



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD**

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES**

**“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**



**T E S I S**

**UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO COMO PREDICTOR DE  
MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO  
CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST POSTERIOR A REVASCULARIZACIÓN.**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:**

**MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA**

**DR. JOSÉ MARTÍN DE SANTIAGO VALENZUELA**

**ASESORES DE TESIS**

**DRA. GABRIELA MEDINA GARCÍA**

**DR. HÉCTOR CERDA GOO**

**DR. DAVID ALFONSO AGUILAR PULIDO**

**Ciudad de México, febrero 2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

---

**DR. JESUS ARENAS OSUNA**

Jefe de Enseñanza U.M.A.E.  
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza" I  
Instituto Mexicano del Seguro Social

---

**DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA**

Jefe de Servicio de Medicina Interna  
U.M.A.E. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza"  
Instituto Mexicano del Seguro Social

---

**DRA. GABRIELA MEDINA GARCÍA**

Unidad de Investigación Traslacional en Enfermedades Hematooncológicas. U.M.A.E. Hospital de  
Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza"  
Instituto Mexicano del Seguro Social

---

**DR. JOSÉ MARTÍN DE SANTIAGO VALENZUELA**

Médico Residente de 4° año de Medicina Interna  
U.M.A.E. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza"  
Instituto Mexicano del Seguro Social

**No. de Registro**

**R-2020-3501-174**

INDICE	
<b><u>RESUMEN</u></b> .....	5
<b><u>ABSTRACT</u></b> .....	6
<b><u>INTRODUCCIÓN</u></b> .....	7
<b><u>MATERIAL Y METODOS</u></b> .....	11
<b><u>DISCUSIÓN</u></b> .....	17
<b><u>CONCLUSIONES</u></b> .....	19
<b><u>BIBLIOGRAFÍA</u></b> .....	20
<b><u>ANEXOS</u></b> .....	22

## RESUMEN

**Título:** UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO COMO PREDICTOR DE MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST POSTERIOR A REVASCULARIZACIÓN.

**Antecedentes:** El índice neutrófilo/linfocito (INL), puede ser predictor de riesgo cardiovascular, un método simple y económico para evaluar inflamación en síndrome coronario agudo.

**Objetivo:** Determinar el valor predictivo (VP) del INL al ingreso como predictor de morbimortalidad cardiovascular en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) posterior a revascularización.

**Material y métodos:** Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, en un Hospital de tercer nivel, para determinar utilidad del INL como predictor de morbimortalidad cardiovascular en IAMCEST. Se incluyeron pacientes con IAMCEST posterior a revascularización exitosa, >18 años, con seguimiento de al menos 30 días. Se excluyeron pacientes con infección al ingreso o durante hospitalización, con maniobras de reanimación cardiovascular, o patologías que alteraran el INL al ingreso, expedientes clínico incompleto. Información obtenida en expedientes clínicos físico y digital. **Análisis estadístico:** Estadística descriptiva; tabla de contingencia y medida de asociación  $\chi^2$ , correlación Spearman. Curva ROC, cálculo de Valor predictivo positivo y negativo.

**Resultados:** Se analizaron 150 pacientes, 62.7% de hombres, edad media 64.8 años, enfermedad multivaso 72%. Curva ROC del INL (AUC 0.875) con  $\text{INL} \geq 2.55$ ; sensibilidad (86.9%) y especificidad (81.8%). VP positivo y negativo fueron del 87.3% y 82.6% respectivamente. Encontramos asociación entre INL y escala de Grace  $p=0.001$  y correlación con  $\rho=0.65$ ,  $p=0.001$ .

**Conclusión:** Un  $\text{INL} \geq 2.5$  puede predecir morbimortalidad, con buena sensibilidad y especificidad. La asociación y correlación entre INL y GRACE fueron significativas. El INL puede ser buen marcador para introducirse en una escala de GRACE modificada y predecir eventos futuros.

**Palabras clave:** INL, IAMCEST, morbimortalidad, GRACE.

## **ABSTRACT**

**Title:** UTILITY OF THE NEUTROPHILE / LYMPHOCYTE RATIO AS A PREDICATOR OF CARDIOVASCULAR MORBIMORTALITY IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST-SEGMENT ELEVATION POSTERIOR TO REVASCULARIZATION.

**Background:** The neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) can be a predictor of cardiovascular risk, a simple and inexpensive method to evaluate inflammation in acute coronary syndrome.

**Objective:** To determine the predictive value (PV) of the NLR on admission as a predictor of cardiovascular morbidity and mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) after revascularization.

