



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.

**INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL AL SERVICIO DE LOS TRABAJADORES
DEL ESTADO**

Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

**“ÍNDICE NEUTRÓFILO - LINFOCITO COMO PREDICTOR DE MORBILIDAD Y
MORTALIDAD EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO”**

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA

PRESENTA:

DR. ERICK ALBERTO CANCHÉ BACAB

ASESORES DE TESIS:

DRA. JULIETA DANIRA MORALES PORTANO.

DR. CASTRO GUTIERREZ ARMANDO.

REGISTRO INSTITUCIONAL: **338.2018**

CIUDAD DE MEXICO

16 Octubre de 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.

DR. HUMBERTO GARCÍA AGUILAR
COORDIADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

DR. FELIX OCTAVIO MARTINEZ ALCALÁ
JEFE DE ENSEÑANZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

DR. ENRIQUE BENITO GÓMEZ ÁLVAREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

DRA. JULIETA DANIRA MORALES PORTANO
ASESOR DE TESIS
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

DR. ARMANDO CASTRO GUTIERREZ.
ASESOR DE TESIS
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

DEDICATORIA

Iniciaré dedicando este trabajo, con el cual, concluyo una de las más importantes y bonitas etapas de mi vida; la especialidad de Cardiología. Por tanto, iniciaré dedicando este trabajo a mis padres Edilberto Canché y Lucila Bacab, que, con todo su esfuerzo a lo largo de los años, pudieron apoyarme con la carrera universitaria y ha sido piedra angular de mi crecimiento como estudiante y posteriormente como profesional y estudiante de posgrado.

A mis hermanos; Luis Fernando, Edilberto de Jesús, quienes mi enseñaron mucho de la vida, siendo Edilberto tan parecido a mí y a quien nunca quisiera fallarle, y Luis Fernando totalmente antagónico, y de quien he aprendido a ver la vida con ojos diferentes, pero ambos, siempre compañeros fieles en el camino.

Por supuesto, a Cristy, mi hermosa novia: quien ha estado conmigo los últimos años de este camino, y de quien he aprendido muchas cosas, no solo académicas, sin de la vida: del compromiso, de la dedicación, y por estar conmigo siempre, a pesar de mi gran terquedad.

A mis hermanos de otra madre: Daniel Briceño y José Carlos; quienes han estado conmigo desde el internado, y a pesar de ser diferentes muchos sentidos, siempre me han dado su amistad incondicional, y, a pesar de toda adversidad, han estado conmigo, y me han apoyado y enseñado mucho de la vida, y de quienes he aprendido grandes cosas del valor de la amistad.

A mis actuales compañeros y familia de residencia: Gerson, Dan Pineda, Roy, Veva, Liz, Emilio y Manu, con quienes he compartido momentos de felicidad, adversidad, albur, enojo; pero que al final y al cabo, gracias, porque a pesar de todo, nunca nos abandonamos mutuamente, y ese ha sido uno de las grandes razones por las que he llegado al final de esta primer parada profesional.

Por puesto a mis maestros, que han estado conmigo desde que inicié este largo camino llamado Medicina, del cual, he recorrido una mínima parte; Miguel Santaularia, quien me contagió de su pasión por la imagen cardiovascular, por último, y no menos importante a mis actuales Maestros y Padres académicos: Enrique Gómez y Julieta Morales, quienes como profesores titulares me han dado la oportunidad de tener crecimiento académico, y como persona. Y a quienes espero nunca decepcionar.

INDICE

Contenido

RESUMEN	7
SUMMARY	8
ABREVIATURAS	9
INTRODUCCIÓN:	10
ANTECEDENTES:	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:	14
JUSTIFICACIÓN	15
HIPÓTESIS:	15
MATERIAL Y METODOS	16
RESULTADOS	18
DISCUSION	24
CONCLUSIONES	26
BIBLIOGRAFIA	27

RESUMEN

Introducción: En los últimos años se ha descrito la importancia de la inflamación como predictor de desenlaces en curso de enfermedades infecciosas y sistémicas. El índice neutrófilo/linfocito (INL) se ha descrito con buen valor predictivo de complicaciones y pocos datos se encuentran disponibles en curso de enfermedad cardiovascular.

Objetivo: describir la relación del INL con el desarrollo de complicaciones cardiovasculares al ingreso hospitalario, así como mortalidad y morbilidad (insuficiencia cardíaca) en el curso de síndrome coronario agudo (SCA: infarto agudo del miocardio con elevación del ST, sin elevación del ST e infarto del ventrículo derecho).

Material y Métodos: Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo. Incluyó 65 expedientes clínicos de pacientes derechohabientes del ISSSTE que hayan cursado estancia en la unidad de cuidados intensivos coronarios del centro médico nacional 20 de noviembre (ISSSTE) en el periodo comprendido del 01 de enero de 2017 al 01 de enero de 2018, excluyendo expedientes incompletos o con datos insuficientes para propósitos de este estudio. Se aplicó estadística descriptiva a dichos datos.

Resultados: Existe relación directa del valor de INL con mortalidad hospitalaria, sugiriendo un punto de corte ≥ 4.32 con una sensibilidad de 100% y especificidad de 51.9%, y un punto de corte ≥ 4.4 como predictor de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) y arritmias graves.

Conclusiones: El INL es una herramienta de apoyo para estadificar a los pacientes en riesgo de complicaciones y mortalidad en el contexto de

Palabras clave: síndrome coronario agudo, índice neutrófilo – linfocito, mortalidad, eventos adversos cardiovasculares mayores.

SUMMARY

Introduction: in recent years, the role of inflammation as predictor of ongoing outcomes of infectious and systemic diseases has been described. The neutrophil / lymphocyte index (INL) has been described with good predictive value of complications, few data are available in the course of cardiovascular disease.

Objective: Describe the relationship of the INL with the development of cardiovascular complications at hospital admission, as well as mortality and morbidity (heart failure) in the course of acute coronary syndrome (ACS: ST elevation myocardial infarction, non-ST elevación myocardial infarction, right ventricle infarction).

Methods:

Descriptive, observational, retrospective study. We include 65 clinical files of patients entitled to ISSSTE who have completed their stay in the coronary intensive care unit of the National Medical Center November 20 (ISSSTE) in the period from January 1, 2017 to January 1, 2018. Excluding incomplete records or with insufficient data for the purposes of this study. Descriptive statistics were applied to said data.

