



Índice de inmunidad-inflamación sistémica en sepsis

Lagunas-Alvarado M¹, Mijangos-Huesca FJ², Terán-González JO¹, Lagunas-Alvarado MG⁴, Martínez-Zavala N¹, Reyes-Franco I¹, Hernández-Mendiola R¹, Santillán-Fragoso WJ¹, Copca-Nieto DV¹, López y López LR¹, Ramírez-Del Pilar R¹, López-González DS¹, Vázquez-Arteaga S³, Reyes-Jiménez AE¹, Alba-Rangel DL¹

Resumen

ANTECEDENTES: se han estudiado índices de pronóstico de inflamación basados en células periféricas como predictores de disfunción endotelial, riesgo cardiovascular y mortalidad. En 2014 se desarrolló el índice de inmunidad-inflamación sistémica (IIS) que se ha propuesto como factor de pronóstico y de seguimiento en cáncer.

OBJETIVO: determinar si existe modificación del índice de inmunidad-inflamación sistémica (IIS) en pacientes con sepsis.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio retrospectivo que incluyó aleatoriamente a pacientes hospitalizados de 2013 a 2015. Se verificó la homogeneidad de poblaciones demostrando que no existía diferencia estadística entre la edad y comorbilidades (distribución Kolmogorov-Smirnov), frecuencia de comorbilidades (χ^2). Se calculó el IIS con la citometría hemática de ingreso. Se compararon las medias del IIS de pacientes con sepsis y sin sepsis (Wilcoxon) y se determinó si había correlación entre el IIS y sepsis (coeficiente de correlación biserial puntual).

RESULTADOS: se incluyeron 242 pacientes (128 con sepsis, edad promedio de 70.1 años y 114 sin sepsis, edad promedio de 69.7 años). La media del índice de inmunidad-inflamación sistémica (IIS) en pacientes con sepsis fue 4444.06×10^9 , en pacientes sin sepsis fue de 3013.94×10^9 . Se demostró que existe correlación estadísticamente significativa entre el IIS y sepsis ($r_{bp} = 0.150253625$, $p=0.05$), se demostró que la media del IIS fue significativamente más elevada en pacientes con sepsis ($W=5,097$, $p=0.00001$).

CONCLUSIONES: el índice de inmunidad-inflamación sistémica (IIS), un índice innovador que ha mostrado mejor efectividad para describir el desequilibrio de inmunidad e inflamación, se propone como una herramienta que puede ser útil en pacientes con sepsis; sin embargo, se requieren estudios futuros para comprobar su potencial pronóstico y de seguimiento.

PALABRAS CLAVE: índices de inflamación, índice de inmunidad-inflamación sistémica, sepsis.

¹ Servicio de Medicina Interna.

² Servicio de Hematología.

³ Servicio de Medicina Preventiva.

Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

⁴ Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México.

Recibido: 24 de octubre 2016

Aceptado: febrero 2017

Correspondencia

Dra. Maricarmen Lagunas Alvarado
mari_lagunas9@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Lagunas-Alvarado M, Mijangos-Huesca FJ, Terán-González JO, Lagunas-Alvarado MG y col. Índice de inmunidad-inflamación sistémica en sepsis. Med Int Méx. 2017 mayo;33(3):303-309.

Med Int Méx. 2017 May;33(3):303-309.

Systemic immune inflammatory index in sepsis.

Lagunas-Alvarado M¹, Mijangos-Huesca FJ², Terán-González JO¹, Lagunas-Alvarado MG⁴, Martínez-Zavala N¹, Reyes-Franco I¹, Hernández-Mendiola R¹, Santillán-Fragoso WJ¹, Copca-Nieto DV¹, López y López LR¹, Ramírez-Del Pilar R¹, López-González DS¹, Vázquez-Arteaga S³, Reyes-Jiménez AE¹, Alba-Rangel DL¹

Abstract

BACKGROUND: In the past several indices based on peripheral blood cells have been studied to prove their utility as prognostic factors in endothelial dysfunction, cardiovascular risk and mortality. In 2014 the systemic immune inflammatory index (SII) was developed and it has been proposed as a prognostic factor in the follow-up of patients with cancer.

