

Índice neutrófilo-linfocitario: Una herramienta útil en la cardiología intervencionista

Dr. Suilbert Rodríguez Blanco , Dr. C. Ángel G. Obregón Santos , Dr. Abel Y. Leyva Quert  y Dra. Ángela R. Gutiérrez Rojas 

Departamento de Cardiología Intervencionista, Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 13 de febrero de 2019
Aceptado: 18 de abril de 2019

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

ICP: intervencionismo coronario percutáneo
IAM: infarto agudo de miocardio
IMp: infarto de miocardio periprocedimiento
INL: índice neutrófilo-linfocitario
MDM: marcadores de daño miocárdico

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo, y en Cuba han mostrado un incremento en los últimos años. Su causa isquémica constituye la enfermedad aislada más frecuente de muerte en los cubanos, y el intervencionismo coronario percutáneo (ICP) –como parte de su tratamiento– se encuentra entre las áreas de mayor desarrollo dentro de la Cardiología actualmente. Existe un papel creciente de la inflamación en estas enfermedades, por lo que se impone la búsqueda de nuevos marcadores inflamatorios que tengan relación con este procedimiento. El índice neutrófilo-linfocitario se ha relacionado con la aparición de complicaciones durante el ICP y el seguimiento de estos pacientes, por lo que se propone una actualización al respecto. La evidencia muestra una relación significativa entre el aumento de este índice con la aparición de infarto de miocardio peri-procedimiento, así como con los resultados adversos en el seguimiento; de manera que abre una nueva puerta de investigación en la cardiología intervencionista.

Palabras clave: Enfermedades cardiovasculares, Intervencionismo coronario percutáneo, Índice neutrófilo-linfocitario

Neutrophil-to-lymphocyte ratio: A useful tool for interventional cardiology

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the main cause of morbidity and mortality worldwide, and in Cuba, they have increased in recent years. Their ischemic origin represents the most frequent isolated disease causing death in Cuban people. The percutaneous coronary intervention (PCI) –as part of their treatment– is among the most developed areas within current Cardiology. There is a growing role of inflammation in these diseases; therefore, the search for new inflammatory markers, that are related to this procedure, is crucial. The neutrophil-to-lymphocyte ratio has been associated with the occurrence of complications during the PCI and monitoring of these patients, thus, an update in this regard is proposed. The evidence shows a significant relationship between the increase of this ratio, with the appearance of peri-procedure myocardial infarction, as well as with the adverse results in the follow-up; in a way, that opens a new route of research in interventional cardiology.

Keywords: Cardiovascular diseases, Percutaneous coronary intervention, Neutrophil-to-lymphocyte ratio

✉ S Rodríguez Blanco
Hospital Hermanos Ameijeiras
San Lázaro 701, e/ Belascoaín y
Marqués González. Centro Habana
10300. La Habana, Cuba.
Correo electrónico:
suilbertr@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares se mantienen como la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo¹. Según datos de la Sociedad Americana del Corazón más de 2200 estadounidenses mueren cada día a consecuencia de estas enfermedades, alrededor de 1 muerte cada 40 segundos, con un tercio de estas antes de los 75 años de edad¹.

En Cuba, las enfermedades del corazón son la primera causa de muerte. En el año 2017 causaron 27 176 defunciones, con un aumento de 6918 muertes en relación al año 2000. Dentro de estas, la causa isquémica provocó 17 628 fallecidos, 1278 más que en 2016². De esta forma, la enfermedad cardíaca isquémica constituye la causa aislada más frecuente de muerte en los cubanos.

El intervencionismo coronario percutáneo (ICP) se encuentra entre las áreas de mayor desarrollo dentro de la Cardiología contemporánea, lo que ha permitido la progresiva incursión en escenarios cada vez más complejos como: las lesiones en bifurcación, vasos finos, lesiones muy calcificadas, anguladas, lesiones del tronco coronario izquierdo, oclusiones totales crónicas y otras, lo que aumenta el riesgo de complicaciones, como el daño miocárdico, que abarca desde la lesión hasta el infarto de miocardio periprocedimiento (IMp). Las troponinas cardíacas son el estándar de oro en la determinación de este daño miocárdico.

