

# Distribución del índice neutrófilo/linfocito en diferentes fenotipos metabólicos de obesidad

GANDHY THOMAS FONSECA-GONZÁLEZ<sup>1</sup>, JUAN ANTONIO SUÁREZ-CUENCA<sup>2\*</sup>,  
MARÍA GUADALUPE FLORES-ALCÁNTAR<sup>1</sup> Y ANA KAREN GARRO-ALMENDARO<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco, SSCDMX; <sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospitales Generales Xoco, SSCDMX, y HGZ No. 58, IMSS. División de Investigación Clínica, CMN 20 de Noviembre, ISSSTE. Mexican Group for Basic and Clinical Research in Internal Medicine AC; <sup>3</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital General Ticoman, SSCDMX, Ciudad de México, México

## RESUMEN

**Introducción:** La distribución de la grasa corporal se correlaciona con la resistencia a la insulina y la lipoinflamación. Dado que no todas las personas que padecen obesidad desarrollan estas complicaciones y algunos ni siquiera desarrollan diabetes *mellitus*, se ha asignado un nuevo concepto a estos pacientes: obesidad en metabólicamente sanos (MHO). La proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad (PCRhs) y otros marcadores de inflamación como el índice neutrófilo/linfocito (NtLR) han surgido como predictores de inflamación vascular, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular. **Objetivo:** Determinar la distribución del NtLR en los fenotipos metabólicos del paciente con obesidad y compararlo con niveles de PCRhs. **Métodos:** Pacientes con obesidad, divididos en dos grupos: MHO y MUO (obesidad en metabólicamente enfermos). A partir de muestras de plasma se determinaron marcadores de inflamación como leucocitos, PCR, velocidad de sedimentación globular y NtLR. **Resultados:** Se observó un menor recuento de leucocitos y valores de NtLR en el grupo de MUO, en comparación con el grupo de MHO

## ABSTRACT

**Introduction:** The body fat distribution is directly related with insulin resistance and lipoinflammation. Since not every obese person develops these complications, and some of them not even develop diseases such as diabetes mellitus, a new concept has been assigned to these patients: metabolically healthy obese (MHO). The high sensitive C-reactive protein (hsCRP) and other inflammation markers such as the neutrophil/lymphocyte ratio (NtLR) have emerged as predictors of vascular inflammation, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. **Objective:** To evaluate the NtLR distribution in different metabolic phenotypes of obese patient and compare with hsCRP levels. **Methods:** Two groups of patients with obesity, MHO and MUO (metabolic unhealthy obese). We determined markers of inflammation such as leukocytes, CRP and NtLR. **Results:** We observed lower leukocytes count and NtLR values in the MUO group compared with MHO group ( $p = 0.001$ ). It was observed a positive correlation between CRP and NtLR ( $p = 0.007$ ) levels, and a positive correlation between the leukocyte count and NtLR

### Dirección para correspondencia:

\*\*Juan Antonio Suárez-Cuenca

Servicio de Medicina Interna  
Hospital General Xoco, SSCDMX  
Av. México Coyoacán, s/n  
Col. General Anaya, Del. Benito Juárez  
C.P. 03340, Ciudad de México, México  
E-mail: suarej05@gmail.com

Fecha de recepción: 05-07-2017

Fecha de aceptación: 19-01-2018

( $p = 0.001$ ). Además, el NtLR mostró una correlación positiva con la PCR ( $p = 0.007$ ) en general y con el recuento leucocitario selectivamente en el grupo de MHO. **Discusión:** El NtLR no presenta diferencias estadísticamente significativas al comparar los dos grupos. La PCRhs y los leucocitos sí presentan significancia estadística y guardan correlación positiva con los niveles de inflamación de pacientes con obesidad metabólicamente sanos.

**Palabras clave:** Obesidad. Índice neutrófilo/linfocito. Metabolismo. Inflamación. Tejido Adiposo.

## INTRODUCCIÓN

La obesidad constituye el sexto factor de riesgo de defunción en el mundo<sup>1</sup>. Definida como un índice de masa corporal (IMC) mayor a  $30 \text{ kg/m}^2$ , se divide en grado I (IMC  $> 30 \text{ kg/m}^2$ ), grado II (IMC  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ) y grado III (IMC  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ )<sup>2</sup>. En México, siete de cada 10 adultos padecen obesidad o sobrepeso. La prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en adultos es del 72.5%<sup>3,4</sup>. En América Latina, la prevalencia del síndrome metabólico es del 24.9%<sup>5,6</sup>.

