



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ"

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA

TITULO:

**RECuento LEUCOCITARIO COMO PREDICTOR DE ENFERMEDAD
CORONARIA TRIVASCULAR EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA
ISQUÉMICA CRÓNICA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA**

P R E S E N T A:
DR. WILMAN ANIBAL DE LEÓN LÓPEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA:
DR. JUAN VERDEJO PARIS

DIRECTOR DE TESIS:
DR. ARTURO ABUNDES VELASCO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MEXICO, JULIO 2018



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.

TESIS

**“RECUENTO LEUCOCITARIO COMO PREDICTOR DE ENFERMEDAD
CORONARIA TRIVASCULAR EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA
ISQUÉMICA CRÓNICA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA”.**

Director de Enseñanza

Dr. Juan Verdejo Paris

Tutor de Tesis

Dr. Arturo Abundes Velasco

Tesista

Dr. Wilman Aníbal de León López

ÍNDICE

| | | |
|-------|----------------------------|-------|
| I. | ANTECEDENTES | 4-16 |
| II. | PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 17 |
| III. | JUSTIFICACIÓN | 18 |
| IV. | OBJETIVOS | 19 |
| V. | HIPÓTESIS | 19 |
| VI. | MATERIAL Y MÉTODOS | 20 |
| | a. TIPO DE ESTUDIO | 20 |
| | b. POBLACIÓN ESTUDIADA | 20 |
| | c. MÉTODOS | 20 |
| | d. CRITERIOS DE INCLUSIÓN | 21 |
| | e. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN | 22 |
| | f. ANÁLISIS ESTADÍSTICO | 22-23 |
| VII. | RESULTADOS | 24-31 |
| VIII. | DISCUSIÓN | 32-36 |
| IX. | CONCLUSIÓN | 37 |
| X. | REFERENCIAS | 38-40 |

I. ANTECEDENTES

La enfermedad arterial coronaria (CAD, por sus siglas en inglés) es la principal causa de muerte alrededor del mundo y permanece como la principal causa de muerte y discapacidad en Estados Unidos ^{1, 2, 3, 4}. Cada año cerca de 785,000 americanos tendrán un primer infarto de miocardio, 470,000 sufrirán un evento recurrente y 195,000 sufrirán un evento silente. Se ha estimado que a los 70 años, uno de cada tres hombres y una de cada 4 mujeres sufrirán de CAD. El score de riesgo de Framingham identifica los factores de riesgo tradicionales para CAD como son edad, sexo, hipertensión, diabetes mellitus 2, dislipidemia y tabaquismo, sin embargo cerca de la mitad de los pacientes con CAD no presentan estos factores ⁴. Dado el impacto de los eventos cardiovasculares en la mortalidad de los pacientes con CAD, es importante la estratificación de riesgo para eventos futuros que puedan dar información valiosa que permita realizar una intervención temprana ^{1, 2, 3}; así como también es necesario contar con herramientas no invasivas que puedan predecir la extensión de la enfermedad coronaria (uni o multivaso) y sus resultados clínicos a largo plazo que contribuyan en la decisión del manejo intervencionista más adecuado, permitiendo que estas se puedan equiparar con las herramientas que se utilizan en la actualidad para este fin, tales como el SYNTAX score, el cual define las lesiones angiográficas significativas cuando se presenta una estenosis mayor al 50% del diámetro del vaso o >1.5 mm y que ha mostrado ser capaz de ayudar en la toma de decisión del manejo de revascularización que el paciente amerita, prediciendo la mortalidad y morbilidad de los mismos a corto y largo plazo, sin tomar en cuenta el grado de afección de la enfermedad ^{5, 6}.

La función endotelial juega un papel preponderante en la fisiopatología y pronóstico de enfermedades cardiovasculares, incluyendo la aterosclerosis, ya que se ha reportado disfunción endotelial vascular en pacientes de alto riesgo desde sus fases tempranas de la

aterosclerosis hasta el ateroma avanzado, lo que resulta en CAD obstructiva y eventos cardiovasculares ². Una de las formas más insidiosas de enfermedad cardíaca coronaria es secundaria a aterosclerosis, la cual es de interés por la participación de marcadores inflamatorios. Esta inflamación es caracterizada por reclutamiento temprano de leucocitos y es reconocida por estar cercanamente asociada a disfunción endotelial vascular y aterosclerosis ^{2, 7}. Debido a este proceso inflamatorio, se han utilizado biomarcadores en mayor medida para identificar pacientes de alto riesgo que requieren intervención con medidas preventivas. Los biomarcadores inflamatorios más importantes incluyen citoquinas, moléculas de adhesión, reactantes de fase aguda, cuenta de leucocitos y parámetros plaquetarios ^{8, 9, 10, 11}. Además de estos biomarcadores mencionados, algunos estudios reportan nuevos biomarcadores de mayor valor en el riesgo cardiovascular, estos son componentes combinados de los leucocitos y de las células sanguíneas, tales como el ratio de cuenta total de leucocitos/volumen plaquetario medio (WMR) y el ratio de plaquetas/linfocitos (PLR), los cuales deben ser considerados en estudios futuros ³.

Estudios epidemiológicos previos han reportado que el incremento de la cuenta leucocitaria es un factor de riesgo fuerte e independiente de progresión de la aterosclerosis y de eventos cardiovasculares, así como también se ha descrito la asociación entre la cuenta de subtipos de leucocitos y la función vascular endotelial en pacientes con CAD, sin embargo los resultados aún son materia de debate ^{2, 7, 12, 13}. La leucocitosis también ha sido implicada como predictor de mortalidad a los 30 días y 1 año ^{13, 14}, demostrándose en un estudio, que la mortalidad postinfarto a los 30 días (5.9% vs 3.1%, $p=0.048$) y a 1 año (9.2 vs 5.1%, $p=0.022$) fue más alta cuando la cuenta leucocitaria total era mayor a 10,000/ μL , siendo considerada como predictor independiente de mortalidad a 1 año (HR 1.086, IC 95% 1.034-1.140, $p=0.001$) ¹⁴.

- *Mecanismo de daño en inflamación y aterosclerosis, posibles mecanismos de acción de leucocitos en enfermedad coronaria*

La correlación de la cuenta leucocitaria en enfermedad coronaria es consistente con el concepto actual que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria. Aunque los mecanismos de actividad de los monocitos durante la aterosclerosis están aún siendo investigados, se ha mostrado que el flujo de colesterol defectuoso incrementa la proliferación de las células madre hematopoyéticas y finalmente estimula el contenido de macrófagos inflamatorios contenidos en la placa aterosclerótica ¹⁵. De acuerdo a este concepto, los monocitos son reclutados de la sangre periférica a la pared vascular después de daño endotelial. Estos monocitos son diferenciados en macrófagos que fagocitan lípidos y secretan enzimas metaloproteinasas, como la elastasa y la colagenasa dentro de la lesión aterosclerótica ^{1, 15}. Adicionalmente, los neutrófilos y los mastocitos secretan e inducen proteasas que se acumulan en la placa. Los monocitos reclutados se diferencian en macrófagos, los cuales ingieren lípidos convirtiéndose en células espumosas en la placa causando neovascularización extensa de la íntima y la adventicia ^{13, 15}. La placa aterosclerótica se hace más vulnerable a la ruptura, originando los eventos cardiovasculares. Cuando la placa se rompe es seguida por trombosis mural o coronaria oclusiva y vasoconstricción, por lo que los monocitos y macrófagos son cruciales en la reparación posterior a daño isquémico del miocardio, ya que aclaran las células muertas posterior al evento y producen citoquinas que facilitan la reparación tisular ¹⁵.