OBJECTIVE: To determine if there is a modification of the SII in patients with sepsis.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective study included randomized patients hospitalized from 2013 to 2015; homogeneity of populations was verified by demonstrating that there was no statistical difference between age and comorbidities (Kolmogorov-Smirnov distribution), frequency of comorbidities (χ^2). IIS was calculated with the blood cell count on hospital admission. IIS was compared in sepsis and without sepsis patients (Wilcoxon), and we determined whether there was correlation between IIS and sepsis (correlation coefficient biserial point).

RESULTS: There were included 242 patients (128 with sepsis, mean age 70.1 years and 114 without sepsis, mean age 69.7 years). The mean IIS in patients with sepsis was 4444.06×10^9 and without sepsis 3013.94×10^9 . We showed that there was statistically significant correlation between IIS and sepsis ($r_{pp}=0.150253625$, $p=0.05$), we also detailed that the mean IIS was significantly higher in patients with sepsis ($W=5,097$, $p=0.00001$).

CONCLUSIONS: The IIS, an innovative index that has shown accuracy describing the imbalance of immunity and inflammation, is proposed as a tool that can be useful in patients with sepsis; however, further studies are required to prove its potential in prognosis and monitoring.

KEYWORDS: inflammation indexes; systemic immune inflammatory index (SII); sepsis

¹ Servicio de Medicina Interna.

² Servicio de Hematología.

³ Servicio de Medicina Preventiva.

Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, Ciudad de México.

⁴ Facultad de Ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México.

Correspondence

Dra. Maricarmen Lagunas Alvarado
mari_lagunas9@yahoo.com.mx



ANTECEDENTES

La sepsis es la primera causa de muerte por infecciones, se ha documentado aumento en la mortalidad si no se reconoce y trata a tiempo.¹ La incidencia en todo el mundo se desconoce; sin embargo, se reporta que está en incremento.² En México, Carrillo y colaboradores realizaron un estudio epidemiológico en las unidades de terapia intensiva que reportó incidencia de 40,957 casos de sepsis al año, que implica 40 casos por 100,000 habitantes con mortalidad de 30% y costos de atención que ascienden de 600,000 a 1,870,000 pesos mexicanos, lo que muestra la repercusión de la sepsis en nuestro país.³

La sepsis no es una enfermedad específica, más bien se trata de un síndrome fisiológico, patológico y de alteraciones bioquímicas inducidas por una infección, es una respuesta multifacética del hospedero en respuesta a un agente patógeno que puede ser amplificada significativamente por factores endógenos. Su patobiología aún es incierta y se reconoce que incluye la activación temprana de ambas respuestas pro y antiinflamatorias.

En la actualidad se define como disfunción orgánica que amenaza la vida, causada por una respuesta desregulada del hospedero a la infección; esta nueva definición hace hincapié en la respuesta no homeostática del hospedero, el potencial letal de la infección y la importancia del reconocimiento temprano. Debido a la variabilidad en su manifestación, no existe una prueba diagnóstica estándar, por lo que debe establecerse prioritariamente si existe disfunción orgánica, ésta puede identificarse como un cambio agudo en el total de la escala de puntuación de SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) de más de dos puntos consecuente a un proceso infeccioso, lo que refleja un riesgo de mortalidad en la población general hospitalizada de aproximadamente 10%.¹

