



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL “DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ”**

**ÍNDICE NEUTRÓFILOS/LINFOCITOS EN PACIENTES QUIRURGICOS CON
ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR ANTES Y DESPUES DE LA CIRUGIA CON
RESPECTO A LA MORTALIDAD**

**TESIS:
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA**

**PRESENTA:
MIGUEL ANGEL HERNANDEZ LAGUNA**

**ASESOR:
DR. LUIS ALFONSO JAUREGUI FLORES
MÉDICO ADSCRITO DE LA DIVISIÓN DE ANESTESIOLOGIA DEL HOSPITAL
GENERAL “DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ”**

CIUDAD DE MÉXICO 17 DE ABRIL DEL 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

AUTORIZACIONES.....	4
PRESENTACION.....	5
RESUMEN.....	6
SUMMARY.....	7
INTRODUCCION.....	8
MATERIAL Y METODO.....	10
RESULTADOS.....	11
DISCUSION.....	13
CONCLUSIONES.....	13
AGRADECIMEINTOS.....	14
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	15

HOSPITAL GENERAL “DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ”

AUTORIZACIONES

Dr. Octavio Sierra Martínez.
Director de Enseñanza e Investigación.

Dra. María Elisa Vega Memije
Subdirectora de Investigación Biomédica

Dr. Luis Alfonso Jáuregui Flores
Profesor Titulad Del Curso De Especialización En Anestesiología

Dr. Luis Alfonso Jáuregui Flores
Asesor

PRESENTACIÓN

Este trabajo de tesis con número de registro: **02-33-2016**, presentado por miguel Angel Hernández Laguna se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la Tesis: Dr. Luis Alfonso Jáuregui Flores, con fecha 17/04/2017 para su impresión final.

RESUMEN

El índice neutrófilo/linfocito (INL), definido como el recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento de linfocitos, es un marcador efectivo de inflamación que se está usando cada vez más para evaluar resultados en pacientes quirúrgicos; su utilidad ha sido demostrada en pacientes críticos y algunas enfermedades neoplásicas.

El INL, se puede calcular de los exámenes preoperatorios de rutina, tiene una sensibilidad y especificidad razonable y su uso no requiere recursos adicionales. Sin embargo, el efecto independiente de la neutrofilia y la linfopenia y sus resultados aún está por determinarse.

Varios factores podrían resultar en una respuesta inflamatoria sistémica preoperatoria, incluyendo infección clínicamente evidente, condiciones crónicas que determinen inflamación, así como cirugía de urgencia.¹⁰

Se ha observado que un INL elevado se asocia a complicaciones postoperatorias y peor sobrevida global y libre de enfermedad.

OBJETIVO: Estudiar la relación entre el índice neutrófilos/linfocitos en pacientes quirúrgicos con alto riesgo cardiovascular antes y después de la cirugía con respecto a la mortalidad.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio clínico epidemiológico retrospectivo, donde se revisaron 73 expediente de pacientes con alto riesgo cardiovascular sometidos a procedimientos quirúrgicos durante el año 2016 en el Hospital General Manuel Gea González. Se calculó el índice neutrófilo/linfocito pre y posquirúrgico y se analizó su relación con la mortalidad de estos pacientes.

RESULTADOS: Ningún paciente con alto riesgo cardiovascular sometido a cirugía en el 2016 reportó mortalidad perioperatoria, por lo que no se pudo analizar la relación con el índice en estudio. Con respecto a la morbilidad no se encontró relación estadísticamente significativa entre en índice pre y posoperatorio y la morbilidad, con una $p > 0.05$.

CONCLUSION: En este estudio no se pudo corroborar la relación del índice neutrófilo/linfocito con la mortalidad en la población estudiada, por lo tanto no se puede generalizar aún el uso del índice.

SUMMARY

The neutrophil / lymphocyte index (NLI), defined as the absolute neutrophil count divided by lymphocyte count, is an effective marker of inflammation that is increasingly being used to evaluate outcomes in surgical patients; Its usefulness has been demonstrated in critical patients and some neoplastic diseases. The NLI can be calculated from routine preoperative exams, it has a reasonable sensitivity and specificity and its use does not require additional resources. However, the independent effect of neutrophilia and lymphopenia and its outcome remains to be determined. Several factors could result in a preoperative systemic inflammatory response, including clinically evident infection, chronic conditions that determine inflammation, as well as emergency surgery. It has been observed that elevated NLI is associated with postoperative complications and worse global and disease-free survival.