- *Cuenta total de leucocitos como factor de riesgo en sujetos sanos y enfermos*

La cuenta leucocitaria se ha relacionado a CAD desde 1920. Múltiples estudios prospectivos realizados en población libre de CAD ha mostrado una correlación positiva entre la leucocitosis y riesgo de enfermedad coronaria. Estudios retrospectivos también

han mostrado esta asociación ¹. En un estudio retrospectivo en una cohorte de estudio de 5 años mostraron que no solo la leucocitosis basal correlacionaba con el desarrollo de síndrome coronario agudo, sino que también la cuenta leucocitaria era más alta en pacientes con CAD o angina estable significativa ¹.

Fiedman et al reportó un estudio de casos y controles en el cual la cuenta leucocitaria total fue un predictor de infarto agudo de miocardio (IAM) subsecuente. Ellos examinaron 464 pacientes con un primer IAM y lo compararon con dos grupos controles, se parearon contra el primer grupo por edad, sexo y raza, mientras que con el otro grupo se parearon estos factores más los factores de riesgo tradicionales (niveles de colesterol, presión sistólica y diastólica, glucosa y estatus de tabaquismo). La media de leucocitos totales, medidos en promedio 16.8 meses antes del IAM, fue significativamente mayor en los pacientes ($p = <0.001$) que en los grupos controles. Se notó correlación entre la cuenta leucocitaria total y el estatus de tabaquismo. Kostis et al examinó la relación entre factores de riesgo coronario incluyendo la cuenta total de leucocitos y evidencia angiográfica de CAD en un estudio retrospectivo de 573 pacientes que fueron a cateterismo cardiaco. Se excluyeron a pacientes con evidencia de infección o IAM recientes (dentro de los 3 meses del estudio). La cuenta total de leucocitos correlacionó positivamente con la severidad angiográfica de la CAD y permaneció como un factor predictor independiente después de ajustar los efectos de la edad, sexo, colesterol sérico y niveles de triglicéridos ¹⁶.

En el estudio PARIS 1 (first Persantin-Aspirin Re-Infarction Study), la cuenta basal de los leucocitos fue asociada fuertemente con la recurrencia de eventos coronarios y mortalidad total 2 a 60 meses después del IAM, aún después del ajuste de otras variables como el tabaquismo. En el ensayo TACTIS-TIMI-18 en pacientes con

angina inestable o IAM sin elevación del ST, la cuenta alta de leucocitos fueron asociadas a pobre reperfusión, CAD más extensa y mayor mortalidad a 6 meses 1.

- *Cuenta diferencial de leucocitos y otros parámetros de la biometría hemática, como un factor de riesgo e indicador pronóstico en CAD*

Pese a que se ha establecido la relación entre la cuenta total de los leucocitos y la aterosclerosis, se debe reconocer que estos son una población de células heterogénea, por lo que estudios recientes se han enfocado a evaluar la utilidad predictiva de esta subpoblaciones.

En un estudio realizado por Yamamoto et al 2, se estudiaron pacientes con sospecha de CAD, a los cuales se les realizó angiografía coronaria y fueron catalogados que presentaban CAD de acuerdo a si presentaban una estenosis arterial coronaria aterosclerótica $\geq 75\%$ (diámetro de estenosis en los vasos $> 1.5\text{mm}$). También en base a la coronariografía, los pacientes con CAD se clasificaron como enfermedad de único vaso o enfermedad multivazo. Se incluyeron 389 pacientes y se les dio seguimiento de manera prospectiva hasta presentar el evento cardiovascular (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, angina pectoris inestable, accidente cerebrovascular no fatal, hospitalización por falla cardíaca descompensada o revascularización coronaria). Se excluyeron pacientes con falla cardíaca, bypass coronario, infección activa, malignidad y enfermedad renal crónica terminal. A los pacientes se les realizó el índice de hiperemia reactiva en la punta de los dedos/tonometría arterial periférica (RHI, por sus siglas en inglés) y se tomaron las muestras de sangre previo a la coronariografía; para evaluar la asociación entre la disfunción vascular endotelial y la cuenta leucocitaria. La edad media de los pacientes era de 70.1 ± 9.9 años, 66.6% eran masculinos. La hipertensión arterial, diabetes mellitus 2 (DM2), tabaquismo activo y dislipidemia

estuvieron presentes en el 88.4%, 50.6%, 12.3% y 91% de los pacientes (n=389), respectivamente. Los pacientes se clasificaron en enfermedad de único vaso n=149) y multivaso (n=240). La cuenta total de leucocitos y de neutrófilos tuvo tendencia a ser más alto en pacientes con enfermedad multivaso comparada con los de único vaso, sin embargo las diferencias no fueron estadísticamente significativas (5500 [4400-6400] vs 5700 [4700-6900], $p=0.06$, y 3256.2 [2553.6-4012.8] vs 3337.7 [2627.2-4253.4], $p=0.06$, respectivamente). La cuenta de monocitos, basófilos, linfocitos y eosinófilos no fue diferente entre los grupos de CAD de único vaso o multivaso. La prevalencia de DM2 y dislipidemia fueron significativamente más altos en CAD multivaso ($p=0.009$ y $p=0.02$ respectivamente). Durante el seguimiento de 586 ± 378 días, se presentaron 84 eventos cardiovasculares. Entre los que presentaron eventos cardiovasculares era más frecuente que presentaran edad mayor y fueran femenino ($p=0.02$ para ambos), mayor prevalencia de DM ($p=0.01$), mayores niveles de BNP ($p<0.001$). La cuenta de monocitos tendió a ser más alta en pacientes con CAD y evento cardiovascular que los pacientes con CAD que no presentaron evento cardiovascular (323.3 [253-393.6]/mm³ vs 354.2 [265.4-436.5]/mm³, $p=0.07$). La cuenta total de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, eosinófilos y basófilos no fue significativamente diferente entre pacientes con CAD con o sin evento cardiovascular. La curva de ROC (Receiver Operating Characteristics) para el valor de corte de la cuenta de monocitos en pacientes con CAD y la ocurrencia de un evento cardiovascular fue de 360/mm³ (área bajo la curva de 0.56, IC 95% de 0.49-0.63). La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la cuenta de monocitos para la ocurrencia de un evento cardiovascular futuro fue de 50%, 63.9%, 27.6% y 82.3%, respectivamente. El valor de corte de monocitos fue usado para estratificar a los pacientes con CAD en dos grupos, el de monocitos-Bajos (n=242) y monocitos-altos (n=147), aplicando análisis de Kaplan-Meier se mostró que el grupo de monocitos-altos tenían un mayor riesgo para un evento cardiovascular futuro que el