Muchos estudios han mostrado el importante papel que juega la inflamación en las enfermedades cardiovasculares y, dentro de estas, en la progresión y desestabilización de la lesión aterosclerótica^{3,4}. Muchos han sido los marcadores inflamatorios propuestos en este escenario y, recientemente, el conteo de células blancas en la sangre ha generado un interés especial en la comunidad científica porque ha mostrado una asociación con el incremento de los factores de riesgo cardiovascular, además de los beneficios de utilizar un marcador inflamatorio sencillo, económico y fácilmente reproducible⁵.

Recientemente, el índice neutrófilo-linfocitario (INL) que, además de estas características, es rutinariamente utilizado y está ampliamente disponible en todos los centros de Cuba, ha demostrado ser un importante marcador inflamatorio y un predictor potencial de riesgo cardiovascular^{6,7}. En este sentido se ha encontrado una fuerte asociación entre el aumento del INL y los eventos cardiovasculares adversos –que incluyen mortalidad en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM)– y los resultados

clínicos adversos en pacientes a quienes se les realiza un ICP electivo⁸⁻¹⁰. Por esta razón se ha decidido realizar esta revisión con el objetivo de ahondar en estos importantes aspectos que se relacionan con el aumento del INL.

ÍNDICE NEURÓFILO-LINFOCITARIO E INFARTO DE MIOCARDIO PERIPROCEDIMIENTO

La incidencia de IMp es muy variable, desde un 2,6% hasta un 30%, en dependencia de los criterios diagnósticos utilizados y la práctica local^{11,12}. La presencia de esta complicación del ICP tiene implicaciones en el pronóstico, por lo que detectarla y estratificarla es fundamental para guiar la terapéutica en estos pacientes.

El IMp puede ser consecuencia de episodios perioperatorios reconocibles, solos o en combinación, como disección coronaria, oclusión de una arteria coronaria principal o una rama lateral, alteración de la circulación colateral, flujo lento o ausencia de reperfusión, embolización distal y obstrucción microvascular. Tales episodios inducen a la inflamación de las células miocárdicas que circundan la necrosis¹³. La aparición de daño celular miocárdico con necrosis relacionada con el procedimiento se puede diagnosticar cuando se detecta elevación de los marcadores de daño miocárdico (MDM) a las 3-6 horas del ICP, en comparación con los valores previos al procedimiento, lo que establece la definición de IMp o IAM tipo 4a^{14,15}. En estudios previos, el aumento de las cifras de biomarcadores cardíacos tras la intervención, sobre todo CK-MB, se asoció con mal resultado clínico¹⁴⁻¹⁷.

En un metanálisis de 22 353 pacientes, Feldman *et al*¹⁶ informaron un 45% de incremento en la incidencia de todas las causas de mortalidad, tras un seguimiento medio de 17,7 meses, en pacientes con aumento de los niveles de troponinas cardíacas después del ICP, y encontraron asociación entre los niveles elevados de MDM post-ICP con un aumento del riesgo relativo de muerte. En este contexto, el INL, emergente marcador de inflamación, pudiera tener un valor en la predicción y el diagnóstico del daño miocárdico secundario a ICP y ser utilizado como un probable MDM.

Este INL muestra un balance entre el contenido global de neutrófilos y linfocitos en sangre. Ante un daño miocárdico, los neutrófilos son los primeros leucocitos encontrados en esta área de miocardio dañado, con la secreción local de sustancias pro-

coagulantes y el incremento del efecto proteolítico y oxidativo¹⁸. Por otro lado, la linfocitopenia es comúnmente encontrada como respuesta al estrés y al aumento de niveles de corticoesteroides¹⁹. De esta manera el aumento del cociente entre los valores absolutos de neutrófilos y linfocitos –lo que se denomina INL–, es un mayor exponente del estado inflamatorio y supera el análisis por separado de cada uno de ellos.