En años recientes se han estudiado y propuesto diversos índices de inflamación basados en las células periféricas para identificar a pacientes con riesgo alto de mortalidad, principalmente en las situaciones en las que es difícil utilizar los índices clínico-patológicos tradicionales. Diversos estudios evaluaron el papel de estas escalas, algunos, como la razón neutrófilo/linfocito (recuento absoluto de neutrófilos/recuento absoluto de linfocitos, RNL), plaqueta/linfocito (recuento de plaquetas/número absoluto de linfocitos, RPL), albúmina/linfocito (índice pronóstico nutricional) y proteína C reactiva se han estudiado como predictores de inflamación, disfunción endotelial, riesgo cardiovascular, mortalidad, supervivencia y recurrencia en cáncer.⁴⁻⁷

Probablemente la razón neutrófilo/linfocito es el índice de inflamación más estudiado en distintas situaciones clínicas: cáncer (de mama, pulmón, gástrico, pancreático, colorrectal, urotelial y de riñón),⁸⁻¹⁵ diabetes mellitus,¹⁶ hipertensión arterial sistémica,¹⁷ síndromes coronarios agudos,¹⁸ isquemia e infarto cerebral,¹⁹ tromboembolia pulmonar,²⁰ entre otros. Los resultados de los estudios han sido inconsistentes, desde intentar determinar un valor de corte en sepsis en relación con procalcitonina,²¹ hasta proponerlo como factor pronóstico independiente de mortalidad a 28 días;²² en otros estudios se ha encontrado que no es suficiente en sí misma para guiar el manejo clínico, pero ofrece alguna utilidad diagnóstica cuando se toma en cuenta como parte de la evaluación general.²³

Sin embargo, los índices comentados no han sido capaces de revelar exhaustivamente el equilibrio/desequilibrio de la inflamación del hospedero y el estado inmunitario porque poco se sabe del papel de los múltiples marcadores hematológicos e inflamatorios. En 2014 se creó un nuevo índice, definido como el índice de inmunidad-inflamación sistémica (IIS), que integró la razón neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito, con base

en las tres líneas celulares (IIS = plaquetas x neutrófilos/linfocitos).⁷ Hasta el momento, éste se ha utilizado sobre todo en Oncología, inicialmente para seguimiento y como factor pronóstico en cuanto a supervivencia y riesgo de recurrencia en pacientes con hepatocarcinoma, posteriormente se hicieron estudios en cáncer de pulmón de células pequeñas, gástrico, colorrectal y de células renales;²⁴⁻²⁸ recientemente también se realizó un estudio buscando si la obesidad y el tabaquismo lo modifican, se observó correlación directa entre la elevación del índice de masa corporal y el IIS, asimismo, se demostró elevación en fumadores.²⁹

La elevación del IIS principalmente se debe al aumento de neutrófilos y plaquetas aunado a un bajo nivel de linfocitos que refleja inflamación intensa y respuesta inmunitaria débil; en pacientes oncológicos el cambio en el IIS indica que el microambiente del paciente desarrolló un estado inflamatorio que promueve metástasis de las células tumorales y recurrencia, con la consecuente progresión del cáncer y mayor mortalidad, incluso ya se ha avanzado en el estudio de la fisiopatología de la participación de cada línea celular en la promoción de metástasis.³⁰⁻³²

Los ahora llamados índices de inflamación se han estudiado como posibles predictores de pronóstico y seguimiento de respuesta al tratamiento que, comparados con otros marcadores potenciales, tienen la ventaja de tener fácil disponibilidad y reproducibilidad, así como bajo costo. A diferencia de otros índices de inflamación, hasta este momento no se han publicado estudios del IIS en sepsis, el objetivo de este estudio es determinar si existe modificación del IIS en pacientes con sepsis.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo en el que se revisaron los expedientes clínicos y electrónicos de pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna

del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos de enero de 2013 a diciembre de 2015. El estudio fue aceptado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital. Se analizaron los expedientes clínicos y electrónicos incluyendo de manera aleatoria a los pacientes de 18 a 80 años que contaran con citometría hemática de ingreso. Se excluyeron los mayores de 80 años, pacientes en tratamiento con esteroides, inmunomoduladores, quimioterapia, estimulantes de colonias de granulocitos o megacariocitos y que hubieran recibido antimicrobianos 30 días previos a su ingreso, pacientes con enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo, enfermedades reumatológicas, hepatopatía crónica, infección por virus de inmunodeficiencia humana y enfermedad hematológica (aplasia medular, mielodisplasia, enfermedades mieloproliferativas). Para definir sepsis se utilizaron los criterios del Tercer Consenso Internacional de Sepsis y Choque Séptico. El IIS se calculó con la citometría hemática de ingreso. De los pacientes seleccionados se analizó el motivo de ingreso, citometría hemática de ingreso, comorbilidades y si cumplían o no criterios de sepsis, la descripción de las poblaciones se muestra en el **Cuadro 1**.

Cuadro 1. Datos de los pacientes

	Pacientes con sepsis, n (%)	Pacientes sin sepsis, n (%)	p
Género	128 (53)	114 (47)	
Hombres	62 (48)	66 (58)	0.6971
Mujeres	72 (56)	42 (37)	0.3721
Edad promedio	70.1	69.7	0.2407
Diabetes mellitus tipo 2	62 (48)	68 (60)	0.5192
Hipertensión arterial sistémica	68 (53)	73 (64)	0.6021
Cardiopatía isquémica	13 (10)	13 (11)	1
Cáncer	28 (22)	23 (20)	0.5284
Sepsis	65 (51)	63 (55)	0.8975
Promedio de comorbilidades	2.43	2.53	0.3928



Análisis estadístico

Se utilizaron los programas SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) 23.0 y R. Se verificó la homogeneidad de ambas poblaciones demostrando que no existía diferencia estadística entre la edad y comorbilidades (distribución Kolmogorov-Smirnov), ni en la frecuencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, cáncer (bondad de ajuste χ^2).

Respecto a la sepsis, se compararon las medias entre el grupo de pacientes con sepsis y sin sepsis, debido a que no mostraban distribución normal se utilizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon y se verificó si había correlación entre el IIS y la variable dicotómica de sepsis y no sepsis con el coeficiente de correlación biserial puntual.

RESULTADOS

De los 804 expedientes clínicos y electrónicos de pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna en el periodo de estudio, se seleccionaron 242 pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión, de los que 128 cumplieran criterios de sepsis según la definición del Tercer Consenso Internacional de Sepsis y Choque Séptico (62 mujeres, 66 hombres, edad promedio 70.1 años); 114 no cumplieron los criterios diagnósticos de sepsis (72 mujeres, 42 hombres, edad promedio 69.7 años). La media del IIS en pacientes con sepsis fue de 4444.06×10^9 y de los pacientes sin sepsis de 3013.94×10^9 . Se demostró correlación estadísticamente significativa entre el IIS y la existencia de sepsis ($r_{bp}=0.1502$, $p=0.05$); además, se encontró que la media del IIS fue significativamente más elevada en el grupo de pacientes con sepsis ($W=5,097$, $p=0.00001$).

DISCUSIÓN

El índice de inmunidad-inflamación sistémica (IIS) es un índice innovador de carácter integrador propuesto en 2014,⁷ que utiliza las tres líneas