Results: There is a direct relationship between the INL value and in-hospital mortality, We suggest a cutoff point ≥ 4.32 with a sensitivity of 100% and specificity of 51.9%, and a cut-off point ≥ 4.4 as a predictor of major cardiovascular adverse events (MACE) and fatal arrhythmias.

Conclusions: The INL is a support tool for staging patients at risk of complications and mortality in the context of ACS.

Keywords: Acute coronary síndrome, neutrophil / lymphocyte index, mortality, mayor adverse cardiovascular events.

ABREVIATURAS.

ILN: índice Linfocito/Neutrófilo.

SCA: síndrome coronario agudo.

MACE: Evento cardiovascular adverso mayor.

IL – 6: interleucina – 6.

TNF – a: Factor de necrosis tumoral tipo alfa.

SICA IM CEST: síndrome coronario agudo del tipo infarto con elevación del segmento ST.

PCR: Proteína C reactiva.

CML: Células musculares lisas.

ROS: Especies reactivas de oxígeno.

INTRODUCCIÓN:

El síndrome coronario agudo se manifiesta en modalidad de infarto agudo al miocardio o angina de pecho, representando en el mundo la primera causa de morbilidad y mortalidad. En México, el registro más reciente RENASICA III (Registro Nacional de síndromes coronarios agudos) el cual incluyó más de 8000 pacientes, en el cual se corroboró la enfermedad coronaria isquémica como principal causa de muerte en adultos mayores y segunda causa en la población general, en 2011 se registraron 71 072 muertes asociadas a síndrome coronario agudo, correspondiendo a 11% de todas las causas. (1-3)

Este padecimiento cardiológico se encuentra estrechamente relacionado con aterosclerosis crónica, la cual es considerada como una enfermedad no inflamatoria, en donde participan diversos factores involucrados en procesos inflamatorios. En esta enfermedad crónica el blanco vascular es esencialmente la disfunción endotelial a nivel microvascular (Disminución del óxido nítrico, aumento del factor Von Willebrand y factor de crecimiento endotelial vascular) y macrovascular (dilatación de los vasos), los cuales favorecen la precipitación de lípidos. (4-10)

La determinación de leucocitos circulantes en sangre periférica es un método que permite evaluar la presencia de inflamación aguda y crónica. 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 y enfermedades inflamatorias, así como con la morbilidad y mortalidad en pacientes con infarto cerebral, cáncer de colon avanzado, colecistitis aguda y pancreatitis. (10-15)

En el infarto agudo al miocardio se desencadena un proceso inflamatorio severo, con elevación importante de células y biomarcadores inflamatorios, los cuales inician frecuentemente círculos fisiopatológicos negativos que alimentan la quimiotaxis de células inflamatorias. En población que sufre de eventos isquémicos cerebrales agudos el índice neutrófilo/linfocito (INL) ha mostrado una estrecha relación con la morbilidad y mortalidad, además de una asociación significativa con la elevación de marcadores inflamatorias.(12-14)

En pacientes con síndrome coronario agudo se han encontrado la elevación de diversos marcadores inflamatorios con diferente utilidad pronóstica de mortalidad temprana, destacando los niveles de Proteína C Reactiva, interleucina 6 y Factor de Necrosis Tumoral. Igualmente se ha observado leucocitosis reactiva a los procesos inflamatorios relacionados con lesión endotelial y necrosis miocárdica.

El índice Neutrófilo-Linfocitario es una medición fácil de realizar y requiere infraestructura básica, la cual es accesible en la mayor parte de los hospitales de atención médica secundaria y terciaria, por lo que se consideramos que podría ser útil para pronosticar morbilidad y mortalidad en pacientes con síndrome coronario agudo, con lo cual se podría identificar una herramienta diagnóstica de fácil acceso que permita realizar una mejor estratificación de los pacientes que sufren de esta enfermedad cardíaca.

ANTECEDENTES:

A nivel mundial, la incidencia de síndrome coronario agudo del tipo infarto con elevación del segmento ST (SICA IM CEST) y sin elevación persistente del segmento ST (SICA IM SEST) ha ido en decremento e incremento respectivamente. El registro más grande de STEMI se ha realizado en Suiza, donde la incidencia de SICA IM CEST es de 58 casos por cada 100'000 habitantes en 2015, en otros países de Europa la incidencia va de 43 – 144 pacientes por cada 100'000 habitantes. En México, el registro más reciente RENASICA III (Registro Nacional de síndromes coronarios agudos) el cual incluyó más de 8000 pacientes, en el cual se corroboró la enfermedad coronaria isquémica como principal causa de muerte en adultos mayores y segunda causa en la población general, en 2011 se registraron 71 072 muertes asociadas a síndrome coronario agudo, correspondiendo a 11% de todas las causas. (1-3)

Recientemente, el estudio CANTOS ha aportado información importante acerca de la fisiopatogenesis de la aterosclerosis, que es provocada cuando las partículas de LDL se acumulan en las paredes de las arterias coronarias disminuyendo el flujo sanguíneo. El proceso fisiopatológico siguiente consiste de inflamación crónica, la cual se acompaña de un proceso de reparación y eventualmente trombosis, dada la interacción de la cascada inflamatoria con la vía de coagulación (1-3).

La fisiopatología de la aterosclerosis ha sido motivo de controversia desde el inicio de su estudio. Frecuentemente, se considera que el proceso fisiopatológico involucrado en la mayoría de los síndromes coronarios agudos es la muerte de los cardiomiocitos secundario a isquemia prolongada, consecuencia de desbalance entre la oferta y demanda de oxígeno, lo cual puede ser valorado clínicamente con niveles elevados de biomarcadores cardíacos; específicamente troponinas (4).

En los últimos años se sabe, que el proceso de la ruptura o erosión de la placa aterosclerosa no es necesariamente un proceso agudo, e incluso no dependiente de las concentraciones de plaquetas, fibrina dentro de la placa, lo que ha llevado a un cambio en la definición de “placa vulnerable” a “paciente vulnerable”, dado que recientemente se sabe que la erosión o ruptura de placa responde a un desbalance entre factores propios de la placa, desbalance de los factores pro – trombótico, así como factores miocárdicos. Actualmente se sabe que la ruptura de una placa es un proceso subclínico, dinámico, no lineal y de curso impredecible (5).

