



Artículo de revisión

Índice neutrófilo-linfocitario como biomarcador inflamatorio y predictor potencial del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica

Neutrophil-lymphocyte index as inflammatory biomarker and potential predictor of atherosclerotic cardiovascular disease risk

José Miguel Rodríguez Perón¹

¹Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, Servicio de Cardiología. La Habana, Cuba.

Resumen

Introducción: La aterosclerosis y los procesos inflamatorios asociados influyen directamente en la relación neutrófilos/linfocitos; esto es una herramienta auxiliar que contribuye a estratificar a los pacientes en las diferentes categorías de riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. **Objetivo:** Analizar el papel del índice neutrófilo-linfocitario como biomarcador inflamatorio y predictor potencial del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. **Métodos:** Se realizaron búsquedas bibliográficas en las bases de datos de Pubmed, SciELO, LILACS, CUMED y HINARI desde marzo hasta agosto de 2021. Las unidades de análisis fueron artículos originales, de revisión (revisiones sistemáticas y metaanálisis), publicados en los idiomas español e inglés. Se extrajeron los odds ratios o una razón de riesgo con un intervalo de confianza del 95 % para la mortalidad a corto o largo plazo y el riesgo de incidencia de eventos clínicos y complicaciones. Se utiliza un gráfico de embudo para mostrar la distribución simétrica y sin sesgo de la publicación. **Resultados:** La evidencia señala que la respuesta inflamatoria desencadenada por la aterosclerosis se correlacionó positivamente con la elevación de los niveles basales del índice neutrófilo-linfocitario y un mayor riesgo de mortalidad por la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. La proporción de neutrófilos-linfocitos es un biomarcador inflamatorio disponible que puede predecir eventos cardiovasculares fatales y no fatales en pacientes con la enfermedad arterial coronaria, la cerebrovascular, la renal crónica y la de las arterias de las extremidades inferiores. **Conclusiones:** El índice neutrófilo-linfocitario es un biomarcador de inflamación y un potencial predictor del riesgo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Palabras Clave: aterosclerosis; factores pronósticos; inflamación.

Abstract

Introduction: Atherosclerosis and the associated inflammatory processes have a direct influence on the neutrophil-lymphocyte ratio. This is an auxiliary tool that contributes to stratify patients by the different risk categories of developing cardiovascular diseases. **Objective:** To analyze the role of neutrophil-lymphocyte index as inflammatory biomarker and potential predictor of atherosclerotic cardiovascular disease risk. **Methods:** Bibliographic search was carried out in PubMed, SciELO, LILACS, CUMED, and HINARI databases from March to August 2021. The units of analysis included original articles, review articles (systematic or metaanalysis review), published in Spanish and English. Odd ratios were extracted with a confidence interval of 95 % for short- and long-term mortality, and the incidence risk of clinical events and complications. A funnel chart is used to illustrate the unbiased and symmetrical distribution of the publication. **Results:** Evidence shows that the inflammatory response triggered by atherosclerosis correlates positively with the increase in the basal levels of the neutrophil-lymphocyte index and with a higher risk of mortality by atherosclerotic cardiovascular disease. The neutrophil-lymphocyte ratio is an available inflammatory biomarker that can predict fatal and non-fatal cardiovascular events in patients with coronary artery disease, cerebrovascular disease, chronic kidney disease, or lower extremities arteries disease. **Conclusions:** The neutrophil-lymphocyte index is an inflammatory biomarker and a potential predictor of the atherosclerotic cardiovascular disease risk.

Key Words: atherosclerosis; predictive factor; inflammation.

Introducción

El proceso patológico que subyace en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECA) es el engrosamiento de la pared arterial, debido a la formación de placas ateroscleróticas que suelen progresar gradualmente y con frecuencia se complican con la formación de trombos que ocasionan una obstrucción brusca de la luz vascular. (1,2,3)

La disfunción endotelial relacionada con la presencia de placas aterogénicas se asocia a un proceso inflamatorio que genera el aumento de los neutrófilos y la disminución de linfocitos en la sangre periférica. (4,5) La determinación de leucocitos circulantes en la sangre periférica es un método disponible y accesible en todos los centros de salud, de bajo costo económico y sencillo de realizar y permite evaluar la presencia de inflamación y disfunción endotelial. (6) Entre los diversos parámetros leucocitarios, el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos (índice neutrófilo-linfocitario [INL]) ha demostrado ser un emergente biomarcador inflamatorio de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y un predictor potencial de complicaciones trombóticas. (7) Es necesario insistir en la importancia clínica del INL y explorar más a fondo el potencial pronóstico de este biomarcador y su riesgo relativo, de modo que el objetivo de este trabajo fue analizar el papel del INL como biomarcador inflamatorio y predictor potencial del riesgo cardiovascular.

Método

Estrategia de búsqueda

Se realizó una revisión documental a partir de la bibliografía nacional e internacional publicada en los últimos 5 años. Se utilizó el motor de búsqueda Google Académico y se consultaron artículos de libre acceso en las bases de datos Pubmed, SciELO, LILACS, Embase, Web of Science, Cochrane Library, CUMED y HINARI, desde el mes de marzo hasta agosto de 2021. Se emplearon las siguientes palabras clave: índice neutrófilo-linfocito “enfermedades cardiovasculares”, “riesgo cardiovascular global”, “método de estimación de riesgo” y sus equivalentes en inglés, según el descriptor de Ciencias de la Salud (DeCS).

