

## Correlación entre los niveles elevados del índice neutrófilo/linfocito y el tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes con síntomas moderados por COVID-19

Nataly Alejandra Rueda Lara<sup>1</sup>, Andrés Antonio Sánchez Salazar<sup>1</sup>, Luis Arturo Rodríguez Cifuentes<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Estudiante de Medicina, Universidad Francisco Marroquín

<sup>2</sup>Médico Internista. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

**Fecha de envío:** 24/08/2021

**Fecha de aceptación:** 30/09/2021

**Fecha de publicación:** 31/12/2021

**Citación:** Rueda, N. A., Sánchez, A.A., Rodríguez, L. Correlación entre los niveles elevados del índice neutrófilo/linfocito y el tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes con síntomas moderados por COVID-19. *Rev. Fac. Med.* 2021; 1(31), II Época, Jul-Dic. pp. 31-41

**Tipo de revisión:** con revisión por dos pares revisores externos

**DOI:** <https://doi.org/10.37345/23045329.v1i31.76>

**Correo electrónico:** [natalyrueda@ufm.edu](mailto:natalyrueda@ufm.edu)

**ISSN:** 2304-5353 (digital), 2304-5329 (impreso).

### RESUMEN

**Introducción:** Desde el 2019 han surgido casos del síndrome respiratorio agudo severo causado por el coronavirus 2 (SARS-CoV-2), conocido como COVID-19, en Wuhan, China. Esta infección se expandió a todo el mundo, siendo reconocida como una pandemia por la OMS el 11 de marzo del 2020. La mayoría de los casos presentan síntomas leves como, fiebre de bajo grado y tos seca, sin embargo, la enfermedad puede llegar a ser fatal. Pacientes con características de riesgo presentan mayor riesgo de infección y de peor pronóstico. Los pacientes con enfermedad severa pueden progresar rápidamente a fallo respiratorio agudo, síndrome de dificultad respiratoria agudo, acidosis metabólica, coagulopatía y choque séptico.

**Objetivo:** El propósito de este estudio fue evaluar la relación entre los niveles del índice neutrófilo/linfocito y el desenlace de la enfermedad (días de estancia hospitalaria, ingreso a intensivo y/o mortalidad) de los pacientes con síntomas moderados por COVID 19 en el periodo de junio-septiembre 2020. **Metodología:** Se utilizaron datos de 406 pacientes de la base de datos del IGSS, que fueron clasificados con sintomatología moderada. De estos se recolectaron datos generales, valores de laboratorio al ingreso y desenlace (días de estancia hospitalaria, ingreso a intensivo y/o mortalidad). **Resultados:** De los 406, el 61% fueron diagnosticados por prueba de PCR y 39% por prueba de antígeno. Las comorbilidades más

frecuentes fueron: hipertensión arterial, en 33% (132) de los pacientes, diabetes mellitus 24% (98), y enfermedad renal crónica 12% (49). La media del índice neutrófilo/linfocito (N/L) en el estudio fue de 9.22, mayor a lo reportado por la literatura como normal que es 1.65. Los pacientes con traslado a UTIA contaban con un índice N/L promedio en 14.83. **Conclusión:** Existe una leve, pero significativa correlación entre el tiempo de estancia hospitalaria y el índice neutrófilo/linfocito, con un valor p de 0.03671 y una r de Spearman de 0.10. Además, existe una diferencia significativa en la distribución del índice N/L en pacientes que fueron trasladados a la UTIA ( $p = 0.002878$ ).

**Palabras Clave:** COVID 19, sintomatología moderada, Índice neutrófilo-linfocito, mortalidad, unidad de cuidados intensivos, estancia hospitalaria.

### **Correlation between elevated levels of neutrophil/lymphocyte index and length of hospital stay in patients with moderate COVID-19 symptoms**

#### **ABSTRACT**

**Introduction:** Since 2019, cases of severe acute respiratory syndrome caused by coronavirus 2 (SARS-CoV-2), known as COVID-19, have emerged in Wuhan, China. This infection spread throughout the world, being recognized as a pandemic by the WHO on March 11, 2020. Most cases present mild symptoms such as low-grade fever and dry cough, however, the disease can become fatal. Patients with certain risk factors have a higher risk of infection and a worse prognosis. Patients with severe disease can rapidly progress to acute respiratory failure, acute respiratory distress syndrome, metabolic acidosis, coagulopathy, and septic shock.

