



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ
TESIS DE TITULACIÓN DE CARDIOLOGÍA CLÍNICA

TÍTULO

ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST TRATADO CON ANGIOPLASTIA PRIMARIA

PRESENTA

DR. LUIS ANTONIO AGUILAR ROJAS
RESIDENTE DE CARDIOLOGÍA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA
DR. JUAN VERDEJO PARÍS

DIRECTOR DE TESIS
DR. MANUEL BEN ADONIRAM GAXIOLA MACÍAS



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA IGNACIO CHÁVEZ
TESIS DE TITULACIÓN DE CARDIOLOGÍA CLÍNICA

**ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN INFARTO
AGUDO DEL MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST TRATADO CON
ANGIOPLASTÍA PRIMARIA**

PRESENTA: DR. LUIS ANTONIO AGUILAR ROJAS
RESIDENTE DE CARDIOLOGÍA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. JUAN VERDEJO PARÍS



DIRECTOR DE TESIS

DR. MANUEL BEN ADONIRAM GAXIOLA MACÍAS

ÍNDICE	PÁGINA
I. ANTECEDENTES	1
II. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	18
III. JUSTIFICACIÓN.	19
IV. OBJETIVOS	20
V. MATERIALES Y MÉTODOS.	21
VI. RESULTADOS.	25
VII. DISCUSIÓN.	34
VIII. CONCLUSIONES.	36
IX. REFERENCIAS.	37

I. ANTECEDENTES.

El infarto agudo del miocardio con o sin elevación del segmento ST es una emergencia cardiovascular común, con una morbilidad y mortalidad considerable. En la práctica es diagnosticado y abordado en base a la evaluación clínica, electrocardiográfica, marcadores bioquímicos, estudios de imagen invasivos y no invasivos y evaluación patológica¹. El infarto agudo del miocardio es clasificado en base a la presencia o ausencia de elevación del segmento ST en el electrocardiograma y es además dividido en 5 tipos: infarto debido a aterotrombosis coronaria (tipo 1), infarto debido a isquemia causada por aumento de la demanda de oxígeno o disminución en el aporte de este último (tipo 2), infarto que causa muerte súbita sin oportunidad de confirmación por biomarcadores o electrocardiograma (tipo 3), infarto relacionado a intervención coronaria percutánea (tipo 4a), infarto relacionado a trombosis de stent coronario (tipo 4b) e infarto relacionado a cirugía de revascularización coronaria (tipo 5)². Las características epidemiológicas del infarto agudo del miocardio han cambiado de manera dramática a lo largo de las tres pasadas décadas. Desde 1987, la tasa de incidencia de hospitalización ajustada para infarto agudo del miocardio o enfermedad coronaria fatal en los Estados Unidos de Norteamérica ha disminuido 4 a 5% por año. Sin embargo, aproximadamente 550000 episodios nuevos y 200000 eventos recurrentes de infarto ocurren anualmente³. La cardiopatía isquémica se ha convertido en la principal enfermedad asociada a incapacidad ajustada a los años de vida⁴. De manera simultánea la enfermedad cardiovascular y el infarto agudo del miocardio se incrementado en países de ingreso bajo y medio en donde más del 80% de muertes de origen cardiovascular ocurren globalmente⁵. En México la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte de acuerdo con los datos del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI), con 18.8% del total de muertes, de este porcentaje el 59% es atribuible a

infarto agudo del miocardio. México se ha posicionado como el país con mortalidad más alta en el infarto agudo del miocardio entre los miembros de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE), con un porcentaje de 27.2% comparado con un promedio del 7.9% del total de países que conforman dicha organización⁶.

De acuerdo con las investigaciones que comenzaron en los años setenta, actualmente se acepta que casi todos los episodios de síndrome coronario agudo se deben a la aterosclerosis coronaria, generalmente con superposición de una trombosis coronaria causada por la rotura o erosión de una lesión aterosclerótica. Cuando se produce una aterotrombosis coronaria aguda, el trombo intracoronario resultante puede causar una obstrucción parcial, que generalmente produce isquemia miocárdica sin elevación del segmento ST, o puede provocar una oclusión completa y causar isquemia miocárdica transmural e infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST). La placa aterosclerótica empieza a formarse muy pronto en la vida y va creciendo lentamente a lo largo de varias décadas. En el mundo actual es casi constante la presencia de algo de aterosclerosis, aunque la mayor parte de la placa se mantiene asintomática durante toda la vida. Otras placas pueden formarse lentamente y causar síntomas estables. Son poco frecuentes las placas que precipitan un episodio de síndrome coronario agudo por la transformación brusca y catastrófica de una placa vulnerable, pero estable, en una placa inestable caracterizada por alteraciones o erosiones, con desarrollo posterior de una trombosis superpuesta. Los factores de riesgo tradicionales y la consiguiente inflamación crónica favorecen una gran parte del desarrollo de la aterosclerosis, aunque algunos pacientes presentan una predisposición sistémica al deterioro de la placa que no depende de los factores de riesgo tradicionales. La rotura de la placa produce exposición a sustancias que favorecen la activación y agregación plaquetaria, generación de trombina y finalmente

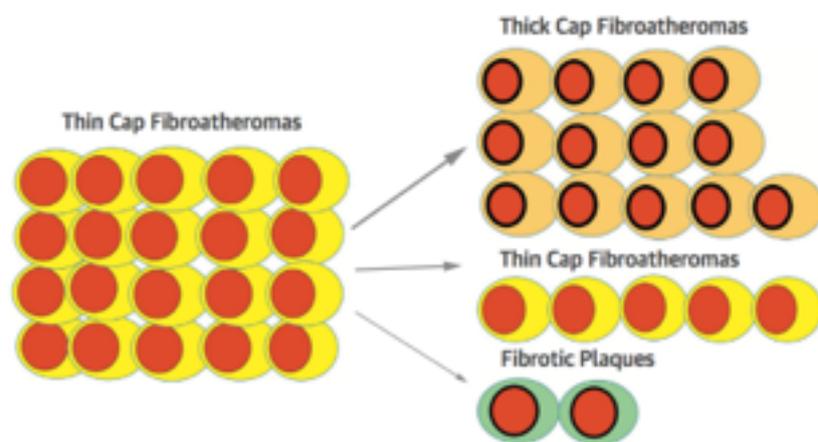
la formación de un trombo. Finalmente, el trombo resultante que se forma interrumpe el flujo sanguíneo y produce un desequilibrio entre suministro y demanda de oxígeno, y si este desequilibrio es intenso y persistente, surge la necrosis miocárdica. Las placas ateroscleróticas asociadas a una oclusión trombótica total de una arteria coronaria epicárdica, localizada en los vasos relacionados con el infarto, son generalmente más complejas e irregulares que las de los vasos no asociados a un IAMCEST. Los estudios histológicos de estas lesiones revelan a menudo la rotura o erosión de la placa. La composición del trombo puede variar a diferentes niveles: los trombos blancos contienen plaquetas, fibrina o ambas y los trombos rojos contienen eritrocitos, fibrina, plaquetas y leucocitos. En los estudios de autopsia, la rotura y la erosión de la placa son las principales causas subyacentes de infarto del miocardio y muerte cardíaca repentina. Casi en tres cuartos de los casos se observa la rotura de la placa, y es más frecuente en los hombres. La erosión de la placa es más frecuente en las mujeres menores de 50 años, aunque la prevalencia de la rotura aumenta con la edad de las mujeres. Es muy probable que una placa aterosclerótica propensa al deterioro o la erosión sea, en realidad, una placa que ha evolucionado a una morfología que incluye un núcleo necrótico lleno de lípidos y células inflamatorias y cubierto por una capa fibrosa fina e inflamada. En un estudio prospectivo de 697 pacientes con síndrome coronario agudo que se sometieron a una angiografía coronaria perivascular y una ecografía intravascular por radiofrecuencia de escala de grises tras intervencionismo coronario percutáneo, se comprobó que tres características de las lesiones (contenido de lípidos superior al 70%, morfología del fibroateroma de capa fina y una superficie luminal mínima de 4 mm^2 o menos) eran correlatos independientes de futuros episodios ateroscleróticos⁷. Otras características morfológicas asociadas a las placas propensas a la rotura son un remodelado expansivo que reduce la obstrucción luminal (estenosis leve en la angiografía), la