grupo de monocitos-bajos ($p= 0.047$, por prueba de Log Rank). Análisis de riesgos proporcionales multivariado de cox identificaron que una cuenta alta de monocitos fue un predictor significativo e independiente para eventos cardiovasculares futuros en pacientes con CAD (HR: 1.63, IC 95% 1.05-2.51, $p= 0.028$). La asociación entre disfunción endotelial vascular periférica y la cuenta leucocitaria se examinó en 355 pacientes con CAD. Se estratificaron en pacientes con ln-RHI (valores logarítmicos naturales transformados de RHI) bajo ($n= 176$) e ln-RHI alto ($n=179$) de acuerdo al valor medio del RHI (ln RHI: 0.57). La cuenta leucocitaria total, la cuenta de monocitos y neutrófilos fue significativamente más alta en pacientes con CAD con bajo ln-RHI comparados con el grupo de alto ln-RHI (5950 [4800-6925] vs 5400 [4350-6400], $p=0.007$, 341.7 [274.8-435.8] vs 308 [238.5-383.5], $p<0.001$ y 3373.5 [2775.6-4418.4] vs 3129.3 [2417.3-3936.2], $p=0.009$, respectivamente. La cuenta linfocitaria, de eosinófilos y basófilos no fue diferente entre ambos grupos de ln-RHI. El análisis univariado mostró una correlación positiva entre la cuenta leucocitaria y el índice de masa corporal (IMC), tabaquismo activo, ln-PCR de alta sensibilidad, pero con correlación negativa con la edad y ln-RHI. La cuenta ln-monocitos correlacionó positivamente con sexo masculino, IMC, tabaquismo activo y ln-PCR de alta sensibilidad, pero con correlación negativa con ln-RHI. Por lo que en este estudio se concluyó que en pacientes con CAD, el riesgo de eventos cardiovasculares fue más alto en pacientes con una cuenta alta de monocitos ($>360\text{mm}^3$), también se consideró que fue un factor predictor significativo e independiente de evento cardiovascular, además de encontrarse altos en pacientes con ln-RHI bajo, sugiriendo que una cuenta alta de monocitos puede contribuir al estado de aterosclerosis y eventos cardiovasculares en CAD.

En el estudio LURIC (Hartaigh et al) ¹⁷, se investigó la capacidad predictiva de los leucocitos y su diferencial con mortalidad cardiovascular. Se estudió a una población de 3316 pacientes, los cuales fueron referidos para coronariografía, se dio una media de seguimiento de 7.8 años. De estos pacientes, se reportó la muerte de 745 pacientes (22.5%), de los cuales 261 no fue por evento cardiovascular, mientras que 484 fue por evento cardiovascular. Los pacientes en el grupo de mortalidad por evento cardiovascular (CV) versus los pacientes que no presentaron eventos y los pacientes que habían presentado mortalidad no cardiovascular, tenían más edad ($p=0.001$), eran predominantemente masculinos ($p=0.003$), presentaban mayor prevalencia de DM2 ($p=0.001$) e hipertensión arterial sistémica ($p=0.001$). Se examinó de manera basal el valor predictivo de la cuenta total y diferencial de los leucocitos usando medidas de Kaplan Meier. Las pruebas de Log Rank revelaron asociación entre estos parámetros y la mortalidad cardiovascular. Los pacientes con el cuartil más alto de leucocitos totales, neutrófilos y monocitos tuvieron una supervivencia acumulativa menor, mientras que los pacientes en el cuartil más bajo de linfocitos tuvieron una supervivencia acumulativa menor ($p=0.001$). En análisis univariados se encontró que el riesgo de mortalidad CV incremento a mayores niveles de leucocitos, neutrófilos, monocitos, radio neutrófilos/linfocitos y radio monocitos/linfocitos, mientras que la mortalidad descendió con los linfocitos. Mayores análisis de los neutrófilos, monocitos y linfocitos revelo riesgo reducido de mortalidad CV en pacientes con poblaciones de linfocitos CD3, CD4 y CD 19, neutrófilos CD31 y un incremento con monocitos CD58. Sin embargo al introducir los factores de riesgo convencionales (severidad de enfermedad coronaria, historia familiar de enfermedades CV, falla cardiaca y terapia medica) se atenuó esta asociación. Después de remover a pacientes con procesos infecciosos activos, se encontró que la cuenta de neutrófilos (cuenta $>25\%$ o $>7.3 \times 10^3/\mu\text{L}$) y el radio neutrófilos/linfocitos se mantuvo como un predictor independiente de mortalidad CV

(Neutrófilos: HR 1.9 [IC 95% 1.39-2.6], $p=0.001$ y radio de neutrófilos/linfocitos HR 1.68 [IC 95% 1.24-2.27], $p=0.003$). Para un mejor entendimiento de la relación entre los neutrófilos y la mortalidad CV, se repitió el análisis en pacientes con enfermedad arterial coronaria estable ($n=2232$), sin embargo la asociación permaneció virtualmente idéntica (HR 1.93 [IC 95% 1.39-2.67], $p=0.001$). Concluyendo en este estudio que la cuenta de neutrófilos puede representar un marcador que mejore la predicción de riesgo de muerte CV.

En 2010 se llevó a cabo un estudio por Muhmmed et al ¹⁸, donde se investigó la habilidad predictiva al momento de la admisión de la razón neutrófilos/linfocitos (NLR) en el pronóstico y mortalidad en pacientes con síndrome coronario agudo (ACS), independiente de los factores de riesgo tradicionales. El estudio se llevó a cabo de manera prospectiva de junio de 2008 a mayo de 2009, incluyendo pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) con o sin elevación del ST y angina inestable. El punto primario fue la mortalidad a 30 días. Se incluyeron 300 pacientes, los cuales se dividieron en terciles bajo= 1.99 (1.35-2.76), intermedio= 2.5 (1.89-3.49) y alto= 6.03 (4.48-7.9), la edad media fue de 61 ± 9 años, 63% eran masculinos, 47% dislipidémicos, 45% hipertensos, 27% diabéticos y 7% fumadores. Se observó que en pacientes con NLR alto hubo un incremento de incidencia de IAM con elevación del ST, mayor prevalencia de diabetes mellitus, falla cardiaca, enfermedad renal crónica y una clase de Killip más pobre. Hubo 33 muertes totales; los pacientes con NLR alto mostraron la mortalidad más alta (19%) en comparación con el grupo de NLR medio (10%) y NLR bajo (4%), con una $p= <0.003$ por prueba de X². En la regresión lineal multivariada, el NLR fue encontrado como un factor predictor independiente de mortalidad, sin considerar la edad, género, clasificación de Killip, presión arterial sistólica, fracción de eyección del ventrículo izquierdo e intervención percutánea. Concluyendo que el NLR

al momento de la admisión es un claro factor predictor independiente de todas las causas de mortalidad en pacientes con síndrome coronario agudo.

En el estudio de Shah et al ¹⁹, se evaluó el ratio neutrófilo/linfocito (NLR) para predecir mortalidad por enfermedad cardíaca coronaria en el NHANES-III (National Health and Nutrition Examination Survey-III). Se llevó a cabo un estudio post hoc del NHANES-III que incluían a sujetos de 30-79 años libres de enfermedad cardíaca coronaria o sus equivalentes, tomando como punto primario la muerte por enfermedad cardíaca isquémica. El NLR se dividió en cuatro categorías: <1.5, 1.5-3, >3-4.5 y >4.5. Se incluyeron 7363 sujetos con una media de seguimiento de 14.1 años, dentro de los cuales hubo 231 (3.1%) muertes por enfermedad cardíaca coronaria, siendo en mayor número en el grupo con NLR >4.5 (11%) vs NLR <1.5 (2.4%) con $p=0.001$. El cociente de riesgo ajustado (HR) de NLR >4.5 fue de 2.68 (IC 95% 1.07-6.72, $p=0.035$). No hubo mejoría significativa al adicionar el NLR al modelo de Framingham risk score. Concluyendo que el NLR puede predecir de manera independiente la mortalidad por enfermedad cardíaca coronaria en una cohorte de población asintomática, por lo que se debe considerar un biomarcador de inflamación en enfermedad cardíaca coronaria.

