospectivo en el que se analizaron biometrías hemáticas al ingreso y posteriormente entre el segundo y quinto día de estancia intrahospitalaria en pacientes con NAC. Se valoraron en total 209 pacientes y se evidenció una relación entre la elevación del INL en el día 3-5 como marcador de mortalidad.(22)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A través de los años se han realizado varias escalas pronósticas para pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, sin embargo no siempre se tiene acceso a todos los datos necesarios para lograr el cálculo de estas escalas. En otras ocasiones no se cuenta con los recursos para obtener la PCR y PC, por lo que el índice neutrófilo/linfocito al ser más accesible podría permitirnos dar un pronóstico con el uso de una biometría hemática, el cual es un examen de laboratorio accesible.

Pregunta de investigación

¿Podría la presencia de un índice neutrófilo/linfocito mayor de 10 ser utilizado como marcador de severidad en pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad?

JUSTIFICACIÓN

La NAC es una de las causas más importantes de morbi-mortalidad en el mundo por lo que es de gran importancia conocer adecuadamente esta enfermedad, así como poder utilizar herramientas, como escalas y marcadores séricos, para poder predecir un pronóstico, ya que gran parte del tratamiento está basado en estos factores. Durante los años se han validado varias escalas pronosticas las cuales nos permiten identificar factores de riesgo y establecer el sitio adecuado donde se debe de atender al paciente. Sin embargo, estas herramientas no siempre se pueden utilizar ya que requieren de ciertos parámetros de laboratorio los cuales no se encuentran siempre disponibles o son muy tardados.

El cálculo del índice neutrófilo/linfocito se hace a partir del diferencial de leucocitos en una biometría hemática, el cual es un laboratorio de rutina, accesible y rápido. El uso del índice neutrófilo/linfocito se ha utilizado históricamente como factor pronóstico en apendicitis, sin embargo estudios recientes han comprobado su efectividad pronostica en pacientes con sepsis, cáncer, enfermedades cardiovasculares y reumatológicas.

Fisiopatológicamente los pacientes que presentan una respuesta inflamatoria sistémica aguda presentan una elevación en los niveles de neutrófilos y una disminución en los niveles de linfocitos, por lo que es esperado que presenten un índice neutrófilo/linfocito elevado.

Varios estudios han tratado de validar el uso del INL como predictor de severidad en NAC, sin embargo la mayoría de estos estudios han sido unicentricos y con una población muy pequeña, por lo que hacen falta estudios multicéntricos y con una mayor cantidad de pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo general

Correlacionar el índice neutrófilo/linfocito como marcador de neumonía grave en pacientes adultos hospitalizados en el Centro Médico ABC con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad.

Objetivos específicos

Determinar las características de los pacientes hospitalizados en el Centro Médico ABC con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad para determinar el pronóstico mediante el uso de escalas, el uso de gabinetes, como PCR y PCT y el índice neutrófilo/linfocito

HIPÓTESIS

El índice neutrófilo/linfocito mayor a 10 puede ser utilizado como marcador de severidad en pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Inicialmente para caracterizar a la población se calculará la media y desviación estándar de las variables cuantitativas, además de la proporción con un intervalo de 95% de confianza. Se calculará el tamaño de éxito para sujetos con INL por arriba de la media vs los pacientes con INL por debajo de la media y finalmente para ajustar el efecto de los INL para predecir y ajusta las condiciones basales de paciente. Se realizará un modelo de regresión logística múltiple variable, con una P significativa de 0.05

Diseño del estudio

Cohorte histórica, estudio retrospectivo, observacional y descriptivo

Tamaño de muestra

Se empleó la fórmula de diferencia de proporciones para el cálculo de tamaño de muestra.

$$n = \left(\frac{Z\alpha\sqrt{2\pi_1(1-\pi_1)} + Z\beta\sqrt{\pi_1(1-\pi_1) + \pi_2(1-\pi_2)}}{\pi_1 - \pi_2} \right)^2$$

Donde:

$$Z\alpha = (\alpha = 0.05) 1.96$$

$$Z\beta = (\beta = 0.20) 0.84$$

$$\pi_1 = 0.26$$

$$\pi_2 = 0.74 \quad (5)$$

Tomando en cuenta un 20% de pérdidas, se calculó un tamaño de muestra final de 26 pacientes por grupos.