**Methods:** Observational, longitudinal and retrospective study in a tertiary level hospital to determine the usefulness of NLR as a predictor of cardiovascular morbidity and mortality in STEMI. Patients with STEMI after successful revascularization, >18 years of age, with follow-up of at least 30 days were included. Patients with infection on admission or during hospitalization, with cardiovascular resuscitation maneuvers, or pathologies that altered the NLR on admission, incomplete clinical records were excluded. Information obtained from physical and digital clinical records. **Statistical analysis:** descriptive statistics; contingency table and measure of association with  $\chi^2$ , Spearman correlation. ROC curve, calculation of positive and negative predictive values.

**Results:** 150 patients were analyzed, 62.7% men, mean age 64.8 years, multivessel disease in 72%. NLR ROC curve (AUC 0.875) with NLR value  $\geq 2.55$ ; sensitivity (86.9%) and specificity (81.8%). Positive and negative PV were 87.3% and 82.6%, respectively. We found association between NLR and Grace scale  $p=0.001$  and correlation with  $\rho=0.65$ ,  $p=0.001$ .

**Conclusion:** INL  $\geq 2.5$  can predict morbidity and mortality, with good sensitivity and specificity. The association and correlation between NLR and GRACE were significant. NLR can be a good marker to be introduced in a modified GRACE scale and predict future events.

**Key words:** NLR, STEMI, morbidity and mortality, GRACE.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de muerte en todo el mundo, se estiman 17.9 millones de muertes al año, lo que representa el 31% de todas las muertes globales. Se pronostica que para el 2030 exista un incremento al 36 % (1). En México, el INEGI reportó 116 002 defunciones por esta causa en 2013, de las cuales el 68% fueron por enfermedades isquémicas del corazón, de etiología aterotrombótica (2).

La incidencia de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IMAEST) ha disminuido en las últimas décadas, principalmente en países desarrollados de altos ingresos. Sin embargo, en los países en desarrollo con bajos ingresos, la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAMCEST vs IAMSEST) ha aumentado, al igual que la insuficiencia cardíaca de origen isquémico a nivel mundial (3).

Fisiopatológicamente, el infarto de miocardio (IM) se define comúnmente como muerte por cardiomiocitos debido a una isquemia prolongada como resultado de un desequilibrio agudo entre el suministro y la demanda de oxígeno (4).

Los síndromes coronarios agudos (SCA) son una manifestación de la aterosclerosis. Normalmente se precipitan por la aparición de una trombosis aguda, inducida por la rotura o la erosión de una placa aterosclerótica, con o sin vasoconstricción concomitante, que produce una reducción súbita y crítica del flujo sanguíneo. La rotura de la placa expone sustancias aterogénicas que producen un trombo extenso en la arteria relacionada con el infarto. Una red colateral adecuada que impida la necrosis, puede dar lugar a episodios asintomáticos de oclusión coronaria. Los trombos completamente oclusivos producen, de forma característica, una lesión transparietal de la pared ventricular en el lecho miocárdico irrigado por la arteria coronaria afectada y suelen elevar el segmento ST en el ECG. En el complejo proceso de ruptura de una placa, se ha demostrado que la inflamación es un elemento fisiopatológico clave. La perfusión vascular

deteriorada en el infarto de miocardio y la reperfusión causan daño miocárdico, dependiendo de la duración de la isquemia y la demanda metabólica del tejido. Como consecuencia, puede desencadenarse una inflamación sistemática y local, que es importante en la remodelación y la formación de cicatrices del miocardio (5).

Hay dos fases principales de inflamación durante el infarto de miocardio: la fase inflamatoria y la fase proliferativa. Los neutrófilos son los primeros leucocitos que se encuentran en el área dañada. Su activación produce grandes cantidades de mediadores inflamatorios que regulan la respuesta a la lesión tisular, demostrando daño hipóxico, enzimas proteolíticas y otros mediadores (6). En el sitio del infarto, los neutrófilos liberan radicales libres que actúan como una vía de lesión para los cardiomiocitos. Como tal, los neutrófilos están involucrados no solo en inducir macrófagos en el sitio del infarto, sino también en permitir la eliminación de los desechos (7).

