



Utilidad de índices celulares para evaluar la presencia de  
Tuberculosis pulmonar  
en pacientes ingresados por infecciones de vía aérea inferior

**Autor: Atum, Yair H. Axel <sup>1</sup>.**

**Tutora: Ghelfi, Albertina <sup>2</sup>.**

<sup>1</sup> Médico. Alumno de la Carrera de Posgrado de Especialización en Clínica Médica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario. Residencia de Clínica Médica realizada en Hospital Provincial de Rosario (2013-2016). Jefe de Residentes de Clínica Médica en Hospital Provincial del Centenario, 1ra Catedra de Clínica Médica (2016-2017).

<sup>2</sup> Médica. Especialista Universitario en Clínica Médica. Tutora de Residentes de Clínica Médica en Hospital Escuela Eva Perón. Docente de Posgrado de la Carrera de Especialización en Clínica Médica de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Rosario.

# ÍNDICE

---

RESUMEN.....	3
INTRODUCCION.....	4
OBJETIVOS.....	7
MATERIALES Y METODOS	
1. Diseño y Población.....	8
2. Criterios de inclusión.....	8
3. Criterios de exclusión.....	9
4. Definiciones.....	10
5. Intervenciones y consideraciones éticas.....	12
6. Operacionalización de las variables.....	13
7. Análisis estadístico.....	13
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN	
1. Proceso de modulación de la respuesta inmune en TBC.....	18
2. ¿Qué sabemos del IML y del IPL?.....	21
3. ¿Qué utilidad tendría el IML y el IPL en TBC en base a nuestros hallazgos?.....	24
4. Conclusiones.....	27
5. Limitaciones.....	28
ANEXO.....	29
BIBLIOGRAFÍA.....	30

## RESUMEN

---

**Introducción.** A nivel mundial, las infecciones respiratorias de la vía aérea inferior (IRVAI) son el principal motivo de consulta e internación en pacientes adultos. Determinar la etiología microbiológica y realizar diagnóstico diferencial en estos cuadros resulta a menudo complejo. La tuberculosis (TBC) continúa siendo una de las causas más importantes de enfermedad y muerte en muchos países del mundo. La proporción de monocitos, neutrófilos y linfocitos en sangre periférica, presenta asociación con el tipo de etiología subyacente. Se ha postulado que un simple hemograma, a través del análisis de los índices monocito/linfocito (IML), plaqueta/linfocito (IPL) y neutrófilo/linfocito (INL) podría ser herramienta suficiente para inferir la presencia de TBC subyacente. Consideramos interesante evaluar la utilidad de dichos índices en los casos de pacientes internados por IRVAI.

**Objetivos.** Determinar si el IML, IPL e INL presentan relación con TBC pulmonar subyacente, en pacientes ingresados por cuadros de IRVAI.

**Material y Métodos.** Estudio observacional, analítico, de casos y controles. Basado en la revisión retrospectiva de historias clínicas realizadas entre 01/01/2013 y el 31/05/2016, de pacientes ingresados consecutivamente por IRVAI, en la sala de internación del Servicio de Clínica Médica, del Hospital Provincial de Rosario, Santa Fe, Argentina. Para el análisis los pacientes fueron divididos en dos grupos: Grupo 1= pacientes con IRVAI y TBC subyacente, y Grupo 2= pacientes con IRVAI, sin TBC subyacente.

**Resultados.** La muestra constó de 171 pacientes, 65 (38%) fueron mujeres. La edad media fue  $41 \pm 19,8$  (mín. 15; máx. 95). Las comorbilidades y hábitos tóxicos relevados fueron tabaquismo 64 (37,6%), etilismo 34 (19,9%), VIH 24 (14%) y Diabetes Mellitus 16 (9,4%). Se observaron diferencias de medias para IML en base a la presencia o no de TBC (TBC SI=  $0,85 \pm 0,65$  vs. TBC NO=  $0,52 \pm 0,29$ ;  $p=0,02$ ), como así también para las medias de IPL (TBC SI=  $270 \pm 143$  vs. TBC NO=  $193 \pm 122$ ;  $p=0,01$ ). El INL no se relacionó con los casos de TBC pulmonar. En base a la presencia de TBC, se evaluaron los siguientes puntos de corte y utilidades diagnósticas: IML  $\geq 0,6$  ( $p=0,001$ ; OR=3,3; IC95%=1,3-8,6), S= 62%, E= 67%, VPP=24%, VPN=91%; e IPL  $\geq 150$  ( $p=0,003$ ; OR=7,4; IC95%=1,7-33,4), S= 90%, E= 44%, VPP= 21%, VPN= 96%.

**Discusión.** En la enfermedad por micobacterias se ven implicados diferentes grupos de células T que potencian la respuesta inmune celular. Los índices serían un reflejo de la activación de esta cascada, a través de los cuales podríamos inferir la etiología microbiológica. La aplicación del IML e IPL permitiría inferir la presencia de TBC subyacente en casos de IRVAI, traduciéndose como una herramienta económica y práctica que mejoraría las presunciones diagnósticas y agilizaría la toma de decisiones terapéuticas.

**Conclusiones.** Tras los resultados obtenidos, un IML con punto de corte en 0,6 y un IPL con punto de corte en 150, poseerían un excelente desempeño diagnóstico para evaluar la presencia de TBC subyacente en pacientes internados por IRVAI.

## INTRODUCCIÓN

---

A nivel mundial, las patologías respiratorias son el principal motivo de consulta y la primer causa de internación en el sistema de salud <sup>1,2</sup>.

Argentina no es ajena a este escenario, dado que desde hace ya varios años puede observarse la tendencia de las infecciones respiratorias de vías aéreas inferiores (IRVAI) a ubicarse como la principal causa de mortalidad entre la población general. En este contexto, la Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) resulta la principal y más relevante entidad clínica<sup>1</sup>. La NAC se identifica como uno de los principales motivos de morbilidad y de requerimiento de internación, representando la sexta causa de muerte general en Argentina y la quinta en mayores de 60 años <sup>1</sup>.

El abanico etiológico de la NAC es amplio, implicando típicamente bacterias como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*; hasta gérmenes menos frecuentes como *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella*, *Nocardia*, *Aspergillus* y *Mycobacterium tuberculosis* entre tantos otros <sup>2,3</sup>.

La Tuberculosis Pulmonar (TBC) es una enfermedad infecciosa transmisible causada por las especies del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, cuya localización originaria se sitúa a nivel pulmonar. Sin embargo, ante la falta de un adecuado diagnóstico y tratamiento en fases iniciales, la enfermedad evoluciona de manera crónica, con formación de granulomas, y pudiendo afectar a cualquier órgano de la economía <sup>4</sup>.

El impacto epidemiológico de la TBC en nuestro medio, hace que los médicos clínicos en su práctica cotidiana tengan sumamente presente a esta entidad, y que la misma siempre se encuentre barajada entre los diagnósticos diferenciales de las IRVAI. Sin embargo, la TBC a menudo es sub-diagnosticada como causa de NAC, debido a que la forma de presentación aguda de la enfermedad hace que esta pueda ser confundida fácilmente con cualquier otro proceso infeccioso en sus instancias iniciales. Asimismo, no es inusual observar pacientes con TBC pulmonar, cursando simultáneamente con cuadros respiratorios bajos de sobreinfección bacteriana intercurrente <sup>1,2,4,5,6</sup>.

En este último escenario, descartar la presencia de TBC subyacente resulta dificultoso, considerando: que los pacientes muchas veces no pueden referir adecuadamente el tiempo de evolución de los síntomas respiratorios, que muchas veces no pueden identificar un contacto cercano con potencial relación al contagio, que la infección puede hallarse en ausencia de síntomas constitucionales orientadores; y la similitud sintomatológica inicial con las entidades bacterianas puede haber sido malinterpretada y pasada por alto en la primoinfección <sup>7</sup>.