OBJECTIVE: To study the relationship between the neutrophil / lymphocyte index in surgical patients with high cardiovascular risk before and after surgery with respect to mortality

MATERIAL AND METHODS: A retrospective clinical epidemiological study was carried out, where 73 patients with high cardiovascular risk undergoing surgical procedures were reviewed during the year 2016 at General Hospital Manuel Gea González. The pre and post-surgical neutrophil / lymphocyte index was calculated and their relationship with the mortality of these patients was analyzed.

RESULTS: No patient with a high cardiovascular risk who underwent surgery in 2016 reported perioperative mortality, so the relationship with the index under study could not be analyzed. With respect to morbidity, no statistically significant relationship was found between pre and postoperative index and morbidity, with a $p > 0.05$.

CONCLUSION: In this study, it was not possible to corroborate the relation of the neutrophil / lymphocyte index with mortality in the studied population, therefore it is not possible to generalize the use of the index.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de enfermedad cardiovascular aumenta con la edad, y se estima que el número de personas mayores de 65 años en los Estados Unidos aumentará de 25% a 35% en los próximos 30 años. Coincidentemente, este es el mismo grupo de edad en el que se realiza el mayor número de procedimientos quirúrgicos. Por lo tanto, es concebible que el número de procedimientos quirúrgicos no cardíacos realizados en personas de edad mayor aumentará del actual 6 millones a casi 12 millones por año, y casi una cuarta parte de ellos (principalmente procedimientos intrabdominal, torácico, vascular, urológico y ortopédico) se han asociado con una morbilidad y mortalidad perioperatoria cardiovascular significativa⁹.

Se debe tener en cuenta que la evaluación perioperatoria puede ser la oportunidad ideal para llevar a cabo el tratamiento a largo plazo de un paciente con enfermedad cardíaca significativa o riesgo de tal enfermedad.²

Se debe evaluar el sistema cardiovascular en el marco de la salud general del paciente. Condiciones asociadas con frecuencia aumentan el riesgo de la anestesia y pueden complicar el manejo cardíaco.

El índice neutrófilo/linfocito (INL), definido como el recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento de linfocitos, es un marcador efectivo de inflamación que se está usando cada vez más para evaluar resultados en pacientes quirúrgicos; su utilidad ha sido demostrada en pacientes críticos y algunas enfermedades neoplásicas⁸.

El INL, se puede calcular de los exámenes preoperatorios de rutina, tiene una sensibilidad y especificidad razonable y su uso no requiere recursos adicionales. Sin embargo, el efecto independiente de la neutrofilia y la linfopenia y sus resultados aún está por determinarse.⁴

Varios factores podrían resultar en una respuesta inflamatoria sistémica preoperatoria, incluyendo infección clínicamente evidente, condiciones crónicas que determinen inflamación, así como cirugía de urgencia.¹⁰

Se ha observado que un INL elevado se asocia a complicaciones postoperatorias y peor sobrevida global y libre de enfermedad.

Las enfermedades cardiovasculares pueden manifestarse de muchas formas: presión arterial alta, enfermedad arterial coronaria, enfermedad valvular, accidente cerebrovascular y arritmias. Según la Organización Mundial de la Salud, las enfermedades cardiovasculares causan el fallecimiento de más de 17 millones de personas en el mundo cada año y es responsable de la mitad de las muertes que ocurren en los Estados Unidos.¹¹

En 2007 AHA/ACC publicaron una actualización a las guías de práctica clínica para valoración de riesgo cardiovascular para cirugía no cardíaca, donde se realiza la estratificación de riesgo mediante tipo de cirugía o factores propios del paciente. Son estos criterios los que se tomaran para la estratificación del riesgo cardiovascular en el presente estudio¹⁴.

La revisión sistemática con meta-análisis realizada por Wang y cols. 2015, muestra que el índice INL es un predictor de los eventos cardiovasculares y de todas las causas de mortalidad¹.

El objetivo fue evaluar el INL como predictor independiente para mortalidad de cualquier causa o eventos cardiovasculares en pacientes que fueron a angiografía o revascularización cardíaca.

