



ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO COMO MARCADOR DE INFLAMACIÓN SISTÉMICA: REVISIÓN Y APLICACIONES CLÍNICAS

NEUTROPHIL/LYMPHOCYTE RATIO AS A MARKER OF SYSTEMIC INFLAMMATION:
REVIEW AND CLINICAL APPLICATIONS

José Pedro Martínez Larrarte¹ <https://orcid.org/0000-0003-1380-2646>

Silvia María Pozo Abreu² <https://orcid.org/0000-0001-7125-3572>

Eneida Barrios Lamoth¹ <https://orcid.org/0000-0002-2774-9930>

María Elena Corrales Vázquez² <https://orcid.org/0000-0002-5347-8409>

Elismenia Fernández Hernández¹ <https://orcid.org/0009-0002-7331-2964>

¹Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Laboratorio central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL). La Habana, Cuba.

²Universidad de ciencias médicas de La Habana. Hospital Docente Clínico Quirúrgico 10 de Octubre. La Habana.

Autor para la correspondencia: reumatologia@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Este estudio de caso examina la utilidad del índice neutrófilo/linfocito (INL) como predictor de gravedad en diversos procesos inflamatorios.

Método: Se realizó una búsqueda bibliográfica para la revisión sobre el índice neutrófilo/linfocito y su relación con procesos inflamatorios siguiendo una estrategia para garantizar la inclusión de estudios relevantes y minimizar sesgos, Se consultaron bases de datos electrónicas como PubMed, Scopus, Web of Science, y otras fuentes de literatura biomédica, Se utilizaron términos clave como "índice neutrófilo/linfocito", "neutrophil-lymphocyte ratio", "inflamación", "inflammation", "actividad de la enfermedad", "disease activity", "pronóstico", y "prognosis". Se combinaron estos términos utilizando operadores booleanos (AND, OR) para refinar la búsqueda.

Resultados: el definio que el índice neutrófilo/linfocito se calcula a partir de un hemograma, refleja el equilibrio entre la respuesta inflamatoria (neutrófilos) y la regulación inmune (linfocitos). En el proceso inflamatorio, los metabolitos del ácido araquidónico activan las plaquetas, dando como resultado neutrofilia, y el estrés inducido por cortisol produce linfopenia relativa.



Aunque los resultados de la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva no reflejaban la gravedad del cuadro clínico, el INL elevado sí lo hace.

Conclusiones: el índice neutrófilo/linfocito puede ser un marcador útil para evaluar la actividad inflamatoria en pacientes con procesos inflamatorios crónico o agudos, y podría tener aplicaciones en el seguimiento y la toma de decisiones clínicas, aunque se necesitan más investigaciones para confirmar su utilidad y establecer criterios específicos de interpretación.

Palabras clave: Índice neutrófilo-linfocitos; Actividad de la enfermedad; Inflamación sistémica; Biomarcador.

ABSTRACT

Introduction: This case study examines the utility of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) as a predictor of severity in various inflammatory processes.

Method: A literature search was conducted for the review of the neutrophil-lymphocyte ratio and its relationship with inflammatory processes following a strategy to ensure the inclusion of relevant studies and minimize bias. Electronic databases such as PubMed, Scopus, Web of Science, and other sources of biomedical literature were consulted. Key terms such as "neutrophil-lymphocyte ratio", "neutrophil-lymphocyte ratio", "inflammation", "disease activity", "prognosis", and "prognosis" were used. These terms were combined using Boolean operators (AND, OR) to refine the search.

Results: The neutrophil/lymphocyte ratio is defined as a blood count, and reflects the balance between the inflammatory response (neutrophils) and immune regulation (lymphocytes). In the inflammatory process, arachidonic acid metabolites activate platelets, resulting in neutrophilia, and cortisol-induced stress produces relative lymphopenia.

Although the results of the erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein did not reflect the severity of the clinical picture, elevated NLR does.

Conclusions: The neutrophil/lymphocyte ratio may be a useful marker to assess inflammatory activity in patients with chronic or acute inflammatory processes, and could have applications in clinical monitoring and decision making, although further research is needed to confirm its usefulness and establish specific interpretation criteria.

Keywords: Neutrophil-lymphocyte ratio; Disease activity; Systemic inflammation; Biomarker.