Todo lo expuesto demuestra que el diagnóstico de TBC subyacente en los cuadros de IRVAI resulta complejo, generando que el médico deba encontrarse alerta a la sospecha de la entidad, embarcándose en última instancia en un proceso diagnóstico muchas veces lento e insatisfactorio.

El conocimiento sobre las manifestaciones y cambios hematológicos habituales en los procesos infecciosos, es importante para proporcionar una idea de la etiología implicada. Desde hace tiempo se ha demostrado que la proporción de monocitos, neutrófilos y linfocitos en sangre periférica presenta asociación con el tipo de etiología subyacente; por lo que, un simple hemograma, podría otorgar indicios del posible agente microbiológico involucrado <sup>8</sup>.

En este sentido, existen varios estudios que han revisado el comportamiento y correlación del valor de linfocitos absolutos con otras poblaciones leucocitarias en distintas patologías <sup>9,10</sup>.

Así, se ha planteado que, dado el papel central de los monocitos y los linfocitos en la inducción de la respuesta inmune de origen celular, su recuento en sangre periférica y sus traducciones sobre el valor y comportamiento del **índice monocito/linfocito** (IML), del **índice linfocito/plaqueta** (IPL) y del **índice neutrófilo/linfocito** (INL), podrían reflejar la presencia de enfermedad infecciosa de etiología micobacteriana, por lo que ha sido propuesto por varios autores como un elemento útil para establecer diagnóstico de TBC <sup>8,11,12</sup>.

Por otro lado, varios trabajos han postulado que el INL se vería modificado en patologías infecciosas de etiología bacteriana, contando con buena evidencia de ello especialmente en el caso de infecciones con localización respiratoria, abdominal y cutánea, demostrando a su vez una buena correlación con el desarrollo de sepsis <sup>10, 13</sup>.

No hemos hallado estudios que evalúen la aplicación clínica de los índices celulares mencionados para el diagnóstico de TBC en nuestra población.

Considerando que la TBC continúa siendo una de las causas más importantes de enfermedad y muerte en muchos países del mundo, presentándose aún como un grave y creciente problema de salud pública en Sudamérica <sup>4</sup>, creemos que el estudio de la utilidad de estos índices celulares resulta interesante, dado que de demostrar su vinculación con la TBC, podrían ser rentables para establecer diagnóstico etiológico diferencial en las IRVAI.

## OBJETIVOS

---

### *Primarios*

- Analizar si la alteración del índice monocito/linfocito (IML) presenta relación con el diagnóstico de TBC pulmonar subyacente, en casos de IRVAI.
- Analizar si la alteración del índice plaqueta/linfocito (IPL) presenta relación con el diagnóstico de TBC pulmonar subyacente, en casos de IRVAI.
- Analizar si la alteración del índice neutrófilo/linfocito (INL) presenta relación con el diagnóstico de TBC pulmonar subyacente, en casos de IRVAI.

### *Secundarios*

- Establecer un punto de corte diagnóstico para evaluar la presencia TBC pulmonar subyacente, para cada índice.
- Establecer la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y coeficientes de verosimilitud (likelihood ratios), de los puntos de corte establecidos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

---

### Diseño

Estudio observacional, analítico, de casos y controles. Basado en la revisión retrospectiva de historias clínicas, realizadas entre 01/01/2013 y el 31/05/2016, de pacientes ingresados consecutivamente con motivo de infección respiratoria de vía aérea inferior (IRVAI), en la sala de internación del Servicio de Clínica Médica, del Hospital Provincial de Rosario, Santa Fe, Argentina.

### Población

El universo de la presente investigación incluyó pacientes mayores de 15 años, sin distinción de sexo, que presentaron como motivo de internación una IRVAI.

Una vez aplicados los criterios de selección, se conformaron dos grupos de sujetos:

**Grupo 1:** Pacientes internados por IRVAI, con diagnóstico final de TBC pulmonar subyacente.

**Grupo 2:** Pacientes internados por IRVAI, sin diagnóstico de TBC pulmonar subyacente.

Los criterios de selección pueden observarse en el apartado a continuación.

### Criterios de Inclusión

- Pacientes mayores de 15 años
- Cualquier sexo.
- Causa de internación por IRVAI.

Entre las IRVAI, se incluyeron pacientes con diagnóstico retrospectivo de:

- Neumonía adquirida en la comunidad de causa bacteriana.
- Neumonía asociada a cuidados de la salud de causa bacteriana.
- Tuberculosis pulmonar.



En el apartado *definiciones* se realizan las aclaraciones pertinentes al respecto de los criterios diagnósticos de cada una de las entidades mencionadas.

### *Criterios de Exclusión*

1. Se excluyeron las historias clínicas de pacientes con IRVAI en presencia de las siguientes enfermedades pulmonares subyacentes, por el potencial sesgo en los criterios de selección de muestra. A saber:

- Tromboembolismo pulmonar.
- Hipertensión pulmonar.
- Neoplasia pulmonar de base.
- Neumoconiosis.
- Neumonía broncoaspirativa.

2. Se excluyeron asimismo, las historias clínicas de pacientes con IRVAI causada por las siguientes etiologías, dado que el tipo de respuesta celular desencadenada podría actuar como un factor de confusión respecto del comportamiento de los índices linfocitarios:

- Neumonías virales.
- Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*.
- Micosis pulmonares (y/o micosis sistémicas).

3. Se excluyeron las siguientes entidades patológicas no infecciosas, dado que existe evidencia de que el tipo de respuesta celular desencadenada por las mismas, genera alteración en el valor de los índices linfocitarios:

- Neoplasia sólida de base.
- Neoplasia oncohematológica de base.
- Enfermedades autoinmunes.

4. Se excluyeron las historias clínicas incompletas donde no figuraban los datos necesarios para la recolección de variables evaluadas en el estudio.

## DEFINICIONES

### Infección respiratoria de vía aérea inferior (IRVAI):

A fines de establecer comparaciones entre procesos patológicos claramente diferenciados por su etiología y la respuesta inmunitaria desencadenada, se eligió conformar dos grandes grupos:

Grupo 1= Pacientes con IRVAI y con diagnóstico final de TBC pulmonar, donde se presume que existe activación de una respuesta inmune subyacente de tipo celular adaptativa, de causa micobacteriana (e independientemente de que exista o no activación simultánea de la inmunidad innata por sobreinfección bacteriana).

Grupo 2= Pacientes con IRVAI y sin diagnóstico final de TBC pulmonar, donde se presume que no existe activación de dicha respuesta inmune celular adaptativa. Ello significa que, posteriormente a la aplicación de los criterios de exclusión, en este grupo se incluyeran casos de neumonía adquirida en la comunidad y neumonía asociada a cuidados de la salud de causa bacteriana.

### **Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC) de causa bacteriana:**

Se definió NAC ante la presencia de infección aguda del parénquima pulmonar, que se manifestara por signos y síntomas de infección respiratoria baja, asociados a nuevo infiltrado pulmonar radiológico; y donde se presumió un foco de adquisición o contagio comunitario, por presentarse en pacientes no hospitalizados durante los 14 días previos al momento de internación<sup>3</sup>.

Dado que no siempre puede establecerse el diagnóstico microbiológico, a los fines prácticos, se consideró que la NAC fue de causa bacteriana cuando los existió:

- Rescate microbiológico de una bacteria en cultivo de esputo, BAL, miniBAL o hemocultivos periféricos.
- Realización de antibioticoterapia con buena respuesta clínica, y con resolución sintomatológica, analítica e imagenológica del cuadro previo al alta.

Aquellos pacientes que presentaron infiltrados intersticiales, sin rescate microbiológico y sin criterio de realización de antibioticoterapia por parte del

médico tratante al momento de internación: fueron catalogados como Neumonía Viral, y por lo tanto fueron excluidos.

