

## Índice neutrófilo-linfocitario: Una herramienta útil en la cardiología intervencionista

Dr. Suilbert Rodríguez Blanco , Dr.C. Ángel G. Obregón Santos , Dr. Abel Y. Leyva Quert  y Dra. Ángela R. Gutiérrez Rojas 

Departamento de Cardiología Intervencionista, Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

*Full English text of this article is also available*

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 13 de febrero de 2019  
Aceptado: 18 de abril de 2019

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

### Abreviaturas

**ICP:** intervencionismo coronario percutáneo  
**IAM:** infarto agudo de miocardio  
**IMp:** infarto de miocardio periprocedimiento  
**INL:** índice neutrófilo-linfocitario  
**MDM:** marcadores de daño miocárdico

### RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo, y en Cuba han mostrado un incremento en los últimos años. Su causa isquémica constituye la enfermedad aislada más frecuente de muerte en los cubanos, y el intervencionismo coronario percutáneo (ICP) –como parte de su tratamiento– se encuentra entre las áreas de mayor desarrollo dentro de la Cardiología actualmente. Existe un papel creciente de la inflamación en estas enfermedades, por lo que se impone la búsqueda de nuevos marcadores inflamatorios que tengan relación con este procedimiento. El índice neutrófilo-linfocitario se ha relacionado con la aparición de complicaciones durante el ICP y el seguimiento de estos pacientes, por lo que se propone una actualización al respecto. La evidencia muestra una relación significativa entre el aumento de este índice con la aparición de infarto de miocardio peri-procedimiento, así como con los resultados adversos en el seguimiento; de manera que abre una nueva puerta de investigación en la cardiología intervencionista.

**Palabras clave:** Enfermedades cardiovasculares, Intervencionismo coronario percutáneo, Índice neutrófilo-linfocitario

### *Neutrophil-to-lymphocyte ratio: A useful tool for interventional cardiology*

### ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the main cause of morbidity and mortality worldwide, and in Cuba, they have increased in recent years. Their ischemic origin represents the most frequent isolated disease causing death in Cuban people. The percutaneous coronary intervention (PCI) –as part of their treatment– is among the most developed areas within current Cardiology. There is a growing role of inflammation in these diseases; therefore, the search for new inflammatory markers, that are related to this procedure, is crucial. The neutrophil-to-lymphocyte ratio has been associated with the occurrence of complications during the PCI and monitoring of these patients, thus, an update in this regard is proposed. The evidence shows a significant relationship between the increase of this ratio, with the appearance of peri-procedure myocardial infarction, as well as with the adverse results in the follow-up; in a way, that opens a new route of research in interventional cardiology.

**Keywords:** Cardiovascular diseases, Percutaneous coronary intervention, Neutrophil-to-lymphocyte ratio

✉ S Rodríguez Blanco  
Hospital Hermanos Ameijeiras  
San Lázaro 701, e/ Belascoaín y  
Marqués González. Centro Habana  
10300. La Habana, Cuba.  
Correo electrónico:  
suilbertr@infomed.sld.cu

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares se mantienen como la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo<sup>1</sup>. Según datos de la Sociedad Americana del Corazón más de 2200 estadounidenses mueren cada día a consecuencia de estas enfermedades, alrededor de 1 muerte cada 40 segundos, con un tercio de estas antes de los 75 años de edad<sup>1</sup>.

En Cuba, las enfermedades del corazón son la primera causa de muerte. En el año 2017 causaron 27 176 defunciones, con un aumento de 6918 muertes en relación al año 2000. Dentro de estas, la causa isquémica provocó 17 628 fallecidos, 1278 más que en 2016<sup>2</sup>. De esta forma, la enfermedad cardíaca isquémica constituye la causa aislada más frecuente de muerte en los cubanos.

El intervencionismo coronario percutáneo (ICP) se encuentra entre las áreas de mayor desarrollo dentro de la Cardiología contemporánea, lo que ha permitido la progresiva incursión en escenarios cada vez más complejos como: las lesiones en bifurcación, vasos finos, lesiones muy calcificadas, anguladas, lesiones del tronco coronario izquierdo, oclusiones totales crónicas y otras, lo que aumenta el riesgo de complicaciones, como el daño miocárdico, que abarca desde la lesión hasta el infarto de miocardio periprocedimiento (IMp). Las troponinas cardíacas son el estándar de oro en la determinación de este daño miocárdico.

Muchos estudios han mostrado el importante papel que juega la inflamación en las enfermedades cardiovasculares y, dentro de estas, en la progresión y desestabilización de la lesión aterosclerótica<sup>3,4</sup>. Muchos han sido los marcadores inflamatorios propuestos en este escenario y, recientemente, el conteo de células blancas en la sangre ha generado un interés especial en la comunidad científica porque ha mostrado una asociación con el incremento de los factores de riesgo cardiovascular, además de los beneficios de utilizar un marcador inflamatorio sencillo, económico y fácilmente reproducible<sup>5</sup>.