Se incluyeron 211 pacientes en el análisis final.

Población de estudio

Pacientes mayores de 18 años de edad hospitalizados en el Centro Médico ABC del 2016 al 2019 con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años de edad que se hayan hospitalizado en el Centro Médico ABC, ya sea en el campus Observatorio o Santa Fe, del 1 de enero del 2016 a diciembre del 2019 con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, establecido como la presencia de síntomas de tracto respiratorio inferior (tos, expectoración, disnea, taquipnea o dolor pleurítico), con la aparición de nuevos infiltrados en imagen, sin otra causa que justifique esto.

Que cuenten con estudios de laboratorio en particular una biometría hemática.

Se excluyeron pacientes menores de 18 años, pacientes que no requirieron de hospitalización, pacientes con enfermedades neoplásicas activas, pacientes con inmunodeficiencias o inmunodeprimidos (como pacientes postrasplantados o con VIH), pacientes que adquirieron la neumonía en el contexto intrahospitalario o pacientes a los cuales no se les solicitó estudios de laboratorios

Criterios de eliminación

Pacientes que se hayan dado de alta voluntaria o que interrumpieron su tratamiento por alguna razón.

VARIABLES	
Edad	<p>Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de su ingreso intrahospitalario.</p> <p>Definición operacional: Del expediente clínico se obtuvieron los años y meses cumplido al momento del estudio</p> <p>Tipo de variable: Cuantitativa</p> <p>Unidades de medición: Años</p>
Sexo	<p>Definición conceptual: Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.</p> <p>Definición operacional: Del expediente clínico se obtuvieron los datos.</p> <p>Tipo de variable: Cualitativa, dicotómica.</p> <p>Unidades de medición: Hombre / Mujer</p>
INL	<p>Definición conceptual: Dato obtenido de la división de los neutrófilos totales entre los linfocitos totales en la biometría hemática de los pacientes</p> <p>Definición operacional: Se obtuvieron los datos del expediente clínico y se realizó la división de los neutrófilos totales entre los linfocitos totales en la biometría hemática de los pacientes</p> <p>Tipo de variable: Cuantitativa, numérica</p>

	Unidades de medición: Porcentaje
CURB 65	<p>Definición conceptual: Escala pronostica para pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, la cual toma como parámetros el estado de consciencia, la urea en sangre, la frecuencia respiratoria y la presión arterial de los pacientes</p> <p>Definición operacional: Del expediente clínico se obtuvieron los datos y se realizó el cálculo de esta escala</p> <p>Tipo de variable: Cuantitativa, numérica</p> <p>Unidades de medición: Escala 1- 5</p>
PCR	<p>Definición conceptual: Proteína C reactiva es un marcador de inflamación sistémica, el cual se puede elevar en el contexto de una infección</p> <p>Definición operacional: Prueba realizada por el laboratorio, se obtuvieron los datos del expediente clínico</p> <p>Tipo de variable: Cuantitativa, numérica</p> <p>Unidades de medición: mg/dl</p>
PCT	<p>Definición conceptual: Procalcitonina, es un péptido precursor de la calcitonina, el cual se encuentra elevado en pacientes con procesos infecciosos bacterianos.</p> <p>Definición operacional: Prueba realizada por el laboratorio, se obtuvieron los datos del expediente clínico</p> <p>Tipo de variable: Cuantitativa, numérica</p> <p>Unidades de medición: mg/dl</p>
Tabaquismo	Definición conceptual: Paciente que presenta adicción al tabaco y la nicotina, ya sea que fume cigarro o puro