Se incluyeron 10 estudios de cohorte de 7 países; 8 estudios incluidos en el meta-análisis reportaron un efecto global de 2.33 veces de riesgo de mortalidad por diferentes causas (IC95%= 1.88 a 2.88); por otro lado, 5 estudios contribuyeron a observar un efecto global de 1.89 veces de presentar eventos cardiovasculares (IC95% = 1.42-2.52), al contrastar las categorías alta y baja del INL¹.

Al realizar el análisis solo con pacientes de coronariografía percutánea se encontró 2.97 veces de riesgo de presentar eventos cardiovasculares (IC95%= 2.05 a 4.31).

Este meta-análisis evidencia que el INL es un predictor de mortalidad de cualquier causa y de eventos adversos mayores cardiovasculares en pacientes que van a angiografía o a revascularización cardíaca.¹

En el análisis de subgrupos se encontraron que la elevación de INL se asociaba a mayor riesgo de mortalidad en pacientes con IAM con elevación del ST, en pacientes con seguimiento a corto plazo (menos de 3 años) y en población asiática. Estos factores pueden contribuir a una asociación más fuerte entre el INL y mortalidad.

Así mismo el autor menciona una atenuación de la asociación al realizar el análisis estadístico ajustando edad, diabetes y tabaquismo, lo cual sugiere que estos pueden ser factores confusores o mediadores de la asociación.¹

Se puede considerar un estudio con alto rigor científico, ya que incluye estudios de cohorte; a su vez, entre las limitaciones observadas es la variabilidad introducida por los diferentes niveles de INL en los estudios incluídos; así mismo, se observó heterogeneidad tanto en el meta-análisis para todas las causas de mortalidad y para los eventos cardiovasculares.

Muchos estudios observacionales han presentado la cuenta de glóbulos blancos (CMB) como un predictor de enfermedad arterial coronaria (infarto agudo de miocardio), evento vascular cerebral, mortalidad y morbilidad cardiovascular, y se ha relacionado con varios factores de riesgo coronario. En 2011 Bhutta y colaboradores realizaron un estudio con 1021 pacientes para cirugía vascular mayor electiva, donde estudiaron los factores asociados a mortalidad a dos años, encontraron una mortalidad de 11.2% y relacionaron de manera independiente el INL >5 preoperatorio (OR 2.11, $p=0.003$), otros factores relacionados a la mortalidad fueron anemia, elevación de creatinina y edad avanzada.³

El índice neutrófilo/linfocito (INL) es un indicador barato y fácilmente disponible, que refleja la gravedad y la extensión de la inflamación sistémica. INL ha demostrado ser un predictor independiente de mortalidad a corto plazo en pacientes con síndrome coronario agudo. Además, la relación entre la elevación del INL y el aumento en mortalidad y morbilidad en pacientes con isquemia crítica se ha demostrado en estudios recientes. Erturk y colaboradores en 2014 publicaron un estudio retrospectivo de 593 pacientes con diagnóstico de enfermedad arterial oclusiva periférica sintomática tomando como punto de cohorte INL > 3.0, se hizo un seguimiento de 20 meses en promedio. Ocurrieron 75 muertes (14.8%), de los cuales el 23.6% se encontró en el grupo de INL >3.0 ($p<0.001$), aun después de ajustar los valores de los factores de riesgo los predictores independientes de mortalidad cardiovascular fueron INL >3.0 y la edad avanzada ($p=0.004$) para ambos⁷.

Los predictores independientes de mortalidad cardiovascular, incluyen la edad, el género, la hipertensión, el tabaquismo, hiperlipidemia, diabetes mellitus, enfermedad arterial coronaria, insuficiencia renal. Un INL > 3 y la edad fueron encontrados como predictores independientes de mortalidad cardiovascular después del ajuste de otros factores de riesgo como la insuficiencia renal que había sido encontrado como predictores significativos de la mortalidad.¹²

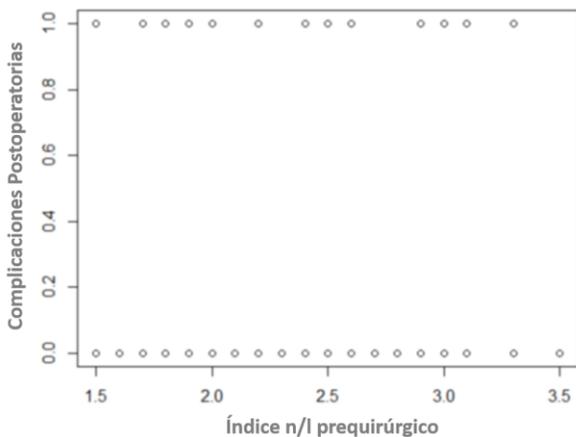
Las principales conclusiones de este estudio fueron las siguientes: los pacientes con alto INL eran mayores y tenían mayor prevalencia de isquemia crítica en comparación con los que presentaban bajo INL; un alto INL se asoció con un aumento de la mortalidad cardiovascular; la edad avanzada y un alto INL fueron los predictores independientes de mortalidad cardiovascular a largo plazo.