Recientemente, el índice neutrófilo-linfocitario (INL) que, además de estas características, es rutinariamente utilizado y está ampliamente disponible en todos los centros de Cuba, ha demostrado ser un importante marcador inflamatorio y un predictor potencial de riesgo cardiovascular<sup>6,7</sup>. En este sentido se ha encontrado una fuerte asociación entre el aumento del INL y los eventos cardiovasculares adversos –que incluyen mortalidad en pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM)– y los resultados

clínicos adversos en pacientes a quienes se les realiza un ICP electivo<sup>8-10</sup>. Por esta razón se ha decidido realizar esta revisión con el objetivo de ahondar en estos importantes aspectos que se relacionan con el aumento del INL.

## ÍNDICE NEURÓFILO-LINFOCITARIO E INFARTO DE MIOCARDIO PERIPROCEDIMIENTO

La incidencia de IMp es muy variable, desde un 2,6% hasta un 30%, en dependencia de los criterios diagnósticos utilizados y la práctica local<sup>11,12</sup>. La presencia de esta complicación del ICP tiene implicaciones en el pronóstico, por lo que detectarla y estratificarla es fundamental para guiar la terapéutica en estos pacientes.

El IMp puede ser consecuencia de episodios perioperatorios reconocibles, solos o en combinación, como disección coronaria, oclusión de una arteria coronaria principal o una rama lateral, alteración de la circulación colateral, flujo lento o ausencia de reperfusión, embolización distal y obstrucción microvascular. Tales episodios inducen a la inflamación de las células miocárdicas que circundan la necrosis<sup>13</sup>. La aparición de daño celular miocárdico con necrosis relacionada con el procedimiento se puede diagnosticar cuando se detecta elevación de los marcadores de daño miocárdico (MDM) a las 3-6 horas del ICP, en comparación con los valores previos al procedimiento, lo que establece la definición de IMp o IAM tipo 4a<sup>14,15</sup>. En estudios previos, el aumento de las cifras de biomarcadores cardíacos tras la intervención, sobre todo CK-MB, se asoció con mal resultado clínico<sup>14-17</sup>.

En un metanálisis de 22 353 pacientes, Feldman *et al*<sup>16</sup> informaron un 45% de incremento en la incidencia de todas las causas de mortalidad, tras un seguimiento medio de 17,7 meses, en pacientes con aumento de los niveles de troponinas cardíacas después del ICP, y encontraron asociación entre los niveles elevados de MDM post-ICP con un aumento del riesgo relativo de muerte. En este contexto, el INL, emergente marcador de inflamación, pudiera tener un valor en la predicción y el diagnóstico del daño miocárdico secundario a ICP y ser utilizado como un probable MDM.

Este INL muestra un balance entre el contenido global de neutrófilos y linfocitos en sangre. Ante un daño miocárdico, los neutrófilos son los primeros leucocitos encontrados en esta área de miocardio dañado, con la secreción local de sustancias pro-

coagulantes y el incremento del efecto proteolítico y oxidativo<sup>18</sup>. Por otro lado, la linfocitopenia es comúnmente encontrada como respuesta al estrés y al aumento de niveles de corticoesteroides<sup>19</sup>. De esta manera el aumento del cociente entre los valores absolutos de neutrófilos y linfocitos –lo que se denomina INL–, es un mayor exponente del estado inflamatorio y supera el análisis por separado de cada uno de ellos.

La infiltración de neutrófilos en el miocardio dañado contribuye al fenómeno de «no reflujo» (no reperfusión) coronario, con el incremento de la viscosidad de la sangre y la hipercoagulabilidad. Como parte de la reacción inflamatoria, las citoquinas facilitan la activación de la vía extrínseca de la cascada de la coagulación<sup>20</sup> y, adicionalmente, la embolización distal de leucocitos y agregados de leucocitos y plaquetas contribuye a la disminución de la perfusión en la microcirculación<sup>21</sup>.

En la literatura universal se ha relacionado el INL con el daño miocárdico periprocedimiento de ICP. Bressi *et al*<sup>18</sup> demostraron que el aumento del INL en las primeras 24 horas de esta intervención es proporcional al daño miocárdico pos-procedimiento. En este estudio observacional de más de 500 pacientes un 6,6% presentó IMp, en los que se observó un aumento significativo del INL a las 6 horas del ICP en relación al nivel basal (5,750 [4,360-9,095] vs. 4,370 [3,370-5,950];  $p < 0,001$ ), y también a las 24 horas (5,180 [4,440-8,065] vs. 4,670 [3,920-5,710];  $p = 0,003$ ); con una fuerte correlación entre el INL y los MDM: CK-MB (Rho de Spearman=0,377;  $p = 0,031$ ) y troponinas (Rho de Spearman=0,506;  $p = 0,003$ ).

