

# Índice neutrófilo-linfocitario en el diagnóstico de infarto de miocardio tipo 4a

## Neutrophil-lymphocyte index in the diagnosis of type 4a myocardial infarction

Suilbert Rodríguez Blanco<sup>1</sup>, Abel Y. Leyva Quert<sup>1</sup>, José M. Aguilar Medina<sup>1</sup>, Favian A. Barcelay Leyva<sup>2</sup>, Teddy O. Tamargo Barbeito<sup>3</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** Dentro de las complicaciones relacionadas con el intervencionismo coronario percutáneo se encuentra el infarto del miocardio periprocedimiento tipo 4a. Se conoce el importante papel que juega la inflamación en las enfermedades cardiovasculares, y una mejor expresión de este estado inflamatorio es el índice neutrófilo-linfocitario (INL).

**Objetivo.** Evaluar la asociación entre el índice neutrófilo-linfocitario y la aparición del infarto del miocardio tipo 4a así como el potencial valor diagnóstico de este marcador biológico.

**Metodología.** Investigación aplicada, descriptiva-correlacional y prospectiva. En el Hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba, entre noviembre de 2018 y enero de 2020, se determinó el INL a las seis horas de la intervención coronaria.

**Resultados.** Se estudiaron 184 pacientes, 25 de estos desarrollaron infarto tipo 4a. En los pacientes con infarto se incrementó el índice después del proceder [4,26±0,95; (3,87-4,65)] vs. [3,19±0,86 (2,83-3,54)]. Un índice mayor de 2,63 se asoció al diagnóstico de la complicación, con un área bajo la curva ROC para el diagnóstico de 0,932 (IC95%: 0,868-0,995; p<0,001).

**Conclusiones.** El índice neutrófilo-linfocitario tiene alta sensibilidad, alta especificidad y altos valores predictivos positivos y negativos en el diagnóstico de infarto del miocardio tipo 4a.

**Palabras claves:** índice neutrófilo-linfocitario, infarto de miocardio periprocedimiento tipo 4a.

### ABSTRACT

Among the complications related to percutaneous coronary intervention is periprocedural type 4a myocardial infarction. The important role that inflammation plays in cardiovascular diseases is known, a better expression of this inflammatory state is the neutrophil-lymphocyte ratio.

**Objective.** To evaluate the association between the neutrophil-lymphocyte ratio and the appearance of type 4a myocardial infarction as well as the potential diagnostic value of this biological marker.

**Methodology.** Applied, descriptive-correlational and prospective research. At the "Hermanos Ameijeiras" Hospital, Havana, Cuba, between November 2018 and January 2020. The neutrophil-lymphocyte ratio was determined six hours after coronary intervention.

**Results.** 184 patients were studied, 25 of these developed type 4a infarction. In patients with heart attack, the index was increased after proceeding [4.26±0.95 (3.87-4.65)] vs [3.19±0.86 (2.83-3, 54)]. An index greater than 2.63 was associated with the diagnosis of the complication, with an area under the ROC curve for the diagnosis of 0.932 (95% CI: 0.868-0.995; p<0.001).

**Conclusions.** The neutrophil-lymphocyte ratio has high sensitivity, high specificity and high positive and negative predictive values in the diagnosis of type 4a myocardial infarction.

**Keywords:** neutrophil-lymphocyte ratio, periprocedural type 4a myocardial infarction.

Revista Argentina de Cardioangiología Intervencionista 2020;11(3):126-131. <https://doi.org/10.30567/RACI/202003/0126-0131>

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de morbilidad y mortalidad mundial<sup>1</sup>. Dentro de estas, la enfermedad coronaria isquémica ocupa el primer lugar como causa de muerte y discapacidad<sup>2</sup>. En Europa, esta enfermedad representa el 19% de los fallecimientos en hombres y el 20% en mujeres<sup>3</sup>; y en los Estados Unidos de América, se presenta un infarto agudo del miocardio cada 40 segundos, con edad promedio de 65 años para los hombres y 72 años para las mujeres<sup>4</sup>.

En Cuba, las enfermedades del corazón son la primera causa de muerte. En el año 2018, la causa isquémica provocó 16 260 fallecidos, 63,31%, y constituye la causa aislada más frecuente de defunciones en los cubanos<sup>5</sup>.

Para combatirla se realizan avances en el desarrollo de las principales herramientas de tratamiento: el tratamiento médico óptimo con medicamentos, que comienza con la prevención de factores de riesgo cardiovascular y educación

para su modificación en todos los niveles de atención médica; la rehabilitación; la cirugía de revascularización coronaria y el intervencionismo coronario percutáneo (ICP)<sup>6</sup>.

