



Relación de los índices neutrófilo/linfocito y plaquetas/linfocito con desenlaces de severidad en isquemia aguda de miembros inferiores

Jenith Rocío Lagos Castro
Katheryn Daniela Lagos Castro
María Alejandra Camacho Mazabuel

Artículo de investigación presentado para optar al título de Especialista en Cirugía Vascular

Director

William Ramírez Herran, Especialista (Esp) en Cirugía Vascular

Codirector

Oscar Alonso Villada Ochoa, Especialista (Esp) en Epidemiología

Universidad de Antioquia
Facultad de Medicina
Especialización en Cirugía Vascular
Medellín, Antioquia, Colombia
2022

Cita	(Lagos Castro et al.,2022)
Referencia Estilo APA 7 (2020)	Lagos J, Lagos D, Ramirez W, Villalva O, Camacho M. (2022). <i>Relación de los índices neutrófilo/linfocito y plaquetas/linfocito con desenlaces de severidad en isquemia aguda de miembros inferiores</i> [Trabajo de grado especialización]. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.



Especialización en Cirugía Vascolar,



Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

Rector: John Jairo Arboleda Céspedes.

Decano/Director: Carlos Alberto Palacio Acosta.

Jefe departamento: Ignacio Alberto Gonzalez Borrero

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

Dedicatoria

A mis padres, Amanda y Franco, quienes con amor y trabajo me han acompañado durante toda la vida. De corazón espero que estén tan orgullosos por lo que he conseguido, como yo lo estoy de ser su hija.

Tabla de contenido

Resumen	8
Abstract	9
Introducción	10
Referencias	29

Lista de tablas

Tabla 1 Caracterización sociodemográfica y clínica de la población	19
Tabla 2 Análisis multivariado de factores relacionados con mortalidad en pacientes con isquemia aguda de miembros inferiores	22
Tabla 3 Análisis multivariado de factores de riesgo asociados con sobrevida libre de amputación y sobrevida global en pacientes con isquemia aguda de miembros inferiores	24

Lista de figuras

Figura 1. Curvas de sobrevida libre de amputación para NLR<5,2 y >5,2 (P <0,001).....	22
Figura 2. Curvas de sobrevida global a los 2 años para NLR<8,4 y >8,4 (P <0,001).....	23
Figura 3. Curvas de sobrevida global para PLR <226 y >226 (P=0,001).....	24

Siglas, acrónimos y abreviaturas

CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
N	Número absoluto
NLR	Índice neutrófilo linfocito
OR	Odds ratio
PLR	Índice plaqueta linfocito
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
USA	United States of America

Resumen

Introducción: Los índices neutrófilos/linfocitos (NLR) y plaquetas/linfocitos (PLR), son marcadores de inflamación sistémica y podrían correlacionarse con los desenlaces mayores en pacientes con isquemia aguda de miembros inferiores.

Métodos: Estudio retrospectivo, analítico, multicéntrico en una cohorte de pacientes con isquemia aguda de miembros inferiores, no traumática ni iatrogénica, entre 2017 y 2018. Se analizaron los datos clínicos y paraclínicos, se calcularon los NLR y PLR al ingreso y se buscó su relación con la amputación y muerte. Además se realizó seguimiento de dichos desenlaces hasta 24 meses posterior al evento.

Resultados: Se identificaron 140 pacientes, 56% de género masculino, edad media de 76 años. Un NLR >5.2 es un factor de riesgo para amputación intrahospitalaria (OR: 3,16) y para una sobrevida libre de amputación menor (HR: 3,75). Un NLR $>8,4$, es factor de riesgo para mortalidad intrahospitalaria (OR: 6,38) y para una sobrevida global menor (HR: 2,58). Por su parte, el PLR >208 se relaciona con una sobrevida libre de amputación menor (HR: 1,93) y un PLR >226 se correlaciona con mortalidad intrahospitalaria mayor (OR 4,48) y es un factor de riesgo para una sobrevida global menor (HR: 2,33). Se encontró además que una clasificación de Rutherford IIb o III al ingreso, edades >60 años y/o antecedente de enfermedad renal crónica se asociaron con una mayor mortalidad intrahospitalaria.

Conclusiones: Valores elevados en NLR y PLR se relacionan con mayor riesgo de amputación y mortalidad intrahospitalaria, y son factores de riesgo para una sobrevida libre de amputación y sobrevida global menor en pacientes con isquemia aguda de extremidades inferiores, por tanto, se puede usar como una herramienta más a la hora de estadificar a los pacientes de alto riesgo que ingresan con dicho diagnóstico.

Palabras clave: isquemia aguda, neutrófilo, plaqueta, linfocito, biomarcador, amputación, muerte

Abstract

Introduction: Neutrophil/lymphocyte (NLR) and platelet/lymphocyte (PLR) ratio are markers of systemic inflammation and may correlate with major outcomes in patients with acute lower limb ischemia.

Methods: A retrospective, analytic and multicenter study in a cohort of patients with acute lower limb ischemia, not traumatic or iatrogenic, between 2017 and 2018. Clinical and paraclinical data were analyzed, the NLR and PLR were calculated on admission and their relationship with amputation and death was sought. In addition, these outcomes were monitored up to 24 months after the event.

Results: 140 patients were identified, 56% was male and they had a mean age of 76 years old. A NLR >5.2 is a risk factor for intra-hospital amputation (OR: 3.16) and for survival free of minor amputation (HR: 3.75). A NLR >8.4 is a risk factor for in-hospital mortality (OR: 6.38) and for a lower overall survival (HR: 2.58). Furthermore, PLR >208 is associated with a minor amputation-free survival (HR: 1.93) and a PLR >226 is correlated with greater hospital mortality (OR 4.48) and is a risk factor for a lower overall survival (HR: 2.33). It was also found that a classification of Rutherford IIb or III at admission, ages >60 years and/or history of chronic kidney disease were associated with higher intra-hospital mortality.

Conclusions: High values in the NLR and PLR are associated with increased risk of amputation and hospital mortality and are risk factors for free survival of amputation and reduced overall survival in patients with acute lower limb ischemia. Therefore, it can be used as one more tool when we're staging high-risk patients who are admitted with such a diagnosis.