El NLR también se evaluó como predictor de severidad de la CAD. Verdoia et al ²⁰ estudiaron a 3738 pacientes que fueron a angiografía coronaria electiva o urgente entre abril de 2007 y diciembre de 2013, dividiéndolos en cuartiles de NLR (<1.8, 1.8-2.49, 2.5-3.69, y >3.7). ellos encontraron que valores altos de NLR se asociaron a la edad ($P < .001$), dislipidemia ($P < .001$), falla renal ($P < .001$), tabaquismo ($P < 0.001$), intervención coronaria percutánea previa ($P < .001$) y presentación aguda del cuadro ($P < .001$). El NLR se relacionó directamente con la cuenta plaquetaria ($P < 0.001$), leucocitos, creatinina, glicemia ($P < 0.001$), ácido úrico ($P = 0.001$), y proteína C reactiva ($P < 0.001$). El NLR alto fue asociado a la extensión de la enfermedad coronaria

multivaso (afección multivaso en 40.9%, 45.6%, 45.9% y 51.4%, respectivamente para los cuartiles I, II, III y IV, con un valor de $P < 0.001$) y con la localización de la lesión ($P < 0.001$), reportando mayor afección de la arteria coronaria izquierda descendente anterior (48%, 53.4%, 52.8% y 57.9% %, respectivamente para los cuartiles I, II, III y IV, con un valor de $P < .001$), arteria coronaria circunfleja (36.7%, 40.1%, 39.4% y 44.9% respectivamente para los cuartiles I, II, III y IV, con un valor de $P < 0.01$) y arteria coronaria derecha (40%, 44.8%, 43.9% y 50.7% respectivamente para los cuartiles I, II, III y IV, con un valor de $P < 0.001$). También se relacionó al porcentaje de estenosis (estenosis del $85.2\% \pm 15.7$, $85.7\% \pm 15.7$, $85.7\% \pm 14.3$, $87.9\% \pm 13.9$, respectivamente para los cuartiles I, II, III y IV, con un valor de $P < 0.001$), la presencia de calcificación coronaria ($P < 0.001$), trombo intracoronario ($P < 0.001$), e inversamente con reestenosis del stent ($P < 0.001$). El NLR fue directamente relacionado a la prevalencia de CAD (73.1 vs 76.4 vs 75.6 vs 80.4, $P=0.001$; con una razón de momios (OR) IC 95% 1.12 [1.05-1.2], $P= 0.001$) y a la prevalencia de CAD severa (24.3% vs 27.3% vs 28.5% vs 33.6%, $P < 0.001$; con una razón de momios (OR) IC 95% 1.16 [1.08-1.23], $P < .001$). Se concluyó que en pacientes que van a coronariografía, el NLR está asociado independientemente con la prevalencia y severidad de la CAD.

Otro de los parámetros de la biometría hemática que han cobrado importancia recientemente por tener una función predictora como biomarcador de enfermedad cardiovascular, es el ancho de distribución eritrocitaria (RDW por sus siglas en inglés). En el estudio de Shah et al ⁴, se obtuvieron datos del estudio NHANES-III, incluyendo sujetos de 30-79 años, excluyendo a pacientes con anemia, enfermedad coronaria, diabetes mellitus, enfermedad vascular periférica y quienes no contaran con el RDW o con el score de riesgo de Framingham (FRS). Como punto primario fue la muerte por cardiopatía isquémica. Se analizaron un total de 7005 individuos, de los cuales 330

sujetos (4.7%) tuvieron RDW mayor a 14.5; estos eran más propensos a ser mayores, tener una prevalencia más alta de hipertensión, tabaquismo, índice de masa corporal y proteína C reactiva (0.67 vs 0.41, $p < 0.001$). Hubo 233 muertes por CAD, 206 (3.1%) ocurrieron en 6675 sujetos con RDW < 14.5 , comparado con 27 (8.2%) muertes en 330 sujetos con RDW > 14.5 , con un valor de p para la prueba de log Rank < 0.001 , especialmente después de 100 pacientes/mes de seguimiento. En análisis multivariados (de Cox) se demostró que un RDW alto fue un predictor significativo de muerte por CAD, con un cociente de riesgo (HR) de 2.02 (IC 95% 1.04-3.94, $p = 0.039$). Al agregar el RDW al modelo de Framingham Risk Score mostró mejoría significativa de la estadística-C (0.8784 vs 0.8751, $p = 0.032$) y un área bajo la curva (ROC, de 0.8565 vs 0.8544, $p = 0.05$). Hubo una reclasificación significativa del FRS con un índice de reclasificación neta (NRI) de 5.6% con una $p = 0.017$. El índice de discriminación absoluta integrada (IDI) fue de 0.004 ($p = 0.02$), con un IDI relativo de 10.4%. En base a los resultados previos, se concluyó que el RDW es un biomarcador promisorio, el cual mejora la predicción de mortalidad cardiovascular por encima de los factores de riesgo tradicional.

A pesar de la creciente literatura acerca de la relación entre los subtipos de leucocitos y las enfermedades cardiovasculares, permanece sin esclarecerse si estos resultados pueden traspolarse a nuestra población, además que no se ha determinado si los leucocitos contribuyen a la enfermedad cardíaca o son biomarcadores de riesgo de eventos cardiovasculares, ya que el beneficio de las terapias antiinflamatorias en este tipo de enfermedades no es claro. Por lo que proponemos realizar este estudio con el objetivo de investigar la asociación de la cuenta total de leucocitos, los subtipos y medidas de la biometría hemática (leucocitos, neutrófilos, monocitos, radio neutrófilos/linfocitos, radio monocitos/linfocitos, RDW o ancho de distribución

eritrocitaria) con enfermedad arterial coronaria en pacientes de la consulta externa de nuestro instituto y la utilidad de estos parámetros como pronóstico de afección multivaso.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La cardiopatía isquémica es actualmente un problema de salud pública y representa la principal causa de muerte a nivel mundial. Algunos de los auxiliares para estimar el pronóstico en relación a mortalidad son la escala de GRACE, TIMI, Killip-Kimball, leucocitosis, troponina, glucemia, pro-BNP entre otras; a corto o largo plazo, excepto los niveles de glucosa al ingreso que además de asocian a resultado angiográficos como el fenómeno de no reflujo.

Todos estos marcadores tienen mayor o menor valor predictivo de efectos adversos clínicos. Consideramos necesario conocer factores a base de la realización de la biometría hemática que puedan ser auxiliares a tomarse en cuenta en quienes puedan tener sospecha clínica de enfermedad coronaria trivascular.

III. JUSTIFICACIÓN

La inflamación desempeña un papel protagonista en la fisiopatología de la aterosclerosis. La determinación de leucocitos circulantes de sangre periférica es un método barato y sencillo, de disponibilidad generalizada, que permite evaluar la presencia de inflamación. Entre los diversos parámetros leucocitarios, el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos (índice neutrófilo/linfocito) se asocia de forma significativa a los niveles de citocinas proinflamatorias y con el desarrollo y progresión de las enfermedades cardiovasculares. Este parámetro ha demostrado ser un marcador inflamatorio con alto poder predictivo de mortalidad en el infarto agudo de miocardio o severidad de enfermedad coronaria. Sin embargo, la información actual resalta estas variables en el contexto del síndrome coronario agudo, pero el factor predictivo de la diferencial de la biometría hemática no se conoce, por lo que resulta adecuado y necesario la realización del presente estudio enfocado a conocer si la diferencial de la biometría hemática pueda predecir la enfermedad coronaria trivascular.

