

Índice Linfocito-Monocito y Neutrófilo-Linfocito como predictores de mortalidad e infección en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática descompensados

Alonzo-García Carlos J., García-Jiménez Edgar S., Martínez-Villaseñor Esteban, Flores-Mendoza José F., Zaragoza-Scherman Fernanda, Briones-Govea David, López-Cota Grace A., Rivera-Espíritu Héctor J., Schmidt-Ramírez Alejandro, Velarde-Ruiz Velasco José A.

Autor para correspondencia

Carlos José Alonzo García, Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México. Hospital 278. Col. El Retiro. C.P. 44280. Guadalajara, Jalisco, México.
Contacto al correo: carlosalonzo212@gmail.com

Palabras clave: Cirrosis, cirrosis descompensada, índice linfocito-monocito, índice neutrófilo-linfocito, mortalidad en cirróticos.

Keywords: Cirrhosis, decompensated cirrhosis, Lymphocyte-monocyte index, neutrophil-lymphocyte index, mortality on cirrhotic patients.



Índice Linfocito-Monocito y Neutrófilo-Linfocito como predictores de mortalidad e infección en pacientes hospitalizados con cirrosis hepática descompensados

Alonzo-García CJ, García-Jiménez ES, Martínez-Villaseñor E, Flores-Mendoza JF, Zaragoza-Scherman F, Briones-Govea D, López-Cota GA, Rivera-Espíritu HJ, Schmidt-Ramírez A, Velarde-Ruiz Velasco JA

Resumen

Introducción

La cirrosis hepática (CH) genera inmunocompromiso provocando desregulación de macrófagos y monocitos. Se han descrito los índices linfocito-monocito (ILM) y neutrófilo-linfocito (INL) como indicadores de respuesta inflamatoria sistémica y mortalidad. Definiendo el objetivo de determinar la capacidad de ILM e INL para predecir mortalidad e infección en pacientes con CH descompensada.

Material y Métodos

Se incluyeron 194 pacientes con CH descompensada del junio 2016 a junio 2018 en nuestro centro. Se utilizaron como puntos de corte para ILM <2.1 y el INL 1.9, 4 y 6.8 como marcadores de riesgo de mortalidad e infección.

Resultados

Sesenta y un pacientes murieron (43 con ILM <2.1 y 18 con ILM >2.1 ; 56 con INL 1.9, 5 con INL <1.9 ; 45 con INL 4, 16 con INL <4 ; 39 con INL 6.8 y 22 con INL <6.8) y 133 pacientes sobrevivieron (83 con ILM <2.1 y 50 con ILM >2.1 ; 128 con INL 1.9, 5 con INL <1.9 ; 93 con INL 4, 40 con INL <4 ; 67 con INL 6.8), 66 con INL <6.8 . No hubo diferencias en el número de desenlaces de acuerdo con el índice de ILM ni INL.

Discusión

Se ha descrito al ILM e INL en asociación con mortalidad o infección en pacientes con CH. En nuestro estudio se determinó que no tienen una asociación con mortalidad.

Palabras clave: Cirrosis, cirrosis descompensada, índice linfocito-monocito, índice neutrófilo-linfocito, mortalidad en cirróticos.

a. Servicio de Gastroenterología,
Hospital Civil Fray Antonio Alcalde,
Guadalajara, Jalisco, Mexico

Autor para correspondencia

Carlos José Alonzo García, Servicio de Gastroenterología, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México. Hospital 278. Col. El Retiro. C.P. 44280. Guadalajara, Jalisco, México.

Contacto al correo:
carlosalonzo212@gmail.com

Lymphocyte-monocyte and Neutrophil-Lymphocyte index as predictors for mortality and infections on hospitalized patients with compensated cirrhosis of the liver

Abstract

Introduction.

Cirrhosis of the liver (CL) creates an immunocompromise causing deregulation of macrophages and monocytes. The lymphocyte-monocyte (LMI), and neutrophil-lymphocyte (NLI) indexes have been described as indicators of systemic inflammatory response and mortality. Thus, defining the objective of determining the capacity of LMI and NLI to predict mortality and infection on patients with decompensated CL.