La enfermedad crónica basada en la adiposidad (ABCD) es un nuevo término diagnóstico de la obesidad<sup>7</sup>. El término «adiposidad» se refiere a los adipocitos y al tejido adiposo, que en el contexto de la ABCD incorpora un impacto en la salud que puede relacionarse con la cantidad, la distribución y la función del tejido adiposo<sup>8</sup>. En un 80% de los individuos con obesidad se produce un remodelado del tejido adiposo que provoca una reacción inflamatoria, conocida como lipoinflamación<sup>9</sup>. En estados de sobrealimentación y obesidad se ha descrito el fenómeno de «cambio fenotípico» definido como una transformación en el estado de polarización de los macrófagos, transformación de un estado antiinflamatorio M2, la forma predominante durante el balance negativo de energía, a una forma M1, más proinflamatoria<sup>10</sup>. Los individuos con obesidad que no presentan evidencia clínica de lipoinflamación son denominados MHO, para referirse a que no presentan ninguna de las alteraciones metabólicas típicas de la obesidad<sup>11</sup>. La identificación de individuos MHO se ve obstaculizada por la ausencia de una definición estandarizada de la condición<sup>12</sup>. Se han utilizado varios enfoques para

selectivamente en MHO group. **Discussion:** The NtLR does not present significant differences when comparing the groups. Both, hsCRP and leukocytes had statistical significance and a positive correlation with the inflammation levels of MHO patients. (REV MEX ENDOCRINOL METAB NUTR. 2018;1:13-20)

Corresponding author: Juan Antonio Suárez-Cuenca, suarej05@gmail.com

**Key words:** Obesity. Neutrophile/lymphocyte ratio. Metabolism. Inflammation. Adipose tissue.

identificar o definir el fenotipo MHO. Los más referenciados en algunos estudios son los picos hiperinsulínicos-euglicémicos, el cuartil superior de la tasa de eliminación de glucosa<sup>13</sup>, el cuartil superior de un índice de sensibilidad a la insulina después de una prueba oral de tolerancia a la glucosa<sup>14,15</sup>.

En un estudio presentado por Camhi se consideraba «persona sana con obesidad» a quien presentaba menos de dos de las siguientes características: presión arterial sistólica  $> 130 \text{ mmHg}$ , presión arterial diastólica  $> 85 \text{ mmHg}$ , triglicéridos  $> 150 \text{ mg/dl}$ , glucosa en ayuno  $> 100 \text{ mg/dl}$ , evaluación del modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina (HOMA-IR)  $> 5$ , PCRhs  $> 0.1 \text{ mg/l}$ , colesterol HDL  $< 40 \text{ mg/dl}$  en los hombres y  $< 50 \text{ mg/dl}$  en las mujeres<sup>16</sup>.

Bobbioni, et al. consideraban que presentar menos de tres criterios de síndrome metabólico definía al paciente como MHO<sup>17</sup>. Sin embargo, de acuerdo a la definición de Bluher, que nos parece la más acertada, el fenotipo MHO se define como «la ausencia de trastornos metabólicos como resistencia a la insulina, diabetes tipo 2, dislipidemia e hipertensión, en aquellos pacientes con IMC superior a  $30 \text{ kg/m}^2$ »<sup>18,19</sup>.

Un estudio italiano cifra la prevalencia en un 27,5% de sujetos con obesidad sin complicaciones<sup>20</sup>. Se cree que un fenotipo MHO debería presentar menor grado de inflamación, por lo que sugieren el estudio del estado inflamatorio como diferenciador entre MHO y MUO. El objetivo de este estudio consiste en conocer la distribución del NtLR en pacientes MHO y MUO y compararla con la de otros marcadores de inflamación previamente estudiados.

El NtLR es definido como el recuento absoluto de neutrófilos (%) dividido por el recuento de linfocitos (%)<sup>21,22</sup>.

Tiene un potencial valor pronóstico y productivo en enfermedades inflamatorias sistémicas tales como las cardiovasculares y renales<sup>23,24</sup>.

Imtiaz, et al. observaron una asociación significativa entre el NtLR y la probabilidad de tener hipertensión arterial en pacientes con NtLR mayor a 2.57, con un riesgo relativo de 1.66 (IC 95%: 1.09-2.54). Los autores demostraron un incremento en el NtLR en todos sus pacientes con obesidad grado III, comparándolos con un grupo control sano, demostrando que la diabetes tipo 2 se desarrollaba cuando el índice excedía 3.12<sup>25</sup>.

La obesidad puede incrementar el desarrollo de linfopenia, el cual resulta en aumento del NtLR. Los linfocitos también han sido aceptados como único factor pronóstico en varias enfermedades. Se ha observado que existe un aumento más marcado y estadísticamente significativo en el recuento de neutrófilos de los pacientes gravemente obesos; por lo que el NtLR también es mayor en esta población<sup>26</sup>. La inflamación sistémica se puede valorar usando diversos marcadores bioquímicos y hematológicos. La relación neutrófilo/linfocito podría ser un índice útil para medir inflamación sistémica, ya que es rentable, fácilmente disponible y de fácil cálculo. Poco se conoce y se publica sobre la relación neutrófilo/linfocito y su relación con la obesidad. En el caso del NtLR no se ha estudiado lo suficiente para confirmar que sus niveles puedan ser de ayuda para predecir complicaciones en pacientes obesos sin patologías agregadas, aunque se sabe que a mayor IMC, mayor será el NtLR, lo cual corrobora su utilidad como marcador de inflamación.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, analítico y de correlación, en el cual se estudiaron 57 sujetos, hombres y mujeres, mayores de 18 años y obesos (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), de servicios ambulatorios del Hospital General de Xoco. Los pacientes se dividieron en dos grupos: MHO (n = 30) y MUO (n = 27). Se definió al MHO como al paciente con IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, hemoglobina glucosilada (HbA1c) < 5.4%, glucosa en ayuno < 126 mg/dl, tensión arterial sistólica < 130 mmHg y diastólica < 85 mmHg, y con colesterol HDL > 40 mg/dl para hombres