Selección de los estudios

Las unidades de análisis fueron artículos originales, de revisión, incluyendo revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados en los idiomas español e inglés. Se consideraron como estudios elegibles aquellos que proporcionaban una razón de probabilidades *odds ratios* (OR) o una razón de riesgo (RR) con un intervalo de confianza (IC) del 95 % para los resultados clínicos o el riesgo de incidencia, o con datos suficientes para calcular estas cantidades. Se excluyó los resúmenes de congresos, informes de casos, cartas, estudios preclínicos o *in vitro* y los estudios con datos duplicados o superpuestos. Dos revisores realizaron, de forma independiente, la selección de los estudios y resolvieron cualquier desacuerdo por consenso, mediante discusión colectiva. Fueron seleccionados 61 artículos (6 en idioma español, 55 en inglés) y 57 (93,44 %) corresponden a los últimos cinco años.

Extracción de los datos

Dos revisores extrajeron y verificaron de forma cruzada los datos y los desacuerdos se resolvieron mediante discusión. Los datos se extrajeron utilizando el nombre del primer autor, año de publicación, país, características del estudio (tipo, tamaño de la muestra, edad y

sexo); características clínicas de la ECA (tipo y subtipo, gravedad, tiempo de aparición, comorbilidades asociadas y tratamiento inicial del evento); el tiempo de muestreo y los métodos estadísticos utilizados; el mejor punto de corte del INL; razón de probabilidades (OR) y 95 % de intervalo de confianza (IC); mal resultado funcional y mortalidad. Se utilizó el análisis de regresión multivariante para calcular el OR combinado, si los análisis de regresión univariados y multivariados estaban disponibles en los estudios. Se empleó la Escala de *Newcastle-Ottawa* (NOS, por sus siglas en inglés) para evaluar la calidad de los estudios de cohortes y los estudios de casos y controles. El estudio de mayor calidad obtuvo 9 puntos y el que obtuvo 7 o más se consideró de alta calidad.

Análisis estadístico

Se utilizó un modelo de efectos aleatorios para calcular el OR combinado y el IC del 95 % para estimar la mortalidad (a corto o largo plazo), el resultado funcional, el riesgo de incidencia de eventos clínicos y complicaciones. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. El análisis de la curva de características operativas del receptor (ROC) y los cálculos del área bajo la curva (AUC) de INL se utilizaron para evaluar la efectividad en la predicción de la mortalidad.

Cuando hubo una heterogeneidad significativa con $I^2 > 50\%$ y $p < 0,10$, se utilizó el modelo de efectos aleatorios; en caso contrario, se adoptó el modelo de efectos fijos. Se empleó el análisis de sensibilidad, si la heterogeneidad era bastante alta. Los análisis de subgrupos se realizaron por países, diseño del estudio, INL medio, puntos de corte y los modelos de regresión logística.

La evaluación del sesgo de la publicación se realizó mediante la inspección visual de los gráficos en embudo, combinada con la prueba de *Begg* (8) y la prueba de *Egger* (9). Se aplicó el método de recorte y relleno de *Duval* y *Tweede* (10) para estimar el tamaño del efecto corregido, después del ajuste por sesgo de publicación.

Aporte científico

Demostrar con el nivel suficiente de evidencia científica que el aumento del INL es un biomarcador de inflamación y disfunción endotelial y un potencial predictor del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Esta revisión puede ser de interés para los médicos pues pretende contribuir a estimular la investigación traslacional y los enfoques clínicos innovadores.

Desarrollo

El INL constituye un novedoso marcador biológico de inflamación con valor pronóstico en las enfermedades oncológicas, infecciosas y cardiovasculares. (11) El cociente neutrófilo / linfocito se puede obtener a partir de los datos del hemograma, lo cual representa un costo mucho menor con respecto a los otros marcadores conocidos. El rango normal de INL está entre 1-2, los valores superiores a 3,0 e inferiores a 0,7 en adultos son patológicos. La zona gris entre 2,3 - 3,0 puede servir como alerta temprana de un estado o proceso patológico como cáncer, infección, inflamación y aterosclerosis. (12)

Existe un creciente interés por la asociación entre el INL y el riesgo de eventos cardiovasculares. Su potencial utilidad como biomarcador costo-efectivo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica es muy estudiado por su implicación en el proceso de

progresión y rotura de la placa aterosclerótica, la disfunción endotelial, la inflamación, el estrés oxidativo, la proteólisis y la trombosis.^(13,14)

Estudios descriptivos-correlacionales previos han demostrado que el conteo de células blancas es un predictor independiente de la mortalidad y el riesgo de futuros eventos cardiovasculares fatales y no fatales, relacionados con las complicaciones de las placas ateroscleróticas.^(4,15,16)

Actualmente se acepta que los neutrófilos activados intervienen de forma activa en la aterogénesis y en el riesgo cardiovascular subsecuente.^(17,18) Se han detectado neutrófilos en lesiones arterioescleróticas tempranas y avanzadas, en localizaciones subendoteliales e intímicas y hasta en el interior de trombos.⁽¹⁹⁾

En la ECA, los neutrófilos activados están implicados en el metabolismo lipídico, la necrosis e inflamación, la secreción de citoquinas y la consecuente desestabilización de la placa arterioesclerótica. De la misma forma, los neutrófilos interactúan con el endotelio, con la secreción de mediadores inflamatorios, como la enzima proteolítica la elastasa y los radicales libres de oxígeno que produce degradación de la membrana basal en la pared vascular y daño endotelial.^(4, 20,21)

Los neutrófilos activados tienen la propiedad de producir andamiajes de tejido extracelular conocidas como trampas extracelulares de neutrófilos (NET, por sus siglas en inglés) en respuesta a una variedad de estímulos que incluyen óxido nítrico, cristales de colesterol, autoanticuerpos anti-ApoA-1, citocinas proinflamatorias como interleucina (IL) IL-1 β , IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral α (TNF- α), activación de las células T auxiliares (Th17) y la interacción de neutrófilos con plaquetas activadas o células endoteliales.⁽²²⁾