#### **Neumonía Asociada a Cuidados de la Salud (NACS) de causa bacteriana:**

Se interpretó como NACS a toda infección aguda del parénquima pulmonar, que se manifestó por la presencia de signos y síntomas de infección respiratoria baja, asociados a un infiltrado nuevo en la radiografía de tórax, con antecedente de: hospitalización por 2 días o más en los últimos 90 días; residencia en geriátrico; institucionalización; antecedente de realización de terapia endovenosa domiciliaria o en un hospital de día; diálisis crónica en los últimos 30 días; curaciones de heridas en forma domiciliaria; o miembro de la familia colonizado con patógenos multirresistentes <sup>1</sup>.

De la misma manera que en caso anterior, se consideraron los casos con rescate microbiológico de una bacteria en cultivo de esputo, BAL, miniBAL o hemocultivos periféricos; o aquellos casos sin rescate, pero que presentaron respuesta clínica favorable a la antibioticoterapia y resolución del cuadro respiratorio previo al alta.

#### **Tuberculosis pulmonar:**

Se consideró en los casos de compromiso del parénquima pulmonar con confirmación de la infección mediante baciloscopia (presencia de 1 o más bacilos por 100 campos, observados por tinción de Ziehl-Neelsen); y/o cultivo positivo (presencia de 1 o más colonias a través del cultivo en medio sólido de Lowenstein-Jensen) en esputo, BAL, miniBAL o biopsia pulmonar; y/o presencia de granulomas caseificantes con hallazgo de bacilos ácido alcohol resistentes con la tinción específica en biopsia pulmonar <sup>4,5,7</sup>.

Los casos de TBC pudieron presentar o no indicación de tratamiento antibiótico por parte del médico tratante al momento de ingreso hospitalario, sin que ello significara la reasignación al grupo de IRVAI bacteriana.

Esto significa que todos los casos de TBC pulmonar incluidos fueron designados al grupo de infección por causa micobacteriana, independientemente de la presencia o ausencia de sospecha de sobreinfección bacteriana al momento de ingreso.

### Índices celulares:

Los tres índices celulares utilizados en esta investigación fueron:

**Índice monocito/linfocito:** Definido como el recuento absoluto de monocitos dividido por el recuento absoluto de linfocitos.

**Índice plaqueta/linfocito:** Definido como el recuento absoluto de plaquetas dividido por el recuento absoluto de linfocitos.

**Índice neutrófilo/linfocito:** Definido como el recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento absoluto de linfocitos.

A los fines de la realización del trabajo, todos los índices se calcularon en base al primer laboratorio realizado al paciente, al momento de ingreso hospitalario.

El punto de corte de los mismos se seleccionó en base a los resultados obtenidos en la presente investigación.

### INTERVENCIONES

Se realizó revisión de los datos incluidos en la base de datos estadística del Servicio de Clínica Médica del Hospital Provincial de Rosario.

Se realizó revisión completa de todas las historias clínicas de pacientes ingresados con diagnóstico de NAC, NACS y TBC; con recolección de los datos detallados en el apartado "Variables".

Se realizó cálculo de los índices a través del programa estadístico utilizado.

### CONSIDERACIONES ÉTICAS

El trabajo cuenta con la aprobación por parte del Comité de Ética y del Comité de Docencia e Investigación del Hospital Provincial de Rosario.

## OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Se utilizaron las siguientes variables para la confección de la base de datos:

### Variables demográficas y de la enfermedad de base:

- Edad y sexo.
- Antecedentes: Diabetes Mellitus (DBT), etilismo, tabaquismo, VIH.

### Variables analíticas (independientes o predictivas):

- Valor de neutrófilos absolutos.
- Valor de linfocitos absolutos.
- Valor de monocitos absolutos.
- Valor de plaquetas absolutas.
- Valor del índice monocito/linfocito
- Valor del índice plaqueta/linfocito.
- Valor del índice neutrófilo/linfocito.

### Variable clínica (dependiente o de respuesta):

- Presencia o ausencia de diagnóstico de TBC pulmonar.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizaron los datos utilizando SPSS para Windows (PASW Statics versión 21).

Las medias de 2 grupos se compararon con la Prueba de la t de Student de medidas independientes o con la Prueba de la U de Mann-Whitney, dependiendo la distribución simétrica o asimétrica de las variables.

Para la comparación de proporciones se emplearon la prueba de la  $\chi^2$  de tendencia lineal y la prueba exacta de Fisher, dependiendo del tamaño muestral de los grupos.

Se consideraron significativas las diferencias cuyo valor de  $p$  asociado a la prueba de contraste fue  $\leq 0,05$ . El riesgo se calculó utilizando la medida de OR con IC 95%.

Para determinación de la Sensibilidad (Se) y Especificidad (Esp) se utilizó análisis mediante Curvas ROC. Se calculó el Valor Predictivo Positivo (VPP), Valor Predictivo Negativo (VPN) y Likelihood Ratio Positivo (LR+) y Negativo (LR-) de cada prueba.

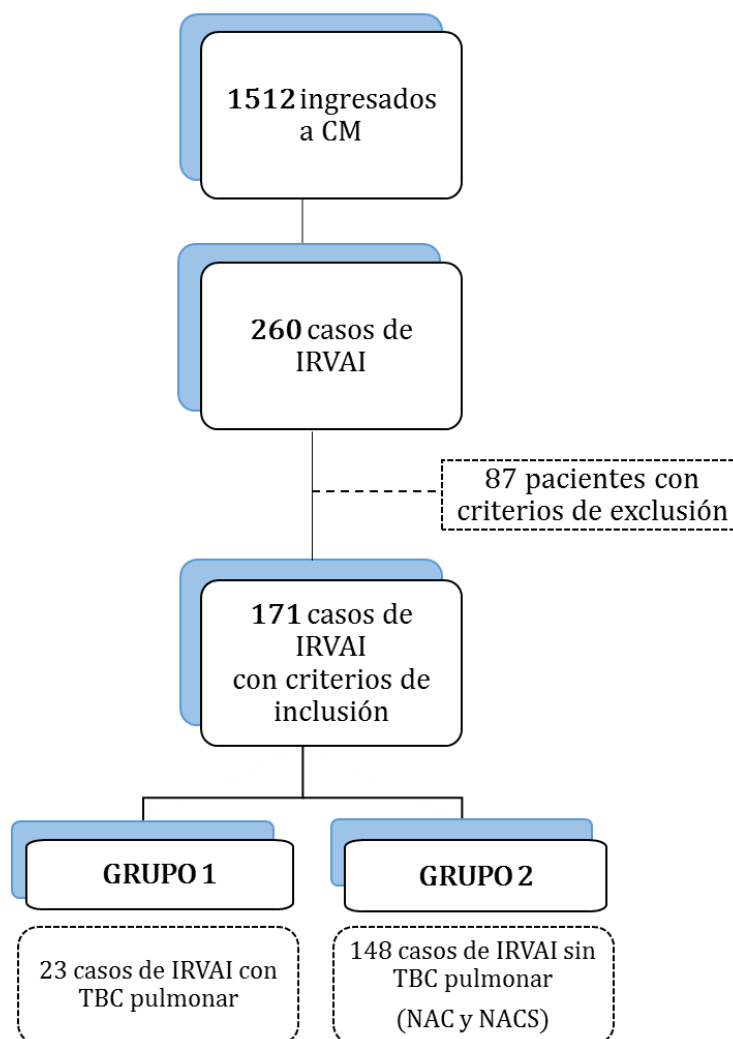
## RESULTADOS

---

La muestra total constó de 171 pacientes, 65 (38%) fueron mujeres. La edad media de la población fue  $41 \pm 19,8$  (mín. 15; máx. 95).

El algoritmo de flujo de incorporación de pacientes al estudio puede observarse en el **Gráfico 1**.