En contraste, los linfocitos juegan papeles vitales en la remodelación del miocardio después de la inflamación. Las células T son esenciales para el reclutamiento de macrófagos proangiogénicos y la formación de arterias colaterales. Las células B están involucradas en el reclutamiento de monocitos a través de la vía CCL7 (8,9). La reacción inflamatoria elimina de la zona de infarto las células muertas, la activación de fibroblastos y la deposición de colágeno para la formación de cicatrices y la neovascularización (la fase proliferativa) ocurren de 3 a 4 días después del infarto (10). La liberación de mediadores inflamatorios y antiinflamatorios (IL-10, TGF- $\beta$  y mediadores pro resolución, de las células de neutrófilos o linfocitos promueve la apoptosis de neutrófilos y la captación fagocítica por parte de los macrófagos (11). La IL-10 secretada por los linfocitos T inhibe la producción de citocinas inflamatorias y estabiliza la matriz. Los macrófagos que engloban a los neutrófilos apoptóticos son un activador clave de la respuesta antiinflamatoria e inhibidor potente de las citocinas proinflamatorias.

Los neutrófilos son un marcador de inflamación continua y los linfocitos como un marcador de vías reguladoras. El índice Neutrófilo/Linfocito (INL) (calculado

dividiendo el recuento de neutrófilos por el recuento de linfocitos) como un indicador de inflamación sistémica, ha demostrado que se asocia con malos resultados clínicos en diversas enfermedades cardiovasculares, incluido el síndrome coronario agudo. La evidencia recientemente acumulada, señala que el INL se asocia de manera independiente a un mayor riesgo de complicaciones y mortalidad después de un IM agudo (12, 13).

El índice neutrófilo linfocito (INL) se ha sugerido como un factor pronóstico importante y barato en pacientes con enfermedad coronaria (CHD) (14). Además, se demostró que la neutrofilia y la linfocitopenia relativa son predictores independientes de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca ya que los neutrófilos juegan un papel importante en la destrucción del tejido. En los últimos años, varios estudios han demostrado el papel crucial de los neutrófilos en la trombosis (15, 16). Por lo tanto, los neutrófilos pueden mejorar o desencadenar eventos trombóticos a través de la producción y expresión del factor tisular (FT).

En un estudio de 715 pacientes el INL varió de 0,50 a 46 (medio  $\pm$  DE, 2,76  $\pm$  2,96), y se correlacionó positivamente con el daño miocárdico medido a través de enzimas cardíacas CK, CKMB, DHL) y correlacionó inversamente con la función miocárdica (17).

En otro estudio de 106 pacientes el aumento del INL al ingreso, en pacientes con STEMI anterior tratados con ICP primaria la media de INL fue significativamente mayor en el Grupo I (disfunción sistólica, FEVI <50%) en comparación con el Grupo II (función sistólica global del ventrículo izquierdo preservado, FEVI  $\geq$ 50%), 5.86 (rango, 0.66–40.50)  $p= 0.03$  vs. 2.75 (rango, 0.51–39.39),  $p = 0.013$ , respectivamente] y se asoció con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y, por lo tanto, pueden mostrar potencial para su uso como marcador pronóstico (18). Oncel RC et al (19), analizaron 101 pacientes con STEMI. Los pacientes se dividieron en 3 grupos mediante el uso de la puntuación de riesgo GRACE. Se evaluó la asociación entre la puntuación de riesgo INL y GRACE. El INL mostró un aumento proporcional correlacionado con la puntuación de riesgo GRACE ( $p<.001$ ). La aparición de muerte cardíaca en el hospital, reinfarcto o insuficiencia

cardíaca de nueva aparición se relacionó significativamente con el INL al ingreso ( $p < 0,001$ ).

En un grupo de 538 pacientes con IMCEST consecutivos, el INL alto ( $NLR \geq 6.5\%$ ) se asoció independientemente con un aumento en las tasas de mortalidad a 30 días y 5 años (odds ratio, 15.8; intervalo de confianza del 95%, 1.6-154;  $p = 0.018$ ; y razón de riesgo, 2.2; intervalo de confianza del 95%, 1.04-4.8;  $p = 0.039$ , respectivamente). El INL alto también se asoció de forma independiente con una FE más baja ( $49 \pm 8$  frente a  $46 \pm 8$ ;  $p < 0,001$ ) y menos complicaciones hospitalarias (20).

El estudio buscó definir la inflamación como un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones como el deterioro de la función cardíaca, el daño miocárdico en estos pacientes.

Por otra parte, se buscó la correlación entre el índice neutrófilo/linfocito y la escala de GRACE para IAMCEST, en un estudio, ésta última mostro una sensibilidad de 90% y un estadístico c mayor de 0.8 (coeficiente de contingencia C es una medida de relación estadística), cuyo valor se acerca a 1 lo que se traduce en una fuerte asociación (21).