En la predicción del IMp, el INL también tiene un importante papel. El ICP sobre lesiones complejas aumenta el riesgo de esta complicación y una variable que se relaciona con la anatomía coronaria compleja es la puntuación (*score*) SYNTAX mayor de 32. En este sentido el INL se ha relacionado con la presencia de mayor carga de enfermedad arterial coronaria; por lo que Kaya *et al*<sup>22</sup>, en su investigación, encontraron entre los predictores de una puntuación SYNTAX > 32 el INL =  $4,4 \pm 1,2$  (OR [*odds ratio*] 1,67; IC 95%: 1,25-2,24;  $p < 0,001$ ), con un área bajo la curva ROC de 0,72 (0,65-0,80;  $p < 0,001$ ), donde el valor de corte óptimo para el INL fue 2,7 con una sensibilidad de 72% y especificidad de 61%. Más recientemente también fue demostrada la relación entre el INL y la gravedad de la enfermedad coronaria al utilizar la puntuación de Gensini ( $r = 0,413$ ;  $p = 0,001$ )<sup>23</sup>.

## ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITARIO Y LOS RESULTADOS A LARGO PLAZO DE PACIENTES TRATADOS MEDIANTE ICP

El éxito del ICP incluye el aspecto angiográfico, el del procedimiento y el éxito clínico, que se evalúa en el seguimiento de estos pacientes. Los buenos resultados clínicos a corto y largo plazos son el objetivo deseado en el seguimiento de pacientes tratados mediante ICP y se evalúan mediante variables precisas (*end points*) como el IAM no fatal, la necesidad de nueva revascularización coronaria, el sangrado mayor y la mortalidad.

La estratificación del riesgo de complicaciones, en el seguimiento de pacientes tratados mediante esta técnica, es esencial en la planificación de estrategias de rehabilitación y prevención secundaria, por lo que la búsqueda de marcadores bioquímicos que se relacionen con los resultados en el seguimiento es imperativa en la cardiología intervencionista. Es conocida la relación existente entre los niveles elevados de troponinas inmediatamente después de un ICP con los malos resultados clínicos en el seguimiento de estos pacientes<sup>24</sup>. Un metanálisis que incluye 20 estudios, evaluó la relación entre los niveles de troponinas después del ICP y la mortalidad, y mostró una relación significativa entre el aumento de estos MDM y la mortalidad, con una media de seguimiento de 16,5 meses (OR 1,35; IC 95%: 1,13-1,60)<sup>6</sup>.

La inflamación juega un papel en la progresión, magnitud y desestabilización de la enfermedad aterosclerótica, base fisiopatológica de la enfermedad arterial coronaria<sup>3,4</sup>. La ruptura de una placa de ateroma es un fenómeno mediado, entre otros factores, por un proceso inflamatorio complejo donde interactúan los neutrófilos y los linfocitos como respuestas inmunes reactiva y adaptativa, respectivamente, que modulan la respuesta inflamatoria en los diferentes estadios del proceso aterotrombótico.

Existe un creciente interés por la asociación entre el INL con el riesgo de eventos cardiovasculares luego de la realización de un ICP<sup>8,25,26</sup>. Este índice se suma a la larga lista de marcadores inflamatorios propuestos y se ha empleado como predictor independiente de mal pronóstico en el seguimiento de pacientes con enfermedad arterial coronaria estable, y como predictor de mortalidad a corto y largo plazos en pacientes con síndrome coronario agudo. La utilidad del INL como marcador de riesgo en esta enfermedad ya ha sido demostrada. Su aumento se

ha relacionado con una mayor gravedad de la enfermedad coronaria en una cohorte de 3005 pacientes enviados a angiografía coronaria, donde un INL mayor de 3 se asoció con lesiones coronarias más obstructivas (OR 2,45;  $p < 0,001$ ) y a peor pronóstico, con mayor frecuencia de enfermedad arterial coronaria multivaso (HR [hazard ratio] 1,55;  $p = 0,01$ ) a los 3 años de seguimiento<sup>20</sup>.

Recientemente, un metanálisis de 10 estudios<sup>25</sup> mostró la asociación significativa entre el aumento del INL y el incremento del riesgo de todas las causas de mortalidad y eventos cardiovasculares adversos. La posible explicación fisiopatológica de esta relación tiene su base en el papel de los neutrófilos en la mediación del proceso inflamatorio generado por el daño miocárdico<sup>8</sup>; por su parte los linfocitos se relacionan con la vía reguladora del sistema inmunológico y se ha demostrado que el proceso inflamatorio conduce a la apoptosis linfocitaria<sup>23,27</sup>. Por lo tanto, un marcador de inflamación compuesto, que refleje el aumento de neutrófilos con disminución de linfocitos puede proveer de información adicional en la evaluación del riesgo cardiovascular. Tamhane *et al*<sup>4</sup> evaluaron el papel del INL en el resultado a largo plazo de pacientes con IAM y elevación del segmento ST, tratados mediante ICP, y encontraron que el aumento del INL, al momento del diagnóstico, se relacionó significativamente con todas las causas de muerte hospitalaria (OR 2,04;  $p = 0,013$ ) y a los 6 meses (OR 3,88;  $p < 0,001$ ). Otros estudios han relacionado los niveles elevados de INL con reestenosis clínica de pacientes tratados por ICP (OR 1,85,  $p < 0,001$ )<sup>28</sup> y con la mortalidad cardiovascular<sup>26</sup>.