**Gráfico 1: Algoritmo de flujo de incorporación de pacientes al estudio.**



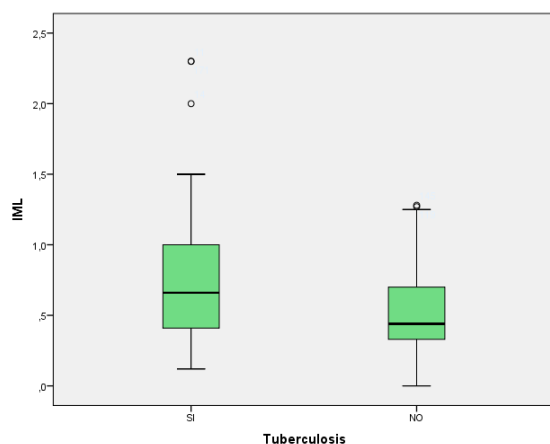
La frecuencia de las comorbilidades y hábitos tóxicos relevados en la muestra, fueron: tabaquismo 64 (37,6%), etilismo 34 (19,9%), VIH 24 (14%) y Diabetes Mellitus 16 (9,4%).

Se observaron diferencias de medias para el IML en base a la presencia o no de tuberculosis (Grupo 1=  $0,85 \pm 0,65$  vs. Grupo 2=  $0,52 \pm 0,29$ ;  $p=0,02$ ), asimismo como para las medias del IPL (Grupo 1=  $270 \pm 143$  vs. Grupo 2=  $193 \pm 122$ ;  $p=0,01$ ).

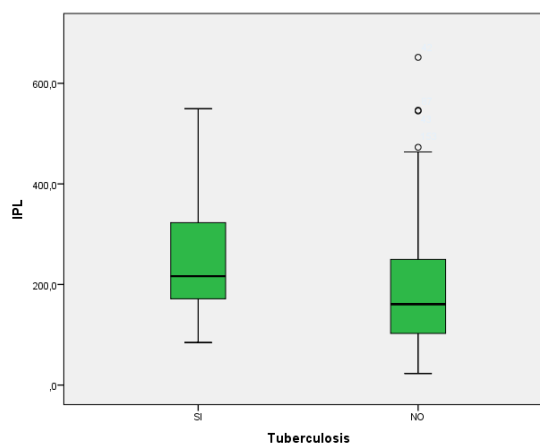
**Gráfico 2 y 3.**

No se observaron diferencias de media inter-grupos estadísticamente significativas para el INL.

**Gráfico 2.** Medias de IML en base a la presencia o ausencia de Tuberculosis.



**Gráfico 3.** Medias de IPL en base a la presencia o ausencia de Tuberculosis.



Se realizó análisis mediante curvas ROC para establecer la utilidad diagnóstica de los índices evaluados.

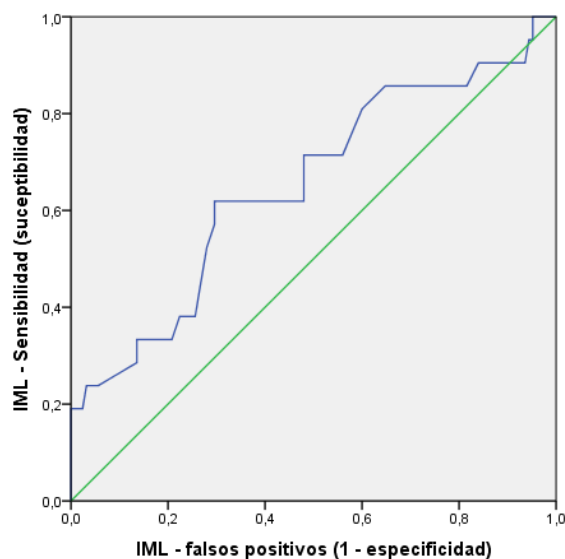
**IML:** Se obtuvo un  $AUC=0,651$  ( $p=0,02$ ). **Gráfico 4.**

Para un punto de corte establecido en 0,60 la utilidad diagnóstica fue:

- Se= 62%
- Es = 67%
- VPP = 24%
- VPN = 91%

Los coeficientes de verosimilitud fueron:  
 LR+ =1.8  
 LR- =0.57

**Gráfico 4.** Curva ROC para IML y TBC.



**IPL:** Se obtuvo un  $AUC=0,677$  ( $p=0,01$ ). **Gráfico 5.**

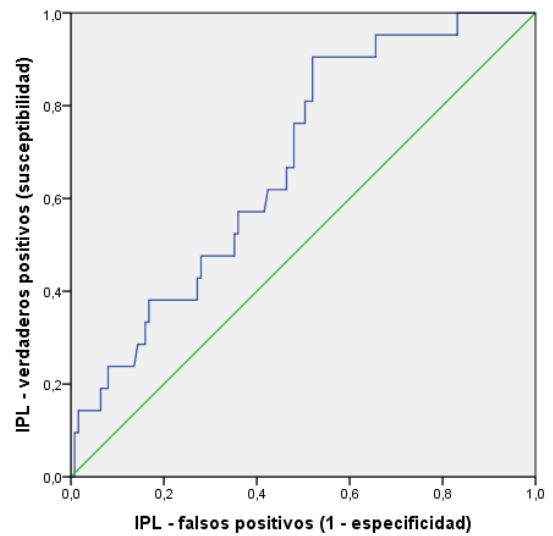
Para un punto de corte establecido en 150 la utilidad diagnóstica fue:

Se= 90%  
Es = 44%  
VPP = 21%  
VPN = 96%

Los coeficientes de verosimilitud fueron:

LR+ =1.6  
LR- =0.23

**Gráfico 5.** Curva ROC para IPL y TBC.

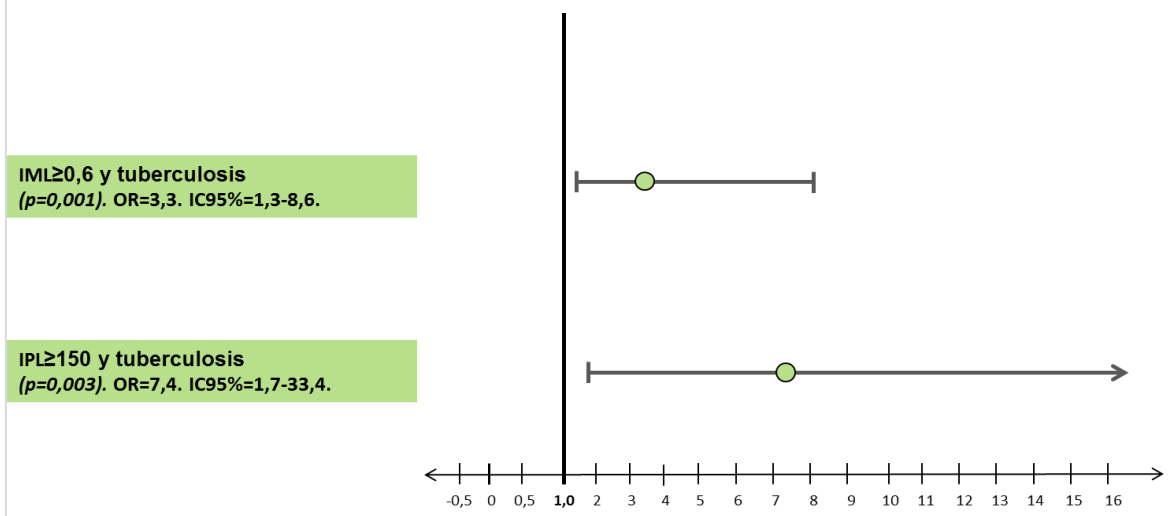


Habiendo establecido los puntos de corte enunciados con anterioridad, se establecieron las siguientes chances de riesgo:

$IML \geq 0,6$  y TBC ( $p=0,001$ ; OR=3,3; IC95%=1,3-8,6).

$IPL \geq 150$  y TBC ( $p=0,003$ ; OR=7,4; IC95%=1,7-33,4).

**Gráfico 5.** Gráfico Forrest Plot para representación de las asociación entre IML e IPM con la presencia de Tuberculosis.





