



BUAP

BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL DE PUEBLA

“DR. EDUARDO VÁZQUEZ N”

ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO COMO BIOMARCADOR SÉRICO ASOCIADO A MORTALIDAD EN PACIENTES INGRESADOS AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA.

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA

ANA MARCELA MEJIA PANTOJA

COORDINADOR DE INVESTIGACION

DR. JORGE MANUEL RAMIREZ SANCHEZ

ASESOR EXPERTO

DR. CARLOS RAFAEL RUIZ REYES



HEROICA PUEBLA DE ZARAGOZA

FEBRERO 2023



Secretaría
de Salud
Gobierno de Puebla



Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N.
Departamento de Enseñanza e Investigación

FORMATO DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

INSTRUCTIVO: Este formato será elaborado en original y copia, permaneciendo el original en la Jefatura de Enseñanza y la copia en poder del autor. De faltar algunas firmas no podrá imprimirse la investigación.

Por medio de la presente me dirijo al Comité de Investigación del Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N., para informar que autorizo la impresión de Tesis del Protocolo denominado:

ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO COMO BIOMARCADOR SÉRICO ASOCIADO A MORTALIDAD EN PACIENTES INGRESADOS AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA.

Con número de registro:

Del Dra. **Ana Marcela Mejía Pantoja**

Para la obtención del título de la Especialidad de: **Medicina interna**

Fecha: **09 de enero 2023**

Director de Tesis

Dr. Carlos Rafael Ruiz Reyes

Nombre

Firma

Co. Director de Tesis

Dr. Jorge Manuel Ramírez Sánchez

Nombre

Firma

Se autoriza impresión de Tesis

DR. JUAN ALBERTO CARRASCO VILLANUEVA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

FECHA: _____

Agradecimientos

A Dios por permitirme alcanzar esta meta.

A mis padres por ser el apoyo incondicional durante esta etapa de formación, sin ellos no escribiría estas líneas.

A mis profesores por permitirme aprender de los aciertos y también de los errores.

Al hospital general Eduardo Vázquez N. lugar de mi formación.

TABLA DE CONTENIDO

I.	RESUMEN.....	1
II.	ANTECEDENTES	3
	A. ANTECEDENTES GENERALES.	3
	B. ANTECEDENTES ESPECIFICOS	9
III.	JUSTIFICACIÓN	13
IV.	DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	14
V.	HIPÓTESIS	15
VI.	OBJETIVOS	16
	A. OBJETIVO GENERAL:.....	16
	B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	16
VII.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
	A. DISEÑO DEL ESTUDIO:	17
	1.- CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO:	17
	2.- UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL:	17
	B. DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN Y DEL GRUPO CONTROL.....	17
	1.CRITERIOS DE INCLUSIÓN.	17
	2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.	17
	3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	17
	C. ESTRATEGIA DE MUESTREO.....	17
	1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA:.....	18
	2. DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO:	18
	3. TAMAÑO DE LA MUESTRA:	18
	4. MANEJO ESTADISTICO.....	18
	D. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN:	18
	E. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACION.....	21
VIII.	RESULTADOS.....	22
	A. PRESENTACIÓN DE LOS DATOS	22
IX.	DISCUSIÓN	32
X.	CONCLUSIONES.	35
XI.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	36
XII.-	ANEXOS	40
	Formato de recolección de información	40

Abreviaturas, siglas y acrónimos.

DT2: diabetes tipo 2.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ERC: enfermedad renal crónica.

HAS: hipertensión arterial sistémica.

IHC: Insuficiencia hepática crónica.

IMC: índice de masa corporal.

INL: índice neutrófilo linfocito

IPL: índice plaqueta linfocito

Lista de tablas.

Tabla 1. Distribución por comorbilidad de la población estudiada.....	24
Tabla 2. Distribución de muertes por grupo de edad y sexo de la población estudiada.....	26
Tabla 3. Relación entre fallecimiento y el índice de neutrófilos/linfocitos de la población estudiada.....	28
Tabla 4. Comparación del índice de neutrófilos/linfocitos de la población estudiada discriminada por fallecimientos y sobrevivientes.....	29
Tabla 5. Valores del índice neutrófilos/linfocitos de la población estudiada por diagnóstico de defunción.....	30
Tabla 6. Relación entre fallecimiento y el índice de plaquetas/linfocitos de la población estudiada.....	31

Lista de figuras

Figura 1. Proporción por sexo de población estudiada.....	22
Figura 2. Frecuencia de edad de población estudiada.....	23
Figura 3. Proporción de estado civil de población estudiada.....	23
Figura 4. Proporción por índice de masa corporal de población estudiada.....	25
Figura 5. Frecuencia por días de estancia intrahospitalaria de la población estudiada.....	25
Figura 6. Frecuencia de muertes por grupo de edad y sexo de la población estudiada.....	26
Figura 7. Frecuencia de muertes por grupo de días de estancia hospitalaria de la población estudiada.....	27
Figura 8. Frecuencia de muertes de acuerdo con comorbilidades de la población estudiada.....	27
Figura 9. Proporción de diagnósticos de defunción de la población estudiada.....	29

I. RESUMEN

ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO COMO BIOMARCADOR SÉRICO ASOCIADO A MORTALIDAD EN PACIENTES INGRESADOS AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA.

Mejia Pantoja Ana Marcela, Ramírez Sánchez Jorge Manuel, Ruiz Reyes Carlos Rafael

Objetivo general: Determinar si existe relación entre el índice de neutrófilo/linfocito como biomarcador sérico con la mortalidad en los pacientes ingresados a piso de medicina interna en el Hospital General “Eduardo Vázquez N”, en el periodo comprendido entre enero a junio de 2021.

Diseño del estudio: Estudio observacional, retrospectivo, transversal, de correlación.

Población participante: Expedientes de pacientes ingresados al servicio de medicina interna de enero a junio de 2021 para determinar relación índice neutrófilo y su relación con mortalidad.

Variabes: Edad, sexo, estado civil, comorbilidades, índice de masa corporal, biometría hemática de ingreso, índice neutrófilo-linfocito, días de estancia intrahospitalaria, muerte.

Resultados: fueron seleccionados 264 expedientes, que de acuerdo con su distribución por sexo fue de 50% para hombres y 50% para mujeres, siendo la misma distribución para la mortalidad respecto a sexo, el grupo de edad con mayor prevalencia fue el de 50 a 59 años, correlacionándose con el mayor número de muertes respecto a otros grupos de edad. Los días de estancia intrahospitalaria más representativo fue el grupo de 1 a 5 días correlacionándose con el mayor número de defunciones, en cuanto a las comorbilidades el mayor porcentaje de población presentaban diabetes tipo 2 e hipertensión arterial sistémica, siendo este mismo grupo con el mayor numero de pacientes fallecidos, Respecto al índice neutrófilos/linfocitos se encontró 76 pacientes con INL menor o igual a 3, en este grupo se presentaron 7 defunciones y en el grupo con INL mayor de 3.1 se presentaron 188 pacientes de los cuales 46 fallecieron. Se identificó que el valor máximo de INL fue 68.3, el mínimo 0.8, la media fue de 8.6, la mediana de 5.3 y la moda 2.1. El Odds ratio fue de 3.1, IC 95% (1.37 – 7.43).

Conclusión: El valor de índice neutrófilo/linfocito mayor o igual a 3.1 se relaciona con mayor mortalidad en pacientes ingresados al servicio de medicina interna. Por ello es importante determinar y tener en cuenta dicho marcador ya que la biometría hemática es una prueba fácil de realizar, rápidamente disponible, rentable y fiable.

SUMMARY.
**NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE INDEX AS A SERUM BIOMARKER ASSOCIATED WITH MORTALITY
IN PATIENTS ADMITTED TO THE INTERNAL MEDICINE SERVICE.**

Mejia Pantoja Ana Marcela, Ramírez Sánchez Jorge Manuel, Ruiz Reyes Carlos Rafael

General objective: determine if there is a relationship between the neutrophil/lymphocyte index as a serum biomarker with mortality in patients admitted to the internal medicine floor at the "Eduardo Vázquez N" General Hospital, in the period from January to June 2021.

Study design: Observational, retrospective, cross-sectional, correlation study.

Participating population: Records of patients admitted to the internal medicine service from January to June 2021 to determine the relationship between the neutrophil index and its relationship with mortality.

Variables: Age, sex, marital status, comorbidities, body mass index, blood count on admission, neutrophil-lymphocyte index, days of hospital stay, death.

Results: 264 files were selected, which according to their distribution by sex was 50% for men and 50% for women, with the same distribution for mortality in relation to sex, the age group with the highest prevalence was 50 to 59 years, correlating with the highest number of deaths compared to other age groups. The most representative days of hospital stay was the group from 1 to 5 days, correlating with the highest number of deaths, in terms of comorbidities, the highest percentage of the population had type 2 diabetes and systemic arterial hypertension, with this same group having the highest number. of deceased patients, Regarding the neutrophil/lymphocyte ratio, 76 patients with INL less than or equal to 3.1 were found, in this group there were 7 deaths and in the group with INL greater than 3 there were 188 patients, of whom 46 died. It was identified that the maximum value of INL was 68.3, the minimum 0.8, the mean was 8.6, the median 5.3 and the mode 2.1. The odds ratio was 3.1, 95% CI (1.37 – 7.43).

Conclusion: The neutrophil/lymphocyte index value greater than or equal to 3.1 is related to higher mortality in patients admitted to the internal medicine service. For this reason, it is important to determine and take this marker into account, since hematic biometry is a test that is easy to perform, quickly available, cost-effective, and reliable.

II. ANTECEDENTES

A. ANTECEDENTES GENERALES.

El índice neutrófilo-linfocito (INL) es el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos y se ha definido como un marcador de inflamación con valor pronóstico en enfermedades infecciosas, cardiovasculares, renales y oncológicas.(1) Diferentes estudios se han llevado a cabo con base en dicho marcador, dado su disponibilidad en todos los centros de atención, ya que su obtención es fácil y económica en cualquier ámbito hospitalario.

El índice neutrófilo-linfocito (INL) Los neutrófilos son los glóbulos blancos más abundantes en la circulación sanguínea y representan la primera línea de defensa en la respuesta inmune innata. Además, una vez activados, los neutrófilos adquieren gran capacidad migratoria desde el sistema sanguíneo al órgano o sistema afectados (2).

Los neutrófilos pueden liberar grandes cantidades de radicales libres de oxígeno, que inducen daño celular y la liberación de partículas virales de las células. Además, los neutrófilos son capaces de producir grandes cantidades de citoquinas y moléculas de señalización, como los VEGF (Factor de crecimiento endotelial vascular). (2)

No existe como tal un valor estandarizado de INL para definir normalidad, por lo cual en diferentes estudios se han tomado puntos de corte diferentes. Forget P. et al reportaron valores normales de INL entre 0,78 y 3,53 en una población adulta, no geriátrica, con buen estado de salud (3).

