



Artículo original

Valor del índice neutrófilo-linfocitario en el diagnóstico de infarto tipo 4a en pacientes con síndrome coronario agudo.

Neutrophil-lymphocyte index value in the diagnosis of type 4a infarction in patients with acute coronary syndrome.

Suilbert Rodríguez Blanco,¹ Abel Y. Leyva Quert,¹ José M. Aguilar Medina,¹ Favian Barcelay Leyva,¹ Pedro M. Collazo,¹ Enmanuel Hernández Valdés,¹

¹ Hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba

Resumen

Introducción: El índice neutrófilo-linfocitario se ha propuesto como un marcador inflamatorio emergente de riesgo cardiovascular. **Objetivo:** Evaluar la asociación entre el índice neutrófilo-linfocitario y la aparición del infarto del miocardio tipo 4a en pacientes con síndrome coronario agudo, así como el potencial valor diagnóstico de este marcador biológico. **Método:** Estudio descriptivo-correlacional y prospectivo para evaluar valor diagnóstico. Muestra de 55 pacientes consecutivos con síndrome coronario agudo sin elevación del ST a los que se les realizó intervencionismo coronario en el Hospital Hermanos Ameijeiras en un período de 4 meses. Se analizó muestra de sangre basal y a las 6 horas del proceder. Se estudiaron variables clínicas, angiográficas y dependientes del proceder. **Resultados:** Se encontró un incremento significativo del INL post-proceder (basal: 3.316 [2.999 - 4.001] y a las 6 horas 3.878 [3.214 - 4.491], $p=0.003$). El infarto 4a ocurrió en 5 pacientes, (9.01%), en estos el índice neutrófilo-linfocitario se incrementó a las 6 horas del proceder (sin infarto: 3.999 [3.012 - 4.098] vs con infarto: 4.691 [3.887 - 5.960], $p=0.01$). En los pacientes con infarto 4a se encontró una asociación moderadamente positiva entre el índice y los biomarcadores clásicos, CK-MB y troponina T. Un índice neutrófilo-linfocitario $\geq 3,5$ es el valor que más se acerca a la predicción de riesgo de infarto 4a (AUC 0.502, $p=0.04$; OR = 1.26 (1.02 - 1.96), $p=0.04$). **Conclusiones:** El aumento del índice neutrófilo-linfocitario a las 6 horas del proceder, tiene alta sensibilidad, alta especificidad y alto valor predictivo negativo en la predicción de infarto del miocardio tipo 4a.

Palabras Clave: índice neutrófilo linfocitario, infarto periprocedimiento de intervencionismo coronario.

Abstract

Introduction: The neutrophil-lymphocytary index has been proposed as an emerging inflammatory marker of cardiovascular risk. **Objective:** To evaluate the association between the neutrophil-lymphocytary index and the emergence of type 4a myocardial infarction in patients with acute coronary syndrome, as well as the potential diagnostic value of this biological marker. **Method:** Descriptive-correlational and prospective study to evaluate diagnostic value. Sample of 55 consecutive patients with acute coronary syndrome without ST elevation who underwent coronary intervention at "Hermanos Ameijeiras" Hospital over a period of 4 months. Basal blood sample and 6 hours after procedure sample were analyzed. Clinical, angiographic and procedure depending variables were studied. **Results:** It was found a significant increase in the post-proceeding INL (baseline: 3,316 [2,999-4,001] and after 6 hours 3,878 [3,214-4,491], $p = 0.003$). The 4a type infarction occurred to 5 patients, (9.01%). In them, the neutrophil-lymphocytary index increased at 6 hours after proceeding (without infarction: 3,999 [3,012 - 4,098] VS with infarction: 4,691 [3,887 - 5,960], $p = 0.01$). It was found a moderate positive association between the index and the classic biomarkers in patients with 4a type infarction, CK-MB and troponin T. A neutrophil-lymphocytary index ≥ 3.5 is the value that is closest to the prediction of heart attack risk. 4th (AUC 0.502, $p = 0.04$; OR = 1.26 (1.02 - 1.96), $p = 0.04$). **Conclusions:** The increase in the neutrophil-lymphocytary index 6 hours after the procedure has high sensitivity, high specificity and high negative predictive value in the prediction of 4a type myocardial infarction.