**Objective:** The purpose of this study was to evaluate the relationship between the levels of neutrophil/lymphocyte (N/L) index and the outcome of the disease (days of hospital stay, admission to intensive care and/or mortality) of patients with moderate symptoms of COVID 19 during the period of June-September 2020. **Methodology:** Data from 406 patients from the IGSS database was used, these patients were classified as having moderate symptoms. From them, general information, laboratory values at admission and outcome (days of hospital stay, admission to intensive care and/or mortality) were collected. **Results:** Of the 406 patients, 61% were diagnosed by the PCR test and 39% by antigen test. The most frequent comorbidities were: arterial hypertension, in 33% (132) of the patients, diabetes mellitus 24% (98), and chronic kidney disease 12% (49). The mean neutrophil/lymphocyte (N/L) index in the study was 9.22, higher than that reported in the literature as normal, which is 1.65. Patients

transferred to ICU had an average L/N index of 14.83. **Conclusion:** There is a slight but significant correlation between the length of hospital stay and the neutrophil/lymphocyte index, with a p value of 0.03671, and a Spearman's r of 0.10. In addition, there is a significant difference in the distribution of N/L index in patients who were transferred to the ICU ( $p = 0.002878$ ).

**Key words:** COVID 19, moderate symptoms, neutrophil-lymphocyte index, mortality, intensive care unit, hospital stay.

## INTRODUCCIÓN

Desde diciembre del 2019 se han encontrado casos de enfermedad relacionada al síndrome respiratorio agudo severo por el coronavirus 2 (SARS-CoV-2), conocido como COVID-19, en Wuhan, China. Rápidamente esta infección se expandió a todo el mundo, siendo reconocida como una pandemia por la OMS el 11 de marzo del 2020. A pesar de que la mayoría de casos son auto limitantes, con síntomas leves como, fiebre de bajo grado y tos seca, la enfermedad puede llegar a ser fatal. Los pacientes de edad avanzada, género masculino, obesidad y comorbilidades crónicas como enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedades respiratorias crónicas y cáncer, presentan mayor riesgo de infección y de peor pronóstico. Los pacientes con enfermedad severa pueden progresar rápidamente a fallo respiratorio agudo, síndrome de dificultad respiratoria agudo, acidosis metabólica, coagulopatía y choque séptico. La identificación temprana de los factores de riesgo para presentar la enfermedad severa facilita cuidados de soporte adecuado y acceso temprano a una unidad de cuidados intensivos de ser necesario.<sup>1</sup>

Mientras la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) continúa, marcadores pronósticos se están identificando. Los pacientes con esta enfermedad presentan múltiples alteraciones hematológicas, en donde la linfopenia y trombocitopenia son prominentes. Los reactantes de fase aguda como proteína C reactiva, deshidrogenasa láctica, ferritina y dímero D, se ha correlacionado con la severidad y progresión de la enfermedad, sin embargo, estos son laboratorios que presentan un costo económico más elevado, limitando su uso de rutina en países en vías de desarrollo.<sup>2</sup> Se han estudiado otros indicadores pronósticos, como lo es el índice N, que puede ser calculado con una hematología, presentando la ventaja de ser más costo efectivo en comparación a los reactantes de fase aguda previamente mencionados.

La inflamación juega un rol importante en la patofisiología del COVID-19. El índice (N/L) es un parámetro simple para la evaluación del estatus inflamatorio de los pacientes. Este índice se calcula con el conteo absoluto de neutrófilos dividido con el conteo absoluto de linfocitos. Se ha establecido que, el valor normal del mismo en pacientes adultos sin comorbilidades está entre 0.78 y 3.58 con una media en 1.65.<sup>3</sup>

En los últimos años se ha reportado la utilidad del índice N/L como factor pronóstico, no solo en enfermedades infecciosas sino también en malignidades, síndrome coronario agudo, hemorragias cerebrales entre otras. Debido a su habilidad de reflejar indirectamente el estado inflamatorio se ha estudiado la utilidad del índice N/L en pacientes con COVID-19. Hay estudios de su utilidad en pacientes con COVID-19 severo en los que se ha demostrado un 8% más de mortalidad por cada unidad aumentada del índice.<sup>4</sup> En el estudio realizado por Tatum et.al en pacientes con COVID-19 en Luisiana, se demostró que, el índice N/L es un factor pronóstico para intubación endotraqueal al ingreso hospitalario y es un factor predictor de mortalidad en pacientes con SARS-CoV 2 en los días siguientes de hospitalización.<sup>6</sup>