Keywords: acute ischemia, neutrophil, platelet, lymphocyte, biomarker, amputation, death

Introducción

La isquemia aguda de extremidades inferiores se caracteriza por la disminución de la perfusión sanguínea que pone en riesgo la extremidad, de duración menor o igual a dos semanas. Las causas incluyen el embolismo, trombosis, disecciones o injuria arterial traumática (1-3) y se puede abordar mediante enfoque quirúrgico o endovascular. La amputación y la muerte son los dos desenlaces más temidos (4). La medición preoperatoria de biomarcadores podría servir para evaluar la severidad de la isquemia y predecir qué pacientes no tolerarán los esfuerzos terapéuticos o no tendrán adecuados resultados funcionales después del salvamento de la extremidad. La elevación de la proteína C reactiva (5), la creatinfosfocinasa (6) y la troponina I (7) se relacionan con peores desenlaces. El NLR, biomarcador inflamatorio, refleja la linfopenia relativa como respuesta al estrés y el desequilibrio inmunológico con predominio de las células efectoras (CD4) sobre las células reguladoras (8-11). Las plaquetas interactúan con numerosas células inmunológicas en el endotelio y con los leucocitos (12-14) y, en inflamación, hay una inhibición de sus propiedades anti adhesivas, condicionando un efecto llamada que perpetúa el estado de «endotelio inflamado» (14). Si bien hay pocos estudios que han valorado el papel del NLR en isquemia aguda, no encontramos actualmente el uso del PLR en este mismo escenario.

Este estudio fue diseñado para evaluar la relación entre la NLR y PLR en isquemia aguda, planteando la hipótesis que su elevación es directamente proporcional a la presencia de peores desenlaces: amputación y muerte.

1 Planteamiento del problema

La isquemia aguda de extremidades inferiores se caracteriza por la disminución de la perfusión que pone en riesgo la extremidad, teniendo como parte del diagnóstico una duración de los síntomas menor o igual a dos semanas. Las causas de esta incluyen el embolismo, trombosis, aneurismas periféricos, disecciones o injuria arterial traumática (1).

La incidencia real es desconocida por la heterogeneidad de la presentación, la accesibilidad a la atención médica y las variaciones geográficas, y la mayoría de los datos son tomados de estudios de Europa occidental y Norteamérica. Sin embargo, en estudios de enfermedad arterial periférica se ha estimado una prevalencia de 1,7% en pacientes con enfermedad arterial periférica y una incidencia de 0,8 por 100 pacientes año y en otro estudio una incidencia de 3-14 por 100.000 personas año, en su mayoría >80 años. La incidencia de hospitalizaciones por esta causa ha presentado una disminución de 42,4 a 23,3 por 100.000 personas/año de 1998 a 2007 con un mortalidad que disminuyó del 8,3% a 6,3% (6).

La isquemia aguda es una enfermedad que amenaza la viabilidad de la extremidad, y en ocasiones la amputación es la única estrategia viable en casos avanzados para proteger la vida del paciente(6). Es difícil anticipar el curso clínico de la enfermedad por eso es importante determinar biomarcadores que permitan predecir el resultado tanto a corto como a largo plazo.

Entre los diversos marcadores inflamatorios, el INL ha sido valorado previamente como predictor de mortalidad en pacientes con síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca congestiva y diabetes mellitus; de igual forma el IPL ha sido usado como predictor en cáncer del tubo digestivo y en pacientes con enfermedad renal crónica. Además, recientemente el INL ha sido evaluado como factor de riesgo en pacientes asintomáticos de la cohorte del estudio de Framingham, donde se confirma como potente predictor de mortalidad cardiovascular (8). Los índices: neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito son biomarcadores que se obtiene de forma fácil y con amplia disponibilidad (8), por lo que podría tener un papel preponderante en la predicción de desenlaces mayores en pacientes con isquemia aguda.

2 Justificación

La amputación y la muerte son los dos desenlaces más temidos en la isquemia aguda de miembros inferiores, convirtiéndose en una enorme carga económica tanto para los pacientes como para el sistema sanitario, y el impacto es mayor dado que la mayoría de las veces estamos tratando a pacientes muy frágiles.

A menos que la extremidad tenga una isquemia irreversible, se tiene opciones diferentes de manejo quirúrgico o endovascular para el salvamiento de la extremidad, y en caso de no ser posible, la amputación es una medida compasiva y que se traduce en mejor control del dolor y de calidad de vida en pacientes donde la revascularización es potencialmente más peligrosa que esta.

Por este impacto y la prevalencia de la enfermedad se considera necesario el estudio de marcadores bioquímicos que sean asequibles y reproducibles y que permitan predecir aquellos pacientes con mayor probabilidad de presentar complicaciones y desenlaces fatales.

Esta investigación plantea revisar el uso de los índices: neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito, en los pacientes con isquemia aguda de miembros inferiores y avalar estos como métodos para detectar aquellos pacientes que presentan un riesgo elevado de resultados adversos, con el fin de llegar a implementarlos como directrices dentro de protocolos de evaluación de pacientes con isquemia aguda de miembros inferiores

3 Objetivos

3.1 Objetivo general

Establecer la relación entre los índices neutrófilo/linfocito y plaquetas/linfocitos con desenlaces de mal pronóstico en pacientes con isquemia aguda de miembros inferiores en cuatro instituciones de Colombia, entre enero de 2017 y diciembre de 2018.

3.2 Objetivos específicos

1. Caracterizar sociodemográfica y clínicamente la población objeto del estudio.
2. Establecer los valores resultantes de los índices neutrófilo/linfocito y plaquetas/linfocitos en los pacientes estudio.
3. Determinar la relación entre los índices neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito con los desenlaces: amputación, estancia hospitalaria, sobrevida libre de amputación y sobrevida a dos años
4. Identificar los valores en los índices NL y PL que más se relacionan con la presencia de complicaciones mayores, amputación y mortalidad en la población de estudio.
5. Determinar la asociación entre los Índices NL y PL con la necesidad de re-intervención, amputación, requerimiento de UCI, mortalidad intrahospitalaria y sobrevida a dos años

4 Hipótesis

4.1 Hipótesis de trabajo

Los índices neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito se relacionan con desenlaces de mal pronóstico (amputación y muerte) en pacientes con isquemia aguda de miembros inferiores

4.2.1 Hipótesis nula

Los índices neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito no se relacionan con desenlaces de mal pronóstico (amputación y muerte) en pacientes con isquemia aguda de miembros inferiores.