Cabe destacar que la aplicación conjunta de ambos índices celulares no modifica la precisión diagnóstica, la cual se mantiene en VPN del 96%.

Al realizar un sub análisis por grupos, en dependencia de la edad y de las comorbilidades relevadas (DBT, etilismo, tabaquismo y VIH): no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos evaluados.

## DISCUSIÓN

---

### Proceso de modulación de la respuesta inmune en TBC

La historia natural de la tuberculosis es compleja. La infección primaria ocurre en personas sin inmunidad específica, generalmente niños, adolescentes y adultos jóvenes quienes no habían estado anteriormente expuestos a *M. tuberculosis*<sup>14</sup>.

La habilidad del microorganismo para mantener una infección crónica y causar enfermedad depende de sus productos y factores de virulencia, que lo capacitan para ingresar y sobrevivir indefinidamente dentro de las células fagocíticas mononucleares, subvirtiendo los mecanismos celulares antimicrobianos<sup>11, 14</sup>.

El inicio del proceso comienza con una respuesta inmune innata que controla pero que no elimina al patógeno. Es por ello, que resultará indispensable gatillar el ciclo celular adaptativo, siendo necesario para ello la presencia de los monocitos, con su relevante rol en la presentación del antígeno a los linfocitos en el proceso defensivo contra microorganismos intracelulares<sup>11, 14</sup>.

Es importante saber que con la entrada del microorganismo se desatará esta cascada inmunológica, que inclinará la balanza hacia una respuesta netamente celular, mediada no solo por elementos figurados de la sangre, sino por un conjunto de citoquinas que perpetúan diferenciaciones de cierta estirpe para controlar la infección; esta respuesta es la denominada hipersensibilidad tipo IV<sup>14</sup>.

En la inmunidad antimicobacteriana estarán implicados diferentes grupos de células T, incluyendo las células T CD4 alfa/beta, las células T CD8 alfa/beta y las células T gamma/delta. Estas células T, toman parte en la activación y regulación de los macrófagos y, subsecuentemente en el control del balance entre el crecimiento micobacteriano y la respuesta inmune a la infección. La respuesta Th1, que constituye la respuesta inmune protectora a *M. tuberculosis*, se encuentra controlada por la interleuquina-1 e interleuquina-12, mediada por células T CD4, las cuales secretan a su vez interleuquina-2 e interferón gamma (IFN-  $\gamma$ ).

Probablemente, algunas de estas células T CD4 se diferencien y conviertan en células T de memoria de larga vida <sup>15</sup>.

Por lo expuesto anteriormente, es que muchos investigadores postulan que los procesos funcionales y celulares expresados a nivel inmunitario, generarán cambios en el conteo de células mononucleares y alteraciones en su relación con el valor de otras poblaciones leucocitarias, alterando los índices evaluados, pudiendo dar cuenta de este proceso en su traducción analítica en el hemograma <sup>8, 11</sup>.

El IML en la circulación periférica es un reflejo de esta capacidad del sistema inmune adaptativo. Resulta interesante que este sencillo índice celular nos permita inferir el proceso inmune subyacente desencadenado, sin la necesidad de dosar diferentes interleuquinas, que son en nuestro medio de difícil acceso y de poca practicidad para el medico en su labor diaria. En este sentido, la alteración del IML encuentra su justificación en el hecho de que los fagocitos mononucleares constituyen un componente antimicrobiano muy potente en la inmunidad celular. Son la primera línea de defensa y los primeros en elevar su número. A la semana de la infección, comienza la elevación de los linfocitos CD4+ y CD8+ en sangre, y 4 semanas más tarde se completa la migración hacia la formación del granuloma <sup>14, 16</sup>.

Varios trabajos han evaluado el comportamiento del IML en TBC. Estas experiencias hallaron que, en la primera semana de infección, el componente monocítico se eleva por sobre el linfocítico, generando aumentos del IML que lo ubican por encima del percentilo 95 (P95) de los valores obtenidos para las poblaciones evaluadas. Asimismo, describen que en las semanas posteriores, la proliferación linfocitaria se triplica, con la consecuente disminución de dicho índice, reflejándose en un IML ubicado en el percentilo 5 (P5) o menor. En estos trabajos, la presencia de un IML ubicado en valores extremos, sea superior al P95 o inferior al P5, se correlacionó con el diagnóstico infección micobacteriana <sup>8, 11, 17</sup>. Sin embargo, cabe destacar que en ninguna de estas experiencias fueron capaces de hallar un punto de corte que resultara aplicable para evaluar la posibilidad de infección micobacteriana subyacente, independientemente del tiempo de evolución del proceso.

En contraposición a lo expuesto, las enfermedades infecciosas de origen bacteriano no gatillarán dicha línea inmune, sino más bien, desatarán una respuesta de tipo

humoral, propiciando proliferaciones de tipo más bien mieloides encabezadas por neutrófilos, con elevaciones de interleuquinas 4 y 5, diferenciación Th2, opsonización, activación del complemento y proliferación linfocitaria B <sup>18,19</sup>. Por ende, no es esperable que este tipo respuesta modifique el IML, y mucho menos que desencadene valores extremos del mismo, dado que el proceso involucra mayor componente polimorfonuclear en comparación con el componente mononuclear .

En este sentido, hubiéramos esperado que el INL se viera afectado en el grupo no TBC, dado que numerosas experiencias dan cuenta de la alteración de este índice ante la presencia de infección bacteriana <sup>10, 13</sup>. Una potencial explicación de este hallazgo, podría ser el hecho de que este trabajo no evaluó el desarrollo de sepsis en relación a las NAC y NACS incluidas, situación que se relaciona con mayor frecuencia a la alteración del INL <sup>10</sup>.

Por su parte, las plaquetas tienen efecto directo en la modulación de la inflamación, interactuando con el endotelio y las células de la inmunidad innata y adquirida. Aunque su función en el mantenimiento de la hemostasia se ha estudiado con gran detalle, la evidencia más reciente ha destacado su papel central en las respuestas inflamatorias e inmunes del huésped <sup>20,21</sup>.

Las plaquetas en virtud de su gran número, tendrían una gran capacidad para liberar rápidamente un amplio espectro de citoquinas inmunomoduladoras, actuando como centinelas circulantes en la detección de patógenos y conduciendo desde el inicio la respuesta inflamatoria. Tras su activación, sus funciones son múltiples: desde la participación directa en la captura y secuestro de patógenos, hasta la modulación directa de la actividad de los neutrófilos, los linfocitos y del endotelio; dado que por su diversa gama de moléculas de adhesión, reclutarían leucocitos hacia los sitios de daño tisular o infección <sup>20</sup>.

Dentro del mecanismo fisiológico subyacente, las plaquetas han sido identificadas como la fuente más grande de *CD40 ligando soluble* (sCD40L), que ha demostrado aumentar la expresión de las moléculas de adhesión por neutrófilos, activar macrófagos e inducir la activación óptima de células T citotóxicas y células B en respuesta a la infección <sup>22</sup>. Este rol en la respuesta inflamatoria también ha sido descrito en una amplia gama de enfermedades no infecciosas, incluyendo: las

enfermedades cardiovasculares, la enfermedad inflamatoria intestinal y la fibrosis quística, las cuales generan cuadros de activación plaquetaria, con la posterior amplificación de la respuesta innata y adaptativa <sup>21</sup>.

Un dato crucial para entender la compleja relación entre la respuesta plaquetaria y linfocítica en la inflamación, es la función del receptor CD40 y su ligando sCD40L, y su rol en la activación pluricelular multilínea. Recorriendo la bibliografía, dicha molécula no es una más dentro de la cascada inmune; sCD40L juega un rol crucial en el contacto directo entre linfocitos T cooperadores (Th) y linfocitos B, participando en la comunicación entre los diferentes tipos celulares, contribuyendo a la regulación del tipo y el grado de respuesta con que el organismo actúa frente a diferentes antígenos, y en la generación final de linfocitos de memoria <sup>23</sup>.