y > 50 mg/dl para mujeres. Los pacientes MUO habían sido diagnosticados previamente o lo fueron durante el estudio de diabetes *mellitus* o prediabetes, y presentaban hipertensión arterial sistémica y niveles de HDL < 40 mg/dl para hombres y < 50 mg/dl para mujeres. Todos los pacientes del grupo MUO presentaron más de dos componentes de síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de la Asociación Latinoamericana de Diabetes. Se excluyeron todos los individuos con una enfermedad inflamatoria subyacente (artritis o enfermedad inflamatoria intestinal), así como aquellos con cualquier infección u otras condiciones inflamatorias (incluyendo infarto o cirugías durante los seis meses anteriores a la inscripción en el estudio), con cáncer, o en terapia inmunosupresora o antiinflamatoria. Con el fin de minimizar el efecto del tabaquismo en el recuento de leucocitos, ningún paciente con antecedentes de tabaquismo en los dos años previos fue admitido en el estudio. Se realizaron medidas para somatometría, con toma de peso y talla en báscula BAME 160-K, cintura y cadera con cinta métrica, tomándose como referencia la cicatriz umbilical y la cresta ilíaca respectivamente. La toma de tensión arterial se realizó posteriormente a cinco minutos de sedestación, con colocación de mango del esfigmomanómetro en bíceps, insuflando y palpando pulso cubital hasta desaparecer, y posterior colocación de estetoscopio para auscultar ruidos de Korotkoff. La toma de muestras de sangre en el paciente se realizó con ocho horas de ayuno, para muestra de biometría hemática, química sanguínea, PCRhs y velocidad de sedimentación globular (VSG), siendo procesadas en citómetro modelo Coulter® LH750 analyzer. Una vez recabados los datos de laboratorio, se calculó el NtLR dividiendo el porcentaje de neutrófilos entre el de linfocitos. El proyecto fue aprobado por el comité de ética del Hospital General Xoco en Ciudad de México y se solicitó el consentimiento informado a cada uno de los participantes.

## Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo se utilizaron medias y desviaciones estándar, ya que los datos mostraron una distribución normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para el análisis de inferencias se realizó diferencia de medias (t-test y ANOVA),  $\chi^2$  y análisis de correlación de Pearson. Una diferencia se

Tabla 1. Análisis clínico demográfico

Variable	M.U.O. (n = 27)	M.H.O (n = 30)	p
Leucocitos	7.4 ± 1.98	9.25 ± 2.10	0.003
Neutrófilos (%)	62.76 ± 7.68	60.17 ± 8.08	0.11
Linfocitos (%)	45.7 ± 2.5	28.00 ± 6.45	0.16
Edad (años)	43.7 ± 12.5	35.2 ± 10.9	0.004
Sexo masculino	12 (44.4)	12 (40.0)	0.47
I.M.C.	34.04 ± 3.13	33.13 ± 3.17	0.14
Comorbilidades n(%)			0.003
Hipertensión arterial sist.	9 (33)	0 (0)	
Glucosa alterada	19 (70)	4 (13)	
Diabetes mellitus	16 (59)	0 (0)	
Dislipidemia	25 (92)	16 (53)	
Perímetro abdominal*	26 (96)	12 (40)	
Medicamentos n(%)			0.532
Antihipertensivos	9 (33)	1 (3)	
Hipoglucemiantes	9 (33)	0 (0)	
Insulina	4 (14)	0 (0)	
Glucosa (mg/dl)	124.4 ± 38.17	83.90 ± 35.38	0.000
			1
HbA1c (%)	7.41 ± 1.86	5.14 ± 0.85	0.000
			1
Urea (md/dl)	30.99 ± 12.26	31.49 ± 8.97	0.86
Creatinina (mg/dl)	0.80 ± 0.22	0.76 ± 0.17	0.49
Colesterol total (mg/dl)	212.15 ± 40.75	196.33 ± 32.4	0.11
Colesterol HDL (mg/dl)	35.26 ± 8.45	36.69 ± 6.91	0.48
Colesterol Ldl (LDL (mg/dl)	138.47 ± 35.99	124.01 ± 24.9	0.08
Triglicéridos (mg/dl)	244.19 ± 104.69	246.63 ± 150.6	0.94
NtLR	2.22 ± 1.07	2.46 ± 1.10	0.20
VSG (mm/h)	12.8 ± 6.06	11.13 ± 8.55	0.20
Proteína C Reactiva (mg/dl)	1.025 ± 1.029	1.400 ± 3.59	0.30