Las NET son complejos en forma de red, compuestos de ADN nuclear, histonas H3 y H4 y proteínas germicidas de gránulos de neutrófilos, como mieloperoxidasa, elastasa de neutrófilos (NE), catépsina G y gelatinasa como metaloproteínasa de matriz 9, que se liberan al espacio extracelular.⁽²³⁾

Investigaciones recientes proporcionan evidencia cada vez mayor del papel fisiopatológico central de las NET en la formación de placas ateroscleróticas, trombosis arterial y venosa; así como en el desarrollo y progresión de los aneurismas aórticos abdominales.⁽²⁴⁾

El proceso de activación y liberación de las NET influyen en el desarrollo de la aterosclerosis, al promover un entorno proinflamatorio, mediante la liberación endotelial inducida por hipoxia de P-selectina, integrinas y factor de Von Willebrand que contribuye al reclutamiento celular hacia la zona de la lesión aterosclerótica; en donde las NET liberadas forman un andamio para la unión de plaquetas, eritrocitos, fibrina y factores de coagulación, que originan la formación de trombos.⁽²⁵⁾

Trabajos publicados recientemente sugieren que las NET son inductoras de daño a las células endoteliales y el reclutamiento de las células inmunes a la placa aterosclerótica. La catépsina G (uno de los componentes de las NET) y los péptidos antimicrobianos relacionados con la catelicidina pueden inducir la activación y adhesión de monocitos y células dendríticas a las células endoteliales, del mismo modo, las NET pueden estimular a los macrófagos para que produzcan citocinas proinflamatorias y activación de las células Th 17 con efecto proaterogénico.^(26,27)

Las NET y su interacción con la activación de las vías de coagulación intrínsecas y extrínsecas contribuyen a la trombosis o coagulopatía, al activar el factor de coagulación XIIIa y movilizar los cuerpos de Weibel-Palade. Por otro lado, la NE, unida a las NET, escinde el inhibidor de la vía del factor tisular, que inhibe la coagulación y mejora la agregación plaquetaria, mediante la activación proteolíticamente de los receptores en las plaquetas.⁽²⁸⁾

Otros componentes de las NET, como las histonas H3 y H4, son muy citotóxicos para las células endoteliales y las células del músculo liso e inducen la agregación plaquetaria a través del receptor tipo Toll TLR 2 y 4, que finalmente promueve la generación de trombina. Las histonas refrendan aún más la generación de trombina, al unirse a la trombosmodulina y evitar la activación de la proteína C activada.⁽²⁹⁾

Las NET por su función proinflamatoria son un iniciador de las coagulopatías vasculares, al proporcionar una plataforma para la unión de diversas proteínas coagulantes.⁽³⁰⁾

En las lesiones ateroscleróticas avanzadas, las NET conducen a la degradación de las células del músculo liso vascular y la matriz extracelular, lo que finalmente causa el adelgazamiento de la capa fibrosa, un sello distintivo de las placas vulnerables.⁽³¹⁾

En el contexto de la aterosclerosis se ha demostrado que las NET intervienen en la inducción de las placas vulnerables, que podrían dar lugar a complicaciones trombóticas inducidas por la rotura de la placa.^(30,32) El INL ha emergido como un potente marcador inflamatorio en la identificación de pacientes con riesgo cardiovascular.⁽³³⁾ Se ha demostrado el importante papel que juega la inflamación en las enfermedades cardiovasculares y dentro de estas en el proceso de desestabilización y progresión de la lesión aterosclerótica.⁽³⁴⁾

El desarrollo de la aterosclerosis, que comienza con la formación de hebras grasas y progresa hasta el ateroma y la formación de placas, se basa en un proceso inflamatorio crónico impulsado por los lípidos, que involucra células vasculares e inmunes. La ruptura de una placa de ateroma es un fenómeno mediado, entre otros factores, por un proceso inflamatorio complejo donde interactúan los neutrófilos y los linfocitos como respuestas inmunes reactiva y adaptativa, respectivamente, que modulan la respuesta inflamatoria en los diferentes estadios del proceso aterotrombótico.

Por lo tanto, la relación neutrófilos / linfocitos tiene el potencial de ser un valioso biomarcador inflamatorio, que pudiera predecir el riesgo de mortalidad y aparición de eventos cardiovasculares adversos no fatales y fatales de origen arteriosclerótico, en pacientes con enfermedad arterial coronaria, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal crónica y enfermedad de las arterias de las extremidades inferiores.^(35,36)

Enfermedad arterial coronaria

Cuando se produce un daño en el tejido miocárdico e inflamación secundaria, los neutrófilos expresan factores aterogénicos, al liberar quimiocinas, citocinas metabolitos del ácido araquidónico, especies reactivas de oxígeno, moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), factores plaquetarios y varias enzimas, como la mieloperoxidasa y elastasa; las cuales facilitan la rotura de la placa aterosclerótica al degradar la matriz y debilitar la capa fibrótica.^(6,37)

En tales circunstancias fisiopatológicas, los neutrófilos activan los macrófagos - mediador de la hiperlipidemia - que expresan factores

aterogénicos como la *IL-6*, *CD40* y *CD80* e inducen la formación de células espumosas, al fagocitar las lipoproteínas de baja densidad oxidadas, el incremento del proceso inflamatorio y el desarrollo de la aterosclerosis coronaria y el síndrome coronario agudo (SCA), que se incluye con base en los criterios formulados por las guías actualizadas el infarto de miocardio con elevación del ST (IAMCESST), infarto de miocardio sin elevación del ST (IAMSESST) y la angina inestable aguda (AIA).^(6,38)

