

CDMX

CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
MEDICINA INTERNA

"INDICE NEUTROFILO LINFOCITO COMO PREDICTOR DE MORBIMORTALIDAD EN NEUMONIA
POR INFLUENZA"

CODIGO DE REGISTRO 2080101616

TRABAJO DE INVESTIGACION CLÍNICA

PRESENTADO POR:
LAURA ELENA ZAMORA CERVANTES

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

DIRECTOR(ES) DE TESIS: DRA. ELIZABETH MENDOZA PORTILLO, DR. JOSE
JUAN LOZANO NUEVO, DR. DANIEL RABINDRANATH BENITEZ, DR. ALBERTO
FRANCISCO RUBIO GUERRA



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.

CDMX
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MEXICO
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
MEDICINA INTERNA

"ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO COMO PREDICTOR DE MORBIMORTALIDAD EN NEUMONÍA
POR INFLUENZA"

CÓDIGO DE REGISTRO 2080101616

TRABAJO DE INVESTIGACION CLÍNICA

PRESENTADO POR:
LAURA ELENA ZAMORA CERVANTES

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

DIRECTOR(ES) DE TESIS: DRA. ELIZABETH MENDOZA PORTILLO, DR. JOSÉ
JUAN LOZANO NUEVO, DR. DANIEL RABINDRANATH BENITEZ, DR. ALBERTO
FRANCISCO RUBIO GUERRA

- 2019 -

Índice neutrófilo linfocito como predictor de morbimortalidad en neumonía por influenza

Autor: Laura Elena Zamora Cervantes



Vo. Bo.

Dr. José Juan Lozano Nuevo

Profesor Titular del Curso de
Especialización en Medicina Interna

Vo. Bo.

Dr. Federico Miguel Lázcano Ramírez

Director de Educación e Investigación



SECRETARIA DE SALUD

SEDESA

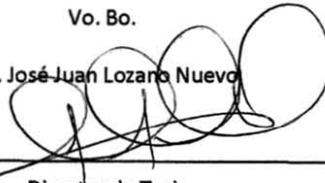
CIUDAD DE MÉXICO

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN

E INVESTIGACIÓN

Vo. Bo.

Dr. José Juan Lozano Nuevo



Director de Tesis

Profesor titular del curso de especialización de Medicina Interna sede Hospital General Ticomán

Vo. Bo.

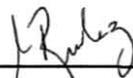
Dra. Elizabeth Mendoza Portillo

Asesor de Tesis

Profesor adjunto del curso de especialización de Medicina Interna sede Hospital General Ticomán

Vo. Bo.

Dr. Daniel Rabindranath Benitez



Asesor de Tesis

Profesor adjunto del curso de especialización de Medicina Interna sede Hospital General Ticomán

Vo. Bo.

Dr. Alberto Francisco Rubio Guerra



Asesor de Tesis

Profesor adjunto del curso de especialización de Medicina Interna sede Hospital General Ticomán

Agradecimientos

A mis padres, porque gracias a su amor, enseñanzas y consejos he llegado a ser la persona de hoy con capacidad para lograr lo que me he propuesto, porque día a día, tras desveladas y sacrificios, sentí su apoyo y orgullo. Este logro es suyo, que es sólo uno de los escalones para alcanzar mis sueños, porque ustedes me han enseñado que se puede conseguir lo que sea estando rodeado de tu familia.

A mi hermana (mi Manigüis), que ha estado todo el tiempo escuchando mis problemas, mis pesares, pero sobre todo alentando mis logros, acompañándome con risas y con su hermosa forma de ser, enseñándome a ser mejor persona.

A toda mi familia (mis tíos, mis primos, mis abuelos y los que han partido), si estoy viviendo ahora este momento es gracias a que me he sentido amada y apoyada, son parte fundamental de mí.

A mis amigos (Ara, Ivonne, Marco, Adolfo, Verdi, Ale, Iván), ustedes han sido mis cómplices, me han alentado en cada paso y sé que continuaremos juntos el camino.

A mis hermanitos (Dany, Naye y César), quienes me vieron en los peores momentos, pero gracias a ustedes viví los mejores, reímos, aprendimos, ¡son parte de mi familia y lo logramos!

A mis maestros, quienes se han interesado por crear médicos y personas excelentes, retándonos, alentándonos para superarnos y me han enseñado a sentir orgullo por nuestra casa.

Índice

Introducción	1
Planteamiento del problema	13
Pregunta de investigación	14
Justificación	15
Hipótesis	17
Objetivos	18
Material y métodos	19
Resultados	26
Discusión	31
Conclusiones	35
Recomendaciones	36
Bibliografía	39

ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO COMO PREDICTOR DE MORBIMORTALIDAD EN NEUMONÍA POR INFLUENZA

RESUMEN

Antecedentes

Algunos biomarcadores utilizados en neumonía no son accesibles por su elevado costo. El índice neutrófilo/linfocito (INL) es fácilmente calculable, aunque ya valorado como predictor en otras patologías, no se ha estudiado en pacientes con neumonía tipo influenza. El objetivo del estudio es comprobar que predice la mortalidad en pacientes con neumonía tipo influenza.

Material y métodos

Estudio de casos y controles, 69 pacientes con neumonía por influenza que desarrollaron neumonía aguda grave. Se calculó APACHE II, SMART COP e INL. Se determinó supervivencia mediante Kaplan y Meier, para la asociación entre INL con mortalidad, APACHE II, SMART COP y comorbilidades se usó Chi cuadrada (X^2), U de Mann-Whitney y razón de momios (RM), así como correlación entre APACHE II, SMART COP e INL.

Resultados

Mediante U de Mann-Whitney se obtuvo asociación de 169.500 ($p= 0.013$; IC_{95} 0.000 a 0.043) para APACHE II, de 521.500 ($p= 0.356$; IC_{95} 0.183 a 0.397) para SMART COP con el INL. RM entre el INL y mortalidad de 0.174 ($p=0.533$; IC_{95} 0.274 a 2.08). Asociación significativa entre INL con componentes del síndrome metabólico en pacientes vivos. No hubo diferencia en la supervivencia entre INL mayor o menor de 7. Correlación positiva entre APACHE II e INL de 0.4295 ($p= 0.0002$; IC_{95} 0.09 a 0.55).

Conclusiones

Existe asociación entre INL y síndrome metabólico en pacientes vivos, así como con APACHE II con correlación positiva. No hay asociación entre INL y mortalidad. El punto de corte del INL se desplazó 4 puntos comparado con otras poblaciones.

Palabras clave: índice neutrófilo linfocito, neumonía por influenza, síndrome metabólico, APACHE II, SMART COP.

ÍNDICE NEUTRÓFILO LINFOCITO COMO PREDICTOR DE MORBIMORTALIDAD EN NEUMONÍA POR INFLUENZA

Introducción

La neumonía, infección del parénquima pulmonar, es una de las principales causas de ingreso hospitalario y de mortalidad, reportándose cifras de 143 632 casos, con incidencia en México de 131.51 por cada 100 000 habitantes en el 2011,¹ ocupando la décima causa de enfermedades transmisibles y la séptima causa de muerte para el 2014.² A pesar de contar con mayor conocimiento sobre la etiología, los factores de riesgo, la fisiopatología y pronóstico estimado mediante escalas o biomarcadores encaminados en la detección precoz de infección, esto no ha sido suficiente para combatir con la morbilidad, requiriendo ventilación mecánica, soporte hemodinámico o desarrollo de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda e ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos.