El INL se ha asociado con diversas patologías metabólicas e inflamatorias, como son la artritis reumatoide (4) , la cirrosis hepática (5) , la colitis ulcerosa (6) y la enfermedad renal terminal (7) , relacionándose con el grado de actividad de la enfermedad. Esta ratio es incluso útil como marcador de actividad en enfermedades dermatológicas, como el lupus eritematoso sistémico y la psoriasis, además en patologías psiquiátricas, como el trastorno maniaco bipolar. Además, el INL también se ha relacionado con la enfermedad cardiovascular, y este ratio parece ser un marcador independiente de disfunción endotelial sistémica en sujetos asintomáticos (8). La respuesta inflamatoria podría estimular la producción de neutrófilos, e incluso, acelerar la apoptosis de los linfocitos. Se cree que las respuestas disreguladas de las células inmunitarias desempeñan un papel notable en la gravedad de las enfermedades (4).

Las respuestas inflamatorias graves determinan que la respuesta inmune adaptativa sea débil, lo que traduce un desequilibrio de la respuesta inmune. Por lo tanto, los biomarcadores inflamatorios e inmunológicos circulantes son posibles predictores del pronóstico. El índice plaqueta-linfocito (IPL) Otro tipo de células que están despertando gran interés, las plaquetas contienen una gran cantidad de factores

proinflamatorios que, al ser liberados, influyen activamente en los procesos inflamatorios. Diversos estudios han relacionado las variaciones en el recuento, el volumen y la reactividad plaquetarios con el grado de actividad de diferentes enfermedades de autoinmunes y su respuesta a los tratamientos (9, 10).

En la artritis reumatoide se ha relacionado el aumento del recuento plaquetario con la progresión de la enfermedad radiológica (9). En el lupus eritematoso sistémico puede aparecer trombocitopenia que se correlaciona negativamente con la actividad del lupus, asociándose con artritis, alteraciones neurológicas, nefritis lúpica y hemorragias severas (11).

En sujetos sanos, las plaquetas modulan la actividad de los neutrófilos y los monocitos (12). el IPL, es un marcador de utilidad en enfermedades inmunomediadas, metabólicas, protrombóticas y neoplásicas. Su uso combinado con otros índices hematológicos complementarios, en particular el INL, aporta información adicional sobre el grado de actividad de la enfermedad y ayuda a monitorizar la respuesta a los tratamientos antiinflamatorios (13).

En mujeres postmenopáusicas, el IPL está significativamente más elevado en mujeres con baja mineralización ósea, probablemente debido a que la situación de inflamación sistémica produce una alteración del transporte de calcio y el metabolismo de la vitamina D (14) .

Las primeras referencias al INL se encuentran relacionadas con infecciones severas y cambios en la función adrenocortical en animales en situación de estrés. Posteriormente se menciona el índice neutrófilo/linfocito como predictor de supervivencia en pacientes con caquexia cancerígena. (15). Su uso como marcador pronóstico en cáncer sigue extendiéndose para la patología gástrica y colorrectal aplicándose también en pacientes críticos comparándolo con otras escalas ampliamente reconocidas, como el APACHE II. Dentro de este campo, la inflamación ha cobrado un gran interés tanto desde el punto de vista fisiopatológico, como pronóstico.

Los neutrófilos inhiben la función supresora de las células CD8. Por tal razón un aumento de neutrófilos estaría asociado a una peor respuesta frente a las células neoplásicas. Por el contrario, la presencia de linfocitos en algunos cánceres ha sido asociada a una mejor respuesta al tratamiento(16). Específicamente el índice neutrófilo-linfocito ha sido descrito como marcador pronóstico en distintos tipos de cánceres como el de mama, colon, riñones, urotelio y páncreas.

En 1995 se publica uno de los primeros usos clínicos del índice neutrófilo-linfocito (INL) en humanos como marcador de apendicitis aguda: un índice neutrófilo-linfocito (INL) $\geq 3,5$ tuvo una mayor sensibilidad para detectar la enfermedad que el número absoluto de leucocitos(17).

A nivel cardiovascular, uno de los primeros trabajos que relaciona los niveles de índice neutrófilo-linfocito mayor a 3.5, previo a una intervención coronaria percutánea presentaron una mayor tasa de mortalidad(18) en otro estudio se describe el índice neutrófilo-linfocito (INL) como predictor de mortalidad cardiaca en

pacientes con cardiopatía isquémica estable: los pacientes de más riesgo presentaron un índice neutrófilo-linfocito (INL) superior a 2,5.(19)

Los neutrófilos siempre se consideraron células de vida corta con una vida media en la circulación de aproximadamente 8 horas, sin embargo, estudios recientes han desafiado este concepto proponiendo que en condiciones basales la esperanza de vida circulatoria promedio de los neutrófilos es de 5,4 días. (20) Durante la inflamación, los neutrófilos se activan y su longevidad aumenta, lo que asegura la presencia de neutrófilos preparados en el lugar de la inflamación. Esto resulta de la activación de diversas citocinas y factores de crecimiento, así como productos bacterianos. Una vida útil más larga puede permitir que los neutrófilos lleven a cabo actividades más complejas en un tejido, como contribuir a la resolución de la inflamación o dar forma a las respuestas inmunitarias adaptativas, pero su persistencia en los tejidos puede provocar lesiones en las células del hospedero.

Es conocida su capacidad de liberar enzimas proteolíticas y radicales libres de oxígeno, contribuyendo activamente en el daño producido durante los procesos inflamatorios. De esta manera interactúan con el endotelio liberando proteínas de sus gránulos que generan patrones moleculares para reclutar y activar otras células inflamatorias. En condiciones inflamatorias, los neutrófilos liberan estructuras intracelulares compuestas de cromatina de ADN, histonas y proteínas granulares en el entorno extracelular, estas estructuras son conocidas como trampas extracelulares de neutrófilos los cuales están diseñados para atrapar patógenos e incluso virus tal como el virus de inmunodeficiencia humana.(21)

La inflamación desempeña un papel importante en la fisiopatología de enfermedades consideradas no inflamatorias, como el cáncer o la aterosclerosis(22). Siendo así la determinación del índice neutrófilo-linfocito un método barato y sencillo, de disponibilidad generalizada, que permite evaluar la presencia de inflamación. Ha demostrado ser un marcador inflamatorio con alto poder predictivo de fallecimiento en los estudios que se han llevado a cabo, en patología prevalentes como infarto agudo de miocardio(19), diferentes tipos de cáncer (23) y en procesos infecciosos(24)

La insuficiencia cardíaca y la inflamación sistémica son procesos interdependientes que se potencian continuamente entre sí. Se activan distintas vías fisiopatológicas, lo que da como resultado un aumento del recuento de neutrófilos y una reducción del número de linfocitos, lo que convierte al índice neutrófilo-linfocitos INL en un posible marcador indirecto de gravedad. En un metaanálisis se correlacionó la gravedad de la insuficiencia cardíaca expresada por parámetros clínicos, biológicos y de imagen, así como con el pronóstico a corto y largo plazo. Se informó un valor predictivo de supervivencia, el índice neutrófilo-linfocitos elevado (> 2,1-7,6) fue un predictor independiente de la mortalidad hospitalaria, así como de mortalidad por todas las causas a largo plazo. Los niveles más altos de índice neutrófilo-linfocitos predijeron una pobre capacidad funcional. (25)

El cáncer de mama es la forma más común de cáncer entre las mujeres, representa aproximadamente el 23% de todos los tumores y es un importante problema de salud mundial. El pronóstico del paciente depende de múltiples variables, incluidas las características específicas del paciente, biología del tumor y respuesta a la terapia sistémica. También es probable que la inflamación sea un marcador importante de la evolución del cáncer.

En el cáncer, el resultado clínico puede verse influido no solo por las características histopatológicas del propio tumor, sino también por la respuesta del huésped, incluida la respuesta inflamatoria. Por tanto, los biomarcadores predictivos que reflejen la respuesta de esta enfermedad a estos agentes pueden ayudar a orientar el tratamiento. La secreción de citocinas y quimiocinas producidas tanto por el tumor como por las células asociadas (como los leucocitos) pueden contribuir al desarrollo de metástasis. Una respuesta neutrofílica se asocia con un mal pronóstico, ya que puede inhibir el sistema inmunológico al suprimir la actividad citotóxica de las células T, Los neutrófilos pueden actuar como leucocitos promotores de tumores, capaces de estimular y suprimir la respuesta inmune antitumoral de la tumorigénesis; participar en la cascada metastásica; son efectores de angiogénesis; pueden promover la fuga de células tumorales y células endoteliales en la circulación, contribuyendo así a desviar la respuesta inflamatoria en una dirección de promoción del tumor. (26)

La presencia de linfocitos infiltrantes de tumores se ha asociado con una mejor respuesta al tratamiento citotóxico y el pronóstico en pacientes con cáncer de mama. De manera similar, los índices hematológicos, como el índice neutrófilos-linfocitos, la proporción de plaquetas a linfocitos, la proporción de linfocitos a monocitos y la proteína C reactiva han sido evaluados en la respuesta inflamatoria. El índice neutrófilos-linfocitos tiene el potencial de ser un marcador de pronóstico sensible. Sin embargo, aún se necesitan estudios prospectivos para evaluar más a fondo sus beneficios y relevancia clínica, no solo en pronóstico sino también en respuesta al tratamiento, probabilidad e beneficios con las diferentes terapias. (26)

Los trastornos psiquiátricos como el trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor son trastornos mentales frecuentes, graves y crónicos, que causan discapacidad y deterioro de la calidad de vida. Son trastornos multifactoriales y heterogéneos impulsados por factores genéticos, bioquímicos, psicológicos y ambientales. Se ha evidenciado la participación de factores bioquímicos, sistemas de neurotransmisores y factores neurotróficos, neuro inflamación, autoinmunidad, citocinas, cronobiología, disfunciones mitocondriales y estrés oxidativo. (4)

Cada vez más estudios respaldan el papel del sistema inmunológico e inflamatorio en la etiología de los trastornos del estado de ánimo. El índice neutrófilos-linfocitos es uno de los biomarcadores de mal pronóstico asociado a mayor inflamación en pacientes con enfermedades crónicas. Tal es el caso de pacientes con enfermedad de Alzheimer tienen un índice de neutrófilos-linfocitos más alto, así como en pacientes en estados de manía, Las citocinas inflamatorias median cambios en la neurotransmisión, en particular en la síntesis de serotonina y el metabolismo que induce la disfunción en la plasticidad sináptica,

las citocinas proinflamatorias parecen ser un marcador que incrementa en el episodio maniaco pero no en el estado eufímico sin embargo, con descenso en los valores posterior a tres meses de tratamiento con litio. (27)

Los leucocitos juegan un papel importante en la respuesta inflamatoria sistémica, se ha demostrado que los cambios en los tipos de leucocitos después de la inflamación pueden presentar un aumento del 300% en los neutrófilos circulantes, una disminución del 96% en los monocitos y una disminución hasta del 85% en los linfocitos, 4 a 6 horas después de la inflamación. La linfopenia puede ir en relación con la respuesta de inducción de catecolaminas, prolactina y cortisol, niveles que aumentan con el estrés, marginación de linfocitos al sistema reticuloendotelial y apoptosis. (28)

Por tal razón el índice neutrófilo-linfocito (INL) es un parámetro confiable para reflejar la intensidad del estrés, evaluar la respuesta inflamatoria sistémica y monitorear. Además es un marcador que se puede usar para estratificación del riesgo.