MATERIAL Y METODO

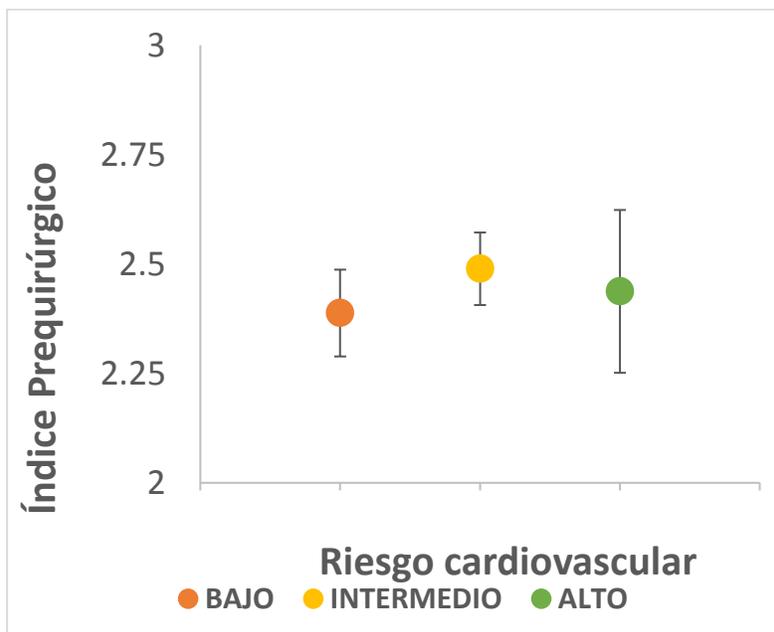
Se realizó un estudio clínico epidemiológico retrospectivo, donde se revisaron 73 expedientes de pacientes con alto riesgo cardiovascular sometidos a procedimientos quirúrgicos durante el año 2016 en el Hospital General Manuel Gea González. Se calculó el índice neutrófilo/linfocito pre y posquirúrgico y se analizó su relación con la mortalidad de estos pacientes.

RESULTADOS

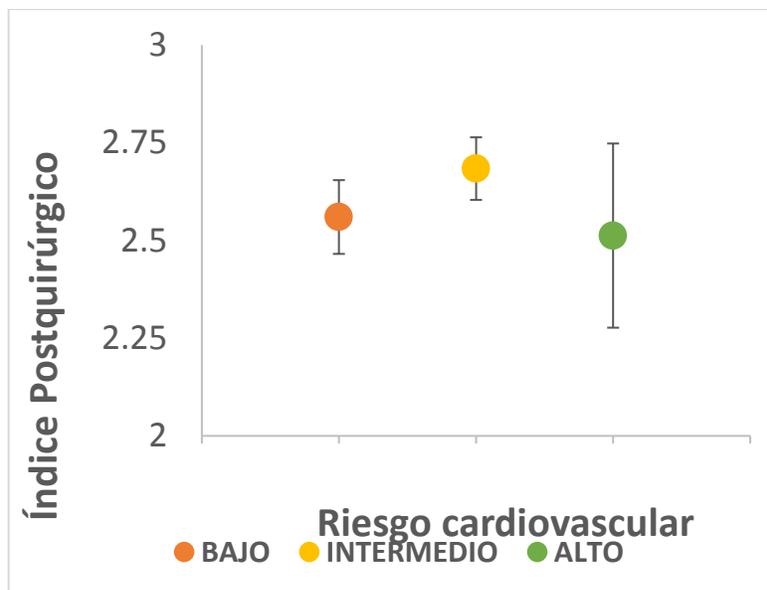
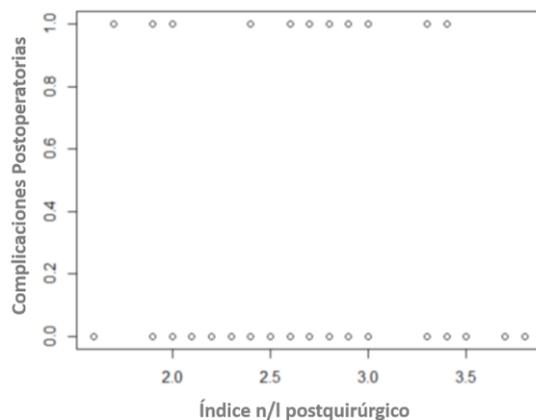
En este estudio se encontró que el índice neutrófilo/linfocito (INL) prequirúrgico no mantiene relación con las complicaciones postoperatorias, ya que del 100% de los pacientes estudiados el 80% presentó INL elevado, de ellos, solo el 2% presentó complicaciones postoperatorias