\*Perímetro abdominal >102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres. MHO: obesidad en metabólicamente sanos; MUO: obesidad en metabólicamente enfermos; IMC: índice de masa corporal; NtLR: índice neutrófilo/linfocito; VSG: velocidad de sedimentación globular; PCRhs: proteína C reactiva de alta sensibilidad.

consideró estadísticamente significativa si  $p < 0.05$ . Se realizó curva ROC en búsqueda de sensibilidad y especificidad del NtLR para reconocimiento del grupo MUO. Se utilizaron los programas GraphPad Prism 6, SPSS Versión 24 y VassarStat.

## RESULTADOS

Durante un periodo de dos años se logró incluir un total de 64 pacientes, siendo retirados 6 debido a que se identificó un foco infeccioso, principalmente infección de vías urinarias e infección tejidos

blandos. Solo 57 pacientes presentaban criterios de elegibilidad para el estudio con edades entre 18 y 70 años. Veintisiete pacientes cumplieron criterios para el grupo MUO y 30 pacientes para el grupo MHO.

En el análisis demográfico (Tabla 1) encontramos una media de edad de  $43.7 \pm 12.5$  años en el grupo MUO y de  $35.2 \pm 10.9$  años en el grupo MHO, con diferencia significativa. Se muestran además las variables de género, comorbilidades, recuento leucocitario con sus respectivas subpoblaciones, perfil de lípidos y glucosa en ayuno (medias de los dos grupos).

El NtLR mostró diferencia de medias entre MUO y MHO, sin ser significativa ( $2.22 \pm 1.07$  vs.  $2.46 \pm 1.10$ ,

Tabla 2. Los resultados muestran el promedio de los percentiles 25, 50 y 75, y su comparación de medias. Se halló significancia estadística únicamente en los percentiles 25 y 50.

Análisis de la distribución del NtLR en MHO y MUO			
Cuartiles	M.U.O. (n = 27)	M.H.O. (n = 30)	P
p25	1.47 (1.16 - 1.58)	1.70 (1.43 - 1.89)	0.001
p50	2.05 (1.65 - 2.11)	2.27 (2.04 - 2.63)	0.01
p75	2.46 (2.34 - 3.38)	2.61 (2.68 - 3.42)	0.29

NtLR: índice neutrófilo/linfocito; MUO: obesidad en metabólicamente enfermos; MHO: obesidad en metabólicamente sanos.

$p = 0.2$ ) (Tabla 1). Sin embargo, al comparar por cuartiles (Tabla 2), se observaron intervalos mayores en el grupo MHO para los puntos de corte p25 (1.43 - 1.89) y p50 (2.04 - 2.63), así como diferencia de medias para los mismos cuartiles: 1.47 vs. 1.7 ( $p = 0.01$ ) y 2.05 vs. 2.27 ( $p = 0.01$ ), respectivamente. El recuento leucocitario en el grupo MUO fue significativamente menor que en el MHO ( $7.74 \pm 1.98$  vs.  $9.25 \pm 2.10$ ;  $p = 0.003$ ). Por lo anterior realizamos un análisis de regresión logística para MUO, demostrando una asociación de protección para leucocitos con *odds ratio* (OR) = 0.21, IC 95%: 0.069 - 0.659 ( $p = 0.007$ ); leucocitos/edad, OR = 0.25, IC 95%: 0.07 - 0.840 ( $p = 0.025$ ) y relación leucocitos/edad/sexo, OR = 0.25, IC 95%: 0.075 - 0.834 ( $p = 0.024$ ). Así mismo, VSG con OR = 2.81, IC 95%: 0.98 - 8.08 ( $p = 0.054$ ).

Se realizó un análisis para encontrar el punto de corte de NtLR de mayor discriminación para MUO y MHO, encontrando que con un valor de NtLR de 2.2 se mostraba mayor capacidad diagnóstica para identificar pacientes con obesidad de tipo MUO. Con sensibilidad del 63% y especificidad del 57%. Se realizó curva ROC y se estimó el área bajo la curva (AuROC) para varios puntos de corte, con resultado de 0.49 (Fig. 1).