Algunos biomarcadores como la procalcitonina aunque tienen una sensibilidad y especificidad conveniente, por su elevado costo no los hace accesibles para todos los medios hospitalarios. El índice neutrófilo/linfocito es un biomarcador accesible y fácilmente calculable por medio de una biometría hemática, cuyo uso ha sido valorado como predictor de mal pronóstico en otras patologías pero no así en neumonía. Dada la evolución en alrededor del 76% de la infección por influenza a neumonía aguda grave, según cifras registradas en el brote del 2011 en nuestro país,³ esta investigación intenta demostrar la

relevancia del índice neutrófilo/ linfocito (INL) como marcador de morbimortalidad en los pacientes con este tipo de neumonía.

Marco teórico

El conocimiento sobre la respuesta inmunológica y molecular durante la sepsis ha progresado desde el modelo inicial de hiperinflamación creado entre 1980 a 1990, conocido como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, ya que aunque la liberación de mediadores proinflamatorios son piedra angular de la sepsis, tales como citocinas, interleucinas, interferón y factor de necrosis tumoral, que promueven reclutamiento de leucocitos, coagulación y muerte celular, se ha observado que a pesar de la orientación terapéutica para atenuar estos mediadores, persiste una elevada mortalidad en estos pacientes. Roger Bone encontró pacientes con citocinas antiinflamatorias y muerte celular, que tenían un pronóstico similar a aquellos con predominio de citocinas proinflamatorias; por lo que se acuñó el concepto denominado síndrome de respuesta compensatoria antiinflamatoria (CARS).⁴ Gomez et al. en 2014 demostraron que ambos procesos son dependientes del otro en el curso de la sepsis,⁵ tal como se menciona en la nueva definición de sepsis (respuesta anómala de la homeostasis con disfunción orgánica a consecuencia de factores tanto de un patógeno como del hospedero) eliminándose los criterios de respuesta inflamatoria sistémica con un solo componente, reconociendo en conjunto a dicha respuesta inflamatoria temprana, seguida de la respuesta antiinflamatoria con vías no inmunológicas como las cardiovasculares, neurológicas, hormonales, metabólicas y de coagulación.⁶

Durante la respuesta compensatoria antiinflamatoria se ha observado incremento de interleucinas (IL): IL-4, IL-6, IL-10 y 13, antagonistas de IL-1, caspasas y proteínas de superficie inhibitoras, lo que favorece la disminución de citocinas inflamatorias y su quimiotaxis, además de favorecer la apoptosis de linfocitos así como la respuesta alterada de los mismos.

Existe una destrucción de linfocitos cuya causa se piensa es debido a caspasas, ya que posterior a la administración de inhibidores de caspasas mejora la supervivencia de pacientes con sepsis; ⁷esto se explica por el incremento en la expresión de las moléculas pro apoptosis en los linfocitos que activa caspasas, iniciando la señalización intranuclear para apoptosis y la cascada de amplificación para auto activación de caspasas,⁸ aunque el mecanismo no están aún del todo claro.

La apoptosis se ha observado en diversas poblaciones de linfocitos T (LT) como CD4+, CD8+ y en la célula presentadora de antígeno HLA-DR (antígeno leucocitario humano DR) presentes en el bazo de individuos con sepsis.⁹ Así mismo se encuentra alteración en los LT CD4, de tres formas: 1) alteración en el fenotipo y función, 2) en la diversidad y 3) en la alteración de LT reguladores, lo que lleva a que los pacientes con sepsis desarrollen linfopenia.

La disminución en la producción de citocinas característica en este tipo de respuesta reduce la producción de linfocitos, ya que por medio de IL-12 e

interferón gamma se promueve la diferenciación de los linfocitos CD4, así como por el cambio en los factores de transcripción epigenéticos mediante el incremento de proteínas inhibitoras de superficie TRAIL, PD-1 y BTLA que inhiben la respuesta de los linfocitos Th1 Y 2.¹⁰

Posterior a la linfopenia inducida por tales mecanismos no es posible la diferenciación del resto de linfocitos CD4, ya que se encuentra disminución de la IL-7 (en condiciones normales promueve la diferenciación de éstos en el timo y bazo), por lo que la activación de linfocitos CD8 y la diferenciación de linfocitos B primarios a linfocitos de memoria, se lleva a cabo por vía periférica mediante receptores de membrana tipo Toll a través del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II específico para cada péptido de membrana, con el fin de conservar la homeostasis nativa. Este proceso se encuentra normalmente en ancianos, sin embargo, en el contexto de un paciente con sepsis dicha diferenciación es insuficiente, llevando a los clones que ya son pocos a ser además ineficientes.¹¹ La linfopenia resultante se asocia con mortalidad,¹² puesto que la destrucción masiva de las células del sistema inmune impide una respuesta efectiva contra el insulto primario y además favorece la aparición de infecciones secundarias.

La linfopenia es un biomarcador poco usual, definida como una cuenta de linfocitos menores de $1.5 \text{ células}/\mu\text{L} \times 10^3$ aunque puede variar de acuerdo con sexo y edad, ¹³ que puede observarse desde etapas iniciales de la sepsis, mantenerse hasta por 28 días¹⁴ y asociarse con mortalidad. Estudios como el de

De Jager et al. en 2010 donde realizaron un estudio de casos y controles con 92 pacientes encontrando un área bajo la curva de 0.73 (intervalo de confianza al 95% de 0.66 a 0.80) para linfopenia en pacientes con bacteriemia posoperados, han demostrado que predice la sepsis mejor que los marcadores convencionales ya que representa inmunosupresión persistente.¹⁵ Otro estudio en 2014 por Drewry A, et al. comparó la linfopenia entre pacientes sobrevivientes y fallecidos con sepsis; un total de 335 fueron estudiados, encontrando que a pesar de que en ambos grupos existía linfopenia al momento del diagnóstico de sepsis, los linfocitos totales eran mayores en los sobrevivientes al día 4 comparados con los muertos (1.1 contra 0.7 x células/ $\mu\text{L} \times 10^3$ con $p= 0.0001$).¹⁶

Ante la respuesta inmunológica y humoral en la sepsis, se han estudiado biomarcadores, hasta ahora 178, sin embargo, sólo 34 poseen sensibilidad y especificidad mayor al 90%, de los que 9 a 10 son utilizados convencionalmente en la clínica¹⁷. Estos son esenciales, ya que además de orientar la sospecha clínica, ayudan al diagnóstico y pronóstico, debido a que la confirmación microbiológica es tardía o en algunas ocasiones no concluyente. A pesar de que las guías internacionales contra la sepsis sugieren conteo leucocitario, neutrófilos, proteína C reactiva, procalcitonina y algunas citocinas como IL-21, IL-6, IL-8, IL-10 y CD4, se continúa con la búsqueda de un parámetro que sirva como estándar de oro.

Índice neutrófilo/linfocito

Ante una respuesta inflamatoria descontrolada en conjunto con respuesta antiinflamatoria, se ha propuesto el INL como marcador para diferentes padecimientos, iniciado a finales del siglo pasado como predictor en apendicitis¹⁸ y retomado a inicio de los 2000 para predecir la respuesta a tratamiento y mortalidad de pacientes con cáncer (principalmente colonorrectal, de páncreas, renal y mesotelioma)¹⁹ que concomitantemente padecieron enfermedades cardiovasculares. Un metanálisis realizado en el 2014 que comprendió 100 estudios desde el 2012, tomando como punto de corte del INL un valor de 4, encontró un riesgo relativo significativo (1.81) en pacientes con tumores sólidos como mesotelioma, pancreático, renal, colonorrectal, gastroesofágico, pulmonar y hepatocelular²⁰.