La infiltración de neutrófilos en el miocardio dañado contribuye al fenómeno de «no reflujo» (no reperusión) coronario, con el incremento de la viscosidad de la sangre y la hipercoagulabilidad. Como parte de la reacción inflamatoria, las citoquinas facilitan la activación de la vía extrínseca de la cascada de la coagulación²⁰ y, adicionalmente, la embolización distal de leucocitos y agregados de leucocitos y plaquetas contribuye a la disminución de la perfusión en la microcirculación²¹.

En la literatura universal se ha relacionado el INL con el daño miocárdico periprocedimiento de ICP. Bressi *et al*¹⁸ demostraron que el aumento del INL en las primeras 24 horas de esta intervención es proporcional al daño miocárdico pos-procedimiento. En este estudio observacional de más de 500 pacientes un 6,6% presentó IMp, en los que se observó un aumento significativo del INL a las 6 horas del ICP en relación al nivel basal (5,750 [4,360-9,095] vs. 4,370 [3,370-5,950]; $p < 0,001$), y también a las 24 horas (5,180 [4,440-8,065] vs. 4,670 [3,920-5,710]; $p = 0,003$); con una fuerte correlación entre el INL y los MDM: CK-MB (Rho de Spearman=0,377; $p = 0,031$) y troponinas (Rho de Spearman=0,506; $p = 0,003$).

En la predicción del IMp, el INL también tiene un importante papel. El ICP sobre lesiones complejas aumenta el riesgo de esta complicación y una variable que se relaciona con la anatomía coronaria compleja es la puntuación (*score*) SYNTAX mayor de 32. En este sentido el INL se ha relacionado con la presencia de mayor carga de enfermedad arterial coronaria; por lo que Kaya *et al*²², en su investigación, encontraron entre los predictores de una puntuación SYNTAX > 32 el INL = $4,4 \pm 1,2$ (OR [*odds ratio*] 1,67; IC 95%: 1,25-2,24; $p < 0,001$), con un área bajo la curva ROC de 0,72 (0,65-0,80; $p < 0,001$), donde el valor de corte óptimo para el INL fue 2,7 con una sensibilidad de 72% y especificidad de 61%. Más recientemente también fue demostrada la relación entre el INL y la gravedad de la enfermedad coronaria al utilizar la puntuación de Gensini ($r = 0,413$; $p = 0,001$)²³.

ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITARIO Y LOS RESULTADOS A LARGO PLAZO DE PACIENTES TRATADOS MEDIANTE ICP

El éxito del ICP incluye el aspecto angiográfico, el del procedimiento y el éxito clínico, que se evalúa en el seguimiento de estos pacientes. Los buenos resultados clínicos a corto y largo plazos son el objetivo deseado en el seguimiento de pacientes tratados mediante ICP y se evalúan mediante variables precisas (*end points*) como el IAM no fatal, la necesidad de nueva revascularización coronaria, el sangrado mayor y la mortalidad.

La estratificación del riesgo de complicaciones, en el seguimiento de pacientes tratados mediante esta técnica, es esencial en la planificación de estrategias de rehabilitación y prevención secundaria, por lo que la búsqueda de marcadores bioquímicos que se relacionen con los resultados en el seguimiento es imperativa en la cardiología intervencionista. Es conocida la relación existente entre los niveles elevados de troponinas inmediatamente después de un ICP con los malos resultados clínicos en el seguimiento de estos pacientes²⁴. Un metanálisis que incluye 20 estudios, evaluó la relación entre los niveles de troponinas después del ICP y la mortalidad, y mostró una relación significativa entre el aumento de estos MDM y la mortalidad, con una media de seguimiento de 16,5 meses (OR 1,35; IC 95%: 1,13-1,60)⁶.