## CONSIDERACIONES FINALES

En los laboratorios de hemodinámica y cardiología intervencionista de Cuba se incrementa la realización de procedimientos coronarios en escenarios clínicos y anatómicos más complejos, lo que supone un aumento del riesgo de daño miocárdico y motiva la búsqueda de nuevos marcadores que se relacionen con el intervencionismo coronario percutáneo. De esta manera, la relación del índice neutrófilo-linfocitario con la predicción y diagnóstico de complicaciones durante el procedimiento, y la predicción de eventos adversos en el seguimiento, abre una nueva puerta en la cardiología intervencionista.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, *et al*. Heart Disease and Stroke Statistics – 2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133(4):e38-360.
2. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2017. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2018.
3. Poludasu S, Cavusoglu E, Khan W, Marmur JD. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of long-term mortality in African Americans undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol*. 2009;32(12):E6-E10.
4. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2008;102(6):653-7.
5. Park JJ, Jang HJ, Oh IY, Yoon CH, Suh JW, Cho YS, *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(5):636-42.
6. Han YC, Yang TH, Kim DI, Jin HY, Chung SR, Seo JS, *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):93-9.
7. Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. *Eur Heart J*. 2005;26(23):2493-519.
8. Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, Popma JJ, Davidson CJ, Cohen EA, *et al*. Myonecrosis after revascularization procedures. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(2):241-51.
9. White HD. The prequel: defining prognostically important criteria in the periprocedural PCI troponin saga. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(2):142-5.
10. Jaffe AS, Apple FS, Lindahl B, Mueller C, Katus HA. Why all the struggle about CK-MB and PCI? *Eur Heart J*. 2012;33(9):1046-8.
11. Prasad A, Stone GW, Stuckey TD, Costantini CO, Mehran R, Garcia E, *et al*. Relation between leucocyte count, myonecrosis, myocardial perfusion, and outcomes following primary angioplasty. *Am J Cardiol*. 2007;99(8):1067-71.
12. 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(1):44-5.
13. Damman P, Wallentin L, Fox KA, Windhausen F, Hirsch A, Clayton T, *et al*. Long-term cardiovascular mortality after procedure-related or spontaneous myocardial infarction in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a collaborative analysis of individual patient data from the FRISC II, ICTUS, and RITA-3 trials (FIR). *Circulation*. 2012;125(4):568-76.
  14. Moussa ID, Klein LW, Shah B, Mehran R, Mack MJ, Brilakis ES, *et al*. Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization: an expert consensus document from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(17):1563-70.
  15. Liou K, Jepson N, Kellar P, Ng B, Isbister J, Giles R, *et al*. Prognostic significance of peri-procedural myocardial infarction in the era of high sensitivity troponin: A validation of the Joint ACCF/AHA/ESC/WHF Universal Definition of Type 4a Myocardial Infarction with high sensitivity troponin T. *Heart Lung Circ*. 2015;24(7):673-81.
  16. Feldman DN, Kim L, Rene AG, Minutello RM, Bergman G, Wong SC. Prognostic value of cardiac troponin-I or troponin-T elevation following non-emergent percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;77(7):1020-30.
  17. Arbel Y, Finkelstein A, Halkin A, Birati EY, Revivo M, Zuzut M, *et al*. Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography. *Atherosclerosis*. 2012;225(2):456-60.
  18. Bressi E, Mangiacapra F, Ricottini E, Cavallari I, Colaïori I, Di Gioia G, *et al*. Relation of neutrophil to lymphocyte ratio with periprocedural myocardial damage in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2016;118(7):980-4.
  19. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG, *et al*. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(10):2749-57.
  20. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, *et al*. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013;381(9867):629-38.
  21. Ellis SG, Guetta V, Miller D, Whitlow PL, Topol EJ. Relation between lesion characteristics and risk with percutaneous intervention in the stent and glycoprotein IIb/IIIa era: An analysis of results from 10,907 lesions and proposal for new classification scheme. *Circulation*. 1999;100(19):1971-6.
  22. Kaya A, Kurt M, Tanboga IH, Işık T, Günaydın ZY, Kaya Y, *et al*. Relation of neutrophil to lymphocyte ratio with the presence and severity of stable coronary artery disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014;20(5):473-7.
  23. Jagadish HR, Divyaprakash M, Manjunath R, Girish PG. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease. *Int J Adv Med*. 2018;5(2):265-70.
  24. Nienhuis MB, Ottervanger JP, Bilo HJ, Dikkeschei BD, Zijlstra F. Prognostic value of troponin after elective percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;71(3):318-24.
  25. Wang X, Zhang G, Jiang X, Zhu H, Lu Z, Xu L. Neutrophil to lymphocyte ratio in relation to risk of all-cause mortality and cardiovascular events among patients undergoing angiography or cardiac revascularization: a meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis*. 2014;234(1):206-13.
  26. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, Small GR, Ifezulike AI, Gibson G, *et al*. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J*. 2007;154(5):995-1002.
  27. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, Torbey E, Lacosiere K, Gaddam S, *et al*. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010;106(4):470-6.
  28. Turak O, Ozcan F, Isleyen A, Tok D, Sokmen E, Buyukkaya E, *et al*. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict bare-metal stent restenosis. *Am J Cardiol*. 2012;110(10):1405-10.

