



Artículo Original

# Valor del índice neutrófilo-linfocitario en la predicción de la severidad de enfermedad arterial coronaria

## Neutrophil-lymphocyte index value in predicting the severity of coronary artery disease

Suilbert Rodríguez Blanco<sup>1</sup>, Abel Y. Leyva Quert<sup>1</sup>, José M. Aguilar Medina<sup>1</sup>, Pedro M. Collazo<sup>1</sup>, Enmanuel Hernández Váldez<sup>1</sup>, Juan Carlos Perez<sup>1</sup>, Tania Ruiz Camejo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba.

### Resumen

**Introducción:** La disfunción endotelial relacionada con la presencia de lesiones aterogénicas coronarias se asocia a un proceso inflamatorio. **Objetivo:** Evaluar la asociación entre el índice neutrófilo-linfocitario y la severidad de la enfermedad arterial coronaria. **Método:** Estudio descriptivo-correlacional y prospectivo para evaluar valor pronóstico en 511 pacientes consecutivos que se realizaron coronariografía en el Hospital Hermanos Ameijeiras en un periodo de 8 meses. Se analizó muestra de sangre basal y se estudiaron variables clínicas y angiográficas. **Resultados:** Se encontró relación significativa entre la mayor carga de placa aterosclerótica, expresada por el número de vasos coronarios enfermos y el score syntax intermedio y alto, con el aumento de neutrófilos ( $p=0,004$ ), la disminución de linfocitos ( $p=0,003$ ) y con el aumento del índice neutrófilo linfocitario ( $p=0,04$ ). El aumento de éste índice mayor de 2 puntos se relaciona de forma independiente con la presencia y severidad de la enfermedad coronaria: 0,111 (0,058-0,219),  $p=0,001$ . **Conclusión:** El aumento del índice neutrófilo linfocitario previo a la coronariografía invasiva, se asocia a mayor severidad de enfermedad arterial coronaria.

**Palabras clave:** índice neutrófilo linfocitario, enfermedad arterial coronaria, score syntax.

### Abstract

**Introduction:** Endothelial dysfunction related to the presence of coronary lesions is associated with an inflammatory process. **Objective:** To evaluate the association between the neutrophil-lymphocyte index and the severity of coronary artery disease. **Method:** Descriptive-correlational and prospective study to evaluate the expected value in 511 consecutive patients who underwent coronary angiography at the "Hermanos Ameijeiras Hospital" in a period of 8 months. Baseline blood sample was analyzed and clinical and angiographic variables were studied. **Results:** A significant relationship was found between the greater atherosclerotic plaque burden, expressed by the number of diseased coronary vessels and the intermediate and high score syntax, with the increase in neutrophils ( $p = 0.004$ ), the decrease in lymphocytes ( $p = 0.003$ ) and with the increase in the lymphocyte neutrophil index ( $p = 0.04$ ). The increase in this index greater than 2 points is independently related to the presence and severity of coronary heart disease: 0.111 (0.058-0.219),  $p = 0.001$ . **Conclusion:** The increase in the lymphocyte neutrophil index prior to invasive coronary angiography is associated with greater severity of coronary artery disease.

**Keywords:** lymphocyte neutrophil index, coronary artery disease, score syntax.

## Introducción

**L**as enfermedades cardiovasculares son la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo y dentro de estas la causa isquémica ocupa el primer lugar. La mayoría de los eventos cardíacos isquémicos están relacionados con desestabilización o progresión de lesiones coronarias ateroscleróticas. Se ha demostrado el importante papel que juega la inflamación en las enfermedades cardiovasculares y dentro de estas en el proceso de desestabilización y progresión de la lesión aterosclerótica, base estructural de la enfermedad arterial coronaria (EAC).<sup>1,2</sup>