En los últimos años producto de la pandemia por (SARS-CoV-2) se convirtió en un desafío científico, médico y social. La complejidad del síndrome respiratorio agudo dado la impredecibilidad de la enfermedad que puede desarrollarse rápidamente y causar complicaciones graves y mortales. La identificación de biomarcadores de laboratorio eficaces capaces de clasificar a los pacientes en función de su riesgo se convirtió en un objetivo para garantizar un tratamiento oportuno. (29)

Una de las principales manifestaciones es el desarrollo de vasculitis sistémica y los trastornos de la coagulación mediados por citocinas como los principales factores de la falla multiorgánica en pacientes con complicaciones graves de COVID-19. Uno de los biomarcadores hematológicos identificados es el recuento de linfocitos, recuento de neutrófilos, el índice neutrófilo-linfocito (INL).(30).

El INL Es un parámetro hematológico sensible pero menos específico para medir el estrés e intensidad de la infección/inflamación y gravedad de la enfermedad, refleja no solo la respuesta inmuno-inflamatoria, sino también la actividad del sistema nervioso autónomo. (31)

El sistema nervioso simpático, inerva los órganos linfoides y hormonas secretadas para proporcionar la relación entre el cerebro y el sistema inmunológico, dos poblaciones principales de leucocitos (granulocitos y linfocitos) se ven afectadas por la actividad del sistema nervioso autónomo, Los neutrófilos se activan en número y función a través de la activación simpática y hormonas del estrés como las catecolaminas, mientras que la estimulación parasimpática y hormonas como el cortisol modulan la función y la redistribución de los linfocitos, que conduce a la disminución del recuento de linfocitos en sangre periférica. La activación del sistema nervioso simpático desencadena leucocitosis con neutrofilia, lo que también significa un incremento en relación neutrófilos-linfocitos. Aunque se considera que las tasas elevadas de índice neutrófilo-linfocito (INL) en los trastornos psiquiátricos reflejan un estado inflamatorio, puede ser un reflejo del desequilibrio del sistema nervioso autónomo a favor de la actividad simpática. Por lo tanto, el

índice neutrófilo-linfocito (INL) puede interpretarse no solo como un marcador de inflamación, sino también como un marcador de estrés y / o aumento de la activación simpática. (30)

Todas las hormonas del estrés promueven la inmunidad innata sobre la adaptativa. Las catecolaminas estimulan principalmente el aumento del número de neutrófilos circulantes (neutrofilia) e infusión de cortisol induce una disminución del número de linfocitos en circulación (linfopenia). Esta nueva interpretación del aumento de los valores del índice neutrófilo-linfocito (INL) puede explicar muchos fenómenos en la medicina clínica, incluida la enfermedad crítica, respuesta a múltiples traumatismos, pancreatitis aguda e incluso el síndrome respiratorio agudo severo en COVID-19.

Los valores fisiológicos del índice neutrófilo-linfocito (INL) se calculan dividiendo el recuento absoluto de neutrófilos por recuento absoluto de linfocitos. Los valores normales de INL en adultos se encuentran en el rango de peso corporal. La mediana o los valores medios de INL medidos en la población adulta sana es de 1,85-2,2. La zona gris de INL son 0,7–1,0 y 2,31–3,00. Los valores patológicos de INL son a) superiores a 3,00 o inferiores a 0,7. (31)

El uso de la proporción de neutrófilos y linfocitos para discriminación entre infección viral y bacteriana se ha intentado establecer de acuerdo al valor de corte. Se evaluó INL en 45 pacientes con infecciones bacterianas: 24 pacientes con infecciones virales y 18 adultos sanos. Las medianas de INL fueron 11,73 en infecciones bacterianas, 2,86 en infecciones virales y 1,86 en controles sanos. El valor de corte de INL de 6.2 exhibió un valor de sensibilidad de 0.91 y un valor específico de 0.96 para infección bacteriana. Estos resultados sugieren un potencial diagnóstico de INL para diferenciar entre infección viral (INL<6) e infección bacteriana (INL >6.2)(32)

Otro estudio investigó el papel de INL realizado en pacientes adultos hospitalizados en el Hospital Universitario de Bergen. La cohorte consta de 299 pacientes: 150 pacientes con infección bacteriana respaldada por microbiología y serología (69 tenían neumonía, 30 infección urinaria y 27 septicemia), 14 pacientes tenían infección viral, 9 de ellos padecían mononucleosis infecciosa, 66 Los pacientes tenían una infección diagnosticada clínicamente, pero no estaban respaldados por microbiología y serología, y 29 pacientes presentaron fiebre de origen no infeccioso. Observaron valores INL para infección bacteriana media 12,23, mediana 7,94 (4,5-15,0) e INL para infección viral media 2,41 y mediana 0,63 (0,31-3,98). (33)

En la infección viral no complicada, el INL puede estar en el rango fisiológico (1.0–2.4). Un INL muy bajo <0,7 es un hallazgo común en la infección viral, también como en leucopenia relativa con neutropenia o en pacientes con cáncer después de la quimioterapia. (32)

Se sugiere un panel de cuatro biomarcadores de inflamación para diferenciar las infecciones bacterianas y virales: Interleucina 6 (IL-6), proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT) e índice neutrófilo-linfocito (INL) (30)

El aumento de INL se asocia con la mortalidad entre los pacientes médicos hospitalizados con múltiples afecciones crónicas. El INL puede proporcionar un valor agregado para predecir tanto el riesgo de mortalidad de los pacientes hospitalizados con enfermedades crónicas, además de permitir predicciones de probables necesidades de servicios hospitalarios, como reingresos que están asociados con la mortalidad a largo plazo. Un valor elevado de INL se asoció con incremento de la mortalidad independientemente de edad, sexo, educación, cáncer metastásico, enfermedad hepática, depresión y hospitalización previa. El aumento de INL se asocia con la mortalidad entre los pacientes médicos hospitalizados con múltiples afecciones crónicas. (34)

B. ANTECEDENTES ESPECIFICOS

Estudios en los que se ha demostrado el carácter pronóstico del índice neutrófilo-linfocito (INL) se han llevado a cabo en pacientes críticamente enfermos, los niveles altos del índice neutrófilo-linfocito (INL) superiores a 11.9 en pacientes críticamente enfermos son un indicador independiente de mortalidad intrahospitalaria en un 64% y a los 6 meses en un 59% además del riesgo de desarrollar falla multiorgánica y sepsis. (1)

Esto tiene aún más relevancia en hospitalización de medicina interna, dado abarca población geriátrica con descompensación de enfermedades crónicas. Secundario a los avances en ciencia y tecnología se ha prolongado la esperanza de vida y aumento del número de pacientes comórbidos.

En México se han llevado a cabo diferentes estudios teniendo en cuenta el índice neutrófilos-linfocitos como marcador inflamatorio otorgándole un valor pronóstico y de mortalidad en diferentes patologías, tanto como patologías infecciosas, oncológicas, metabólicas.

Se realizó un estudio en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, diagnóstico prevalente en salas de hospitalización y para el cual existen diversas escalas pronósticas que sirven para dirigir la atención a los portadores de dicha patología, en ese sentido, toma forma la necesidad de indagar sobre la precisión de herramientas simples, de fácil acceso y con capacidad para identificar la gravedad como lo definen las escalas pronósticas.

En un estudio observacional retrospectivo, que se llevó a cabo en un hospital de segundo nivel de atención del Instituto Mexicano del Seguro Social en el estado de Yucatán en el que se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad que ingresaron al servicio de urgencias con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, durante el periodo comprendido de enero del 2015 a enero de 2016. Se excluyeron los pacientes con enfermedades caracterizadas por inmunosupresión (cáncer, infección por VIH/SIDA), en dicho estudio se concluyó que el índice neutrófilos-linfocitos fue mayor conforme mayor gravedad de la neumonía con base en escala del PSI (Pneumonia Severity Index); el valor del índice

neutrófilos-linfocitos igual o mayor que 7.2 mostró el mejor rendimiento diagnóstico para identificar a los casos con mayor gravedad del evento neumónico. (35)

De igual manera estudios llevados a cabo en pacientes con neumonía por influenza cobra interés dado que los diferentes biomarcadores son sensibles en patologías originadas por bacterias, por lo cual se requiere ver el comportamiento en patologías virales, con elevada mortalidad.

Un estudio de casos y controles, observacional retrospectivo en un periodo de 8 años, en el que se incluyó paciente confirmados con neumonía por virus de influenza por reacción en cadena de polimerasa (PCR), se incluyeron 69 pacientes, con punto de corte de índice neutrófilos linfocitos <7 y >7 siendo 35 y 34 pacientes respectivamente, se evidencio valores incrementados del índice neutrófilos-linfocitos en pacientes portadores de obesidad, diabetes, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, tabaquismo, por tal razón se concluye que índice neutrófilos-linfocitos puede predecir daño endotelial al ser una representación del fenómeno proinflamatorio, sin embargo no se encontró correlación con mortalidad. (36)

En el estudio llevado a cabo por Reyes-Gálvez JA y col en pacientes con sepsis abdominal se realizó un estudio retrospectivo, observacional, en un periodo de 1 año, con 149 pacientes, del grupo se excluyeron pacientes con enfermedades crónicas susceptibles de modificar la respuesta inflamatoria-inmunitaria, neoplasias, inmunosupresión, insuficiencias orgánicas crónicas, toxicomanías, pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia o radioterapia, respecto al índice neutrófilos-linfocitos, se tomaron en cuenta cuatro grupos: a) riesgo bajo, pacientes con puntajes menores de 8.4; b) riesgo moderado, con puntajes mayores de 8.5 y hasta 17.9; c) riesgo severo, con puntaje mayor de 18.1 y hasta 36, y d) riesgo crítico, con puntaje mayor de 36. El valor promedio del índice neutrófilos-linfocitos obtenido fue de 13.3, que está por encima del valor fisiológico que recomienda inicialmente el índice neutrófilo/linfocito.

Finalmente el estudio concluye que el mejor punto de corte del índice neutrófilos-linfocitos es de 18 y refieren que dicho índice es un mal predictor de gravedad y mortalidad en sepsis.(36).