## Neutrophil-to-lymphocyte ratio: A useful tool for interventional cardiology

Suilbert Rodríguez Blanco<sup>✉</sup> , MD; Ángel G. Obregón Santos , MD, PhD; Abel Y. Leyva Quert , MD; and Ángela R. Gutiérrez Rojas , MD

Department of Interventional Cardiology, *Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras*. Havana, Cuba.

*Este artículo también está disponible en español*

### ARTICLE INFORMATION

Received: February 13, 2019  
Accepted: April 18, 2019

### Competing interests

The author declares no competing interests

### Abbreviations

**AMI:** acute myocardial infarction  
**MDM:** myocardial damage markers  
**NLR:** neutrophil-to-lymphocyte ratio  
**PCI:** percutaneous coronary intervention  
**PMI:** peri-procedure myocardial infarction

### ABSTRACT

Cardiovascular diseases are the main cause of morbidity and mortality worldwide, and in Cuba, they have increased in recent years. Their ischemic origin represents the most frequent isolated disease causing death in Cuban people. The percutaneous coronary intervention (PCI) –as part of their treatment– is among the most developed areas within current Cardiology. There is a growing role of inflammation in these diseases; therefore, the search for new inflammatory markers, that are related to this procedure, is crucial. The neutrophil-to-lymphocyte ratio has been associated with the occurrence of complications during the PCI and monitoring of these patients, thus, an update in this regard is proposed. The evidence shows a significant relationship between the increase of this ratio, with the appearance of peri-procedure myocardial infarction, as well as with the adverse results in the follow-up; in a way, that opens a new route of research in interventional cardiology.

**Keywords:** Cardiovascular diseases, Percutaneous coronary intervention, Neutrophil-to-lymphocyte ratio

### *Índice neutrófilo-linfocitario: Una herramienta útil en la cardiología Intervencionista*

### RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo, y en Cuba han mostrado un incremento en los últimos años. Su causa isquémica constituye la enfermedad aislada más frecuente de muerte en los cubanos, y el intervencionismo coronario percutáneo (ICP) –como parte de su tratamiento– se encuentra entre las áreas de mayor desarrollo dentro de la Cardiología actualmente. Existe un papel creciente de la inflamación en estas enfermedades, por lo que se impone la búsqueda de nuevos marcadores inflamatorios que tengan relación con este procedimiento. El índice neutrófilo-linfocitario se ha relacionado con la aparición de complicaciones durante el ICP y el seguimiento de estos pacientes, por lo que se propone una actualización al respecto. La evidencia muestra una relación significativa entre el aumento de este índice con la aparición de infarto de miocardio peri-procedimiento, así como con los resultados adversos en el seguimiento; de manera que abre una nueva puerta de investigación en la cardiología intervencionista.

**Palabras clave:** Enfermedades cardiovasculares, Intervencionismo coronario percutáneo, Índice neutrófilo-linfocitario

✉ S Rodríguez Blanco  
Hospital Hermanos Ameijeiras  
San Lázaro 701, e/ Belascoaín y  
Marqués González. Centro Habana  
10300. La Habana, Cuba.  
E-mail address:  
suilbertr@infomed.sld.cu

## INTRODUCTION

Cardiovascular diseases remain the leading cause of morbidity and mortality worldwide<sup>1</sup>. According to data from the American Heart Society, more than 2200 Americans die each day as a result of these diseases, about one death every 40 seconds, with a third of these before the age of 75 years<sup>1</sup>.

In Cuba, heart diseases are the leading cause of death. In 2017 they caused 27176 deaths, with an increase of 6918 deaths in relation to the year 2000. Among these, the ischemic origin caused 17628 deaths, 1278 more than in 2016<sup>2</sup>. In this way, the ischemic cardiac disease is the most common isolated cause of death in Cuba.