Material and Methods.

194 patients with decompensated CL from June 2016 to June 2018 in our center were included. As cut-off points for LMI <2.1, and NLI 1.9, 4 and 6.8 as risk markers of mortality and infection.

Results.

71 patients died (43 with LMI <2.1 and 18 with LMI >2.1; 56 with NLI 1.9, 5 with NLI <1.9; 45 with NLI 4, 16 with NLI <4; 39 with NLI 6.8 and 22 with LNI <6.8), and 133 patients survived (83 with LMI <2.1 and 50 with LMI >2.1; 128 with NLI 1.9, 5 with NLI <1.9; 93 with NLI 4, 40 with NLI <4; 67 with NLI 6.8), 66 with NLI <6.8. There was no difference in the number of outcomes according to the LMI nor the NLI.

Discussion.

The LMI and NLI have been described as in association to mortality and infection on patients with CL. In our study, it was determined that there is no association to mortality.

Key Words: *Cirrhosis, decompensated cirrhosis, Lymphocyte-monocyte index, neutrophil-lymphocyte index, mortality on cirrhotic patients.*

Introducción

Dentro de las enfermedades hepáticas crónicas, la cirrosis hepática (CH) resulta del desarrollo de necroinflamación y fibrogénesis, lo que conlleva a degeneración de tejido hepático y distorsión de la vasculatura, generando incremento en el flujo portal (hipertensión portal, HP)^{1,2}, haciendo a esta entidad de suma importancia por el incremento de morbi-mortalidad que se relaciona a dicha patología, siendo susceptible a descompensaciones como sangrado de tubo digestivo (STD), encefalopatía hepática (EH), peritonitis bacteriana espontánea (PBE) e infecciones diversas³.

En fases iniciales se presenta una permanencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, lo cual puede representar hasta un 12.6%, 18.3% y 27.6% de mortalidad a los 3, 6 y 12 meses, respectivamente⁴. De igual manera, la CH presenta un estado subyacente de circulación hiperdinámica, pérdida de masa muscular, pobre reserva nutricional y de la médula ósea lo que genera un estado de inmunoparálisis, provocando desregulación de macrófagos y monocitos⁵.

En la búsqueda de modelos predictivos de mortalidad, actualmente los puntajes MELD, Child-Turcotte-Pugh y *Chronic Liver Failure-Consortium Acute Descompensate* (CLIF-C AD) existen, sin embargo, el uso de variables subjetivas (encefalopatía y ascitis) y análisis logarítmicos que requieren uso de calculadores predeterminados puede dificultar su determinación (ejemplo, MELD, *model for end-stage liver*

disease).

Marcadores de sangre periférica, índice linfocito-monocito (ILM) y neutrófilo-linfocito (INL) como indicadores de respuesta inflamatoria sistémica, han sido estudiados ampliamente en problemas cardiovasculares, tumorales y de trasplante⁶⁻⁹.

En pacientes con CH descompensada se han propuesto valores de ILM ≤ 1.1 y INL ≥ 5.7 como predictores de mortalidad en pacientes cirróticos descompensados⁴, pacientes con falla hepática aguda en crónica (ACLF), pacientes con Hepatitis B crónica¹⁰, cirrosis por hepatitis B. Aunque los resultados son contradictorios¹¹. Por lo anterior es de importancia determinar la relación de ambos índices como factor pronóstico de mortalidad y desarrollo de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que progresa a cuadros infecciosos en pacientes cirróticos descompensados. Por lo tanto, nuestro trabajo buscó determinar la capacidad de ILM e INL para predecir mortalidad e infección en pacientes con CH descompensada hospitalizados.