La evidencia epidemiológica ha demostrado que el INL refleja el nivel de inflamación en curso y la gravedad del síndrome coronario agudo. Un reciente estudio de casos y controles evidenció, mediante un análisis ROC, la precisión diagnóstica del INL en la detección del SCA y demostró que un valor de corte de $\text{INL} \geq 2,9$ tuvo una sensibilidad del 90 %, una especificidad del 88 %, un 89,7 % de valor predictivo negativo, un 88,2 % de valor predictivo positivo y un área bajo la curva operativa del receptor (AUC: 0,941, $p < 0,001$). De la misma forma, el INL emergió como marcador predictivo independiente, pues la correlación con marcadores sensibles de infarto agudo de miocardio como la enzima cardiospecífica *CK-MB* y la troponina *I* en los casos(enfermos) fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en comparación con los controles sanos.⁽³⁹⁾

Un metaanálisis que incluyó ocho estudios y un total de 9406 pacientes expuso que el INL es un indicador de inflamación sistémica y un marcador pronóstico de mortalidad en el SCA; un $\text{INL} \geq 5,0$ predice la vulnerabilidad de la placa, la estenosis grave y la aparición de eventos cardíacos adversos mayores a largo plazo (OR: 6,39, IC 95 %: 1,49–27, 38 $p < 0,001$).⁽⁴⁰⁾

El estudio observacional descriptivo-correlacional y prospectivo realizado por Wang,⁽⁴¹⁾ donde se evaluó la asociación entre el INL y la composición de la placa de la arteria coronaria analizada a partir de angiografía por tomografía computarizada, evidenció mediante un análisis de regresión logística multivariable que el INL es un factor de riesgo independiente para la enfermedad arterial coronaria (OR: 1,792, IC 95 %: 1,067–3,011, $p < 0,05$), pues el volumen de no calcificación de la placa, el volumen de la placa fibrótica y el volumen de la placa lipídica aumentaron con el INL ($p = 0,05$).

En una reciente investigación realizada por Rodríguez y otros⁽⁴²⁾ se comprobó que el $\text{INL} \geq 2,63$ tiene alta sensibilidad (84,0 % IC 95 %: 67,6 – 100 %), alta especificidad (74,2 % IC 95 %: 67,1–81,3 %), altos valores predictivos positivos (33,9 % [21,3 % - 46,5 %]), y negativos (96,7 % IC 95 %: 93,2 % - 100 %), en el diagnóstico de infarto del miocardio como complicación de intervencionismo coronario percutáneo tipo 4a. Un índice mayor de 2,63 se asoció al diagnóstico de la complicación, con un área bajo la curva ROC para el diagnóstico de 0,932 IC 95 %: 0,868 - 0,995; $p < 0,001$].

Un estudio de Lin y otros⁽⁴³⁾ donde se investigaron experimentalmente las estimaciones de riesgo de asociación entre los niveles de INL y el pronóstico intrahospitalario y a largo plazo de pacientes con IAMCESST después de intervención coronaria percutánea (ICP), evidenció que la ROC de INL fue de 0,732 (IC 95%: 0,626 - 0,838, $p < 0,001$); el mejor valor de punto de corte del INL para predecir la muerte cardiovascular fue de 8,16, la sensibilidad fue del 79 % y la especificidad fue del 72 %. El análisis de regresión logística binaria mostró que el INL es un predictor independiente de mortalidad en pacientes con IAMCESST (OR = 1,122, IC 95 %: 1,041 - 1,210, $p = 0,003$). En conclusión, el metanálisis muestra que la INL es un factor de predicción de la hospitalización y el pronóstico a largo plazo en pacientes con IAMCESST, después de una ICP primaria;

aunque requiere una mayor confirmación mediante ensayos clínicos aleatorizados de gran tamaño.

Los estudios de Elamragy y otros⁽⁴⁴⁾ evidencian que el INL se asocia significativamente con la gravedad en pacientes con IAMCESST. En el análisis ROC, el INL de admisión $> 7,1$ tenía una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 94 % (AUC: 0,97, $p < 0,001$), lo que ayuda a una mejor estratificación del riesgo de IAMCESST en una etapa temprana de la enfermedad (HR: 4,19 e IC 95 %: 1,7 - 10,5, $p < 0,002$).

Graca y otros⁽⁴⁵⁾ en un estudio unicéntrico, retrospectivo y longitudinal patentizaron que los niveles de $\text{INL} \geq 4,60$ son predictores independientes de mortalidad del SCA a corto y mediano plazo, con una sensibilidad de 67,7 %, una especificidad de 57,1 % y AUC = 0,655 (0,582 – 0,729); $p < 0,001$].

En pacientes con SCA, los niveles altos de INL se asocian con infartos de mayor tamaño y malos resultados a largo plazo. Las posibles razones de esto incluyen el fracaso de la fibrinólisis, la lesión por isquemia - reperusión y la reestenosis dentro del *stent*, las cuales están asociadas con niveles elevados de INL.^(46,47)

Después de un infarto de miocardio, un INL elevado se correlaciona con una remodelación cardíaca patológica que pudiera progresar a la insuficiencia cardíaca. Finalmente, en pacientes con insuficiencia cardíaca, un INL elevado predice eventos cardíacos adversos mayores no fatales a largo plazo, mortalidad y resultados deficientes del dispositivo de asistencia ventricular izquierda y del trasplante.^(46,48,49)

Los valores de INL también se correlacionan con el número de placas ateroscleróticas calcificadas como lo demuestra la evaluación coronaria mediante angiotomografía. El INL se relaciona con la puntuación de calcio coronario en la angiografía por tomografía computarizada y los pacientes con un $\text{INL} > 2,42$ tienen un mayor riesgo de calcificación de la arteria coronaria.⁽⁵⁰⁾ En la aterosclerosis coronaria, un INL alto predice vulnerabilidad de la placa y estenosis severa.