4.2.1.1.1 Variables.

- Edad
- Sexo
- Raza
- Hipertensión arterial
- Diabetes mellitus
- Dislipidemia
- EPOC
- Cardiopatía isquémica
- Falla cardíaca
- Evento cerebrovascular
- Cirugía vascular previa
- Uso de estatinas
- Uso de antiagregantes
- Dolor
- Hipoalgesia/Anestesia
- Déficit motor
- Palidez
- Poiquilotermia
- Pulsos
- Etiología
- Sitio de oclusión
- Marcadores bioquímicos
- Leucocitos
- Neutrófilos
- Plaquetas
- Linfocitos

- Complicaciones
- Clasificación de Rutherford
- Amputación
- Muerte

5 Metodología

Estudio multicéntrico, analítico, de corte retrospectivo de pacientes, en el cual se determinará si el índice neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito son factores indicadores pronósticos de peores desenlaces en una cohorte de pacientes con isquemia aguda de miembros inferiores en cuatro instituciones de Colombia, en el periodo comprendido entre enero de 2017 y diciembre de 2018.

5.1 Población

Para poder considerar caso como tal e incluirlo en el presente estudio este debió cumplir con los siguientes criterios:

- *Criterios de inclusión*

Pacientes mayores de 18 años, que ingresan a las instituciones en contexto de isquemia aguda de la extremidad, con la consiguiente duración de síntomas menor de 2 semanas.

- *Criterios de exclusión*

1. Duración de síntomas mayor de 2 semanas
2. Enfermedades autoinmunes
3. Cáncer
4. Alteraciones preexistentes en líneas hematopoyéticas
5. Uso de esteroides
6. Isquemias agudas iatrogénicas.
7. Isquemia aguda traumática

5.2 tamaño de la muestra

El cálculo de tamaño de muestra se realizó de acuerdo con la fórmula propuesta por Freeman , según la cual el número de sujetos debe de ser superior a $10 * (k + 1)$, donde k expresa el número de covariables (variables independientes a estimar) requiriendo 10 desenlaces por cada variable independiente. Considerando la inclusión de 10 variables independientes, fue necesario estudiar

como mínimo 110 pacientes con isquemia aguda de miembros inferiores, incluyendo en total y de manera consecutiva 140 pacientes que cumplieron con los criterios de selección.

5.3. Tipo de muestreo

Muestreo no probabilístico por conveniencia de los pacientes ingresados con el diagnóstico y que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

6 Resultados

Demográficos y clínicos:

Se identificaron 140 pacientes con isquemia aguda de los miembros inferiores, con características sociodemográficas homogéneas. De estos, el 56% correspondió a hombres con predominio de raza mestiza (95%); la media de edad fue de 76 años. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial en el 73% (N= 102) y se identificó tabaquismo actual en un 26% (N=36) o pasado 40% (N=56). Un 24% de los casos ya presentaban antecedente de cirugía vascular previa, siendo en 17 (50%) de estos casos cirugías derivativas y en el 29,4% (N=10) amputaciones de la extremidad contralateral. Los pacientes fueron analizados en dos grupos: aquellos quienes fueron amputados intrahospitalariamente 91 casos (65%), y aquellos que no se amputaron 49 casos (35%), cuyas características se presentan en la

Tabla 1. En el análisis no ajustado, los grupos eran estadísticamente comparables, encontrando como único punto de diferencia el antecedente de enfermedad coronaria, que fue mayor en los pacientes que no fueron amputados (29% frente a 10%; p 0,013). Los síntomas de dolor, palidez y poiquiloterma fueron los más frecuentes, pero la presencia de anestesia/hipoestesia (61% frente a 25%; p <0,001) y el déficit motor se presentaba con mayor frecuencia en los pacientes amputados (53% frente a 23%; p 0,001). Se encontró como único pulso el femoral (60%) y se documentaron datos de sobreinfección al ingreso en el 3,6% de los casos.

La mayoría de los pacientes ingresaron con una clasificación de Rutherford IIB N=41 (29%), seguidos por aquellos que presentaban cambios irreversibles (clasificación Rutherford III) en el 25% de los casos (N=35). La etiología más frecuentemente reportada fue aquella la trombosis en el 58% (N=81) siendo la aterotrombosis la más prevalente y, como sitio de oclusión, la región femoral en el 41% de los pacientes (N=57). En el análisis de los biomarcadores, no se encontró una relación estadísticamente significativa de estos con la amputación. Al evaluar los NLR, el promedio de su valor al ingreso fue de 4,9, teniendo valores más elevados en el grupo que fue llevado a amputación (7,0 versus 4,0; p <0,001) y no se encontró diferencias estadísticamente significativas en el PLR entre los dos grupos .

Tabla 1.