neovascularización, la hemorragia en la placa, la inflamación de la adventicia y un patrón de calcificación “moteado”. La inflamación estimula la sobreexpresión de enzimas que degradan los componentes de la matriz extracelular de la placa. Los macrófagos y los mastocitos activados que se encuentran en los lugares de las erosiones ateromatosas y de la rotura de la placa en los pacientes que mueren de un IAMCEST pueden elaborar estas proteinasas. Además de estos aspectos estructurales de placas vulnerables o de alto riesgo, el estrés provocado por la presión intraluminal, el tono vasomotor coronario, la taquicardia (estiramiento y compresión cíclica) y la rotura de los microvasos se combinan para producir una rotura de la placa en el borde de la cubierta fibrosa cerca de un segmento de la pared arterial coronaria libre de placa (región del hombro de la placa). En los momentos de sobrecarga aumentan varios parámetros fisiológicos clave como presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca, viscosidad sanguínea, activador del plasminógeno tisular (t-PA) endógeno, inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y concentración plasmática de cortisol y adrenalina que presentan variaciones circadianas y estacionales. Dichos parámetros actúan de forma combinada para aumentar la propensión a la rotura de la placa y a trombosis coronaria, lo que hace que los IAMCEST se acumulen a primeras horas de la mañana, sobre todo en invierno y tras catástrofes naturales⁸.

De acuerdo a lo explicado anteriormente se cuentan con diversos trabajos recientes enfocados a estratificar pacientes con alto riesgo de desarrollar un síndrome coronario agudo utilizando métodos avanzados de imagen para detectar placas ateroscleróticas vulnerables, este enfoque estrecho hace que se olvide lo complejo y los diversos factores que intervienen en la fisiopatología del síndrome coronario agudo. En el 2016 Armin Arbab-Zadeh, Valentin Fuster et al., publicaron un artículo de revisión enfocado al “mito de la placa vulnerable”⁹, en el que se expone que en la investigación enfocada a la placa vulnerable se consumen 150 millones de dólares por

año y se encuentran aproximadamente 2000 trabajos relacionados el base de datos de la biblioteca nacional de medicina¹⁰. En el estudio PROSPECT (Providing Regional Observations to Study Predictors of Events in the Coronary Tree) se evaluaron 600 pacientes de alto riesgo con ultrasonidos intravascular y en 596 pacientes se identificaron placas con características de alto riesgo como capa delgada de fibroateroma, y en el seguimiento esto solo se asocio a hospitalizaciones repetidas por dolor torácico y no a eventos cardiovasculares mayores. El estudio VIVA (VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis) mostró resultados similares¹¹. Estudios donde se utilizó tomografía de coherencia óptica caracterizaron de manera detallada las placas y en los resultados reportaron incremento en la tasa de síndrome coronario agudo en pacientes con baja atenuación de la placa probablemente debido a alto contenido lipídico¹²⁻¹⁴. Sin embargo estos en ninguno de estos trabajos se consideró la carga de placa como un potencial factor de confusión, por lo que probablemente estas características de alto riesgo sean solo un mero marcador de una mayor extensión y/o actividad de la enfermedad aterosclerosa en comparación con los grupos controles. Por lo tanto a pesar de de la gran cantidad de estudios enfocados al análisis de la placa vulnerable no hay evidencia contundente del real factor independiente de riesgo asociado a las características de la placa vulnerable, los resultados negativos de estos trabajos son explicados por numerosas investigaciones tanto clínicas como patológicas en las cuales demostraron gran número de rupturas de placa sin síndromes clínicos¹⁵. Las rupturas de placas silentes producen de manera progresiva obstrucción luminal ¹⁶⁻¹⁷, y en las placas que condicionan una obstrucción mayor del 50%, estudios histopatológicos revelan de forma invariable 1 o más rupturas silentes de placa. Varios estudios de imagen en humanos han demostrado que la morfología de la placa cambia a través de pocos meses, ganando o perdiendo características de “placa vulnerable”. Utilizando IVUS (intravascular ultrasound), Kubo et al. encontraron

que 75% de las placas con capa delgada presentaban una transición a fibroateromas de capa gruesa o placas fibrosas en un periodo de 12 meses, suponiendo que esto fue secundario a ruptura y reparación; lo más destacable del estudio fue que ninguno de los 99 pacientes presentó en ese periodo síndrome coronario agudo, dando evidencia de la alta frecuencia de rupturas de placa subclínicas (Figura 1)¹⁸. Los datos de este último estudio demostraron una alta actividad metabólica en las lesiones ateroscleróticas y la corta duración de la placa con características de alto riesgo (placa vulnerable).



Cambios en fibroateromas de capa delgada observados por ultrasonido intravascular 12 meses después de las imágenes basales. De los 20 fibroateromas de placa delgada solo 5 permanecieron sin cambios, mientras que 15 perdieron características de alto riesgo, observándose después con capa gruesa o como placas fibrosas. FIGURA 1.

En pacientes con síndrome coronario agudo, se observan rupturas de placas en sitios diferentes a los de la arteria culpable, indicando que la vulnerabilidad de las placas se disemina a lo largo de todo el árbol coronario¹⁹. Esto sugiere que es más importante identificar al pacientes con “estado de vulnerabilidad” que el identificar vulnerabilidad aislada en sitios específicos de las arterias coronarias. El panorama emergente en cuanto a la fisiopatología del síndrome coronario agudo muestra que se trata de un proceso inflamatorio diseminado, con imposibilidad de predecir que lesiones en específico ocasionaran una trombosis que precipite un síndrome coronario

agudo. Identificar una placa vulnerable sin tomar en cuenta el resto de factores de riesgo tanto clínicos como de imagen (por ejemplo carga de placa aterosclerótica), hace improbable que esta conducta tenga un beneficio superior para captar a pacientes en riesgo inminente de presentar un síndrome coronario agudo, dado que las características de vulnerabilidad de una placa única se modifican en un periodo de tiempo relativamente breve sin ocasionar en la mayoría de los casos desenlaces clínicos.