Sin embargo dichos hallazgos no van en relación a lo evidenciado en la literatura mundial, quizá probablemente por los puntos de corte, los cuales difieren con los hallazgos evidenciados en otros estudios. En el estudio de (Barajas Méndez Alejandro 2017) se evidencio la utilidad del índice neutrófilo-linfocito como herramienta diagnóstica y pronostica en el abordaje del paciente con sospecha de apendicitis aguda en el servicio de urgencias de Centro Médico ISSEMyM Ecatepec, donde se obtuvo valores del índice neutrófilo/linfocitos superiores a 4.68 con el diagnóstico de apendicitis, mientras valores superiores a 8 se correlaciono con apendicitis complicada. Finalmente se concluye que el índice es de utilidad en el diagnóstico de apendicitis, no solo para realizar diagnóstico diferencial y soportar el diagnóstico clínico sino también para diferenciar entre una apendicitis complicada de una no complicada.(36)

Existen marcadores bioquímicos de respuesta inflamatoria, incluyendo citosinas, proteína C reactiva, el índice neutrófilo-linfocito (INL) y el índice plaquetas-linfocitos, los cuales han sido incorporados en el score

pronóstico en distintos tipos de cáncer, tales como el cáncer gástrico, el cáncer pulmonar de células no pequeñas, el cáncer de ovario, el colangiocarcinoma, el carcinoma hepatocelular, el cáncer pancreático y el cáncer nasofaríngeo. El INL se propone como un balance entre el estado inflamatorio protumor y el estado inmunológico antitumoral, cuya elevación ha sido reconocida como indicador de peor pronóstico y metástasis en cáncer. (26)

La inflamación es un componente crítico en la progresión de células tumorales ya que promueve la proliferación, la supervivencia y la migración de las células neoplásicas.(37)

Las células tumorales producen varias citosinas y quimiocinas, como la interleucina 6, la interleucina 8, el factor estimulante de colonias de granulocitos y el factor inhibitorio de la migración de los macrófagos, que activan y reclutan neutrófilos de la sangre periférica hacia el estroma del tumor, estimulando la progresión tumoral. (37)

Los neutrófilos promueven el crecimiento tumoral y la angiogénesis al liberar distintos mediadores de la inflamación, como el factor de crecimiento endotelial vascular y la metaloproteinasa 9.(37)

Los neutrófilos generan especies de radicales libres, óxido nítrico y arginasa, los cuales interfieren en la función de los linfocitos T. Además, estas células promueven que el tumor tenga un comportamiento más agresivo, facilitando la inestabilidad genómica y favoreciendo el crecimiento tumoral. (37)

Por otra parte, un aumento en el número de linfocitos dentro del estroma tumoral se asocia a una mejor supervivencia en varios procesos malignos, lo cual indica que inicialmente el sistema inmune induce una respuesta en relación con el tumor, controlando su crecimiento.

Además, estudios de países occidentales a menudo utilizan un punto de corte elevado de INL comparado con países orientales, lo que refleja la variación de un rango normal en el conteo de neutrófilos y leucocitos dependiendo de la raza. (31)

En cuanto a patologías oncológicas se encuentra un estudio llevado a cabo en pacientes con melanoma, fue un estudio observacional, analítico, retrospectivo; se incluyeron 63 pacientes con diagnóstico de melanoma reportado por biopsia en un periodo comprendido entre 2002-2015. En donde se encontró una correlación única con el subgrupo de pacientes con enfermedad avanzada y un $INL > 2.7$ y el desenlace de muerte, sin embargo, dado el número limitado de la muestra no es estadísticamente significativo. (38)

En una de las patologías en la que el índice neutrófilo-linfocito cobró más auge fue en la determinación de pronóstico y gravedad por COVID 19. Tanto el índice neutrófilo- linfocito como el índice linfocito-monocito fueron de utilidad para identificar a los pacientes con mayor riesgo de muerte. La presencia de linfopenia severa se asoció directamente a soporte ventilatorio. Los datos apoyan el papel de la monitorización de

estos índices no solo al diagnóstico, sino durante el seguimiento de la enfermedad. Los índices basados en los conteos sanguíneos son de fácil acceso y pueden predecir la mortalidad asociada a infección por COVID-19.(39)

La gravedad de COVID-19 se ve afectada principalmente por la respuesta inflamatoria innata del cuerpo, donde los casos más graves se atribuyeron a la tormenta de citoquinas, una condición en la que hay una respuesta inmune excesiva. (40).

El INL alto indica un desequilibrio en la respuesta inflamatoria, que resultó del aumento de los neutrófilos y la disminución de los recuentos de linfocitos. Debido al bajo costo y a que no se necesita un equipo de análisis específico, el INL es un biomarcador simple, accesible, casi en tiempo real y rentable, especialmente para los centros de atención médica con recursos médicos limitados. (41).

Sin embargo a pesar de que predice gravedad y mortalidad en pacientes con COVID-19, donde los niveles más altos se asocian con malos resultados, no se ha validado ningún valor de corte óptimo en las diferentes poblaciones. (41)

III. JUSTIFICACIÓN

Con el transcurrir del tiempo, las escalas predictoras de riesgo, de mortalidad, los marcadores inflamatorios asociados a desenlaces fatales han cobrado relevancia en el diario clínico previendo pronóstico y mortalidad intrahospitalaria. Sin embargo, para hacer uso de escalas es necesario contar con estudios que no siempre se encuentran disponibles en todas las instituciones prestadoras de salud. Por tal razón dada la ausencia de medición de marcadores de inflamación en la institución, que orienten en cuanto a desenlaces del paciente desde su ingreso, así como en su evolución, cobra relevancia la medición del índice neutrófilos-linfocitos, dada su disponibilidad en todos los niveles de atención, aplicabilidad en la práctica clínica, para así proponer un rango de corte en el cual se evidencie significancia estadística que permita prever mortalidad desde el momento del ingreso. Teniendo en cuenta que la realización de biometría hemática a todos los pacientes hospitalizados se lleva a cabo en el 100% condiciona que sea un estudio factible, en donde se valoraran los desenlaces, generando que este conocimiento no solo permite conocer el pronóstico a corto plazo, sino que le da herramientas al médico tratante para una intervención oportuna con el fin de mejorar la sobrevida.

IV. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La respuesta inflamatoria es uno de los principales mecanismos que se desarrollan en cualquier tipo de patología, por tal razón los marcadores inflamatorios han cobrado un papel importante en el desarrollo de escalas predictoras. Sin embargo, el acceso a dichos marcadores no se encuentra al alcance de muchas instituciones hospitalarias dado los costos, por tal razón el índice neutrófilos-linfocitos cobra relevancia, dado su fácil aplicabilidad desde una institución de primer nivel de atención hasta instituciones de mayor complejidad. A pesar de varios estudios llevados a cabo, dado las múltiples comorbilidades y patologías presentadas por los pacientes, dicha variabilidad interfiere con el valor de corte del biomarcador, por lo cual no se ha establecido un valor general y de aplicabilidad global, sin embargo, puede orientar en toma de decisiones e inicio de tratamientos, así como valorar pronóstico.

Pregunta:

¿Cuál es la relación del índice neutrófilo/linfocito como biomarcador sérico asociado a mortalidad en los pacientes ingresados al servicio de medicina interna del hospital general Eduardo Vázquez N. en el periodo comprendido entre enero a junio de 2021?

V. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS DE TRABAJO O DE ESTUDIO (HA):

“Existe relación entre el índice neutrófilo/linfocito como biomarcador sérico con la mortalidad en los pacientes ingresados al servicio de medicina interna del hospital general Eduardo Vázquez N. en el periodo comprendido entre enero de 2021 a enero 2022”

HIPÓTESIS NULA (H0):

“No existe relación entre el índice neutrófilo/linfocito como biomarcador sérico con la mortalidad en los pacientes ingresados al servicio de medicina interna del hospital general Eduardo Vázquez N. en el periodo comprendido entre enero de 2021 a enero 2022”

VI. OBJETIVOS

A. OBJETIVO GENERAL:

Determinar si existe relación entre el índice de neutrófilo/linfocito como biomarcador sérico con la mortalidad en los pacientes ingresados a piso de medicina interna en el Hospital General “Eduardo Vázquez N”, en el periodo comprendido entre enero a junio de 2021.

B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Describir características sociodemográficas en los pacientes estudiados.
- Determinar principales comorbilidades y su correlación con mortalidad.
- Determinar estancia hospitalaria y su correlación con mortalidad.
- Identificar si otros marcadores inflamatorios se asocian a mortalidad.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

A. DISEÑO DEL ESTUDIO:

1.- CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO:

Por la participación del investigador: observacional.

Por el objetivo del estudio: Correlación

Por la medición del evento en el tiempo: transversal.

Por el momento de la medición del evento: retrospectivo.

2.- UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL:

Espacio: Hospital Eduardo Vázquez N.

Tiempo: periodo comprendido entre 01 de enero de 2021 a 30 de junio de 2021.

B. DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN Y DEL GRUPO CONTROL

1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Expedientes de pacientes mayores de 18 años ingresados a piso de medicina interna.

Expedientes clínicos completos.

Expedientes en los cuales se registre hospitalización en el área de medicina interna en el periodo de enero del 2021 a junio del 2021

2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Expedientes del área de hematología e infectología.

Expedientes de pacientes que hayan egresado por alta voluntaria.

Expedientes de pacientes que fueron trasladados a otra unidad de atención.

Expedientes de pacientes con diagnóstico de neumonía por COVID 19.

3. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Expediente clínico incompleto

C. ESTRATEGIA DE MUESTREO

De un registro realizado del total de pacientes que reúnan los criterios de selección en el periodo de enero a junio del 2021, se seleccionarán los pacientes para el estudio de donde se obtendrán las variables de interés indicadas en los objetivos de la presente investigación.

1. **SELECCIÓN DE LA MUESTRA:** La muestra estará determinada por todos los pacientes que reúnan los criterios de inclusión y exclusión.
2. **DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO:** no probabilístico
3. **TAMAÑO DE LA MUESTRA:** Se identificaron 299 expedientes ingresados al servicio de medicina interna en el periodo comprendido de enero a junio del 2021, de los cuales se incluyeron 264 expedientes dado cumplían los criterios de inclusión, 10 expedientes contaban con registro de alta voluntaria del servicio, 18 expedientes no se localizaron en el área de archivo, 6 expedientes en los que se registraba traslado de paciente a otra unidad y 1 expediente sin número válido para búsqueda en archivo clínico.
4. **MANEJO ESTADISTICO**
Para las variables cuantitativas se utilizaran medidas de tendencia central: media, mediana y promedios y medidas de dispersión: desviación estándar, rangos intercuartiles y proporciones.

D. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN:

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala	Medición
EDAD	Tiempo que ha vivido una persona, transcurrido del nacimiento a la fecha.	Tiempo en años que lleva en existencia.	Cuantitativa	razón	Años
SEXO	Condición orgánica, masculina o femenina.	Condición orgánica masculina o femenina	Cualitativa	Nominal dicotómica	Femenino Masculino
ESTADO CIVIL	Condición de soltería, matrimonio, viudez, etc., de un individuo.	Condición de soltería, matrimonio o viudez de un individuo	Cualitativa	Politómica	Soltero Casado Viudo Divorciado

					Unión libre
ESCOLARIDAD	Conjunto de cursos que un estudiante sigue en un establecimiento docente.	Nivel de estudios adquiridos	Cualitativa	ordinal	Primaria Secundaria Preparatoria Licenciatura Analfabeta
COMORBILIDADES	Alteración más o menos grave de la salud que existe antes de un determinado momento.	Condición de salud que existe antes de un determinado momento.	Cualitativa	Politómica	Diabetes Hipertensión DT2 e HAS EPOC Cardiopatía isquémica crónica. ERC G5 y DT2 ERC G5 e HAS IHC Epilepsia Trastornos tiroideos Tabaquismo Ninguna.
IMC	El índice de masa corporal es una medida de	El índice de masa corporal (IMC) se utiliza para identificar	Cualitativo	ordinal	Delgadez leve

	asociación entre el <u>peso</u> y la <u>talla</u> $IMC = \frac{\text{peso}}{\text{talla}^2}$	el sobrepeso y la obesidad en los adultos.			Normal Sobrepeso Obesidad I Obesidad II Obesidad III
Biometría hemática de ingreso	Variables específicas del hemograma a analizar al ingreso		Cuantitativa	Continua	Leucocitos Neutrófilos Linfocitos Plaquetas Hemoglobina
Índice neutrófilo/linfocitos	Cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos y se ha definido como un marcador de inflamación	Índice neutrófilos/linfocitos (INL)	Cuantitativa	Razón	<3 >3
Días de estancia intrahospitalaria	Tiempo en días del egreso hospitalario, desde la fecha de ingreso		Cuantitativa	Razón	Número de días
Muerte	Cese global de funciones sistémicas, pérdida irreversible de todas las		Cualitativa	Nominal dicotómica	Si No

	funciones cerebrales durante la estancia hospitalaria.				
--	--------------------------------------------------------------------	--	--	--	--

E. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACION

Se realizará con procesador SPSS V26 para Windows. Utilizando estadística descriptiva y paramétrica con la construcción de gráficas.