La disfunción endotelial relacionada con la presencia de placas aterogénicas coronarias se asocia a un proceso inflamatorio que genera aumento de los neutrófilos y disminución de linfocitos en sangre periférica. La disminución del recuento de linfocitos es resultado del aumento corporal de cortisol y catecolaminas, generado por el estrés físico,<sup>3,4</sup> y también se ha implicado la apoptosis celular.<sup>5</sup> Estos regulan la respuesta inflamatoria y tienen un efecto inhibitorio sobre la aterosclerosis.<sup>6</sup> Por otro lado, el aumento de los neutrófilos se relaciona con el metabolismo lipídico, la necrosis e inflamación y la secreción de citoquinas,<sup>7</sup> secretan mediadores inflamatorios como la enzima proteolítica elastasa que produce degradación de la membrana basal en la pared vascular y daño endotelial.<sup>8</sup>

Una mejor expresión de este estado inflamatorio es el índice neutrófilo-linfocitario (INL), que ha demostrado ser un importante marcador inflamatorio y un predictor potencial de riesgo cardiovascular. Ahmet Hakan y colaboradores demostraron la asociación entre los niveles de INL y la morfología de la placa coronaria evaluada por tomografía coronaria.<sup>9</sup>

### **Justificación del problema:**

La lesión aterosclerótica coronaria es la base estructural de la enfermedad coronaria isquémica, primera causa de muerte en muchos países. Se deben buscar marcadores no invasivos de daño ateroscleróticos que se acerquen a la predicción de la presencia y severidad de enfermedad arterial coronaria. En este sentido el INL ha emergido como un biomarcador de riesgo cardiovascular el cual tiene características favorables: fácil determinación, económico, rutinariamente utilizado, reproducible y ampliamente disponible en todos los centros del país.

### **Problema científico:**

¿Cuál será el valor del índice neutrófilo-linfocitario en la predicción de la severidad de enfermedad arterial coronaria?

### **Objetivo General:**

Evaluar la asociación entre el índice neutrófilo-linfocitario y la severidad de enfermedad arterial coronaria.

## Diseño metodológico

**Tipo de investigación:** Descriptiva-correlacional y prospectiva. Evalúa asociaciones y brinda estimaciones de indicadores de valor pronóstico.

**Período y lugar:** Hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba. De enero a agosto de 2019.

### **Participantes:**

**Criterios de inclusión:** Pacientes mayores de 18 años a los que se les realice coronariografía diagnóstica.

**Criterios de exclusión:** Disfunción sistólica severa del ventrículo izquierdo severa (fracción de eyección <30%). Cirugía de revascularización miocárdica en los 3 meses anteriores. Enfermedad pulmonar grave. Neoplasia. Tratamiento de quimioterapia. Desorden Hematológico Crónico. Terapia con corticosteroides en el último año. Enfermedad inflamatoria crónica. Infección activa al momento del proceder.

**Muestra:** Conformada por 511 pacientes de forma consecutiva que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión en este período señalado.

### **Variables:**

-Índice neutrófilo- linfocitario: Se definió como el cociente entre el valor absoluto de neutrófilos y el valor absoluto de linfocitos. Éste se determinó previo al proceder, hasta 7 días. Se dividió según los valores en 3 grupos: menor de 2; entre 2 y 3; y mayor de 3.

-Severidad de la EAC: se definió como, sin enfermedad coronaria, enfermedad de 1 vaso, 2 vasos o 3 vasos. Según la presencia de lesión mayor de 50 % en los vasos principales.

-SYNTAX score: Según la puntuación de este. Se dividió en 2 grupos; intermedio con puntuación entre 22 y 32 puntos y alto con más de 32 puntos.

-Se estudiaron otras variables clínicas.

### **Consideraciones éticas:**

Este estudio clínico fue conducido de acuerdo con todo lo establecido en la Declaración de Helsinki. Se informó a los pacientes involucrados sobre las características del mismo y se pidió el consentimiento de participación.