Tabla 1
Caracterización sociodemográfica y clínica de la población

<i>Característica clínica</i>		<i>Todos los pacientes</i>	<i>No amputados (91)</i>	<i>Amputados (49)</i>	<i>Valor de P</i>
<i>Edad</i>		76 (67-84)	76 (66-83)	76 (70-85)	0,50
<i>Sexo</i>	<i>Masculino</i>	78 (56%)	48 (53%)	30 (61%)	0,30
	<i>Femenino</i>	62 (44%)	43 (47%)	19 (39%)	
<i>Raza</i>	<i>Mestizo</i>	115 (95%)	77 (96%)	38 (93%)	0,50
	<i>Negra</i>	3 (2.5%)	1 (1,2%)	2 (4,9%)	
	<i>Indígena</i>	3 (2.5%)	2 (2,5%)	1 (2,4%)	
	<i>Sin datos</i>	19	11	8	
<i>Ciudad</i>	<i>Medellín</i>	123 (88%)	78 (86%)	45 (92%)	0,30
	<i>Popayán</i>	17 (12%)	13 (14%)	4 (8,2%)	
<i>HTA</i>		102 (73%)	68 (75)	34 (69%)	0,50
<i>DM</i>		38 (27%)	23 (25%)	15 (31%)	0,50
<i>Dislipidemia</i>		41 (29%)	24 (26%)	17 (35%)	0,30
<i>EPOC</i>		31 (22%)	19 (21%)	12 (24%)	0,60
<i>Enfermedad coronaria</i>		31 (22%)	26 (29%)	5 (10%)	0,013
<i>Falla cardiaca</i>		49 (35%)	35 (38%)	14 (29%)	0,20
<i>FA</i>		19 (14%)	13 (14%)	6 (12%)	0,70
<i>Enfermedad renal crónica</i>		20 (14%)	13(14%)	7 (14%)	> 0,9
<i>ECV</i>		20 (14%)	10 (11%)	10 (20%)	0,13
<i>EAP</i>		35 (25%)	21 (23%)	14 (29%)	0,50
<i>Hipotiroidismo</i>		12 (8,6%)	8 (8,8%)	4 (8,2%)	> 0,9
<i>Postración</i>		7 (5%)	4 (4,4%)	3 (6,1 %)	0,70
<i>Cirugía vascular previa</i>		34 (24%)	21 (23%)	13 (27%)	0,60
<i>Tabaquismo</i>	<i>Activo</i>	36 (26%)	26 (29%)	10 (20%)	0,068
	<i>Antecedente</i>	56 (40%)	30 (33%)	26 (53%)	
	<i>Nunca</i>	48 (34%)	35 (38%)	13 (27%)	
<i>Uso de estatinas</i>		60 (43%)	40 (44%)	20 (41%)	0,70
<i>Uso de antiagregantes</i>		42 (30%)	29 (32%)	13 (27%)	0,50
<i>Uso de anticoagulantes</i>		13 (9,3%)	9 (9,9%)	4 (8,2%)	> 0,9
<i>Síntomas</i>	<i>Dolor</i>	140 (100%)	91 (100%)	49 (100%)	-
	<i>Parestesias</i>	118 (84%)	71 (81%)	44 (90%)	0,20
	<i>Palidez</i>	134 (96%)	86 (95%)	48 (98%)	0,70
	<i>Poiquilotermia</i>	125 (89%)	79 (87%)	46 (94%)	0,20
	<i>Anestesia/Hipoestesia</i>	53 (38%)	23 (25%)	30 (61%)	<0,001

	<i>Déficit motor</i>	49 (35%)	23 (25%)	26 (53%)	0,001
<i>Pulso más distal presente</i>	<i>Ausente</i>	35 (25%)	27 (30%)	8 (16%)	0,20
	<i>Femoral</i>	84 (60%)	49 (54%)	35 (71%)	
	<i>Poplíteo</i>	20 (14%)	14 (15%)	6 (12%)	
	<i>Infrapoplíteo</i>	1 (0.7%)	1 (1,1%)	0	
<i>Sobreinfección</i>		5 (3.6%)	1 (1,1%)	4 (8,2%)	0,051
<i>Clasificación de Rutherford</i>	<i>I</i>	28 (20%)	25 (27%)	3 (6,1%)	<0,001
	<i>IIA</i>	36 (26%)	26 (29%)	10 (20%)	
	<i>IIB</i>	41 (29%)	30 (33%)	11 (22%)	
	<i>III</i>	35 (25%)	10 (11%)	25 (51%)	
<i>Etiología</i>	<i>Embolica</i>	57 (41%)	41 (45%)	16 (33%)	0,30
	<i>Trombótica</i>	81 (58%)	49 (54%)	32 (65%)	
	<i>Diseción</i>	2 (1.4%)	1 (1,1%)	1 (2,0%)	
<i>Sitio de oclusión</i>	<i>Aorta</i>	15 (11%)	12 (13%)	3 (6,1%)	0,50
	<i>Iliaco</i>	27 (19%)	17 (19%)	10 (20%)	
	<i>Femoral</i>	57 (41%)	37 (41%)	21 (41%)	
	<i>Poplíteo</i>	26 (19%)	14 (15%)	12 (24%)	
	<i>Infrapoplíteo</i>	15 (11%)	11 (12%)	4 (8,2%)	
<i>Biomarcador</i>	<i>Creatinina (mg/dl)</i>	1,1 (0.78-1.5)	1,08 (0,7-1,5)	1,1 (0,8-1,45)	>0,90
	<i>BUN (mg/dl)</i>	20 (14-32)	18 (14-30)	22 (15-36)	0,20
	<i>CPK (U/l)</i>	609 (148-2972)	501 (105-1627)	1374 (305-5437)	0,032
	<i>Glicemia (mg/dl)</i>	114 (96-142)	109 (93-139)	123 (104-180)	0,05
	<i>PCR (mg/L)</i>	15 (4-26)	10 (3-27)	19 (8-25)	0,81
	<i>Hemoglobina (g/dl)</i>	13.5 (11.28-14.9)	13,6 (12,1 -14,9)	13,4 (10,7-14,7)	0,30
	<i>Leucocitos (GB/ul)</i>	9580 (7268-13500)	8900 (6450-11555)	11900 (8750-15400)	0,002
	<i>Neutrófilos (N/ul)</i>	7055 (4475-10532)	5900 (4090-8825)	8800 (6210-13100)	<0,001
	<i>Linfocitos (L/ul)</i>	1478 (959-1992)	1600 (1050-2090)	1280 (800-1800)	0,024
	<i>Plaquetas (P/ul)</i>	247000 (186750-303000)	245000 (19200-304000)	249000 (186000-297000)	>0,90
	<i>NLR</i>	4.9 (2.6-9.8)	4,0 (2,1-8,2)	7,0 (3,7-14,8)	<0,001
	<i>PLR</i>	159 (109-250)	156 (103-218)	163 (114-345)	0,13

*HTA: Hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, FA: fibrilación auricular, ECV: enfermedad cerebrovascular, EAP: enfermedad ácido péptica, GB: glóbulos blancos, N: neutrófilos, L: linfocitos, P: plaquetas, Índice neutrófilos/linfocitos (NLR); Índice plaquetas/linfocitos (PLR); ** Los resultados se presentan según prueba U de Mann Whitney, T de student, o Chi cuadrado; significancia estadística p<0,05.