Se demostró significancia estadística para la presencia de las siguientes comorbilidades: hipertensión arterial sistémica, prediabetes, diabetes *mellitus*, dislipidemia y circunferencia abdominal ( $p = 0.0001$ ). Respecto a los valores de glucosa, se halló  $124.4 \pm 38.17$  en MUO y  $83.90 \pm 35.38$  en MHO ( $p = 0.0001$ ), y HbA1c de  $7.41 \pm 1.86$  en MUO y de  $5.14 \pm 0.85$  en MHO ( $p = 0.0001$ ). En el grupo MUO, el 33% (9) de los pacientes reportaban consumir medicamentos antihipertensivos (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y calcioantagonistas), el 33% (9), metformina y el 14% (4), insulina de acción

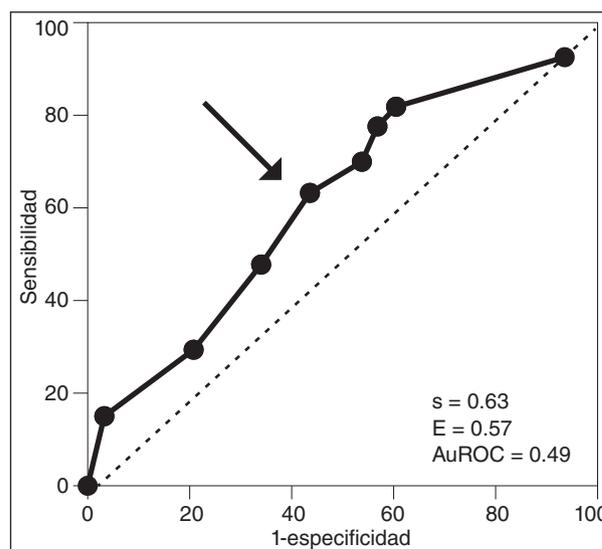
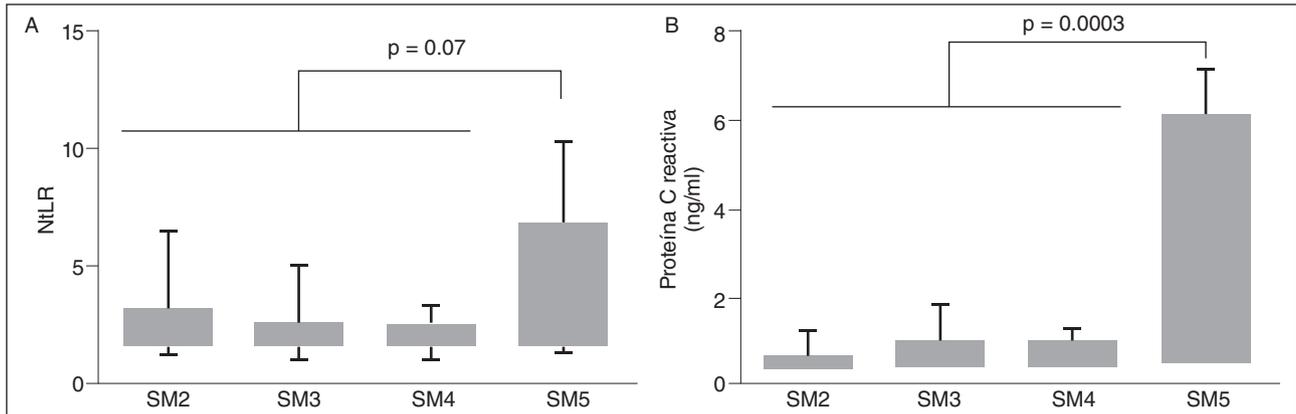


Figura 1. Curva ROC. Sensibilidad y especificidad para detección de MUO con un punto de corte de NtLR de 2.2. S: sensibilidad; E: especificidad; AuROC: área bajo la curva.

intermedia. En conjunto, en el grupo MUO el 74% de los pacientes consumían medicamentos de los previamente mencionados. Ninguno de los sujetos consumía hipolipemiantes. El 26% (7) de los pacientes en el grupo MUO no sabían que eran diabéticos.

La distribución del NtLR mostró una tendencia casi significativa ( $p = 0.07$ ) de asociación con el número acumulado de componentes de síndrome metabólico (Fig. 2 A), mientras que la PCR sí mostró una asociación significativa ( $p = 0.0003$ ) con el número de componentes de síndrome metabólico (Fig. 2 B).

El índice de correlación de Pearson entre las variables (Fig. 3) mostró una relación significativa directa entre PCR y NtLR exclusivamente en pacientes del grupo MHO, con valor  $r = 0.44$  (IC: 0.09-0.69;  $p = 0.007$ ). Sin embargo, no se observó relación



**Figura 2.** Comparación de NtLR en función del número de componentes de síndrome metabólico. A: El NtLR mostró una tendencia casi significativa ( $p = 0.07$ ) de asociación con el número acumulado de componentes de síndrome metabólico. B: Sin embargo, la PCR sí mostró una asociación significativa ( $p = 0.0003$ ) con el número de componentes de síndrome metabólico. NtLR: índice neutrófilo/linfocito; PCR: proteína C reactiva; SM: síndrome metabólico. El número (SM#) indica el número de componentes en cada paciente.

significativa entre NtLR y los demás marcadores de inflamación, como la VSG (Fig. 3).

Finalmente, se encontró una correlación significativa entre los valores de NtLR y de leucocitos en pacientes MHO, con valor de  $r = 0.632$  (IC: 0.35-0.80);  $p = 0.001$ ). La relación en el grupo MUO no fue significativamente estadística, con valor de  $r = -0.09$  (IC: -0.46-0.31;  $p = 0.328$ ). Se observó que el recuento leucocitario, al ser mayor en MHO, condiciona niveles de NtLR mayores en los MUO (Fig. 3).