La inflamación juega un papel en la progresión, magnitud y desestabilización de la enfermedad aterosclerótica, base fisiopatológica de la enfermedad arterial coronaria^{3,4}. 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.

Existe un creciente interés por la asociación entre el INL con el riesgo de eventos cardiovasculares luego de la realización de un ICP^{8,25,26}. Este índice se suma a la larga lista de marcadores inflamatorios propuestos y se ha empleado como predictor independiente de mal pronóstico en el seguimiento de pacientes con enfermedad arterial coronaria estable, y como predictor de mortalidad a corto y largo plazos en pacientes con síndrome coronario agudo. La utilidad del INL como marcador de riesgo en esta enfermedad ya ha sido demostrada. Su aumento se

ha relacionado con una mayor gravedad de la enfermedad coronaria en una cohorte de 3005 pacientes enviados a angiografía coronaria, donde un INL mayor de 3 se asoció con lesiones coronarias más obstructivas (OR 2,45; $p < 0,001$) y a peor pronóstico, con mayor frecuencia de enfermedad arterial coronaria multivaso (HR [hazard ratio] 1,55; $p = 0,01$) a los 3 años de seguimiento²⁰.

Recientemente, un metanálisis de 10 estudios²⁵ mostró la asociación significativa entre el aumento del INL y el incremento del riesgo de todas las causas de mortalidad y eventos cardiovasculares adversos. La posible explicación fisiopatológica de esta relación tiene su base en el papel de los neutrófilos en la mediación del proceso inflamatorio generado por el daño miocárdico⁸; por su parte los linfocitos se relacionan con la vía reguladora del sistema inmunológico y se ha demostrado que el proceso inflamatorio conduce a la apoptosis linfocitaria^{23,27}. Por lo tanto, un marcador de inflamación compuesto, que refleje el aumento de neutrófilos con disminución de linfocitos puede proveer de información adicional en la evaluación del riesgo cardiovascular. Tamhane *et al*⁴ evaluaron el papel del INL en el resultado a largo plazo de pacientes con IAM y elevación del segmento ST, tratados mediante ICP, y encontraron que el aumento del INL, al momento del diagnóstico, se relacionó significativamente con todas las causas de muerte hospitalaria (OR 2,04; $p = 0,013$) y a los 6 meses (OR 3,88; $p < 0,001$). Otros estudios han relacionado los niveles elevados de INL con reestenosis clínica de pacientes tratados por ICP (OR 1,85, $p < 0,001$)²⁸ y con la mortalidad cardiovascular²⁶.