## ANTECEDENTES

El intervencionismo percutáneo se encuentra entre las áreas de mayor desarrollo dentro de la cardiología contemporánea<sup>7</sup>. Existen avances en la técnica y el material utilizado, que han permitido la progresiva incursión del ICP en escenarios cada vez más complejos como las lesiones en bifurcación, vasos finos, lesiones calcificadas, anguladas, lesiones del tronco coronario izquierdo, oclusiones totales y otras<sup>8,9</sup>.

Dentro de las complicaciones relacionadas con este proceder se encuentra el infarto del miocardio periprocedimiento tipo 4a (IM tipo 4a), en el cual uno de los criterios diagnósticos es la liberación a la sangre de proteínas presentes en la célula miocárdica en determinada cantidad<sup>10,11</sup>. La definición de esta complicación es una gran controversia en cardiología debido a desacuerdos en los criterios diagnósticos y, lo más importante, la poca disponibilidad y accesibilidad a los marcadores validados<sup>10</sup>. La incidencia de IM tipo 4a informada es muy variable, desde 2,6% hasta 30%<sup>12,13</sup> y tiene implicaciones en el pronóstico de los pacientes, por lo que detectarlo y estratificarlo es fundamental para guiar la terapéutica de ellos<sup>12</sup>.

Es importante el papel que juega la inflamación en las enfermedades cardiovasculares y, dentro de estas, en la progresión

1. Departamento de Cardiología Intervencionista. Hospital Hermanos Ameijeiras

2. Departamento de Cardiología. Hospital Hermanos Ameijeiras.

3. Departamento de Bioestadística. Hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba.

✉ Correspondencia: Suilbert Rodríguez Blanco. [suilbert@informed.sld.cu](mailto:suilbert@informed.sld.cu); [suilbertb@gmail.com](mailto:suilbertb@gmail.com)

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: 22/05/2020 | Aceptado: 23/06/2020

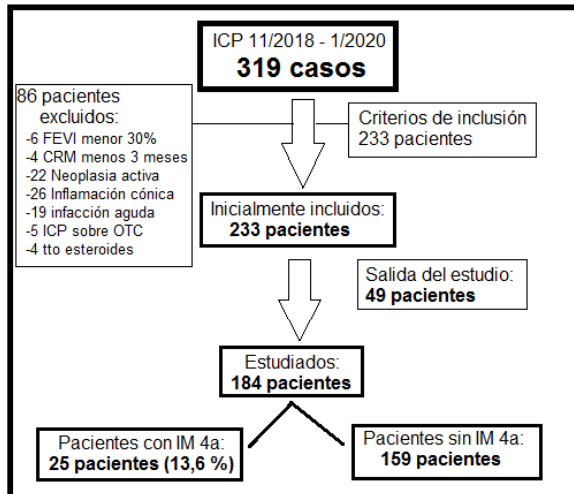


Figura 1. Flujograma de estudio.

y desestabilización de la lesión aterosclerótica, base estructural de la enfermedad arterial coronaria (EAC)<sup>14-16</sup>. El estudio CANTOS mostró cómo al inhibir la interleukina 1B se reducen tanto los niveles de proteína C reactiva como los eventos cardiovasculares a más de 30 días en pacientes con síndrome coronario agudo<sup>17</sup>.

Entre los varios marcadores inflamatorios existentes se encuentran las células blancas presentes en la sangre y sus subtipos; el proceso inflamatorio genera aumento de los neutrófilos y disminución de los linfocitos, y se asocia con el incremento de factores de riesgo cardiovasculares<sup>18,19</sup>. Los neutrófilos secretan mediadores inflamatorios como la enzima proteolítica elastasa, que produce degradación de la membrana basal en la pared vascular y daño endotelial<sup>20</sup>. Contrario a esto, los linfocitos regulan la respuesta inflamatoria y tienen un efecto inhibitorio sobre la aterosclerosis<sup>21</sup>.

Una mejor expresión de este estado inflamatorio es el índice neutrófilo-linfocitario (INL), de fácil determinación, económico, rutinariamente utilizado, reproducible y ampliamente disponible en todos los centros del país; su aumento se asocia a eventos cardiovasculares adversos que incluyen mortalidad en pacientes con infarto del miocardio (IM) y resultados clínicos adversos en pacientes tratados mediante revascularización coronaria electiva<sup>19,22</sup>.

El IM tipo 4a como complicación del ICP se asocia a una evolución clínica tórpida en este subgrupo de pacientes. Una posible relación entre el INL con el IM tipo 4a, con alta sensibilidad y especificidad y altos valores predictivos, posicionaría al INL como marcador diagnóstico de IM tipo 4a más barato y disponible en beneficio de pacientes que se realizan este proceder.

## OBJETIVO GENERAL

Evaluar la asociación entre el INL y la aparición del IM tipo 4a, así como el valor diagnóstico de este marcador biológico.

## PARTICIPANTES Y MÉTODO

Se realizó una investigación aplicada, descriptiva-correlacional y prospectiva en 148 pacientes consecutivos del laboratorio de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del Hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba, entre noviembre de 2018 y enero de 2020. De 319 pacientes que

TABLA 1. Características sociodemográficas y antecedentes personales de la población estudiada.