IV. OBJETIVOS

- a. Determinar la existencia de una relación entre el recuento leucocitario y la presencia de enfermedad coronaria trivascular en la población del servicio de Hemodinamia del Instituto Nacional de Cardiología.
- b. Objetivos secundarios:
 - Determinar la prevalencia de enfermedad coronaria trivascular en pacientes del servicio de Hemodinamia del Instituto Nacional de Cardiología durante 2016 y 2017.
 - Determinar la relación del conteo diferencial de la biometría hemática (linfocitos, basófilos y eosinófilos) con la presencia de enfermedad coronaria trivascular en pacientes del servicio de Hemodinamia del Instituto Nacional de Cardiología durante 2016 y 2017.
 - Determinar la relación de otros marcadores de inflamación (proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, colesterol LDL, plaquetas) con la presencia de enfermedad coronaria trivascular en pacientes del servicio de Hemodinamia del Instituto Nacional de Cardiología durante 2016 y 2017.

V. HIPÓTESIS

- a. Ho: El recuento leucocitario no será un predictor de enfermedad coronaria trivascular
- b. Ha: El recuento leucocitario será un predictor de enfermedad coronaria trivascular.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

a. TIPO DE ESTUDIO

- i.** Se realizó un estudio transversal, retrospectivo, observacional, longitudinal, descriptivo, analítico, en donde la información fue obtenida de los expedientes clínicos a base de datos del servicio de Hemodinamia del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, en los pacientes que fueron admitidos con el diagnóstico de cardiopatía isquémica crónica durante el periodo del 1 de enero de 2016 al 1 de enero de 2017.

b. POBLACIÓN ESTUDIADA

- i.** Pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica crónica y enfermedad coronaria trivascular del servicio de Hemodinamia del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

c. MÉTODOS

- i.** Se revisaron 1500 expedientes, de los cuales 134 pacientes que acudieron a consulta externa con diagnóstico de enfermedad coronaria estable. Por lo anterior fueron llevados a la realización de coronariografía diagnóstica para posteriormente determinar la necesidad, dependiendo del grado de obstrucción coronaria, de angioplastia coronaria con colocación de stent (medicado o no medicado). Previo a la realización del procedimiento angiográfico, fueron evaluados

en Consulta Externa para descartar contraindicaciones y se les realizó una historia clínica en donde se capturaron los siguientes datos: Edad, género, comorbilidades (Diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica y antecedente de tabaquismo). Posteriormente se les realizó estudios paraclínicos, tales como: biometría hemática con cuantificación diferencial de las líneas hematológicas, creatinina sérica, nitrógeno ureico en suero, colesterol total en suero, LDL, triglicéridos, HDL y proteína C reactiva. En los procedimientos angiográficos se cuantificó el porcentaje de obstrucción de las lesiones coronarias por medio de cardiólogos intervencionistas experimentados. En caso de encontrarse con enfermedad coronaria trivascular o enfermedad del tronco de la coronaria izquierda se realizó la cuantificación del SYNTAX score por medio de los lineamientos previamente establecidos (Kappetein AP, et al. 2006)

d. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes de ambos sexos con edad entre 18 - 80 años.
- Paciente con diagnóstico en angina crónica estable en consulta externa del Instituto Nacional de Cardiología
- Paciente a quien se le fuera a realizar coronariografía diagnóstica para confirmar/descartar enfermedad coronaria

- Disponibilidad de la coronariografía, informe de la misma y datos del paciente estudiado

e. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Realización de coronariografía por razón distinta a enfermedad coronaria
- Realización de coronariografía/angioplastia a paciente con enfermedad coronaria ya conocida
- Realización de cateterismo derecho
- Patología valvular de cualquier tipo
- Antecedente de cirugía de revascularización coronaria
- Diagnóstico de infarto de miocardio previo
- Antecedente de cualquier patología hematológica

f. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Se analizaron los datos con el software estadístico STATA SE 12. Se corroboró la normalidad de las variables analizadas por medio de la prueba de Shapiro Wilk. Se decidió reportarlas como mediana y rangos intercuartiles si fueron no paramétricas y como media y desviación estándar si fueron paramétricas. Para todos los análisis se utilizó un valor de $p < 0.05$ para considerar la significancia estadística.
- Se realizó un análisis para valorar la diferencia de medias o medianas para la presencia de enfermedad coronaria trivascular y el recuento leucocitario, según correspondiera, por medio de la prueba de t de Student o U de Mann Whitney. Para

encontrar la correlación entre el recuento leucocitario, se utilizó la prueba de Pearson.

- iii. Se realizaron dos modelos de regresión logística para encontrar los factores determinantes de la enfermedad coronaria trivascular por medio de valoraciones con imputaciones múltiples y correlaciones simples por el método de Pearson para descartar colinearidad.

VII. RESULTADOS

Se analizaron un total de 134 pacientes, de los cuales encontramos que la mayoría fueron hombres con mediana de edad en 62 años. Las comorbilidades más frecuentemente encontradas fueron hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus, con una baja prevalencia de enfermedad renal crónica. Por otra parte cabe destacar que se encontró que el 40.6% fueron pacientes con enfermedad coronaria trivascular (Tabla 1).

En cuanto a los estudios paraclínicos, debemos mencionar que la mediana de creatinina se encontró dentro de parámetros normales, al igual que el nitrógeno ureico en suero. El perfil lipídico se encontró dentro de parámetros aceptables ya que el la mediana de LDL no rebasó los 100 mg/dL, el de triglicéridos fue menor a 150 mg/dL y el valor de HDL fue mayor a 35mg/dL. En cuanto a los valores de la biometría hemática, todos se encontraron dentro de rangos normales (Tabla 2).

La arteria más frecuentemente lesionada fue la descendente anterior, seguida de la coronaria derecha, mientras que el tronco de la coronaria izquierda menos afectado (Tabla 3). En las tablas 4 a 7 se muestran los porcentajes de lesiones por cada vaso estudiado, donde es de mencionar que el grado de obstrucción que más frecuentemente se encontró en el tronco de la coronaria izquierda fue del 50% (n=5) aunque hubieron 3 pacientes con lesiones del 80% en dicha arteria.

En el análisis de medianas para el recuento leucocitario se encontraron diferencias entre los pacientes que tuvieron enfermedad coronaria trivascular y

los que no la tuvieron, sin embargo no existió significancia estadística ($p=0.22$) (Tabla 8).

En la tabla 9 se muestra el modelo de regresión logística, en el cual se encontró que los determinantes de mayor peso en la presencia de enfermedad trivascular fueron: sexo, elevación de recuento leucocitario, elevación de recuento de Neutrófilos y nivel de LDL >100 mg/dl.