Percutaneous coronary intervention (PCI) is among the most developed areas in current Cardiology, which enabled the progressive incursion in increasingly complex scenarios, as bifurcation lesions, thin vessels, very calcified lesions, angled lesions, and located in the left main coronary artery, chronic total occlusions and others, which increases the risk of complications such as myocardial damage, ranging from injury to peri-procedure myocardial infarction (PMI). Cardiac troponins are the golden standard on the determination of this myocardial damage.

Several studies have shown the important role that inflammation plays in cardiovascular diseases and, within these, in the progression and destabilization of the atherosclerotic lesion<sup>3,4</sup>. Many have been the inflammatory markers proposed in this scenario and, recently, the white blood cell count has generated special interest in the scientific community, because it has shown an association with the increase in cardiovascular risk factors, in addition to the benefits of using a simple, inexpensive and easily reproducible inflammatory marker<sup>5</sup>.

Recently, the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) that, besides these characteristics, is routinely used and is widely available in all Cuban centers, has proven to be an important inflammatory marker and a potential predictor of cardiovascular risk<sup>6,7</sup>. In this regard, it has been found a strong association between increased NLR and adverse cardiovascular events –including mortality in patients with acute myocardial infarction (AMI)– and the adverse clinical outcomes in patients who underwent an elective PCI<sup>8-10</sup>. For this reason, we have decided to carry out this review with the aim of deepening into these important aspects that are related to the increase of the NLR.

## NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO AND PERI-PROCEDURE MYOCARDIAL INFARCTION

The incidence of PMI is very variable, from 2.6% to 30%, depending on the diagnostic criteria used, as well as the local practice<sup>11,12</sup>. The presence of this complication of the PCI has implications for prognosis, therefore, to detect it and stratify it is essential for guiding therapy in these patients.

The PMI may result from peri-operative recognizable events, alone or in combination, as: coronary dissection, occlusion of a major coronary artery or a side branch, alteration of collateral circulation, slow flow or absence of reperfusion, distal embolization and microvascular obstruction. Such events induce inflammation of myocardial cells that surround the necrosis<sup>13</sup>. The occurrence of myocardial cell damage with necrosis related to the procedure can be diagnosed when the elevation of myocardial damage markers (MDM) are detected at 3-6 hours of the PCI, compared to values previous to the procedure, which establishes the definition of PMI or AMI type 4a<sup>14,15</sup>. In previous studies, increased numbers of cardiac biomarkers after the procedure, especially CK-MB, were associated with a poor clinical outcome<sup>14-17</sup>.

In a meta-analysis of 22353 patients, Feldman *et al*<sup>16</sup> reported 45% increase in the incidence of all-cause mortality after a mean of 17.7 months, in patients with increased levels of cardiac troponins after the PCI, and they found no association between high levels of MDM after PCI with an increase of the relative risk of death. In this context, the NLR, emerging inflammation marker, could have a value in predicting and diagnosing the myocardial damage secondary to PCI, and could be used as a probable MDM.

This NLR shows a balance between the overall content of neutrophils and blood lymphocytes. In the case of a myocardial damage, neutrophils are the first leukocytes found in the area of a damaged myocardium, with the local secretion of procoagulant substances and increase of proteolytic and oxidative effect<sup>18</sup>. Furthermore, the lymphocytopenia is commonly encountered in response to stress and increasing corticosteroid levels<sup>19</sup>. In this way, the increase in the quotient between the absolute values of neutrophils and lymphocytes –which is called NLR–, is a greater exponent of the inflammatory state and surpasses the separate analysis of each of them.

Neutrophils' infiltration into the damaged myo-

cardium contributes to the phenomenon of coronary “no-reflow” (no reperfusion), with increased blood viscosity and hypercoagulability. As part of the inflammatory reaction, cytokines facilitate activation of the extrinsic pathway of the coagulation cascade<sup>20</sup> and, additionally, the distal embolization of leukocytes and aggregates of leukocytes and platelets contributes to decreased perfusion in the microcirculation<sup>21</sup>.

In the world bibliography, NLR has been linked to peri-procedure myocardial damage of PCI. Bressi *et al*<sup>18</sup> demonstrated that the increase in NLR, in the first 24 hours of this intervention, is proportional to the post-procedure myocardial damage. In this observational study of over 500 patients, a 6.6% had PMI, where a significant increase in the NLR was observed at 6 hours of the PCI in relation to the basal level (5.750 [4.360-9.095] vs. 4.370 [3.370-5.950];  $p<0.001$ ) and also at 24 hours (5.180 [4.440-8.065] vs. 4.670 [3.920-5,710];  $p=0.003$ ); with a strong correlation between NLR and MDM: CK-MB (Spearman's  $\rho=0.377$ ;  $p=0.031$ ) and troponins (Spearman's  $\rho=0.506$ ;  $p=0.003$ ).