También se ha propuesto como marcador inflamatorio para pronóstico en enfermedades cardiovasculares debido a su relación con diabetes mellitus, resistencia a insulina evaluada mediante HOMA-IR (homeostasis model assessment of insuline resistance), la hipertensión arterial, hiperlipidemia y disfunción endotelial mediante cociente albúmina/ creatinina urinaria.^{21 22} En un estudio transversal descriptivo en pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño llevado a cabo por Sousa et al. en 2017 se encontró valor de 2.39 para el INL en los casos severos, que a su vez se ha asociado con inflamación, estrés oxidativo y activación del sistema simpático.²³

Ya que este índice refleja la respuesta inflamatoria se ha retomado como marcador para sepsis, encontrando que éste se presenta incrementado en bacteriemia y que no sólo predice mortalidad con mayor sensibilidad y especificidad que otros marcadores como la cuenta total de leucocitos o neutrófilos, sino que predice la bacteriemia previa a su confirmación.²⁴ Sin embargo, aún no se ha determinado un punto de corte. Los estudios realizados en pacientes con cáncer lo sitúan entre 3 a 5, pero en sepsis o bacteriemia no se ha establecido. Un estudio retrospectivo realizado en Corea en 2015 por Gürol incluyó 1468 pacientes y comparó el INL con valores de procalcitonina, que de acuerdo al resultado de procalcitonina fueron divididos en pacientes sanos, con infección local, sistémica y choque séptico, concluyendo como punto de corte el valor de 5.²⁵

Virus de influenza A H1N1

El virus de influenza A es de suma importancia por su capacidad para infectar humanos y la mortalidad que puede alcanzar, incluso del 80% y cuya complicación más frecuente es la neumonía²⁶ con desarrollo en ocasiones a neumonía grave.²⁷

El virus de influenza A pertenece a la familia de *Orthomyxoviridae* con genoma lineal segmentado de ARN de cadena simple. Los segmentos que componen el genoma del virus de influenza A son la proteína polimerasa (PB1), proteína polimerasa B2 (PB2), proteína polimerasa A (PA), hemaglutinina (HA),

proteína de la nucleocápside (NP), 9 subgrupos neuraminidasa (NA), proteína matriz (M1, M2) y proteínas no estructurales (NS1, NS2) y los antígenos internos (proteínas M1 y NP). De acuerdo a los subtipos de hemaglutinina y neuroaminidasa, que son proteínas de matriz encontradas en su envoltura dentro de la membrana plasmática del hospedero se define su antigenicidad y determinan si un virus es A, B o C.²⁸ La proteína M1 de todos los miembros de cada tipo muestra reactividad cruzada, así como la proteína NP. La proteína NS1 favorece la replicación viral antes de ser detectado por el sistema inmunológico y evita la liberación de citocinas proinflamatorias. La molécula NS2 acelera la producción viral, dado que participa en el transporte de las moléculas virales recién sintetizadas.

Se transmite a través de gotas de saliva, las cuales al ser inhaladas depositan un inóculo en el epitelio de las vías respiratorias, comenzando a replicarse y diseminarse. El periodo infeccioso se debe a la diseminación del virus, un día previo a la sintomatología, con máximo de 24 horas, manteniéndose durante 1 a 2 días. Una vez instaurada la infección causa la descamación de las células ciliadas y las secretoras de moco, la multiplicación viral lleva a lisis de estas células con la liberación de antígenos que inician una respuesta inflamatoria y favorece la colonización de bacterias tales como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* que pueden producir neumonía.²⁹

Virulencia del virus de influenza A H1N1

La virulencia se atribuye a su capacidad de reordenamiento genético, que produce la aparición de nuevas cepas con potencial pandémico.³⁰

Las partículas del virus se unen a ciertos receptores, consistentes en moléculas de ácido siálico ligadas a una molécula de galactosa mediante enlaces de los tipos alfa-2,6 y alfa-2,3. Algo característico es que mientras el virus estacional se une a los receptores alfa-2,6 presentes sobre las células de la parte alta del aparato respiratorio, el virus AH1N1 se liga también a los receptores alfa-2,3 del aparato respiratorio inferior con la consecuente afección de bronquiolos y alveolos, provoca bronquitis necrozante y bronquiolitis, ante la inducción de apoptosis de las células epiteliales, trombosis capilar y de los pequeños vasos, daño de los neumocitos tipo I y tipo II, edema intersticial e infiltrado inflamatorio, con lo que progresa a insuficiencia respiratoria aguda.

La exagerada respuesta inflamatoria en el parénquima pulmonar, con liberación de IL-6, factor de necrosis tumoral alfa, IL- 1 y la enzima óxido nítrico sintetasa, es responsable de la letalidad asociada al virus. Así mismo se ha demostrado por parte de estudios del grupo de Béatrice Riteau, del Instituto Nacional de Investigación Agronómica de Jouy-en-Josas, en Versailles, que distintas cepas de la gripe A desencadenan en las células de los alvéolos la producción de moléculas HLA-G "inmunosubversivas", inhibidoras de las reacciones inmunitarias.³¹

El HLA-G es una molécula clase I no clásica (Ib) del complejo mayor de histocompatibilidad Humano, que adopta siete isoformas, resultado del empalme alternativo de un mismo ARN (ácido ribonucleico) inmaduro, cuatro se encuentran ligadas a la membrana (HLA-G1,-G2, -G3, -G4) y las otras tres formas son solubles (HLA-G5, -G6, -G7), teniendo en común el dominio extracelular a1. Se expresa de forma selectiva en la interfase materno fetal desempeñando un papel crucial en la inducción de un estado de tolerancia del feto por el sistema inmunológico materno. La función está dada por dos mecanismos: 1) inhibe la citólisis de las células Natural Killer (NK) e 2) inhibe a linfocitos T citotóxicos.

El primer mecanismo es mediante la interacción con los receptores inhibitorios de las Natural Killer (KIRs), incluyendo ILT2/LIR1 (presente en células NK, células mielomonocíticas, linfocitos T y B), ILT4/LIR2 (selectivamente expresado en monocitos, macrófagos y células dendríticas), p49 (presente en células NK deciduales) y KIR2DL4 (expresado en NK y linfocitos T) actuando directamente con el HLA-G. Sin embargo, ILT2, ILT4, p49 pueden interactuar con otras moléculas clase I del HLA. La interacción con el receptor CD94/NKG2 del HLA-E (expresado en la superficie de las NK) inhibe la actividad de las NK por regulación negativa de citotoxicidad de las mismas. El segundo mecanismo es por la inhibición de la proliferación de la respuesta de las células T durante la reacción primaria alogénica. Además, la diferenciación de las células T pueden reconocer y unirse al HLA-G, que puede servir como un factor de reconocimiento y activación por las células CD8+, actuando como supresor citotóxico de las células T.³²

Las características estructurales y funcionales del virus, sumado a la respuesta inmune ineficiente en la primoinfección, la hiperrespuesta inflamatoria para eliminar el agente infeccioso y sobreinfecciones, favorecen la severidad de la enfermedad. Estudios realizados a partir de la pandemia del 2009 encontraron como primera complicación de la neumonía al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, el cual se asociaba a ventilación mecánica invasiva y no invasiva, además de presentarse en aquellos pacientes con comorbilidad preexistente.^{25, 33}