## DISCUSIÓN

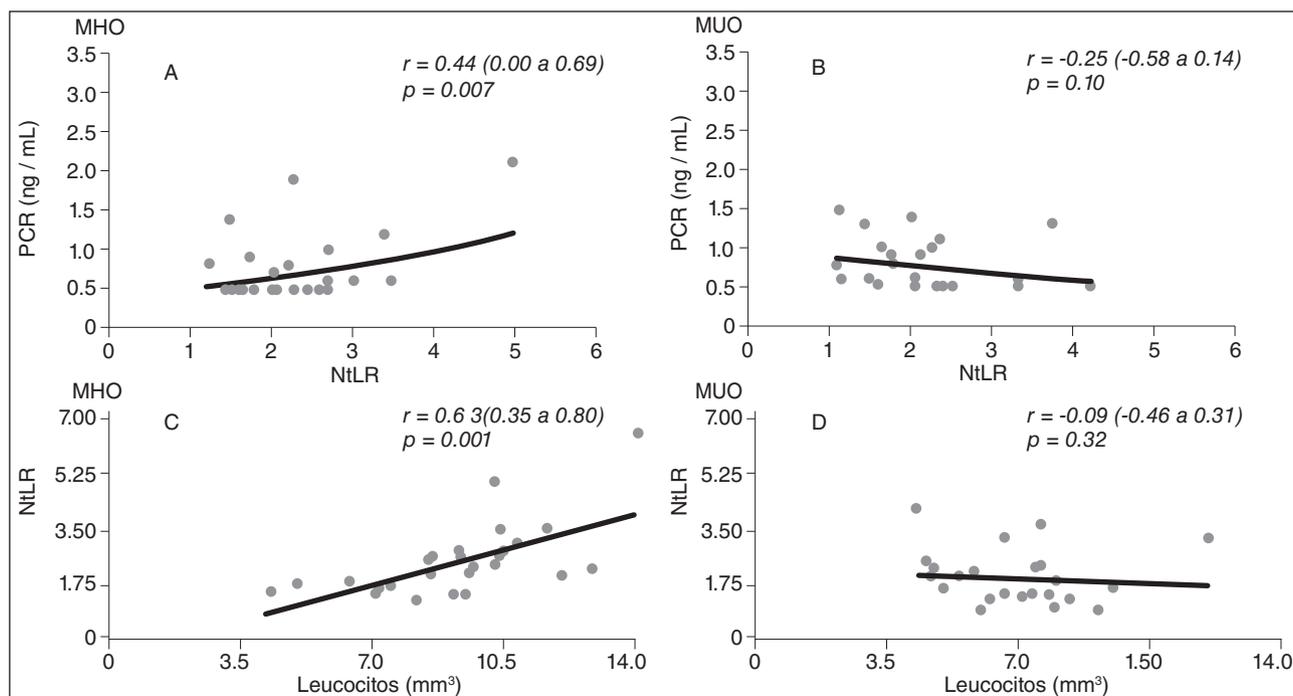
En este estudio evaluamos la distribución del NtLR en dos tipos de poblaciones de pacientes con obesidad. El NtLR tiene un potencial valor pronóstico y predictivo en enfermedades inflamatorias sistémicas tales como las cardiovasculares, las metabólicas y las renales. Nuestros resultados indican una tendencia de valores mayores de NtLR en pacientes MHO, sin embargo, las diferencias no alcanzaron significación estadística.

Curiosamente, el recuento leucocitario fue significativamente menor en el grupo de pacientes MUO. En el paciente con obesidad, en general se habla de un estado inflamatorio de bajo grado; se sabe que esta enfermedad cursa con cambios inmunológicos, al alterar las funciones de los leucocitos, la proliferación

de los neutrófilos y la diferenciación de los macrófagos. Otro de los cambios se da en la línea de linfocitos, donde se ha encontrado que los CD4 Th1 se encuentran aumentados, mientras que la clase Th2 está disminuida; la clase Th1 libera interleucina (IL) 2, IL-12, interferón (IFN)  $\gamma$  y factor de necrosis tumoral (TNF)  $\beta$ . Los Th2 liberan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 e IL25. De estas citocinas, unas poseen propiedades proinflamatorias (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-12 e IL-6) y otras, antiinflamatorias (TGF- $\beta$ , IL-4, IL10, IL-11, IL-13 e IL-18)<sup>27</sup>.

Previamente se ha encontrado en estudios epidemiológicos que los sujetos obesos tienen recuentos de leucocitos más altos que los individuos magros, aunque este recuento absoluto de leucocitos está generalmente dentro de rangos normales.