Nuestro objetivo fue evaluar el nivel de INL como predictor de morbimortalidad en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST después de la terapia de revascularización.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se realizó un estudio observacional, longitudinal retrospectivo cuyo objetivo principal fue evaluar la utilidad del índice de neutrófilo/linfocito como predictor de morbimortalidad cardiovascular en pacientes con Infarto Agudo de Miocardio con elevación del segmento ST después de terapia de revascularización, ingresados a los Departamentos de Unidad de Cuidados Coronarios y Cardiología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional la Raza, en el periodo comprendido de los meses de enero del año 2014 a enero de 2019. Los criterios de inclusión para este grupo de pacientes fueron todos aquellos que cumplieran con el diagnóstico de Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del segmento ST, después de terapia de revascularización exitosa refiriéndose a esta última como revascularización únicamente de la arteria origen del infarto con reporte de TIMI 3 y Blush 3, pacientes mayores de 18 años de edad, sin hacer distinción por género y que cumplieran con seguimiento por lo menos de 30 días. Se excluyeron aquellos pacientes con proceso infeccioso al ingreso o durante la hospitalización, que hubieran recibido maniobras de reanimación cardiovascular a su ingreso, patologías hematológicas que produzcan leucocitosis, pancitopenias de múltiples etiologías, estado de choque, sepsis al ingreso, diabetes tipo 2 descompensada, embarazo, trauma, cirugía reciente, enfermedades autoinmunes, neoplasia maligna subyacente, trombosis agudas en otros sitios que no sea cardíaca, pacientes en los que no se disponga de resultados de recuento de neutrófilos, linfocitos y no se hayan realizado durante las primeras 24 horas de su hospitalización, con antecedentes de enfermedades cardíacas como valvulopatías, e insuficiencia cardíaca, con complicaciones cardíacas mecánicas y eléctricas, pacientes cuyo ingreso a una unidad hospitalaria haya demorado más de 24 horas después del inicio de los síntomas, infarto de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva (MINOCA), expedientes clínico físico o digital incompleto. El índice neutrófilo/linfocito se calculó como el resultado de la relación del valor absoluto de neutrófilos dividido por el valor absoluto de los linfocitos, a través de la biometría hemática de ingreso.

Se realizó estadística descriptiva. Se realizó curva ROC para determinar el punto de corte del INL que alcanzó la más alta sensibilidad y especificidad para morbimortalidad cardiovascular. El contraste de hipótesis fue realizado mediante la prueba de chi-cuadrada, cuando los valores esperados en cualquiera de las celdas de una tabla de contingencia estuviesen arriba de 5 con un puntaje mayor de escala de GRACE. El análisis se realizó con SPSS (sistema de software de análisis de datos, versión 20, IBM). Un valor de  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

Se analizaron un total de 150 pacientes de los cuales 62.7% (n=94) correspondieron a hombres y 37,3 (n=56) a mujeres, con una edad media de 64.8 años. Los factores de riesgo más frecuentemente observados fueron los siguientes: sobrepeso 51.3% (n= 77), tabaquismo 48% (n=32), dislipidemia 29.3% (n=44), obesidad 4.7% (n=7). Dentro de las comorbilidades, hipertensión arterial 68.7 % (n=103) y diabetes tipo 2 en 44.7% (n=67) siendo está última una de las principales comorbilidades en nuestra población. El INL que obtuvo mayor frecuencia de aparición fue de 3.65, así mismo se observa que en su mayoría se catalogaron con una escala de GRACE de riesgo alto (56.7%) y una mayor cantidad de pacientes con enfermedad multivaso. El resto de las variables se muestran en la tabla 1.

Tabla 1: Descripción de la población de estudio					
Variable	Frecuencia (n=150)	Porcentaje	Variable (continuación)	Frecuencia (n=150)	Porcentaje
Edad	64.8 ± 9.2		Uso de nitratos	26	17.3
Peso (kilogramos)	73.93 ± 5.71		Uso de ácido acetilsalicílico	148	98.7
Talla (metros)	1.70±0.048		Uso de clopidogrel	150	100
Genero			Uso de estatinas	150	100
Mujer	56	37.3	Muerte cardiovascular	12	8
Hombre	94	62.7	Revascularización del vaso diana	18	12
Historia familiar	123	82	Enfermedad multivaso	108	72
Tabaquismo	48	32	Muerte súbita	6	4
Diabetes tipo 2	67	44.7	Infarto recurrente	24	16
Hipertensión arterial sistémica	103	68.7	Índice neutrófilo linfocito	3.65 ±1.69	
Sobrepeso	77	51.3	Escala TIMI		
Obesidad	7	4.7	IAMCEST		
Dislipidemia	44	29.3	Riesgo bajo	33	22
Tiempo de seguimiento	30±0		Riesgo intermedio	85	56.7
Uso de ARA II	47	31.3	Riesgo alto	32	21.3
Uso de IECA	101	67.3	Escala GRACE		
Uso de beta bloqueadores	148	98.7	Riesgo bajo	20	13.3
			Riesgo intermedio	45	30
			Riesgo alto	85	56.7
			Escala de Killip-Kimball		
			Killip-Kimball 1	102	68
			Killip-Kimball 2	47	31.3
			Killip-Kimball 3	1	0.7

