



ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO COMO MARCADOR PRONÓSTICO Y DIAGNÓSTICO

Autores: Dra. Lis Marlyn Rodríguez García¹, Dr.C Vicente José Hernández Moreno², Dr. Juan Ramón Jorge Fernández³

¹Especialista 1er. Grado en Medicina Intensiva y Emergencias, MsC. Bioética, Profesor Instructor, Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Arnaldo Milián Castro, Villa Clara, Cuba, correo: rlismarlyn@gmail.com

²Especialista 2do. Grado en Inmunología Básica y Clínica, MsC. Infectología, Profesor Titular e Investigador Auxiliar, Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Cuba

³Especialista 1er. Grado en Medicina Intensiva y Emergencias Profesor, Instructor, Hospital Universitario Clínico Quirúrgico Arnaldo Milián Castro, Villa Clara, Cuba

Resumen

Introducción: El índice neutrófilo-linfocito (INL), es una herramienta diagnóstica y pronóstica simple, de bajo costo y fácil de obtener a partir de un hemograma completo. **Objetivo General:** Evaluar y sintetizar la evidencia científica disponible sobre la utilidad clínica del índice neutrófilo-linfocito como biomarcador diagnóstico y pronóstico. **Metodología:** Para el presente trabajo se realizó una búsqueda en Internet utilizando buscadores entre los cuales se encuentran Google Académico y otros específicos relacionados con la medicina como MEDLINE, LILACS, SciELO y Pubmed. **Desarrollo:** Un INL elevado, caracterizado por neutrofilia y linfopenia, se asocia con inflamación intensa, disfunción inmune y peor pronóstico en diversas enfermedades, incluyendo COVID-19, virus sincitial respiratorio, múltiples tipos de cáncer y neumonía asociada a accidente cerebrovascular, pudiendo predecir mortalidad, complicaciones, ingreso a UCI y respuesta a tratamientos. **Conclusiones:** El índice neutrófilo-linfocito (INL) es un biomarcador simple, económico y accesible que, al reflejar el equilibrio entre la inmunidad innata y adaptativa, ofrece un valor diagnóstico y pronóstico en diversas patologías inflamatorias, infecciosas y oncológicas.

Palabras Claves: Índice neutrófilo-linfocito, Biomarcadores, Inflamación sistémica, Pronóstico, Diagnóstico, Sepsis, COVID-19, Neoplasias

INTRODUCCIÓN

El índice neutrófilo-linfocito (INL), es una herramienta diagnóstica y pronóstica simple, de bajo costo y fácil de obtener a partir de un hemograma completo. Este índice es un marcador valioso de la respuesta inflamatoria sistémica en diversas condiciones críticas.

El INL se ha recomendado como biomarcador de infección desde el año 2001; desde entonces se han realizado múltiples estudios que evalúan el INL solo, o como parte de un modelo de biomarcadores múltiples, para el diagnóstico de pacientes adultos con sospecha en el comienzo de la sepsis en la comunidad.¹

En pacientes con sepsis y shock séptico en la unidad de cuidados intensivos (UCI), el INL puede predecir la mortalidad y la respuesta al tratamiento antibiótico, con valores de INL iguales o superiores a 15 al tercer día del ingreso en la UCI, indicando un riesgo de mortalidad siete veces mayor. Se considera incluso un indicador más fuerte de sepsis que otros biomarcadores comunes como la proteína C reactiva. Además, en pacientes con hemorragia grave por traumatismo, un INL elevado se asocia fuertemente con la mortalidad temprana y refleja una respuesta inflamatoria desequilibrada y la carga de la lesión, siendo su capacidad pronóstica más robusta del día 3 al día 10. En el contexto del dengue, la relación de linfocitos absolutos a neutrófilos ha demostrado un aumento temporal específico, lo que permite clasificar a los pacientes de dengue que entran en la fase crítica con una alta especificidad del 90% (con una relación superior a 1.0). También se propone como un predictor potencial del día de la enfermedad en relación con el día de la defervescencia.¹⁻³