The NLR also plays an important role in the prediction of the PMI. The PCI in complex lesions increases the risk of this complication and a variable that relates to the complex coronary anatomy is the SYNTAX score greater than 32. In this regard, the NLR has been linked to the presence of greater load of coronary artery disease; thus, Kaya *et al*<sup>22</sup>, in their research, found among predictors of a SYNTAX score  $>32$  NLR =  $4.4 \pm 1.2$  (OR [odds ratio] 1.67; CI 95%: 1.25-2.24;  $p<0.001$ ), with an area under the ROC curve of 0.72 (0.65-0.80;  $p<0.001$ ), where the optimal cut-off value for the NLR was 2.7 with a sensitivity of 72% and specificity of 61%. More recently, the relationship between NLR and severity of the coronary disease was also demonstrated when using the Gensini score ( $r=0.413$ ;  $p=0.001$ )<sup>23</sup>.

### NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE RATIO AND LONG-TERM OUTCOMES OF PATIENTS TREATED WITH PCI

The success of the PCI includes the angiographic aspect, that of the procedure and clinical success, which is evaluated in monitoring these patients. Good clinical results, short and long terms, are the desired objective in monitoring patients treated with PCI and evaluated according to endpoints as: nonfatal AMI, the need for redo coronary revasculariza-

tion, major bleeding and mortality.

The stratification of the complications' risk, in the follow-up of patients treated with this technique, is essential for the planning of rehabilitation and secondary prevention strategies, hence, the search of biochemical markers related to results in the follow-up is imperative for interventional cardiology. The relationship existing between elevated levels of troponin immediately after PCI with poor clinical outcomes in the management of these patients is well known<sup>24</sup>. In a meta-analysis, including 20 studies, was evaluated the connection between troponins' levels after the PCI and mortality, and it showed a significant relationship between increasing these MDM and mortality, with a mean follow-up of 16.5 months (OR 1.35; CI 95%: 1.13-1.60)<sup>6</sup>.

Inflammation plays a role in the progression, magnitude and destabilization of the atherosclerotic disease, pathophysiological basis of coronary artery disease<sup>3,4</sup>. The rupture of an atheroma plaque is a mediated phenomenon, among other factors, for a complex inflammatory process where neutrophils and lymphocytes interact as immune and adaptive responses respectively, modulating the inflammatory response at different stages of the atherothrombotic process.

There is a growing interest in the association between NLR and the risk of cardiovascular events after PCI<sup>8,25,26</sup>. This ratio adds to the long list of inflammatory markers proposed and it has been used as an independent predictor of poor prognosis in monitoring patients with stable coronary artery disease and as a predictor of mortality, in the short and long terms, in patients with acute coronary syndrome. The usefulness of NLR as a risk marker in this disease has already been proved. Its increase has been related with a higher severity of coronary artery disease in a cohort of 3005 patients, who were performed coronary angiography, where a NLR higher than 3 was associated with more obstructive coronary artery lesions (OR 2.45;  $p<0.001$ ) and a worse prognosis, frequently, of multivessel coronary artery disease (HR [hazard ratio] 1.55;  $p=0.01$ ) at 3 years of follow-up<sup>20</sup>.

Recently, a meta-analysis of ten studies<sup>25</sup> showed the significant association between increased NLR and increased risk of all-cause mortality and adverse cardiovascular events. The possible pathophysiological explanation for this relationship is based on the role of neutrophils in mediating the inflammatory process generated by myocardial damage<sup>8</sup>; lymphocytes are related to the regulatory pathway of the



immune system and it has been shown that the inflammatory process leads to lymphocyte apoptosis<sup>23, 27</sup>. Therefore, a compound inflammation marker, reflecting increased neutrophils with decreased lymphocytes, can provide additional information in the assessment of cardiovascular risk. Tamhane *et al*<sup>4</sup> evaluated the role of the NLR in the long-term outcome of patients with ST-segment elevation AMI, treated with PCI, and found that the increased NLR at the time of diagnosis related significantly with all the cause of hospital deaths (OR 2.04; p=0.013) and at 6 months (OR 3.88; p<0.001). Other studies have linked the high levels of NLR with clinical restenosis of patients treated with PCI (OR 1.85, p<0.001)<sup>28</sup> and with cardiovascular mortality<sup>26</sup>.

## FINAL CONSIDERATIONS

In the hemodynamic and interventional cardiology units of Cuba, the performance of coronary procedures in more complex clinical and anatomical settings is increasing, which implies an increased risk of myocardial damage and motivates the search for new markers that are related to percutaneous coronary intervention. Therefore, the relationship of the neutrophil-to-lymphocyte ratio with the prediction and diagnosis of complications during the procedure, and the prediction of adverse events in the follow-up, open a new route in interventional cardiology.