*** Los resultados se presentan según Mediana (RIQ: p25-p75); prueba U de Mann Whitney/T de student; significancia estadística p<0,05

La totalidad de los pacientes recibió anticoagulación formal y la heparina no fraccionada se usó en el 57%. El manejo quirúrgico abierto fue el más usado (37%), seguido por la amputación primaria en el 22% (N=31) en pacientes con cambios irreversibles o postrados en cama, donde la amputación transfemoral fue la más realizada (80%). La cirugía de salvamento más usada fue la tromboembolectomía abierta. En el seguimiento intrahospitalario, el 11% (N=16) requirió una segunda intervención.

Las complicaciones más encontradas fueron las renales (34%), sin embargo solo se requirió hemodiálisis en el 5% de los pacientes. Las complicaciones neurológicas se presentaron en segundo lugar (21%), seguido por las cardíacas (19%). Se observó la infección del sitio operatorio en el 19% (N=26).

En el seguimiento a dos años, solo el 33% (N=46) logró tener una sobrevida libre de amputación. El 44% de los pacientes murió en los siguientes 2 años del diagnóstico y las enfermedades cardiovasculares fueron la principal causa.

NLR

Se estimó la relación entre el NLR y los dos desenlaces principales (amputación y mortalidad) mediante curvas ROC. Cuando el desenlace estudiado fue la amputación intrahospitalaria, el punto de corte de calculado NLR para nuestra población fue de 5,2, con un área bajo la curva de 0,73 (95% intervalo de confianza [IC]: 1,55-6,63), este mismo valor tuvo una relación con aquellos pacientes que iban a ser llevados a amputación intrahospitalaria con una sensibilidad del 63% y una especificidad del 64%, OR, 3,16 (IC 95%, 1,55-6,63 p=0,002). Al valorar la relación de ese punto de corte con el tiempo libre de amputación, encontramos para el INL de 5.2 una relación estadísticamente significativa con un Hazard ratio de 3,75(2,06-6,81) p<0,001. (**Figura 1**).

Frente a la mortalidad, el punto de corte por el NLR fue de 8,4, prediciendo con una sensibilidad del 62% y una especificidad del 79% la mortalidad intrahospitalaria AUC:0,83, OR: 6,38 (IC 95%, 2,83-15). Otros factores relacionados con mortalidad intrahospitalaria fueron: clasificaciones de Rutherford IIB (OR, 6,04 IC 95%, 1,48-41) y III (OR, 13,8; IC 95%, 3,4-93,9),

edad mayor de 60 años (OR, 1,39; IC 95%, 1,03-1,96) y la enfermedad renal crónica (OR, 2,96; IC 95%, 1,09-7,93) (Tabla II). De igual forma, un NLR >8,4 se correlaciona con una disminución del doble de la sobrevida global (HR: 2,58 (95% CI 1,55-4,28) p <0,001). (Figura 2).

Figura 3

Curvas de sobrevida libre de amputación para NLR <5,2 y >5,2 (P <0,001).

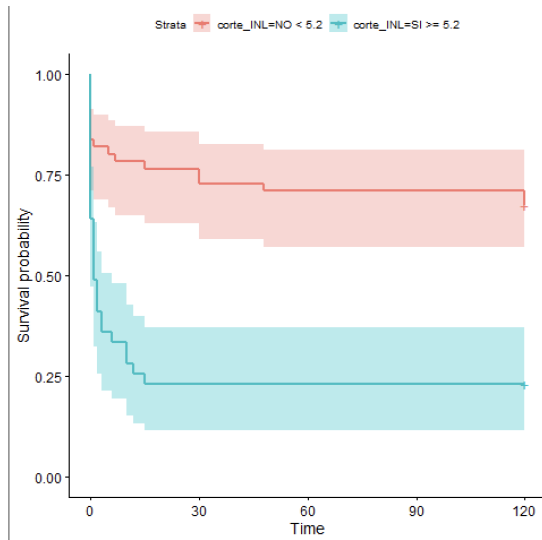


Tabla 2

Análisis multivariado de factores relacionados con mortalidad en pacientes con isquemia aguda de miembros inferiores

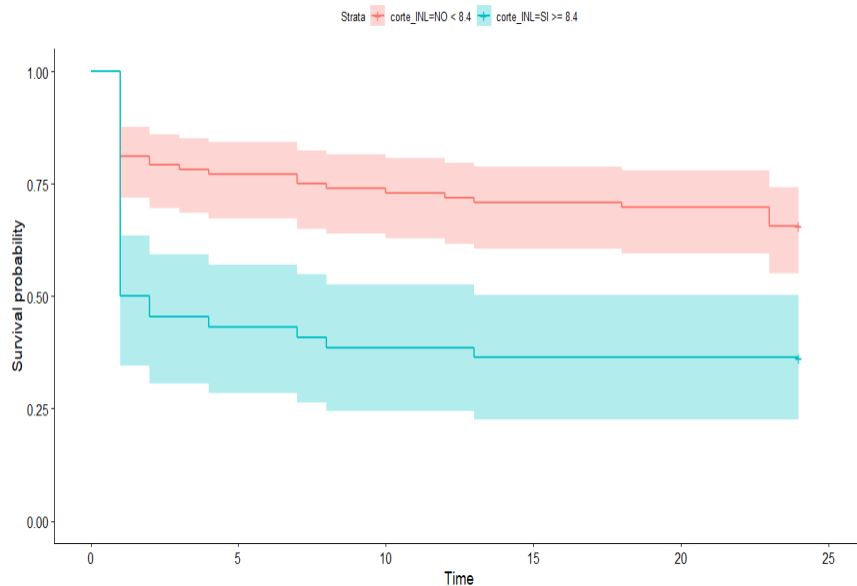
Característica	OR	IC 95%	Valor de p
<i>NLR ≥ 8,4</i>	6,38	2,83-15	<0,001
<i>Rutherford IIb</i>	6,04	1,48-41	0,026
<i>Rutherford III</i>	13,8	3,4-93,9	0,001
<i>Edad >60 años</i>	1,39	1,03-1,96	0,047
<i>Enfermedad renal crónica</i>	2,96	1,09 – 7,93	0,030
<i>PLR ≥ 226</i>	4,48	2 – 10,3	<0,001

* Índice neutrófilos/linfocitos (NLR); Índice plaquetas/linfocitos (PLR);

* Significancia estadística p<0,05.