Tabla 1. Características demográficas en pacientes de la Consulta Externa del Instituto Nacional de Cardiología, 2018.

| Variable | n | Mediana (RIC) [Mín-máx] |
|---|----------|--------------------------------|
| Edad (años) | 134 | 62 (58-71) [43-82] |
| | n | Media (DE) [Mín-máx] |
| Talla (metros) | 134 | 162 (0.08) [1.38-1.82] |
| Peso (kg) | 134 | 71.37 (12.2)[39-119] |
| | n | % |
| Femenino | 29 | 21.64 |
| Masculino | 105 | 78.36 |
| Comorbilidades | n | % |
| Diabetes mellitus | 73 | 54.48 |
| Hipertensión arterial | 77 | 57.46 |
| Enfermedad renal crónica | 8 | 5.97 |
| Tabaquismo | 48 | 35.82 |
| Enfermedad coronaria trivascular | 54 | 40.6 |

RIC: rango intercuartil; DE: desviación estándar.

Tabla 2. Descripción de estudios paraclínicos en hospitales en los que se realizó cateterismo cardiaco en el Instituto Nacional de Cardiología, 2018.

| Variable | n | Mediana (RIC) [Mín-máx] |
|--|----------|--------------------------------|
| Creatinina (mg/dL) | 132 | 0.96 (0.82-1.11)[0.5-15.8] |
| Nitrógeno ureico en suero (mg/dL) | 132 | 17.4 (14.77-21.31)[7.31-106.4] |
| Colesterol total (mg/dL) | 129 | 132.1 (114-169.5)[72.3-315.9] |
| LDL (mg/dL) | 129 | 74 (58.4-98.9)[27.9-196.6] |
| Triglicéridos (mg/dL) | 129 | 134.7(103.7-203.9)[43-678.9] |
| Hemoglobina (g/L) | 134 | 14.85 (13.8-15.8)[7.7-20.5] |
| Hematocrito (%) | 134 | 44.6(41.9-47.5)[24.3-62.2] |
| Leucocitos (10³/μL) | 134 | 8.05 (6.8-9.1)[4-26.7] |
| Neutrófilos totales (10³/μL) | 134 | 4.6(3.8-5.8)[2.1-26.2] |
| Porcentaje de neutrófilos | 134 | 60.56(53.3-65.9)[40.4-98.1] |
| Linfocitos totales (10³/μL) | 134 | 2.1(1.7-2.7)[0.1-5.8] |
| Porcentaje de linfocitos | 134 | 27(22-32.8)[0.23-47.1] |
| Basófilos totales (10³/μL) | 134 | 0(0-0.1)[0-0.35] |
| Porcentaje de basófilos | 134 | 0.5(0.4-0.68)[0-2.5] |
| Eosinófilos totales (10³/μL) | 134 | 0.22(0.2-0.4)[0-5] |

| | | | |
|--------------------------------------|-----------|----------|-----------------------------|
| Porcentaje | de | 134 | 2.81(2.2-4.5)[0-14] |
| Eosinófilos | | | |
| Plaquetas (10³/μL) | | 133 | 215 (171-252)[112-647] |
| Proteína C reactiva | | 35 | 2.59(0.81-19.3)[0.06-234] |
| (mg/L) | | | |
| SYNTAX score | | 87 | 21(13-32)[13-42] |
| | | n | Media (DE) [Mín-máx] |
| HDL (mg/dL) | | 128 | 38.5 (8.62) [20.6-66.1] |

RIC: rango intercuartilar; DE: desviación estándar.

Tabla 3. Descripción de las lesiones coronarias significativas en pacientes del Instituto Nacional de Cardiología, 2018.

| Lesiones significativas | n | % |
|---|----------|----------|
| Descendente anterior | 88 | 66.16 |
| Circunfleja | 55 | 41.42 |
| Coronaria derecha | 63 | 47.37 |
| Tronco de la coronaria izquierda | 14 | 10.53 |

Tabla 4. Descripción de lesiones en la arteria descendente anterior en el Instituto Nacional de Cardiología, 2018.

| Porcentaje de lesión | n | % |
|-----------------------------|----------|----------|
| Sin lesiones | 24 | 18.05 |
| 30 | 4 | 3.01 |

| | | |
|------------|----|-------|
| 40 | 2 | 1.5 |
| 50 | 15 | 11.28 |
| 70 | 23 | 17.29 |
| 75 | 4 | 3.01 |
| 80 | 16 | 12.03 |
| 85 | 2 | 1.5 |
| 90 | 10 | 7.52 |
| 95 | 2 | 1.5 |
| 99 | 4 | 3.01 |
| 100 | 27 | 20.3 |

Tabla 5. Descripción de lesiones en la arteria circunfleja en el Instituto Nacional de Cardiología, 2018.

| Porcentaje de lesión | n | % |
|-----------------------------|----------|----------|
| Sin lesiones | 62 | 46.62 |
| 20 | 1 | 0.75 |
| 40 | 3 | 2.26 |
| 50 | 11 | 8.27 |
| 60 | 1 | 0.75 |
| 70 | 8 | 6.02 |
| 75 | 3 | 2.26 |
| 80 | 22 | 16.54 |
| 90 | 7 | 5.26 |

| | | |
|------------|----|------|
| 95 | 1 | 0.75 |
| 99 | 3 | 2.26 |
| 100 | 11 | 8.27 |

Tabla 6. Descripción de lesiones en la arteria coronaria derecha en el Instituto Nacional de Cardiología, 2018.

| Porcentaje de lesión | n | % |
|-----------------------------|----------|----------|
| Sin lesiones | 54 | 40.60 |
| 30 | 1 | 0.75 |
| 40 | 1 | 0.75 |
| 50 | 6 | 4.51 |
| 60 | 8 | 6.02 |
| 70 | 5 | 3.76 |
| 80 | 14 | 10.53 |
| 90 | 6 | 4.51 |
| 95 | 3 | 2.26 |
| 99 | 3 | 2.26 |
| 100 | 32 | 24.06 |

Tabla 7. Descripción de lesiones en el tronco de la coronaria izquierda en el Instituto Nacional de Cardiología, 2018.

| Porcentaje de lesión | n | % |
|-----------------------------|----------|----------|
| Sin lesiones | 114 | 85.71 |
| 30 | 2 | 1.5 |
| 40 | 3 | 2.26 |
| 50 | 5 | 3.76 |
| 60 | 2 | 1.5 |
| 70 | 3 | 2.26 |
| 80 | 3 | 2.26 |
| 90 | 1 | 0.75 |

Tabla 8. Diferencia de medianas del recuento leucocitario entre los pacientes sin y con enfermedad coronaria trivascular en el Instituto Nacional de Cardiología, 2018.

| Tamaño | n | Mediana (rango intercuartilar) [Mín- máx] |
|--|----------|--|
| Recuento leucocitario en pacientes sin enfermedad coronaria trivascular | 79 | 7.7 (6.3-9.4)[4-26.7] |
| Recuento leucocitario en pacientes con enfermedad coronaria trivascular | 54 | 8.15 (7.2-8.9)[4.9-16.5] |

p=0.22 (Prueba U de Mann-Whitney)

Tabla 9. Modelo de regresión logística para la presencia de enfermedad coronaria trivascular en pacientes del Instituto Nacional de Cardiología, 2018.