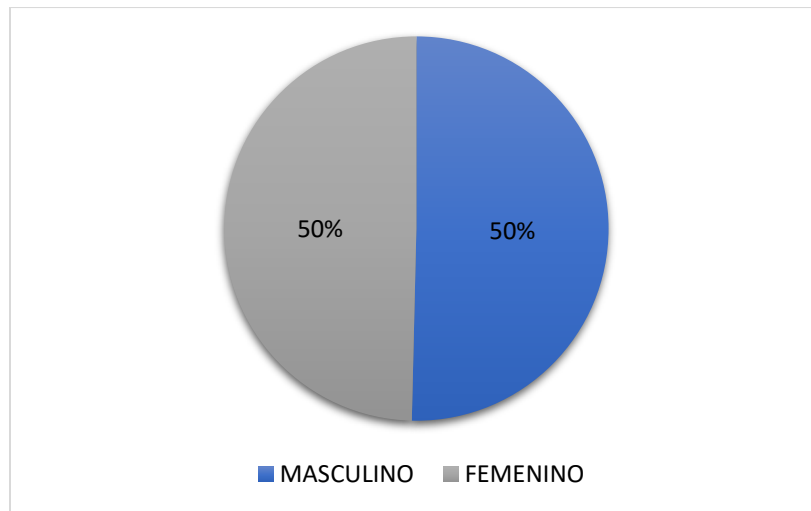
VIII. RESULTADOS

A. PRESENTACIÓN DE LOS DATOS

Se realizó una revisión de 299 expedientes clínicos, de pacientes ingresados al servicio de medicina interna del hospital general Eduardo Vázquez N, tomados de los censos diarios del servicio, en el periodo comprendido de enero a junio del año 2021, de los cuales 36 expedientes clínicos fueron excluidos, 10 por registro en expediente clínico de alta voluntaria del servicio, 18 por no localizar expediente clínico en el área de archivo, 6 por evidenciar en expediente clínico traslado a otra unidad y 1 sin número de expediente valido para búsqueda en archivo clínico.

En relación con el sexo 131 pacientes fueron del sexo femenino (50%) y 133 del sexo masculino (50%) (Figura 1)

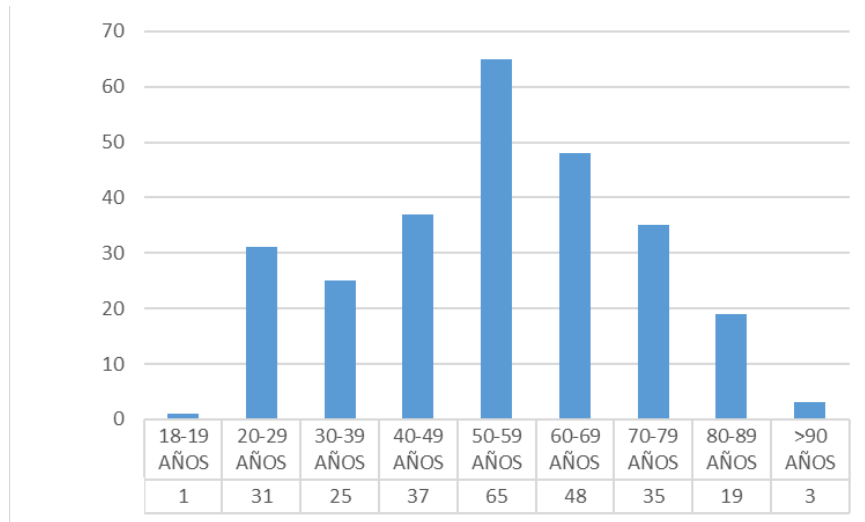
Figura 1. Proporción por sexo de población estudiada.



Fuente: Datos obtenidos por el investigador.

En relación con la edad de los participantes se identificó que la edad mínima fue de 18 años, la máxima de 97 años, promedio de 55 años, mediana de 55 años y moda de 54 años (Figura 3). Cuando se agrupó, se encontró que el grupo entre 40 a 69 años (n: 150) representó el 56.8% de la población estudiada, el 22.7% presentó edad menor a 40 años, el 21.5% mayores de 70 años.

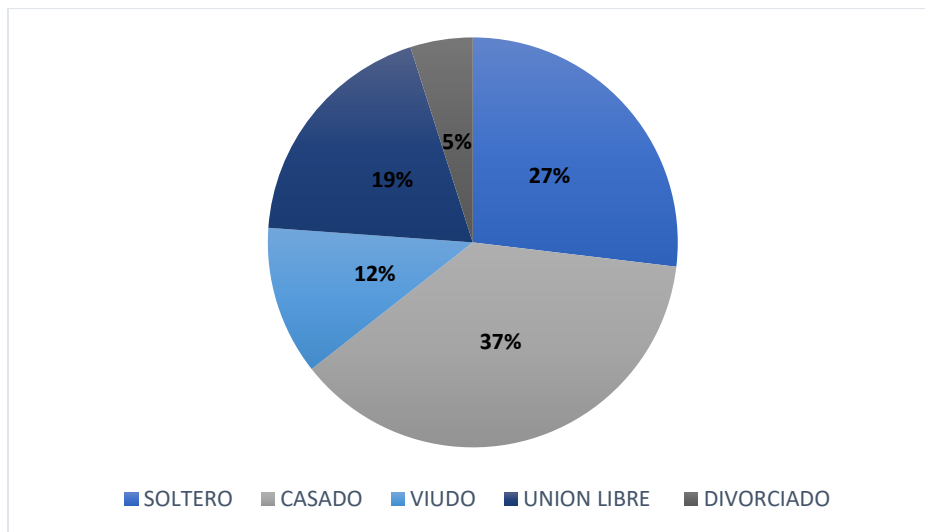
Figura 2. Frecuencia de edad en población estudiada.



Fuente: Datos obtenidos por el investigador.

En relación con el estado civil se reportó que 99 pacientes eran casados seguido por el grupo de solteros representado por 71 pacientes, ambos grupos conformando el 64% de la población estudiada, el grupo de menor porcentaje fue el de divorciados, correspondiente al 5%.

Figura 3. Proporción de estado civil de población estudiada.



Fuente: Datos obtenidos por el investigador.

En relación con las comorbilidades, la distribución de la población estudiada se encontró lo siguiente: el 30% de los pacientes representó el mayor porcentaje, grupo que presentaba dos patologías, diabetes tipo

2 e hipertensión arterial sistémica y el grupo con menor prevalencia fue el de enfermedad pulmonar obstructiva crónica con un 1.5%, en cuanto al resto de comorbilidades presentaron la siguiente distribución: Diabetes tipo 2 en 25 pacientes (9.5%), Hipertensión arterial sistémica en 22 pacientes (8.3%), cardiopatía isquémica crónica en 10 pacientes (3.8%), enfermedad renal crónica G5 e hipertensión arterial sistémica en 21 pacientes (8%) y enfermedad renal crónica G5 y diabetes tipo 2 en 34 pacientes (12.9%), el grupo de epilepsia representado por 5 pacientes (1.9%), trastornos tiroideos en 9 pacientes (3.4%), tabaquismo positivo para 18 pacientes(6.8%) y sin ninguna comorbilidad reportada para 20 pacientes (7.6%).

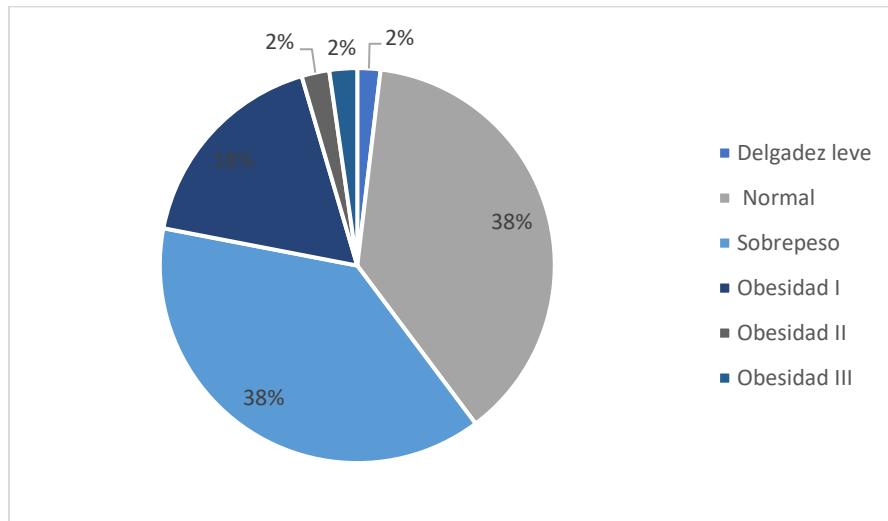
Tabla 1. Distribución por comorbilidad de la población estudiada

Comorbilidad	Frecuencia	Porcentaje (%)
Diabetes tipo 2	25	9.5
Hipertensión arterial sistémica	22	8.3
Diabetes tipo 2 e Hipertensión arterial	80	30.3
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4	1.5
Cardiopatía isquémica crónica	10	3.8
Enfermedad renal crónica G5 e hipertensión arterial	21	8
Insuficiencia hepática crónica	16	6.1
Enfermedad renal crónica G5 y diabetes tipo 2	34	12.9
Epilepsia	5	1.9
Trastornos tiroideos	9	3.4
Tabaquismo	18	6.8
Ninguna	20	7.6

Fuente: Datos obtenidos por el investigador.

De acuerdo con el índice de masa corporal de la población estudiada la mayoría de la población se encontró en el grupo de sobrepeso 38% (n=101) y peso normal 38% (n=100), los extremos representados por delgadez leve con 5 pacientes (2%) y obesidad grado III con 6 pacientes (2%).

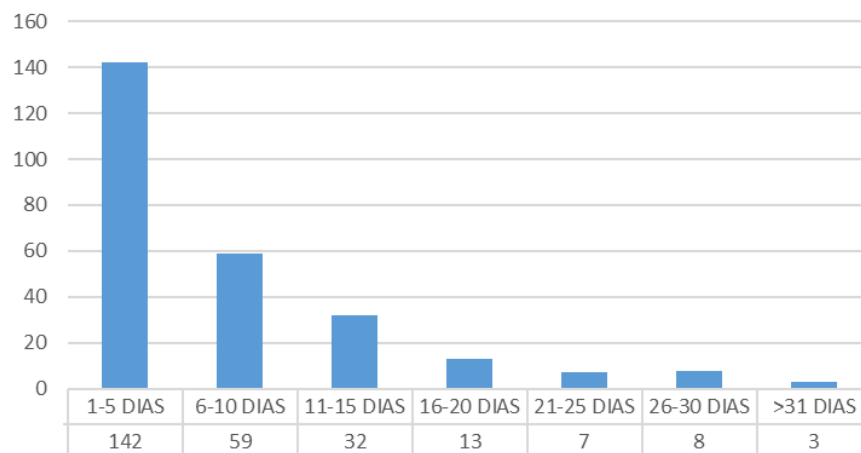
Figura 4. Proporción por índice de masa corporal de población estudiada.