Todo lo expuesto indicaría que las plaquetas tienen un rol central en la respuesta inmune, tanto en la iniciación de la misma como en su modulación, siendo el IPL no solo el reflejo de este proceso; sino que -como se verá más adelante- también se ha postulado que podría presentar capacidad diferencial del estímulo etiopatogénico basal desencadenante <sup>12, 24</sup>.

## ¿Qué sabemos del IML y del IPL?

### **Índice Monocito- Linfocito (IML)**

Al realizar una revisión respecto de la utilidad del IML, podemos observar que el mismo puede encontrarse alterado en una amplia gama de patologías, abarcando afecciones de tipo infecciosa y no infecciosa.

En los albores de la evaluación del IML, hallamos las investigaciones vinculadas al Linfoma Hodgkin (LH), donde el recuento de monocitos y su relación con el valor de linfocitos ha sido utilizado como parámetro de pronóstico. Si bien los valores de corte informados por los diversos estudios no resultaron exactamente idénticos, los resultados obtenidos fueron similares, lo que indicaría que la presencia de monocitosis o de linfopenia en el momento del diagnóstico tendría un impacto

adverso en la supervivencia de estos pacientes. Especialmente en la variedad esclero-nodular del LH, se halló que la alteración del IML con un punto de corte  $>2$  se relacionaba con un pronóstico de sobrevida adverso <sup>17, 25</sup>.

Por su parte, autores como Xuemei *et al*/ analizaron la utilidad de IML en relación al pronóstico de vida de los pacientes con tumores sólidos. En el caso específico del tumor de esófago, un IML elevado se asoció con un mejor pronóstico de sobrevida en comparación con aquellos pacientes con un IML bajo -23 meses vs. 11 meses-. Esta tendencia parecería también observarse en el cáncer de pulmón no microcítico, el adenocarcinoma de páncreas, el melanoma y el carcinoma nasofaríngeo <sup>26</sup>.

El índice también ha sido abordado en el estudio de las enfermedades granulomatosas y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). En el caso de las EII, existen trabajos que han postulado que la Colitis Ulcerosa y la Enfermedad de Crohn presentarían diferente activación linfocitaria -Th1 vs. Th2-, por lo que se propone que en un futuro, el IML podría ayudar a diferenciar entre el diagnóstico de una u otra entidad <sup>27</sup>.

Desde hace décadas, se sabe que las células mieloides específicas sirven como células hospedadoras para el crecimiento de *Mycobacterium tuberculosis*, y se sabe además que las células linfoides son las principales efectoras en la inmunidad contra la TBC. Dado el papel central de los monocitos y los linfocitos en la inducción de respuestas inmunes, se podría esperar que sus niveles en sangre periférica reflejen el estado de inmunidad de un individuo a la infección <sup>11</sup>.

Ya en el año 1931, Sabin y colaboradores encontraron que el conteo de monocitos se elevaba en estudios con conejos infectados con *Mycobacterium bovis*. Estos investigadores y otros, publicaron varios reportes en la literatura manifestando que el índice IML se correlacionaba con dicha enfermedad, aunque estos estudios preliminares y experimentales no trascendieron dado que no extendieron su experiencia en humanos <sup>11</sup>.

Posteriormente, Fletcher *et al* detallaron los cambios en la expresión del componente hematopoyético mieloides y linfoides en TBC, postulando que la relación entre ambas células podía resultar de utilidad para establecer el diagnóstico de la

enfermedad, proponiendo como referencia la presencia de valores extremos altos o bajos del índice en cuestión.

Por último, más recientemente, Naranbhai *et al* propusieron el uso de percentilos para evaluar la alteración del IML, donde valores por encima del P95 y menores del P5 serían orientativos de infección por *M. tuberculosis*. Estos mismos investigadores, a su vez analizaron la variación del IML durante la realización de la terapéutica antibacilar, observando el retorno a la normalidad -cercano a p50- al finalizar el tratamiento <sup>8</sup>.

De lo desarrollado anteriormente, puede comprenderse que debieran excluirse de este estudio diversas patologías donde existe evidencia de la alteración del IML, a fin de no generar sesgos en la investigación, y de tener un fiel y real reflejo de la alteración del índice ante la presencia del *M. tuberculosis*.

### **Índice Plaqueta-Linfocito**

Existen muchas investigaciones realizadas con el IPL, el cual ha sido ampliamente analizado en diferentes patologías, tanto como indicador diagnóstico como así también marcador pronóstico de mortalidad y de eventos adversos. Se ha demostrado que el IPL se encuentra alterado en la enfermedad renal crónica, patologías cardiovasculares, neoplásicas, autoinmunes y hasta en procesos infecciosos graves <sup>24, 28, 29, 30</sup>. Su alteración en una multiplicidad de escenarios hace que su interpretación sea más dificultosa.

En este sentido, creemos interesante traer a colación la investigación realizada por Guozhong y colaboradores, los cuales en su trabajo sobre TBC y EPOC describen que esta última condición sería un obstáculo para poder interpretar cabalmente la alteración del índice en la patología tuberculosa <sup>24</sup>. En nuestra investigación, incluimos pacientes tabaquistas sin que ello condicionara la alteración del índice ante la presencia de TBC. Este hecho tal vez podría encontrarse en relación con diferencias en las características poblacionales basales o en el tamaño de la muestra analizada en uno y otro trabajo.

Como se ha mencionado, se ha postulado que la importancia del IPL radicaría en su rol como potencial biomarcador con capacidad para diferenciar el estímulo etiopatogénico desencadenante del estado inflamatorio, pudiendo inferir la presencia de infección micobacteriana <sup>12,24</sup>.

En este sentido, resulta meritorio destacar el trabajo de Cengiz y col. quienes analizaron la utilidad del IPL e INL para evaluar si los mismos eran capaces de diferenciar entre TBC y sarcoidosis en estadio I como causa de adenomegalia mediastinal, dado que ambas enfermedades pueden causar inflamación de tipo granulomatosa. En esta experiencia, los investigadores concluyeron que tanto el INL como el IPL aumentaron significativamente en los pacientes con sarcoidosis en comparación con los controles sanos, mientras que solo el IPL aumentó significativamente en el grupo con TBC; sin embargo, no hubo diferencias significativas en el valor del INL y del IPL entre los grupos de pacientes con sarcoidosis y TBC <sup>12</sup>.

A diferencia del trabajo citado, en nuestra experiencia el IPL sí demostró capacidad predictiva para determinar la presencia de TBC subyacente -aunque debe recordarse la amplitud de los criterios de exclusión implementados-. Por su parte, y como ya hemos mencionado, el INL no demostró relación con el diagnóstico de infección bacteriana ni micobacteriana.

### ¿Qué utilidad tendrían el IML y el IPL en TBC en base a nuestros hallazgos?

Dentro de la práctica diaria, son amplias las herramientas que poseemos para evaluar presencia de TBC: desde el uso del derivado de la proteína purificada (PDD), siguiendo por los elementos clínicos del interrogatorio y el examen físico, las muestras de esputo seriado, los elementos imagenológicos como la radiografía y la tomografía, los procedimientos invasivos como la broncofibroscopia con lavado (BAL) y la biopsia, y la amplificación de ácidos nucleicos de las muestras microbiológicas.



La evidencia de la utilidad de las pruebas de amplificación de ácido nucleico (AAN) para el diagnóstico de TBC se publicó en 1996, con posterior actualización en el año 2000. Desde entonces, estas se han convertido en un procedimiento de rutina en muchos entornos, debido a que pueden detectar de manera confiable a la micobacteria varias semanas antes que el cultivo <sup>31, 32</sup>. En comparación al análisis directo, que posee una sensibilidad baja -de entre 45 y 80%-, el valor agregado de las pruebas de AAN radica en su mayor valor predictivo positivo ->95% con examen directo positivo previo, y entre un 65-80% con examen negativo-. Aun así, el Gold Standard para el diagnóstico de *M. tuberculosis* continúa siendo el cultivo microbiológico definitivo, en especial considerando que la falta de disponibilidad de la prueba de AAN es habitué en nuestros hospitales dado el alto costo que representa la utilización de técnicas moleculares <sup>31</sup>.