Este índice se ha posicionado como un marcador accesible y versátil, útil para la evaluación de la inflamación y la gravedad en múltiples enfermedades; de forma general un aumento progresivo del mismo suele asociarse con peor pronóstico y mayor gravedad. Sin embargo, la interpretación del INL debe hacerse con cautela. Aunque distintos estudios han propuesto valores de referencia según el contexto clínico, no existe un punto de corte único y universal. Por ejemplo, en patologías infecciosas o procesos inflamatorios se sugieren diferentes umbrales dependiendo de

la población, el sexo, o el tipo de enfermedad. Esto hace imprescindible considerar la dinámica del INL y no limitarse a un solo valor fijo.⁴

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar y sintetizar la evidencia científica disponible sobre la utilidad clínica del índice neutrófilo-linfocito como biomarcador diagnóstico y pronóstico.

METODOLOGÍA

Para el presente trabajo se realizó una búsqueda en Internet utilizando buscadores entre los cuales se encuentran Google Académico y otros específicos relacionados con la medicina como MEDLINE, LILACS, SciELO y Pubmed. Se observa en esta revisión más de un 70% de la literatura actualizada de los últimos 5 años.

DESARROLLO

El Índice Neutrófilo-Linfocito es un biomarcador simple y accesible que se calcula a partir de un hemograma completo, dividiendo el recuento absoluto de neutrófilos entre el recuento absoluto de linfocitos. Su importancia radica en que refleja el estado inflamatorio sistémico y el equilibrio entre la inmunidad innata (representada por los neutrófilos) y la inmunidad adaptativa (representada por los linfocitos).⁵⁻¹⁰

Un INL elevado se asocia con una combinación de neutrofilia (aumento de neutrófilos) y linfopenia (disminución de linfocitos). Esta desregulación refleja un desequilibrio entre la inflamación aguda y crónica del sistema inmunitario. La linfopenia indica una respuesta inmune adaptativa debilitada, mientras que la neutrofilia señala una respuesta inflamatoria significativa. Se ha demostrado que los niveles crecientes de neutrófilos se correlacionan con una menor supervivencia global, y, a la inversa, los niveles crecientes de linfocitos se asocian con una mejor supervivencia.^{5,7,9-12}

Los neutrófilos son células fundamentales de la inmunidad innata, la primera línea de defensa del organismo. Pueden matar patógenos liberando especies reactivas de oxígeno, produciendo moléculas efectoras (como el factor de crecimiento endotelial vascular, VEGF) e induciendo factores inflamatorios como Interleuquina 1 (IL1), Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF α) e Interferón gamma (IFN- γ). Sin embargo, si la respuesta neutrofílica no se regula de manera óptima, puede provocar daño tisular. Esto es evidente en pacientes con COVID-19, donde se han encontrado neutrófilos

abundantes, especialmente en el tejido pulmonar, en autopsias de fallecidos. Un mecanismo clave en la patogénesis de enfermedades graves y el cáncer es la formación de Trampas Extracelulares de Neutrófilos (NETs). Las NETs son estructuras en forma de red, compuestas por ADN y proteínas, que los neutrófilos liberan para atrapar patógenos. Una formación irrestricta de NETs puede conducir a una cascada inflamatoria que resulta en lesión tisular irreversible en los sistemas pulmonar, cardiovascular y renal, explicando el aumento de la mortalidad en pacientes con COVID-19. Las NETs también se han asociado con el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y la tormenta de citoquinas, así como con la inmunosupresión, proliferación celular y trombosis asociada al cáncer. Además, las NETs circulantes pueden favorecer la incorporación a los vasos de células tumorales y el establecimiento de micrometástasis. En el cáncer, los neutrófilos asociados a tumores (TANs) se han vinculado empíricamente con resultados clínicos desfavorables.¹⁰⁻¹²