Enfermedad renal crónica

La enfermedad cardiovascular se considera la principal causa de muerte en pacientes con enfermedad renal crónica en etapa terminal (ERCT). Los pacientes con ERCT tienden a tener niveles elevados de mediadores inflamatorios, probablemente debido al estrés oxidativo excesivo y la sobrecarga de líquido extracelular.⁽⁵¹⁾ La inflamación de bajo grado en pacientes con ERCT podría desempeñar un papel clave en la progresión del fracaso renal y en el aumento del recuento de neutrófilos y la disminución en el recuento de linfocitos.⁽⁵²⁾

El $\text{INL} > 3,42$ se considera un biomarcador de inflamación en pacientes con ERCT y es un factor de riesgo de rigidez arterial y mortalidad cardiovascular, causada por infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, parada cardíaca, accidente cerebrovascular o enfermedad vascular periférica (OR: 2,768, IC 95 %: 1,147 - 6,677, $p = 0,023$) en pacientes en terapia renal sustitutiva.⁽⁵³⁾

En un estudio de cohorte retrospectivo realizado por Umeres y otros⁽⁵⁴⁾ se evidenció que el INL se asoció significativamente con la mortalidad general en enfermos renales crónicos (HR = 2,01; IC 95 %: 1,11 - 3,66), después de ajustar la muestra estudiada por edad, sexo, creatinina sérica, estadio de ERC, albúmina y hemoglobina.

Algunos estudios han mostrado que existe una correlación negativa

entre el INL y la tasa de filtrado glomerular. *Tonyali* y otros, ⁽⁵⁵⁾ encontraron que tener un INL > 3,18 en pacientes sometidos a nefrectomía radical o parcial, estuvo asociado a un mayor riesgo (casi tres veces) de desarrollar ERC (definido por una tasa de filtrado glomerular < 60mL/min/1,73 m²).

Además, en otros estudios recientes, *Lu* y otros ⁽⁵⁶⁾ describieron que valores altos de INL (puntos de corte $\geq 3,5$) se relacionaron con el fracaso renal agudo, la progresión de enfermedad renal crónica, un mayor requerimiento de terapia renal sustitutiva y una mayor mortalidad. ^(57,58,59,60)

Enfermedad de las arterias de las extremidades inferiores de origen aterogénico

Un INL elevado se ha asociado con resultados desfavorables y un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con enfermedad de las arterias de las extremidades inferiores de origen ateroesclerótico.

Un estudio clínico de seguimiento de un año en 195 pacientes con isquemia aguda crítica de los miembros inferiores demostró, después de ajustar los factores de confusión en los análisis de regresión logística multivariante, que cada aumento incremental en el INL > 8 se asoció con aumentos en la mortalidad hospitalaria (21,1 % frente a 3,6 %, $p < 0,001$); mortalidad por todas las causas (54,4 % frente a 13,8 %, $p < 0,001$, HR ajustado: 1,028, IC 95 %: 1,008-1,049); mortalidad relacionada con el corazón (28,1 % frente a 6,5 %, $p < 0,001$, HR ajustado: 1,027, IC 95%: 0,998-1,057); mortalidad por eventos cardiovasculares adversos mayores definido como la combinación de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular no fatal (29,8 % frente a 13,0 %, $p = 0,008$) y eventos adversos mayores en las extremidades (28,1 % frente a 13,0 %, $p = 0,021$) que aquellos con INL < 8. ⁽⁶¹⁾

Conclusiones

A partir de los hallazgos encontrados, consideramos que el INL podría ser utilizado entre los marcadores pronósticos en la ECA, tanto para predecir la gravedad, utilizado en conjunto con otros factores, como para descartar la evolución tórpida en estadios tempranos. Dado su alta accesibilidad y bajo costo podría incorporarse a la evaluación inicial de los pacientes con ECA en la atención primaria de salud. Su utilidad como diana terapéutica en la prevención de daño vascular queda por evaluarse.