Características sociodemográficas y antecedentes	IM tipo 4a			p
	Total (n=184) n (%)	Sí (n=25) n (%)	No (n=159) n (%)	
Edad (media±DE)	61,4±14,2	57,6±12,2	62,0±14,4	0,097 <sup>a</sup>
Sexo				
Masculino	123 (66,8)	16 (64,0)	107 (67,3)	0,923 <sup>b</sup>
Femenino	61 (33,2)	9 (36,0)	52 (32,7)	
Antecedentes patológicos personales				
HTA	129 (70,1)	16 (64,0)	113 (71,1)	0,629 <sup>b</sup>
DM	66 (35,9)	14 (56,0)	52 (32,7)	0,042 <sup>b</sup>
ERC	24 (13,0)	7 (28,0)	17 (10,7)	0,026 <sup>c</sup>
IM previo	93 (50,5)	13 (52,0)	80 (50,3)	1,000 <sup>b</sup>
Revascularización previa				
No	142 (77,2)	17 (68,0)	125 (78,6)	d
ICP	37 (20,1)	4 (16,0)	33 (20,89)	
CRM	4 (2,2)	4 (16,0)	0 (0,0)	
Híbrido	1 (0,5)	1 (0,6)	0 (0,0)	
Hábito de fumar				
No fuma	76 (41,3)	7 (28,0)	69 (43,4)	0,215 <sup>e</sup>
Fuma	70 (38,0)	10 (40,0)	60 (37,7)	
Exfumador	38 (20,7)	87 (32,0)	30 (18,9)	

IM: infarto del miocardio. DE: desviación estándar. HTA: hipertensión arterial. DM: diabetes mellitus. ERC: enfermedad renal crónica. ICP: intervención coronaria percutánea. CRM: cirugía revascularización miocárdica. a: prueba U de Mann-Whitney, b: prueba chi cuadrado ( $\chi^2$ ) con corrección, c: prueba exacta de Fisher, d: prueba chi cuadrado ( $\chi^2$ ) no válida por existir 50,0% de frecuencias esperadas menores a 5, e: prueba chi cuadrado ( $\chi^2$ )

se realizaron ICP en este período, quedaron inicialmente incluidos 233, y de estos salieron del estudio 49 pacientes por datos incompletos en la historia clínica (Figura 1).

## Intervencionismo coronario percutáneo y medicamentos

La técnica de ICP y la decisión del tipo de *stent* a utilizar se realizaron a criterio del operador. En todos los pacientes se utilizó heparina no fraccionada durante el proceder para lograr un tiempo de coagulación activado mayor de 250 segundos durante la intervención; y se encontraban en terapia de doble antiagregación plaquetaria.

## Índice neutrófilo linfocitario:

El INL se definió como el cociente entre el valor absoluto de neutrófilos y el valor absoluto de linfocitos. Se determinó antes del proceder intervencionista (dentro de los 7 días previos) y a las 6 horas luego de realizado el ICP. El leucograma se realizó en un equipo de hemograma automatizado Pentra-DX NEXUS. Analizador hematológico completamente automatizado para el diagnóstico *in-vitro* de muestras de sangre total anticoagulada con EDTA al 10%, que realiza 120 muestras por hora, evaluando los siguientes parámetros:

- Linfocitos: [LYN], expresado en valor absoluto (#).
- Neutrófilos: [NEU], expresado en valor absoluto (#).

## Consideraciones éticas

Este estudio clínico es conducido de acuerdo con todo lo establecido en la última revisión de la Declaración de Helsinki. Se informó a los pacientes involucrados sobre las características del mismo y los procedimientos para solicitar y obtener la aprobación de participación de estos, se pidió el consentimiento de participación en la investigación de cada paciente y la constancia escrita de este, consentimiento informado.