Los linfocitos son cruciales para la inmunidad adaptativa. Su reducción (linfopenia) es un signo de una respuesta inmune debilitada y se correlaciona con daño multiorgánico en pacientes con COVID-19. En varios cánceres sólidos, una alta densidad de linfocitos infiltrantes de tumores (TILs) se correlaciona con un mejor pronóstico, incluso en el carcinoma de células escamosas orofaríngeas (OPSCC), independientemente del estado de HPV. Se plantea que la mejor supervivencia observada en pacientes con INL más bajo podría explicarse, al menos en parte, por una mayor infiltración de TILs.^{5,8,10}

El INL es un biomarcador pronóstico rentable, fácilmente disponible y reproducible que ha demostrado su utilidad en diversas condiciones médicas, como en enfermedades inflamatorias e infecciosas (incluido COVID-19 y RSV).^{6,7,13}

En la COVID-19, el INL más alto al ingreso o al diagnóstico, se asoció con un mayor riesgo de muerte, progresión a enfermedad grave, necesidad de hospitalización, ingreso a la UCI y necesidad de ventilación mecánica. Cada unidad de INL aumentada resultó en un 8% más de mortalidad.⁵⁻¹²

En algunos estudios sobre el cáncer, específicamente en pacientes hospitalizados con cáncer sólido y COVID-19, se demostró que un INL por encima de 8.3 se asociaba con un mayor riesgo de muerte. Su valor predictivo aumentó unos días después del

ingreso (alcanzando su pico), no obstante, perdió su utilidad clínica a las 3 semanas post-ingreso a medida que el paciente se recuperó y la inflamación disminuyó. Se ha observado una correlación positiva entre el INL y otros marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (CRP), D-dímero, ferritina y lactato deshidrogenasa (LDH), sugiriendo que el INL puede reflejar el nivel de otras reacciones inflamatorias. De hecho, el INL ha mostrado una mayor especificidad y sensibilidad para la gravedad de la enfermedad en comparación con la CRP y otros índices.^{8,10,12}

En el Virus Sincitial Respiratorio: un aumento en los niveles de INL ($\Delta \text{INL} > 0$) dentro de las primeras 48 horas de hospitalización predijo un resultado adverso (muerte o necesidad de ventilación mecánica) en pacientes hospitalizados con RSV, independientemente de la edad, el sexo o las comorbilidades. Esto sugiere que la tendencia del INL, más que su valor inicial, puede ser un predictor importante en algunas infecciones virales.⁷

En Cáncer (en general y específico): El INL es un factor pronóstico sugerido para el resultado de muchas neoplasias malignas de tumores sólidos, como los gastrointestinales, hepatocelulares y de pulmón. Estudios han demostrado que un INL elevado se asocia con un peor pronóstico en la supervivencia global (OS) y la supervivencia libre de recurrencia (RFS) en diversos tipos de cáncer, incluyendo carcinoma de células escamosas orofaríngeas (OPSCC) independientemente del estado de HPV, cáncer de tiroides, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de páncreas, carcinoma hepatocelular, cáncer colorrectal, carcinoma de células renales y cáncer de ovario. También puede ayudar a predecir la respuesta al tratamiento (ej. quimioterapia neo adyuvante en cáncer de mama). Un INL elevado puede ser causado por una enfermedad maligna avanzada relacionada con la masa tumoral, el estadio nodal y el número de metástasis.^{5,6}

Se ha demostrado, además, que puede ser un marcador pronóstico destacado en la neumonía asociada al accidente cerebrovascular. Un INL elevado es un fuerte predictor tanto de la ocurrencia de esta neumonía como de resultados clínicos adversos al alta hospitalaria, además de anticipar la necesidad de ingreso a una UCI.¹⁴