Fuente: Datos obtenidos por el investigador.

En cuanto a los días de estancia se evidencia que el grupo de estancia de 1 a 5 días representó el mayor porcentaje con el 53.5% de la población estudiada, y el grupo con menor porcentaje fue la estancia mayor a 31 días por el 1.1%.

Figura 5. Frecuencia de días de estancia intrahospitalaria en la población estudiada.



Fuente: Datos obtenidos por el investigador.

De la población estudiada (n=264), 53 pacientes fallecieron representando el 20% de la población, de los cuales 27 pacientes fueron del sexo masculino y 26 pacientes del sexo femenino, distribuidos en los

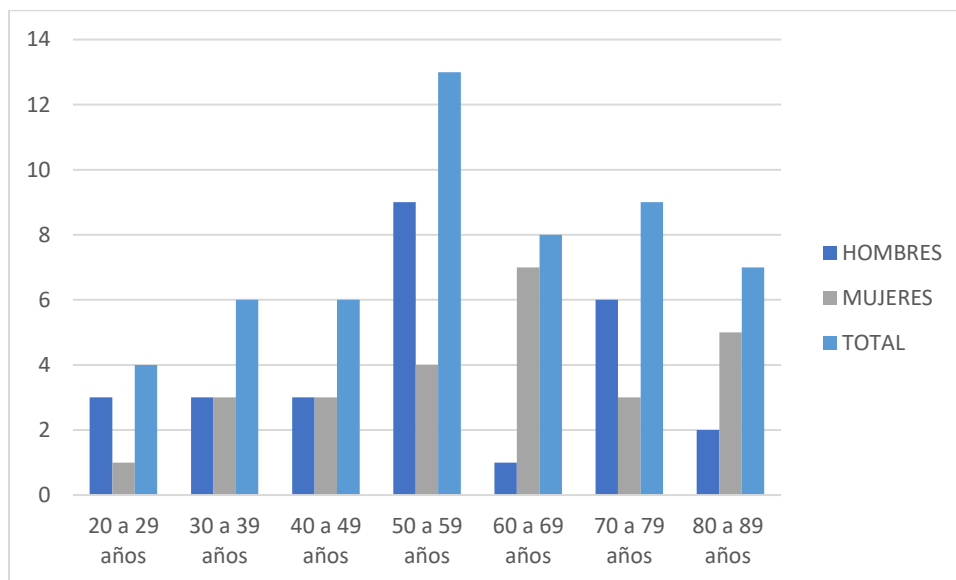
diferentes grupos de edad de los cuales el grupo con mayor número de defunciones fue el grupo de 50 a 59 años con 13 pacientes, de los cuales 9 fueron del sexo masculino y 4 del sexo femenino.

Tabla 2. Distribución de frecuencia de muertes por grupo de edad y sexo en la población estudiada.

GRUPO	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
20 a 29 años	3	1	4
30 a 39 años	3	3	6
40 a 49 años	3	3	6
50 a 59 años	9	4	13
60 a 69 años	1	7	8
70 a 79 años	6	3	9
80 a 89 años	2	5	7

Fuente: Datos obtenidos por el investigador

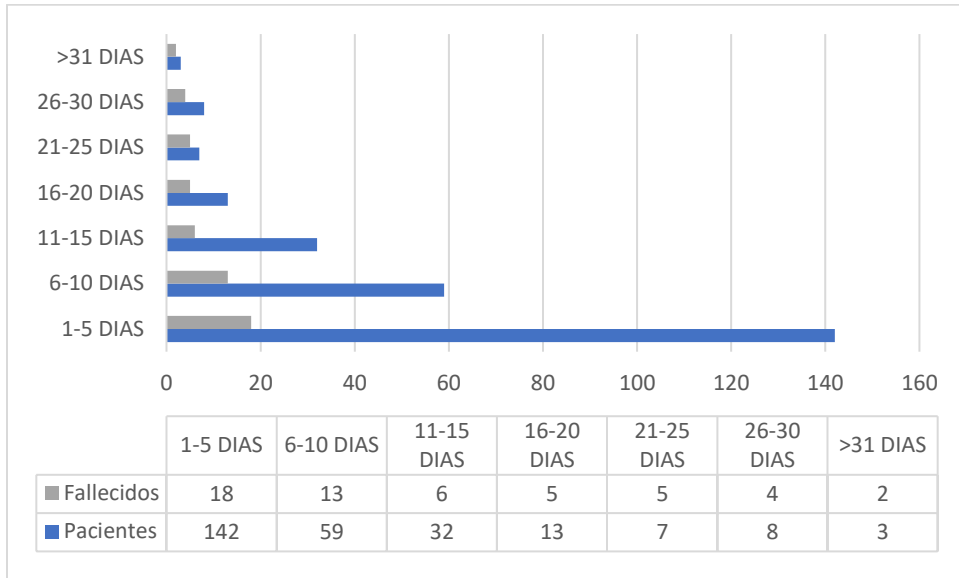
Figura 6. Frecuencia de muertes por grupo de edad y sexo de la población estudiada.



Fuente: Datos obtenidos por el investigador

Respecto a la mortalidad con relación a los días de estancia intrahospitalaria se evidenció que en grupo de 1-5 días se presentaron 18 casos de defunción, representando el 34% del total de defunciones, el grupo con menos fallecimientos fue el de estancia mayor a 31 días con un 3.8%.

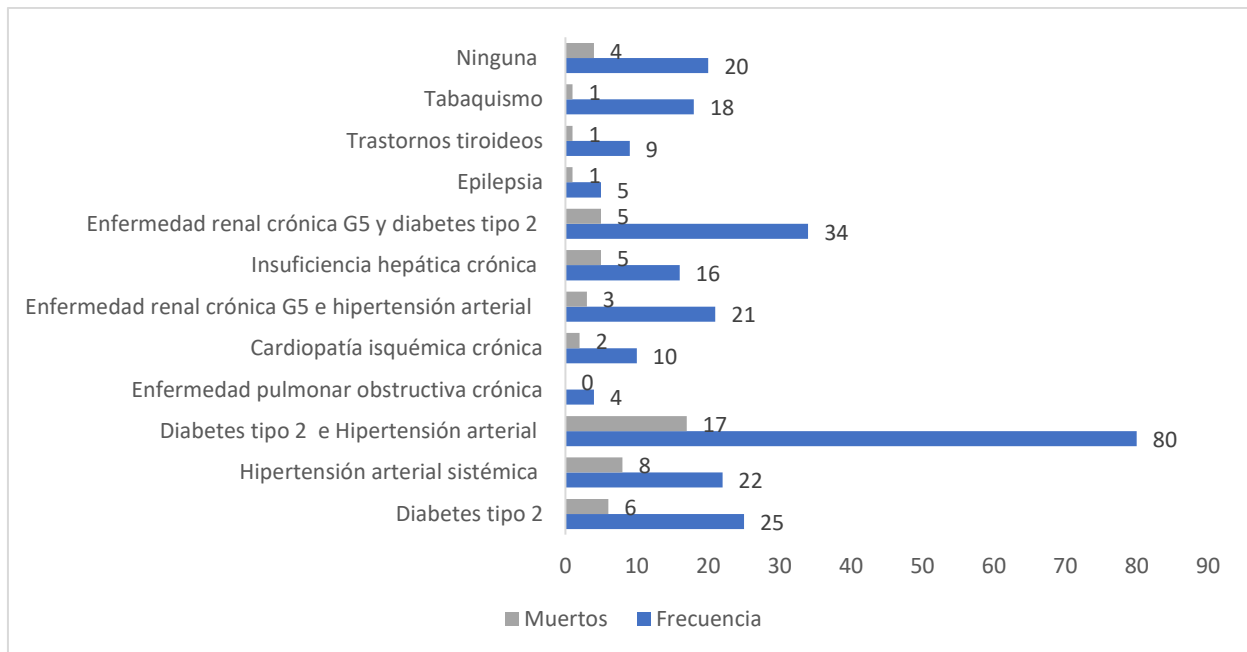
Figura 7. Frecuencia de muertes por grupo de días de estancia hospitalaria en la población estudiada.



Fuente: Datos obtenidos por el investigador

En cuanto a la mortalidad con relación a las comorbilidades se evidenció que la comorbilidad con mayor mortalidad es diabetes e hipertensión con el 32.1% con 17 casos y la comorbilidad con menor mortalidad fue la enfermedad pulmonar obstructiva crónica con 0 casos.

Figura 8. Frecuencia de muertes de acuerdo con comorbilidades de la población estudiada.



Fuente: Datos obtenidos por el investigador

Respecto al índice neutrófilos/linfocitos que se calculó en la población estudiada se incluyó en el estudio 76 pacientes con INL menor o igual a 3, en este grupo se presentaron 7 defunciones y en el grupo con INL mayor de 3 se presentaron 188 pacientes de los cuales 46 fallecieron. Se identificó que el valor máximo de INL fue 68.3, el mínimo 0.8, la media fue de 8.6, la mediana de 5.3 y la moda 2.1. El Odds ratio fue de 3.1, IC 95% (1.37 – 7.43).

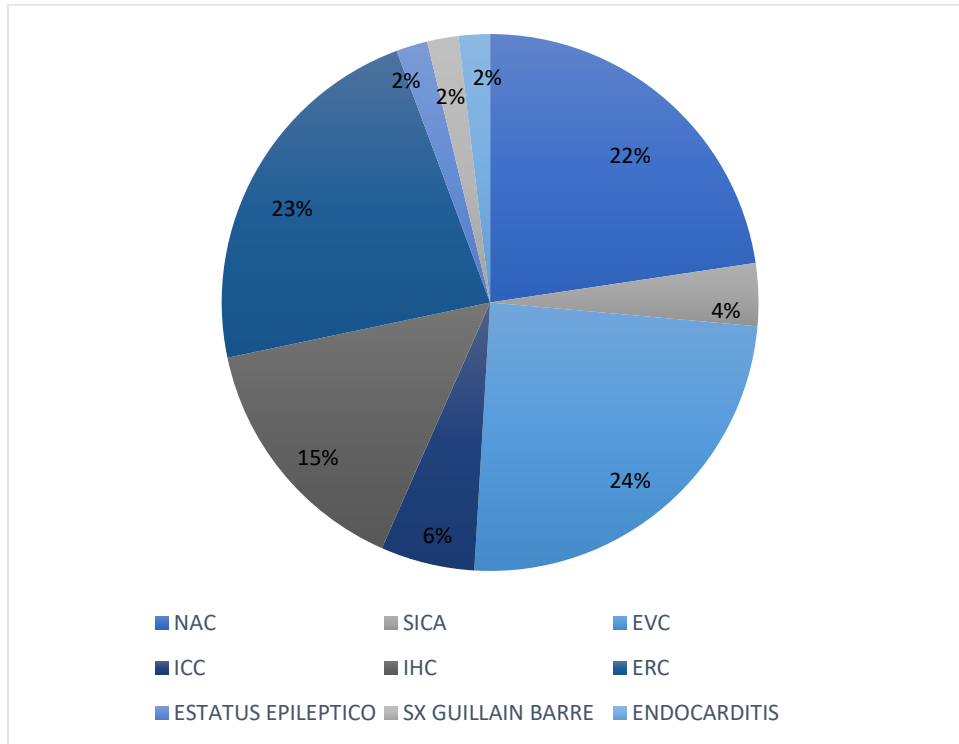
Tabla 3. Relación entre fallecimiento y el índice de neutrófilos/linfocitos de la población estudiada.