Referencias bibliográficas

- Ashry M, Hafez R, Atef EM. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in decompensated heart failure. *The Egypt J Intern Med.* 2019 [acceso 03/03/2021];31(3):353-9. Disponible en: https://ejim.springeropen.com/track/pdf/10.4103/ejim.ejim_10_18.pdf
- Selvaggio S, Abate A, Brugaletta G, Musso C, Di Guardo M, Di Guardo C, *et al.* Platelet-to-lymphocyte ratio, neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-HDL cholesterol ratio as markers of peripheral artery disease in elderly patients. *Int J Mol Med.* 2020;46(3):1210-6. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4644>
- Haidegger M, Kneihsl M, Niederkorn K, Niederkorn K, Deutschmann H, Mangge H, *et al.* Blood biomarkers of progressive atherosclerosis and restenosis after stenting of symptomatic intracranial artery stenosis. *Sci Rep.* 2021 [acceso 05/03/2021];11(15599): [aprox. 10p]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-95135-y>
- Rodríguez Blanco S, Leyva Quert AY, Aguilar Medina JM, Collazo PM, Hernández Valdés E, Pérez JC, *et al.* Valor del índice neutrófilo-linfocitario en la predicción de la severidad de enfermedad arterial coronaria. *Rev Cuban Cardiol.* 2020 [acceso 05/03/2021];26(1): [aprox. 12 p]. Disponible en: <https://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/910>
- Rodríguez Blanco S, Obregón Santos AG, Leyva Quert AY, Gutiérrez Rojas AR. Índice neutrófilo-linfocitario: Una herramienta útil en la cardiología intervencionista. *CorSalud.* 2020 [acceso: 08/03/2021];12(2):209-13. Disponible en: <https://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/655/1186>
- Oliveira Santos H, Moreira Izidoro LF. Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Cardiovascular Disease Risk Assessment. *Int J Cardiovasc Sci.* 2018 [acceso 14/03/2021];31(5):532-7. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/ijcs/a/65QcFXFTMTdns5dSGygyWZL/?format=pdf&lang=en>
- Gurbuz O, Kumtepe G, Ozkan H, Hasan Karal I, Velioglu Y, Ercan A, *et al.* Predictive Value of Neutrophil-Lymphocyte Ratio for Long-Term Cardiovascular Event Following Coronary Artery Bypass Grafting. *Braz. J. Cardiovasc Surg.* 2020 [acceso 12/03/2021];35 (3):[aprox. 9p]. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rbccv/a/QyCSRrvK4sG5tDFVgcH4F/?lang=en>
- Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics.* 1994 [acceso 12/03/2021]; 50(4):1088-101. Disponible en: <https://www.jstor.org/stable/2533446>
- Stuck AE, Rubenstein LZ, Wieland D. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. Asymmetry detected in funnel plot was probably due to true heterogeneity. *BMJ.* 1998 [acceso 12/03/2021]; 316(7129): 469-71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2665578/pdf/9492685.pdf>
- Duval S, Tweedie R. Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in meta-analysis. *Biometrics.* 2000 [acceso: 12/03/2021];56:455-63. Disponible en: <https://www.gwern.net/docs/dual-n-back/2000-duval.pdf>
- Basbus L, Lapidus MI, Martingano I, Celeste Puga M, Pollán J. Índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de covid-19. *MEDICINA (Buenos Aires).* 2020 [acceso 12/03/2021];80 (Supl. III): [aprox. 10 p]. Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol80-20/s3/31.pdf>
- Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Med J.* 2021;122 (7):474-88. DOI: https://doi.org/10.4149/BLL_2021_078
- Song M, Graubard B, Rabkin CS. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Sci Rep.* 2021 [acceso 17/03/2021];11(464):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-79431-7#citeas>
- Yilmaz Y. Neutrophil-lymphocyte ratio and severity of atherosclerotic disease in stable coronary artery patients with chronic total occlusion. *Ann Med Res.* 2021 [acceso 16/03/2021];28(3):506-10. Disponible en: <https://www.bibliomed.org/mnsfulltext/134/134-1584647517.pdf?1632313600>
- Gu LF, Gu J, Wang SB, Wang H, Wang YX, Xue Y, *et al.* Combination of D-dimer level and neutrophil to lymphocyte ratio