Lo anterior nos ha llevado a un nuevo paradigma: El infarto del miocardio como resultado de una “tormenta perfecta” en el que un estímulo coronario resulta en trombosis clínicamente significativa que se sobrepone a un escenario pro trombótico en un sitio de ruptura o erosión, en cuyo progreso el desbalance del sistema inflamatorio juega un rol importante(5, 6).

Actualmente se sabe que niveles elevados de marcadores de inflamación se asocian con un riesgo de enfermedad coronaria mayor en sujetos aparentemente sanos. Estos marcadores incluyen la interleucina 6 (IL – 6), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF – a) y la proteína C reactiva (PCR). En el estudio “Physician’s Health Study” se encontró que niveles elevados de IL – 6 fueron mayores en hombres, mismos que tuvieron una mayor incidencia de infarto agudo del miocardio (7).

La proteína C reactiva (PCR) es el marcador que se ha utilizado para el estudio de pacientes con riesgo cardiovascular y como predictor de eventos cardiovasculares en pacientes sanos; concluyendo que sus niveles elevados se asocian con eventos cardiovasculares, principalmente infarto agudo del miocardio a largo plazo.(8) En un estudio realizado en 28 263 mujeres sanas, se realizó medición de 12 biomarcadores, encontrando entre los más destacados a la proteína amiloide de tipo A, homocisteína y PCR, esta última fue la mayormente asociada a desarrollo de eventos cardiovasculares. (10-12)

Estímulos sistémicos (por ejemplo, hipercolesterolemia, hipertensión, infecciones virales, inmunocomplejos, etc.) y locales (hemodinámicos) inducen una respuesta inflamatoria crónica de la pared vascular, que lleva desde la disfunción endotelial, a la infiltración de monocitos/ macrófagos y linfocitos, al cúmulo de lipoproteínas modificadas, a la expresión de componentes de matriz extracelular y a la proliferación y migración de células musculares lisas (CML) en la íntima arterial, procesos que contribuyen al desarrollo de las lesiones vasculares (9).

Leucocitos en el Infarto Agudo al Miocardio

La cuenta total de leucocitos ha sido correlacionada con enfermedad coronaria desde 1920, en las últimas décadas, múltiples estudios con pacientes aparentemente sanos han corroborado la íntima relación de la cuenta total de leucocitos con el riesgo cardiovascular. Esta correlación parece permanecer a pesar de haber corregido los factores de riesgo cardiovascular, siendo mayor en pacientes con hábito tabáquico. En el estudio “Evaluation of c7E3 Fab in the Prevention of Ischemic Complications (EPIC) se encontró la gran asociación de la cuenta leucocitaria con infarto agudo al miocardio posterior a intervención coronaria percutánea electiva (10).

El papel de los leucocitos los síndromes coronarios agudos han sido asociados a estados de hipercoagulabilidad, dada su alta relación con la vía inflamatoria. De igual manera, en la reperfusión miocárdica se ha encontrado que la elevación de leucocitos se asoció a mejor reperfusión coronaria posterior a trombólisis. Esto asociado a la relación de los neutrófilos con producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) las cuales se han asociado a potencializar los efectos deletéreos de los estados de reperfusión coronaria (11, 12).

Dado que es bien conocido, el papel fundamental de la inflamación en la génesis de la aterosclerosis, se ha propuesto el índice Neutrófilo – Linfocito como un marcador significativo de desarrollo de desenlaces fatales en múltiples escenarios, el cual consiste en realizar una relación entre la cuenta de neutrófilos absolutos y dividirla entre la cuenta absoluta linfocitaria. (14)

Se ha descrito que el INL refleja el equilibrio entre la respuesta inmune innata (neutrófilos) y la respuesta adaptativa (linfocitos). Los neutrófilos median la respuesta inflamatoria a través de múltiples mecanismos como la liberación de metabolitos de ácido araquidónico y factores de agregación de plaquetas, generación de especies reactivas de oxígeno mediadas por mieloperoxidasa, elastasa y fosfatasa ácida, mientras que los linfocitos T reguladores juegan un papel inhibitorio en la aterosclerosis. Esto significa que el INL refleja la neutrofilia de la inflamación y la linfopenia relativa al control y regulación de la respuesta inflamatoria.(14,15)

El aumento del número de neutrófilos y/o disminución del número de linfocitos pueden suprimir las células “killer” activadas por linfocinas, con lo que aumenta la propensión a la progresión del daño tisular en la respuesta de fase aguda. Diversos estudios demuestran el papel del INL en la evaluación de la inflamación sistémica de enfermedades metabólicas crónicas. (14, 16)

En 2015 la Universidad de Navarra en Pamplona España encontró diferencias significativas ($p = 0.01$) en el incremento del INL entre pacientes sanos y pacientes

con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial, confirmando la importancia de la respuesta inflamatoria en el desarrollo e incremento del riesgo cardiovascular (13).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La aterosclerosis crónica considerada como una enfermedad no inflamatoria, se caracteriza por la participación de diversos factores involucrados en procesos inflamatorios. En esta enfermedad crónica el blanco vascular es esencialmente la disfunción endotelial a nivel microvascular (Disminución del óxido nítrico, aumento del factor Von Willebrand y factor de crecimiento endotelial vascular) y macrovascular (dilatación de los vasos), los cuales favorecen la precipitación de lípidos. (5-10)

La determinación de leucocitos circulantes en sangre periférica es un método que permite evaluar la presencia de inflamación aguda y crónica. 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 de enfermedades inflamatorias, así como con la morbilidad y mortalidad en pacientes con infarto cerebral, cáncer de colon avanzado, colecistitis aguda y pancreatitis. (10-15)

En el infarto agudo al miocardio se desencadena un proceso inflamatorio severo, con elevación importante de células y biomarcadores inflamatorios, los cuales inician frecuentemente círculos fisiopatológicos negativos que alimentan la quimiotaxis de células inflamatorias. En población que sufre de eventos isquémicos cerebrales agudos el índice neutrófilo/linfocito (INL) ha mostrado una estrecha relación con la morbilidad y mortalidad, además de una asociación significativa con la elevación de marcadores inflamatorias.(12-14)

A pesar de que el INL es un parámetro fácil de obtener en las unidades de atención intensiva coronaria, no ha sido evaluado en su función pronóstica de morbilidad y mortalidad temprana en pacientes con síndrome coronario, por lo que se planteó la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la utilidad predictiva de morbilidad y mortalidad temprana de índice Neutrófilo - Linfocito como en pacientes con síndrome coronario agudo?