	<p>Definición operacional: Se obtuvieron los datos del expediente clínico</p> <p>Tipo de variable: Cualitativa, dicotómica</p> <p>Unidades de medición: Fumador/ No fumador</p>
Diabetes mellitus	<p>Definición conceptual: Pacientes que cuentan con antecedente de diabetes mellitus, diagnosticado por un glucosa arriba de 126mg/dl en dos pruebas en ayuno, alteración en la curva de tolerancia a la glucosa o hemoglobina glucosilada mayor a 6.5mg/dl</p> <p>Definición operacional: Se obtuvieron los datos del expediente clínico</p> <p>Tipo de variable: Cualitativa, dicotómica</p> <p>Unidades de medición: Diabético/ No diabético</p>
Hipertensión arterial	<p>Definición conceptual: Pacientes que cuentan con antecedente de hipertensión arterial la cual se caracteriza por una presión arterial por arriba de 140/90</p> <p>Definición operacional: Se obtuvieron los datos del expediente clínico</p> <p>Tipo de variable: Cualitativa, dicotómica</p> <p>Unidades de medición: Hipertenso/ No hipertenso</p>
Insuficiencia cardiaca	<p>Definición conceptual: Pacientes que cuentan con antecedente de insuficiencia cardiaca, definida por los criterios de framingham y/o por ecocardiograma</p> <p>Definición operacional: Se obtuvieron los datos del expediente clínico</p> <p>Tipo de variable: Cualitativa, dicotómica</p> <p>Unidades de medición: Presenta falla cardiaca/ no presenta falla cardiaca</p>

<p>Enfermedad vascular periférica</p>	<p>Definición conceptual: Pacientes que cuentan con antecedente de enfermedad vascular periférica, la cual se caracteriza por una disminución del calibre en los vasos sanguíneos periféricos.</p> <p>Definición operacional: Se obtuvieron los datos del expediente clínico</p> <p>Tipo de variable: Cualitativa, dicotómica</p> <p>Unidades de medición: Presenta enfermedad vascular periférica/No presenta enfermedad vascular periférica</p>
<p>IAM (Infarto Agudo al Miocardio)</p>	<p>Definición conceptual: Pacientes que cuentan con antecedente de infarto agudo al miocardio, la cual se caracteriza por una necrosis miocárdica, diagnosticada por electrocardiograma y elevación de enzimas cardiacas</p> <p>Definición operacional: Se obtuvieron los datos del expediente clínico</p> <p>Tipo de variable: Cualitativa, dicotómica</p> <p>Unidades de medición: Presenta antecedente de IAM/ No cuenta con antecedente de IAM</p>
<p>Asma</p>	<p>Definición conceptual: Pacientes que cuentan con antecedente de asma, la cual se define como hiperreactividad bronquial que responde a broncolitador en una prueba de espirómetros.</p> <p>Definición operacional: Se obtuvieron los datos del expediente clínico</p> <p>Tipo de variable: Cualitativa, dicotómica</p> <p>Unidades de medición: Antecedente de asma/ Sin antecedente de asma</p>
<p>EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva)</p>	<p>Definición conceptual: Pacientes que cuentan con antecedente de EPOC, definido como una enfermedad crónica inflamatoria de los pulmones, la cual ocasiona una obstrucción irreversible del flujo posterior a la administración de broncodilatador.</p> <p>Definición operacional: Se obtuvieron los datos del</p>

	<p>expediente clínico</p> <p>Tipo de variable: Cualitativa, dicotómica</p> <p>Unidades de medición: EPOC/ No EPOC</p>
ERC (Enfermedad Renal Crónica)	<p>Definición conceptual: Pacientes que cuentan con antecedente de enfermedad renal crónica, definida como una tasa de filtración glomerular menor a 60ml//min/1.72m2sc</p> <p>Definición operacional: Se obtuvieron los datos del expediente clínico</p> <p>Tipo de variable: Cualitativa, dicotómica</p> <p>Unidades de medición: Enfermo renal crónico/ No enfermo renal crónico.</p>
Enfermedad del tejido conectivo	<p>Definición conceptual: Pacientes que cuentan con antecedente de trastornos del tejido conectivo, como LES (lupus eritematoso sistémico), AR (artritis reumatoide) o esclerodermia</p> <p>Definición operacional: Se obtuvieron los datos del expediente clínico</p> <p>Tipo de variable: Cualitativa, dicotómica</p> <p>Unidades de medición: Antecedente de enfermedad por tejido conectivo/ Sin antecedente de enfermedad del tejido conectivo</p>
Patología hepática	<p>Definición conceptual: Pacientes que cuentan con antecedente de daño hepático crónico.</p> <p>Definición operacional: Se obtuvieron los datos del expediente clínico</p> <p>Tipo de variable: Cualitativa, dicotómica</p> <p>Unidades de medición: Antecedente de daño hepático/ Sin antecedente de daño hepático.</p>
Enfermedad cerebrovascular	<p>Definición conceptual: Pacientes que cuentan con antecedente de evento cerebral vascular o ataque isquémico transitorio</p>