INTRODUCCIÓN

La inflamación sistémica es un proceso fisiopatológico complejo que subyace a una amplia gama de enfermedades crónicas, incluyendo trastornos autoinmunes, cardiovasculares, metabólicos y neoplásicos⁽¹⁾ La identificación y cuantificación precisa de la inflamación sistémica son esenciales para el diagnóstico temprano, la evaluación del riesgo, la estratificación de la enfermedad y el seguimiento de la respuesta al tratamiento.⁽²⁾

Los marcadores tradicionales de inflamación, como la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG), tienen limitaciones en cuanto a su sensibilidad y especificidad. En este contexto, el índice neutrófilo/linfocito (INL), calculado a partir de un hemograma completo, ha emergido como un biomarcador accesible, económico y fácilmente disponible para evaluar el estado inflamatorio del organismo.⁽³⁾

MÉTODO

Se realizó una búsqueda bibliográfica para la revisión sobre el índice neutrófilo/linfocito (INL) y su relación con procesos inflamatorios siguiendo una estrategia para garantizar la inclusión de estudios relevantes y minimizar sesgos. Los pasos clave fueron:

1. **Identificación de fuentes de datos:** Se consultaron bases de datos electrónicas como PubMed, Scopus, Web of Science, y otras fuentes de literatura biomédica.
2. **Definición de términos de búsqueda:** Se utilizaron términos clave como "índice neutrófilo/linfocito", "neutrophil-lymphocyte ratio", "inflamación", "inflammation", "actividad de la enfermedad", "disease activity", "pronóstico", y "prognosis". Se combinaron estos términos utilizando operadores booleanos (AND, OR) para refinar la búsqueda.
3. **Criterios de inclusión y exclusión:** Se incluyeron estudios en humanos que evaluaran la asociación entre el INL y la actividad, gravedad o pronóstico del LES. Se excluyeron estudios en animales, revisiones narrativas, opiniones de expertos y estudios con datos insuficientes.
4. **Selección de estudios:** Se revisaron los títulos y resúmenes de los artículos identificados para evaluar su relevancia. Se obtuvieron los textos completos de los estudios potencialmente elegibles para una evaluación más detallada.



5. **Extracción de datos:** Se extrajeron datos relevantes de los estudios incluidos, como características de los pacientes, métodos de medición del INL, medidas de actividad de la enfermedad, resultados clínicos y conclusiones.
6. **Análisis de la calidad:** Se evaluó la calidad metodológica de los estudios incluidos utilizando herramientas apropiadas para evaluar el riesgo de sesgo.
7. **Síntesis de la evidencia:** Se realizó una síntesis narrativa de la evidencia, destacando los principales hallazgos y las limitaciones de los estudios incluidos.

Este método de búsqueda bibliográfica permitió obtener una visión general de la evidencia disponible sobre el INL y su relación con procesos inflamatorios, facilitando la elaboración de una revisión informada y basada en la evidencia.

RESULTADOS

La revisión bibliográfica realizada identificó una serie de estudios que exploran la utilidad del INL en pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Los resultados clave incluyen:

1. **Asociación con la Actividad de la Enfermedad:** Varios estudios han encontrado una correlación positiva entre un INL elevado y una mayor actividad de la enfermedad en pacientes con LES, evaluada mediante índices como el SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index).⁽⁴⁾
2. **Predicción de Complicaciones:** Algunas investigaciones sugieren que un INL elevado podría estar asociado con un mayor riesgo de complicaciones específicas en determinadas enfermedades sistémicas como el LES, la artritis reumatoide, manifestaciones neurológicas (convulsiones, neurolupus) y daño orgánico.⁽⁵⁾
3. **Utilidad como Marcador Pronóstico:** Un INL elevado se ha asociado con un peor pronóstico en pacientes con intensos procesos inflamatorios, incluyendo una mayor probabilidad de desarrollar complicaciones y una menor supervivencia.⁽⁶⁾
4. **INL vs. Marcadores Tradicionales:** En el caso presentado por Martínez Larrarte et al. (2024), el INL mostró mayor preponderancia como predictor de gravedad en comparación con la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C reactiva (PCR).⁽⁵⁾
5. **Consideraciones sobre la Interpretación:** Es importante tener en cuenta que el INL puede verse afectado por diversos factores no relacionados directamente con la actividad del



LES, como infecciones, medicamentos y otras condiciones inflamatorias. Por lo tanto, su interpretación debe realizarse en el contexto clínico individual de cada paciente.⁽⁷⁾