JUSTIFICACIÓN

El síndrome coronario agudo caracterizado por infarto del miocardio y angina, exige elevada demanda de cuidados intensivos, debido a que desencadena un estado inflamatorio sistémico severo, liberación de marcadores inflamatorios, generando una respuesta de células inflamatorias en la circulación sistémica e intracoronaria. (4-10)

La morbilidad y mortalidad relacionada a un infarto agudo al miocardio, varía en función de la cantidad del tejido lesionado y de la repercusión hemodinámica durante la etapa aguda y durante la reperfusión. Este fenómeno igualmente se ha observado en pacientes con angina de pecho, aunque en menor intensidad y en diversos estudios se han encontrado diversos marcadores inflamatorios con diferente utilidad pronóstica de mortalidad temprana, destacando los niveles de Proteína C Reactiva, interleucina 6 y Factor de Necrosis Tumoral. (4-14)

La determinación de biomarcadores inflamatorios requiere de infraestructura compleja y personal especializado, lo cual en muchos centros hospitalarios se convierte en un recurso poco viable. En este escenario inflamatorio, el índice Neutrófilo-Linfocitario es una medición fácil de realizar y requiere infraestructura básica, la cual es accesible en la mayor parte de los hospitales de atención médica secundaria y terciaria.

Proponemos el presente estudio para evaluar la utilidad del INL para pronosticar morbilidad y mortalidad en pacientes con síndrome coronario agudo para identificar una herramienta diagnóstica de fácil acceso que permita realizar una mejor estratificación de los pacientes que sufren de esta enfermedad cardiaca

HIPÓTESIS:

En pacientes con padecimientos inflamatorios sistémicos agudos no cardiovasculares, se encontró un punto de corte del INL de 3 relacionados con el desarrollo de complicaciones y mortalidad, asumiendo que este punto de corte podría tener relación con mayor riesgo de eventos adversos en pacientes con síndrome coronario agudo, planteamos la siguiente hipótesis:

H1: El índice Neutrófilo - Linfocito > de 3 tiene 3 veces mayor riesgo (RR) de morbilidad y mortalidad temprana en pacientes con síndrome coronario agudo

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar la utilidad pronóstica de morbilidad y mortalidad temprana del Índice Neutrófilo - Linfocito en pacientes con síndrome coronario agudo.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

En pacientes con síndrome coronario agudo:

1. Conocer la evolución del índice leucocito-neutrófilo durante la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios.
2. Conocer la morbilidad y mortalidad temprana
3. Conocer el riesgo de morbilidad y mortalidad temprana en pacientes con INL > de 3

Secundario

1. Conocer la sensibilidad pronóstica de morbilidad y mortalidad del ILN

MATERIAL Y METODOS.

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, unicéntrico. En el que se incluyeron los pacientes de la Unidad de cuidados intensivos coronarios del “centro Médico Nacional 20 de noviembre” ingresados con diagnóstico de síndrome coronario agudo; Infarto con elevación del segmento ST e infarto sin elevación del segmento ST durante el periodo comprendido del 01 de enero de 2017 al 01 de enero de 2018.

Los criterios de inclusión fueron:

1. Pacientes adultos hombre y mujeres con diagnóstico de síndrome coronario agudo.
2. Ingresados en el periodo entre 01 de enero de 2017 y 01 de enero de 2018.
3. Realización de ecocardiograma en primeras 72 horas de estancia hospitalaria.
4. Toma de biometría hemática durante las primeras 24 horas de estancia hospitalaria.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Pacientes con cuadro infeccioso reciente o activo.
2. Pacientes con enfermedad reumatológica
3. Pacientes sometidos a cirugía.

Criterios de eliminación:

1. Expediente incompleto.
2. Paciente de alta a otra unidad hospitalaria e imposibilidad de realizar ecocardiograma de seguimiento.

Se recabaron los datos en el programa Excel en su versión 354 y se utilizó el programa SPSS en su versión 22 para el cálculo de la estadística descriptiva, frecuencia y asociaciones estadísticas. Las variables cualitativas se reportan en frecuencia y porcentaje y las cuantitativas con medidas de tendencia central como la media. Se consideró un 95% de intervalo de confianza y como significativo $p \leq 0.05$.

Se usó Chi² (test de Fisher) para asociar las variables cualitativas y t de Student para comparar las variables cuantitativas.

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido del 01 de enero de 2017 y 01 de enero de 2018 se reportaron 90 pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo: de los cuales se utilizaron 65 para la estadística: 15 tuvieron diagnóstico definitivo diferente de síndrome coronario agudo (infarto con elevación del ST, infarto sin elevación del ST, infarto del ventrículo derecho), 10 fallecieron sin cumplir los criterios para realización de la estadística.

Su distribución de muestra en tabla 1. (Figura 1 – 3).

Figura 1. Distribución por Sexo de los tipos de síndrome coronario agudo.

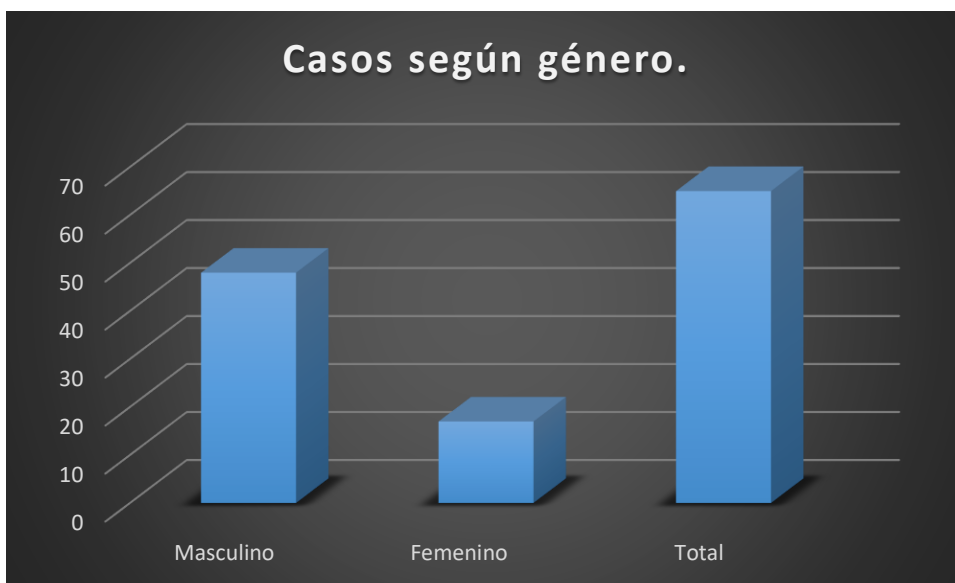


Figura 2. Distribución porcentual según el tipo de síndrome coronario agudo.