Figura 4

Curvas de sobrevida global a los 2 años para $NLR < 8,4$ y $> 8,4$ ($P < 0,001$).



PLR

Se estimó la relación entre el PLR con amputación y mortalidad mediante curvas ROC. Encontramos que un PLR > 208 no es un predictor de confianza para identificar pacientes con mayor riesgo de amputación intrahospitalaria, AUC de 0,66 (95% [IC]: 0,91-3,89) y una $p = 0,90$. Sin embargo, un PLR > 208 si se correlaciona con una sobrevida libre de amputación menor, HR: 1,93(1,07-3,46) $p = 0,02$. (**Tabla 3**). Al valorar la relación de PLR con la mortalidad intrahospitalaria, encontramos que un punto de corte de 226 se relaciona con un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria, sensibilidad del 54% y especificidad del 79% AUC de 0,82 (95% [IC]: 2-10,3) y $P < 0,001$ (**Figura 3**). De igual forma, un valor de PLR > 226 se relaciona con un doble de riesgo de mortalidad a 2 años, HR: 2.33(1.36-3.89) $p = 0.001$. (**Tabla 4**)

Tabla 5

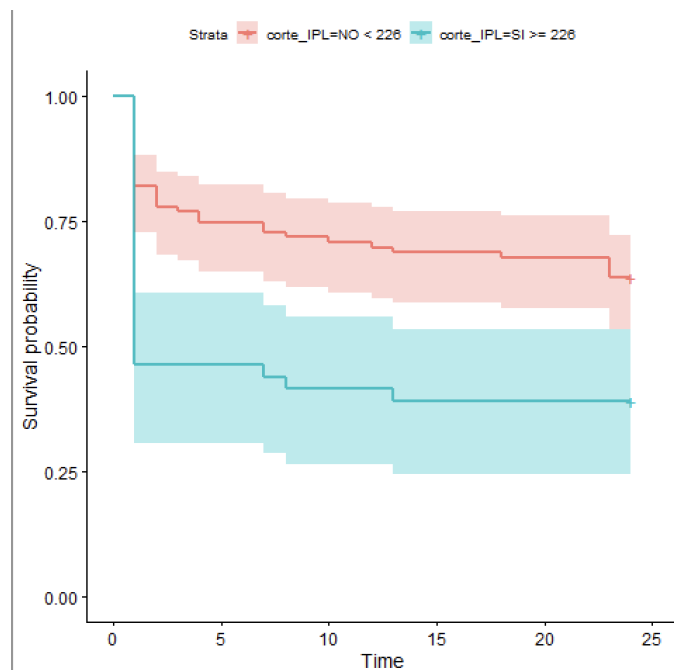
Análisis multivariado de factores de riesgo asociados con sobrevida libre de amputación y sobrevida global en pacientes con isquemia aguda de miembros inferiores

Factor	Hazard ratio	IC 95%	Valor de p
<i>NLR >5,2 y sobrevida libre de amputación</i>	3,75	2,06-6,8	<0,001
<i>NLR >8,4 y sobrevida global a 2 años</i>	2,58	1,55-4,28	<0,001
<i>PLR >208 y sobrevida libre de amputación</i>	1,93	1,07-3,46	0,02
<i>PLR >226 y sobrevida global a 2 años</i>	2.33	1.36-3.89	0.001

* Índice neutrófilos/linfocitos (NLR); Índice plaquetas/linfocitos (PLR);
* Significancia estadística $p < 0,05$.

Figura 3.

Curvas de sobrevida global para PLR <226 y >226 (P=0,001).



7 Discusión

La isquemia aguda de miembros inferiores es una patología vascular grave dada la rapidez de su instauración y la necesidad de un tratamiento oportuno para evitar los desenlaces más temidos: la amputación y la mortalidad. Los índices neutrófilo linfocito y plaquetas linfocito son un biomarcador de inflamación sistémica que se han estudiado en patología arterial periférica y más recientemente en isquemia aguda.

Nuestra población fue similar a la descrita en la literatura con una mediana de edad de 76 años y con predominancia del género masculino (15,28-30). El tabaquismo activo se encontró en un porcentaje bajo similar a los descrito por Pasqui (29) y menor a lo encontrado por Coelho (30). La HTA fue la comorbilidad más frecuente al igual que estudios previos (28-30), y se describió antecedente de EAP en un porcentaje menor que lo evidenciado por otros autores (29,30). Además encontramos el antecedente de una cirugía vascular previa en un 24% de los casos, similar a lo descrito por Coelho (30) y menor a lo reportado por Taşoğlu (15). La etiología más frecuente del proceso isquémico fue la aterotrombosis en un 54%, similar a lo descrito en la literatura (29-30), con una distribución simétrica en cuanto al estadio clínico según Rutherford, a diferencia de otros autores en donde el estadio más frecuentemente encontrado fue el IIB (28-30). Se documenta, acorde a la literatura, que las clasificaciones de Rutherford IIB o III, una edad >60 años y/o antecedente de enfermedad renal crónica, están asociados a un mayor riesgo de mortalidad.

Enfocándonos específicamente en los biomarcadores, identificamos que el NLR es un factor predictor independiente para amputación y mortalidad intrahospitalaria en pacientes con isquemia aguda, en concordancia a los hallazgos de Taurino (NLR>5,0 para amputación y mortalidad) (28), Pasqui (NLR >5,57 para mortalidad y NLR >6,66 para amputación) (29) y Coelho (NLR>5,4 con amputación y mortalidad perioperatoria) (30).

En lo que respecta al uso del PLR, se identificó solo un estudio previo que valora su utilidad en isquemia aguda (29). Nuestro estudio no tuvo poder para mostrar una relación estadísticamente significativa entre PLR y amputación, diferente a lo reportado por Pasqui quien encontró que un $PLR < 289,9$ se correlaciona con mayor salvamento de la extremidad; sin embargo, en nuestro

estudio encontramos que un PLR >226 es un factor relacionado fuertemente con mortalidad (OR 4,48, p: $<0,001$), lo cual no fue evidenciado por Pasqui.