- predicts long-term clinical outcomes in acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention. *Cardiology Journal*. 2021 [acceso 14/03/2021];1:22. Disponible en: https://journals.viamedica.pl/cardiology_journal/article/view/CJ.2021.0097/63845
16. Zengin A, Karaca M, Aruğaslan E, Yıldırım E, Karataş MB, Çanga Y, *et al*. Performance of neutrophil to lymphocyte ratio for the prediction of long-term morbidity and mortality in coronary slow flow phenomenon patients presented with non-ST segment elevation acute coronary syndrome. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2021 [acceso 12/03/2021];13(2): 125–30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8302892/>
17. Limijadi EKS, Setyadi A, Utami SB, Puruhito B, Sofia SN. The correlation between neutrophil lymphocyte ratio, c - reactive protein, and serum amyloid a with the degree of stenosis in acute coronary syndrome. *Open Access Maced J Med Sci*. 2020 [acceso 12/03/2021];8(B):1234-9. Disponible en: <https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/5232/5293>
18. Zapponi KCS, Orsi FA, Cunha JLR, de Brito IR, Romano AVC, Bittar LF, *et al*. Neutrophil activation and circulating neutrophil extracellular traps are increased in venous thromboembolism patients for at least one year after the clinical event. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 [acceso 12/03/2021];53:30-42. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11239-021-02526-z.pdf>
19. Dehghani T, Panitch A. Endothelial cells, neutrophils and platelets: getting to the bottom of an inflammatory triangle. *Open Biol*. 2020 [acceso 12/03/2021];10:1-15. Disponible en: <https://royalsocietypublishing.org/doi/pdf/10.1098/rsob.200161>
20. Kurup R, Patel S. Neutrophils in acute coronary síndrome. *EMJ Cardiol*. 2017 [acceso 12/03/2021];5[1]:79-87. Disponible en: <https://emj.emg-health.com/wp-content/uploads/sites/2/2018/01/Neutrophils-in-Acute-Coronary-Syndrome.pdf>
21. Charles E, Dumont BL, Bonneau S, Neagoe PE, Villeneuve L. Angiotensin 1 release from human neutrophils is independent from neutrophil extracellular traps (NETs). *BMC Immunol*. 2021 [acceso 03/03/2021];22(51): [aprox. 9 p]. Disponible en: <https://bmcimmunol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12865-021-00442-8#citeas>
22. Thakur M, Evans B, Schindewolf M, Baumgartner I, Döring Y. Neutrophil extracellular traps affecting cardiovascular health in infectious and inflammatory diseases. *Cells*. 2021 [acceso 03/03/2021];10(1689):1-21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8305819/>
23. Döring Y, Libby P, Soehnlein O. Neutrophil extracellular traps participate in cardiovascular diseases: recent experimental and clinical insights. *Circ Res*. 2020 [acceso 17/03/2021];126(9):1228-41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7185047/>
24. Moschonas IC, Tselepis AD. The pathway of neutrophil extracellular traps towards atherosclerosis and thrombosis. *Atherosclerosis*. 2019 [acceso 17/03/2021];288:9-16. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0021915019313917?via%3Dihub>
25. Vorobjeva NV, Chernyak BV. NETosis: Molecular mechanisms, role in physiology and pathology. *Biochemistry (Mosc)*. 2020 [acceso 17/03/2021];85(10):1178-90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7590568/>
26. Klopff J, Brostjan C, Eilenberg W, Neumayer C. Neutrophil extracellular traps and their implications in cardiovascular and inflammatory disease. *Int. J. Mol. Sci*. 2021 [acceso 17/03/2021];22(559):1-17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7828090/>
27. Soehnlein O, Libby P. Targeting inflammation in atherosclerosis – from experimental insights to the clinic. *Nat Rev Drug Discov*. 2021 [acceso 10/03/2021];20(8):589-610. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8112476/>
28. Mutua V, Gershwin LJ. A review of neutrophil extracellular traps (NETs) in disease: potential anti-NETs therapeutics. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2021 [acceso 17/03/2021];61:194–211. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12016-020-08804-7.pdf>
29. Langseth MS, Andersen GO, Husebye T, Arnesen H, Zucknick M, Solheim S, *et al*. Neutrophil extracellular trap components and myocardial recovery in post-ischemic acute heart failure. *PLoS ONE* 2020 [acceso 17/03/2021];15(10): [aprox. 10p]. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0241333>
30. Blasco A, Coronado M, Hernández-Terciado F. Assessment of neutrophil extracellular traps in coronary thrombus of a case series of patients with COVID-19 and myocardial infarction. *JAMA Cardiol*. 2021 [acceso 17/03/2021]; 6(4):469-74. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2774536>
31. Bonaventura A, Vecchié A, Abbate A, Montecucco F. Neutrophil extracellular traps and cardiovascular diseases: an update. *Cells*. 2020 [acceso 17/03/2021]; 9(1): 231. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7016588/>
32. Sevcenkan NO, Ozkan AE. Associations between neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, albuminuria and uric acid and the estimated glomerular filtration rate in hypertensive patients with chronic kidney disease stages 1–3. *Arch Med Sci*. 2019 [acceso 17/03/2021]; 15(5):1232–9. Disponible en: <https://www.archivesofmedicalsecience.com/Associations-between-neutrophil-lymphocyte-ratio-platelet-lymphocyte-ratio-albuminuria.91309.0.2.html>
33. Yoon GS, Choi SH, Woo S, Baek YS, Park SD, Shin SH, *et al*. Neutrophil-to-lymphocyte ratio at emergency room predicts mechanical complications of ST-segment elevation myocardial infarction. *J Korean Med Sci*. 2021 [acceso 14/04/2021];36(19): 131. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8129614/>
34. Chan KL, Feng X, Ip B, Huang S, Ho Ma S, Y Fan FS, *et al*. Elevated neutrophil to lymphocyte ratio associated with increased risk of recurrent vascular events in older minor stroke or TIA patients. *Aging Neurosci*. 2021 [acceso 08/04/2021]; 13: [aprox. 10 p]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8093519/>
35. Sager HB, Koenig W. Immune cell-based cardiovascular risk assessment: spotlight on the neutrophil–lymphocyte ratio. *European Heart Journal*. 2021 [acceso 10/03/2021]; 42(Issue 9): 904–6. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/9/904/6075084?login=true>
36. Angkananard T, Anothaisintawee T, McEvoy M, Attia J, Thakkinstant A. Neutrophil lymphocyte ratio and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *BioMed Research International*. 2018 [acceso 08/04/2021]; 2018: [aprox. 10 p]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6252240/>
37. Martínez-Urbistondo D, Beltrán A, Beloqui O, Huerta A. El índice

- neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Nefrología*. 2016 [acceso 08/04/2021];36(4): 397-403. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952016000400397
38. Yang Y, Xu Y, Wang J, Zhai X, Jiang H. Predictive efficacy of neutrophil-to-lymphocyte ratio for long-term prognosis in new onset acute coronary syndrome: a retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020 [acceso 08/04/2021];20(1):500. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7706201/>
39. Shumilah AM, Othman AM, Al-Madhagi AK. Accuracy of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios as new inflammatory markers in acute coronary syndrome. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021 [acceso 14/04/2021];21(422):[aprox. 12 p]. Disponible en: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-021-02236-7#citeas>
40. Dong CH, Wang ZM, Chen SY. Neutrophil to lymphocyte ratio predict mortality and major adverse cardiac events in acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Biochemistry*. 2018 [acceso 14/04/2021];52: 131-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009912017309724?via%3Dihub>
41. Wang R, Gu H, Ji C, Gao Y, Gao L, Qin S, *et al*. Relationship of Neutrophil–Lymphocyte Ratio with coronary artery disease and plaque composition of coronary artery. *Research Square*. 2021 [acceso 22/03/2021];1-19. Disponible en: <https://assets.researchsquare.com/files/rs-826088/v1/9c95c637-1029-4de1-adfd-a17cc7cacd24.pdf?c=1632508536>
42. Rodríguez Blanco S, Leyva Quert AY, Aguilar Medina JM, Barcelay Leyva FA, Tamargo Barbeito TO. Índice neutrófilo-linfocitario en el diagnóstico de infarto de miocardio tipo 4a. *Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista*. 2020 [acceso 04/03/2021];11(3):126-31. Disponible en: http://adm.meducation.com.ar/contenido/articulos/24001260131_1787/pdf/24001260131.pdf
43. Lin G, Dai C, Xu K, Wu M. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio and red cell distribution width on death for ST segment elevation myocardial infarction. *Scientific Reports*. 2021 [acceso 02/04/2021]; 11(11506): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-91082-w>
44. Elamragy A, Hussein A, Kaddah A, Meshaal M. Neutrophil: Lymphocyte ratio predicts coronary artery disease severity in non-ST elevation myocardial infarction using syntax score. *BMFJ*. 2021 [acceso 03/04/2021];38 (2):465-73. Disponible en: https://bmfjournals.ekb.eg/article_141705_61ae6a2ccb394619_296c3db1fefoc531.pdf
45. Graca Santos L, Ruivo C, Montenegro Sa F, Ribeiro Carvalho R, Saraiva F, J Correia J, *et al*. Prognostic value of neutrophil-lymphocyte ratio in acute coronary syndrome patients. *Eur Heart J*. 2018 [acceso 03/04/2021];39(1): 2674. Disponible en: https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/suppl_1/ehy565_P2674/5082600
46. Agarwal R, Aurora RG, Siswanto BB, Muliawan HS. The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio across all stages of coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2022 [acceso 03/04/2021];33(2):137-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33826535/>
47. Curran FM, Bhalraam U, Mohan M, Singh JS, Anker SD, Dickstein K, *et al*. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and outcomes in patients with new-onset or worsening heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *ESC Heart Failure*. 2021 [acceso 03/04/2021]; 8(Issue4): 3168-79. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ehf2.13424>
48. Cho JH, Cho HJ, Lee HY, Ki YJ, Jeon ES, Hwang KK, *et al*. Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with acute heart failure predicts in-hospital and long-term mortality. *J. Clin. Med*. 2020 [acceso 03/04/2021];9(2): 557. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/2/557/htm>
49. Ashry M, Hafez R, Atef EM. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in decompensated heart failure. *Egypt J Intern Med*. 2019 [acceso 03/04/2021];31:353-9. Disponible en: https://ejim.springeropen.com/track/pdf/10.4103/ejim.ejim_101_18.pdf
50. Varastehrahan H, Naghedi A, Naghedi A, Razavi-Ratki SK, Namiranian N, Nafisi Moghadam R, *et al*. Correlation between neutrophil to lymphocyte ratio and coronary calcium score in CT angiography. NLR and coronary calcification. *Medicina Balear*. 2020 [acceso 03/04/2021];35(2):41-6. Disponible en: <https://dialnet-7466285-1.pdf>
51. Dávila-Collado R, Jarquín-Durán O, Solís-Vallejo A, Nguyen MA, Espinoza JL. Elevated monocyte to lymphocyte ratio and increased mortality among patients with chronic kidney disease hospitalized for covid-19. *J Pers Med*. 2021 [acceso: 11/04/2021];11(3):224. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8004261/>
52. Zhang J, Lu X, Wang S, Li H. High neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are associated with poor survival in patients with hemodialysis. *Biomed Res Int*. 2021 [acceso 11/04/2021]: [aprox. 12 p]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8159629/>
53. Jaaban M, Billah Zetoune A, Hesenow S, Hesenow R. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as novel risk markers for diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Heliyon*. 2021 [acceso 11/04/2021]; 7(Issue 7): [aprox. 12p]. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2405844021016674?token=808CB79057B381BE7DE8A6EEF277216B19606B6B41EEA85D88595090D9449E669180D1E7F7817D42DFFAF87C6134ABAB&originRegion=us-east-1&originCreation=20210922160814>
54. Umeres-Francia G, Rojas-Fernández M, Herrera Añazco P, Benites-Zapata V. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio as a risk factor for mortality in peruvian adults with chronic kidney disease. *Authorea*. 2021 [acceso 04/03/2021]:[aprox. 12 p.]. Disponible en: https://d197for5662m48.cloudfront.net/documents/publication/status/57197/preprint_pdf/8f857c7c6ea8c73221edbc13e5f614f0.pdf
55. Tonyali S, Ceylan, Yahsi S, Karakan MS. Does neutrophil to lymphocyte ratio demonstrate deterioration in renal function? *Ren Fail*. 2018 [acceso 25/03/2021]; 40(1); 209-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6014370/>
56. Lu X, Wang S, Zhang G, Xiong R, Li H. High neutrophil-to-lymphocyte ratio is a significant predictor of cardiovascular and all-cause mortality in patients undergoing peritoneal dialysis. *Kidney Blood Press Res*.2018[acceso 25/03/2021];43(2):490-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29627842/>
57. Wang S, Dong L, Pei G, Jiang Z, Qin A, Tan J, *et al*. High neutrophil-to-lymphocyte ratio is an independent risk factor for end stage renal diseases in iga nephropathy. *Front Immunol*. 2021 [acceso18/03/2021];12:[aprox. 12 p.]. Disponible en:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8387559/>
58. Valga F, Monzón T, Henriquez F, Antón-Pérez G. Índices neutrófilo-linfocito y plaqueta-linfocito como marcadores biológicos de interés en la enfermedad renal. *Nefrología*. 2019 [acceso 14/03/2021];39(3):243-9. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-So211699519300165>
59. He P, He LJ, Huang C, Hu JP, Sun SR. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and treatment failure in peritoneal dialysis-associated peritonitis. *Front Med (Lausanne)*. 2021 [acceso 12/03/2021];26(8):[aprox. 14 p]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8350030/>
60. Bołtuć K, Bociek A, Dziugiel R, Bociek M, Zapolski T, Dąbrowski W, *et al*. Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) reflects myocardial inhomogeneities in hemodialyzed patients. *Mediators Inflamm*. 2020 [acceso 16/03/2021];[aprox. 6 p]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7486637/>
61. Su MI, Liu CW. Neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with an increased risk of mortality in patients with critical limb ischemia. *PLoS ONE* 2021 [acceso 17/03/2021];16(5):[aprox. 12 p]. Disponible en <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0252030>

DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA: José Miguel Rodríguez Perón, Universidad de Ciencias Médicas de las Fuerzas Armadas Revolucionarias. La Habana, Cuba. E-mail: jmperon@infomed.sld.cu

Los autores firmantes del manuscrito declaran no poseer Conflicto de intereses.



Esta obra está bajo una licencia de [Creative Commons Reconocimiento-No Comercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).