INL		FALLECIMIENTO		Total
		Si	No	
0-3	Frecuencia	7	69	76
	porcentaje	9.20%	90.80%	100%
> 3.1	Frecuencia	46	142	188
	porcentaje	24.50%	75.50%	100%
Total	Frecuencia	53	211	264
	Porcentaje	20%	80%	100%

Fuente: datos obtenidos por el investigador.

De las 53 defunciones, los diagnósticos de defunción de mayor prevalencia fueron los eventos cerebro vasculares con 13 casos, seguido de los procesos infecciosos como neumonía adquirida en la comunidad y complicaciones por enfermedad renal crónica con 12 casos cada uno, las complicaciones por insuficiencia hepática crónica con 8 casos, para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca se presentaron 3 casos, seguido del síndrome coronario agudo con 2 casos y 1 caso para los siguientes diagnósticos: estatus epiléptico, síndrome de Guillain barre, y endocarditis infecciosa.

Figura 9. Proporción de diagnósticos de defunción de la población estudiada.



Fuente: datos obtenidos por el investigador.

En los 53 expedientes de los fallecimientos se evidencia un INL promedio de 12.8, con un valor máximo de 68.3 y un mínimo de 3.1, evidenciando así que los valores más elevados se presentaron en la población que falleció, dado que en la población sobreviviente los valores de INL promedio fue de 7.6, con un valor máximo de 42 y mínimo de 0.8.

Tabla 4. Comparación del índice de neutrófilos/linfocitos de la población estudiada discriminada por fallecimientos y sobrevivientes.

INL EN FALLECIDOS (N=53)	INL EN SOBREVIENTES (N= 211)
Promedio: 12.8	Promedio: 7.6
Valor máximo: 68.3	Valor máximo: 42
Valor mínimo: 3.1	Valor mínimo: 0.8

Fuente: datos obtenidos por el investigador.

En cuanto a los valores de INL discriminados por diagnóstico de defunción se evidencian valores por encima de 10 en casi todas las patologías excepto en el diagnóstico de endocarditis bacteriana y síndrome de Guillain barre.

Tabla 5. Valores del índice neutrófilos/linfocitos de la población estudiada por diagnóstico de defunción.

DIAGNÓSTICO DE DEFUNCIÓN	INL
Evento vascular cerebral. N= 13	INL Promedio: 10.7 Valor máximo: 26.1 Valor mínimo: 2.8
Neumonía. N=12	INL Promedio: 13.0 Valor máximo: 38.4 Valor mínimo: 3.4
Enfermedad renal crónica. N=12	INL Promedio: 13.1 Valor máximo: 68.3 Valor mínimo: 3.0
Insuficiencia hepática crónica. N=8	INL Promedio: 13.3 Valor máximo: 17.6 Valor mínimo: 3.4
Insuficiencia cardiaca congestiva. N= 3	INL Promedio: 11.5 Valor máximo: 11.8 Valor mínimo: 5.2
Síndrome coronario agudo. N=2	INL Promedio: 11.9 Valor máximo: 12.2 Valor mínimo: 2.5
Estatus epiléptico. N=1	INL: 17.5
Síndrome de Guillain Barre. N=1	INL: 7.3
Endocarditis bacteriana. N=1	INL: 3.0

Fuente: datos obtenidos por el investigador.

Respecto al índice plaquetas/linfocitos que se calculó en la población estudiada se incluyó en el estudio 151 pacientes con IPL menor o igual a 200, en este grupo se presentaron 25 defunciones y en el grupo con IPL mayor de 200 se presentaron 113 pacientes de los cuales 28 fallecieron, se concluye que a pesar de que se presentaron más defunciones en el grupo con IPL >200, no es una diferencia significativa, presenta una variación del 8%.

Tabla 6. Relación entre fallecimiento y el índice de plaquetas/linfocitos de la población estudiada

IPL		FALLECIMIENTO		Total
		Si	No	
<200	Frecuencia	25	126	151
	porcentaje	16.5%	83.5%	100%
>200	Frecuencia	28	85	113
	porcentaje	24.70%	75.30%	100%
Total	Frecuencia	53	211	264
	Porcentaje	20%	80%	100%

Fuente: datos obtenidos por el investigador.

IX. DISCUSIÓN

El índice neutrófilo-linfocito (INL) es un biomarcador inflamatorio con valor pronóstico en diferentes patologías, se ha estudiado en su mayoría en el contexto de enfermedades infecciosas, quizá una de las ventajas es que es fácilmente calculable y con disponibilidad en la mayoría de los centros asistenciales. El objetivo de este estudio fue analizar el papel del INL en la mortalidad de los pacientes ingresados al servicio de medicina interna.

En cuanto a las variables sociodemográficas se evidencia que la población estuvo distribuida en un 50% y 50% respecto al sexo masculino y femenino, en cuanto al grupo de edad el 24.6% de la población se encontró en el rango de edad entre los 50 a 59 años, siendo en el mismo grupo de edad donde mayor número de fallecimientos se presentó. Este hallazgo se puede correlacionar con los datos encontrados en el estudio de Isaac y col. Donde la edad media fue de 62.6 años, en este estudio las mujeres constituyeron el 46.5% de la población, en comparación a nuestro estudio que fueron el 50%. (34).

En cuanto al estado civil el 37% de la población es casada, seguido por el grupo de solteros con un 27%, esto va en concordancia a la edad de mayor prevalencia en la población de estudio. En cuanto al estudio de comorbilidades el 30.3% de la población tiene diabetes e hipertensión arterial, resultados que van en concordancia con la epidemiología nacional, no es extrañar que este grupo es afectado con la mayor cantidad de fallecimientos, condición que se explica por el mayor grado de disfunción endotelial presente en estas patologías que se magnifica por el proceso agudo por el cual se hospitalizan.

Los valores fisiológicos del índice neutrófilo-linfocito (INL) se calculan dividiendo el recuento absoluto de neutrófilos por recuento absoluto de linfocitos. Los valores medios de INL medidos en la población adulta sana es de 1,85-2,2. Los valores patológicos de INL son a) superiores a 3,00 o inferiores a 0,7. (31). Para el estudio llevado a cabo se tomó como punto de corte patológico >3.1 en donde se encontró la mayor parte de la población y que se correlaciona con la mortalidad presentada.

No existe como tal un valor estandarizado de INL para definir normalidad, por lo cual en diferentes estudios se han tomado puntos de corte variables. Forget P. et al reportaron valores normales de INL entre 0,78 y 3,53 en una población adulta, no geriátrica, con buen estado de salud (3).

Situación que no se ve reflejada en nuestra población estudiada dado si bien en la población sobreviviente los valores de INL fueron menores a los reportados en la población que falleció, estos pacientes no se trataban de adultos sanos, los valores de INL <3.0 se presentaron en 76 pacientes lo cual corresponde al 28% de la población estudiada, mientras que con INL >3.1 se presentó en 188 pacientes, correspondiente al 72% de la población.

El uso de la proporción de neutrófilos y linfocitos para discriminación entre infección viral y bacteriana. Las medianas de INL fueron 11,73 en infecciones bacterianas, 2,86 en infecciones virales y 1,86 en controles

sanos. (32). Si bien en el estudio que se llevó a cabo no se discierne patología infecciosa de origen bacteriano o viral, se evidencia que los valores de INL se encuentran en valores elevados en la población que falleció con respecto a la sobreviviente, el promedio de INL fue de 12.8 en los que fallecieron, mientras que en los sobrevivientes fue de 7.6.

Otro estudio investigó el papel de INL realizado en pacientes adultos hospitalizados en el Hospital Universitario de Bergen. La cohorte constó de 299 pacientes: 150 pacientes con infección bacteriana respaldada por microbiología y serología, 14 pacientes tenían infección viral, 9 de ellos padecían mononucleosis infecciosa, 66 Los pacientes tenían una infección diagnosticada clínicamente, pero no estaban respaldados por microbiología y serología, y 29 pacientes presentaron fiebre de origen no infeccioso. Observaron valores INL para infección bacteriana media 12,23, mediana 7,94 e INL para infección viral media 2,41 y mediana. (33) Situación que se puede extrapolar a nuestro estudio en el que el INL de los que fallecieron tuvo un promedio de 12.8 y una mediana de 7.9, si bien no todas las causas de fallecimiento fueron por procesos infecciosos, el 22% de la población el diagnóstico de defunción fue neumonía N=12, en los cuales el INL promedio fue de 13.1, valor que se correlaciona con el encontrado en Cataudella y Col. En el que los valores de 13,4 y 28,3 en adultos mayores con diagnóstico de neumonía presentan una mortalidad del 100%.(42).

Específicamente, se encontró que un $INL > 3.1$ se asoció con una mayor mortalidad, pacientes con comorbilidades como diabetes tipo 2 e hipertensión arterial tuvieron una mayor tasa de mortalidad. Para la población de estudio, se identificó una media de INL de 8.6 en el momento del ingreso a piso de medicina interna, esto sugiere que una proporción significativa de pacientes padecía altos niveles de inflamación sistémica. Estos niveles de INL son similares (media de INL 8,9) a los observados en un grupo de pacientes ingresados a UCI de Saliccioli y Col. En dicho estudio, el INL se midió en el momento del ingreso a la UCI. Los niveles más altos de INL se relacionaron con la mortalidad a los 28 días. (43).

En los estudios revisados se evidencia que un INL elevado se asocia con un aumento de la mortalidad en pacientes con cáncer de hígado, pacientes con hemodiálisis, diabetes o hipertensión. En un estudio de pacientes sometidos a hemodiálisis crónica, se demostró que la hospitalización aumenta en paralelo con los aumentos en los niveles progresivos de INL durante 5 años de revisión retrospectiva. (44). En nuestro estudio el diagnóstico de defunción por enfermedad renal crónica se presentó en 12 casos y de estos el INL de mayor valor fue 68.3 con un promedio de 13.1, evidenciando así que el componente renal igual que el estudio de Usvyat y col. Eleva los valores de INL.

En el estudio se evidencia que el valor máximo de INL fue 68.3, presentado solo en 1 paciente, sin embargo, su desenlace fue el fallecimiento, El Odds ratio fue de 3.1, IC 95% (1.37 – 7.43), valor que nos habla sobre el riesgo 3.1 veces de fallecer con un $INL > 3.1$. sin embargo el intervalo de confianza supera la unidad probablemente en relación a ser una muestra pequeña.