Key Words: Lymphocytary neutrophil index, periprocedural infarction of coronary intervention.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares y dentro de estas la isquémica son la principal causa de morbilidad y mortalidad mundial. El intervencionismo coronario percutáneo (ICP) consiste en la instrumentación percutánea de las arterias coronarias con el objetivo de dilatar lesiones obstructivas que dificulten el riego sanguíneo al miocardio y provoquen isquemia.¹ Esta técnica terapéutica se encuentra entre las áreas de mayor desarrollo dentro de la cardiología contemporánea. El avance en la técnica y el material utilizado, ha permitido la progresiva incursión del ICP en escenarios cada vez más complejos. Solamente en los Estados Unidos se realizan cada año alrededor de 600 000 procedimientos de ICP.² En el hospital Hermanos Ameijeiras, en Cuba, se realizan más de 400 procedimientos de este tipo al año.

Dentro de las complicaciones relacionadas con este proceder se encuentra el infarto del miocardio peri-procedimiento tipo 4a (IM 4a). Las troponinas cardíacas (TnC) son el estándar de oro en la determinación de esta complicación, cuya definición es una gran controversia en cardiología debido a desacuerdos en los criterios diagnósticos y lo más importante, la poca disponibilidad y accesibilidad a los marcadores validados.³ La incidencia de IM 4a reportada es muy variable y depende de los criterios diagnósticos utilizados y la práctica local, variando desde un 2,6% hasta un 30%.^{4,5} Esta variabilidad se debe a los mencionados desacuerdos en los criterios diagnósticos y la poca disponibilidad y accesibilidad a los marcadores de daño miocárdico validados, que tienen un alto costo.

Se ha demostrado el importante papel que juega la inflamación en las enfermedades cardiovasculares y dentro de estas en la progresión y desestabilización de la lesión aterosclerótica, base estructural de la enfermedad arterial coronaria.^{6,7}

La disminución brusca del riego sanguíneo a un territorio miocárdico durante el ICP se puede deber a varias causas, como son: pérdida de flujo sanguíneo o flujo lento a un ramo secundario, embolización distal de trombo o material de la placa aterosclerótica, oclusión transitoria de un vaso, fenómeno de no reflujo o flujo lento en vaso principal, entre otros. Esta alteración del flujo coronario trae consigo cambios metabólicos que se acompañan de un estado inflamatorio agudo tanto en el miocardio afectado como en el sitio de la anatomía coronaria afectada.

El proceso inflamatorio genera aumento de los neutrófilos y disminución de los linfocitos. Una mejor expresión de este estado inflamatorio es el índice neutrófilo-linfocitario (INL), de fácil determinación, económico, rutinariamente utilizado, reproducible y ampliamente disponible en todos los centros

del país. Éste ha demostrado ser un importante marcador inflamatorio y un predictor potencial de riesgo cardiovascular.^{8,9}

Justificación del problema:

El IM tipo 4a es una complicación que se asocia a una evolución clínica tórpida en este subgrupo creciente de pacientes y de manera distintiva en los pacientes con SCASEST. El diagnóstico precisa la utilización de los biomarcadores de daño miocárdico tradicionales, lo que aumenta el costo de su diagnóstico, por lo que existe la necesidad de encontrar marcadores de daño más baratos y disponibles en el diagnóstico de esta complicación. El INL elevado se asocia con peores resultados en pacientes con enfermedades cardiovasculares, incluido el SCA, lo que puede estar atribuido a la relación del INL con procesos ateroscleróticos agudos y crónicos. Un reciente metaanálisis mostró que para el SCA los niveles de corte del INL que se asocia a peor pronóstico varía de 2,19 a 5,7 con un OR para el 95% de IC de 1,64 (1,3-2,05).¹⁰

Problema científico:

¿Cuál será el valor del índice neutrófilo-linfocitario en el diagnóstico de infarto del miocardio tipo 4a en pacientes con SCASEST?

Objetivo General:

Evaluar la asociación entre el índice neutrófilo-linfocitario y la aparición del infarto del miocardio tipo 4a en pacientes con SCASEST, así como el potencial valor diagnóstico de este marcador biológico.

Método

Tipo de investigación: Aplicada, descriptiva-correlacional y prospectiva. Evalúa asociaciones y brinda estimaciones de los indicadores de valor diagnóstico.

Período y lugar: Hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba. Entre diciembre de 2018 hasta abril 2019.

Participantes:

Criterios de inclusión: Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de SCASEST a los que se les realice ICP.