## Técnicas de análisis estadístico

Para identificar los factores que influyen en la aparición de IM

**TABLA 2.** Características de los pacientes según variables clínicas y anatómicas.

Variables clínicas	IM tipo 4 <sup>a</sup>			P
	Total (n=184) n (%)	Sí (n=25) n (%)	No (n=159) n (%)	
FEVI 30% - 50%	63 (34,2)	15 (64,0)	48 (31,4)	<b>0,003<sup>a</sup></b>
FEVI mayor 50 %	121 (65,8)	10 (40,0)	111 (69,83)	0,097 <sup>a</sup>
Diagnóstico				
AEEC	72 (39,1)	11 (44,0)	61 (38,4)	0,749 <sup>b</sup>
SCASEST	99 (53,8)	13 (52,0)	86 (54,1)	
SCACEST	13 (7,1)	1 (4,0)	12 (7,5)	
Variables anatómicas				
EAC multivaso	89 (48,4)	15 (60,0)	74 (46,5)	0,300 <sup>a</sup>
SYNTAX (mediana/RI)	11,0/15,0	21,0/15,0	11,0/12,0	<b>&lt;0,001<sup>c</sup></b>
ICP multiarterial	52 (28,3)	14 (56,0)	38 (23,9)	<b>0,002<sup>d</sup></b>
Tipo de lesión tratada				
Tipo A	121 (65,82)	10 (40,0)	111 (69,8)	d
Tipo B1	16 (8,7)	7 (28,0)	9 (5,7)	
Tipo B2	46 (25,0)	7 (28,0)	39 (24,5)	
Tipo C	1 (0,5)	1 (4,0)	0 (0,0)	
Trombo	5 (2,7)	4 (16,0)	1 (0,6)	<b>0,001<sup>e</sup></b>
Calcificación severa	43 (23,4)	5 (20,0)	38 (23,9)	0,862 <sup>a</sup>
Lesión bifurcación	85 (46,2)	17 (68,0)	68 (42,8)	<b>0,033<sup>a</sup></b>
Bifurcvered	54 (29,3)	16 (64,0)	38 (23,9)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. AEEC: angina de esfuerzo estable crónica. SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST. SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del ST. EAC: enfermedad arterial coronaria. SYNTAX: puntuación según escala SYNTAX. RI: rango intercuartílico. a: prueba chi cuadrado ( $\chi^2$ ) con corrección. b: prueba exacta de Fisher. c: prueba U de Mann-Whitney. d: prueba chi cuadrado ( $\chi^2$ ) no válida por existir 37,5% de frecuencias esperadas menores que 5. e: prueba exacta de Fisher.

4a, se estimó la función de regresión logística que modela la relación entre la probabilidad de presentar esa enfermedad.

El modelo se ajustó con las variables que según la evidencia científica y la experiencia del investigador no estuvieran muy correlacionadas entre sí y que los tamaños de muestra dentro de cada grupo permitieran una estimación lo más precisa posible de los parámetros en la ecuación de regresión logística. Se estimaron los *odds ratio* (OR) puntuales y los intervalos de confianza de 95 % (IC95%) para cada variable; se realizó la prueba estadística de Hosmer y Lemeshow para evaluar la calidad del ajuste a la regresión.

## RESULTADOS

Las características sociodemográficas, clínicas, anatómicas y del proceder se muestran en las **Tablas 1, 2 y 3**.

Existen diferencias muy significativas ( $p < 0,001$ ) entre el conteo absoluto de neutrófilos, linfocitos y el INL antes y después del procedimiento. Para todos esos conteos absolutos y para el índice neutrófilo-linfocitos, los valores aumentaron después del procedimiento realizado a los pacientes (**Tabla 4**).

Entre los dos grupos de pacientes (con IM tipo 4a y sin infarto), excepto para el conteo absoluto de neutrófilos antes del proceder (5,46±1,21 vs. 5,53±1,15;  $p = 0,599$ ), hubo diferencias muy significativas ( $p < 0,001$ ) según el conteo absoluto de neutrófilos después del proceder (8,26±0,99 vs. 6,32±0,66), el conteo absoluto de linfocitos antes (1,68±0,48 vs. 2,26±0,40) y después (2,03±0,47 vs. 2,62±0,31) del proceder, así como para el INL antes (3,19±0,86 vs. 2,51±0,50) y después del proceder (4,26 ± 0,95 vs 2,40 ± 0,28). Tanto en el grupo de pacientes con IM tipo 4a, como en los que no lo presentaron, existieron diferencias muy significativas ( $p < 0,001$ ) entre el conteo absoluto de neutrófilos, linfocitos y el INL antes y después del procedimiento. Estos resultados se evidencian en el **Gráfico 1**.

**TABLA 3.** Características de los pacientes según variables hemodinámicas.

Variables hemodinámicas	IM tipo 4a			p
	Total (n=184) n (%)	Sí (n=25) n (%)	No (n=159) n (%)	
Técnica simple en bifurcación	81 (56,0)	13 (52,0)	68 (42,8)	0,517 <sup>a</sup>
Técnica compleja en bifurcación	4 (2,2)	4 (16,0)	0 (0,0)	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
Tipo de técnica compleja				
No	180 (97,8)	21 (84,0)	159 (100)	c
Culotte	3 (1,1)	2 (8,0)	1 (0,6)	
TAP	1 (0,5)	1 (4,0)	0 (0,0)	
DKC	2 (0,5)	1 (4,0)	1 (0,6)	
Doble balón besándose	26 (14,1)	6 (24,0)	20 (12,6)	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
Tipo de stent				
Farmacoactivo	136 (73,9)	18 (72,0)	118 (74,4)	1,000 <sup>a</sup>
Convencional	48 (26,1)	3 (14,3)	45 (27,6)	
# stent implantado (mediana/RI)	1,5/2,0	2,0/2,0	1,0/1,0	<b>0,006<sup>d</sup></b>
Longitud total segmento stentado	23,0/16,0	28,0/12,0	23,0/10,0	<b>0,001<sup>d</sup></b>
Diámetro stent	3,0/1,0	3,0/1,0	3,0/1,0	0,273 <sup>d</sup>
Éxito angiográfico	159 (86,4)	9 (36,0)	150 (94,3)	0,081 <sup>b</sup>