6. **Limitaciones de los Estudios:** La mayoría de los estudios incluidos son de diseño transversal o retrospectivo, lo que limita la capacidad de establecer relaciones causales. Se necesitan estudios prospectivos y bien diseñados para confirmar la utilidad clínica del INL en el LES.⁽⁸⁾
7. **Consistencia con Otras Enfermedades Autoinmunes:** Los hallazgos sobre el INL en el LES son consistentes con la evidencia en otras enfermedades autoinmunes reumáticas, donde un INL elevado se asocia con mayor actividad inflamatoria y peor pronóstico.⁽⁹⁾

En resumen, la evidencia actual sugiere que el INL podría ser un marcador útil para evaluar la actividad, gravedad y pronóstico del LES, aunque se necesitan más investigaciones para validar su utilidad clínica y establecer criterios específicos de interpretación.

DESARROLLO

Cálculo e Interpretación del INL

El INL se calcula dividiendo el recuento absoluto de neutrófilos entre el recuento absoluto de linfocitos en sangre periférica. Los valores de referencia pueden variar ligeramente según el laboratorio y la población estudiada, pero generalmente se considera un INL >3 como elevado e indicativo de inflamación sistémica. Sin embargo, es crucial interpretar el INL en el contexto clínico individual de cada paciente, considerando otros factores que podrían influir en sus valores, como la edad, el sexo, el tabaquismo, la obesidad y el uso de ciertos medicamentos.⁽⁵⁾

Este índice refleja el equilibrio dinámico entre la respuesta proinflamatoria, mediada principalmente por los neutrófilos, y la regulación inmunitaria, ejercida por los linfocitos.⁽⁹⁾ Un aumento en el INL sugiere un predominio de la respuesta inflamatoria, mientras que un INL bajo podría indicar inmunosupresión o una respuesta inflamatoria controlada.

A partir de esta relación se puede tener una visión integrada de la respuesta inmune, capturando la interacción entre diferentes poblaciones celulares y ofreciendo información complementaria a los marcadores inflamatorios convencionales.⁽¹⁰⁾

La utilidad del INL ha sido investigada en diversas condiciones clínicas, incluyendo enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES) y la artritis reumatoide, enfermedades cardiovasculares, cáncer e infecciones.^{(5),(10),(11),(12)}



Mecanismos Fisiopatológicos

En condiciones de inflamación, diversos estímulos, como citoquinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α), factores de crecimiento y factores de estrés, inducen la movilización de neutrófilos desde la médula ósea hacia la circulación.⁽¹³⁾

Estas citoquinas estimulan la producción de neutrófilos y prolongan su vida media, resultando en una neutrofilia; al mismo tiempo, el estrés crónico y la hipercortisolemia, a menudo presentes en estados inflamatorios crónicos, pueden suprimir la proliferación y función de los linfocitos, induciendo apoptosis y redistribución de los linfocitos hacia los tejidos linfoides secundarios, lo que resulta en una linfopenia relativa.^{(13),(14)}

Esta combinación de neutrofilia y linfopenia se traduce en un aumento del INL, que refleja la magnitud y desregulación de la respuesta inflamatoria. Además, los metabolitos del ácido araquidónico activan las plaquetas, lo que también contribuye a la neutrofilia.^{(14),(15)}

Aplicaciones Clínicas del INL

- **Enfermedades Autoinmunes:** En el lupus eritematoso sistémico (LES), un INL elevado se ha asociado con mayor actividad de la enfermedad, daño orgánico y riesgo de complicaciones como nefritis lúpica y eventos cardiovasculares. En la artritis reumatoide, el INL se correlaciona con la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad.⁽⁵⁾
- **Enfermedades Cardiovasculares:** Un INL elevado se ha identificado como un predictor independiente de eventos cardiovasculares adversos, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte súbita. El INL también se ha asociado con la gravedad de la enfermedad arterial coronaria y la disfunción endotelial.⁽¹⁶⁾
- **Cáncer:** En diversos tipos de cáncer, incluyendo pulmón, colon y mama, un INL elevado se ha relacionado con un peor pronóstico, menor supervivencia y resistencia al tratamiento. El INL podría reflejar la capacidad del tumor para evadir la respuesta inmune, promover la angiogénesis y facilitar la metástasis.⁽¹⁷⁾
- **Infecciones:** El INL puede ser útil para discriminar entre infecciones bacterianas y virales, así como para predecir la gravedad y el riesgo de complicaciones en pacientes con sepsis y neumonía.⁽¹⁸⁾