En cuanto al IPL de acuerdo a valores denominados como de alto y bajo riesgo <150 y >150 , en nuestro estudio se tomaron valores <200 y >200 sin embargo no se asocio a mortalidad significativa ya que la mortalidad para los 2 grupos fue de 25 y 28 respectivamente. No siendo el caso del estudio de Li H y col. En el que se encontró que el IPL elevado >150 es un predictor de mortalidad por todas las causas y eventos cardiovasculares. (45)

X. CONCLUSIONES.

El valor de índice neutrófilo/linfocito mayor o igual a 3.1 se relaciona con mayor mortalidad en pacientes ingresados al servicio de medicina interna con Odds Ratio de 3.1 IC 95% (1.37 – 7.43). Por ello resulta prioritario tener en cuenta dicho marcador ya que la biometría hemática es una prueba fácil de realizar, rápidamente disponible, rentable y fiable. Es una herramienta al alcance de todos los centros hospitalarios, incluso de aquellos que no disponen de los medios técnicos y materiales para realizar estudios inmunológicos complejos, que implican retraso en resultados e incremento de costos.

Se necesitan más estudios en el futuro que contribuyan a determinar la utilidad de éste y definir puntos de corte que se correlacionen con peores resultados, además se podría valorar otros cocientes de células sanguíneas, para determinar no solo mortalidad, sino condiciones que contribuyan a una mejor evolución del paciente.

El INL y el IPL cobró aun mayor relevancia secundario a la pandemia de COVID 19, en donde se esperaban resultados adversos en la medida de encontrarse más elevado, cabe resaltar que no solo se evidencia alteración en dicho proceso infeccioso, así como lo demuestran los hallazgos encontrados en el presente estudio, donde se seleccionaron pacientes que no contaran con dicho diagnóstico.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Akilli NB, Yortanlı M, Mutlu H, Günaydın YK, Koşlu R, Akca HS, et al. Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: short- and long-term outcomes. *Am J Emerg Med*. diciembre de 2014;32(12):1476-80.
2. Fois AG, Paliogiannis P, Scano V, et al. The systemic inflammation index on admission predicts in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Molecules*. 2020;25(23):5725.
3. Forget P, Khalifa C, Defour J, Latinne D, Van Pel M, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC research notes*. 2017;10(1):12.
4. Uslu AU, Küçük A, Şahin A, et al. Two new inflammatory markers associated with disease activity Score-28 in patients with rheumatoid arthritis: Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *International journal of rheumatic diseases*. 2015;18(7):731-735.
5. Biyik M, Ucar R, Solak Y, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio independently predicts survival in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(4):435-441.
6. Celikbilek M, Dogan S, Ozbakir O, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. *J Clin Lab Anal*. 2013;27(1):72-76.
7. Turkmen K, Guney I, Yerlikaya FH, Tonbul HZ. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and inflammation in end-stage renal disease patients. *Ren Fail*. 2012;34(2):155-159.
8. Martínez-Urbistondo D, Beltrán A, Beloqui O, Huerta A. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Nefrología (Madrid)*. 2016;36(4):397-403.
9. Abdel Galil SM, Edrees AM, Ajeeb AK, Aldoobi GS, El-Boshy M, Hussain W. Prognostic significance of platelet count in SLE patients. *Platelets*. 2017;28(2):203-207.
10. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases. *Ann Lab Med*. 2019;39(4):345-357.
11. Li J, Pan Z, Liu H, Ding F, Shu Q, Li X. Retrospective analysis of the risk of hemorrhage associated with moderate and severe thrombocytopenia of 173 patients with systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(27):e11356.
12. Hally KE, La Flamme AC, Harding SA, Larsen PD. Platelets regulate leucocyte responses to toll-like receptor stimulation. *Clinical & translational immunology*. 2018;7(7):e1036.
13. Lood C, Tydén H, Gullstrand B, et al. Decreased platelet size is associated with platelet activation and anti-phospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2017;56(3):408-416.
14. Koseoglu SB. Bone loss & platelet-to-lymphocyte ratio. *Biomarkers in medicine*. 2017;11(1):5-10.

15. Ventafridda V, De Conno F, Saita L, Ripamonti C, Baronzio GF. Leucocyte-lymphocyte ratio as prognostic indicator of survival in cachectic cancer patients. *Ann Oncol.* marzo de 1991;2(3):196.
16. Denkert C, Loibl S, Noske A, Roller M, Müller BM, Komor M, et al. Tumor-Associated Lymphocytes As an Independent Predictor of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 1 de enero de 2010;28(1):105-13.
- 17.. Da G, Cb G, Js M. Use of the neutrophil:lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis. *Am Surg [Internet].* marzo de 1995 [citado 29 de abril de 2021];61(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7887542/>
18. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an Elevated Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Predicting Long-Term Mortality After Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol.* abril de 2006;97(7):993-6.
19. Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil–lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta.* septiembre de 2008;395(1-2):27-31.
20. Pillay J, den Braber I, Vrisekoop N, Kwast LM, de Boer RJ, Borghans JAM, et al. In vivo labeling with 2H2O reveals a human neutrophil lifespan of 5.4 days. *Blood.* 29 de julio de 2010;116(4):625-7.
21. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol.* marzo de 2013;13(3):159-75.
22. Russell R. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. *N Engl J Med.* 1999;12.
23. Guthrie GJK, Charles KA, Roxburgh CSD, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil–lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* octubre de 2013;88(1):218-30.
24. Curbelo J, Luquero Bueno S, Galván-Román JM, Ortega-Gómez M, Rajas O, Fernández-Jiménez G, et al. Inflammation biomarkers in blood as mortality predictors in community-acquired pneumonia admitted patients: Importance of comparison with neutrophil count percentage or neutrophil-lymphocyte ratio. St-Pierre Y, editor. *PLOS ONE.* 16 de marzo de 2017;12(3):e0173947.
25. Delcea C, Buzea CA, Dan GA. The neutrophil to lymphocyte ratio in heart failure: a comprehensive review. *Rom J Intern Med.* 1 de diciembre de 2019;57(4):296-314.
26. Socorro Faria S, Fernandes Jr PC, Barbosa Silva MJ, Lima VC, Fontes W, Freitas-Junior R, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *ecancermedicalsecience [Internet].* 12 de diciembre

de 2016 [citado 16 de mayo de 2021];10. Disponible en: <http://www.ecancer.org/journal/10/full/702-the-neutrophil-to-lymphocyte-ratio-a-narrative-review.php>

27. Mazza MG, Lucchi S, Tringali AGM, Rossetti A, Botti ER, Clerici M. Neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in mood disorders: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. junio de 2018;84:229-36.
28. Ayala A, Herdon C, Lehman D, Ayala C, Chaudry I. Differential induction of apoptosis in lymphoid tissues during sepsis: variation in onset, frequency, and the nature of the mediators. *Blood*. 15 de mayo de 1996;87(10):4261-75.
29. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 17 de agosto de 2020;57(6):389-99.
30. Zahorec R, Hulin I, Zahorec P. Rationale Use of Neutrophil-to-lymphocyte ratio for early diagnosis and stratification of COVID-19. *Bratisl Med J*. 2020;121(07):466-70.
31. Azab B, Camacho-Rivera M, Taioli E. Average Values and Racial Differences of Neutrophil Lymphocyte Ratio among a Nationally Representative Sample of United States Subjects. Zhang J, editor. *PLoS ONE*. 6 de noviembre de 2014;9(11):e112361.
32. Holub M, Beran O, Kaspříková N, Chalupa P. Neutrophil to lymphocyte count ratio as a biomarker of bacterial infections. *Open Med*. 1 de abril de 2012;7(2):258-61.
33. Naess A, Nilssen SS, Mo R, Eide GE, Sjursen H. Role of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios in the diagnosis of bacterial infection in patients with fever. *Infection*. junio de 2017;45(3):299-307.
34. Isaac V, Wu C-Y, Huang C-T, Baune BT, Tseng C-L, McLachlan CS. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio predicts mortality in medical inpatients with multiple chronic conditions. *Medicine (Baltimore)*. junio de 2016;95(23):e3832.
35. Che-Morales JL, Cortes-Telles A. Índice neutrófilo/linfocito como biomarcador sérico asociado con neumonía adquirida en comunidad. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. :7.
36. Ja R-G, Ni G-M. Índice neutrófilos-linfocitos como predictor de gravedad y mortalidad en pacientes con sepsis abdominal. *Med Interna México*. 2016;7.
37. Cho H, Hur HW, Kim SW, Kim SH, Kim JH, Kim YT, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother*. enero de 2009;58(1):15-23.

38. Camacho Limas CP, Gerson Cwilich R, Góngora Jurado M del Á, López Naveda M. Asociación del índice neutrófilo-linfocito y el estadio clínico en el diagnóstico inicial de melanoma. *Gac Mex Oncol.* septiembre de 2016;15(5):268-77.
39. Ramos-Peñafiel CO, Santos-González B, Flores-López EN, Galván-Flores F, Hernández-Vázquez L, Santoyo-Sánchez A, et al. Utilidad de los índices neutrófilo/linfocito, monocito/linfocito y linfocito/plaqueta para el pronóstico de complicaciones asociadas a COVID-19. *Gac M México.* 8 de octubre de 2020;156(5):4687.
40. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev.* junio de 2020;53:25-32.
41. Simadibrata DM, Calvin J, Wijaya AD, Ibrahim NAA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis. *Am J Emerg Med.* abril de 2021;42:60-9.
42. Cataudella, E., Giraffa, C. M., Di Marca, S., Pulvirenti, A., Alaimo, S., Pisano, M., Terranova, V., Corriere, T., Ronsisvalle, M. L., Di Quattro, R., Stancanelli, B., Giordano, M., Vancheri, C., & Malatino, L. (2017). Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker Predicting Prognosis in Elderly Adults with Community-Acquired Pneumonia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65(8), 1796–1801. <https://doi.org/10.1111/jgs.14894>
43. Saliccioli JD, Marshall DC, Pimentel MA, et al. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study. *Crit Care* 2015;19:13.
44. Usvyat LA, Kooman JP, van der Sande FM, et al. Dynamics of hospitalizations in hemodialysis patients: results from a large US provider. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2014;29:442–8.
45. Li, H., Zhou, Y., Ma, Y., Han, S., & Zhou, L. (2017). The prognostic value of the platelet-to-lymphocyte ratio in acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Kardiologia polska*, 75(7), 666–673. <https://doi.org/10.5603/KP.a2017.0068>

XII.- ANEXOS

Formato de recolección de información

Título: índice neutrófilo/linfocito como biomarcador sérico asociado a mortalidad en pacientes ingresados al servicio de medicina interna.

Llene los espacios correspondientes en blanco con una "X" o haga sus anotaciones que corresponden:

Nombre _____ Expediente _____

Fecha de nacimiento dd/mm/aaaa/: _____ Fecha de ingreso/ egreso dd/mm/aaaa _____

Sexo: Masculino _____ Femenino _____

Escolaridad _____ Ocupación _____

Estado civil _____ Peso _____ Talla _____

Comorbilidades:

Diabetes mellitus tipo 2: Si () No ()

Hipertensión arterial sistémica: Si () No ()

Enfermedad renal crónica: Si () No ()

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: Si () No ()

Cardiopatía isquémica crónica Si () No ()

Trastornos tiroideos Si () No ()

Otras: _____

Sin Comorbilidades ()

Biometría hemática de ingreso:

Leucocitos () Neutrófilos totales () Linfocitos totales () plaquetas () INL () IPL ()

Defunción si () no ()

Diagnóstico de defunción ()