### **Técnicas y procedimientos:**

Análisis automático del leucograma: Se realizó en un equipo de hemograma automatizado Pentra-DX NEXUS. Analizador hematológico completamente automatizado para

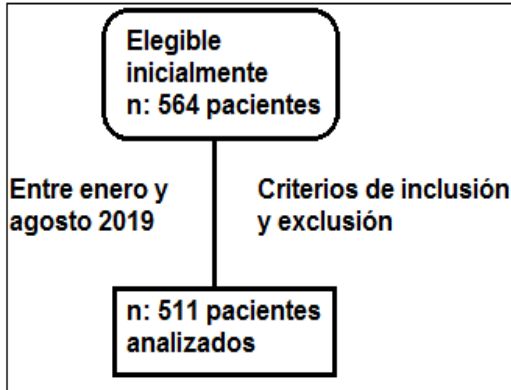
el diagnóstico *in-vitro* de muestras de sangre total anticoagulada con EDTA al 10%.

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

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

**Resultados:**

Flujograma del estudio.



El flujograma de estudio muestra que de 564 pacientes

elegibles inicialmente en el periodo de tiempo señalado, se analizaron 511. Se distribuyeron los pacientes en 3 grupos según el nivel de INL.

La tabla 1 muestra la distribución de las variables clínicas según el nivel de INL, donde el aumento de la edad, la presencia de diabetes mellitus, el aumento de valores séricos de creatinina y el diagnóstico de síndrome coronario agudo, se relacionan de manera significativa con el aumento del INL.

Tabla1. Variables clínicas según grupos de INL.

Variable	Total	INL <2	INL e/ 2-3	INL >3	Valor p
<b>Edad[años (promedio)]</b>	57 +/-11	52+/-8	59+/-9	62+/-10	0,001
<b>Hombre [n (%)]</b>	320 (62,6)	151 (47,2)	125 (39,1)	44 (13,8)	0,06
<b>Mujer [n (%)]</b>	191 (37,4)	89 (46,6)	71 (37,2)	31 (16,2)	0,1
<b>Diabetes M. [n (%)]</b>	128 (25)	36 (28,1)	51 (39,8)	41 (32)	0,03
<b>Creatinina [mmol (DS)]</b>	99,3+/-10	81+/-9	96,1+/-9	121+/-8	0,002
<b>SCA. [n (%)]</b>	194 (37,9)	41 (21,1)	61 (31,4)	92 (47,4)	0,002

Tabla 2. Relación entre los niveles de neutrófilo, linfocitos e INL con la presencia y severidad de la EAC.

Variable	SinEAC (n=111)	1 vaso (n=89)	2 vaso (n=205)	3 vaso (n=106)	P	SYNTAX Interm (n=31)	SYNTAX Alto (n=69)	P
<b>Neutrófilo</b> (promedio +/- DS)	2,8 +/-1,0	2,9 +/-1,2	3,3 +/-0,8	3,5 +/-0,9	0,004	3,6 +/- 0,8	3,8 +/-0,7	0,004
<b>Linfocitos</b> (promedio +/- DS)	2,7 +/-1,1	2,5 +/-0,9	1,9 +/-1,2	2,0 +/-0,6	0,001	1,9 +/- 0,9	1,8 +/-0,9	0,003
<b>INL</b> (promedio +/- DS)	1,7 +/-1,1	1,7 +/-1,3	2,4 +/-1,9	3,1 +/-1,8	0,004	3,1 +/- 1,9	3,2 +/-1,9	0,04

La relación de la presencia y severidad de la EAC con los biomarcadores inflamatorios estudiados se recogen en la tabla 2. De manera significativa se relacionan la mayor carga de placa aterosclerótica, expresada por el número de vasos coronarios enfermos y el score syntax intermedio y alto, con el aumento de neutrófilos ( $p=0,004$ ), la disminución de linfocitos ( $p=0,003$ ) y con

el aumento del índice neutrófilo linfocitario ( $p=0,04$ ). La tabla 3 y el gráfico 1, muestran como los pacientes estudiados con mayor número de vasos afectados y mayor puntuación syntax, tienen INL por encima de 2 puntos, lo que expresa mayor estado inflamatorio.