Aunque un síndrome coronario agudo requiere de manera típica alteraciones en la placa aterosclerótica (ruptura o erosión), un entorno protrombótico es necesario para permitir una disminución significativamente clínica del flujo sanguíneo para condicionar isquemia miocárdica. Este escenario parece ser el resultado de una desafortunada constelación de características protrombóticas, por ejemplo, en pacientes con actividad inflamatoria aumentada y supresión sistémica o local del rendimiento fibrinolítico, un estímulo extraordinariamente grande para trombosis, vasoconstricción u otros; por lo que un síndrome coronario agudo aparece cuando se tiene una erosión o ruptura de placa en el específico momento y sitio en donde se tiene un ambiente protrombótico. Una gran carga de placa aterosclerótica metabólicamente activa, aumenta la probabilidad de que la ruptura de placa coincida con un escenario protrombótico. Por consiguiente, los factores predictores más fuertes de los eventos adversos son la magnitud y la actividad de la carga de la placa aterosclerótica coronaria y el número de factores de riesgo para un medio protrombótico, concepto respaldado por muchos estudios clínicos y datos epidemiológicos.

Gran cantidad de estudios en lo que se ha utilizado angiografía coronaria, ultrasonido intravascular y tomografía computada han confirmado la fuerte relación entre la carga aterosclerosa y el riesgo de eventos cardiovasculares. Cuando se comparó de manera directa, el puntaje de calcio coronario fue equivalente al grado de

estenosis “tradicional” para predecir mortalidad e infarto del miocardio en pacientes asintomáticos. En el estudio BioImage²⁰ reveló un alta prevalencia de enfermedad aterosclerótica en pacientes clasificados como de alto riesgo cardiovascular de acuerdo a solo predictores clínicos. En varios meta-análisis no se ha demostrado que se disminuya la tasa de infarto o muerte cuando se proporciona tratamiento en base a lesiones coronarias comparado con solo tratamiento médico en pacientes con cardiopatía isquémica estable, incluso cuando la placa condiciona una estenosis significativa. Estos resultados confirman que el mayor riesgo lo confiere el grado de extensión de la enfermedad coronaria aterosclerótica y no necesariamente lesiones individuales. Estudios de patología de pacientes que tuvieron muerte súbita encontraron que las lesiones culpables presentaban un promedio de estenosis del 50%, con una relación no tan clara entre el grado de estenosis y el riesgo de muerte, aunque otros estudios han demostrado que rara vez lesiones con menor del 30% de obstrucción se asocia a muerte cardiovascular. De los pacientes con placas que producen estenosis significativas si tiene mayor riesgo de infarto o muerte, pero no por la placa única en sí, si no porque este tipo de lesiones son marcadores de enfermedad aterosclerótica avanzada en el árbol coronario. En el estudio de Bittencourt MS²¹, et al. donde se evaluaron pacientes mediante tomografía computada se encontró que tanto la enfermedad coronario obstructiva como no obstructiva están asociadas a un riesgo similar de infarto del miocardio y muerte si la segunda afecta a un mayor número de segmentos de la anatomía coronaria. A pesar de los avances de la imagen cardiovascular y la identificación de placas vulnerables, no hay evidencia contundente de que el abordaje de una sola placa nos pueda predecir un síndrome coronario agudo de una mejor manera que los factores de riesgo cardiovascular ya establecidos. La carga de placa aterosclerótica es un consistente y fuerte predictor de eventos cardiovasculares y merece una mayor atención.

La incidencia de ingresos hospitalarios por IAMCEST varía entre los países que pertenecen a la Unión Europea. El registro más exhaustivo de IAMCEST es probablemente el que se ha realizado en Suecia, donde la incidencia de IAMCEST es de 66/100.000/año. Se han recogido datos similares en la República Checa, Bélgica y Estados Unidos: las tasas de incidencia de IAMCEST (por 100.000) disminuyeron entre 1997 y 2005 de 121 a 77, mientras que las tasas de incidencia de IAM sin elevación del segmento ST aumentaron ligeramente de 126 a 132. Por lo tanto, la incidencia de IAMCEST parece ir declinando. En Estados Unidos la proporción de pacientes con episodios de síndrome coronario agudo que tienen IAMCEST varía entre los estudios de observación entre el 29 y el 47% de los pacientes ingresados con síndrome coronario agudo. En pacientes con una presentación clínica de IAMCEST dentro de las primeras 12 h desde el inicio de los síntomas, y con elevación persistente del segmento ST o bloqueo de rama nuevo, o presuntamente nuevo, se debe realizar una reperfusión mecánica precoz o farmacológica lo antes posible. La angioplastia primaria definida como una intervención coronaria percutánea urgente en el contexto de un IAMCEST, sin tratamiento fibrinolítico previo, es la estrategia de reperfusión preferida en pacientes con IAMCEST, siempre que se pueda realizar de forma rápida independientemente de si el paciente se presenta a un hospital con capacidad para realizar angioplastias. Aproximadamente el 50% de los pacientes con IAMCEST tiene enfermedad multivaso significativa. Durante la intervención inicial sólo debe tratarse la arteria relacionada con el infarto. Actualmente no hay evidencias que apoyen una intervención urgente en las lesiones no relacionadas con el infarto. Las únicas excepciones que justifican la angioplastia en múltiples vasos durante el IAMCEST corresponden a pacientes en choque cardiogénico que presentan múltiples estenosis muy críticas ($\geq 90\%$ diámetro) en lesiones altamente inestables (signos angiográficos de posibles trombos o rotura de la lesión) y cuando hay isquemia persistente de la

lesión supuestamente responsable tras la angioplastia. La perfusión miocárdica inadecuada después de una apertura mecánica exitosa de la arteria culpable se suele conocer como «no reflujo». El diagnóstico de no reflujo acostumbra a realizarse el flujo TIMI es < 3 o, en caso de que haya un flujo TIMI de 3, cuando el grado de *blush* miocárdico sea 0 o 1 o cuando la resolución del segmento ST dentro de las primeras 4 h del procedimiento sea < 70%²²; ocurre en hasta el 2 al 3% de los casos, se debe probablemente a una embolia distal de restos ateromatosos y trombóticos por el inflado del balón, la aterectomía o la implantación de la endoprótesis. Una vez ocurre, la falta de reanudación del flujo puede causar consecuencias graves a corto y largo plazo incluidos un aumento de cinco veces el riesgo de IM asociado a la intervención y de tres veces el riesgo de muerte. La angiografía tradicional tiene escasa sensibilidad en la detección del trombo coronario, pero la presencia de un gran trombo coronario visible en la angiografía aumenta el riesgo de complicaciones de la intervención. Los trombos coronarios grandes pueden fragmentarse y producir embolias durante la intervención o pueden sobresalir a través de los huecos que hay entre los puntales de la endoprótesis colocada en el vaso, reducir la luz o propagar el trombo y provocar una trombosis aguda de los vasos tratados. Además, los trombos coronarios grandes pueden soltar émbolos a otras ramas o vasos coronarios o desprenderse y afectar a los lechos vasculares cerebrales o de otro tipo. En el contexto de un IAMCEST, parece que la aspiración del trombo mediante un catéter manual ayuda a reducir el riesgo de futuros episodios isquémicos, incluyendo la trombosis de la endoprótesis y, potencialmente, la mortalidad. Muchos pacientes con estenosis >70% sufren oclusiones coronarias crónicas que representan el factor fundamental que hace que se opte por un tratamiento quirúrgico en lugar de una intervención percutánea. La imposibilidad de recanalizar las oclusiones coronarias totales con cables guía guarda relación con diversos factores, como la duración de la oclusión, la presencia de

colaterales puente, una oclusión de más de 15 mm de longitud y la ausencia de un «pico» que facilite el avance del cable guía. Aunque para recanalizar oclusiones refractarias se han empleado métodos como el cruce retrógrado a través de colaterales y nuevas técnicas de guía, gran parte de las mejoras para conseguir atravesar las oclusiones en los últimos años se han debido al uso de mejores cables guía y mejores técnicas.