Los primeros registros acerca de esta sepa datan de principios de abril de 2009, cuando se registró aumento en los casos de enfermedad pulmonar aguda en pacientes jóvenes previamente sanos en México, identificada posteriormente como infección por virus de influenza A nuevo subtipo H1N1, para mediados de abril se dio la alerta sanitaria por parte de la Secretaría de Salud y se documentaron 5 casos confirmados en Estados Unidos. En abril 27 del mismo año, la Organización Mundial de la Salud (OMS) elevó la alerta de pandemia inminente. Para el primero de junio en el mundo se reportaron 18,785 casos confirmados y 117 muertes en 62 países de todos los continentes, menos África. Ante sospecha de catástrofe, la OMS, los Centros para Control de enfermedades de los Estados Unidos y Canadá proclamaron un decreto y dieron iniciada la vigilancia epidemiológica.³⁴ Los últimos registros sobre influenza confirman 870 casos del 2015 al 2016, 200 de AH1N1, con 34 defunciones, 24 de estas por el tipo A (H1N1). De las defunciones confirmadas cabe destacar que el 79% tenía alguna comorbilidad (diabetes, hipertensión, obesidad, EPOC, insuficiencia renal

crónica, enfermedad cardíaca, inmunosupresión y/o asma).³⁵ Así mismo se encontró en un estudio realizado en la población derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social en 2012 que en los pacientes hospitalizados con el diagnóstico de infección respiratoria aguda por influenza A H1N1, los factores de riesgo para muerte fueron: diabetes (RM = 1.6), inmunosupresión (RM = 2.3); mientras que las mujeres embarazadas tuvieron un efecto protector de muerte (RM = 0.4).³⁶

Planteamiento del problema

El virus de influenza A es de suma importancia para la Salud Pública, dada la capacidad para infectar humanos y la mortalidad que puede alcanzar (hasta del 80%) cuya complicación más frecuente es la neumonía con desarrollo en ocasiones a neumonía grave. A pesar de contar con mayor conocimiento sobre la etiología, los factores de riesgo, la fisiopatología y el pronóstico estimado mediante escalas o biomarcadores encaminados en la detección precoz de infección, no ha sido suficiente para combatir con la morbimortalidad. Algunos biomarcadores como la procalcitonina aunque tienen una sensibilidad y especificidad conveniente, por su elevado costo no los hace accesibles para todos los medios hospitalarios. El INL es un biomarcador accesible y fácilmente calculable por medio de una biometría hemática cuyo uso ha sido valorado como predictor de mal pronóstico en pacientes oncológicos, en daño endotelial y en sepsis, demostrando relación del índice con el tiempo de muerte, sin embargo, su utilidad aún resulta controversial. Esta investigación intenta demostrar la relevancia del INL como marcador de mortalidad en los pacientes con este tipo de neumonía.

Pregunta de investigación

¿El índice neutrófilo/linfocito puede predecir la mortalidad en pacientes con neumonía.

Justificación

Se considera que la neumonía viral es menos severa comparada con las bacterianas, sin embargo, posterior a la pandemia del 2009 asociada a influenza A H1N1 el paradigma cambió, ya que la mayoría de estos pacientes progresaron a SIRA que fue la causa más común de muerte,³⁷ cuyo fundamento fisiopatológico estriba en la inflamación, apoptosis y necrosis que conduce al edema y daño alveolar. El impacto se debió al incremento súbito en la mortalidad de los hombres de edades entre los de 35 a 44 años y en las mujeres con el pico de mortalidad en edad entre 46 a 64 años, es decir, en las edades intermedias de la vida. La tasa de complicaciones, días de estancia intrahospitalaria y mortalidad son elevadas, variando entre 21 y 54%. Por lo que la identificación temprana de pacientes con alto riesgo de complicaciones y muerte es trascendente para iniciar tratamiento oportuno.

Ya se encuentran aprobadas escalas de valoración de severidad para todo paciente con neumonía por parte de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas en conjunto con la Sociedad Americana del Tórax, tales son el PSI (índice de severidad en neumonía), CURB 65, SMART COP o APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation). Sin embargo, para el cálculo de ellas, por ejemplo PSI se utilizan hasta 20 variables, incluyendo datos analíticos y radiológicos, por lo que es preciso identificar un marcador accesible y económico. Ante la respuesta inmunológica en la sepsis, se han estudiado biomarcadores, hasta ahora 178; sin embargo, sólo de 9 a 10 son utilizados convencionalmente.

El INL es un biomarcador accesible como predictor independiente de supervivencia aunque aún no se ha estudiado en pacientes con neumonía tipo influenza.

Hipótesis

H₀= el índice neutrófilo/linfocito no se asocia con la mortalidad en la neumonía por virus de influenza.

H_a= el índice neutrófilo/linfocito se asocia con la mortalidad en la neumonía por virus de influenza.

H₀: $A=B$ **H_a**: $A \neq B$

Objetivos

Objetivo general

Comprobar que el índice neutrófilo/linfocito predice la morbimortalidad en pacientes con neumonía severa por infección tipo influenza.

Objetivos específicos

1. Determinar el índice neutrófilo/linfocito en pacientes con infección por virus de influenza AH1N1 del Hospital General Ticomán y Hospital General Dr. Enrique Cabrera del periodo de 2009 a 2016.
2. Comparar el índice neutrófilo/linfocito entre pacientes con neumonía tipo influenza que fallecieron y los vivos.
3. Comparar el índice neutrófilo/linfocito con escalas de predicción de mortalidad.
4. Determinar un punto de corte para el índice neutrófilo/linfocito como biomarcador en pacientes con neumonía tipo influenza en mexicanos.

Material y métodos

Es un estudio de casos y controles, observacional, analítico, transversal, retrospectivo y retrolectivo, en pacientes con neumonía por influenza que desarrollaron neumonía aguda grave. La recolección de datos se realizó de enero a agosto del 2017 obteniéndose de los expedientes de pacientes del Hospital General Ticomán y Hospital General Dr. Enrique Cabrera de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México previa autorización por comité de ética de cada hospital. A cada paciente previamente confirmando la neumonía por virus de influenza mediante PCR, se le calculará APACHE II, SMART COP, SOFA e índice neutrófilo linfocito.

Criterios de inclusión

1. Pacientes de ambos géneros, mayores de 18 años
2. Pacientes que presenten neumonía aguda grave por virus de influenza
3. Estudios de laboratorio completos

Criterios de no inclusión

1. Reacción en cadena de polimerasa (PCR) negativa

Criterios de exclusión

1. Datos insuficientes.

Variables

VARIABLE/ CATEGORIA	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
Sexo	Control	Característica genotípica del individuo relativas a su papel reproductivo	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
Edad	Control	Tiempo transcurrido desde nacimiento hasta la fecha del estudio	Cuantitativa discontinua	Años cumplidos
Mortalidad	Dependiente	-Pacientes que con criterios clínicos y radiográficos compatibles con neumonía (tos no productiva, disnea, artralgias, mialgias, fiebre, escalofríos, opacidades heterogéneas en radiografía) con PCR positiva para Virus de Influenza tipo A H1N1 que sobrevivieron durante estancia hospitalaria -Pacientes que con criterios clínicos y radiográficos compatibles con neumonía (tos no productiva, disnea, artralgias, mialgias, fiebre, escalofríos, opacidades heterogéneas en radiografía) con PCR positiva para Virus de Influenza tipo A H1N1 que fallecieron en el tiempo transcurrido de estancia hospitalaria	Cualitativa nominal	Vivos Muertos
Índice neutrófilo/ linfocito	Independiente	Cociente entre la cantidad de neutrófilos totales y linfocitos totales al momento de ingreso hospitalario	Cualitativa nominal	Mayor de 7 Menor de 7
APACHE II (Acute Physiology And Cronic Health Evaluation)	Independiente	Escala de valoración de gravedad que utiliza 12 parámetros con variables fisiológicas, la puntuación obtenida por edad y aquella obtenida por enfermedad crónica.	Cualitativa ordinal	0-9 bajo 10-19 moderado 20-29 alto Mayor 30 muy alto
SOFA	Independiente	Acrónimo en inglés de Sequential Organ Failure Assessment que utiliza seis puntuaciones para medir diferentes sistemas críticos del paciente: respiratorio, cardiovascular, hepático, coagulación, renal y neurológico	Cuantitativa discontinua	0 a 24
SMART COP	Independiente	Escala de evaluación de la necesidad de soporte respiratorio intensivo (ventilación mecánica invasiva o no invasiva) o utilización de vasopresores en pacientes con neumonía adquirida de la comunidad	Cualitativa ordinal	0-2 bajo 3-4 moderado 5-6 alto Mayor 6 muy alto
PSI	Independiente	Escala de evaluación para neumonía que considera la edad, presencia de ciertas comorbilidades y elementos clínicos de gravedad y estratifica a los pacientes en 5 grupos de riesgo con porcentajes crecientes de mortalidad según el puntaje obtenido y determina si amerita manejo hospitalario	Cualitativa ordinal	Clase I Clase II Clase III Clase IV Clase V
Comorbilidades	Independiente	Enfermedades crónico degenerativas diagnosticadas previo al internamiento por neumonía tipo influenza	Cualitativa nominal	Diabetes mellitus Hipertensión Insuficiencia cardiaca EPOC Infección por VIH Obesidad