Tabla 3. Relación entre la severidad de EAC y los niveles de INL.

Severidad EAC	INL <2	INL e/ 2-3	INL >3	Valor p
<b>Sin EAC (111)</b> [n (%)]	93 (83,8)	16 (14,4)	2 (1,8)	0,001
<b>1 vaso (89)</b> [n (%)]	66 (74,1)	10 (11,2)	3 (3,3)	
<b>2 vaso (205)</b> [n (%)]	80 (39)	96 (46,8)	29 (14,1)	
<b>3 vaso (106)</b> [n (%)]	1(0,9)	64 (60,4)	41 (38,7)	
<b>SYNTAX Intermedio (31)</b>	-	10 (32,3)	21 (67,7)	0,04
<b>SYNTAX Alto (69)</b>	-	21 (30,4)	48 (69,6)	

Gráfico 1. Pacientes estudiados según INL y severidad de la EAC.

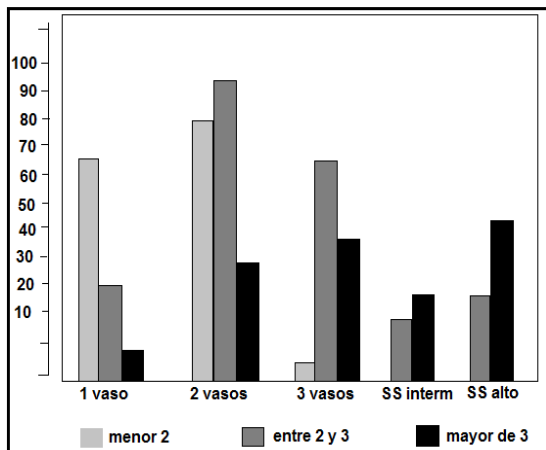


Tabla 4. Análisis de regresión lineal de variables estudiadas y su relación con la EAC

Variables	Coefficiente $\beta$	IC 95%	P
Edad (años)	0,324	0,104-0,366	0,001
Diabetes M	0,396	0,265-0,947	0,02
Creatinina	-0,125	-1,68-2,401	0,4
SCA	0,274	-0,897-1,563	0,6
INL	0,111	0,058-0,219	0,001

En la tabla 4, la regresión lineal de las variables estudiadas muestra como el INL se relaciona de forma independiente con la presencia y severidad de la EAC: 0,111 (0,058-0,219),  $p=0,001$ . Además de variables como edad y diabetes mellitus tipo 2.

## Discusión

La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria sistémica y crónica. El INL ha emergido como un potente marcador inflamatorio en la identificación de pacientes con riesgo cardiovascular. En este estudio se encontró una asociación entre altos niveles de INL con mayor severidad de enfermedad arterial coronaria evaluada mediante coronariografía invasiva. Asociación esta que persiste después de los ajustes de factores de riesgo cardiovasculares

y estados clínicos que producen un estado inflamatorio crónico, como la edad mayor de 60 años, la presencia de diabetes mellitus y el síndrome coronario agudo. Estudios previos han relacionado el conteo de células blancas de la sangre con la presencia, severidad y extensión de la enfermedad coronaria detectada mediante tomografía coronaria. Concluyendo que el conteo de células blancas es un predictor independiente de enfermedad coronaria.<sup>9,10</sup>

Los reportes indican que el INL, calculado mediante la razón del conteo absoluto de neutrófilos y el conteo absoluto de linfocitos, es mejor predictor de eventos coronarios que el conteo de células blancas.<sup>11</sup> Los resultados de la presente investigación concuerdan con los reportados por Arbel y colaboradores<sup>12</sup> y Jagadish y colaboradores,<sup>13</sup> quienes encontraron que el INL tiene una relación independiente con la severidad de EAC en pacientes derivados para coronariografía. Nuestros resultados concuerdan con Arbel y colaboradores en el punto de corte que aumenta el riesgo de presencia y severidad de enfermedad coronaria, un INL mayor de 2.