Ante la pandemia del coronavirus se siguen buscando predictores pronósticos tempranos para el mejor manejo de pacientes, reduciendo de esta manera la mortalidad en los estadios avanzados de la enfermedad. El índice N/L ha sido valorado como un factor predictor importante de enfermedad severa, aún más que la edad o comorbilidades asociadas, además de presentar la ventaja de no necesitar más que una hematología simple.<sup>5</sup> y tiene un menor costo comparado con otros marcadores.<sup>7</sup>

## MÉTODOLOGIA

Esta investigación fue realizada con los pacientes ingresados al Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los meses de junio a septiembre del 2020, diagnosticados con infección por COVID-19 y clasificados con sintomatología moderada. El trabajo de campo se realizó recopilando los datos generales de la hoja de ingreso a la unidad, y los laboratorios de ingreso mediante la página de internet de consulta de resultados del IGSS. Los principales objetivos del estudio fueron evaluar la relación entre los niveles del índice N/L y el desenlace de la enfermedad (días de estancia hospitalaria, ingreso a intensivo y/o mortalidad) de los pacientes con síntomas moderados por COVID 19. Además de medir el índice N/L se buscó

también la prevalencia de los siguientes factores de riesgo: diabetes, hipertensión, tabaquismo y enfermedad renal crónica.

Este es un estudio descriptivo, en donde se recolectó los datos de pacientes con diagnóstico de infección por COVID-19 clasificado como moderado, del Hospital General de Enfermedades del Instituto de Seguridad Social (IGSS). Estudio descriptivo, transversal tipo prospectivo.

**Población y muestra:** Se recolectó la información de todos los pacientes ingresados durante los meses de junio a septiembre. Se utilizó la base de datos de pacientes con COVID moderado del IGSS que contaba con 744 sujetos, de los cuales, se eliminaron los que carecían de prueba de COVID-19 o no se conociera el tiempo de estancia hospitalaria. Esto dejó una matriz de 406 sujetos con los cuales se realizó el estudio. La severidad de la infección por COVID-19 se realizó de acuerdo a protocolos del IGSS así:

**Sintomatología leve:** fiebre, malestar general, tos seca, síntomas de vías respiratorias superiores, ausencia de disnea y broncoespasmo, y no desaturación en la prueba de esfuerzo mínimo (Sit and Down).

**Sintomatología moderada:** presencia de cualquiera de los siguientes:

Frecuencia respiratoria > 30 rpm

Saturación de oxígeno < 93%

Prueba de esfuerzo positiva (prueba Sit and Down <sup>1</sup>)

Antecedentes de riesgo: HTA, EPOC, DM, cualquier tipo de inmunosupresión, Edad > 70 años, enfermedad cardiovascular

Pruebas bioquímicas alteradas <sup>2</sup>

**Sintomatología grave:** presencia de cualquiera de los siguientes:

Insuficiencia respiratoria y descompensación hemodinámica

Presencia de síndrome de dificultad respiratorio agudo

Involucramiento de más del 50% del parénquima pulmonar en imágenes de RX del tórax.

Se incluyeron al estudio a pacientes mayores de 18 años, con prueba para Sars-cov 2 positiva (antígeno S, PCR-TR, geneXpert), sintomatología moderada. Se excluyeron aquellos que no tuvieran medición de hematología al ingreso o ingresados como con enfermedad severa.

## RESULTADOS

Se utilizó una base de datos con 744 pacientes. Se eliminaron los pacientes que no cumplieran con los criterios de inclusión. La muestra final fue de 406, mujeres 183 (45%) y 223 (55%) hombres. Edad promedio de 50 años con una desviación estándar de 12.8. La edad mínima de los pacientes estudiados fue de 25 años y la edad máxima de 90. La demografía de la muestra se observa en la Tabla 1.

**Tabla 1:** Datos demográficos de la muestra

Característica	Muestra (n = 406)
<b>Género</b>	
Hombres	223 (55%)
Mujeres	183 (45%)
Edad media de los pacientes	49.67
<b>Comorbilidades</b>	
Hipertensión arterial	132 (33%)
Diabetes Mellitus	98 (24%)
Enfermedad Renal Crónica	49 (12%)
Tabaquismo	19 (5%)

Se muestran los datos que se obtuvieron de cada paciente

De los pacientes estudiados se tomaron las pruebas de COVID tanto de antígeno como de PCR. Un 61% prueba de PCR y un 39% prueba de antígeno. Las comorbilidades asociadas fueron: hipertensión arterial en un 33% (132), le siguió diabetes mellitus 24% (98), enfermedad renal crónica 12% (49) y tabaquismo 5% (19).