La resolución electrocardiográfica del segmento ST es un importante factor predictivo del pronóstico en pacientes con IAMCEST, aunque predice mejor la oclusión de una arteria que la permeabilidad de la arteria relacionada con infarto. La persistencia de la elevación del segmento ST tras angioplastia primaria angiográficamente satisfactoria identifica a pacientes con riesgo elevado de disfunción ventricular izquierda y muerte, presumiblemente por el daño microvascular en la zona infartada. Por tanto, el electrocardiograma de 12 derivaciones es un indicador de la integridad biológica de los miocitos del área del infarto y refleja la perfusión²³.

La evidencia ha demostrado que una cantidad elevada de leucocitos correlaciona con eventos adversos en pacientes con síndrome coronario agudo. La inflamación juega un papel principal en la iniciación y progresión de la aterosclerosis y contribuye a la ruptura de la placa y la consecuente formación de trombo²⁴. Min Men et al. evaluaron el valor pronóstico del porcentaje de neutrófilos al ingreso de pacientes con IAMCEST sometidos a angioplastia primaria y reportaron una asociación con mortalidad a a 39 meses de seguimiento²⁵.

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 fallecimiento, infarto agudo de miocardio o severidad de enfermedad coronaria. Además, diversos estudios han investigado la relación del INL con la diabetes mellitus, la resistencia a la insulina, la hipertensión arterial, la obesidad, la hiperlipidemia, el estilo de vida y la disfunción endotelial²⁶. La disminución del conteo absoluto de linfocitos ha sido asociado a complicaciones en pacientes con síndrome coronario agudo. Por consiguiente, la relación entre el número absoluto de neutrófilos y el número de linfocitos ha recientemente emergido como un potencial biomarcador cardíaco²⁷. Se ha sugerido el índice neutrófilo/linfocito es un mejor predictor de eventos cardiovasculares comparados con el conteo de neutrófilos o leucocitos totales de forma aislada aún después de controlar los factores de riesgo cardiovasculares convencionales. Un estudio realizado en España publicado en el 2015, incluyeron 59 pacientes consecutivos con infarto de miocardio y elevación del segmento ST de menos de 12 horas de evolución tratados mediante angioplastia primaria. El INL se obtuvo en el primer hemograma realizado tras el inicio de los síntomas y correlaciono modestamente con el tiempo de evolución del infarto, a mayor tiempo de evolución más elevación²⁸.

Este años se publicó un trabajo realizado en Italia en donde se evaluó el INL en 6560 pacientes con síndrome coronario agudo tanto IAMCEST como sin elevación del ST, reportaron que el puntaje de SYNTAX fue más elevado en pacientes con con un INL mayor, además el INL >3.9 para IAMCEST y >2.7 para SICASEST fue predictor independiente de mortalidad a un año²⁹.

En el año 2014 se publicó otro estudio donde se evaluó el mismo parámetro de INL. Realizado en Corea, evaluaron 399 pacientes con cardiopatía isquémica mediante ultrasonido intravascular. Midieron el volumen total de ateroma y el volumen

absoluto del centro necrótico de la placa los cuales eran más grandes en el grupo con INL elevado, además este último se asocio con mayor cantidad de placas vulnerables en pacientes que ingresaron con síndrome coronario agudo³⁰.

Umesh U. Tamhane, et al. incluyeron 2833 pacientes en la universidad de Michigan con diagnóstico de de síndrome coronario agudo, y reportaron que el INL elevado es un predictor independiente de mortalidad intrahospitalaria y a 6 meses en pacientes con síndrome coronario agudo³¹.

Mehmet G. Kaya, et al. realizaron un estudio multicéntrico que incluyó pacientes en Turquía, Hong Kong y Boston, se incluyeron un total de 682 pacientes que se presentaron al servicio de urgencias con menos de 6 horas de inicio de los síntomas de infarto con elevación del segmento ST y que fueron tratados con angioplastia primaria. Se les determinó al ingreso el INL, el cual se dividió en tres estratos, <2.3, 2.3 a 4.4 y >4.4. La media de seguimiento fue de 43.3 meses (1-131 meses). La trombosis aguda del stent, infarto no fatal y mortalidad, tanto intrahospitalaria como a largo plazo correlacionaron de manera directa con los niveles aumentados del INL, siendo esto estadísticamente significativo. La conclusión del estudio fue que el INL elevado fue un predictor independiente de mortalidad y eventos cardiovasculares en el seguimiento de pacientes con IAMCEST tratados con angioplastia primaria. Además también se observó una asociación con fenómeno de no reflujo y enfermedad multivaso, igualmente estadísticamente significativo³².

Sen N et al. incluyeron 204 pacientes con IAMCEST y angioplastia primaria, igualmente al estudio previo dividieron el nivel de INL en tercios pero con diferentes niveles, aquí fue de <3.3, 3.3-4.56 y >4.56. Los niveles de INL fueron tomados al ingreso. El evento primario fue no reflujo evaluado mediante angiografía coronaria y resolución electrocardiográfica del ST <30% a los 90 minutos posterior a la angioplastia. De los resultados que se obtuvieron destaca una asociación

estadísticamente significativa con fenómeno de no reflujo, mayores niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad, menor fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, muerte intrahospitalaria y a tres años. No hubo asociación con enfermedad multivaso y factores de riesgo cardiovascular. Las conclusiones del estudio fueron que un INL mayor se asocia de manera directa con fenómeno de no reflujo, mortalidad y eventos cardiovasculares a 3 años de seguimiento³³.

II. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.

La cardiopatía isquémica es actualmente un problema de salud pública y representa la principal causa de muerte a nivel mundial y en nuestro país.

En este momento contamos ya con predictores pronóstico en los pacientes con IAMCEST, tales como la escala de GRACE, TIMI, Killip-Kimball, leucocitosis, troponina glucemia, pro-BNP entre otras; pero principalmente predicen mortalidad 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 tiene mayor o menor valor predictivo de efectos adversos clínicos. Pensamos que es necesario identificar de manera más exacta a esos pacientes con riesgo alto de resultados angiográficos adversos en el contexto de angioplastía primaria, lo cual podría llevarnos en un futuro a tomar medidas terapéuticas previas al procedimiento para evitar peores desenlaces, por ejemplo utilización de dispositivos de asistencia mecánica-circulatoria pre-angioplastia los cuales al momento no han demostrado un beneficio contundente en angioplastia de alto riesgo, probablemente porque aún falta definir de manera más adecuada las características de este tipo de pacientes.

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. Además, diversos estudios han investigado la relación del INL con la diabetes mellitus, la resistencia a la insulina evaluada mediante, la hipertensión arterial, la obesidad, la hiperlipidemia, el estilo de vida y la disfunción endotelial.

Por lo que el estudio del INL como marcador pronóstico y de gravedad en pacientes con IAMCEST que serán tratados con angioplastia primaria parecer ser adecuado.