Otras investigaciones han mostrado que un INL elevado predice de forma independiente mortalidad y riesgo futuro de infarto del miocardio por complicación de placas coronarias.<sup>14</sup>

Los autores de la presente investigación encontraron que un INL mayor de 2 puntos es el punto de corte que se relaciona con la mayor carga aterosclerótica, lo que coincide con otras investigaciones.<sup>12,13</sup>

## Conclusión

El aumento del índice neutrófilo linfocitario previo a la coronariografía invasiva, se asocia a mayor severidad de enfermedad arterial coronaria.

## Referencias bibliográficas

- 1) Ema Tahto, Radivoj Jadric, Lamija Pojskic and Esmeralda Kicic. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Its Relation with Markers of Inflammation and Myocardial Necrosis in Patients with Acute Coronary Syndrome. MED ARCH. 2017;71(5):312-315
- 2) Libby P, Ridker PM, and Hansson GK. Leducq Transatlantic Network on atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. J Am Coll Cardiol. 2009;54:2129–2138 doi: 10.

1016/j.jacc.2009.09.009 PMID: 19942084

3) Wígren M, Nilsson J and Kolbus D. Lymphocytes in atherosclerosis. *Clin Chim Acta*. 2012;413(19-20):1562-8.

4) Núñez J, Miñana G, Bodí V, Núñez E, Sanchis J, Husser O, et al. Low lymphocyte count and cardiovascular diseases. *Curr Med Chem*. 2011;18(21):3226-33.

5) Açar G, Fidan S, Uslu ZA, Turkday S, Avci A, Alizade E, et al. Relationship of neutrophil-lymphocyte ratio with the presence, severity, and extent of coronary atherosclerosis detected by coronary computed tomography angiography. *Angiology*. 2015;66(2):174-9.

6) E. Simpson and H. Cantor. "Regulation of the immune response by subclasses of T lymphocytes. II. The effect of adult thymectomy upon humoral and cellular responses in mice," *European Journal of Immunology*. 1975;5(5):337-343.

7) Paquissi FC. The role of inflammation in cardiovascular diseases: the predictive value of neutrophil-lymphocyte ratio as a marker in peripheral arterial disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;27(12):851-60.

8) J. L. Dinerman and J. L. Mehta, T. G. P. "Increased neutrophil elastase release in unstable angina pectoris and acutemyocardial infarction," *Journal of the American College of Cardiology*. 1990;15(7):1559-1563.

9) Ahmet Hakan Ates, Kudret Aytemir, Duygu Kocýigit, Muhammed Ulvi Yalcin, Kadri Murat Gürses, Hikmet Yorgun, et al. Association of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with the Severity and Morphology of Coronary Atherosclerotic Plaques Detected by Multidetector Computerized Tomography. *Acta Cardiol Sin* 2016;32:676-683

10) Uysal HB, Dagli B, Akgullu C, Avcil M, Zencir C, Ayhan M, et al. Blood count parameters can predict the severity of coronary artery disease. *Korean J Intern Med*. 2016;31:1093-1100.

11) Azab B, Zaher M and Weiserbs KF. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010;106:470-6.

12) Arbel Y, Finkelstein A, Halkin A. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography. *Atherosclerosis*. 2012;225:456-60.

13) Jagadish H. R, Divyaprakash M, Manjunath R, Girish P. G. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease. *Int J Adv Med*. 2018;5(2):265-270

14) Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol*. 2011;107:433-8.

---

#### DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA

Dr. Suilbert Rodríguez Blanco. Hospital Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba. E-Mail: [suilbertr@infomed.sld.cu](mailto:suilbertr@infomed.sld.cu)

**Los autores firmantes del manuscrito declaran no poseer Conflicto de intereses.**



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).