Tamaño de muestra

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 p(1-p)(r+1)}{(d)^2 r}$$

Donde:

$$\alpha = 0.05, Z_{\alpha} = 1.96$$

$$\text{Beta} = 0.20$$

$$d \text{ (valor no nulo de las diferencias en proporciones)} = 0.2 \text{ (20\%)}$$

$$p \text{ (Promedio ponderado entre proporción de casos y controles expuestos)} = 16\%$$

$$r \text{ (razón entre el número de controles y el caso)} = 1$$

Sustituyendo:

$$n = (7.849) (0.16(1-0.16)(1+1))/0.2^2 (1)$$

$$n = \approx 52 \text{ pacientes}$$

Análisis estadístico

En la estadística descriptiva se utilizaron proporciones para variables cualitativas, media, mediana y desviación estándar para las variables cuantitativas. Se determinó supervivencia mediante Kaplan y Meir para la neumonía por influenza. Así mismo estadística univariada para determinar la asociación del INL mayor o menor a 5 y la mortalidad, mortalidad con valor de APACHE II y SMART COP al ingreso, requerimiento de ventilación mecánica, así como la asociación entre comorbilidades y mayor INL, tomando como variable dependiente al INL, por medio de la prueba de Chi cuadrada (χ^2) para las variables cualitativas nominales y U de Mann-Whitney para las cualitativas ordinales. Esta asociación también se evaluó por medio de la RM. Se determinó correlación entre APACHE II, SMART COP y el índice neutrófilo linfocito mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

Todos los cálculos se realizaron manualmente y también por medio del paquete estadístico SPSS edición 20 en español. Un valor de significancia del 95% y poder estadístico de 80%. Investigación sin riesgo ético de acuerdo al Reglamento de la Ley de Salud Artículo 17.

Instrumentos

Figura 1. Índice de severidad en neumonía

Características del paciente	Puntaje
Demográficas	
Edad en años	
Hombres	Nº años
Mujeres	Nº años - 10
Residente de institución	Nº años +10
Comorbilidades	
Neoplasia	+30
Enfermedad hepática	+20
Insuficiencia Cardíaca Congestiva	+10
Enfermedad Cerebro Vascular	+10
Enfermedad Renal	+10
Clínica	
Confusión mental	+20
Frecuencia respiratoria >30/min	+20
Presión sistólica <90 mmHg	+20
Temperatura <35 o >40 °C	+15
Frecuencia cardíaca >125/min	+10
Laboratorio	
Ph <7.35	+30
BUN >30	+20
Sodio <130 meq/l	+20
Glucosa >250 mg/dl	+10
Hematocrito <30%	+10
P02 <60 mmHg u O2Sat <90%	+10
Derrame pleural	+10
Clase	Score
Clase I Riesgo Bajo	<51
Clase II Riesgo Bajo	51-71
Clase III Riesgo Bajo	71-90
Clase IV Riesgo Intermedio	90-130
Clase V Riesgo Alto	>130

Fuente: A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl JMed, 336 (1997), pp. 243-250.

Figura 2. APACHE II (Acute physiology and chronic health evaluation)

APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°c)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
Frec. cardiaca	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
Oxigenación:	> 499	350-499	200-349		< 200				
Si FiO2 ≥ 0.5 (AaDO2)					> 70	61-70		56-60	< 56
Si FiO2 ≤ 0.5 (paO2)									
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Suma de puntos APS									
Total APS									
15 - GCS									
EDAD	Puntuación	ENFERMEDAD CRÓNICA		Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos Edad (C)	Puntos enfermedad previa (D)		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2						
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5						
55 - 64	3								
65 - 74	5								
≥ 75	6								
Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)							PUNTAJE	MORTALIDAD %	
Enfermedad crónica:							0 a 4	4%	
Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático							5 a 9	8%	
Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA)							10 a 14	15%	
Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar							15 a 19	25%	
Renal: diálisis crónica							20 a 24	40%	
Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicas							25 a 29	55%	
							30 a 34	75%	
							Más 34	85%	

Fuente: APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care.1985; 13 (10): 818-829.

Figura 3. SOFA. Sepsis related organ failure assessment

	0	1	2	3	4
Respiratorio: Po2/Fio2	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200	≤ 100
Renal: Creatinina/Diuresis	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 3,4	3,5 - 4,9 < 500 ml/día	≥ 5 < 200 ml/día
Hepático: Bilirrubina	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 5,9	6,0 - 11,9	≥ 12
Cardiovascular PAM o Fármacos	No hipotensión	PAM < 70	Dopa ≤ 5 ó Dobutamina	Dopa > 5 ó NA ≤ 0,1	Dopa > 15 ó NA > 0,1
Hematológico: Plaquetas	> 150.000	≤ 150.000	≤ 100.000	≤ 50.000	≤ 20.000
Neurológico: GCS	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6

Working group on sepsis related problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Crit Care Med. 1998; 26 (11): 1793-800.

Figura 4. Índice de severidad SMART COP.

Utilidad: Evaluación de la necesidad de soporte respiratorio intensivo (ventilación mecánica invasiva o no invasiva) o utilización de vasopresores en pacientes con Neumonía Adquirida de la Comunidad (SMART-COP)

Comorbilidades

S: Tensión arterial Sistólica < 90 mmHg

M: Afectación Multilobar

A: Albúmina < 3,5 g/dl

R: Frecuencia Respiratoria: si Edad <= 50 años : > 25 rpm

R: Frecuencia Respiratoria: si Edad > 50 años : > 30 rpm

T: Taquicardia >= 125 lpm

C: Confusión

O: Oxigenación: si Edad < 50 años : pO2 < 70 mmHg ó SpO2 < 94% ó PaO2/FiO2 < 333

O: Oxigenación: si Edad > 50 años : pO2 < 60 mmHg ó SpO2 < 90% ó PaO2/FiO2 < 250

P: pH arterial < 7,35

Interpretacion

Puntos	Riesgo
0-2	Riesgo bajo de IRVS
3-4	Riesgo moderado de IRVS
5-6	Riesgo alto de IRVS; mortalidad 11% y 18%
>6	Riesgo muy alto de IRVS; mortalidad 33 %

Fuente: Charles et al. Australian Community- Aacquired Pneumonia Study, Collaboration, Grayson ML. SMART- COP. Clin Infect Dis. 2008; 47: 375-384.