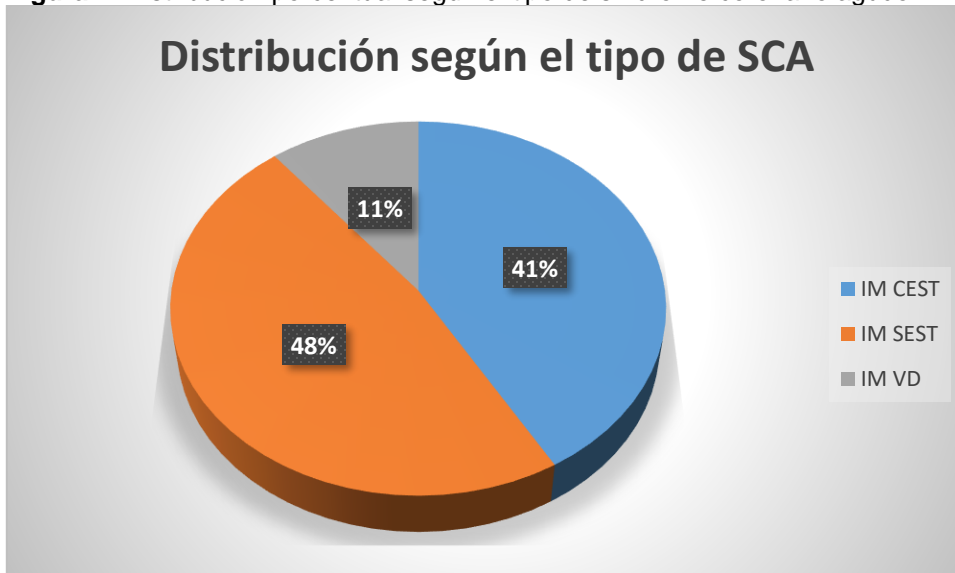


Figura 3. Distribución del total de pacientes. Según el género y el número de casos dependiendo del tipo de SCA.

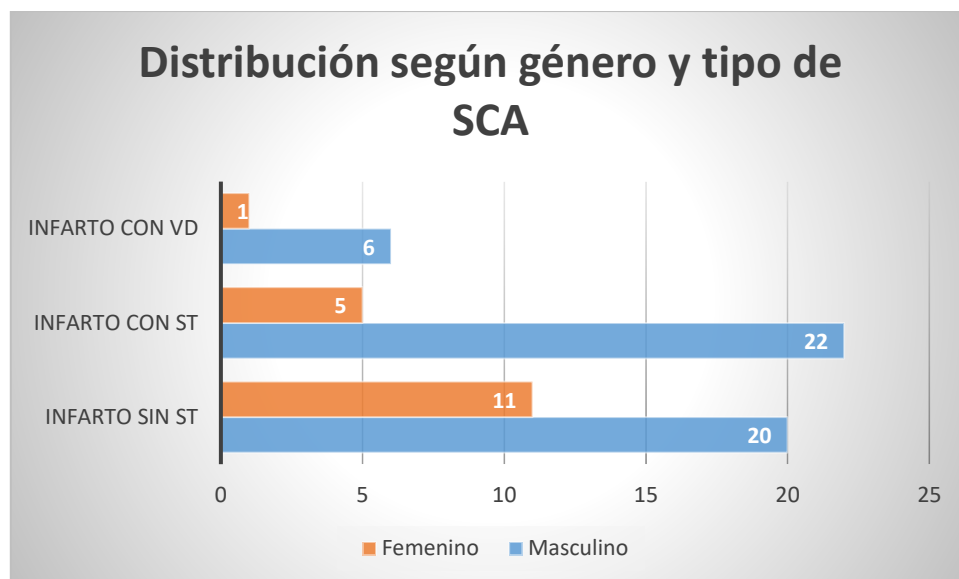


Tabla 1. Distribución porcentual del tipo de síndrome coronario agudo según género.

		Infarto sin elevación ST	Infarto con elevación ST	Infarto del VD	Total
Género	Masculino	20 (30.7 %)	22 (33.8 %)	6 (9.25 %)	48
	Femenino	11 (17 %)	5 (7.7 %)	1 (1.55 %)	17
Total		31 (47.7%)	27 (41.5 %)	7 (10.8 %)	65

Tabla 2. Características de los pacientes incluidos en el estudio

Característica	Frecuencia (n=65)
**Edad (años)	66.2 ± 8.38
**Estancia hospitalaria (días)	7.78 ± 9.64
*Sexo	
Femenino	48 (74 %)
Masculino	17 (26 %)
*Patología diagnosticada	
Infarto sin elevación del ST	31 (48 %)
Infarto con elevación del ST	27 (41 %)
Infarto del ventrículo derecho	7 (11 %)

En las variables cuantitativas* se consideró la media y la desviación estándar, y en las cualitativas ** la frecuencia y el porcentaje.

Durante el estudio se contó con un total de 65 pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo; los cuales se dividieron en 3 categorías principales: infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST (cuyo grupo correspondió al 45% del total de la muestra), infarto sin elevación del segmento ST (47.7% del total de la muestra) e infarto del miocardio con involucro del ventrículo derecho (10.8% del total de la muestra). La predisposición del sexo fue para el género masculino con un total de 74% del total (48 pacientes).

El total de pacientes se dividió en 3 grupos: la distribución de los factores de riesgo previos se resume en la Tabla 3.

Tabla 3: distribución de los principales factores de riesgo según el tipo de infarto, así como la prevalencia de cada.