De lo expuesto, pueden deducirse varios hechos que hacen a la problemática diagnóstica de la TBC: el primero, que muchas de las pruebas disponibles son inespecíficas y presentan baja rentabilidad diagnóstica; el segundo, que existen pruebas con notable valor agregado en el proceso de identificación del *M. tuberculosis*, pero que por requerir de técnicas moleculares implican un alto costo y una escasa disponibilidad en el medio hospitalario; y finalmente, que el Gold Standard continúa siendo el cultivo microbiológico, pero que el proceso puede tardar hasta 60 días en pronunciar un resultado.

Por ende, es evidente que existe una importante necesidad de hallar nuevos métodos para la evaluación inicial de pacientes ante la sospecha de TBC. Lo que nuestra investigación ha arrojado es el hallazgo de dos biomarcadores que pueden ser utilizados en la práctica cotidiana, y que resultan: sencillos de determinar, prácticos de implementar, baratos para costear, y de incalculable valor para agilizar las decisiones en torno a las líneas diagnósticas, y por qué no, para la toma de decisiones terapéuticas <sup>33</sup>.

Como hemos mencionado, existen diferentes condiciones inflamatorias subyacentes que pueden alterar los valores de los índices analizados, siendo las mismas no necesariamente condiciones infecciosas <sup>25, 26, 28, 29, 34</sup>. Sin embargo, si se realiza una

correcta selección del paciente en quien implementarlos, con un uso criterioso orientado en base al escenario clínico propuesto, tanto el IML como el IPL podrían descartar la presencia de TBC con un 96% de certeza.

Dentro de la bibliografía consultada, surge como común denominador la ausencia de un punto de corte para IML e IPL en la evaluación TBC. Es por ello, que consideramos interesante que nuestra experiencia sea la primera en proponer valores absolutos para aplicar a la práctica cotidiana, especialmente porque -además de presentar un buen desempeño diagnóstico- permite interpretar los resultados sin la necesidad de percentilar a los pacientes <sup>8, 9, 11, 16</sup>.

El IML e IPL, traducidos en alteraciones cuantificables observadas en un hemograma de sangre periférica, son la expresión de la cascada de quimiocinas activadas y células reclutadas, que generarán linajes de diferenciación específicos en la infección intracelular <sup>14, 15, 16, 20</sup>.

El hecho de pensar que podríamos proponer el uso del IML y el IPL como nuevas herramientas diagnósticas en nuestra práctica habitual, no es descabellado.

No es nuestra intención manifestar que estos índices podrían reemplazar los procedimientos tradicionales, sino proponerlos como una nueva forma para lograr un ahorro general de costos, utilizándolos para priorizar: la necesidad de investigaciones de contacto, tomar decisiones tempranas sobre la necesidad de un aislamiento respiratorio, plantear rápidamente la indicación de métodos invasivos como la broncofibroscopia con BAL ante casos de elevación de índices con imposibilidad de toma de muestras de esputo, y otras situaciones que generan disyuntivas en el labor del médico ante la atención de patologías respiratorias bajas y su sospecha <sup>32</sup>.

A modo de comentario final, y en una reflexión desde la práctica cotidiana, creemos que la utilidad del IML e IPL se hallará en aquellos casos donde se imponga la sospecha de TBC, pero donde los métodos habituales para diagnóstico puedan no ser categóricos. En esos casos, estos índices podrían aumentar la precisión

diagnóstica, aportando una herramienta más que justifique el estudio exhaustivo de esos pacientes, apoyando la decisión de avanzar hacia la realización de estudios complementarios invasivos para arribar al diagnóstico.

Esto no solo permitiría focalizar y dirigir la sospecha de infección, sino que además, en caso contrario de no sobrepasar los puntos de corte propuestos, daría un aval al médico para replantearse la posibilidad de TBC subyacente, contando con una prueba cuyo valor predictivo negativo es del 96%, permitiendo gestión de los tiempos y de la metodología diagnóstica.

## Conclusiones

---

- Tras los resultados obtenidos, un IML con punto de corte en 0,6 y un IPL con punto de corte en 150, nos orientaría desde la capacidad predictiva negativa para poner en duda la presencia de TBC subyacente en pacientes internados por IRVAI si la sospecha esta presente.
- Estos índices son una herramienta diagnóstica complementaria, rápida y disponible tras la realización de un simple análisis sanguíneo.
- Los índices analizados no son específicos de TBC, por ende es importante tener en cuenta las comorbilidades basales de los pacientes que pueden alterar el IML e IPL (como neoplasias, colagenopatías, cirrosis, entre otros), donde se presume que perderían su utilidad diagnóstica.
- A diferencia de trabajos que utilizan tablas de percentiles para evaluar la utilidad de estos índices, nuestra investigación propone puntos de corte específicos.
- Dado que no existen otras experiencias que evalúen dichos puntos de corte, consideramos necesaria la realización de nuevos estudios prospectivos y multicéntricos, con evaluación de una mayor n.

## Limitaciones

---

1. Debe considerarse que ambos índices adolecen de la misma limitante, su alteración en variadas condiciones como enfermedades granulomatosas no infecciosas, enfermedades intestinales de tipo autoinmune y otras infecciones intracelulares como micosis profundas. Dado que estas afecciones pueden alterar basalmente los índices, su inclusión en este estudio hubiera comprometido la interpretación de los resultados.
2. La presente experiencia se trató de un estudio unicéntrico, por lo que no resulta certera la utilidad de los puntos de corte propuestos en extrapolación a otras poblaciones.
3. Se trató de un estudio retrospectivo. Si bien se obtuvieron los datos necesarios para el cálculo de los índices y la correlación con los diagnósticos clínicos, tal vez hubiera resultado interesante cotejar estos hallazgos también con: tiempo de evolución de los síntomas, tratamientos realizados, síntomas presentados, modificación de los índices con tratamiento antituberculoso instaurado; datos dificultosos a valorar sin una recolección prospectiva.
4. Este estudio no presenta un grupo control de sujetos sanos, por lo que se desconoce el valor basal de ambos índices fuera de condiciones de IRVAI. Resultaría interesante la realización de nuevos estudios prospectivos a fin de valorar dicho punto.

## ANEXO: Carta a Comité de Docencia y Bioética

---

Rosario, 01 de Diciembre de 2017.

Comité de Ética / Comité de Docencia

Hospital Provincial de Rosario

S \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ D

Me dirijo a ustedes con la finalidad de comunicarles mi deseo de realizar un proyecto de investigación observacional prospectivo, en el período comprendido entre el 01/01/2013 y el 31/05/2016; a realizarse a partir de la revisión de historias clínicas de pacientes que hubieran cursado internación en la sala general de adultos.

Surge esta inquietud ante la necesidad de realizar dicho proyecto como parte del trabajo final de la carrera de Posgrado Universitario de la Especialidad de Clínica Médica.

Adjunto el proyecto completo titulado **“Utilidad el índice monocito/linfocito y plaqueta/linfocito ante la sospecha de tuberculosis, en pacientes ingresados por infecciones de vía aérea inferior”** donde especifica el tema, los objetivos, material y métodos, y variables a analizar. Solicito su autorización para realizar el mismo.

Agradezco su atención y espero su pronta respuesta.

Atte.