celulares: linfocitos, neutrófilos y plaquetas, de manera que puede reflejar de manera más fidedigna que la razón neutrófilo/linfocito (RNL) y razón plaqueta/linfocito (RPL) el desequilibrio de la inmunidad/inflamación en padecimientos oncológicos. Hasta el momento no existen estudios publicados que prueben este índice en situaciones clínicas distintas a cáncer, obesidad y tabaquismo, a diferencia de sus antecesores que se han utilizado como factores de pronóstico en sepsis, síndromes coronarios agudos, isquemia e infartos cerebrales, tromboembolismo e incluso padecimientos inflamatorios como artritis reumatoide. La evidencia ha demostrado que hay asociación entre la elevación del IIS y mal pronóstico en pacientes con hepatocarcinoma, cáncer pulmonar de células pequeñas, carcinoma gástrico, colorrectal y renal, disminuyendo la supervivencia y el tiempo libre de enfermedad; asimismo, se ha demostrado elevación en obesos y fumadores.^{7,24-28} Éste es el primer estudio que compara el índice de pacientes con y sin sepsis, encontrando elevación significativa del IIS en los pacientes con sepsis, asimismo, se determinó una correlación entre la existencia de sepsis y la elevación del IIS. En estudios previos el valor de corte más alto publicado del IIS para estratificación en alto y bajo fue de $1,600 \times 10^9/L$ en pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas;²⁴ sólo se han realizado estudios en poblaciones chinas, italianas y turcas. La media de toda nuestra población (pacientes con y sin sepsis) fue de $3,770.36 \times 10^9/L$ (desviación estándar de $4,609.78 \times 10^9/L$), que es el doble del valor de corte más alto publicado, probablemente debido a que la población de este estudio es más heterogénea con otras enfermedades inflamatorias; también existe la posibilidad de que el valor de corte en sepsis sea más elevado. Hasta el momento no se ha establecido un valor de corte del IIS, se necesitan estudios multicéntricos para determinar un valor de corte en nuestra población, como se ha hecho con otros índices de inflamación.³³ En este estudio se propone al índice de inmunidad-inflamación sistémica

como una herramienta que puede ser útil en pacientes con sepsis, con la ventaja de su fácil disponibilidad y bajo costo; se requieren estudios futuros para determinar su factor de pronóstico al ingreso debido al dinamismo que muestran los índices de inflamación incluso de seguimiento, así como establecer valores de corte específicos en sepsis.