Resultados

Se incluyeron 75 pacientes con diagnóstico de neumonía por influenza confirmada mediante PCR, de pacientes del Hospital General Enrique Cabrera, de los que se excluyeron 6 pacientes. Con media de edad de 41.38 (± 14.6) y mediana de 38 (± 14.8), de los que el 45.5% fueron mujeres, 54.7% hombres. Se dividió la población de acuerdo con INL menor o mayor de 7 (mediana), sin diferencia estadística en edad y sexo. (Tabla I)

Se encontró que el 14.7% (11) era portador de diabetes, 13.3% (10) de alguna enfermedad cardiovascular (considerándose hipertensión arterial sistémica, insuficiencia cardíaca congestiva o cardiopatía congénita), el 14.7% (11) era fumador, 4% (3) se encontraban infectados por el virus de inmunodeficiencia humana al internamiento y 57.9% ameritaron ventilación mecánica. En promedio 34.7% (26) de los pacientes fallecieron. Se calculó el APACHE II, donde 14 pacientes (20.3%) resultaron con riesgo de mortalidad bajo, con riesgo moderado 22 (31.9%), con alto 11 (15.9%) y muy alto 1 (1.4%), con un promedio de 14.22 ± 6.89 . El SMART COP resultó con 17 pacientes para riesgo de asistencia mecánica o vasopresores bajo (24.6%), 21 con moderado (30.4%), 24 con alto (34.8%) y 7 riesgo muy alto (10.1%), con promedio de 4.18 ± 2.02 . (Figura 5 y 6) No se calculó SOFA ante falta de variables de acuerdo con el score.

La distribución de los resultados del INL fue no paramétrica, con curtosis de 13.884, asimetría de 3.64, por lo que se tomó el valor de la mediana de 7 (± 11.91345) como corte para nuestra población. Un total de 34 pacientes tuvieron un índice neutrófilo linfocito mayor de 7.

La supervivencia obtenida para la población en general fue de 7 días de acuerdo con la mediana obtenida.

De los pacientes con índice neutrófilo linfocito mayor de 7 se realizó un subgrupo de acuerdo con la presencia de enfermedades previas, concluyendo componentes de síndrome metabólico, con total de 27 pacientes, de los que 8.8% (3) tenían hipertensión arterial sistémica, 5.9% (2) con cardiopatía (insuficiencia cardiaca, cardiopatía congénita o valvulopatía), 14.7% (5) con diabetes, 11.8% (4) eran obesos y el 5% (11) fumaban. (Tabla II)

Tabla I. Tabla demográfica de pacientes incluidos en el estudio.

Variable	INL <7 n=35	%	IC 95%	INL >7 n= 34	%	IC 95%	p
Mujer	15	42.9		18	53.9		0.4
Hombre	20	57.1		16	47.1		0.4
Edad*	38 (14.8)		37.6-44.7	37 (14.4)		19-89	0.5205
INL*	3 (1.67)		1.18-6.85	13.5 (13)		7-75	
*Mediana							
INL (índice neutrófilo linfocito), IC (intervalo de confianza)							

Fuente: elaboración propia con base en estudio.

Figura 5. Riesgo de muerte de acuerdo con APACHE II.



Fuente: elaboración propia con base en estudio.

Figura 6. Riesgo de ameritar ventilación mecánica y/o vasopresor de acuerdo con SMART COP



Fuente: elaboración propia con base en estudio.

Tabla II. Factores de riesgo.

Variable	INL <7 n=35	%	INL >7 n=34	%	p
AMV	15	42.9	25	73.5	0.0104
Choque	8	22.9	13	38.2	0.1682
LRA	8	22.9	11.4	41.2	0.1051
Diabetes	5	14.3	5	14.7	0.96
Obesidad	2	5.7	4	11.8	0.37
HAS	3	8.6	3	8.8	0.9
Cardiopatía*	2	5.7	2	5.9	0.97
Tabaquismo	6	17.1	5	17	0.78

AMV (ventilación mecánica), **LRA** (lesión renal aguda), **HAS** (hipertensión arterial sistémica)

* Insuficiencia cardíaca, cardiopatía congénita, valvulopatía

Fuente: elaboración propia con base en estudio.

Una vez obtenidos los resultados INL en la población estudiada, se realizó una tabla de contingencia con aquellos que fallecieron y los que vivieron. (Tabla III) Así mismo con el grupo de pacientes con síndrome metabólico. (Tabla IV)

Tabla III. Índice neutrófilo linfocito en población total estudiada.

INL	MUERTOS	VIVOS	TOTAL
INL >7	11	23	34
INL <7	13	22	35
	24	45	69

Fuente: elaboración propia con base en estudio.

Tabla IV. Tabla de contingencia 2. Índice neutrófilo linfocito en población con síndrome metabólico.

	ENFERMEDAD PREVIA	SIN ENFERMEDAD	TOTAL
INL >7	4	10	14
INL <7	8	7	15
	12	17	29

Fuente: elaboración propia con base en estudio.

Discusión

Se determinó asociación entre la mortalidad, el valor de APACHE II, de SMART COP, edad y ventilación mecánica mediante U de Mann-Whitney o X^2 respectivamente con valores de 253.5 para APACHE II, con p de 0.04 e Intervalo de confianza al 95% (IC₉₅) de 0.00-0.43, para SMART COP de 521 y p de 0.802 (IC₉₅ 0.669-0.868), para ventilación mecánica 0.817 con valor de p de 0.366 (IC₉₅ 0.027-3.783) y edad 2.179 con p de 0.14 (IC₉₅ 0.901-1.015). (Tabla V) Así mismo, se realizó U de Mann-Whitney para determinar asociación entre la escala de APACHE II, la de SMART COP con el índice neutrófilo linfocito, donde se obtuvo un valor de 169.500, con p= 0.013 (IC₉₅ 0.000-0.043) para APACHE II y para SMART COP de 521.500, con p= 0.356 (IC₉₅ 0.183-0.397).

También se evaluó mediante razón de momios (RM) la asociación entre el INL y mortalidad para determinar si existía riesgo, encontrando una RM de 0.174 (p=0.533, IC₉₅ de 0.274-2). (Tabla VI) En aquellos con síndrome metabólico con RM de 1.83 (p= 1.83 con IC₉₅ 0.26-1.66). (Tabla VII)

Mediante el método Kaplan- Meier se determinó la supervivencia, para los pacientes con INL mayor de 7 fue de 7 días con IC₉₅ 3.62-10.37 y para aquellos con INL menor de 7, de 10 días con IC₉₅ de 5.5- 14.48, sin diferencia significativa entre ellos con p= 0.212. (Figura 7)

Se determinó asociación entre las diferentes comorbilidades componentes de síndrome metabólico y la elevación del INL, obteniendo en los pacientes con obesidad 0.37 ($p=0.7952$), con diabetes 0.96 ($p= 0.0025$), con hipertensión arterial sistémica 0.97 ($p=0.0014$), con enfermedad cardiovascular de 0.976 ($p=0.0009$) y fumadores 0.78 ($p=0.078$). (Tabla VIII)

Finalmente dada la asociación significativa encontrada entre el INL, mortalidad y la escala APACHE II, se realizó coeficiente de correlación de Spearman, encontrando una Rho de Spearman de 0.4295, es decir, sí existe correlación positiva moderada (0.4 a 0.69), con p de 0.0002 e IC₉₅ 0.09 a 0.55 (Figura 8).

Tabla V. Asociación con mortalidad.