Dr. Yair Atum

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Bossio JC, Moral MI, Luna C, Balanzat A, Reina R, Camera L, et al. Guía para el equipo de salud. Ministerio de Salud de la República Argentina. Diagnóstico de Infección Respiratoria Aguda del adulto. (Libro electrónico) 2009 (consultado el 13 de agosto de 2019).  
URL disponible en: [http://www.aam.org.ar/src/img\\_up/24072014.4.pdf](http://www.aam.org.ar/src/img_up/24072014.4.pdf)
2. Luna C, Calmaggi A, Carbeloto O. Neumonía Adquirida en la Comunidad. Guía Práctica Elaborada por un Comité Inter-sociedades. AAMR. *Medicina - Buenos Aires*. 2003; 63(4): 319-343.
3. Martín Villasclaras J, Padilla Galo A, Acosta Bazaga E. Manual de Diagnóstico y terapéutica en neumología. 1º Edición. Capítulo 39: Neumonía adquirida en la comunidad. 2009. URL disponible en: [<https://www.neumosur.net/files/EB03-39%20NAC.pdf>]
4. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/26.
5. Molina Morice W, Quesada Araya A, Sánchez Godínez W. Tuberculosis pulmonar en adultos (Reporte de un caso y Revisión Bibliográfica). *Rev Méd Costa Rica Centroamérica*. 2011; 68(596): 87-92.

6. González C, Sáenz C, Herrmann E, Jajati M, Kaplan P, Monzon D. Tratamiento directamente observado de la tuberculosis en un hospital de la Ciudad de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)*. 2012; 72(5): 371-379.
7. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, Fordham von Reyn C. Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2013; 368:745–755.
8. Naranbhai V, Hill A, Abdool Karim S, Naidoo K, Abdool Karim Q, Warimwe G, et al. Ratio of Monocytes to Lymphocytes in Peripheral Blood Identifies Adults at Risk of Incident Tuberculosis Among HIV-Infected Adults Initiating Antiretroviral Therapy. *JID*. 2014; 209(4): 500-509.
9. Naranbhai V, Moodley D, Chipato T, Stranix-Chibanda L, Nakabaiito C, Kamateeka, M, et al. The association between the ratio of monocytes: lymphocytes and risk of tuberculosis(TB) amongst HIV infected postpartum women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014; 67(5): 573–575.
10. Reyes-Gálvez JA, Gracida-Mancilla NI, Enríquez-Santos D, Carrillo-Esper R. Índice neutrófilos - linfocitos como predictor de gravedad y mortalidad en pacientes con sepsis abdominal. *Med Int Méx*. 2016; 32(1): 41-47.
11. Wang J, Yin Y, Wang X, Pei H, Gu L, Xing H, et al. Ratio of monocytes to lymphocytes in peripheral blood in patients diagnosed with active tuberculosis. *Braz J Infect Dis*. 2015; 19(2): 125–131.
12. Cengiz O, Sinem NS, Seda TO. Can neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio be used in differential diagnosis of stage I sarcoidosis from tuberculosis lymphadenopathy? *Eurasian Journal of Pulmunology*. 2018; 20(1): 22-26.

13. Cataudella E, Giraffa CM, Di Marca S, Pulvirenti A, Alaimo S, Pisano M, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An emerging marker predicting prognosis in elderly adults with community-acquired pneumonia. *J Am Geriatr Soc.* 2017; 65(8): 1796-1801.
14. Chen T, Li Z, Yu L, Li H, Lin J, Guo H, et al. Profiling the human immune response to Mycobacterium tuberculosis by human cytokine array. *Tuberculosis. Tuberculosis.* 2016; 97: 108-117.
15. Munk ME, Kaufmann SH. The immune response to Mycobacterium tuberculosis. *Behring Inst Mitt.* 1991; 88: 27-35.
16. Naranbhai V, Fletcher HA, Tanner R, O'shea MK, McShane H, Fairfax B, et al. Distinct Transcriptional and Anti-Mycobacterial Profiles of Peripheral blood monocytes depend on the ratio of monocyte/ lymphocytes. 2015. *EBioMedicine.* 2015; 2(11): 1619-1626.
17. Tadmor T, Bari A, Marcheselli L, Sacchi S, Aviv A, Baldini L, et al. Absolute Monocyte Count and Lymphocyte-Monocyte Ratio Predict Outcome in Nodular Sclerosis Hodgkin Lymphoma: Evaluation Based on Data From 1450 Patients. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90(6): 756-764.
18. Rakotosamimanana N, Richard V, Raharimanga V, Gicquel B, Doherty TM, Zumia A, et al. Biomarkers for risk of developing active tuberculosis in contacts of TB patients: a prospective cohort study. *Euro Respi J.* 2015; 46 (4): 1095-103.
19. La Manna MP, Orlando V, Dieli F, Di Carlo P, Cascio A, Cuzzi G, et al. Quantitative and qualitative profiles of circulating monocytes may help identifying tuberculosis infection and disease stages. *PLoS One.* 2017; 12 (2): e0171358.



20. Jenne, Cn; Urrutia, R; Kubes, P. Platelets: bridging hemostasis, inflammation, and immunity. *Int Jnl Lab Hem.* 2013; 35(3): 254-261.
21. Von Hundelshausen P, Weber C. Platelets as immune cells: bridging inflammation and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2007; 100(1): 27-40.
22. Elzey BD, Ratliff TL, Sowa JM. Platelet CD40L at the interface of adaptive immunity. *Thromb Res.* 2011; 127(3): 180-183.
23. Fernandez, Il. Bases moleculares de la asociación del microsatélite del gen CD40LG a autoinmunidad. Universidad de Madrid. 2015. URL: <http://hdl.handle.net/10486/665890>.
24. Guozhong, C, Chunling W, Zhiying L, Yiming T, Suping M. Platelet-lymphocyte ratios: a potential marker for pulmonary diagnosis in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016; 11: 2737-2740.
25. Markovic O, Popovic L, Marisavljevic L, Jovanovic D, Filipovic B, Stanisavljevic D, et al. Comparison of prognostic impact of absolute lymphocyte count, absolute monocyte count, absolute lymphocyte count/absolute monocyte count prognostic score and ratio in patients with diffuse large B cell lymphoma. *Eur J Intern Med.* 2014; 25(3): 296-302.
26. Xuemei L, Minghuan L, Fen Z, Yingming Z, Yijun L, Li K, et al. The lymphocyte-monocyte ratio predicts tumor response and survival in patients with locally advanced esophageal cancer who received definitive chemoradiotherapy. *Onco Targets Ther.* 2017; 10: 871-877.
27. Sepúlveda SE, Beltrán CJ, Peralta A, Peralta A, Rivas P, Rojas N, et al. Enfermedad inflamatoria intestinal: Una mirada inmunológica. *Rev. méd. Chile.* 2008; 136(3): 367-375.

28. Boilard E, Nigrovic PA, Larabee K, Watts GF, Coblym JS, Weinblatt ME, et al. Platelets amplify inflammation in arthritis via collagen-dependent microparticle production. *Science*. 2010; 327(5965): 580-3.
29. Van Gils JM, Zwaginga JJ, Hordijk PL. Molecular and functional interactions among monocytes, platelets, and endothelial cells and their relevance for cardiovascular diseases. *J Leukoc Biol*. 2009; 85(2): 195–204.
30. Akkaya E, Gul M, Ugur M. Platelet to lymphocyte ratio: a simple and valuable prognostic marker for acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2014; 177(2): 597–598.
31. Moore DF, Guzman JA, Mikhail LT. Reduction in turnaround time for laboratory diagnosis of pulmonary tuberculosis by routine use of a nucleic acid amplification test. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005; 52(3): 247-54.
32. American Thoracic Society; CDC; Council of the Infectious Disease Society of America. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161(4 Pt 1):1376 - 95.
33. Ghelfi AM, Lassus MN, Diodati S, et al. Utilidad del índice neutrófilo/linfocito y del índice polimorfonuclear/monomorfonuclear, en la predicción de preeclampsia. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2018. DOI: 10.1016/j.hipert.2018.06.001.
34. Jaunarena JH; García Marchiñena PA; Tobía I; Costabel JI, Damia OH; Jurado AM, et al. Índice de neutrófilos/linfocitos y de plaquetas/linfocitos como predictores de agresividad en los tumores renales. Congreso de la CAU 2014.