Para variable cualitativas se muestra frecuencia y porcentaje y para cuantitativas promedio y desviación estándar. ARA II: antagonista del receptor de angiotensina II, IECA: inhibidor de enzima convertidora de angiotensina.

Al ejecutarse la curva ROC del INL se obtuvo un área bajo la curva de 0.875, por lo que se puede considerar útil para ciertos propósitos (figura 1). La sensibilidad y falsos positivos para los valores del INL se detallan en la Tabla 2, se calculó el punto de corte de máxima precisión mediante el índice de Youden, encontrándose que un valor de INL igual o superior a 2.55 ofrece la mejor sensibilidad (86.9%) y especificidad (81.8%).

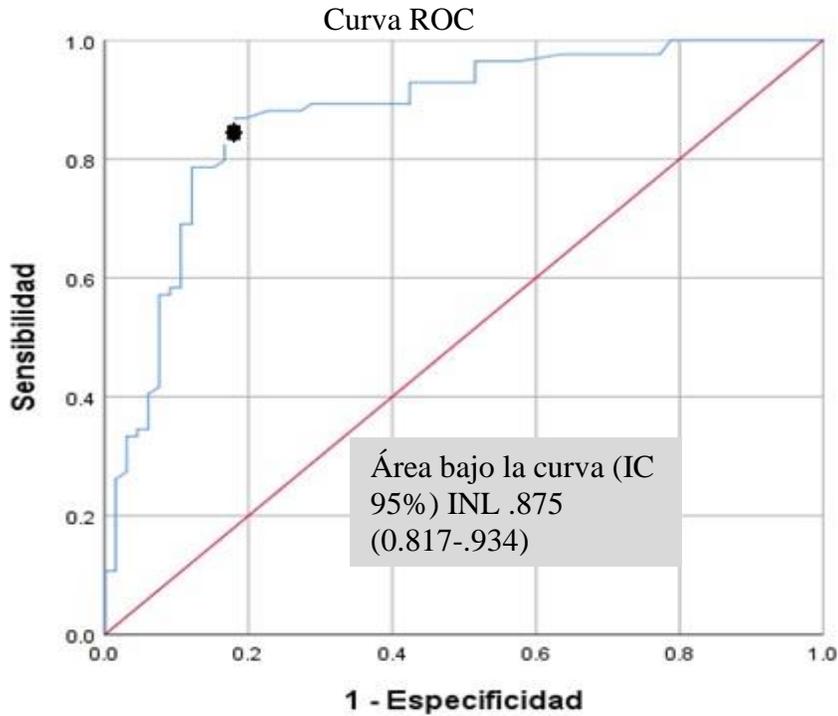


Figura 1. Curva ROC para el índice neutrófilo/linfocito  $\geq 2.55$ , sensibilidad 85.9% y especificidad 83.1%.

La tabla de contingencia realizada con este punto de corte (Tabla 3) confirma esta sensibilidad y especificidad, se realiza a través de la escala GRACE 3 (la que predice mortalidad mayor de 3%) versus escala de GRACE < 3 (predice menor mortalidad), empleando un punto de corte de 2.55 del INL, observándose que para nuestra muestra tendríamos 12 falsos negativos y 11 falsos positivos.

Los respectivos valores predictivos positivo y negativos son del 87.3% y 82.6%; mientras que la razón de verosimilitud positiva y negativa revelan una utilidad clínica regular al situarse en 5.07 y 0.17 respectivamente.