TAP: técnica stent en T con pequeña protrusión. DKC: técnica de doble stent aplastado. RI: rango intercuartílico. a: prueba chi cuadrado ( $\chi^2$ ) con corrección. b: prueba exacta de Fisher. c: prueba chi cuadrado ( $\chi^2$ ) no válida por existir 75,0 % de frecuencias esperadas menores que 5. d: prueba U de Mann-Whitney.

**TABLA 4.** Estadísticos descriptivos del número absoluto de neutrófilos, número absoluto linfocitos e INL antes y después del proceder.

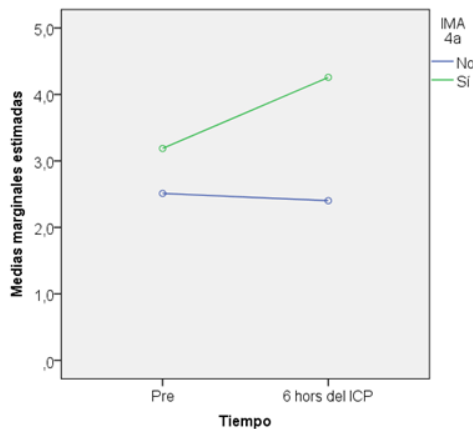
Estadísticos	NAN pre	NAN post	NAL pre	NAL post	INL pre	INL post
Media±DE	5,5±1,2	6,6±1,0	2,2±0,5	2,5±0,4	2,6±0,6	2,7±0,8
IC95%	5,4-5,7	6,4-6,7	2,1-2,2	2,4-2,6	2,5-2,7	2,5-2,8
Mínimo	2,0	4,1	1,1	1,1	1,5	1,0
Máximo	8,0	10,2	3,0	3,5	4,9	6,2
$p^a$	<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>		0,060	

DE: desviación estándar. NAN: número absoluto de neutrófilos. NAL: número absoluto de linfocitos. INL: índice neutrófilo-linfocitario. IC95%: intervalo de confianza de 95%. a: prueba de rangos con signos de Wilcoxon.

El área bajo la curva ROC para el diagnóstico de IM tipo 4a según valor del INL a las seis horas del proceder fue de 0,932 (IC95%: 0,868-0,995;  $p < 0,001$ ) (**Gráfico 2**).

Para el punto de corte del INL mayor o igual 2,63, la sensibilidad fue de 84,0% (IC95%: 67,6-100%), es decir que detecta al 84,0% de los pacientes que realmente tienen diagnóstico de IMA tipo 4a. La especificidad fue de 74,2% (IC95%: 67,1-81,3 %) por tanto es capaz de identificar al 74,2% de los pacientes que no presentaron dicha enfermedad (**Tabla 5**). El VPP fue de 33,9% (21,3%-46,5%), es decir que el porcentaje de pacientes con IMA tipo 4a dentro de los que tienen resultados del INL mayor o igual a 2,63 es de 33,9%. El VPN de 96,7% (IC95%: 93,2%-100%), por lo que el porcentaje de pacientes que no tienen un IMA tipo 4a dentro de los que tienen valores del INL menores a 2,63 es de 96,7% (**Tabla 5**). La RV+ fue de 3,3 (IC95%: 2,4-4,5) y la RVN de 0,2 (IC95%: 0,1-0,5), es aproximadamente tres veces más probable un resultado del INL mayor o igual a 2,63 en los pacientes con IMA tipo 4a que en los que no lo tienen y es cinco veces más probable (1/0,2) un resultado del INL menor a 2,63 en los pacientes que no tienen dicha enfermedad con respecto a los que la padecen (**Tabla 5**).

Las variables que influyen de manera independiente en la presencia de IMA tipo 4a fueron los antecedentes de IRC, revascularización previa y el INL a las 6 horas del proceder.