El tipo de medicación que consumen los pacientes del grupo MUO podría explicar por qué el recuento leucocitario es menor en ellos. Se sabe que la metformina, un fármaco hipoglucemiante ampliamente recetado, está empezando a recibir atención creciente debido a sus potenciales propiedades antiinflamatorias. La metformina suprime la respuesta inmunitaria principalmente mediante su efecto directo sobre las funciones celulares de diversos tipos de células inmunitarias por inducción de proteína cinasa activada por AMP e inhibición de la diana de rapamicina en células de mamífero 1, y de la producción mitocondrial de especies reactivas de oxígeno<sup>28</sup>. En un paciente recibiendo este tipo de medicación, ya sea metformina o insulina, se observarán



**Figura 3.** Correlación entre NtLR y PCR, y entre NtLR y recuento leucocitario en pacientes MHO y MUO. En la figura se muestra la correlación lineal entre los valores de PCR y el valor del NtLR en pacientes metabólicamente sanos (A) y metabólicamente enfermos (B). Además, se muestra la correlación lineal entre los niveles de NtLR y el valor de leucocitos en pacientes metabólicamente sanos (C) y metabólicamente enfermos (D). PCR: proteína C reactiva; NtLR: índice neutrófilo/linfocito; MHO: obesidad en metabólicamente sanos; MUO: obesidad en metabólicamente enfermos.

cambios inmunológicos como la inhibición de la diferenciación de monocitos a macrófagos y, con esto, la limitación de la capacidad inflamatoria de los macrófagos activados. Además, se ha visto que la metformina disminuye la capacidad inflamatoria de los neutrófilos. Debido a este efecto inhibitorio sobre el fenotipo proinflamatorio de las células inmunitarias podemos considerar que al consumir anti-diabéticos, el 48% de los pacientes del grupo MUO que lo recibían (metformina y/o insulina) no iban a presentar la respuesta inflamatoria esperada.

En cuanto a la capacidad diagnóstica del NtLR para diferenciar MHO vs. MUO, utilizamos el valor de corte de 2.2, sin embargo, su sensibilidad y especificidad fue baja, así como el área bajo la curva, a pesar de fijar una potencia estadística del 80% al calcular el tamaño de la muestra del estudio. Sin embargo, la PCR sí presentó relación con el grupo MHO, encontrándose valores mayores y observando que la elevación de PCR se acompaña de aumento en el NtLR.

En el estudio de Herishanu, et al. se trabajó con 327 pacientes remitidos a hematología para investigación

de leucocitosis y se halló leucocitosis persistente leve acompañada de elevación de los niveles séricos de PCR y VSG. Sus resultados demostraron que un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> se asociaba con leucocitosis ( $p < 0,0005$ ). Por cada incremento de 1 kg/m<sup>2</sup> en el IMC, el riesgo de tener leucocitosis aumentaba en un 11%<sup>29</sup>. Sabemos que en sujetos con obesidad los cambios en la distribución de la adiposidad conducen a diferentes eventos que interceptan en un punto en común, el síndrome metabólico. En este estudio, al investigar la distribución de PCR de acuerdo al número de criterios del síndrome metabólico en el total de los pacientes, se encontraron diferencias significativas ( $p = 0,0003$ ). La PCR tiene valor predictivo para el desarrollo de síndromes coronarios agudos y eventos vasculares cerebrales<sup>30</sup>. Más aún, el valor predictivo de la PCR para enfermedad coronaria se mantiene hasta por 20 años después de la primera determinación de PCR<sup>31</sup>. En el estudio de Bahadir se encontró una correlación entre el número de criterios para síndrome metabólico y el incremento de NtLR: los neutrófilos y linfocitos presentaban incremento a mayor grado de obesidad y de severidad del síndrome metabólico; aunque el NtLR estaba aumentado, no era

significativo<sup>32</sup>. El mismo hallazgo observado en nuestros pacientes.

En general, los resultados obtenidos en el presente estudio sugieren que el NtLR no es un marcador eficaz que pueda diferenciar entre estos dos fenotipos metabólicos. Sin embargo, consideramos que el seguimiento de los pacientes con distinto fenotipo metabólico y sus marcadores de inflamación asociados (PCRhs y recuento leucocitario), en el marco de estudios longitudinales y de cohorte para evaluar asociaciones con riesgo cardiometabólico, podría sustentar la implementación de programas que ayuden a la disminución del peso y, con ello, a la normalización de sus niveles de inflamación. El paradigma clínico de la inflamación ha cambiado, afirmar que el paciente con obesidad está sano parece un contrasentido no solo lingüístico, sino que implica considerar que los factores de riesgo no tomados en cuenta, como el recuento leucocitario, evita que el pronóstico de este tipo de pacientes aparentemente sanos mejore.

Una de las limitaciones del presente estudio es que los pacientes no presentaban ayuno de 12 horas para mejor determinación del perfil de lípidos. Además, no hubo homogeneización en el consumo de medicamentos en el grupo MUO.