De igual forma, no se evidenció relación del INL prequirúrgico con el riesgo cardiovascular, encontrando que el 100% de los pacientes evaluados, el 34.2% tuvo un riesgo cardiovascular bajo, 56.1% riesgo cardiovascular moderado y el 10.9% riesgo cardiovascular elevado, los 3 grupos mostraron un INL entre 2.3 y 2.5.



En cuanto el INL postquirúrgico, tampoco se encontró relación con la probabilidad de presentar complicaciones postoperatorias. Así como, no se encontró relación entre el INL postquirúrgico y el riesgo cardiovascular bajo, moderado o elevado, ya que el 100% de los pacientes obtuvo un INL 2.5 Y 2.75.



DISCUSIÓN

El índice neutrófilo/linfocito es un marcador relativamente nuevo, el cual, ha incrementado su uso como predictor de morbilidad y mortalidad perioperatoria, ya que es fácil y barato de calcular al poderlo obtener con los estudios preoperatorios solicitados para todo tipo de cirugía, tanto de urgencia como electiva.

Lo anterior contrasta con la literatura consultada, donde Erturk y colaboradores resaltan la relación que existe entre la elevación del índice neutrófilo/linfocito > 3 con la morbilidad cardiovascular, incluso tomándolo como predictor independiente de mortalidad junto con la edad, otros factores de riesgo que documentaron fueron la hipertensión, el tabaquismo, hiperlipidemia, diabetes mellitus, enfermedad arterial coronaria, insuficiencia renal.

Bhutta estudió para cirugía vascular mayor electiva, los factores asociados a mortalidad a dos años, encontraron una mortalidad de 11.2% y lo relacionaron de manera independiente el Índice Neutrófilo /Linfocito >5 preoperatorio, otros factores relacionados a la mortalidad fueron anemia, elevación de creatinina y edad avanzada.

Dentro de nuestro estudio, los índices de neutrófilos/linfocitos que se encontraron no fueron superiores a 3 en su gran mayoría. Probablemente, la falta de asociación entre el índice y la mortalidad de nuestra población se deba justamente a ello, ya que ninguno de nuestros pacientes falleció a pesar de presentar, muchos de ellos, riesgo cardiovascular elevado. Por otro lado, tampoco se manifestó relación alguna entre el índice y la probabilidad de presentar complicaciones postquirúrgicas por la misma razón, aun después de cirugías consideradas de alto riesgo y pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, se presentó una incidencia de complicaciones postquirúrgicas baja. Es de considerar, la falta de índices superiores a los que han sido establecidos como valores de corte en la bibliografía dentro de la población de estudio, es probable que se requiera una de un valor de corte inferior a lo anteriormente señalado para poblaciones latinas.

CONCLUSIONES

El índice neutrófilo /linfocito no mostró relación con la mortalidad en nuestro estudio, ya que no se documentó ninguna muerte dentro de nuestra población. De igual manera, en cuestión de la probabilidad de presentar complicaciones postoperatorias, no se logró establecer relación alguna, tanto con el índice neutrófilo/linfocito pre y postquirúrgico. Lo anterior, nos hace pensar que hacen falta más estudios para poder establecer una relación directa entre éstos parámetros y establecer su uso de manera cotidiana como un marcador de morbilidad y mortalidad perioperatoria.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco infinitamente mis padres, Miguel Angel, quien me ha apoyado desde el cielo los últimos 4 años, a mi madre Guadalupe quien siempre ha sido el mayor apoyo para mi. A Karina, mi hermana quien ha sido una guía e inspiración. Quiero agradecer a Ximena, mi compañera de vida que me ha dado mis mayores alegrías y el mayor motivo para seguir adelante y superarme todos los días, Santiago, nuestro hijo quien apenas ha cumplido sus primeros 3 meses de vida.