- **Otras aplicaciones:** El INL también se ha investigado como un marcador pronóstico en pacientes con pancreatitis aguda, enfermedad inflamatoria intestinal y otras condiciones inflamatorias crónicas.⁽¹⁹⁾

Limitaciones y Consideraciones

Si bien el INL es un marcador prometedor, es importante reconocer sus limitaciones. El INL puede verse afectado por factores no relacionados directamente con la inflamación sistémica, como el tabaquismo, la obesidad, el estrés agudo, el uso de corticosteroides y otros medicamentos inmunosupresores. Además, la interpretación del INL debe realizarse en el contexto clínico individual de cada paciente, considerando otros biomarcadores y datos clínicos relevantes. Se necesitan más estudios prospectivos y bien diseñados para validar el INL como una herramienta diagnóstica y pronóstica en diferentes poblaciones y condiciones clínicas.

CONCLUSIONES

El índice neutrófilo/linfocito (INL) es un biomarcador simple, accesible y económico que puede proporcionar información valiosa sobre el estado inflamatorio del organismo. Este tiene aplicaciones clínicas en diversas áreas, incluyendo enfermedades autoinmunes, cardiovasculares, cáncer e infecciones. Sin embargo, es fundamental interpretar el INL con precaución, considerando sus limitaciones y el contexto clínico individual de cada paciente. Se necesitan más estudios para validar el INL como una herramienta diagnóstica y pronóstica en diferentes poblaciones y condiciones clínicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):428-35.
2. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(23):2129-38.
3. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003;111(12):1805-12.
4. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5-14.
5. Martínez Larrarte JP, Pozo Abreu SM, Urquiza Portilla L, Sánchez Sánchez R, López mantecón AM, Barrios Lamoth E. Índice neutrófilo/linfocitos como predictor de gravedad en pacientes con



- lupus eritematoso sistémico: presentación de caso. *Revista Cubana de Reumatología*. 2024;26:e1156.
6. Kim HA, Jung JY, Suh CH. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a biomarker for diagnosing infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical rheumatology*. 2017;36:2479-85.
 7. Ma L, Zeng A, Chen B, Chen Y, Zhou R. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with systemic lupus erythematosus and their correlation with activity: a meta-analysis. *International immunopharmacology*. 2019;76:105949.
 8. Fahriza R, Djaharuddin I, Miskad M, Usman AB, Patellongi I. Correlation between Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) and Gensini Score in Patient with Acute Coronary Syndrome. *Indonesian Journal of Cardiology*. 2023;44(3):251.
 9. Li Y, Xia J, Chen Z, Zhang S, Chen Q, Zhang X, et al. Association of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with the Presence and Severity of Coronary Artery Disease. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:881438.
 10. Khan S, Asghar MS, Siddiqui F, Riaz H, Bashir F, Khan AA. Neutrophil Lymphocyte Ratio (NLR) as a Prognostic Marker in Solid Cancers: An Updated Meta-Analysis. *Cureus*. 2023;15(12):e50721.
 11. Gokce GK, Ozdemir E, Dursun A, Demirkazik FB. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(2):747-51.
 12. Kim HA, Jung JY, Suh CH. Usefulness of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a biomarker for diagnosing infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical rheumatology*. 2017;36:2479-85.
 13. Bhat T, Lawler PR, Athar M, Tanriover MD, Ko YA, Boudi FB, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts adverse outcomes in patients with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6(2):216-22.
 14. Ocak T, Kaya MG, Yarlioglu M, Ergene O, Calapkorur V, Karadavut U, et al. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease. *Angiology*. 2013;64(6):487-92.
 15. Liao YJ, Zheng D, Huang SJ, Chen YM, Lin CC, Chen CH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(43):e1836.



16. Park JJ, Kim JY, Kim YJ, Lee YJ, Kang JW, Lee JH, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with acute pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2017;23(32):5856-66.
17. Stenvinkel P, Heimbürger O, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Bergström J. Inflammation in end-stage renal disease: causes, consequences, and therapy. *Semin Dial.* 2002;15(5):329-37.
18. Zahorec R, Hrnčiarová M, Bojko V, Dedík I, Lacika J, Hanzen J, et al. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio and its association with mortality in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(12):1319-24.
19. Arbel Y, Finkelstein A, Halkin A, Birati T, Revivo M, Granot Y, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is associated with poor long-term outcome after acute coronary syndrome. *Can J Cardiol.* 2012;28(1):30-5.
20. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, de Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes.* 2011;4:125.