Material y Métodos

Se diseñó un estudio transversal analítico, en donde se incluyeron a 194 pacientes hospitalizados a cargo del servicio de Gastroenterología del Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México, con diagnóstico de CH descompensada durante el periodo de junio de 2016 a

Tabla 1. Características generales

	n=194
Hombre	145 (74.7)
Edad (años)	52.4 ±12.8
MELD (puntos)	22.3±8.5
Child-Pugh	
Clase A	3 (1.5)
Clase B	63 (32.5)
Clase C	128 (66)
Etiología	
Alcohol	122 (62.8)
Virus de hepatitis C	29 (14.9)
EHGNA	11 (5.6)
Alcohol y VHC	10 (5.1)
Motivo de consulta	
Encefalopatía hepática	43 (22)
Sangrado de tubo digestivo	38 (19.5)
Aumento de perímetro abdominal	35 (18)
Dolor abdominal	30 (15.5)

Valores presentados en frecuencia (%) y media ± DE
 Abreviaturas: EHGNA, enfermedad hepática grasa no alcohólica; DE, desviación estándar; VHC, virus de hepatitis C.

junio de 2017.

Los pacientes fueron de ambos géneros, mayores de 18 años, con diagnóstico conocido o reciente de CH, por métodos no invasivos serológicos (biometría hemática, química hepática, tiempos de coagulación), examen clínico y método radiológico ultrasonográfico al momento del ingreso y todo paciente que se documentó un estado de CH descompensada (STD, EH, PBE e infecciones diversas). Se excluyeron a pacientes con falla orgánica para criterios de ACLF.

Se recabaron La recolección de datos referentes a demografía, parámetros clínicos, bioquímicos y microbiológicos fueron recabados durante su hospitalización, y se calcularon los valores del índice ILM <2.1 y el INL en 3 cortes (≥ 1.9 , ≥ 4 y ≥ 6.8) de acuerdo con lo descrito en la literatura¹⁰. Como desenlace de interés se consideró mortalidad general y el antecedente de infección durante esa hospitalización.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva para las variables mencionadas en la sección previa entre los pacientes sobrevivientes y aquellos que fallecieron. Posteriormente se analizó a través de un modelo de regresión logística el valor del índice ILM <2.1 y el INL en 3 cortes (≥ 1.9 , ≥ 4 y ≥ 6.8) en la predicción de infección y mortalidad. Todos los análisis se hicieron asumiendo dos colas, con un valor de $p < 0.05$ como significativo.

Resultados

La edad media fue de 52.4 ±12.8 años, 74.7% de los pacientes fueron hombres. Tuvimos un puntaje MELD medio de 22.3 ±8.5 puntos, y el 66% de los pacientes tuvieron una escala de Child-Pugh C. La etiología principal de la CH fue alcohol en 62.8% y la descompensación más frecuente fue EH en 22% (Tabla 1).

El desempeño del índice linfocito-monocito (menor a 2.1) y neutrófilo-linfocito (mayor de 1.9, 4 y 6.8) fue valorado en un total de 194 pacientes, 61 pacientes fallecidos (43 con ILM <2.1 y 18 con ILM >2.1) y 133 pacientes sobrevivieron (83 con ILM <2.1 y 50 con ILM >2.1). Respecto al INL de los fallecidos, 56 con INL >1.9; 45 con INL >4; 39 con INL >6.8 y de los que sobrevivieron 128 con INL >1.9; 93 con INL >4; 67 con INL >6.8.

Asimismo, se aplicó la prueba para valorar la capacidad de predicción de mortalidad y bacteriemia de los índices resultando un OR de 1.238 (IC 0.670–2.287) para ILM y para INL >1.9 OR 2.286 (IC 0.636-8.211); INL >4 OR 0.650 (IC 0.302-1.396); y INL >6.8 OR 0.416 (IC 0.165-1.048) para mortalidad. (Tabla 2)

Discusión

La necesidad de contar con marcadores serológicos o escalas pronósticas fiables, prácticas y objetivas que determinen el alto riesgo de mortalidad en población con cirrosis descompensada, genera la intención de haber realizado este estudio. En estudios previos Y.J.Cai *et al.* definieron los ILM ≤ 1.1 y INL ≥ 5.7 como predictores de alta mortalidad en pacientes cirróticos descompensados, a través de un seguimiento de 6, 12 y 36 meses⁴. Sabiendo que la disregulación inmune, es un factor pronóstico en pacientes cirróticos⁵, hace que Rice J, *et al.* decidan describir la asociación independiente del ILM en cirróticos hospitalizados al ingreso y con un seguimiento de un año, encontrando que un valor >5, se relaciona a mayor mortalidad¹². En nuestro estudio, se analizó una población variada en escala de Child-Pugh con predominio de clase C, de igual manera la etiología más frecuente fue dada por alcohol, y una clasificación de MELD con valores similares a los presentados en estudios previos respectivamente. Sin embargo nosotros determinamos que los ILM e INL no desempeñaron un valor de riesgo para mortalidad o infección en pacientes con CH descompensada durante el tiempo de hospitalización, esto presentado como una variante en la búsqueda de determinar la efectividad de dichos marcadores; comparado con lo descrito previamente