	Infarto sin elevación del ST (31 pacientes)	Infarto con elevación del ST (27 pacientes)	Infarto del ventrículo derecho (7 pacientes)
Dislipidemia	48.38 %	44.4 %	71.42 %
Hipertensión Arterial	77.4 %	66.6 %	85.71 %
Infarto previo	6.45 %	7.4 %	28.57 %
Tabaquismo	38.7 %	18.5 %	28.5 %
Diabetes Mellitus 2	41.93 %	40.74 %	71.42 %

Del total mostrado previamente, concluimos que el factor de riesgo que se encontró con mayor prevalencia en el grupo de estudio fue la hipertensión arterial con un total de 48 pacientes distribuidos en los 3 grupos lo que corresponde a 73.84 % del total de la muestra, seguido de dislipidemia que estuvo presente un total de 32 pacientes que corresponde a 49.2 % del total de pacientes, en tercer lugar predominó la diabetes mellitus 2 que se encontró en un total de 44.61 % de los pacientes, siendo predominante en el grupo de infarto del ventrículo derecho.

		Infarto sin elevación ST			Infarto con elevación ST			Infarto del VD		
		Recuento	% del total de muestra (65)	% del N Infarto sin elevación ST	Recuento	% del total de muestra (65)	% del N Infarto con elevación ST	Recuento	% del total de muestra (65)	% del N de Infarto del VD
Arritmias	FV	0	0.0%	0.0%	1	1.5%	3.7%	1	1.5%	14.3%
	Flutter	0	0.0%	0.0%	2	3.1%	7.4%	0	0.0%	0.0%
	BAV	2	3.1%	6.5%	0	0.0%	0.0%	3	4.6%	42.9%
	TV	2	3.1%	6.5%	3	4.6%	11.1%	2	3.1%	28.6%
	FA	2	3.1%	6.5%	7	10.8%	25.9%	0	0.0%	0.0%
	Total Arritmias	6	9.2%	19.4%	13	20.0%	48.1%	6	9.2%	85.7%
	Ninguno	25	38.5%	80.6%	14	21.5%	51.9%	1	1.5%	14.3%

Tabla 4. La tabla muestra la distribución de los eventos de arritmias según el tipo de infarto, así como el total de población que corresponde tanto para el tipo de infarto agudo del miocardio, como para el total de muestra. Abreviaciones; FV: fibrilación ventricular, FA: fibrilación atrial, BAV: bloqueo atrioventricular, TV: taquicardia ventricular.

En la tabla 4 se resumen las arritmias documentadas durante el estudio se observa que el grupo con mayor desarrollo de arritmias fue el grupo de infarto del ventrículo derecho con un total de 85.7 % para su grupo de estudio, posteriormente el infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST mostró un total de 13 eventos, de los cuales el más predominante fue la fibrilación atrial 25.9 % del grupo correspondiente. Siendo la TV la arritmia con mayor aparición en los grupos de pacientes, se realizó curva ROC para la sensibilidad de INL en relación a desarrollo de TV. (Figura 6).

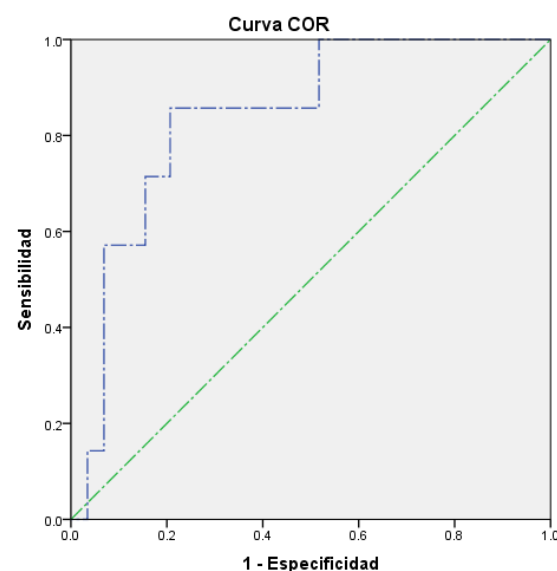
		Infarto sin elevación ST			Infarto con elevación ST			Infarto del VD		
		Recuento	% del total de muestra (65)	% del N Infarto sin elevación ST	Recuento	% del total de muestra (65)	% del N Infarto con elevación ST	Recuento	% del total de muestra (65)	% del N de Infarto del VD
MACE	No	24	36.9%	77.4%	19	29.2%	70.4%	1	1.5%	14.3%
	Positivos	7	10.8%	22.6%	8	12.3%	29.6%	6	9.2%	85.7%
	EVC	3	4.6%	9.7%	3	4.6%	11.1%	0	0.0%	0.0%
	Reinfarto	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%
	MS	0	0.0%	0.0%	3	4.6%	11.1%	3	4.6%	42.9%
	Falla Cardíaca	3	4.6%	9.7%	2	3.1%	7.4%	3	4.6%	42.9%
	Trombosis Stent	1	1.5%	3.2%	0	0.0%	0.0%	0	0.0%	0.0%

Tabla 5. Distribución de MACE según el tipo de infarto, así como los grupos considerados dentro de esta categoría. Abreviaciones; MACE: evento cardiovascular adverso mayor, EVC: evento cerebrovascular, MS: muerte súbita.

Dentro del grupo de MACE, no hubo una predisposición para el total de muestra, se mostró una predisposición dentro de los grupos independientes, en el grupo de infarto sin elevación se encuentra EVC e insuficiencia cardíaca aguda como principales manifestaciones; en tanto que el grupo de infarto con elevación del segmento ST se encontró igual número de eventos (3, correspondiente a 4.6% del total y 11.1% del grupo) en relación a EVC y muerte súbita.

Figura 4. Se encontró una correlación estrecha, con un área bajo la curva de 0.84, con significancia estadística de <0.001 , y con un valor ≥ 4.4 se encontró sensibilidad de 85.7% y 51.7% de especificidad para predecir aparición de arritmias en pacientes con SCA.

Figura 4. Curva ROC asociación INL – Taquicardia ventricular (TV).



		Infarto sin elevación ST			Infarto con elevación ST			Infarto del VD		
		Recuento	% del total de muestra (65)	% del N Infarto sin elevación ST	Recuento	% del total de muestra (65)	% del N Infarto con elevación ST	Recuento	% del total de muestra (65)	% del N de Infarto del VD
Total por grupos		31	43.1%	90.3%	27	36.9%	88.9%	7	3.1%	28.6%
Muerte hospitalaria	Sí	3	4.6%	9.7%	3	4.6%	11.1%	5	7.7%	71.4%
	No	28	42.9%	80.6%	24	36.5%	77.8%	2	3.0%	7.1%
Falla aguda	Sí	11	16.9%	35.5%	11	16.9%	40.7%	7	10.8%	100.0%
	No	20	30.7%	54.8%	16	24.3%	59.3%	0	0.0%	0.0%

Tabla 6. Se agrupan el total de pacientes con muerte hospitalaria, así como insuficiencia cardiaca aguda según el tipo de infarto. Existe un predominio de la mortalidad en términos porcentuales en el grupo de infarto del ventrículo derecho, así como un total de 9.7% y 11.1% en el grupo de infarto sin elevación del segmento ST y con elevación del segmento ST respectivamente. En términos de insuficiencia cardiaca, existe un predominio en el grupo de 100% en el grupo de infarto del ventrículo derecho, y de 35.5 %, 40.7% respectivamente. Más adelante se comenta la curva ROC para el desarrollo de insuficiencia cardiaca como grupo general.