El índice N/L fue calculado al momento de ingreso al servicio. La media de dicho índice fue de 9.22, con una desviación estándar de 8.44. La media del índice en los pacientes que

fallecieron fue de 11.27, con una desviación estándar de 9.24 y la media de los pacientes que fueron trasladados a la unidad de cuidados intensivos fue de 14.83, con una desviación estándar de 11.01.

**Tabla 2:** Media del índice neutrófilo/linfocito

Media de índice neutrófilo/linfocito	Media (DS)
N/L de toda la muestra	9.22 (8.44)
N/L pacientes con mortalidad	11.27 (9.24)
N/L pacientes con traslado UCI	14.83 (11.01)

En la tabla se muestran los valores de la media del índice N/L

La media de días de estancia hospitalaria fue de 13.68 días. Se realizó una correlación entre los días de estancia hospitalaria y el índice N/L. Se excluyeron 63 pacientes que fueron trasladados a intensivo o sufrieron mortalidad.

En los estudiados con COVID moderado se presentó un 5.31% de mortalidad. Se eliminaron 66 sujetos que no contaban con los datos de desenlace. Los pacientes fallecidos (18) mostraron un N/L de  $X=11\pm 9.25$  vs los no fallecidos (321)  $X=9\pm 8.44$ .

De los pacientes con COVID moderado, un 11.45% fueron trasladados a intensivo. Se eliminaron 143 pacientes de los cuales no se contaban datos de desenlace. Traslados a UTIA 30 ( $X=14.83$  DS 11.01) vs. 232 no trasladados ( $X=9.22$  DS 8.43)

La media del índice N/L tomado al ingreso en la muestra de 406 pacientes con infección por COVID 19 fue de 9.22, siendo considerablemente mayor a los parámetros normales establecidos en la literatura de 1.65.<sup>3</sup>

Se encontró que existe una leve, pero significativa correlación, entre el tiempo de estancia hospitalaria y el índice N/L. Esto significa que, hay una relación, sin embargo, esta no tiene un "r" cercana a 1 que indicaría una relación lineal. Se puede observar cierta dispersión de los

datos, dado por casos particulares de pacientes que tienen un índice elevado y pocos días de estancia o un índice cercano a 0 y mucho tiempo de estancia hospitalaria. Se necesita calcular también el error humano en la recolección de datos ya que, solo se contaba con la fecha de ingreso y el resultado de la prueba de covid. Cabe resaltar que, algunos pacientes estaban ingresados por alguna patología no relacionada al COVID y se infectaron intrahospitalariamente, por lo que, en estos casos, el paciente contará con más tiempo de estancia hospitalaria del promedio.

Al relacionar el índice N/L con mortalidad no se encontró relación. No existen estudios similares en pacientes con COVID 19 moderado, sin embargo, los estudios con pacientes con COVID 19 grave sí han encontrado relación entre estas variables <sup>2</sup> sin embargo, se sabe que los cambios en el diferencial de glóbulos blancos están relacionados con la linfopenia que demuestran los pacientes con COVID-19 moderado y severo. En este caso en particular, se puede atribuir a que el porcentaje de pacientes que fallecieron fue muy pequeño, con una mortalidad del 5.31% del total. Debido a esto, no se podría descartar del todo que exista una relación entre el índice N/L y la mortalidad, pero para fines de este estudio, no existe correlación. Se recomienda utilizar una muestra más grande de pacientes con desenlace desfavorable para obtener una conclusión más confiable del uso de este índice.

Los pacientes con traslado a UTIA, contaban con un índice N/L mayor al promedio, con una media de 14.83, representando un aumento en el N/L en general en la población estudiada con COVID moderado y aún más elevado en pacientes con traslado a UTIA. Sin embargo, el valor normal encontrado en la literatura es en pacientes adultos sin comorbilidades, por lo que, este valor puede verse influenciado también porque la mayoría de población de nuestro estudio contaba con comorbilidades.

Se encontró que, existe una diferencia significativa en la distribución del índice N/L entre pacientes que fueron trasladados a la UTIA ( $p = 0.002878$ ). Este es el hallazgo más importante del estudio ya que, indica una relación claramente establecida entre el índice N/L y el traslado de los pacientes a UTIA. Ya que existía una relación, se utilizó la correlación de Spearman para evaluar qué tan importante, obteniendo una  $\rho = 0.1886$ , concluyendo que, existe una leve pero significativa relación entre las variables. Se debe estudiar más sobre el índice N/L en un estudio más grande para evaluar la importancia que puede tener como predictor para traslado a intensivo, ya que, sí hubo relación, pero con un "r" bajo, pero significativo.