La utilidad clínica del INL reside en su capacidad para detectar inflamación sistémica y disfunción inmunitaria que subyacen al riesgo de neumonía y complicaciones graves post-ictus.¹⁴

En el caso específico del dengue, esta virosis se asocia comúnmente con leucopenia, característica que es en algunos casos un marcador de la fase crítica de la enfermedad. En esta fase, el recuento de neutrófilos disminuye más que el de los linfocitos, lo que modifica el INL. Este cambio en el INL puede indicar una próxima fase crítica de la fiebre del dengue, asociada con fuga de plasma, y es un cambio relativamente temprano que precede a las variaciones en el recuento de plaquetas y el hematocrito. Aunque algunos estudios han reportado que un INL más bajo se asocia con mayor gravedad en el dengue, otro estudio sugiere que un INL alto inicial en el momento del ingreso también se asocia con resultados adversos. Esto podría explicarse por el hecho de que la neutropenia suele ocurrir alrededor del quinto día de hospitalización, mientras que el recuento inicial al ingreso reflejaría un INL alto. La disminución del recuento de neutrófilos o neutropenia en el dengue puede ser el resultado de la apoptosis de los neutrófilos inducida por el virus. Otra teoría sugiere que los neutrófilos pueden encapsular plaquetas con antígeno viral del dengue a través de las NETs, actuando como un mecanismo de defensa del huésped. La trombocitopenia (bajo recuento de plaquetas) es un hallazgo común en el dengue, alcanzando su punto máximo en la fase crítica y resolviéndose en la fase de recuperación. A pesar de estos hallazgos prometedores, los estudios sobre el INL en el dengue a menudo tienen limitaciones, como el tamaño de muestra relativamente pequeño o el diseño retrospectivo que impide el seguimiento serial de los recuentos sanguíneos.¹⁵

Es fundamental tener en cuenta que existen factores de confusión como la edad, el sexo, el uso de esteroides, los trastornos hematológicos y las comorbilidades, que pueden influir en el INL, por lo que su interpretación debe realizarse con precaución y, a menudo, ajustando estas variables mediante análisis multivariantes. A pesar de la necesidad de una mayor estandarización en los valores de corte, y de mayor número de estudios, el INL se perfila como una herramienta prometedora para la

estratificación del riesgo, la optimización de las estrategias de tratamiento y la mejora general de los resultados de los pacientes.

CONCLUSIONES

El índice neutrófilo-linfocito (INL) es un biomarcador simple, económico y accesible que, al reflejar el equilibrio entre la inmunidad innata y adaptativa, ofrece un valor diagnóstico y pronóstico en diversas patologías inflamatorias, infecciosas y oncológicas. Su elevación se asocia con mayor riesgo de complicaciones, ingreso a UCI y mortalidad, siendo útil para la estratificación y seguimiento clínico. Aunque carece de un punto de corte universal y su interpretación debe considerar factores de confusión, la evidencia respalda su uso como complemento a otros parámetros para optimizar decisiones médicas y mejorar desenlaces.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sari R, Karakurt Z, Ay M, Çelik ME, Tekan UY, Çiyiltepe F, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of treatment response and mortality in septic shock patients in the intensive care unit. *Turk J Med Sci*. 2019;49(4):1336-49. doi:10.3906/sag-1901-105.
2. Vasey B, Shankar AH, Herrera BB, Becerra A, Xhaja K, Echenagucia M, et al. Multivariate time-series analysis of biomarkers from a dengue cohort offers new approaches for diagnosis and prognosis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 Jun 16;14(6): e0008199. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008199>
3. Duchesne JC, Tatum D, Jones G, Davis B, Robledo R, DeMoya M, et al. Multi-institutional analysis of neutrophil-to-lymphocyte ratio (INL) in patients with severe hemorrhage: a new mortality predictor value. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017 Nov;83(5):888-96. doi: 10.1097/TA.0000000000001683.
4. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to lymphocyte ratio: an emerging marker of the relationships between the immune system and diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 26;23(7):3636. doi: 10.3390/ijms23073636.