En la figura 5 se muestra la relación del INL para el desarrollo de infarto del ventrículo derecho, siendo el área bajo la curva inferior a 0.50, por lo que no se demuestra correlación con la misma; sin embargo, para el grupo de desarrollo de insuficiencia cardiaca, se encontró una relación para un valor de corte de 2.20 con una sensibilidad de 96.6% y especificidad de 91.7 % para predecir insuficiencia cardiaca aguda en este grupo de pacientes.

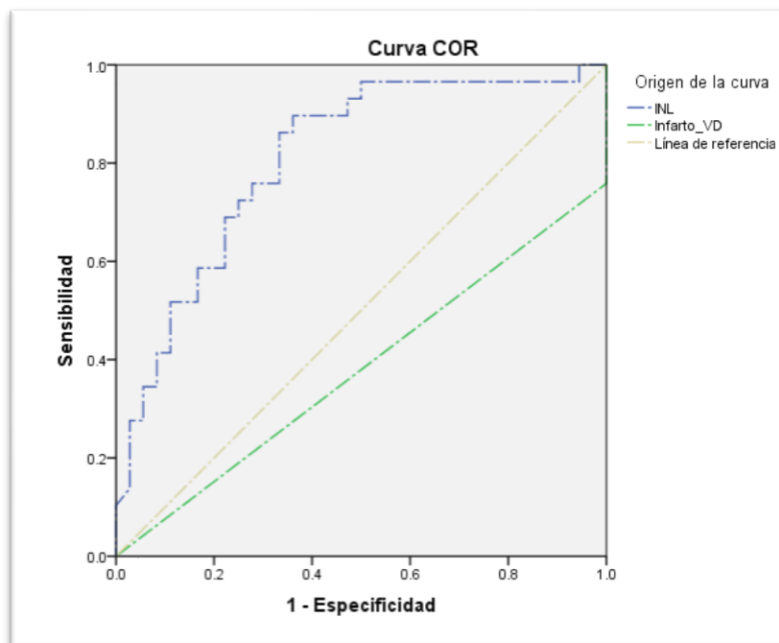


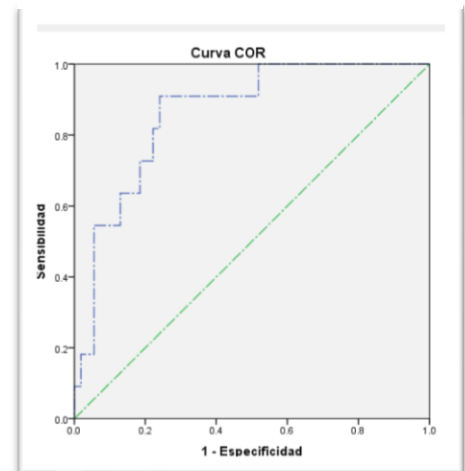
Figura 5. Curva ROC asociación INL – muerte hospitalaria

Se realizó de manera inicial una estimación para valorar la correlación existente entre la mortalidad e INL, para lo cual se realizó curva ROC (Receiver Operating Characteristic) (Figura 6).

Figura 6. Curva ROC de correlación entre el valor de INL y muerte hospitalaria. Se observa que la curva se encuentra por sobre la línea, con un área bajo la curva de 0.86 y cuya significancia fue <0.001 .

Se realizó el análisis para el valor de INL y mortalidad en el total de los pacientes. Se encontró que la sensibilidad correspondiente para un valor de corte de 4.32 (Sensibilidad de 100%, Especificidad de 51.9%) para predecir mortalidad hospitalaria.

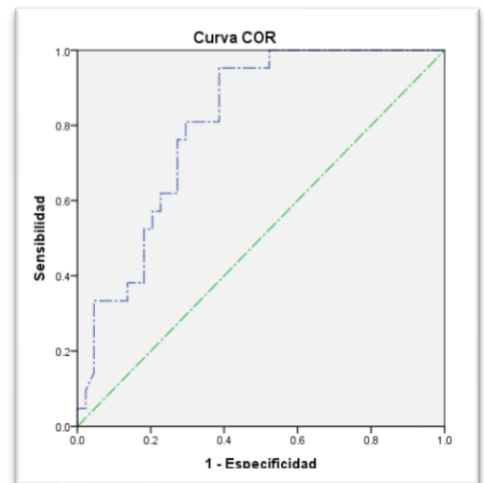
Figura 6. Curva ROC asociación INL – muerte hospitalaria



De igual manera se realizó la correlación del valor de INL con el desarrollo de insuficiencia cardiaca en estado de choque cardiogénico (CF IV) (Figura 7), para lo cual se consideraron los parámetros hemodinámicos medidos por ecocardiograma de índice cardiaco < 2.2 l/min/m² de superficie corporal, así como presión cuña pulmonar > 18 mmhg.

Figura 7. Se encontró una correlación estrecha, con un área bajo la curva de 0.802, con significancia estadística de <0.001 , y se encontró que para este grupo de pacientes (choque cardiogénico), un valor ≥ 3.90 tiene una sensibilidad de 95% y especificidad de 52.3 % para predecir desarrollo de choque cardiogénico.

Figura 7. Curva ROC asociación INL - choque cardiogénico



DISCUSION

Con un total de 65 pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo: principalmente infarto sin elevación del segmento ST, infarto con elevación del segmento ST, infarto del ventrículo derecho y clasificando como infarto según la tercera definición universal en el transcurso de 12 meses, la distribución fue parecida para los grupos CEST y SEST, se realizó por tanto análisis para valorar asimetría de datos, encontrándose con adecuada validación de datos para los 3 grupos, por lo que se realizó posteriormente estadística descriptiva para valorar frecuencias, factores de riesgo.