VARIABLE	Valor	p	IC 95%
APACHE II	253.5	0.040	0.00-0.43
SMART COP	521	0.802	0.669- 0.868
Ventilación mecánica	0.817	0.366	0.027- 3.783
Edad	2.179	0.14	0.901- 1.015

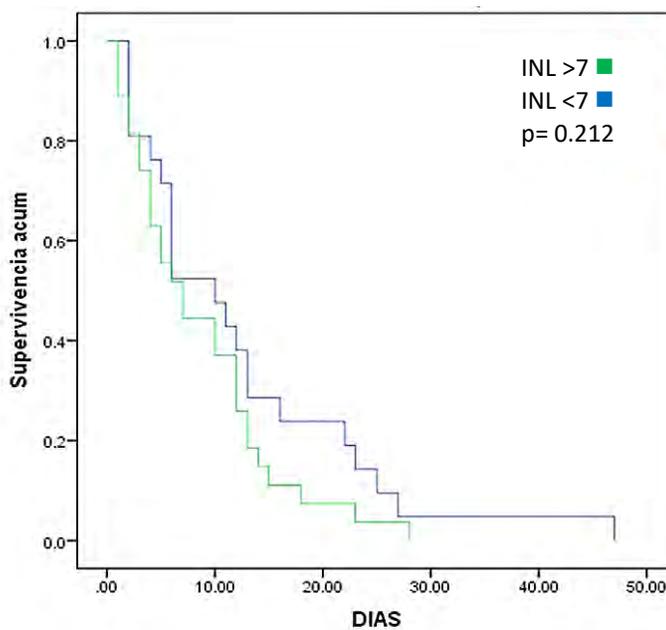
Fuente: elaboración propia con base en estudio.

Tabla VI. Razón de momios de INL para mortalidad

	Valor	p	Intervalo de confianza al 95%	
			Inferior	Superior
RM INL ($\geq 0 \leq 7$)	0.174	0.676	0.435	0.802
N de casos válidos	69			

Fuente: elaboración propia con base en estudio.

Figura 7. Supervivencia de acuerdo con índice neutrófilo linfocito (INL).



Fuente: elaboración propia con base en estudio.

Tabla VII. Razón de momios entre INL/ síndrome metabólico).

Valor	p	Intervalos de confianza	
1.830	0.176	1.66	0.264

Fuente: elaboración propia con base en estudio.

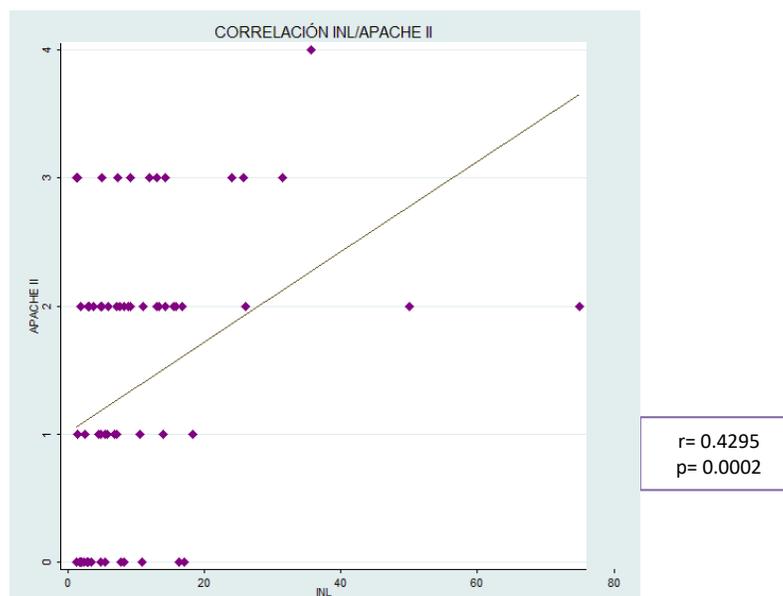
Tabla VIII. Asociación entre síndrome metabólico y aumento del INL

COMORBILIDAD	X ²	p
Obesidad	0.37	0.7952
Diabetes mellitus	0.96	0.0025
Hipertensión arterial	0.97	0.0014
Enfermedad cardiovascular	0.976	0.0009
Tabaquismo	0.78	0.078

X² (Chi cuadrada), INL (índice neutrófilo linfocito)

Fuente: elaboración propia con base en estudio.

Imagen 8. Correlación entre índice neutrófilo linfocito y APACHE II.



Fuente: elaboración propia con base en estudio.

Conclusiones

Existe asociación entre el INL y síndrome metabólico representado con diabetes, hipertensión arterial sistémica y cardiopatía en pacientes vivos, así como con la escala APACHE II.

No hay asociación entre el INL y la mortalidad en pacientes con neumonía tipo influenza. Tampoco se demostró asociación entre el índice y la mortalidad con síndrome metabólico, ni con la escala SMART COP.

En nuestra población el punto de corte se desplazó 4 puntos en relación con lo aceptado para otras poblaciones.

Recomendaciones

El índice neutrófilo linfocito es un parámetro fácilmente obtenido en una biometría hemática, a diferencia de otros marcadores como la procalcitonina, es accesible para la mayoría de las unidades hospitalarias en nuestro país. La utilidad de este índice para predecir la mortalidad en nuestro estudio no fue comprobada, ya que no se encontró asociación con los pacientes que fallecieron infectados por el virus de influenza, ni diferencia en la supervivencia.

Llama la atención que se demostró asociación entre el INL y comorbilidades como diabetes, hipertensión arterial sistémica, insuficiencia cardiaca, obesidad de manera independiente, todos forman parte del síndrome metabólico. Dicha asociación puede deberse a la exacerbación de inflamación crónica en el síndrome metabólico. Dado a que en estudios previos se ha utilizado dicho índice como pronosticador de daño endotelial, al ser una representación del fenómeno proinflamatorio y la respuesta contrarreguladora, podemos hipotetizar que esta es la explicación, aunque no hay estudios que lo relacionen directamente con moléculas de adhesión o moléculas derivadas del sistema fibrinolítico, que son marcadores de disfunción endotelial.

En nuestra población el punto de corte se desplazó 4 puntos en relación con lo aceptado para otras poblaciones. Dicho incremento es representación de la exposición continua a un estado inflamatorio sistémico al que está sometida nuestra población en el síndrome metabólico en donde hay proteínas de fase

aguda circulantes, así como citocinas activas, incluyendo proteína C reactiva, factor de necrosis tumoral alfa e interleucinas, además de infiltración aumentada de macrófagos y linfocitos. Ya se han realizado estudios (Heiss G. et al 2014) donde se encontró mayor prevalencia de síndrome metabólico en hispanos/latinos.³⁸

Entonces ¿por qué difieren los resultados de nuestro estudio?, existen dos posibles hipótesis:

- 1) Tal como se mencionó previamente, las cepas de influenza A desencadenan en las células de los alvéolos la producción de moléculas HLA-G que confiere un estado de inhibición inmunitaria al suprimir la citólisis de las células NK y a los linfocitos T citotóxicos. Esto explicaría la elevada mortalidad de la cepa, tal como lo muestra la supervivencia en toda la población estudiada de nuestro estudio de 7 días, y que el INL no resultara elevado dada la oscilación a favor de sustancias contrarreguladoras de la inflamación.
- 2) El INL está relacionado con infecciones de tipo bacteriana, dada la respuesta inflamatoria para eliminar el agente infeccioso. Lo que podría emplearse para el diagnóstico diferencial en neumonía, permitiría dar tratamiento oportuno en las infecciones virales que evolucionan rápidamente a síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, así mismo evitar el uso inapropiado de antibióticos que predisponen a complicaciones intrahospitalarias como colitis pseudomembranosa y riesgo de resistencia bacteriana. En cualquier caso,

- 3) representa una propuesta para la mejoría en la mortalidad asociada a neumonía y menor costo durante la estancia intrahospitalaria.
- 4) Muchos estudios de la literatura médica reportan un número de pacientes mayor al que analizamos en este estudio, y lejos de lo que pudiera suponerse como ventaja, un número superlativo de pacientes expone a cometer un error alfa, el cual implica aceptar asociaciones con p significativas como un artificio matemático.