**Tabla 2: Sensibilidad para los puntos de corte del INL.**

<b>Punto de corte</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>
<b>0.7400</b>	1.000	0.000
<b>1.7500</b>	1.000	0.015
<b>1.8250</b>	1.000	0.030
<b>1.9150</b>	1.000	0.045
<b>1.9700</b>	1.000	0.061
<b>2.0050</b>	1.000	0.106
<b>2.0400</b>	1.000	0.121
<b>2.0800</b>	1.000	0.152
<b>2.0950</b>	1.000	0.167
<b>2.1050</b>	1.000	0.212
<b>2.4550</b>	0.893	0.712
<b>2.4650</b>	0.881	0.727
<b>2.4750</b>	0.881	0.758
<b>2.4850</b>	0.881	0.773
<b>2.5050</b>	0.869	0.803
<b>2.5500</b>	0.869	0.818
<b>2.5850</b>	0.857	0.818
<b>2.5950</b>	0.845	0.818
<b>2.6050</b>	0.833	0.833
<b>2.6350</b>	0.821	0.833
<b>2.6850</b>	0.810	0.833
<b>2.7450</b>	0.798	0.833
<b>2.8350</b>	0.786	0.848

**Tabla 3: Tabla de contingencia de escala de GRACE 3 vs escala de GRACE < utilizando el INL con punto de corte  $\geq 2.55$ .**

<b>Resultado por punto de corte <math>\geq 2.55</math></b>	<b>GRACE 3</b>	<b>GRACE &lt;3</b>	<b>Total</b>
<b>POSITIVO</b>	73	11	84
<b>NEGATIVO</b>	12	54	66
<b>Total</b>	85	65	150

Se realizó prueba de chi cuadrada en la cual se encontró una asociación entre INL y escala de Grace, con una  $p= 0.001$  (significación asintótica) (tabla 4).

<b>Tabla 4: Pruebas de chi-cuadrado</b>		
	Valor	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	71.086	0.001
Corrección de continuidad	68.315	0.001
Razón de verosimilitud	77.467	0.001

Por otra parte, se encontró correlación entre los valores absolutos del índice INL y la escala de GRACE. Entre más alto sea el INL también lo es el GRACE (tabla 5).

<b>Tabla 5 Correlación de Rho de Spearman</b>			
<b>Valor absoluto del Índice Neutrófilo/Linfocito</b>	Coeficiente de correlación	1.00	0.650
	Sig. (bilateral)		0.001
<b>Escala de GRACE</b>	Coeficiente de correlación	0.650	1.000
	Sig. (bilateral)	0.001	

## DISCUSIÓN

El índice neutrófilo/linfocito ha surgido recientemente como un nuevo biomarcador potencial, que identifica a las personas con riesgo como predictor de morbilidad y mortalidad en infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST posterior a revascularización. Nuestro estudio mostró resultados favorables, con un buen valor predictivo, sensibilidad y especificidad del INL y una correlación positiva significativa entre éste último y la puntuación de riesgo GRACE, siendo una combinación de dos marcadores independientes de inflamación; los neutrófilos muestran la inflamación inespecífica en curso y los linfocitos muestran la vía reguladora (18). A diferencia de muchos otros marcadores inflamatorios y bioensayos, el INL es un marcador económico y fácilmente disponible que proporciona un nivel adicional de puntuaciones de riesgo para predecir resultados hospitalarios a largo plazo (18). Nuestros resultados estuvieron de acuerdo con varios estudios previos donde INL fue un predictor de morbimortalidad. (20).

De acuerdo a la fisiopatología del infarto desde la ruptura de la placa existen vías inflamatorias y trombóticas, donde la infiltración de neutrófilos puede contribuir a la ausencia de reflujo al aumentar la viscosidad de la sangre y la hipercoagulabilidad conduciendo a un mayor tamaño del infarto y por ende a mayores complicaciones (5-14).

Encontramos múltiples artículos en la literatura médica universal que se encargan de describir diversos aspectos en lo que respecta al INL, su uso se ha extendido a diversas enfermedades autoinmunes, estados inflamatorios, entre otras, donde nuestro estudio demostró compartir algunas similitudes. Por ejemplo, el estudio de Yang-Chun Han y cols (14), demostraron que el INL es un marcador útil para predecir eventos cardíacos adversos mayores, como infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular isquémico y mortalidad en el seguimiento de 12 meses.