**Gráfico 1.** Medias del INL pre- y posprocedimiento según presencia de IM tipo 4a.

**TABLA 5.** Indicadores de la validez del INL a las seis horas para el diagnóstico del IM tipo 4a.

Indicadores	INL seis a horas del proceder ( $\geq 2,63$ )	
	Estimación puntual (%)	IC95%
<b>Sensibilidad</b>	84,0	67,6-100
<b>Especificidad</b>	74,2	67,1-81,3
<b>VPP<sup>a</sup></b>	33,9	21,3-46,5
<b>VPN<sup>a</sup></b>	96,7	93,2-100
<b>RV+</b>	3,3	2,4-4,5
<b>RV-</b>	0,2	0,1-0,5

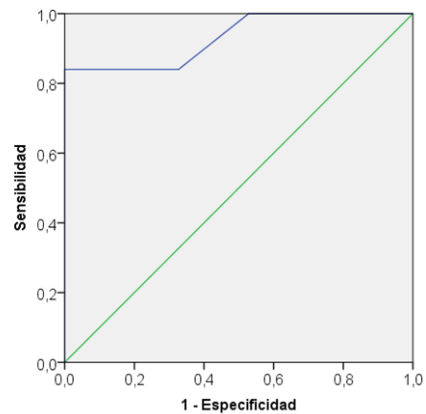
INL: índice neutrófilo-linfocitos. IC95%: intervalo de confianza de 95%. VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. a: prevalencia de IM tipo 4a = 13,6% IC95%: 8,4%-18,8%. RV+: razón de verosimilitud positiva, RV-: razón de verosimilitud negativa.

El OR para la IRC fue de 10,515 (IC95%: 1,123-98,471), el OR (chance u oportunidad) de presentar IMA tipo 4a es aproximadamente 10 veces mayor en los pacientes con antecedentes de IRC con respecto a los que no lo tienen. Para la revascularización previa fue de 4,117 (IC95%: 1,115-15,199), el OR de tener IMA tipo 4a es 4 veces mayor en los pacientes con revascularización previa, en relación con los que no la han tenido y para el INL a las 6 horas de 81,395 (11,933-555,210), el OR de presentar IMA 4a aumenta a medida que se incrementa el valor de dicha variable. (Tabla 6).

## DISCUSIÓN

La cuarta definición universal de infarto de miocardio lo describe como el relacionado con el ICP, donde se encuentran elevaciones de la concentración de marcadores de daño miocárdico por encima del 99 percentil del límite de referencia superior en las primeras horas de la intervención, donde los más específicos y sensibles validados hasta el momento son las troponinas cardíacas T e I, la creatina-cinasa isoenzima MB (CK-MB) –la isoforma más específica del músculo cardíaco–, más la evidencia clínica o de imagen de isquemia o alteraciones angiográficas<sup>11</sup>. En el presente estudio la frecuencia de IM tipo 4a es similar a lo reportado en la literatura<sup>13,14,23</sup>.

La disminución brusca del riego sanguíneo a un territorio miocárdico durante el ICP se puede deber a varias causas, como: pérdida de flujo sanguíneo o flujo lento a un ramo



**Gráfico 2.** Curva ROC para el valor diagnóstico de IM tipo 4a según valores del INL a las seis horas del proceder.

**TABLA 6.** Resultados del análisis multivariado para la presencia de IM tipo 4a.

Variabes	OR	IC95%	P
ERC	10,515	1,123-98,471	<b>0,039</b>
DM	1,032	0,126-8,419	0,977
Revascularización previa	4,117	1,115-15,199	<b>0,034</b>
INL a seis horas del proceder	81,395	11,933-555,210	<b>&lt;0,001</b>

OR: odds ratio. IC95%: intervalo de confianza de 95%. ERC: enfermedad renal crónica. DM: diabetes mellitus. INL: índice neutrófilo-linfocitario.

secundario, embolización distal de trombo o material de la placa aterosclerótica, oclusión transitoria de un vaso, fenómeno de no reflujo o flujo lento en vaso principal, disección residual, entre otras. Esta alteración del flujo coronario trae consigo cambios metabólicos que se acompañan de un estado inflamatorio agudo tanto en el miocardio afectado como en el sitio de la anatomía coronaria afectada. La necrosis miocárdica induce la generación y activación de radicales libres, inicia la cascada de citoquinas y la liberación del factor de necrosis tumoral alfa<sup>18</sup>.

El rol de la inflamación en la fisiopatología del crecimiento e inestabilidad de la enfermedad arterial coronaria aterosclerótica está establecida en la evidencia científica<sup>24,25</sup>. La respuesta inflamatoria, se encuentra ligada a un estado pro-trombótico que aumenta los niveles de fibrinógeno, factores de la coagulación y la reactividad plaquetaria<sup>26</sup>. Los resultados de este estudio muestran cómo elementos clínicos, anatómicos y del proceder intervencionista que implican un mayor estado inflamatorio se relacionan de forma significativa con la presencia de IM tipo 4a.

La diabetes mellitus, la enfermedad renal crónica (ERC) y la disfunción sistólica del VI establecen un estado inflamatorio sistémico. La macroangiopatía diabética genera lesiones coronarias más extensas y vulnerables en vasos coronarios difusamente enfermos, condiciones anatómicas que aumentan el riesgo de IM tipo 4a<sup>27</sup> y otras complicaciones durante el proceder de ICP; la ERC y la disfunción sistólica del VI se relacionan con inflamación y pueden ser causa de una enfermedad coronaria extensa y compleja<sup>28-30</sup>. La inflamación aumenta la vulnerabilidad de las placas coronarias con riesgo de ruptura y disección durante el ICP<sup>28</sup>; Kurtul A et al.<sup>31</sup> demostraron que

un estado inflamatorio antes del ICP primario, expresado por un INL elevado, se asocia a fenómeno de no reflujo.