El grupo predominante fue el de infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST, con un total de 48% (31 casos del total de la muestra), infarto con elevación del segmento ST 41 % (28 casos del total de la muestra) y 11% (7 casos del total de muestra) para el grupo de infarto del ventrículo derecho.

La mortalidad según los grupos fue a predominio del grupo de ventrículo derecho, al realizar el análisis se encontró que un valor > 4.32 se correlacionó con mortalidad hospitalaria, con una sensibilidad de 100% y especificidad de 51.9 %, siendo en el análisis de subgrupos un valor similar, comparado con otros estudios, el mayor de estos fue publicado recientemente en JAMA, donde se encontró para una población de Jackson, Mississippi, evaluado en personas Áfrico-Americanas, donde se encontró que un valor ≥ 2.15 que se asoció durante el seguimiento con desarrollo de muerte de causa cardiovascular, no se encontró ningún dato al respecto para

pacientes en curso de síndrome coronario agudo, sin embargo, este es el estudio más grande publicado para fines de estudio en enfermedades cardiovasculares (14).

Por otro lado, se ha encontrado una relación asociada para el desarrollo de eventos cardiovasculares mayores, encontrándose para este grupo un ≥ 4.4 se encontró sensibilidad de 85.7% y 51.7% de especificidad para predecir MACE en este grupo de pacientes. En otros estudios, se encuentran varios con números similares al nuestro, en un meta – análisis realizado con 8 de ellos, se encuentra un valor similar (≥ 5) para predecir mortalidad en pacientes con síndrome coronario agudo, lo cual correlaciona con la bibliografía publicada, sin embargo, este es el primer registro en México para este grupo de pacientes (15).

En el total de pacientes, la causa de muerte principal fue el desarrollo de MACE, principalmente insuficiencia cardíaca y arritmias, de las cuales la taquicardia ventricular (TV) fue la más asociada a esto, se realizó dada la similitud de los grupos, para lo que se encontró un valor ≥ 4.4 como predictor de desarrollo de TV en pacientes en curso de SCA, con una sensibilidad 85.7% y especificidad de 51.7% para predecir la aparición de la misma, no se encuentran datos en la bibliografía actual para el riesgo de arritmias en estos pacientes, sin embargo, se ha incluido en algunos estudios como parte del grupo de MACE (16).

En la bibliografía actual, no se disponen de datos para predecir mortalidad en grupos específicos, como el infarto del ventrículo derecho, dado que es una entidad por fortuna poco frecuente, sin embargo, es conocida su alta mortalidad en todos los escenarios posibles. En nuestro grupo, se encontró una relación directa de INL para

desarrollo de muerte, con área bajo la curva de 0.85, sensibilidad de 100% y especificidad 50% para un valor ≥ 4.4 , sin embargo, se requiere un número mayor de pacientes para poder encontrar una adecuada relación respecto de este grupo de pacientes.

CONCLUSIONES

1. Existe evidencia creciente de la relación de la inflamación con el desenlace de los pacientes con síndrome coronario agudo.
2. El índice neutrófilo/linfocito es una herramienta accesible, costo – beneficio, y reproducible que nos ayuda a identificar pacientes de alto riesgo en curso de un síndrome coronario agudo, especialmente en aquellos pacientes con grandes comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus 2, dislipidemia.
3. El valor predictivo del INL se encuentra en relación al desarrollo de insuficiencia cardíaca aguda, así como arritmias; dentro de este grupo, la TV se encuentra altamente relacionada.
4. En nuestra población y sistema de salud, se puede considerar como una herramienta de apoyo para la estadificación de riesgo de los pacientes en curso de SCA.

BIBLIOGRAFIA

1. P.M. Ridker BME, T. Thuren. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine* 2017;377(12):1119 - 31.
2. Peter Libby PMRGKH. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *NATURE*. 2011;473:317 - 25.
3. Göran K. Hansson M, PhD. Inflammation and Atherosclerosis - The End of a Controversy. *Circulation*. 2017;137(14).
4. Eisen A, Giugliano RP, Braunwald E. Updates on Acute Coronary Syndrome: A Review. *JAMA Cardiol*. 2016;1(6):718-30.
5. Montecucco F, Carbone F, Schindler TH. Pathophysiology of ST-segment elevation myocardial infarction: novel mechanisms and treatments. *Eur Heart J*. 2016;37(16):1268-83.
6. Hansson GK. Inflammation and Atherosclerosis: The End of a Controversy. *Circulation*. 2017;136(20):1875-7.
7. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*. 2000;101(15):1767-72.
8. Charles Lowenstein* KM. The acute phase response and atherosclerosis. *Disease Mechanism* 2004;1(1):17 - 22.
9. T. Padró CMyLB. Inflamación y arteriosclerosis. *Hipertensión* 2005;22(4):173 - 82.
10. Herbert D. Aronow MJQ. Preprocedure Inflammatory State Predicts Periprocedural Myocardial Infarction After Elective Percutaneous Coronary intervention: An EPIC Substudy *Journal of American College of Cardiology* 2003;105(190).
11. Wong CK, French JK, Gao W, White HD. Relationship between initial white blood cell counts, stage of acute myocardial infarction evolution at presentation, and incidence of Thrombolysis In Myocardial Infarction-3 flow after streptokinase. *Am Heart J*. 2003;145(1):95-102.
12. Madjid M, Awan I, Willerson JT, Casscells SW. Leukocyte count and coronary heart disease: implications for risk assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(10):1945-56.
13. Martinez-Urbistondo D, Beltran A, Beloqui O, Huerta A. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of systemic endothelial dysfunction in asymptomatic subjects. *Nefrologia*. 2016;36(4):397-403.
14. Kim S, Eliot M, Koestler DC, Wu WC, Kelsey KT. Association of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio With Mortality and Cardiovascular Disease in the Jackson Heart Study and Modification by the Duffy Antigen Variant. *JAMA Cardiol*. 2018;3(6):455-62.
15. Dong CH, Wang ZM, Chen SY. Neutrophil to lymphocyte ratio predict mortality and major adverse cardiac events in acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Biochem*. 2018;52:131-6.
16. Chen C, Cong BL, Wang M, Abdullah M, Wang XL, Zhang YH, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of myocardial damage and cardiac dysfunction in acute coronary syndrome patients. *Integr Med Res*. 2018;7(2):192-9.