En relación al punto de corte de nuestro estudio del INL encontramos valores similares al estudio de Chen C y cols (17) que incluyó un total de 715 pacientes con infarto de miocardio que se sometieron a ICP con stent dentro de las 72 horas

posteriores al inicio de los síntomas, los parámetros de daño miocárdico aumentaron significativamente con  $INL > 4$  en comparación con los de  $INL > 2,76$ , donde los parámetros de daño fueron menores. El INL es un fuerte predictor de daño miocárdico en pacientes con miocardio agudo. Otro estudio de Mustafa Karakas y cols (18) en el cual se incluyeron 106 pacientes con STEMI tratados con ICP, el aumento del INL al ingreso, con un punto de corte mayor de 2.75, fue significativamente mayor en los pacientes con FEVI  $<50\%$  traduciéndose en una mayor disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

Nuestro estudio buscó también la correlación del INL con GRACE resultando positiva. Las puntuaciones de riesgo del Registro Global de Acontecimientos Coronarios Agudos (GRACE) tienen un alto rendimiento diagnóstico para los resultados adversos en el SCA y son el sistema de puntuación preferido que las actuales guías europeas de Síndrome Coronario Agudo. Se recomiendan aplicar al ingreso y al alta en la práctica clínica diaria. La asociación del INL con la puntuación de riesgo GRACE y los eventos cardíacos avanzados mayores intrahospitalarios en pacientes con STEMI sometidos a PCI primaria se ha observado como en el estudio de Ramazan Can Oncel y cols (19) que incluyeron 101 pacientes con STEMI. El INL mostró un aumento proporcional correlacionado con la puntuación de riesgo GRACE al igual que nuestro estudio, en que los resultados obtenidos presentan una buena correlación por lo que podría proponerse una escala de GRACE modificada que introduzca el INL.

En términos generales, la investigación realizada pone en evidencia la utilidad del INL en la SCACEST, no obstante, la interpretación de nuestros resultados deberá tomarse con cautela y no sobrepasar el juicio clínico del médico, no pretende ser un criterio diagnóstico más, sino una herramienta que permita orientar a diferentes diagnósticos diferenciales al momento de ingreso hospitalario de los pacientes e incluso desde el primer contacto médico dada la disponibilidad casi total de la biometría hemática en todos los centros hospitalarios.

Dentro de las ventajas que demuestra este estudio es que la determinación del INL requiere únicamente muestras de biometría hemática, un cálculo simple, por lo cual es de fácil acceso para cualquier centro hospitalario.

Las limitaciones del presente estudio son que al tratarse de un estudio retrospectivo y unicéntrico se incluyó un número relativamente pequeño de pacientes. Es posible que se necesiten más estudios con un tamaño de muestra mayor. Otra limitación es que solo se incluyó en el análisis una medición del recuento sanguíneo completo al ingreso. No pudimos comparar el INL con otros marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva, el fibrinógeno o la mieloperoxidasa, porque no se midieron de forma rutinaria en nuestra población de estudio.

## **CONCLUSIONES**

Nuestros hallazgos, aunque no prueban una relación directa, sugieren que niveles más altos de INL, en pacientes que ingresan con IAMCEST agudo, se asocian con mayor morbimortalidad, por lo tanto, pueden mostrar potencial para su uso como marcador pronóstico. Creemos que estos importantes hallazgos pueden orientar la práctica clínica adicional. Sin embargo, estos hallazgos deben confirmarse en un estudio con mayor número de pacientes. El INL puede ser un buen marcador para introducirse en una escala de GRACE modificada y predecir eventos futuros.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. World Health Statistics 2011. Ginebra, Suiza: OMS; 2011.
2. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Epidemiología de la defunción poblacional. México: INEGI; 2013.
3. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Flaxman A, Murray CJ, Naghavi M. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*. 2014 8;129(14):1493-501.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004046>
4. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000 36(3):959-69.  
[https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00804-4](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00804-4)
5. Eelman S, Liu PP, Mann DL. Role of innate and adaptive immune mechanisms in cardiac injury and repair. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:117–129. <https://doi.org/10.1038/nri3800>
6. Williams BA, Merhige ME. Association between neutrophil–lymphocyte ratio and impaired myocardial perfusion in patients with known or suspected coronary disease. *Heart Lung: J Crit Care*. 2013;42:436–441.  
<https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2013.07.013>
7. Frodermann V, Nahrendorf M. Neutrophil-macrophage cross-talk in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2017;38(3):198–200.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw085>
8. Tang TT, Yuan J, Zhu ZF, et al. Regulatory T cells ameliorate cardiac remodeling after myocardial infarction. *Basic Res Cardiol*. 2012;107(1):232.  
<https://doi.org/10.1007/s00395-011-0232-6>