CONSIDERACIONES FINALES

En los laboratorios de hemodinámica y cardiología intervencionista de Cuba se incrementa la realización de procedimientos coronarios en escenarios clínicos y anatómicos más complejos, lo que supone un aumento del riesgo de daño miocárdico y motiva la búsqueda de nuevos marcadores que se relacionen con el intervencionismo coronario percutáneo. De esta manera, la relación del índice neutrófilo-linfocitario con la predicción y diagnóstico de complicaciones durante el procedimiento, y la predicción de eventos adversos en el seguimiento, abre una nueva puerta en la cardiología intervencionista.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, *et al*. Heart Disease and Stroke Statistics – 2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133(4):e38-360.
2. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2017. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2018.
3. 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(12):E6-E10.
4. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2008;102(6):653-7.
5. Park JJ, Jang HJ, Oh IY, Yoon CH, Suh JW, Cho YS, *et al*. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2013;111(5):636-42.
6. Han YC, Yang TH, Kim DI, Jin HY, Chung SR, Seo JS, *et al*. Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predicts Long-Term Clinical Outcomes in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Korean Circ J*. 2013;43(2):93-9.
7. Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. *Eur Heart J*. 2005;26(23):2493-519.
8. Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, Popma JJ, Davidson CJ, Cohen EA, *et al*. Myonecrosis after revascularization procedures. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(2):241-51.
9. White HD. The prequel: defining prognostically important criteria in the periprocedural PCI troponin saga. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(2):142-5.
10. Jaffe AS, Apple FS, Lindahl B, Mueller C, Katus HA. Why all the struggle about CK-MB and PCI? *Eur Heart J*. 2012;33(9):1046-8.
11. Prasad A, Stone GW, Stuckey TD, Costantini CO, Mehran R, Garcia E, *et al*. Relation between leucocyte count, myonecrosis, myocardial perfusion, and outcomes following primary angioplasty. *Am J Cardiol*. 2007;99(8):1067-71.
12. 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(1):44-5.
13. Damman P, Wallentin L, Fox KA, Windhausen F, Hirsch A, Clayton T, *et al*. Long-term cardiovascular mortality after procedure-related or spontaneous myocardial infarction in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a collaborative analysis of individual patient data from the FRISC II, ICTUS, and RITA-3 trials (FIR). *Circulation*. 2012;125(4):568-76.
 14. Moussa ID, Klein LW, Shah B, Mehran R, Mack MJ, Brilakis ES, *et al*. Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization: an expert consensus document from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(17):1563-70.
 15. Liou K, Jepson N, Kellar P, Ng B, Isbister J, Giles R, *et al*. Prognostic significance of peri-procedural myocardial infarction in the era of high sensitivity troponin: A validation of the Joint ACCF/AHA/ESC/WHF Universal Definition of Type 4a Myocardial Infarction with high sensitivity troponin T. *Heart Lung Circ*. 2015;24(7):673-81.
 16. Feldman DN, Kim L, Rene AG, Minutello RM, Bergman G, Wong SC. Prognostic value of cardiac troponin-I or troponin-T elevation following non-emergent percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77(7):1020-30.
 17. Arbel Y, Finkelstein A, Halkin A, Birati EY, Revivo M, Zuzut M, *et al*. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography. *Atherosclerosis*. 2012;225(2):456-60.
 18. Bressi E, Mangiacapra F, Ricottini E, Cavallari I, Colaïori I, Di Gioia G, *et al*. Relation of neutrophil to lymphocyte ratio with periprocedural myocardial damage in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2016;118(7):980-4.
 19. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG, *et al*. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(10):2749-57.
 20. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, *et al*. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381(9867):629-38.
 21. Ellis SG, Guetta V, Miller D, Whitlow PL, Topol EJ. Relation between lesion characteristics and risk with percutaneous intervention in the stent and glycoprotein IIb/IIIa era: An analysis of results from 10,907 lesions and proposal for new classification scheme. *Circulation*. 1999;100(19):1971-6.
 22. Kaya A, Kurt M, Tanboga IH, Işık T, Günaydın ZY, Kaya Y, *et al*. Relation of neutrophil to lymphocyte ratio with the presence and severity of stable coronary artery disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014;20(5):473-7.
 23. Jagadish HR, Divyaprakash M, Manjunath R, Girish PG. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease. *Int J Adv Med*. 2018;5(2):265-70.
 24. Nienhuis MB, Ottervanger JP, Bilo HJ, Dikkeschei BD, Zijlstra F. Prognostic value of troponin after elective percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;71(3):318-24.
 25. Wang X, Zhang G, Jiang X, Zhu H, Lu Z, Xu L. Neutrophil to lymphocyte ratio in relation to risk of all-cause mortality and cardiovascular events among patients undergoing angiography or cardiac revascularization: a meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis*. 2014;234(1):206-13.
 26. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, Small GR, Ifezulike AI, Gibson G, *et al*. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J*. 2007;154(5):995-1002.
 27. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, Torbey E, Lacosiere K, Gaddam S, *et al*. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010;106(4):470-6.
 28. Turak O, Ozcan F, Isleyen A, Tok D, Sokmen E, Buyukkaya E, *et al*. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict bare-metal stent restenosis. *Am J Cardiol*. 2012;110(10):1405-10.