## REFERENCES

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, *et al*. Heart Disease and Stroke Statistics – 2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133(4):e38-360.
2. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2017. La Habana: Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud; 2018.
3. Poludasu S, Cavusoglu E, Khan W, Marmur JD. Neutrophil to lymphocyte ratio as a predictor of long-term mortality in African Americans undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin Cardiol*. 2009;32(12):E6-E10.
4. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2008;102(6):653-7.
5. Park JJ, Jang HJ, Oh IY, Yoon CH, Suh JW, Cho YS, *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(5):636-42.
6. Han YC, Yang TH, Kim DI, Jin HY, Chung SR, Seo JS, *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):93-9.
7. Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update. *Eur Heart J*. 2005;26(23):2493-519.
8. Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, Popma JJ, Davidson CJ, Cohen EA, *et al*. Myonecrosis after revascularization procedures. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(2):241-51.
9. White HD. The prequel: defining prognostically important criteria in the periprocedural PCI troponin saga. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(2):142-5.
10. Jaffe AS, Apple FS, Lindahl B, Mueller C, Katus HA. Why all the struggle about CK-MB and PCI? *Eur Heart J*. 2012;33(9):1046-8.
11. Prasad A, Stone GW, Stuckey TD, Costantini CO, Mehran R, Garcia E, *et al*. Relation between leucocyte count, myonecrosis, myocardial perfusion, and outcomes following primary angioplasty. *Am J Cardiol*. 2007;99(8):1067-71.
12. 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(1):44-5.
13. Damman P, Wallentin L, Fox KA, Windhausen F, Hirsch A, Clayton T, *et al*. Long-term cardiovascular mortality after procedure-related or spontaneous myocardial infarction in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a collaborative analysis of individual patient data from the FRISC II, ICTUS, and RITA-3 trials (FIR). *Circulation*. 2012;125(4):568-76.
14. Moussa ID, Klein LW, Shah B, Mehran R, Mack MJ, Brilakis ES, *et al*. Consideration of a new definition of clinically relevant myocardial infarction after coronary revascularization: an expert consensus document from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(17):1563-70.
15. Liou K, Jepson N, Kellar P, Ng B, Isbister J, Giles

- R, *et al.* Prognostic significance of peri-procedural myocardial infarction in the era of high sensitivity troponin: A validation of the Joint ACCF/AHA/ESC/WHF Universal Definition of Type 4a Myocardial Infarction with high sensitivity troponin T. *Heart Lung Circ.* 2015;24(7):673-81.
16. Feldman DN, Kim L, Rene AG, Minutello RM, Bergman G, Wong SC. Prognostic value of cardiac troponin-I or troponin-T elevation following non-emergent percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011; 77(7):1020-30.
  17. Arbel Y, Finkelstein A, Halkin A, Birati EY, Revivo M, Zuzut M, *et al.* Neutrophil/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients undergoing angiography. *Atherosclerosis.* 2012;225(2):456-60.
  18. Bressi E, Mangiacapra F, Ricottini E, Cavallari I, Colaïori I, Di Gioia G, *et al.* Relation of neutrophil to lymphocyte ratio with periprocedural myocardial damage in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2016;118(7):980-4.
  19. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, Greene T, Lash JP, Nelson RG, *et al.* Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(10):2749-57.
  20. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, *et al.* Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet.* 2013;381(9867):629-38.
  21. Ellis SG, Guetta V, Miller D, Whitlow PL, Topol EJ. Relation between lesion characteristics and risk with percutaneous intervention in the stent and glycoprotein IIb/IIIa era: An analysis of results from 10,907 lesions and proposal for new classification scheme. *Circulation.* 1999;100(19):1971-6.
  22. Kaya A, Kurt M, Tanboga IH, Işık T, Günaydın ZY, Kaya Y, *et al.* Relation of neutrophil to lymphocyte ratio with the presence and severity of stable coronary artery disease. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20(5):473-7.
  23. Jagadish HR, Divyaprakash M, Manjunath R, Girish PG. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease. *Int J Adv Med.* 2018;5(2):265-70.
  24. Nienhuis MB, Ottervanger JP, Bilo HJ, Dikkeschei BD, Zijlstra F. Prognostic value of troponin after elective percutaneous coronary intervention: A meta-analysis. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008; 71(3):318-24.
  25. Wang X, Zhang G, Jiang X, Zhu H, Lu Z, Xu L. Neutrophil to lymphocyte ratio in relation to risk of all-cause mortality and cardiovascular events among patients undergoing angiography or cardiac revascularization: a meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis.* 2014;234(1):206-13.
  26. Gibson PH, Croal BL, Cuthbertson BH, Small GR, Ifezulike AI, Gibson G, *et al.* Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and outcome from coronary artery bypass grafting. *Am Heart J.* 2007; 154(5):995-1002.
  27. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, Torbey E, Lacosiere K, Gaddam S, *et al.* Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2010;106(4):470-6.
  28. Turak O, Ozcan F, Isleyen A, Tok D, Sokmen E, Buyukkaya E, *et al.* Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict bare-metal stent restenosis. *Am J Cardiol.* 2012;110(10):1405-10.