	<p>Definición operacional: Se obtuvieron los datos del expediente clínico</p> <p>Tipo de variable: Cualitativa, dicotómica</p> <p>Unidades de medición: Antecedente de EVC/ Sin antecedente de EVC</p>
--	---

Tabla 4 Variables

Análisis estadístico

- **Recolección de los datos**

Los datos fueron recolectados en una base de datos de Excel, con las características clínicas relevantes para la descripción de los casos. Para el análisis estadístico, se empleó el paquete estadístico SPSS versión 25.0; para las correlaciones se utilizó SAS University Edition V 9.4 (SAS Institute, North Carolina).

- **Análisis descriptivo**

Se realizó un análisis descriptivo para determinar las características clínicas y demográficas de los pacientes del estudio. Las variables cualitativas serán mostradas como frecuencias y proporciones. Asimismo, se analizó la distribución de las variables cuantitativas, evaluando la asimetría y curtosis con un punto crítico de ± 0.5 y de ± 1 , respectivamente. Además, se empleó la prueba de Kolmogorov Smirnov para determinar normalidad; considerándose como normal si la significancia de la prueba fuera mayor a 0.05. Aquellas variables con distribución normal serán presentadas a través de la media y desviación estándar. Las variables con libre distribución se presentarán como mediana y rango intercuartil (25-75).

Se realizó un análisis de Kruskal-Wallis y una correlación de Spearman para las siguientes variables: CURB 65, PCR, PCT, días de estancia intrahospitalaria y mortalidad intrahospitalaria.

Análisis bivariado

Seguidamente, se analizó la asociación bivariada entre el índice neutrófilo linfocito con el punto de corte establecido y una mayor severidad a través de una

prueba de χ^2 de Pearson y su respectivo O.R. con intervalo de confianza al 95%.

- **Análisis multivariable**

Se analizó la asociación entre el índice neutrófilo linfocito con χ^2 de Spearman con el punto de corte establecido y una mayor severidad ajustada por las variables del estado basal a través de una prueba de regresión logística múltiple, con su intervalo de confianza al 95%.

Aspectos éticos Se respetarán los lineamientos de protección de datos personales y anonimato de los pacientes involucrados.

Factibilidad del estudio Se trata de un estudio retrospectivo sin intervención directa en el paciente.

Conflicto de intereses Los autores no tienen conflicto de interés que declarar.

Resultados

De los 211 pacientes con NAC, 54% eran de sexo masculino; la mediana de edad en el grupo de INL menor de 10 fue de 73 (53-81) y en el grupo de INL mayor a 10 fue de 76 (70-86).

Las características demográficas y las comorbilidades de los pacientes se encuentran en la tabla 5. Se observó que 54% de los pacientes fumaban, 45% de los pacientes tenían hipertensión arterial y 18% de los pacientes tenían diabetes mellitus tipo 2. La mayoría de las características de la población fueron similares en ambos grupos, excepto por los pacientes con EPOC y enfermedad del tejido conectivo ($p < 0.005$).

		Valor de P
Sexo masculino	113 (54%)	.38
Tabaquismo	114 (54%)	.21
Comorbilidades		
DMII	38 (18%)	.19
HAS	97 (45%)	.21
Falla cardiaca	30 (14%)	.23
IAM	30 (14%)	
Asma	6 (2.8%)	.89
EPOC	41 (19%)	.043
ERC	21 (9.9%)	.81
Enfermedad de tejido conectivo	20 (9.4%)	.93
Patología hepática	5 (2.3%)	.89
Demencia	7 (3.3%)	.12
EVC	12 (5.6%)	.27
Hemiplejia	2 (.94%)	.34

Tabla 5 Características de la población

El 16% de las neumonías fueron de origen viral, el 9.4% de origen bacteriano y en el 73% de los casos no se presentó un aislamiento microbiológico.