## CONCLUSIONES

El NtLR no presenta diferencias significativas al comparar los dos grupos. La PCRhs y el recuento de leucocitos sí presentan significancia estadística y guardan correlación positiva con los niveles de inflamación en pacientes MHO. Por ello, el seguimiento de estos pacientes nos podría informar acerca de la evolución y la utilidad a largo plazo de estos marcadores.

## BIBLIOGRAFÍA

- Organización Mundial de la Salud. Estadísticas sanitarias mundiales 2014. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014.
- Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva [Internet]. Organización Mundial de la Salud. Centro de prensa; 2017 [fecha de consulta: enero 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/index.html>
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016: Resultados ponderados. [Internet] México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2016 [fecha de consulta: enero 2018]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209093/ENSANUT.pdf>
- García-García E, de la Llata-Romero M, Kaufer-Horwitz M, et al. Obesity and the metabolic syndrome as a public health problem: a reflection. *Salud Publica Mex.* 2008;50(6):530-47.
- Márquez-Sandoval F, Macedo-Ojeda G, Viramontes-Hörner D, et al. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. *Public Health Nutr.* 2011;14(10):1702-13.
- Stevens G, Dias RH, Thomas KJ, et al. Characterizing the epidemiological transition in Mexico: national and subnational burden of diseases, injuries, and risk factors. *PLoS Med.* 2008;5(6):e125.
- Mechanick JI, Hurley DL, Garvey WT. Adiposity-based chronic disease as a new diagnostic term: The American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement. *Endocr Pract.* 2017;23(3):372-8.
- Garvey WT, Garber AJ, Mechanick JI, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract.* 2014;20:977-89.
- Clarià J, Dalli J, Yacoubian S, et al. Resolvin D1 and resolvin D2 govern local inflammatory tone in obese fat. *J Immuno.* 2012;189(5):2597-605.
- Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest.* 2007;117(1):175-84.
- Barbarroja N, López-Pedrerá R, Mayas MD, et al. The obese healthy paradox: is inflammation the answer? *Biochem J.* 2010;430(1):141-9.
- Muñoz-Garach A, Cornejo-Pareja I, Tinahones FJ. Does Metabolically Healthy Obesity Exist? *Nutrients.* 2016;8(6).
- Karelis A, Faraj M, Bastard J, et al. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4145-50.
- Kantartzis K, Machann J, Schick F, et al. Effects of a lifestyle intervention in metabolically benign and malignant obesity. *Diabetologia.* 2011;54:864-8.
- Stefan N, Kantartzis K, Machann J, et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med.* 2008;168:1609-16.
- Camhi SM, Katzmarzyk PT. Differences in body composition between metabolically healthy obese and metabolically abnormal obese adults. *Int J Obes (Lond).* 2014;38:1142-5.
- Bobbioni-Harsch E, Pataky Z, Makoundou V, et al. From metabolic normality to cardiometabolic risk factors in subjects with obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20:2063-9.
- Blüher M. Are metabolically healthy obese individuals really healthy? *Eur J Endocrinol.* 2014;171(6):R209-19.
- Blüher M. The distinction of metabolically «healthy» from «unhealthy» obese individuals. *Curr Opin Lipidol.* 2010;21:38-43.
- Iacobellis G, Ribaudo MC, Zappaterreno A, et al. Prevalence of uncomplicated obesity in an Italian obese population. *Obes Res.* 2005;13:1116-22.
- Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, et al. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2006;97(7):993-6.
- Urrejola GI, Bambs CE, Espinoza MA, et al. Un índice neutrófilo/linfocito elevado se asocia a peor pronóstico en cáncer de colon etapa II resecado. *Rev Med Chile.* 2013;141:602-8.
- Günay E, Sarınc Ulağlı S, Akar O, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective study. *Inflammation.* 2014;37(2):374-80.
- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:69-90.
- Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population. *Int Arch Med.* 2012;5(1):2.
- Atmaca HU, Akba F, Ötken İN, et al. Can neutrophil-to-lymphocyte ratio serve as an inflammatory marker in obesity? *Istanbul Med J.* 2014;15:216-20.
- Pablo Sánchez R, Montserrat Sanz J, Prieto Martín A, et al. Balance entre v pro y antiinflamatorias en estados sépticos. *Med Intensiva.* 2005;29:151-8.
- Schuiveling M, Vazirpanah N, Radstake TRDJ, et al. Metformin, a new era for an old drug in the treatment of immune mediated disease? *Curr Drug Targets.* 2017 Jun 12. [Epub ahead of print]
- Herishanu Y, Rogowski O, Polliack A, et al. Leukocytosis in obese individuals: possible link in patients with unexplained persistent neutrophilia. *Eur J Haematol.* 2006;76:516-20.
- Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation.* 2003;107:363-9.
- Sakkinen P, Abbott RD, Curb JD, et al. C-reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol.* 2002;55:445-51.
- Bahadır A, Baltacı D, Türker Y, et al. Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio indicative of inflammatory state in patients with obesity and metabolic syndrome? *Anatol J Cardiol.* 2015;15:816-22.