## CONCLUSIÓN

Respondiendo a los objetivos del estudio, la media del índice neutrófilo linfocítico de nuestra muestra sí es mayor a los valores normales, debido al estado inflamatorio del paciente con la enfermedad de COVID-19. Además, existe una prevalencia alta de comorbilidades como diabetes, hipertensión y enfermedad renal crónica, que influye en que los pacientes hayan requerido hospitalización y que, a su vez, contribuye a un peor desenlace de la enfermedad. El único desenlace que tiene una correlación estadística positiva con el índice N/L es el traslado a intensivo.

En futuras investigaciones, se podría comparar la efectividad del índice N/L con otros marcadores pronósticos de la enfermedad para valorar su valor predictivo.

## REFERENCIAS

1. Chan, A. S., & Rout, A. Use of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in COVID-19. *Journal of Clinical Medicine Research*, 2020, July; 12(7): 448-453. <https://doi.org/10.14740/jocmr4240>  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7331861/>
2. Liu, J., Liu, Y., Xiang, P., Pu, L., Xiong, H., Li, C., Zhang, M., Tan, J., Xu, Y., Song, R., Song, M., Wang, L., Zhang, W., Han, B., Yang, L., Wang, X, Zhou, G., Zhang, T., Li, B., Wang, Y., Chen, Z., Wang, X. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Severe Illness Patients with 2019 Novel Coronavirus in the Early Stage. *Journal Translational Med.* 2020, May; 18(1): 206. <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021584> <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0> <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.10.20021584v1>
3. Forget, P., Khalifa, C., Defour, J-P., Latinne, D., Van Pel, M. V., & De Kock, M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Research Notes*, 2017, Jan.; 10(1): 12. <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2335-5>  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28057051/>

4. Liu, Y., Du, X., Chen, J., Jin, Y., Peng, L., Wang, H.H.X., Lou, M., Chen, L., Zhao, Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infection*, 2020, July; 81(1): e6-e12. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.002>  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32283162/>
5. Ciccullo, A., Borghetti, A., Dal Verme, L. Z., Tosoni, A., Lombardi, F., Garcovich, M., Biscetti, F., Montalto, M., Cauda, R., Di Giambenedetto, S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and clinical outcome in COVID-19: A report from the Italian front line. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2020, Aug.; 56(2): 106017. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106017>  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32437920/>
6. Tatum, D., Taghavi, S., Houghton, A., Stover, J., Toraih, E., & Duchesne, J. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Outcomes in Louisiana COVID-19 Patients. *Shock*, 54(5), 652-658. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001585>  
[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32554992/#:~:text=Mortality%20was%2018.4%25.,P%20%3D%200.002%2C%20respectively\).](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32554992/#:~:text=Mortality%20was%2018.4%25.,P%20%3D%200.002%2C%20respectively).)
7. Interleukin-6 (IL-6), Serum, CBC (includes Differential and Platelets), D-Dimer, Quantitative - *Find Lab Tests Online*. 2021. <https://www.findlabtest.com/lab-test/search?q=qt34473+qt6399+qt8659>

*Conflicto de intereses: No existen conflictos de intereses con terceros. Los autores declaran no tener vínculo alguno con compañías farmacéuticas productoras o comercializadoras. No hubo patrocinio alguno para efectuar el presente estudio*

Copyright © 2021 Nataly Alejandra Rueda Lara, Andrés Antonio Sánchez Salazar y  
Luis Arturo Rodríguez Cifuentes



Esta obra se encuentra protegida por una licencia internacional [Creative Commons 4.0 \(CC BY-NC-SA 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/). Usted es libre de: **Compartir** – copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. **Adaptar** – remezclar, transformar y construir a partir del material. La licenciente no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la [licencia](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/). Bajo los siguientes términos: **Atribución** – Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios. Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciente. **No comercial** – Usted no puede hacer uso del material con propósitos comerciales. **Compartir igual** – Si remezcla, transforma o crea a partir del material, debe distribuir su contribución bajo la misma licencia del original. **No hay restricciones adicionales** – No puede aplicar términos legales ni medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia. [Texto completo de la licencia](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)