En el seguimiento en el tiempo, estudios realizados con anterioridad muestran que la tasa de amputación es del 5-35% (22,23). En nuestro estudio, el porcentaje de amputación fue alto 35%, lo cual podría estar relacionado con la consulta tardía de los pacientes dado el acceso no oportuno a servicios de salud. Taşoğlu y colaboradores (15), encontraron que un NLR $\geq 5,2$ es un factor de riesgo independiente de amputación en pacientes con isquemia aguda tras embolectomía en un seguimiento a 1000 días, lo cual es acorde con lo observado por nuestra población, sin embargo, más del 50% de las amputaciones se producen durante los primeros 30 días.

En el seguimiento a 2 años, encontramos una supervivencia libre de amputación solo del 33%, valor similar a lo descrito por Coelho (30) en su seguimiento a 1 año e inferior a lo descrito por Pasqui (29). Al valorar el NLR en seguimiento en el tiempo encontramos que un valor $>5,2$ se correlaciona con una menor supervivencia libre de amputación con un HR de 3,75, hallazgos similares a lo descrito por Pasqui (HR: 4,1) (29).

La mortalidad temprana está reportada en estudios previos con valores que oscilan entre el 10%-42% (22-25); en nuestro caso, el porcentaje fue del 25%, mayor al 16,7% reportado por Coelho (30). En el seguimiento a 24 meses, la mortalidad se reporta desde el 20-37% (1,30), en nuestra serie, la mortalidad fue mayor (44%) y similar a lo descrito por Pasqui (29) con predominancia de las causas cardiovasculares. Si bien nuestro nivel de corte para mortalidad es mayor (NLR $> 8,4$) que lo descrito por otros autores (28- 30), si estamos de acuerdo en que valores elevados se correlacionan con un incremento en riesgo de mortalidad en el tiempo. Similar a lo descrito por Pasqui (29), resaltamos que un valor elevado de PLR se correlaciona tanto con una menor supervivencia libre de amputación como con una supervivencia global menor en los pacientes con isquemia aguda en un seguimiento a 24 meses. Por tanto, los hallazgos nos sugieren que un NLR y PLR obtenidas a partir de una prueba ampliamente disponible y de bajo costo como lo es un hemograma, proporciona información útil y accesible sobre estos dos desenlaces.

Las limitantes de nuestro estudio fueron el diseño retrospectivo y la toma de un único valor de NLR y PLR al ingreso, lo cual no permite evaluar la estabilidad de dichos marcadores a lo largo del tiempo.

9 Conclusiones

La isquemia aguda de miembros inferiores es una patología que requiere una intervención oportuna dada las altas tasas de mortalidad y morbilidad. En este estudio documentamos que la elevación de NLR y PLR se relacionan con mayor riesgo de amputación y mortalidad intrahospitalaria, y con una menor sobrevida libre de amputación y sobrevida global. Al ser obtenidos de un laboratorio ampliamente disponible, se pueden usar como una herramienta más a la hora de estadificar a los pacientes de alto riesgo que ingresan con dicho diagnóstico, los cuales representan un reto para los cirujanos. Se requieren estudios, preferiblemente de carácter prospectivo, que permitan tener una mejor calidad en la evidencia.

10 Recomendaciones

Se requieren estudios, preferiblemente de carácter prospectivo, que permitan tener una mejor calidad en la evidencia.

Referencias

1. Allerman, H., Westergaard-Nielsen, J., & Nielsen, O. S. (1986). Lower limb embolectomy in old age. *The Journal of cardiovascular surgery*, 27(4), 440–442.
2. Bath, J., Smith, J. B., Kruse, R. L., & Vogel, T. R. (2020). Neutrophil-lymphocyte ratio predicts disease severity and outcome after lower extremity procedures. *Journal of vascular surgery*, 72(2), 622–631. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.10.094>
3. Bhat, T. M., Afari, M. E., & Garcia, L. A. (2016). Neutrophil lymphocyte ratio in peripheral vascular disease: a review. *Expert review of cardiovascular therapy*, 14(7), 871–875. <https://doi.org/10.1586/14779072.2016.1165091>
4. Bhutta, H., Agha, R., Wong, J., Tang, T. Y., Wilson, Y. G., & Walsh, S. R. (2011). Neutrophil-lymphocyte ratio predicts medium-term survival following elective major vascular surgery: a cross-sectional study. *Vascular and endovascular surgery*, 45(3), 227–231. <https://doi.org/10.1177/1538574410396590>
5. Björck, M., Earnshaw, J. J., Acosta, S., Bastos Gonçalves, F., Cochenec, F., Debus, E. S., Hinchliffe, R., Jongkind, V., Koelemay, M., Menyhei, G., Svetlikov, A. V., Tshomba, Y., Van Den Berg, J. C., Esvs Guidelines Committee, de Borst, G. J., Chakfé, N., Kakkos, S. K., Koncar, I., Lindholt, J. S., Tulamo, R., ... Rai, K. (2020). Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*, 59(2), 173–218. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.09.006>
6. Braithwaite, B. D., Davies, B., Birch, P. A., Heather, B. P., & Earnshaw, J. J. (1998). Management of acute leg ischaemia in the elderly. *The British journal of surgery*, 85(2), 217–220. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1998.00577.x>
7. Chan, C., Puckridge, P., Ullah, S., Delaney, C., & Spark, J. I. (2014). Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic marker of outcome in infrapopliteal percutaneous interventions for critical limb ischemia. *Journal of vascular surgery*, 60(3), 661–668. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2014.03.277>