Criterios de exclusión: Disfunción sistólica severa del ventrículo izquierdo severa (fracción de eyección <30%). ICP sobre oclusión total crónica. Cirugía de revascularización miocárdica en los 3 meses anteriores. Enfermedad pulmonar grave. Neoplasia. Tratamiento de quimioterapia. Desorden Hematológico Crónico. Terapia con corticosteroides en el último año. Enfermedad inflamatoria crónica. Infección activa al momento de la intervención.

Muestra: Conformada por 55 pacientes de forma consecutiva

que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión en este periodo señalado.

Variable principal:

-Índice neutrófilo- linfocitario: Se definió como el cociente entre el valor absoluto de neutrófilos y el valor absoluto de linfocitos. Éste se determinó previo al proceder intervencionista y a las 6 horas luego de realizado el ICP.

-Se estudiaron otras variables como: IM 4a, variables clínicas, angiográficas, relacionadas con el proceder y dependientes de laboratorio.

Consideraciones éticas:

Este estudio clínico fue conducido de acuerdo con todo lo establecido en la Declaración de Helsinki. Se informó a los pacientes involucrados sobre las características del mismo y se pidió el consentimiento de participación.

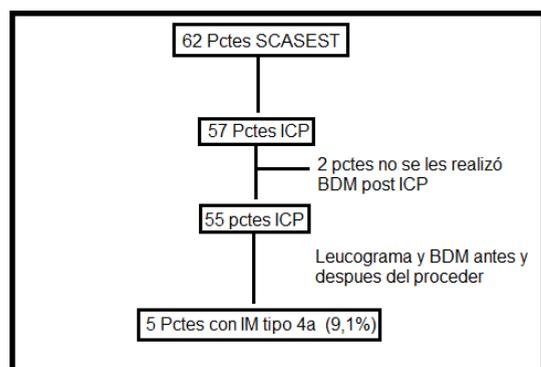
Técnicas y procedimientos: Análisis automático de la leucograma: El leucograma se realizó en un equipo de hemograma automatizado Pentra-DX NEXUS. Analizador hematológico completamente automatizado para el diagnóstico in-vitro de muestras de sangre total anticoagulada con EDTA al 10%.

-Linfocitos: [LYN], expresado en valor absoluto (#).

-Neutrófilos: [NEU], expresado en valor absoluto (#)

Resultados

Flujograma de la investigación:



El flujograma muestra que en 5 meses se atendieron 62 pacientes con SCASEST, de estos en 57 se realizó ICP. Se estudiaron 55 pacientes de los que el 9,1% presentó IM 4a, diagnóstico amparado en los criterios de la cuarta definición universal de infarto. La tabla 1 y tabla 2 muestra la relación de algunas variables clínicas, dependientes del proceder y dependientes de laboratorio según la presencia de infarto peri-proceder.

Tabla 1: Variables clínicas estudiadas.

Variable	Pacientes	Presencia de IM tipo 4 ^a		p
		Si (5)	No (50)	
Edad	62,1 +/- 7,2	64,0 +/-6,0	61,4 +/- 5,4	0,71
lombro (%)	38 (69,1%)	3 (60%)	35 (70%)	0,12
D M (%)	22 (40%)	4 (80%)	18 (36%)	0,06
abaquismo	29 (52,7%)	2 (40%)	27 (54%)	0,1
ERC (%)	14 (25,4%)	4 (80%)	10 (20%)	0,09
IMASEST	21(38,2%)	3 (14,3%)	18 (85,7%)	0,1

Tabla 2: Variables dependientes del proceder y de laboratorio.

Variable	Total Pctes	Presencia de IM tipo 4 ^a		P
		Si (5)	No (50)	
Score Syntax	27,1 +/- 3,2	30,2 +/- 2,1	27,0 +/- 3,1	0,04
Les. Bifurc (%)	38 (69,1%)	4 (80%)	34 (68%)	0,03
Predilatación [N lesiones] (%)	38	4 (10,5%)	34 (89,5%)	0,04
Long. Total del segm. estentado (mm)	27 +/- 6,2	28,1 +/- 2,2	26,5 +/- 4,6	0,23
Presencia de trombo	9 (16,4%)	1 (11,1%)	8 (88,8%)	0,3
Neutrofilos	3,4 +/- 1,0	3,2 +/- 0,8	2,8 +/- 1,1	0,04
Antes proceder 6 horas	3,9 +/- 0,9	5,1 +/- 0,9	3,0 +/- 1,2	0,001
Linfocitos	2,1 +/- 1,0	2,4 +/- 0,9	2,7 +/- 1,1	0,05
Antes proceder 6 horas	1,5 +/- 1,2	1,9 +/- 1,0	2,0 +/- 1,4	0,002

La figura 1, muestra la variación de los niveles de INL a las 6 horas del ICP. Se documenta un aumento estadísticamente significativo con relación al nivel basal. Este aumento del índice post proceder, tiene mayor significación en el subgrupo de pacientes con IM 4a. Figura 2.