El 22% de los pacientes presentó una neumonía grave, la cual requirió ingreso a una unidad de cuidados intensivos y de estos 6.6% requirió ventilación mecánica invasiva y el 1.8% ventilación mecánica no invasiva. El 3.3% requirió aminas vaso vasopresoras para poder mantener adecuadas presiones medias (Tabla 6)

ETIOLOGIA	
Viral	35 (16%)
Bacterianas	20 (9.4%)
Sin aislamiento microbiológico	156 (73%)
COMPLIACIONES	
Ingreso a UTI	22 (10%)
VMNI	14 (6.6)
VMI	4 (1.8%)
Requerimiento de aminos	7 (3.3%)

Tabla 6 Características del episodio.

En cuanto a la distribución por valor de corte de INL, el 69% de los pacientes tenían un INL menor a 10, dentro de este grupo 51% de los pacientes eran del sexo masculino, 51% eran fumadores, 43% tenían hipertensión arterial, 19% tenían diabetes y 12% falla cardíaca.

Dentro del grupo de pacientes con INL mayor a 10, 58% de los pacientes eran de sexo masculino, 60% de los pacientes tenían tabaquismo positivo, el 27% de los pacientes presentaban EPOC; en comparación del 15% en el grupo de INL menor a 10, 52% de los pacientes presentaban hipertensión arterial, 15% diabetes mellitus y 18% falla cardíaca. (Tabla 7).

	Pacientes con INL menor de 10 146px (69%)	Pacientes con INL mayor de 10 65 px (30.8%)	Valor de P
Media de edad	73 (53-81)	76 (70-86)	
Sexo masculino	75 (51%)	38 (58%)	.38
Tabaquismo	75 (51%)	39 (60%)	.21
DMII	28 (19%)	10 (15%)	.19
HAS	63 (43%)	34 (52%)	.21
Falla cardiaca	18 (12%)	12 (18%)	.23
EPOC	23 (15%)	18 (27%)	.043
Asma	4 (2.7%)	2 (3%)	.89
IAM	18 (12%)	12 (18%)	.
ERC	15 (10%)	6 (9.2%)	.81
Enfermedad de tejido conectivo	14 (9.5%)	6 (9.2%)	.93
Patologia hepatica	5 (4%)	0	.89
Demencia	3 (2%)	4 (6.1%)	.12
EVC	10 (6.8%)	2 (3%)	.27
Hemiplejia	2 (1.3%)	0	.34

Tabla 7

	Pacientes con INL menor de 10 146px (69%)	Pacientes con INL mayor de 10 65 px (30.8%)
INL	5.29 (3.5-7)	23.13 (12.6-24)
PCR	9.8 (\pm 9.3)	14.7 (\pm 11.34)
PCT	2.2 (\pm 8)	7.16 (\pm 2.4)
CURB 65 0-2	116	51
CURB 65 3-4	30	14

Tabla 8

La mediana de INL fue de 5.2 (3.5-7) en el grupo de INL menor a 10 y de 17.1 (12.6-24) en el grupo de INL mayor de 10. La media de PCR en el grupo de INL mayor a 10 fue de 14.7 (\pm 11.34) en comparación al grupo con INL menor a 10,

donde se encontró una media de 9.8 (± 9.3) . La PCT fue de 2.2 (± 8) en el grupo de INL menor de 10 y de 7.16 (± 2.4) en el grupo mayor de 10.

Se realizó correlación de Spearman para comparar el INL sin valor de corte como variable continua contra el CURB 65, PCR, PCT, días de estancia intrahospitalaria y mortalidad intrahospitalaria. En cuanto al CURB 65 se evidencio una correlación de 0.12 con una $p= 0.06$ ($p=0.0025$).

Se comparó el INL y PCR a través de lo que se detectó una correlación de 0.28 ($p=0.001$), mientras que la correlación entre INL y la PCT fue de 0.35 ($p=0.001$). Entre el INL y los días de estancia intrahospitalaria se obtuvo una correlación de 0.28 ($p=0.001$). La correlación entre el INL y la mortalidad fue de -0.02 ($p=0.7$)

Posteriormente se realizó una χ^2 de Pearson para valorar la asociación entre el INL mayor de 10 y un CURB 65 mayor o igual a 3. Sin embargo, no se encontró una relación significativa con un O5 de 1.05, con una $p= 0.88$, con un IC de 95 (515-2.15).

Se realizó una regresión logística en el análisis multivariado se obtuvo un OR para INL de 0.58 con un IC de 95% (0.250- 1.38). con variables de ajuste como edad, sexo femenino, diabetes mellitus, hipertensión arterial, EPOC e insuficiencia cardiaca.