8. Cheng, X., Yu, X., Ding, Y. J., Fu, Q. Q., Xie, J. J., Tang, T. T., Yao, R., Chen, Y., & Liao, Y. H. (2008). The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*, 127(1), 89–97. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2008.01.009>
9. Coelho, N. H., Coelho, A., Augusto, R., Semião, C., Peixoto, J., Fernandes, L., Martins, V., Canedo, A., & Gregório, T. (2021). Pre-operative Neutrophil to Lymphocyte Ratio is Associated With 30 Day Death or Amputation After Revascularisation for Acute Limb Ischaemia. *European journal of vascular and endovascular surgery : the official journal of the European Society for Vascular Surgery*, 62(1), 74–80. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.03.011>
10. Currie, I. S., Wakelin, S. J., Lee, A. J., & Chalmers, R. T. (2007). Plasma creatine kinase indicates major amputation or limb preservation in acute lower limb ischemia. *Journal of vascular surgery*, 45(4), 733–739. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2006.12.050>
11. Earnshaw, J. J., Whitman, B., & Foy, C. (2004). National Audit of Thrombolysis for Acute Leg Ischemia (NATALI): clinical factors associated with early outcome. *Journal of vascular surgery*, 39(5), 1018–1025. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.01.019>
12. Erturk, M., Cakmak, H. A., Surgit, O., Celik, O., Aksu, H. U., Akgul, O., Gurdogan, M., Bulut, U., Ozalp, B., Akbay, E., & Yildirim, A. (2014). Predictive value of elevated neutrophil to lymphocyte ratio for long-term cardiovascular mortality in peripheral arterial occlusive disease. *Journal of cardiology*, 64(5), 371–376. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2014.02.019>
13. Gary, T., Pichler, M., Belaj, K., Hafner, F., Gerger, A., Froehlich, H., Eller, P., Pilger, E., & Brodmann, M. (2013). Neutrophil-to-lymphocyte ratio and its association with critical limb ischemia in PAOD patients. *PloS one*, 8(2), e56745. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056745>
14. Gawaz, M., Neumann, F. J., Ott, I., Schiessler, A., & Schömig, A. (1996). Platelet function in acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. *Circulation*, 93(2), 229–237. <https://doi.org/10.1161/01.cir.93.2.229>
15. Henke P. K. (2009). Contemporary management of acute limb ischemia: factors associated with amputation and in-hospital mortality. *Seminars in vascular surgery*, 22(1), 34–40. <https://doi.org/10.1053/j.semvascsurg.2009.01.002>

16. Kaplan, Z. S., & Jackson, S. P. (2011). The role of platelets in atherothrombosis. *Hematology*. American Society of Hematology. Education Program, 2011, 51–61. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2011.1.51>
17. Khan, S., & Hawkins, B. M. (2020). Acute Limb Ischemia Interventions. *Interventional cardiology clinics*, 9(2), 221–228. <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2019.12.002>
18. Korabathina, R., Weintraub, A. R., Price, L. L., Kapur, N. K., Kimmelstiel, C. D., Iafrati, M. D., & Ali Tahir, S. M. (2013). Twenty-year analysis of trends in the incidence and in-hospital mortality for lower-extremity arterial thromboembolism. *Circulation*, 128(2), 115–121. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003543>
19. Koutouzis, M., Kontaras, K., Sfyroeras, G., Moulakakis, K., Nikolidakis, S., Andrikopoulos, V., & Kyriakides, Z. S. (2007). Cardiac troponin I in patients with acute lower limb ischemia. *The American journal of cardiology*, 100(4), 728–730. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.03.092>
20. Majewski, W., Laciak, M., Staniszewski, R., Górny, A., & Mackiewicz, A. (1991). C-reactive protein and alpha 1-acid glycoprotein in monitoring of patients with acute arterial occlusion. *European journal of vascular surgery*, 5(6), 641–645. [https://doi.org/10.1016/s0950-821x\(05\)80899-0](https://doi.org/10.1016/s0950-821x(05)80899-0)
21. McNally, M. M., & Univers, J. (2018). Acute Limb Ischemia. *The Surgical clinics of North America*, 98(5), 1081–1096. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2018.05.002>
22. Nikoo, M. H., Taghavian, S. R., Golmoghaddam, H., Arandi, N., Abdi Ardakani, A., & Doroudchi, M. (2014). Increased IL-17A in atrial fibrillation correlates with neutrophil to lymphocyte ratio. *Iranian journal of immunology : IJI*, 11(4), 246–258.
23. Pasqui, E., de Donato, G., Giannace, G., Panzano, C., Alba, G., Cappelli, A., Setacci, C., & Palasciano, G. (2022). The relation between neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios with mortality and limb amputation after acute limb ischaemia. *Vascular*, 30(2), 267–275. <https://doi.org/10.1177/17085381211010012>
24. Pizzimenti, M., Charles, A. L., Riou, M., Thaveau, F., Chakfé, N., Geny, B., & Lejay, A. (2021). Usefulness of Platelet-to-Lymphocyte Ratio as a Marker of Sarcopenia for Critical Limb Threatening Ischemia. *Annals of vascular surgery*, 72, 72–78. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.05.027>

25. Ruggeri Z. M. (2009). Platelet adhesion under flow. *Microcirculation* (New York, N.Y. : 1994), 16(1), 58–83. <https://doi.org/10.1080/10739680802651477>
26. Santistevan J. R. (2017). Acute Limb Ischemia: An Emergency Medicine Approach. *Emergency medicine clinics of North America*, 35(4), 889–909. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2017.07.006>
27. Spark, J. I., Sarveswaran, J., Blest, N., Charalabidis, P., & Asthana, S. (2010). An elevated neutrophil-lymphocyte ratio independently predicts mortality in chronic critical limb ischemia. *Journal of vascular surgery*, 52(3), 632–636. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.03.067>
28. Taurino M, Aloisi F, Del Porto F, Nespola M, Dezi T, Pranteda C, Rizzo L, Sirignano P. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Could Predict Outcome in Patients Presenting with Acute Limb Ischemia. *J Clin Med*. 2021 Sep 24;10(19):4343. doi: 10.3390/jcm10194343. PMID: 34640361; PMCID: PMC8509804.
29. Taşoğlu, I., Çiçek, O. F., Lafci, G., Kadiroğullari, E., Sert, D. E., Demir, A., Cavus, U., Colak, N., Songur, M., & Hodo, B. (2014). Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as a predictor of amputation after embolectomy for acute limb ischemia. *Annals of vascular surgery*, 28(3), 606–613. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2012.12.009>
30. Ye, M., Qian, X., Guo, X., Wang, H., Ni, Q., Zhao, Y., Xue, G., Deng, H., & Zhang, L. (2020). Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio Predict Severity and Prognosis of Lower Limb Arteriosclerosis Obliterans. *Annals of vascular surgery*, 64, 221–227. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2019.09.005>