| | OR | β | p | ES | IC 95 % |
|--|------|---------|------|------|-------------|
| Sexo | 3.18 | 1.16 | 0.00 | 0.37 | 0.37-1.95 |
| Hipertensión arterial sistémica | 1.37 | 0.32 | 0.09 | 0.18 | -0.06-0.71 |
| Tabaquismo | 1.30 | 0.27 | 0.12 | 0.17 | -0.09-0.65 |
| Enfermedad renal crónica | 1.76 | 0.57 | 0.08 | 0.30 | -1.22-0.07 |
| Nivel de LDL >100 | 1.01 | 0.01 | 0.00 | 0.00 | 0.00-0.01 |
| Hemoglobina | 1.04 | 0.04 | 0.30 | 0.04 | -0.04-0.14 |
| Leucocitos | 2.13 | 0.76 | 0.03 | 0.34 | 0.04-1.49 |
| Neutrófilos | 2.10 | 0.74 | 0.04 | 0.34 | -1.48 -0.00 |
| Linfocitos | 1.60 | 0.47 | 0.20 | 0.35 | -1.22-0.27 |
| Basófilos | 1.62 | 0.48 | 0.82 | 2.21 | -5.18-4.21 |
| Eosinófilos | 1.78 | 0.57 | 0.57 | 1.01 | -2.72-1.56 |
| Plaquetas | 1.00 | 0.00 | 0.43 | 0.00 | -0.00-0.00 |
| PCR | 1.00 | 0.00 | 0.35 | 0.00 | -0.00-0.00 |
| Edad | 1.01 | 0.01 | 0.19 | 0.01 | -0.00-0.03 |
| Diabetes mellitus | 1.48 | 0.39 | 0.04 | 0.18 | 0.01-0.78 |
| HDL | 1.00 | 0.00 | 0.83 | 0.01 | -0.01-0.02 |

OR: Razón de momios; β : coeficiente beta; ES: error estándar; IC: intervalo de confianza.

$R^2=0.70$

VIII. DISCUSIÓN

La función endotelial juega un papel preponderante en la fisiopatología y pronóstico de enfermedades cardiovasculares, incluyendo la aterosclerosis. Se ha reportado disfunción endotelial vascular en pacientes de alto riesgo desde las fases tempranas de la aterosclerosis hasta el ateroma avanzado, lo que resulta en enfermedad arterial coronaria obstructiva y subsecuentemente en eventos cardiovasculares². Una de las formas más insidiosas de enfermedad cardíaca coronaria es la que ocurre secundariamente a aterosclerosis, la cual es de interés por la participación de marcadores inflamatorios. Esta inflamación es caracterizada por reclutamiento temprano de leucocitos y es reconocida por estar cercanamente asociada a disfunción endotelial vascular y aterosclerosis.

Es conocida la relación de la edad, el sexo masculino, hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus tipo 2 con la enfermedad coronaria; en nuestro estudio se pudieron corroborar dichos datos, ya que se encontró que la mediana de edad fue de 62 años, además de la preponderancia del género masculino (78.36% vs 21.64% de mujeres), y por otra parte, la presencia concomitante de comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y tabaquismo (Tabla 1). Cabe resaltar que, en la población estudiada, la enfermedad renal crónica constituyó solamente el 5.97% y que el tabaquismo no fue uno de los factores de riesgo con mayor aparición. Por otra parte, en relación a la edad, los datos encontrados en el presente se asemejan a lo que concluye Hemingway¹⁶, en cuanto a que la prevalencia de la enfermedad coronaria estable es mayor en

pacientes de más de 60 años y que ha sido encontrada mayormente en mujeres de menos de 65 años.

Es de suma importancia mencionar que el perfil lipídico de la mayoría de pacientes, al momento de ser valorados en consulta externa, es decir, previo a realización de intervención coronaria se encontraba dentro de parámetros aceptables dado que la mayoría se encontró con niveles de LDL menores a 100 mg/dL, además la medición de triglicéridos no rebasó los 150mg/dL y el de HDL fue ligeramente menor a 40m/dL (Tabla 2). Parvin demostró que la cantidad de HDL en pacientes con enfermedad coronaria estable no rebasó los 35 mg/dL, lo que concuerda con los hallazgos encontrados en el presente estudio, sin embargo debemos mencionar que el nivel de LDL de dicho estudio rebasó, en promedio, los 123 mg/dL, lo que contrasta con los valores encontrados en nuestra serie. Dentro de las posibles variables explicativas de este fenómeno se puede proponer el apego al tratamiento farmacológico previo, el uso de estatinas de alta intensidad y, por supuesto, los factores genéticos en el metabolismo de los lípidos.

De los 134 pacientes que fueron incluidos en el estudio, los vasos coronarios más afectados fueron la arteria descendente anterior y la arteria coronaria derecha, lo que concuerda con las series de casos reportadas en la literatura internacional. Sin embargo, debemos hacer énfasis en el alto porcentaje de enfermedad coronaria trivascular, ya que fue superior al 40%. Dentro de las lesiones de la descendente anterior, la mayor frecuencia se dio en las que fueron mayores al 70%, siendo de igual manera predominantes las

lesiones de alto grado en la coronaria derecha, solamente que ésta última arteria tuvo una mayor proporción de oclusión total crónica. Por último cabe mencionar que el tronco de la coronaria izquierda estuvo afectado en el 10.5% de los pacientes de nuestro estudio, lo cual contrasta con un estudio en población mexicana en donde se encontró afectación de hasta el 36% ²⁰.

En un estudio realizado por Yamamoto et al ², se estudiaron pacientes con sospecha de enfermedad arterial coronaria, a los cuales se les realizó angiografía coronaria y fueron catalogados dependiendo de cuales presentaron una estenosis arterial coronaria aterosclerótica $\geq 75\%$ (diámetro de estenosis en los vasos > 1.5 mm). La cuenta total de leucocitos y de neutrófilos tuvo tendencia a ser más alta en pacientes con enfermedad multivaso comparada con los de único vaso, sin embargo las diferencias no fueron estadísticamente significativas (5500 [4400-6400] vs 5700 [4700-6900], $p=0.06$, y 3256.2 [2553.6-4012.8] vs 3337.7 [2627.2-4253.4], $p=0.06$, respectivamente). En nuestra población se encontraron datos semejantes, ya que en el análisis bivariado no existieron diferencia estadísticamente significativas en el recuento de leucocitos y la presencia de enfermedad coronaria trivascular dado que en la mayoría de pacientes el recuento estuvo dentro de parámetros normales. Dentro de las posibles explicaciones a este fenómeno tenemos que la muestra estudiada no es lo suficientemente grande y probablemente al añadir más sujetos a la población podríamos establecer con mayor claridad la relación y así poder definir un punto de corte a partir del cual nos orientaría hacia el riesgo para determinar la presencia de enfermedad coronaria trivascular.