Discusión

El índice neutrófilo/linfocito se ha empezado a utilizar nuevamente como marcador de severidad en distintas patologías, varios estudios pequeños han evidenciado que un mayor INL se correlaciona con cuadros más severos de neumonía adquirida en la comunidad. (18,19)

En este estudio se valoraron 211 pacientes a su llegada a la sala de urgencias o a hospitalización con neumonía adquirida en la comunidad, se analizó la relación entre el INL y la severidad de la neumonía adquirida en la comunidad tomando

en cuenta en particular la escala de CURB 65, donde no se detectó una correlación, con una significancia importante.

No se evidenció una correlación entre el INL y otros marcadores de severidad o mal pronóstico, como lo son la PCR, PCT, los días de estancia intrahospitalaria y la mortalidad intrahospitalaria. En relación con el INL y la mortalidad se observa una correlación inversa.

La variable que más se relaciono con un INL mayor de 10 fue el EPOC, seguido de la demencia. En un estudio de “Gunay y cols et al” se detectó que el INL era más elevado en pacientes con EPOC en comparación con pacientes sanos de la misma edad, y que pacientes con exacerbaciones presentaban un INL aún más elevado en comparación a los pacientes con EPOC estable (23). Otras de las variables que se correlacionan con el INL mayor de 10 fueron la presencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo, insuficiencia cardiaca y antecedentes de infarto agudo al miocardio.

No se comparó el INL con otras escalas utilizadas y más validadas para mortalidad y complicaciones como lo son el PSI y el SMART-COP. Dentro de estas escalas se ha visto que PSI es la mas sensible para determinar que pacientes requieren ingreso a terapia intensiva (14), sin embargo el más utilizado es el CURB 65 por su facilidad de empleo, por lo que sería conveniente realizar más estudios con estas variables.

De “Cornelis y cols et al” reportaron una correlación entre el INL y la severidad de la neumonía adquirida en la comunidad utilizando el CURB 65, pero enfatizan la necesidad de comparar este INL con el PSI. (19) En México “Che-Morales y col et al” realizaron un estudio en el Instituto Mexicano del Seguro Social en el que se comparó el INL y el PSI en 94 pacientes y se evidenció una relación entre un INL mayor de 7.2 y la severidad de la neumonía calculada por PSI.

A pesar de la necesidad de buscar marcadores de severidad de la NAC el juicio clínico continúa siendo esencial para la toma de decisiones, el uso de estos marcadores debe de ser un complemento del juicio clínico.

Este estudio presenta varias limitaciones ya que es un estudio retrospectivo, observacional, en una cohorte en el tiempo. Los pacientes se obtuvieron únicamente de un centro hospitalario y solamente se tomaron pacientes que fueron hospitalizados.

En este estudio no se identificó el agente causal en un gran número de pacientes, lo que también podría tener un impacto en los resultados, ya que en un estudio en el que se analizaron 395 paciente se evidenció que el agente más frecuentemente hallado fue *S. Pnuemoniae* y que estos pacientes eran los que presentaban un INL más elevado en comparación con otras etiologías. (19)

Conclusión

En este estudio no se confirmó una relación entre el INL y la severidad de la neumonía adquirida en la comunidad, se recomienda realizar más estudios, ya que la muestra fue pequeña y no se comparó esta relación con otras escalas previamente validadas para NAC.

Referencias

1. Elena Prina, Otavio T Ranzani, Antoni Torres. Community-acquired pneumonia. *Lancet*. 2015. Volumen 386. (pag 1097-1108)
2. Ting Yang, Chun Wan, Hao Wang, Jiangyue Qin, Lei Chen, Yongchun Shen and Fuqiang Wen. The prognostic and risk-stratified value of neutrophil–lymphocyte count ratio in Chinese patients with community-acquired pneumonia. 2017. *European Journal of Inflammation*, Vol. 15(1) 22–27
3. Shebl E, Gulick PG. Nosocomial Pneumonia. [Updated 2020 Jun 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535441/>
4. M. Musher, Marcos I. Restrepo, and Cynthia G. Whitney; Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia . 2019. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* Volume 200 Number 7, (Pag 45-67)
5. Long, L., Zhao, H. T., Zhang, Z. Y., Wang, G. Y., & Zhao, H. L. (2017). Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: A meta-analysis. *Medicine*, 96(3), e5713. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005713>
6. M. Falguera* y M.F. Ramírez. (01-05-2015). Neumonía adquirida en la comunidad . *Elvesier*, 215, 458-467.
7. Finley, C., Clifton, J., Fitzgerald, J. M., & Yee, J. (2008). Empyema: an increasing concern in Canada. *Canadian respiratory journal*, 15(2), 85–89. <https://doi.org/10.1155/2008/975312>
8. Ramirez JA, Wiemken TL, Peyrani P, et al. Adults Hospitalized With Pneumonia in the United States: Incidence, Epidemiology, and Mortality. *Clin Infect Dis*. 2017;65(11):1806-1812. doi:10.1093/cid/cix647