Mis compañeros de residencia, Adriana, Angélica, Daniela, Gabriela, Nimbe, Paul y Octavio quienes se han convertido en una pequeña familia con los que contaré con su apoyo toda la vida.

A mis maestros quienes aportaron durante estos años todos sus conocimientos y experiencias a mi crecimiento académico, principalmente al Dr. Jáuregui quien su dedicación a la docencia es única y siempre nos ha impulsado a ser mejores.

Finalmente quiero agradecer a esta gran institución, al Hospital General Dr. Manuel Gea González, quien me dio la oportunidad de realizar mi especialidad médica y desarrollarme como médico y ser humano, en donde encontré nuevos hermanos y amistades de por vida. Gracias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang X, Zhang G, Jiang X, Xhu 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* 234 (2014) 206-213.
2. Nuñez J, Nuñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segments elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;101:747-752.
3. Bhutta H, Agha R, Wong J, Tang TY, Wilson YG, Walsh SR. Neutrophil–Lymphocyte Ratio Predicts Medium-Term Survival Following Elective Major Vascular Surgery: A Cross-Sectional Study. *Vascular and Endovascular Surgery* 45(3) 227-231
4. Ping TT, Arekapudi A, Metha J, Prasad A, Venkatraghavan L. Neutrophil–lymphocyte ratio as predictor of mortality and morbidity in cardiovascular surgery: a systematic review. *ANZ J Surg* 85 (2015) 414–419
5. Ghaffari S, Nadiri M, Pourafkari L, Sepehrvand N, Movasagpoor A, Rahmatvand N, et al. The Predictive Value of Total Neutrophil Count and Neutrophil/ Lymphocyte Ratio in Predicting In-hospital Mortality and Complications after STEMI. *J CardiovascThorac Res*, 2014, 6(1), 35-41
6. Hartaigh B, Bosch J, Thomas N, Lord JM, Pilz S, Loerbroks A, et al. Which leukocyte subsets predict cardiovascular mortality? From the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study. *Atherosclerosis* 224 (2012) 161e169
7. Erturk M, Cakmak HA, Surgit O, Celik O, Aksu HU, Akgul O et al. The predictive value of elevated neutrophil to lymphocyte ratio for long-term cardiovascular mortality in peripheral arterial occlusive disease. *Journal of Cardiology* 64 (2014) 371–376
8. Devereaux J, Goldman L, Cook DJ, Gilbert K, Leslie K, Guyatt GH. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ* 2005;173(6):627-34
9. Belen E, Sungur A, Sungur MA, Erdogan G. Increased Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients With Resistant Hypertension. *J Clin Hypertens*

(Greenwich). 2015;17:532–537

10. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, Torbey E, Lacossiere 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;106:470–476
11. Azab B, Chainani V, Shah N and McGinn JT. Neutrophil–Lymphocyte Ratio as a Predictor of Major Adverse Cardiac Events Among Diabetic Population: A 4-Year Follow-Up Study. *Angiology* 2012 64(6) 456-465
12. Yalcinkaya E, Yuksel UC, Celik M, Kabul HK, Barcin C, Gokoglan Y², et al. Relationship between Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio and Electrocardiographic Ischemia Grade in STEMI. *Arq Bras Cardiol.* 2015; 104(2):112-119
13. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, and Bhatt, DL. Usefulness of an Elevated Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Predicting Long-Term Mortality After Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2006; 97:993–996
14. Fleisher LA, Beckman, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery. *JACC* Vol. 50, No. 17, 2007 October 23, 2007
15. Ley General de Salud. Texto Vigente: Últimas reformas publicadas DOF 04-06-2015. [Consultado 2015 septiembre 28]. Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142_040615.pdf
16. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. [Consultado 2015 septiembre 28]. Disponible en: http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/normatividad/normatinacional/10_NAL_Reglamento_de_Investigacion.pdf
17. Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial. Principios Éticos para la Investigaciones médicas en seres humanos. [Consultado 2015 septiembre 28]. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policias/b3/>.
18. NOM-006-SSA3-2011, para la práctica de la anestesiología. [Consultado 2015 octubre 23]. Disponible en: <http://www.comexan.org.mx/images/NOM-006-SSA3-2011.pdf>