IV. OBJETIVOS.

- a. **General.** Evaluar si el Índice Neutrófilo/Linfocito (INL) al ingreso correlaciona con gravedad y/o pronóstico en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST y tratados con angioplastia primaria percutánea.
- b. **Específicos.**
 1. Analizar la correlación del INL al ingreso con gravedad en pacientes con cardiopatía isquémica en el contexto de IAMCEST: carga de placa (placas coronarias observadas en la angiografía independientemente del porcentaje de obstrucción reportado, enfermedad multivaso (más de un vaso con placa observada en la angiografía coronaria), carga de trombo (se utilizó la clasificación TIMI reportada en el informe del departamento de cardiología intervencionista) y oclusión total crónica.
 2. Conocer la correlación de la relación N/L con el pronóstico en angioplastia primaria: fenómeno de no reflujo y angioplastia exitosa (definida en el estudio como flujo final TIMI 3-TMP 3).

V. **MATERIAL Y MÉTODOS.**

- a. **Diseño.** Estudio longitudinal, retrospectivo, analítico, tipo cohorte.
- b. **Población.** Pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST y angioplastia primaria percutánea que ingresaron al departamento de urgencia del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.
- c. **Lugar de Elaboración.** Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.
- d. **Criterios de Inclusión.** Pacientes mayores de 18 años que cuenten con las siguientes características:
 1. Diagnóstico de ingreso a la Unidad de Urgencias de síndrome coronario agudo tipo Infarto con Elevación del Segmento ST y menos de 12 horas de evolución.
 2. Primer evento síndrome coronario agudo.
 3. Tratamiento de reperfusión con angioplastia primaria.
 4. Información clínica completa en el expediente clínico: Características demográficas del paciente, historia clínica, nota de ingreso, exámenes de laboratorio y electrocardiogramas, escala de GRACE, TIMI y Killip-Kimbal, tiempo total de isquemia, tiempo de retraso y tiempo de primer contacto médico; imágenes y reporte de la coronariografía y angioplastia primaria.
- e. **Criterios de Exclusión.** Los criterios de exclusión para este estudio son:
 1. IAMCEST con más de 12 horas de evolución.
 2. Angioplastia de rescate o estrategia farmaco-invasiva.
 3. Pacientes con antecedente de síndrome coronario agudo previo.

4. Infarto agudo del miocardio no relacionado a enfermedad coronaria aterosclerosa.
- f. **Tamaño de la Muestra.** Se evaluó al total de los pacientes que fueron tratados con angioplastia primaria en el periodo de enero 2014 a diciembre 2016.
- g. **Hipótesis.**
1. **Hipótesis de investigación (alterna).** INL elevado al ingreso de pacientes con Infarto Agudo del Miocardio con Elevación del Segmento ST predice gravedad de la cardiopatía isquémica y pronóstico en los resultados de la angioplastia primaria.
 2. **Hipótesis nula.** El INL al ingreso no es un marcador de gravedad y pronóstico en pacientes con Infarto Agudo del Miocardio con Elevación de Segmento ST y Angioplastia Primaria.
- h. **Variables.**
1. **Dependientes.** Número de placas observadas en la angiografía coronaria, número de vasos enfermos, carga de trombo, oclusión total crónica, angioplastia exitosa, fenómeno de no reflujo, arritmias ventriculares y mortalidad.
 2. **Independientes.** Edad, género, índice de masa corporal, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, tasa de filtración glomerular, sedentarismo, tabaquismo, antecedente familiar de cardiopatía isquémica, obesidad, resultados de exámenes de laboratorio al ingreso (pro-BNP, troponina I, creatinina fosfoquinasa (CPK), creatinina

fosfoquinasa MB (CPK-Mb), deshidrogenasa láctica (DHL), transaminasa glutámico oxalacética (TGO), creatinina, glucosa, hemoglobina glucosilada, lactato, leucotios, índice Neutrófilo/Linfocito (N/L), albúmina, proteína C reactiva (PCR), Killip-Kimbal, GRACE, riesgo TIMI, resolución electrocardiográfica del segmento ST mayor al 70% a los 90 minutos posterior a la angioplastia y tiempo total de isquemia.

3. **Población.** Se revisaron 3208 expedientes en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” con ingreso a urgencias en el periodo de enero 2014 a diciembre 2016 que contaran con el diagnóstico de síndrome coronario agudo o infarto agudo del miocardio. Del total de expedientes revisados solo 286 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión del estudio. Con los expedientes ya seleccionados se procedió a completar la base de datos con las variables dependientes e independientes mencionadas previamente. Ya completados los datos se continuó con el análisis estadístico .

i. **Análisis Estadístico.**

1. Se realizó un análisis univariado con todas las características clínicas, paraclínicas y angiográficas de la población del estudio, se evaluó con medidas de tendencias central y dispersión, medias, desviación estándar, medianas y rangos intercuartílicos; y análisis de frecuencia para las variables cualitativas, se realizo prueba de normalidad con Kolmlgorov Smirnov.
2. Se realizo prueba de chi cuadrada para aquellas variables cualitativas y prueba de t de student para aquellas variables cuantitativas con

distribución normal y U d Man Withney para aquellas variables cuya distribución no cumplía las condiciones para ser analizadas con pruebas de estadística paramétrica.

VI. **RESULTADOS.**

Al realizar el análisis univariado de las características basales de la población se encontró que de la población estudiada el promedio de edad fue de 58.8 años, el 81.1% fueron hombres contra solo el 18.9% de mujeres lo cual puede ser explicado por el promedio de edad que fue menor de 65 años y de acuerdo a la literatura arriba de esta edad la incidencia de síndrome coronario agudo aumento en el género femenino.

En cuanto a los factores de riesgo clásicos, el índice de masa corporal promedio fue de 27.4 y el porcentaje de pacientes con obesidad fue de 26.6% del total de la población estudiada. El factor de riesgo cardiovascular más prevalente fue el sedentarismo con 73.4% de la población. Del resto de factores de riesgo el tabaquismo se presentó en 60.1%, antecedente familiar de infarto del miocardio en familiares de primer grado (hombres <55 años y mujeres <65 años) 19.9%, dislipidemia 31.8%, hipertensión arterial sistémica 41.3%, diabetes mellitus 38.8% y al ingreso solo el 16.8% de los pacientes presentaba una tasa de filtración glomerular <60 ml/min/1.73 m² con un promedio de 82.04 ml/min/1.73 m².

En cuanto a los parámetros de laboratorio el al ingreso la población presentó un promedio de pro-BNP de 1309.3, CPK 946.1, CPK-Mb 89.4, TGO 112.4, DHL 816.8, troponina I 18.4, leucocitos 12.3, INL 7, PCR 15.4, glucosa 200.2, hemoglobina glucosilada de 6.9%, lactato 2.9, albúmina 3.7 y creatinina 1.1 mg/dl.

La localización del infarto más prevalente fue el anterior extenso con un 24.8% del total, septal 0.7%, anteroseptal 33.2%, inferior 12.9%, inferior con extensión eléctrica al ventrículo derecho 11.5%, posteroinferior 11.2%, inferolateral 4.9% y lateral 0.7%.

Respecto a la presentación clínica inicial de los pacientes el 75.2% se clasificó como Killip-Kimbal 1, 20.3% en 2, 0.7% en 3 y 3.8% en 4. El promedio de la escala de riesgo TIMI fue de 3.6 puntos y GRACE de 129.1 puntos.

Para el tratamiento inicial antiagregante el más utilizado fue clopidogrel en 71.3%, después prasugrel en 22% y ticagrelor con solo el 6.6% del total de pacientes.