5. Justesen MM, Jakobsen KK, Bendtsen SK, Garset-Zamani M, Mordhorst C, Carlander A-LF, et al. Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Marker for the Outcome of HPV-Positive and HPV-Negative Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Viruses*. 2023 Jan 10;15(1):198. doi: 10.3390/v15010198.
6. Heshmat-Ghahdarijani K, Sarmadi V, Heidari A, Falahati Marvasti A, Neshat S, Raeisi S. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as a new prognostic factor in cancers: a narrative review. *Front Oncol*. 2023 Oct 4; 13:1228076. doi: 10.3389/fonc.2023.1228076.
7. Shusterman E, Prozan L, Ablin JN, Weiss-Meilik A, Adler A, Choshen G, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio trend at admission predicts adverse outcome in hospitalized respiratory syncytial virus patients. *Heliyon*. 2023 May;9(5): e16482. doi: 10.1016/j.heliyon. 2023.e16482.
8. Karimi A, Shobeiri P, Kulasinghe A, Rezaei N. Novel Systemic Inflammation Markers to Predict COVID-19 Prognosis. *Front Immunol*. 2021 Oct 22; 12:741061. doi: 10.3389/fimmu.2021.741061.
9. Kaboudanian Ardestani S, Salehi MR, Attaran B, Hashemi SM, Sadeghi S, Ghaffarpour S, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio (INL) and Derived INL Combination: A Cost-effective Predictor of Moderate to Severe COVID-19 Progression. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2022 Jun;21(3):241–53. doi: 10.18502/ijaai.v21i3.9798.
10. Díaz-Couselo FA, Flagel S, Nicolini C, Halac S, Manzano N, Aguirre M, et al. Impact of high neutrophil-to-lymphocyte ratio on survival in hospitalized cancer patients with COVID-19. *Cancer Med*. 2023 Apr;12(6):7164–9. doi: 10.1002/cam4.5426.
11. Eslamijouybari M, Heydari K, Maleki I, Moosazadeh M, Hedayatizadeh-Omran A, Vahedi L, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in COVID-19 Patients and Control Group and Relationship with Disease Prognosis. *Caspian J Intern Med*. 2020;11(Suppl1): S531–5. doi: 10.22088/cjim.11.0.531.
12. Mousavi-Nasab SD, Mardani R, Azadani HN, Zali F, Vasmehjani AA, Sabeti S, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and C-reactive protein level as prognostic

markers in mild versus severe COVID-19 patients. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2020 Fall;13(4):361–6.

13. Colaneri M, Genovese C, Fassio F, Canuti M, Giacomelli A, Ridolfo AL, et al. Prognostic Significance of INL and PLR in COVID-19: A Multi-Cohort Validation Study. *Infect Dis Ther*. 2024 Apr 21;13(4):1147–57. doi: 10.1007/s40121-024-00967-6.
14. Wang RH, Wen WX, Jiang ZP, Du ZP, Ma ZH, Lu AL, et al. The clinical value of neutrophil-to-lymphocyte ratio (INL), systemic immune-inflammation index (SII), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) and systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the occurrence and severity of pneumonia in patients with intracerebral hemorrhage. *Front Immunol*. 2023 Feb 13; 14:1115031. doi: 10.3389/fimmu.2023.1115031.
15. Khandait DW, Khandait PN, Gandhare A. Significance of Neutrophil-lymphocyte Ratio, Neutrophil-platelet Ratio, and Neutrophil-to-lymphocyte and Platelet Ratio in Predicting Outcomes in Dengue Patients on Admission in Wardha, Maharashtra, India: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Diagn Res*. 2023 Nov;17(11):OC01-OC04. DOI: [10.7860/JCDR/2023/65292.18658](https://doi.org/10.7860/JCDR/2023/65292.18658).