9. Prabhu SD, Frangogiannis NG. The Biological Basis for Cardiac Repair After Myocardial Infarction: From Inflammation to Fibrosis. *Circ Res.* 2016;119(1):91–112. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303577>
10. Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(5):255–265. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.28>
11. Horckmans M, Ring L, Duchene J, et al. Neutrophils orchestrate post-myocardial infarction healing by polarizing macrophages towards a reparative phenotype. *Eur Heart J.* 2017;38(3):187–197. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw002>
12. Ertem AG, Ozcelik F, Kasapkara HA, et al. Neutrophil Lymphocyte Ratio as a Predictor of Left Ventricular Apical Thrombus in Patients with Myocardial Infarction. *Korean Circ J.* 2016;46(6):768–773. <https://doi.org/10.4070/kcj.2016.46.6.768>
13. Kurtul A, Murat SN, Yarlioglu M, et al. Increased neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts persistent coronary no-flow after wire insertion in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Clinics (Sao Paulo).* 2015;70(1):34–40. [https://doi.org/10.6061/clinics/2015\(01\)07](https://doi.org/10.6061/clinics/2015(01)07)
14. Han YC, Yang TH, Kim DI, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predicts Long-Term Clinical Outcomes in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Korean Circ J.* 2013;43(2):93–99. <https://doi.org/10.4070/kcj.2013.43.2.93>
15. Rudiger A, Burckhardt OA, Harpes P, Müller SA, Follath F. The relative lymphocyte count on hospital admission is a risk factor for long-term mortality in patients with acute heart failure. *Am J Emerg Med.* 2006;24(4):451–454. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2005.10.010>
16. Looney MR, Su X, Van Ziffle JA, Lowell CA, Matthay A. Neutrophils and their Fc gamma receptors are essential in a mouse model of transfusion-

related acute lung injury. *MA J Clin Invest.* 2006; 116(6):1615-23.  
<https://doi.org/10.1172/JCI27238>

17. Chen C, Cong BL, Wang M, 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):192–199.  
<https://doi.org/10.1016/j.imr.2018.02.006>
18. Karakas MS, Korucuk N, Tosun V, et al. Red cell distribution width and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict left ventricular dysfunction in acute anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *J Saudi Heart Assoc.* 2016;28(3):152–158. <https://doi.org/10.1016/j.jsha.2015.07.001>
19. Oncel RC, Ucar M, Karakas MS, et al. Relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio with GRACE risk score to in-hospital cardiac events in patients with ST-segment elevated myocardial infarction. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2015;21(4):383–388. <https://doi.org/10.1177/1076029613505763>
20. Arbel Y, Shacham Y, Ziv-Baran T, et al. Higher neutrophil/lymphocyte ratio is related to lower ejection fraction and higher long-term all-cause mortality in ST-elevation myocardial infarction patients. *Can J Cardiol.* 2014;30(10):1177–1182. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.05.010>
21. Méndez-Eirín E, Flores-Ríos X, García-López F, et al. Comparison of the prognostic predictive value of the TIMI, PAMI, CADILLAC, and GRACE risk scores in STEACS undergoing primary or rescue PCI. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012;65(3):227–233.  
<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2011.10.019>

## ANEXOS

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS, PROYECTO: UTILIDAD DEL ÍNDICE NEÚTRÓFILO/LINFOCITO COMO PREDICTOR DE MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST DESPUÉS DE TERAPIA DE REVASCULARIZACIÓN.																			
Nombre:								Nss:											
Edad:		Género:		Talla (m):				Peso (kg):											
Tiempo de seguimiento				días		Historia familiar				Si:		No:							
Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.				SI		NO		Revascularización exitosa.		SI		NO		Tabaquismo		SI		NO	
Diabetes tipo 2		SI		NO		Hipertensión Arterial sistémica		SI		NO		Dislipidemia		SI		NO			
Sobrepeso		SI		NO		Obesidad		SI		NO		Enfermedad coronaria multivaso		SI		NO			
Escala de GRACE		Riesgo bajo < 88 pt		Escala de Killip-Kimball		Killip-Kimball I		Escala de TIMI para infarto con elevación del segmento ST		Riesgo bajo 0-2 pt									
		Riesgo intermedio 89-118pts				Killip-Kimball II				Riesgo intermedio 3-4 pts									
		Riesgo alto > 118 pt				Killip-Kimball III				Riesgo alto 5-7 pt									
						Killip-Kimball IV													
Ácido acetilsalicílico		SI		NO		Clopidogrel		SI		NO		Beta bloqueadores 1 selectivos		SI		NO			
Antagonistas de los Receptores de Angiotensina II		SI		NO		Inhibidor de Enzima Convertidora de Angiotensina		SI		NO		Estatinas		SI		NO			
Nitratos		SI		NO		Muerte cardiovascular		SI		NO		Muerte súbita		SI		NO			
Infarto de miocardio recurrente		SI		NO		Revascularización de vaso diana		SI		NO		Índice neutrófilo/linfocito		≥ 2.5					
														< 2.5					