Dados los resultados obtenidos en el estudio proponemos estudios de casos y controles para determinar asociación entre marcadores de daño endotelial con el índice neutrófilo linfocito, así como estudios transversales para pruebas diagnósticas y determinar si el índice neutrófilo linfocito puede ser utilizado como marcador de 1) daño endotelial y 2) sepsis asociada a proceso infeccioso bacteriano.

Referencias bibliográficas

- ¹http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/vig_epid_manuales/00_NOM-017_SSA2-2012_para_vig_epidemiologica.pdf.
- ² **INEGI**, estadísticas de mortalidad, 2014.
- ³ Secretaría de Salud. Estadísticas de influenza. Base de datos del **InDRE**. [Consultado 2009 julio 11]. Disponible en: <http://portal.salud.gob.mx/contenidos/noticias/influenza/estadisticas.html>.
- ⁴ Bone, R. C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. **Crit Care Med**. 1996; 24: 1125–1128.
- ⁵ Gomez H, Gonzalez S, Londono J, Hoyos, , Nino, Leon, et al. Immunological characterization of compensatory anti-inflammatory response syndrome in patients with severe sepsis: a longitudinal study. **Crit. Care Med**. 2014; 42: 771–780.
- ⁶ Singer M, Deutschman C, Warren C, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **JAMA**. 2016; 315(8):801-810.
- ⁷ Hotchkiss RS, Chang K, Swanson P, et al. Caspase inhibitors improve survival in sepsis: a critical role of the lymphocyte. **Nat Immunol**. 2000; 1(6): 496-501.
- ⁸ Weber S, Schewe J, Lehmann L, Muller S, Book M, Klaschik, S., Hoefft A., Stuber, F. Induction of Bim and Bid gene expression during accelerated apoptosis in severe sepsis. **Crit. Care**. 2008. 12; R128.
- ⁹ Boomer J, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. **JAMA**. 2011; 306:2594-605.
- ¹⁰ Shubin N, Chung C, Heffernan D., Irwin L, Monaghan S, Ayala A. BTLA expression contributes to septic morbidity and mortality by inducing innate inflammatory cell dysfunction. **J. Leukoc. Biol**. 2012; 92: 593–603.
- ¹¹ Cabrera J, Condotta S, Badovinac B, Griffith T. Impact of sepsis on CD4 T cell immunity. **Journal of Leukocyte Biology**. 2014; 96.
- ¹² Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, Swanson PE. Cell death. **N Engl J Med**. 2009; 361:1570-83.
- ¹³Faramarz N, Wayne W. Atlas of Hemopathology, **Morphology, Immunophenotype, Cytogenetics, and Molecular Approaches** (1ed). Elsevier. 2013. Pp 627-633.
- ¹⁴ Venet F, Davin F, Guignant C, Larue A, Cazalis MA, Darbon R, Allombert C, Mouglin B, Malcus C, Poitevin-Later F, Lepape A, Monneret G. Early assessment of leukocyte alterations at diagnosis of septic shock. **Shock**. 2010; 34(4):358–363.
- ¹⁵ De Jager C, van Wijk P, Mathoera RB, et al. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. **Critical Care**. 2010; 14(5):R192.

-
- ¹⁶ Drewry A, Samra N, Skrupky L, Fuller b, Compton S, Hotchkiss R. Persistent Lymphopenia after Diagnosis of Sepsis Predicts Mortality. **Shock**. 2014 November; 42(5): 383–391.
- ¹⁷ Charalampos P, Vincent L. Sepsis biomarkers: A review. **Crit Care**. 2010; 14 (1): R15.
- ¹⁸ Goodman DA, Goodman CB, Monk JS. Use of the neutrophil: lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis. **The American Surgeon**. 1995, 61(3):257-259.
- ¹⁹ Walsh S, Cook E, Goulder F. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. **J Surg Oncol**. 2005; 91 (3): 181-184.
- ²⁰ Templeton A, McNamara M, Šeruga B, et al. Prognostic Role of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Oxfordjournals**. 2014; 106 (6).
- ²¹ Lou M, Luo P, Tang R, Peng Y, Yu S, Huang W, et al. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. **BMC Endocr Disord**. 2015; 15:9.
- ²² Martínez D, Beltrán A, Beloqui O, Huerta A. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. **Nefro**. 2015; 10: 018.
- ²³ Sousa C. Simao C. et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and obstructive sleep apnea: is there a relationship? **Sleep Breathing Disorders. Sleep Medicine**. 2017; 40 (1): 312.
- ²⁴ Jager C, van Wijk P, Mathoera R, Jongh-Leuvenink J, van der Poll T, Wever P. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. **Critical Care**. 2010; 14:R192.
- ²⁵ Gurol G, Hakki I, Agah H, Riza A, Ozbek A, Koroglu M. Are There Standardized Cutoff Values for Neutrophil-Lymphocyte Ratios in Bacteremia or Sepsis? **Microbiol. Biotechnol**. 2015; 25(4): 521–525.
- ²⁶ Plan Nacional de Preparación y Respuesta ante una Pandemia de Influenza. **Secretaría de Salud (SSA)**. México, 2006.
- ²⁷ Chacon R, Mirza S, Rodriguez D, Paredes, et al. Demographic and clinical characteristics of deaths associated with influenza A (H1N1) pdm09 in Central America and Dominican Republic 2009–2010. **BMC Public Health**. 2015; 15: 734.
- ²⁸ Hunt M, et al. El virus de la influenza (ortomixovirus). **Virología Microbiología e Inmunología on line**. MEDICAL MICROBIOLOGY, PAMB 650/720 FALL 2006.2009.
- ²⁹ Cowling B, Dennis K, Fang V, et al. Aerosol transmission is an important mode of influenza A virus spread. **Nat Commun**. 2013; 4: 1935.
- ³⁰ Neumann G, Kawaoka Y. Transmission of influenza A viruses. **Virology**. 2015; 479-480:234-46.
- ³¹ Le Boudier F, Mandouri Y, Menier C. Un point sur la pathogénicité des virus influenza : rôle des protéases et de la molécule immunosuppressive HLA-G. **Virologie**. 2010; 14 (3): 185-92.

-
- ³² Rincón V, Manrique E. HLA-G: Su importancia inmunológica. **NOVA**. ISSN:1794-2470. 2006; 4 (5):1-116.
- ³³ Lu Bai , Li Gu , Bin Cao, et al. Clinical Features of Pneumonia Caused by 2009 Influenza A (H1N1) Virus in Beijing, China. **CHEST**. 2011; 139 (5).
- ³⁴ Monografía de influenza 2013. Dirección de Información Epidemiológica. **Secretaría de Salud**.
- ³⁵ Actualización de la situación de influenza durante la Temporada 2015-2016. Aviso epidemiológico de influenza. **CONAVE** 2016.
- ³⁶ Chowell G, Echevarría-Zuno S, Viboud C, et al. Epidemiological Characteristics and Underlying Risk Factors for Mortality during the Autumn 2009 Pandemic Wave in Mexico. **Clin Infect Dis**. 2011; 53(10): 985–993.
- ³⁷ Domínguez-Cherit G, Lapinsky SE, Macias AE, et al. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) in Mexico. **JAMA** 2009; 302(17):1880-1887.
- ³⁸ Heiss G, Snyder M. et al. Prevalence of Metabolic Syndrome Among Hispanics/Latinos of Diverse Background: The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. **Diabetes Care**. 2014; 37(8): 2391-239.