Las características anatómicas de las arterias coronarias que indican una mayor carga aterosclerótica como una puntuación moderada alta, la presencia de trombo, la lesión en una bifurcación verdadera y la técnica compleja con dos *stents* en bifurcación se relacionan en el presente estudio con la presencia de IM tipo 4a. La carga aterosclerótica se asocia al estado inflamatorio; el autor, en una investigación previa, encontró que el aumento del INL previo a la coronariografía invasiva se relaciona significativamente con una puntuación SYNTAX alta<sup>32</sup>. La presencia de trombo aumenta el riesgo de embolización distal, espasmo severo y fenómeno de flujo lento y no reflujo durante el procedimiento y se asocia al aumento del INL<sup>33</sup>.

El INL es un biomarcador que expresa el estado inflamatorio sistémico y coronario emergente. La instrumentación coronaria percutánea genera inflamación desde la canalización del ostium coronario, la inyección de contraste yodado, inserción de dispositivos intra-coronarios, la expansión de dispositivos, entre otros. El INL como expresión de inflamación se incrementa después del proceder invasivo<sup>34,35</sup>. En la presente serie, este aumento no es significativo, aunque se encontró un aumento del nivel absoluto de neutrófilo.

Los biomarcadores establecidos para el diagnóstico de IM tipo 4a son la TnT y la CK-MB<sup>11,12</sup> y expresan inflamación cardíaca. No existe abundante evidencia de la relación del INL con la presencia de daño miocárdico durante el procedimiento intervencionista. En el presente estudio, a las seis horas del ICP, el valor del INL mayor o igual a 2,63 se relacionó con la presencia de infarto periprocedimiento. Con una sensibilidad y especificidad aceptable y un VPN alto, el área bajo la curva ROC para el diagnóstico de IMA tipo 4a

según valor del INL a las 6 horas es muy buena pues está por encima de 0,8, además según el IC95% pudiera ser hasta de 0,995. Resultados similares publicaron Verdoia et al.<sup>89</sup> en pacientes a quienes se les realizó ICP en contexto clínico estable, donde un INL mayor o igual a 3 se asoció con la ocurrencia de IM tipo 4a.

Para la utilidad del INL en el diagnóstico de IM tipo 4a, los valores de sensibilidad y especificidad estimados en la presente serie se pueden considerar buenos pues son altos, relativamente cercanos al 100%. El VPP no es bueno porque los valores predictivos tienen la influencia de la prevalencia de la enfermedad que se pretende diagnosticar. Es por eso que el VPN es alto, a medida que disminuye la prevalencia de la enfermedad aumenta el VPN y disminuye el VPP.

Las razones de verosimilitud también son aceptables. Se ha considerado que un medio diagnóstico (en este caso el INL) tiene buena eficacia diagnóstica cuando la RV+ es lo más alta posible y la RV- lo más cercano a 0.

En el análisis multivariado, la ERC, la revascularización previa y el valor INL a las seis horas del proceder se relacionaron de forma independiente con el IM tipo 4a. Este resultado posiciona al INL como un biomarcador inflamatorio que puede ser útil en la estratificación de riesgo de pacientes tratados con ICP, en la predicción y diagnóstico de IM tipo 4a.

## CONCLUSIONES

El índice neutrófilo-linfocitario medido a las seis horas del procedimiento intervencionista se incrementa en relación al basal de forma significativa en los pacientes con IM tipo 4a. Este índice tiene alta sensibilidad, alta especificidad y altos valores predictivos positivos y negativos en el diagnóstico de IM tipo 4a.