En el recuento diferencial de la biometría hemática, de los pacientes con enfermedad coronaria estable estudiados en consulta externa, ningún parámetro se relacionó con severidad de las lesiones coronarias encontradas para esta población, sin embargo, al realizar el modelo de regresión logística, en donde se tomó en cuenta el valor del recuento de leucocitos y neutrófilos combinados con edad, sexo masculino, LDL mayor a 100mg/dL y diabetes mellitus, se encontró que si pudo predecir la presencia de enfermedad coronaria trivascular. Esto es similar a lo descrito en el estudio de Verdoia et al ²¹ en el que estudiaron a 3738 pacientes que fueron a angiografía coronaria electiva o urgente entre abril de 2007 y diciembre de 2013, dividiéndolos en cuartiles de NLR (<1.8, 1.8-2.49, 2.5-3.69, y >3.7). ellos encontraron que valores altos de NLR se asociaron a la edad (P < .001), dislipidemia (P < .001), falla renal (P < .001), tabaquismo (P < 0.001), intervención coronaria percutánea previa (P < .001) y presentación aguda del cuadro (P < .001). El recuento de leucocitos y neutrófilos (NLR) se relacionó directamente con la cuenta plaquetaria (P 0.001), leucocitos, creatinina, glicemia (P < 0.001), ácido úrico (P= 0.001), y proteína C reactiva (P < 0.001). El recuento de neutrófilos/leucitos alto fue asociado a la extensión de la enfermedad coronaria multivaso (afección multivaso en 40.9%, 45.6%, 45.9% y 51.4%, respectivamente para los cuartiles I, II, III y IV, con un valor de P < 0.001) y con la localización de la lesión (P < 0.001), reportando mayor afección de la arteria coronaria izquierda descendente anterior (48%, 53.4%, 52.8% y 57.9% %, respectivamente para los cuartiles I, II, III y IV, con un valor de P <.001), arteria coronaria circunfleja (36.7%, 40.1%, 39.4% y 44.9% respectivamente para los cuartiles I, II, III y IV, con un valor de P < 0.01) y arteria

coronaria derecha (40%, 44.8%, 43.9% y 50.7% respectivamente para los cuartiles I, II, III y IV, con un valor de $P < 0.001$). Por otra parte, se relacionó al porcentaje de estenosis (estenosis del $85.2\% \pm 15.7$, $85.7\% \pm 15.7$, $85.7\% \pm 14.3$, $87.9\% \pm 13.9$, respectivamente para los cuartiles I, II, III y IV, con un valor de $P < 0.001$), la presencia de calcificación coronaria ($P < 0.001$), trombo intracoronario ($P < 0.001$), e inversamente con reestenosis del stent ($P < 0.001$). El NLR fue directamente relacionado a la prevalencia de CAD (73.1 vs 76.4 vs 75.6 vs 80.4 , $P=0.001$; con una razón de momios (OR) IC 95% $1.12 [1.05-1.2]$, $P= 0.001$) y a la prevalencia de CAD severa (24.3% vs 27.3% vs 28.5% vs 33.6% , $P < 0.001$; con una razón de momios (OR) IC 95% $1.16 [1.08-1.23]$, $P < .001$). El score de SYNTAX se relaciona con un pronóstico peor a largo plazo, sin embargo en este estudio, el promedio del score se encontró dentro de parámetros normales, sin embargo por falta de muestra no fue posible corroborar o refutar la influencia del recuento leucocitario en el promedio del SYNTAX por medio del modelo de regresión logística. Por último cabe mencionar que se concluyó que en pacientes que fueron a coronariografía, el recuento de leucocitos y neutrófilos estuvo asociado de manera independiente con la severidad de la enfermedad coronaria, tal y como se vio en nuestro estudio.

IX. CONCLUSIÓN

La diferencial del recuento leucocitario no predice de manera aislada la enfermedad coronaria trivascular. Sin embargo, al combinar otros factores de riesgo cardiovascular ya previamente estudiados, el recuento leucocitario puede tener un lugar en la predicción de la aparición de enfermedad coronaria trivascular.

Se deberá ampliar la muestra para poder determinar el verdadero valor a nivel poblacional del recuento leucocitario y la diferencial en esta patología.

X. REFERENCIAS

1. Madjid M, Awan I, Willerson JT, et al. Leucocyte Count and Coronary Heart Disease: Implications for risk assessment. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1945-56.
2. Yamamoto E, Sugiyama S, Hirata Y et al. Prognostic significance of circulating leukocyte subtype counts in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2016; 255:210-216.
3. Rezaei Y, Hosseini S, Samiei N. Wich leukocyte subtypes can predict outcomes of acute coronary síndrome. *Atherosclerosis*. 2016; 255:217-218.
4. Shah N, Pahuja M, Pant S, et al. Red cell distribution width and risk of cardiovascular mortality: Insights from National Health and Nutrition examination survey (NHANES)-III. *International Journal of Cardiology*. 2017; 232: 105-110.
5. Garg S, Sarno G, Serruys PW et al. Prediction of 1-year clinical outcomes using SYNTAX score in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2011; 4:66-75.
6. Sabanoglu C, Kadri Akboga M, Okutucu S. Inflammatory Biomarkers for predicting high SYNTAX and SYNTAX II scores. *Angiology*. 2018; 1-2. DOI: 10.1177/0003319718774695.
7. Ortega E, Gilabert R, Nuñez I et al. White blood cell count is associated with carotid and femoral atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012; 221:275-281.
8. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinic and public health practice : a

- statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and The American Heart Association. *Circulation*. 2003; 107: 499-511.
9. Dehghani MR, Taghipour Sani L, Rezaei Y, et al. Diagnostic importance of admisión platelet volumeníndices in patients with acute chest pain suggesting acute coronary syndrome, *Indian Heart J*. 2014; 66: 622-628.
 10. Seyyed-Mohammadzad MH, Eskandari R, Rezaei Y, et al. Prognostic value of mean platelet volumen in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. 2015; 15:25-30.
 11. Dehghani MR, Rezaei Y, Taghipour Sani L. White blood cell count to mean platelet volumen ratio as a novel non-invasive marker predicting long-term marker predicting long-term outcomes in patients with non ST elevation acute coronary syndrome. *Cardiology Journal*. 2015; 22:437-445.
 12. Nozawa N, Hibi K, Endo M, et al. Association between circulating monocytes and coronary plaque progression in patients with acute myocardial infarction. *Circulation Journal*. 2010; 74: 1384-1391.
 13. Futterman LG, Lemberg L. The Leukocyte count, a measure and predictor of coronary events. *American Journal of Critical Care*. 2007; 16: 401-404.
 14. Yeng-Ting Yeh, Cheng-Wei Liu, Ai Hsien Li et al. Rapid Early Triage by Leukocytosis and the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) Risk score for ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. An observational study. *Medicine*. 2016; 7:e2857.
 15. Dutta P, Nahrendorf M. Regulation and consequences of monocytosis. *Immunology Reviews*. 2014; 262: 167-178. doi:10.1111/imr.12219.

16. Ensrud K, Grimm RH. The White blood cell count and risk for coronary heart disease. *American Heart Journal*. 1992; volumen 124. Número 1, pp. 207-213.
17. Ó Hartaigh B, Bosch JA, Thomas GN, et al. Wich leukocytes subsets predict mortality? From the LUdwigshafen Risk and cardiovascular Health (LURIC) Study. *Atherosclerosis*. 2012. 224: 161-169.
18. Muhammed Abdul Rheem Muhmmmed Suliman, Abdullah Abdulaziz Bahnacy Juma, Ali Ahmed Ali Almadhani et al. Predictive value of neutrophil to lymphocyte ratio in outcomes of patients with acute coronary syndrome. *Archives of Medical Research*. 2010; 41:618-622.
19. Shah N, Parikh V, Patel N, et al. Neutrophil lymphocyte ratio significantly improves ths Framingham risk score in prediction of coronary heart disease mortality: insights from the National Health and Nutrition examination survey-III. *International Journal of Cardiology*. 2014; 171: 390-397.
20. Arroyo-Rodríguez C, Brito-Zurita OR, Sandoval-Navarrete S, et al. Risk factors for three-vessel coronary artery disease in patients of Northwest Mexico. *Arch Mex Cardiol* 2018. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.acmx.2018.02.009>
21. Verdoia M, Barbieri L, Di Giovine G, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and the extent of coronary artery disease: results from a large cohort study. *Angiology*. 2016; 67:75-82.