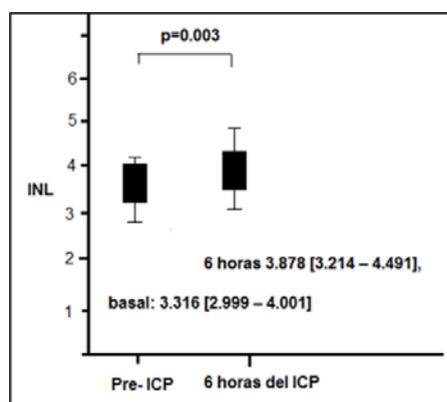


Figura 1. Variación del índice neutrófilo- linfocitario pre y post-proceder.

La figura 3 muestra la correlación del INL con biomarcadores tradicionales utilizados en el diagnóstico de IM 4a. En los 5 pacientes con infarto peri-proceder se encontró una

asociación moderadamente positiva entre el índice y los biomarcadores clásicos, CK-MB ($\rho=0,366$; $p=0,044$) y troponina T ($\rho=0,542$; $p=0,003$).

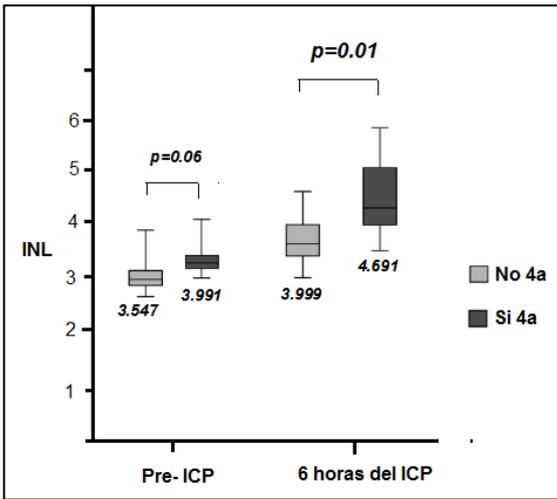


Figura 2. Variación del índice neutrófilo-linfocitario según la presencia de IM 4a.

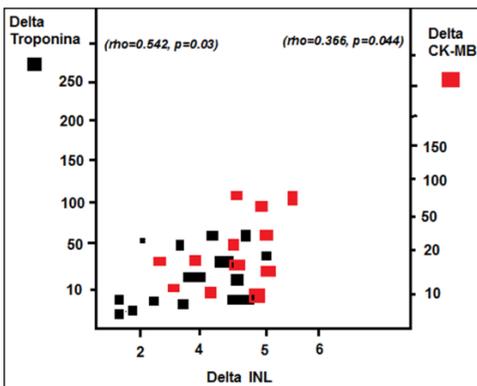


Figura 3. Correlación del índice neutrófilo-linfocitario con biomarcadores en pacientes con IM 4a.

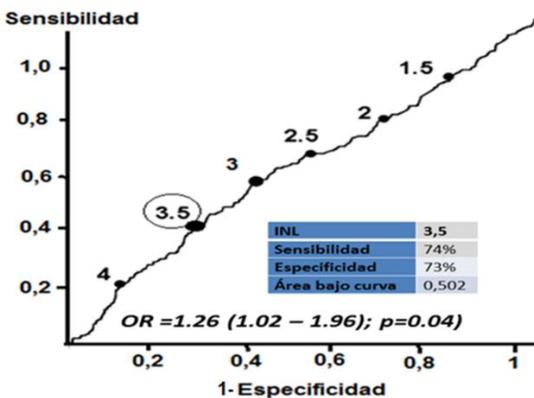


Figura 4. Curva ROC. Índice neutrófilo-linfocitario en la predicción del IM 4a.