Un dato importante fue que el tiempo total de isquemia que se observó fue de 337.4 minutos y un tiempo puerta balón de 84.9 minutos, lo cual habla del alta calidad de atención por parte del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

En cuanto a las variables evaluadas de la coronariografía diagnóstica, el número de lesiones totales del árbol coronario observadas en el procedimiento diagnóstico fue de 2.38 lesiones por pacientes y 1.81 el promedio vasos enfermos por pacientes; siendo que el 57.7 de la población presentaba enfermedad coronaria multivaso. La arteria responsable con mayor prevalencia fue la descendente anterior lo cual concuerda con que la localización más común fue anterior extenso, esto con 54.9%; le sigue la coronaria derecha con 35.1%, circunfleja 7.7% y por último tronco coronario izquierdo con 1.7%. Solo el 12.9% de los pacientes mostraron alguna oclusión total crónica (OTC). En cuanto al flujo TIMI inicial el 67.8% presentaba flujo 0, 6.6% flujo 1, 14.3% flujo 2 y 11.2 flujo TIMI 3. Respecto a la carga de trombo solo el 9.2% no presentaba trombo en la angiografía inicial, el 1.8% tenía trombo TIMI 1, 2.8% trombo TIMI 2, 8.5% trombo TIMI 3, 10.6% trombo TIMI 4 y el 67.3% trombo TIMI 5. El 9.1% presentaba placa a nivel del tronco coronario izquierdo.

Los resultados de angioplastia mostraron que el flujo final TIMI fue 0 en el 1.7%, 1 en el 2.8%, 2 en el 15.4% y de 3 en el 80.1%; el flujo final TMP fue de 0

en el 4.2%, 1 en el 2.8%, 2 de 15.4% y 3 en el 80.1%. El porcentaje de angioplastía exitosa definida en el estudio como flujo final TIMI3/TMP3 fue de 62.2% lo cual correlaciona con que la resolución electrocardiográfica del segmento ST >70% a los 90 minutos post-angioplastía solo fue del 58.4%.

Otros parámetros evaluados fueron arritmias ventriculares durante la hospitalización las cuales se presentaron en el 14.7%. La fracción de expulsión ventricular medida por ecocardiograma fue en promedio de 47% y promedio de segmentos con alteración de la movilidad evaluados por el mismo método fue de 6.3. La mortalidad intra-hospitalaria fue de 5.6%.

Para la evaluación de la hipótesis se utilizó el test de chi cuadrada. Se correlaciono el INL al ingreso, con valores divididos en cuartiles. En cuanto al género, obesidad, sedentarismo, tabaquismo, antecedente familiar de infarto del miocardio, dislipidemia y diabetes no se encontró asociación.

De los pacientes que a su ingreso a urgencias tuvieron una TFG <60 ml/min/1.73m² presentaban un mayor INL, pero sin ser estadísticamente significativo con *p* de 0.09.

En cuanto a la clasificación Killip-Kimball (KK) se observó que a un mayor valor del INL correlaciona de manera directa con un KK más elevado; de los pacientes que ingresaron con choque cardiogénico el 54.6% tenía un INL >9; esta asociación fue estadísticamente significativa con una *p* de 0.004.

De los parámetros de laboratorio que correlacionaban con mayores INL fue hiperglucemia, hipoalbuminemia y mayores niveles de TGO al ingreso (*p*<0.05), el resto no tuvo significado estadístico.

Respecto a las variables angiográficas un INL mayor de 3 predijo mayor carga de trombo de acuerdo a la clasificación TIMI, lo cual fue estadísticamente significativo con una *p* de 0.001.

De los datos más relevantes del estudio fue que un mayor nivel de INL predice mayor número de placas totales en el árbol coronario (Figura 1) así como también mayor número de vasos con lesiones ateromatosas, igualmente estadísticamente significativo con una p de 0.04.

En cuanto a la oclusión total crónica, fenómeno de no reflujo, angioplastia exitosa y resolución del segmento ST no se encontró una asociación estadísticamente significativa.

De los eventos clínicos el INL tuvo una correlación estadísticamente significativa con arritmias ventriculares con una p de 0.01 y en mortalidad se observó una tendencia, los pacientes que murieron durante la hospitalización tenían un mayor INL, 50% de estos pacientes con nivel >9 , lo cual no fue estadísticamente significativo.

CARACTERISTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN Tabla1.

Variable	n (286)	Desviación Std
Edad (años)	58.8	11.2
Hombre %	81.1 (232)	
Mujer%	18.9 (54)	
IMC	27.4	4.2
TFG (ml/min/1.73m2)	82.04	3.5
TFG <60 (ml/min/1.73m2)	16.8 (48)	
Sedentarismo%	73.4 (210)	
Tabaquismo%	60.1 (172)	
AHF de IAM	19.9 (57)	
Dislipidemia	31.8 (91)	
Hipertensión arterial	41.3 (118)	
Diabetes	38.8 (111)	
Obesidad	26.6 (76)	
pro-BNP(pg/ml)	1309.3	35.6
CPK(U/L)	946.1	12.6
CPK-Mb(ng/ml)	89.4	30.5
TGO (UI/L)	112.4	14.2
DHL (UI/L)	816.8	13.7
Troponina I (ng/ml)	18.4	34.4
Leucocitos(10³mCL)	12.3	4.01
INL	7	5.6
PCR (mg/ml)	15.4	31
Glucosa (mg/dl)	200.2	105
HbA1c%	6.9	2
Lactato (mmol/L)	2.9	2
Albúmina (gr/dl)	3.7	0.4
Creatinina (mg/dl)	1.1	0.6

CARACTERISTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN Tabla1.

Localización IAM		
Septal	0.7 (2)	
Anteroseptal	33.2 (95)	
Anterior extenso	24.8 (71)	
Inferior	12.9 (37)	
Inferior/VD	11.5 (33)	
Posteroinferior	11.2 (32)	
Inferolateral	4.9 (14)	
Lateral	0.7 (2)	
Killip Kimball		
1	75.2 (215)	
2	20.3 (58)	
3	0.7 (2)	
4	3.8 (11)	
TIMI score	3.6	2.1
GRACE score	129.1	33.3
Clopidogrel	71.3 (204)	
Prasugrel	22 (63)	
Ticagrelor	6.6 (19)	
Tiempo total de isquemia (min)	337.4	16.9
Tiempo puerta balón	84.9	18
Número de lesiones	2.38	1.5
Número de vasos enfermos	1.81	0.8
Multivaso	57.7 (165)	
Arritmias Ventriculares	14.7 (42)	
Vaso culpable		
Descendente anterior	54.9 (157)	
Circunfleja	7.7 (22)	
Coronaria derecha	35.7 (102)	
Tronco Coronario Izquierdo TCI	1.7 (5)	

CARACTERISTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN Tabla1.