## BIBLIOGRAFÍA

- 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:e38–e360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350.
- Naghavi M, Wang H, Lozano R, et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;385:117–71.
- Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016;37:3232–45.
- Lauer MS. Cardiovascular science in the service of national strength. *JAMA* 2011;306:2145–6. doi:10.1001/jama.2011.1669.
- Anuario estadístico de salud 2018. Edición especial. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. La Habana, 2019, disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>.
- Grüntzig A: Transluminal dilatation of coronary–artery stenosis. *Lancet* 1978;1:263.
- Chan PS, Patel MR, Klein LW, et al. Appropriateness of percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2011;306:53–61.
- Kandaswamy E, Zuo L. Recent Advances in Treatment of Coronary Artery Disease: Role of Science and Technology. *Int J Mol Sci* 2018;19:424; doi:10.3390/ijms19020424
- Ganesha Babu G, Malcolm Walker J, Yellon DM, Hausenloy DJ. Peri-procedural myocardial injury during percutaneous coronary intervention: an important target for cardioprotection. *Eur Heart J* 2011;32:23–31.
- Tricoci P. Consensus or Controversy?: Evolution of Criteria for Myocardial Infarction After Percutaneous Coronary Intervention. *Clinical Chemistry* 2017;63(1):82–90.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Consenso ESC 2018 sobre la cuarta definición universal del infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 2019;72(1):72.e1–e27
- Prasad A, Herrmann J. Myocardial infarction due to percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2011;364:453–64.
- Idris H, Lo S, Shugman IM, et al. Varying definitions for periprocedural myocardial infarction alter event rates and prognostic implications. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e001086.
- Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–26. PMID: 9887164
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Leducq Transatlantic Network on atherosclerosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2129–138 doi: 10.1016/j.jacc.2009.09.009 PMID: 19942084
- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;377:1119–31.
- Ong SB, Hernández-Reséndiz S, Crespo Avilan GE, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. *Pharmacol Ther* 2018;186:73–87.
- Fowler AJ, Agha RA. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography—The growing versatility of NLR. *Atherosclerosis* 2013;228:44–5. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.02.008 PMID: 23474126.
- Dinerman JL, Mehta JL, Saldeen TGP, et al. Increased neutrophil elastase release in unstable angina pectoris and acute myocardial infarction. *J Am Col Cardiol* 1990;15(7):1559–63.
- Simpson E, Cantor H. Regulation of the immune response by subclasses of T lymphocytes. II. The effect of adult thymectomy upon humoral and cellular responses in mice. *Eur J Immunol* 1975;5(5):337–43.
- Park JJ, Jang HJ, Oh IY, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients presenting with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2013;111:636–42. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.11.012 PMID: 23273716

22. 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;7:192-9.
23. Jinnouchi H, Sakakura K, Fujita H. Peri-procedural myocardial infarction is all the same? *J Thorac Dis* 2018;10(Suppl 26):S3176-81.
24. Crea F, Libby P. Acute coronary syndromes: the way forward from mechanisms to precision treatment. *Circulation* 2017;136:1155-66.
25. Lugin J, Parapanov R, Rosenblatt-Velin N, et al. Cutting edge: IL-1alpha is a crucial danger signal triggering acute myocardial inflammation during myocardial infarction. *J Immunol* 2015;194:499-503.
26. Rahman K, Vengrenyuk Y, Ramsey SA, et al. Inflammatory Ly6Chi monocytes and their conversion to M2 macrophages drive atherosclerosis regression. *J Clin Invest* 2017;127:2904-15.
27. Peiró C, Romacho T, Azcutia V, et al. Inflammation, glucose, and vascular cell damage: the role of the pentose phosphate pathway. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:82. DOI 10.1186/s12933-016-0397-2.
28. Nelson AJ, Nicholls S, Lincoff A, et al. Elevated levels of the neutrophil to lymphocyte ratio predicts incidence of major adverse cardiovascular events in high risk patients: insights from ACCELERATE. *JACC* 2018;71(11):33.
29. Angkananard T, Anothaisintawee T, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. Neutrophil Lymphocyte Ratio and Cardiovascular Disease Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Bio Med Research International* 2018, Article ID 2703518, doi.org/10.1155/2018/2703518
30. Kim S, Eliot M, Koestler DC, Wu WC, Kelsey KT. Association of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio With Mortality and Cardiovascular Disease in the Jackson Heart Study and Modification by the Duffy Antigen Variant. *JAMA Cardiol* 2018 doi:10.1001/jamacardio.2018.1042
31. Kurtul A, Murat SN, Yarlioglu M, et al. Increased neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts persistent coronary noflow after wire insertion in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Clinics* 2015;70(1):34-40.
32. Rodríguez Blanco S, Leyva Quert AY, Aguilar Medina JM, et al. Valor del índice neutrófilo-linfocitario en la predicción de la severidad de enfermedad arterial coronaria. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular* 2020;26(1):1-6
33. Yilmaz M, Tenekecioglu E, Arslan B, et al. White Blood Cell Subtypes and Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Prediction of Coronary Thrombus Formation in Non-ST-Segment Elevated Acute Coronary Syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015;21:446-52.
34. Diego Nieto A, Pérez del Prado A, Cuellas Ramón C, Fernández Vázquez F. La angioplastia coronaria y el implante del stent metálico: técnica, dificultades y algunos trucos útiles. En: Martín Moreiras J y Cruz González I. *Manual de hemodinámica e intervencionismo cardiaco*. Madrid: Marbán; 2014. p.175-197.
35. Giannini F, Candilio L, Mitomo S, et al. A practical approach to the management of complications during percutaneous coronary intervention. *JACC: Cardiovasc Intervent* 2018;11(18):1797-810. DOI: 10.1016/j.jcin.2018.05.052