La curva ROC evidencia una sensibilidad de 74% y una especificidad de 73% para un INL de 3,5 en la predicción de esta complicación; y todos los pacientes con IM 4a tienen un INL mayor e igual de 3,5. Figuras 4 y 5.

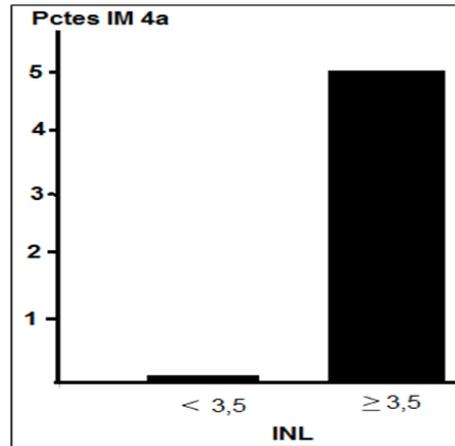


Figura 5. Distribución de los pacientes con IM tipo 4a según nivel del índice neutrófilo-linfocitario.

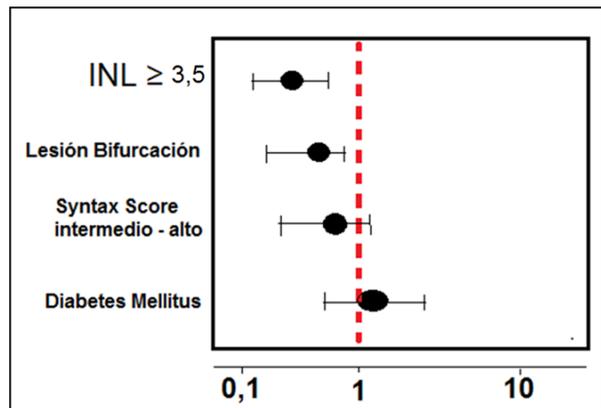


Figura 6. Análisis multivariado de variables relacionadas con presencia de IM 4a.

El análisis multivariado, figura 6 y tabla 3, relaciona de forma independiente y significativa el INL mayor e igual a 3,5 con la presencia de infarto del miocardio tipo 4a.

Tabla 3. Análisis multivariado de variables relacionadas con presencia de IM 4a.

Variables	Valor de P	Hazard ratio:(IC 95%)
INL mayor e igual 3,5	0,02	0,36 (0,097 – 0,461)
Lesión bifurcación	0,04	0,58 (0,1 – 0,92)
Syntax Score mayor 22	0,04	0,9 (0,45 – 4,23)

Discusión

El INL es una expresión del estado inflamatorio. Los neutrófilos secretan mediadores inflamatorios como la enzima proteolítica elastasa que produce degradación de la membrana basal en la pared vascular y daño endotelial. 11 Contrario a esto los linfocitos regulan la respuesta inflamatoria y tienen un efecto inhibitor sobre la aterosclerosis. 12

La instrumentación coronaria durante el ICP produce reacción inflamatoria del endotelio vascular y del miocardio local, provocando un incremento de neutrófilos y disminución de linfocitos, lo que se expresa de forma más fiable con una disminución del INL. En el presente estudio se encontró un aumento del INL a las 6 horas del proceder en relación al nivel basal, resultado de la inflamación que se produce en la instrumentación coronaria y la injuria miocárdica. A pesar de que estos pacientes con SCASEST tienen un estado inflamatorio basal resultado de la isquemia aguda.

El grado más elevado de esta injuria miocárdica relacionada con el proceder intervencionista es el infarto peri-proceder, donde se genera un mayor estado inflamatorio en el musculo dañado y en la arteria responsable de su irrigación.

La cuarta definición de infarto establece claramente los criterios diagnósticos de infarto del miocardio peri-procedimiento; 13 donde la utilización de biomarcadores de daño miocárdico como troponinas cardíacas y CK-MB están bien establecidos. Sin embargo, la determinación de estos es costosa y no esta accesible en todos los centros donde se reciben pacientes procedentes de laboratorios de hemodinámica.

En tal sentido se ha buscado asociaciones entre el INL y la presencia de IM 4a.