OTC	12.9 (37)	
Placa en TCI	9.1 (26)	
Fenómeno de no reflujo	24.1 (69)	
Flujo TIMI pre-ICP		
0	67.8 (194)	
1	6.6 (19)	
2	14.3 (41)	
3	11.2 (32)	
Flujo TIMI post-ICP		
0	1.7 (5)	
1	2.8 (8)	
2	15.4 (44)	
3	80.1 (229)	
TMP post-ICP		
0	4.2 (12)	
1	9.4 (27)	
2	23.4 (67)	
3	62.9 (180)	
ICP TIMI3/TMP3	62.2 (178)	
Resolución ST>70% a 90 min post-ICP	58.4 (167)	
Muerte Intrahospitalaria	5.6 (16)	
FEVI (ECO)	47	10.8
FEVI (ECO)	47	10.8
No. Segmentos afectados (ECO)	6.3	3.7

Características por cuartiles de la relación N/L Tabla 2.					p
Variable	N/L 0-3	N/L 3.1-6	N/L 6.1-9	N/L >9	
Pacientes%	19 (54)	33.8 (96)	20.8 (59)	26.4 (75)	>0.05
Hombre %	19.6 (45)	33.9 (78)	20.9 (48)	25.7 (59)	>0.05
Mujer%	16.7 (9)	33.3 (18)	20.4 (11)	29.6 (16)	>0.05
Obesidad%	21.1 (16)	31.6 (24)	23.7 (18)	23.7 (18)	>0.05
TFG <60 (ml/min/1.73m2)%	8.3 (4)	31.3 (15)	20.8 (10)	39.6 (19)	0.09
Sedentarismo%	17.3 (36)	34.1 (71)	21.6 (45)	26.9 (56)	>0.05
Tabaquismo%	21.1 (36)	32.2 (55)	19.9 (34)	26.9 (46)	>0.05
AHF de IAM%	17.5 (10)	36.8 (21)	19.3 (11)	26.3 (15)	>0.05
Dislipidemia%	23.3 (21)	41.1 (37)	17.8 (16)	17.8 (16)	>0.05
Hipertensión arterial%	19.8 (23)	33.6 (39)	22.4 (26)	24.1 (28)	>0.05
Diabetes%	20.2 (22)	33 (36)	22.9 (25)	23.9 (26)	>0.05
Killip Kimball %					0.004
1	19.5 (42)	36.7 (79)	21.4 (46)	22.3 (48)	
2	19.6 (11)	28.6 (16)	16.1 (9)	35.7 (20)	
3	0	0	50 (1)	50 (1)	
4	9.1 (1)	9.1 (1)	27.3 (3)	54.6 (6)	
Enfermedad Multivaso%					0.04
1	20.7 (25)	24.8 (30)	19.8 (24)	34.7 (42)	
2	17.7 (17)	36.5 (35)	22.9 (22)	22.9 (22)	
3	17.9 (12)	46.3 (31)	19.4 (13)	16.4 (11)	
Carga de Trombo (TIMI)%					0.001
1	80 (4)	20 (1)	0	0	
2	25 (2)	12.5 (1)	12.5 (1)	50 (5)	
3	37.5 (9)	29.2 (7)	16.7 (4)	16.7 (4)	
4	10 (3)	50 (15)	30 (9)	10 (3)	
5	17.5 (33)	32.8 (62)	22.2 (42)	27.5 (52)	
OTC%	19 (54)	33.8 (96)	20.8 (59)	26.4 (75)	>0.05
Placa en TCI%	16 (4)	28 (7)	20 (5)	36 (9)	>0.05
Fenómeno de no reflujo%	16.2 (11)	30.9 (21)	23.5 (16)	29.4 (20)	>0.05
ICP TIMI3/TMP3%	20.3 (36)	33.9 (60)	20.3 (36)	25.4 (45)	>0.05
Resolución ST>70% a 90 min post-ICP	20.4 (34)	35.3 (59)	21 (35)	23.4 (39)	>0.05
Arritmias Ventriculares%	14.3 (6)	23.8 (10)	19 (8)	42.9 (18)	0.01
Muerte Intrahospitalaria%	18.8 (3)	18.8 (3)	12.5 (2)	50 (8)	>0.05

Analisis de asociación N/L y Carga de

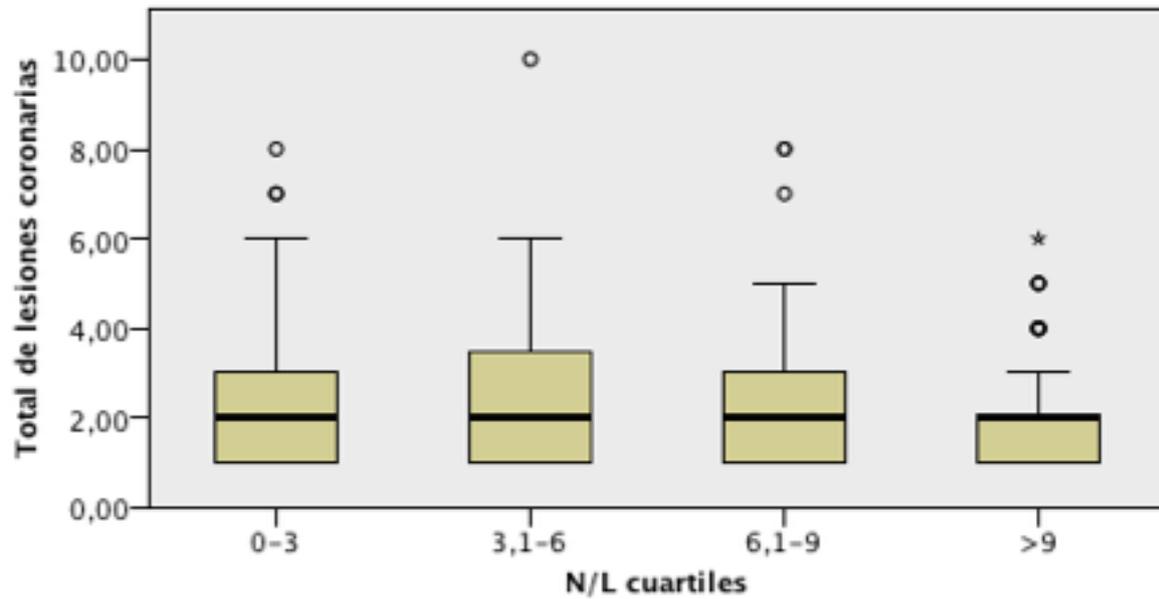


Figura 1. Se muestra la asociación de Neutrófilo/Linfocito (N/L) y el número de lesiones coronarias observadas por angiografía, observado que la primera predice de manera directa la carga de placa en pacientes con IAMCEST e ICP primaria, con significancia estadística $p < 0.05$.

VII. **DISCUSIÓN.**

De acuerdo a los resultados de nuestro estudio, de las características basales de la población estudiada, solo el 38.8% de la población estudiada tenían el diagnóstico de diabetes al ingreso, pero lo que destaca es que el promedio de de hemoglobina glucosilada que fue de 6.9%, lo que sugiere es que muchos de nuestros pacientes no se conocían diabéticos o se encuentra en un estado de alteración de la glucosa en ayuno y/o intolerancia a los carbohidratos, lo cual es grave dado que implica que gran parte de la población se encuentra sin diagnóstico y por ende sin tratamiento lo que aumenta de manera exponencial su riesgo cardiovascular.

El INL presentó un gradiente de efecto estadísticamente significativo para predecir mayor carga de placa y enfermedad multivazo, lo que sugiere que es un marcador indirecto de inflamación y actividad metabólica importante a nivel de la placa aterosclerosa; se infiere que a mayor INL, mayor inflamación sistémica, mayor disfunción endotelial y una enfermedad aterosclerosa de mayor diseminación y mayor gravedad, que de acuerdo a los estudios realizados con ultrasonido endovascular, tomografía de coherencia óptica e de histopatología, esto tendría mayor peso para el riesgo cardiovascular que la identificación de una única placa vulnerable.