REFERENCIAS

1. Singer M, Deutschman C, Warren Seymour C, Shankar-Hari M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801-810.
2. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med* 2013;41:1167-1174.
3. Carrillo R. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Ciruj* 2009;77:301-308.
4. Proctor MJ, Morrison DS, Talwar D, Balmer SM, et al. A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study. *Eur J Cancer* 2011;47:2633-2641.
5. Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, et al. Comparison of the prognostic value of inflammation-based prognostic scores in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2012;107:988-993.
6. Lee S, Oh SY, Kim SH, Lee JH, et al. Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy. *BMC Cancer* 2013;22:350.
7. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014;20:6212-6222.
8. Liu X, Sun X, Liu J, Kong P, Chen S, Zhan Y, Xu D. Preoperative C-Reactive Protein/Albumin Ratio Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Gastric Cancer. *Transl Oncol* 2015; 8:339-345.
9. Xu L, Zhou X, Wang J, Zhu W, Liu P. The hematologic markers as prognostic factors in patients with resectable gastric cancer. *Cancer Biomark*. 2016 Jul 8.
10. Liu ZL, Zeng TT, Zhou XJ, Ren YN, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic marker for chemotherapy in advanced lung cancer. *Int J Biol Markers* 2016 Jul 12:0. doi: 10.5301/jbm.5000222.
11. Sun X, Liu X, Liu J, Chen S, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio plus platelet-to-lymphocyte ratio in predicting survival for patients with stage I-II gastric cancer. *Chin J Cancer* 2016;35:57.
12. Goh BK, Teo JY, Allen JC Jr, Tan DM, et al. Preoperative platelet-to-lymphocyte ratio improves the performance of the international consensus guidelines in predicting malignant pancreatic cystic neoplasms. *Pancreatol* 2016;16:31135-8.
13. Albayrak S, Zengin K, Tanik S, Atar M, et al. Can the neutrophil-to-lymphocyte ratio be used to predict recurrence and progression of non-muscle-invasive bladder cancer? *Kaohsiung J Med Sci* 2016;32:327-333.
14. Chen Y, Chen K, Xiao X, Nie Y, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is correlated with response to neoadjuvant chemotherapy as an independent prognostic indicator in breast cancer patients: a retrospective study. *BMC Cancer* 2016;16:320.
15. Dong YW, Shi YQ, He LW, Su PZ. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in rectal cancer: a meta-analysis. *Onco Targets Ther* 2016;9:3127-3134.
16. Kahraman C, Kahraman NK, Aras B, Cosgun S, Gülcan E. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and albuminuria in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Arch Med Sci* 2016;12:571-575.
17. Balta S, Ozturk C, Yildirim AO, Aparci M, et al. The relation between neutrophil-lymphocyte ratio and hypertension. *Am J Hypertens* 2015;28:1386.
18. Kim BJ, Cho SH, Cho KI, Kim HS, et al. The combined impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio and type 2 diabetic mellitus on significant coronary artery disease and carotid artery atherosclerosis. *J Cardiovasc Ultrasound* 2016;24:115-122.
19. Zhao L, Dai Q, Chen X, Li S, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts length of stay and acute hospital cost in patients with acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016;25:739-744.
20. Karatas MB, Ipek G, Onuk T, Güngör B, et al. Assessment of prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with pulmonary embolism. *Zhonghua Minguo Xin Zang Xue Hui Za Zhi* 2016;32:313-320.
21. Gürol G, Çiftci IH, Terizi HA, Atasoy AR, et al. Are there standardized cutoff values for neutrophil-lymphocyte ratios in bacteremia or sepsis? *J Microbiol Biotechnol* 2015;25:521-525.
22. Yang M, Li L, Su N, Lin J, Wang J. Dynamic monitoring of the neutrophil/lymphocyte ratio could predict the prognosis of patients with bloodstream infection. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2015;27:471-476.
23. Lowsby R, Gomes C, Jarman I, Lisboa P, et al. Neutrophil to lymphocyte count ratio as an early indicator of blood stream infection in the emergency department. *Emerg Med J* 2015;32:531-534.
24. Hong X, Cui B, Wang M, Yang Z, et al. Systemic immune-inflammation index, based on platelet counts and neutrophil-lymphocyte ratio, is useful for predicting prognosis in small cell lung cancer. *Tohoku J Exp Med* 2015;236:297-304.
25. Wang BL, Tian L, Gao XH, Ma XL, et al. Dynamic change of the systemic immune inflammation index predicts the



- prognosis of patients with hepatocellular carcinoma after curative resection. Clin Chem Lab Med 2016;0:1-7.
26. Passardi A, Scarpi E, Cavanna L, Dall'Agata M, et al. Inflammatory indexes as predictors of prognosis and bevacizumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. Oncotarget 2016;7:33210-33219.
 27. Huang L, Liu S, Lei Y, Wang K, et al. Systemic immune-inflammation index, thymidine phosphorylase and survival of localized gastric cancer patients after curative resection. Oncotarget 2016;5:1-9.
 28. Lolli C, Basso U, Derosa L, Scarpi E, et al. Systemic immune-inflammation index predicts the clinical outcome in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib. Oncotarget 2016;1-8.
 29. Furuncuoglu Y, Tulgar S, Dogan AN, Cakar S, et al. How obesity affects the neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio, systemic immune-inflammatory index and platelet indices: a retrospective study. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2016;20:1300-1306.
 30. Lu H, Ouyang W, Huang C. Inflammation, a key event in cancer development. Mol Cancer Res 2006;4:221-233.
 31. Kusumanto YH, Dam WA, Hospers GA, Meijer C, Mulder NH. Platelets and granulocytes, in particular the neutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor. Angiogenesis 2003;6:283-287.
 32. Labelle M, Begum S, Hynes RO. Direct signaling between platelets and cancer cells induces epithelial-mesenchymal-like transition and promote metastasis. Cancer Cell 2011;20:576-590.
 33. 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. PLoS ONE 2014;9(11):e112361.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.