No se documentó relación entre los niveles previos de INL antes del ICP y la presencia de IM 4a. Sin embargo, al igual que Bressi y col. 14 en esta investigación se encontró una asociación significativa entre el aumento del INL a las 6 horas del proceder y la presencia de IM 4a. En los pacientes que desarrollaron infarto peri-proceder hubo una correlación del índice neutrófilo- linfocitario con los biomarcadores tradicionalmente utilizados. El punto de corte determinado para el INL que lo relaciona con la presencia de IM 4a cuando este se determina a las 6 horas del proceder es 3,5 con alta sensibilidad y especificidad. A diferencia de nuestros resultados, Verdoia y col. 15 encontraron asociación del INL con IM4a pero con un punto de corte de 2,9 en pacientes tratados mediante ICP en un contexto estable. El contraste de estos resultados pudiese sugerir que el valor de corte del INL para el diagnóstico de infarto relacionado con el proceder del

contexto clínico y por ende del estado inflamatorio previo al proceder.

En el análisis multivariado se encuentra que el aumento del INL mayor e igual que 3,5 medido a las 6 horas del proceder es un factor independiente que se relaciona con la presencia de esta complicación en el subgrupo de pacientes con SCASEST.

Conclusiones

El aumento del índice neutrófilo-linfocitario a las 6 horas del intervencionismo coronario percutáneo, tiene alta sensibilidad, alta especificidad y alto valor predictivo negativo en el diagnóstico de infarto del miocardio tipo 4a.

Referencias bibliográficas

- 1) Grüntzig A: Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet*. 1978;1:263.
- 2) Chan PS, Patel MR, Klein LW, Krone RJ, Dehmer GJ, Kennedy K, et al. Appropriateness of percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2011;306:53– 61.
- 3) Pierluigi Tricoci. Consensus or Controversy?: Evolution of Criteria for Myocardial Infarction After Percutaneous Coronary Intervention. *Clinical Chemistry*. 2017;63:(1)82–90.
- 4) Prasad A, Herrmann J. Myocardial infarction due to percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2011;364:453–464.
- 5) Idris H, Lo S, Shugman IM, Saad Y, Hopkins AP, et al. Varying definitions for periprocedural myocardial infarction alter event rates and prognostic implications. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e001086.
- 6) Ema Tahto, Radivoj Jadric, Lamija Pojskic, Esmeralda Kicic.
Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Its Relation with Markers of Inflammation and Myocardial Necrosis in Patients with Acute Coronary Syndrome. *MED ARCH*. 2017 OCT; 71(5): 312-315
- 7) Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Leducq Transatlantic Network on atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:2129–2138 doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.009 PMID: 19942084
- 8) Fowler AJ, Agha RA. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography-The growing versatility of NLR. *Atherosclerosis*. 2013;228:44–45. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.02.008 PMID: 23474126

9) Poludasu S, Cavusoglu E, Khan W, Marmur JD. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of long term mortality in African Americans undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol.* 2009;32:E6–E10.

10) Teeranan Angkananard, Thunyarat Anothaisintawee, Mark McEvoy, John Attia y Ammarin Thakkinstian. Neutrophil Lymphocyte Ratio and Cardiovascular Disease Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International*; 2018, Article ID 2703518, 11 pages <https://doi.org/10.1155/2018/2703518>

11) J. L. Dinerman, J. L. Mehta, T. G. P. Saldeen et al., "Increased neutrophil elastase release in unstable angina pectoris and acutemyocardial infarction," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 15, no. 7, pp. 1559–1563, 1990.

12) E. Simpson and H. Cantor, "Regulation of the immune response by subclasses of T lymphocytes. II. The effect of adult thymectomy upon humoral and cellular responses in mice," *European Journal of Immunology*, vol. 5, no. 5, pp. 337–343, 1975.

13) Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Bernard R. Chaitman, Jeroen J. Bax, David A. Morrow, et al. Consenso ESC 2018 sobre la cuarta definicion universal del infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72(1):72.e1-e27

14) Edoardo Bressi, Fabio Mangiacapra, Elisabetta Ricottini, Ilaria Cavallari, Iginio Colaioni, Giuseppe Di Gioia, et al. Relation of Neutrophil to Lymphocyte Ratio With Periprocedural Myocardial Damage in Patients Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2016;118:980e984

15) M. Verdoia, A. Schaffer, L. Barbieri, G. Di Giovine, G. Bellomo, P. Marino, et al. Impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio on periprocedural myocardial infarction in patients undergoing non-urgent percutaneous coronary revascularization. *Neth Heart J* (2016) 24:462–474



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](#).

DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA: Suilbert Rodríguez Blanco, Hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba.
E-mail: suilbertrb@gmail.com

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