Nuestros resultados también mostraron que el INL tuvo una asociación estadísticamente significativa con un Killip-Kimbal mayor al ingreso, menor FEVI medido por ecocardiografía, mayor número de segmentos con alteración de la movilidad igualmente por ecocardiograma y más arritmias ventriculares, lo que indica que un mayor INL se asocia a mayor afección de la función ventricular en el contexto de IAMCEST, lo cual corresponde con lo mencionado en el párrafo anterior; dado que si el paciente que tiene mayor carga de placa y más

enfermedad multivaso, al momento de tener una ruptura y/o erosión de placa y precipitar una obstrucción trombótica con el subsecuente síndrome coronario agudo, esa vulnerabilidad de placa t el estado protombotico se disemina al resto del árbol coronario ocasionando isquemia generalizada a nivel miocardico teniendo las consecuencias clínicas descritas.

Otro hallazgo importante fue el que el INL tuvo una asociación con mayor carga de trombo al momento de la angiografía, de lo que se deduce que también el INL refleja un mayor estado inflamatorio y procoagulante sistémico y a nivel de la placa culpable lo que confiere mayor riesgo para desenlaces adversos como obstrucción microvascular por ejemplo.

Los resultados descritos previamente en la literatura indican que el INL predice mortalidad hospitalaria y a largo plazo, menor grado de angioplastias exitosas y fenómeno de no reflujo; en nuestro estudio se encontró una tendencia a esto pero sin ser estadísticamente significativo, lo cual fue por una menor muestra en comparación con los estudios previos.

Nuestro trabajo es el primer trabajo descrito en la literatura que reporta que el INL se asocia de manera significativa con carga de placa, enfermedad multivaso, carga de trombo y arritmias ventricular. Se requiere un seguimiento de nuestra población estudiada para evaluar mortalidad, nuevos eventos cardiovasculares, función ventricular y clase funcional a largo plazo.

VIII. **CONCLUSIONES.**

El Índice neutrófilo/linfocito predictor de gravedad independiente, para carga de placa, enfermedad multivaso, carga de trombo y mayor afección miocárdica en los pacientes con IAMCEST que serán tratados con angioplastia primaria. No así como marcador de pronóstico de éxito angiográfico. Por lo que es una herramienta sencilla y barata a utilizar para identificar pacientes con enfermedad coronaria aterosclerosa más grave y activa en el contexto de IAMCEST.

IX. **REFERENCIAS.**

1. Jeffrey L. Anderson, David A. Morrow, et al. Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2017 May 25;376(21):2053-2064.
2. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012;60: 1581-98.
3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics — 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133(4):e38-e360.
4. Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197-223.
5. Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, et al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle, and high-income countries. *N Engl J Med* 2014;371:818-27.
6. Martínez-Sánchez C, et al. Reperfusion therapy of myocardial infarction in Mexico: A challenge for modern cardiology. *Arch Cardiol Mex*. 2017 Apr - Jun; 87(2):144-150.
7. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al: A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis, *N Engl J Med* 364:226, 2011.
8. Braunwald. Tratado de Cardiología. Décima Edición. Benjamín M. Scirica y David A. Morrow. Capítulo 51. Infarto de miocardio con elevación del ST: anatomía patológica, fisiopatología y manifestaciones clínicas.
9. Armin Arbab-Zadeh, Valentin Fuster, et al. The Myth of the “Vulnerable Plaque”. Transitioning From a Focus on Individual Lesions to Atherosclerotic Disease Burden for Coronary Artery Disease Risk Assessment. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:846–55.

10. National Institutes of Health. NIH Research Portfolio Online Reporting Tools (RePORT). Available at: <http://report.nih.gov>. Accessed December 4, 2014.
11. Calvert PA, Obaid DR, O'Sullivan M, et al. Association between IVUS findings and adverse outcomes in patients with coronary artery disease: the VIVA (VH-IVUS in Vulnerable Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol Img* 2011;4:894–901.
12. Motoyama S, Sarai M, Harigaya H, et al. Computed tomographic angiography characteristics of atherosclerotic plaques subsequently resulting in acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:49–57.
13. Maurovich-Horvat P, Hoffmann U, Vorpahl M, et al. The napkin-ring sign: CT signature of high-risk coronary plaques? *J Am Coll Cardiol Img* 2010;3:440–4.
14. Otsuka K, Fukuda S, Tanaka A, et al. Napkin-ring sign on coronary CT angiography for the prediction of acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol Img* 2013;6:448–57.
15. Tian J, Ren X, Vergallo R, et al. Distinct morphological features of ruptured culprit plaque for acute coronary events compared to those with silent rupture and thin-cap fibroatheroma: a combined optical coherence tomography and intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2209–16.
16. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001;103:934–40.
17. Mann J, Davies MJ. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart* 1999;82:265–8.
18. Kubo T, Maehara A, Mintz GS, et al. The dynamic nature of coronary artery lesion morphology assessed by serial virtual histology intravascular ultrasound tissue characterization. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1590–7.

19. Rioufol G, Finet G, Ginon I, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002;106:804–8.
20. Baber U, Mehran R, Sartori S, et al. Detection and impact of subclinical coronary and carotid atherosclerosis on cardiovascular risk prediction and reclassification in asymptomatic US adults: insights from the high risk plaque Biolmage study (abstr). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:A998.
21. Bittencourt MS, Hulten E, Ghoshhajra B, et al. Prognostic value of nonobstructive and obstructive coronary artery disease detected by coronary computed tomography angiography to identify cardiovascular events. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014;7:282–91.
22. Artículo especial / *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(1):53.e1-e46.
23. Braunwald. *Tratado de Cardiología*. Décima Edición. Jessica L. Mega y David A. Morrow. Capítulo 52. Infarto del Miocardio con Elevación del ST: Tratamiento.
24. Zairis MN, Lyras AG, Bibis GP, et al. Association of inflammatory biomarkers and cardiac troponin I with multifocal activation of coronary artery tree in the setting of non-ST-elevation acute myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2005;182:161e167.
25. *Archives of Medical Research*. 15-5-2015 12-47-32.
26. Diego Martínez-Urbistondo, Almudena Beltrán, Oscar Beloqui y Ana Huerta. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Nefrología* 2016;36(4):397–403.
27. Nunez J, Nunez E, Bodi V, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008;101:747e52.

28. Marisol Ascencio Lemus et al. Cociente Neutrófilos/Linfocitos En Pacientes Con Síndrome Coronario Agudo Con Elevación Del St Sometidos A Angioplastia Primaria. Rev Esp Cardiol. 2015;68 Supl 1:726.
29. M. Zuin et al. / Cardiovascular Revascularization Medicine ARTICLE IN PRESS. Correlation and prognostic role of neutrophil to lymphocyte ratio and SYNTAX score in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: A six-year experience.
30. Yun Ha Choi, et al. Relationship between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Plaque Components in Patients with Coronary Artery Disease: Virtual Histology Intravascular Ultrasound Analysis. J Korean Med Sci 2014; 29: 950-956.
31. Umesh U. Tamhane, et al. Association Between Admission Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome Am J Cardiol 2008;102:653–657. M.G.
32. Kaya et al. Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention: A prospective, multicenter study. International Journal of Cardiology 168 (2013) 1154–1159.
33. Sen N, et al., The neutrophil to lymphocyte ratio was associated with impaired myocardial perfusion and long term adverse outcome in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention, Atherosclerosis (2013).