9. Torres, A., Blasi, F., Dartois, N., & Akova, M. (2015). Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax*, *70*(10), 984–989. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-206780>
10. Adam L Sharp, Jason P Jones. (23- apr 2016). CURB 65 performance among admitted an discharged Emergency Department Patients With Comunnity acquired Pneumonia. *Academic Emergency Medicine*, *23*, 400-406.
11. Capelastegui A, Espana PP, Quintana JM, et al. Validation of a predictive rule for the management of community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006; *27*:151–7
12. Graeme J,K, Charles K, et al, The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cáncer, *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2013;*88* :218-230
13. de Jager CPC, Wever PC, Gemen EFA, Kusters R, van Gageldonk-Lafeber ABⁱ, et al. (2012) The Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *PLoS ONE* *7*(10): e46561. doi:10.1371/journal.pone.0046561
14. Akilli NB, Yortanlı M, Mutlu H, et al. Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: short- and long-term outcomes. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2014 Dec;*32*(12):1476-1480. DOI: 10.1016/j.ajem.2014.09.001
15. Patrice Forget, Céline Khalifa, Jean-Philippe Defour, Dominique Latinne, Marie-Cécile Van Pel, Marc De Kock. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio?. *BMC Research Notes*; 2017; volumen 10 (pag 1-4)
16. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. [Article in English, Slovak] *Bratisl Lek Listy*. 2001(102):5–14.

17. Roser Terradas^{1,2*}, Santiago Grau^{3,4}, Jordi Blanch. (2012). Eosinophil Count and Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio as Prognostic Markers in Patients with Bacteremia: A Retrospective Cohort Study. may 2020 , de Plos One Sitio web: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0042860>
18. Jesus F. Bermejo-Martin a, Catia Cilloniz b,¹, Raul Mendez. (2017). Lymphopenic Community Acquired Pneumonia (L-CAP), an Immunological Phenotype Associated with Higher Risk of Mortality. may 2020, de Elvieser Sitio web: [https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964\(17\)30377-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(17)30377-8/fulltext)
19. Cornelis P. C. de Jager^{1*}, Peter C. Wever², Eugenie F. A. Gemen³, Ron Kusters³, Arianne B. van Gageldonk-Lafeber⁴, Tom van der Poll⁵, Robert J. F. Laheij^{1,6}. (2012). The Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in Patients with Community-Acquired Pneumonia. 3 enero 2020, de plos one Sitio web: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23049706/>
20. Ting Yang, Chun Wan, Hao Wang, Jiangyue Qin, Lei Chen, Yongchun Shen and Fuqiang Wen. The prognostic and risk-stratified value of neutrophil–lymphocyte count ratio in Chinese patients with community-acquired pneumonia. 2017. European Journal of Inflammation, Vol. 15(1) 22–27
21. Che-Morales, Cortes Telles. Índice neutrófilo/linfocito como biomarcador serico asociado con neumonía adquirida en la comunidad. 2018. Revista medica Instituto Mexicano del Seguro Social, vol 56, 537-543.
22. Curbelo J, Rajas O, Arnalich B, Galvan-Roman, Luquero-Bueno. Estudio del porcentaje de neutrófilos y el cociente de neutrófilos-linfocitos como marcadores pronósticos en pacientes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad. 2019. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Vol 55, pag 427-477

23. Günay E, Sarınç Ulaşlı S, Akar O, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective study. *Inflammation*. 2014;37(2):374-380. doi:10.1007/s10753-013-9749-1