Tabla 2. Determinación comparativa de los índices en mortalidad e infecciones

	Vivo n=133	Muerto n=61	Mortalidad OR (IC 95%)	Infecciones OR (IC 95%)
ILM <2.1	83	43	0.695 (0.362 – 1.335)	1.238 (0.670 – 2.287)
INL > 1.9	128	56	2.286 (0.636-8.211)	0.785 (0.196-3.137)
INL > 4.0	93	45	0.650 (0.302-1.396)	1.590 (0.803-3.147)
INL > 6.8	67	39	0.416 (0.165-1.048)	0.790 (0.342-1.823)

ILM; índice linfocitos-monocitos; INL, índice neutrófilos-linfocitos.

consideramos que el ILM e INL no muestran una adecuada relación con el riesgo de mortalidad e infección de los pacientes con CH descompensada durante el tiempo de hospitalización y en una toma única, con esto no podemos descartar la efectividad de dichos marcadores en un seguimiento longitudinal a los 3, 6 o 12 meses como los descritos previamente. Por lo anterior consideramos que un seguimiento longitudinal, comparación con otras cohortes

como pacientes con ACLF o cirróticos compensados, pudieran generar información complementaria para nuestra población.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no se presentó ningún conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

- Shah VH, Kamath PS. Portal Hypertension and Gastrointestinal Bleeding. En: Feldman M, Friedman L, Brandt L, editores. Sleisenger And Fordtran's Gastrointestinal And Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis and Management : vol.1. 9ª Ed. E.U.A: Saunders Elsevier, 2010: 1489-1516.
- Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet* 2014; 383: 1749–61
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. 2018; 1-55.
- Cai YJ, Dong JJ, Dong JZ, Chen Y, Lin Z, Song M, et al. A nomogram for predicting prognostic value of inflammatory response biomarkers in decompensated cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017: 1-14.
- Philips CA, Sarin SK. Sepsis in cirrhosis: emerging concepts in pathogenesis, diagnosis and management. *HepatoInt*, 2016: 1-12.
- Porrata LF, Inwards DJ, Ansell SM, Micaleff IN, Johnston PB, Hogan WJ, et al. Day 100 peripheral blood absolute lymphocyte/ monocyte ratio and survival in classical Hodgkin's lymphoma post-autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Res* 2013.
- Li ZM, Huang JJ, Xia Y, Sun J, Huang Y, Wang Y, et al. Blood lymphocyte-tomonocyte ratio identifies high-risk patients in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *PLoS One* 2012.
- Li J, Jiang R, Liu WS, Liu Q, Xu M, Feng QS, et al. A large cohort study reveals the association of elevated peripheral blood lymphocyte-tomonocyte ratio with favorable prognosis in nasopharyngeal carcinoma. *PLoS One* 2013.
- Freeman RB Jr, Wiesner RH, Harper A, McDiarmid SV, Lake J, Edwards E, et al. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl* 2002; 8:851–858
- Zhu S, Waili Y, Qi XT, Chen YM, Lou Y. Lymphocyte-monocyte ratio at admission predicts possible outcomes in patients with acute-on-chronic liver failure. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2016, 00: 1-5.
- Zhang J, Feng G, Zhao Y, Zhang J, Feng L, Yang J. Association between lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) and the mortality of HBV-related liver cirrhosis: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2015; 5
- Rice J, Dodge J, Bambha K, Bajaj JS, Rajender Reddy K, Gralla J, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Associates Independently With Mortality in Hospitalized Patients With Cirrhosis. *Clinical Gastroenterol Hepatol*. 2018.