

19. Beldon P. Compression therapy for venous leg ulcers: padding layer. *Wounds Essentials* 2012, Vol 1.
20. Protz K, Reich-Schupke S, Müller K, Augustin M, Hagens-tröm K. Kompressionsverbände mit und ohne Unterpols-terung: Eine kontrollierte Beobachtungsstudie zu Kompres-sionsdruck und Tragekomfort [Compression bandages with and without padding : Observational controlled survey of pressure and comfort]. *Hautarzt* 2018;69(8):653-61. German. DOI: 10.1007/s00105-018-4167-9
21. Tormo Maicas V, Rochina JJ. Emulsión de ácido linoleico sobre la piel perilesional de úlceras venosas. *Rev ROL Enf* 2008;31(4):266-72.
22. Gohel MS, Heatley F, Liu X, Bradbury A, Bulbulia R, Cullum N, et al; EVRA Trial Investigators. A Randomized Trial of Early Endovenous Ablation in Venous Ulceration. *N Engl J Med* 2018;378(22):2105-14. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1801214
23. Wittens C, Davies AH, Bækgaard N, Broholm R, Cavezzi A, Chastanet S, et al. A. Editor's Choice-Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;49(6):678-737. DOI: 10.1016/j.ejvs.2015.02.007
24. Estella F, Suárez E, Lozano B, Santamarta E, Saiz A, Rojas F, et al. Design and Application of Automated Algorithms for Diagnosis and Treatment Optimization in Neurodege-nerative Diseases. *Neuroinformatics* 2022. DOI: 10.1007/s12021-022-09578-3



Original

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

Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio relation with outcomes in acute lower limb ischemia

Jenith Rocío Lagos Castro^{1,2}, Katheryn Daniela Lagos Castro^{3,5}, William Ramírez Herrán^{1,6}, Óscar Alonso Villada Ochoa^{1,7}, María Alejandra Camacho Mazabuel¹

¹Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. ²DIME. Clínica Neurocardiovascular. Santiago de Cali, Colombia. ³Hospital Universitario San José. Popayán, Colombia. ⁴Clinica La Estancia. Popayán, Colombia. ⁵Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad del Cauca. Popayán, Colombia. ⁶Servicio de Cirugía Vascular. Hospital Alma Máter de Antioquia. Medellín, Colombia. ⁷Dirección de Investigaciones. Hospital San Vicente Fundación. Medellín, Colombia

Resumen

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

Métodos: estudio retrospectivo, analítico y 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 los PLR al ingreso y se buscó su relación con la amputación y la muerte. Además, se realizó el seguimiento de dichos desenlaces hasta 24 meses después del evento.

Resultados: se identificaron 140 pacientes, 56 % de género masculino y con una edad media de 76 años. Un NLR > 5,2 es un factor de riesgo para amputación intrahospitalaria (OR: 3,16) y para una menor supervivencia libre de amputación (HR: 3,75). Un NLR > 8,4 es factor de riesgo para mortalidad intrahospitalaria (OR: 6,38) y para una supervivencia global menor (HR: 2,58). Por su parte, el PLR > 208 se relaciona con una menor supervivencia libre de amputación (HR: 1,93) y un PLR > 226 se correlaciona con una mortalidad intrahospitalaria mayor (OR 4,48) y es un factor de riesgo para una supervivencia global menor (HR: 2,33). Se encontró, además, que una clasificación de Rutherford IIb o III al ingreso, edad > 60 años o antecedente de enfermedad renal crónica se asociaban con una mayor mortalidad intrahospitalaria.

Conclusiones: valores elevados en NLR y PLR se relacionan con un mayor riesgo de amputación y de mortalidad intrahospitalaria y con una menor supervivencia libre de amputación y supervivencia global en pacientes con isquemia aguda de extremidades inferiores, por lo que pueden usarse 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.

Recibido: 01/07/2022 • Aceptado: 16/12/2022

Conflicto de intereses: los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Consentimiento informado: el estudio fue aprobado por los comités de ética de las instituciones participantes. Se obtuvo el consentimiento informado telefónico de los pacientes o familiares de los que fue necesario el contacto para realizar el seguimiento en el tiempo de la supervivencia libre de amputación o supervivencia global.

Lagos Castro JR, Lagos Castro KD, Ramírez Herrán W, Villada Ochoa ÓA, Camacho Mazabuel MA. Relación de los índices neutrófilo-linfocito y plaquetas-linfocito con desenlaces de severidad en isquemia aguda de miembros inferiores. *Angiología* 2023;75(2):67-77

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/angiologia.00452>

Correspondencia:

Jenith Rocío Lagos Castro. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia. Ctra. 51D #62-29. La Candelaria. Medellín, Colombia
e-mail: jenith_ro@hotmail.com

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. An NLR > 5,2 is a risk factor for intra-hospital amputation (OR: 3,16) and for survival free of minor amputation (HR: 3,75). An 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, con una duración menor o igual a dos semanas. Las causas incluyen el embolismo, la trombosis, las disecciones o la lesión arterial traumática (1-3) y puede abordarse 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 creatina-fosfocinasa (6) y la troponina I (7) se relacionan con peores desenlaces. El índice neutrófilo/linfocito (NLR), un biomarcador inflamatorio, refleja la linfopenia relativa como respuesta al estrés y al 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 la inflamación hay una inhibición de sus propiedades antiadhesivas, lo que condiciona un efecto llamado que perpetúa el estado de "endotelio

inflamado" (14). Hay pocos estudios que han valorado el papel del NLR y del índice plaquetas/linfocitos (PLR) en la isquemia aguda.

Este estudio se diseñó para evaluar la relación entre el NLR y el PLR en isquemia aguda, planteando la hipótesis de que su elevación se asocia con la presencia de peores desenlaces: amputación y muerte.

MATERIALES Y MÉTODOS

Realizamos un estudio retrospectivo, analítico y multicéntrico en una cohorte de pacientes en cuatro instituciones de alta complejidad en las ciudades de Medellín y Popayán (Colombia) entre enero del 2017 y diciembre del 2018.

Población del estudio

Se identificaron aquellos pacientes mayores de 18 años que cursaban con isquemia aguda de los miembros inferiores (1) sin otras alteraciones que pudieran interferir en el recuento celular hematológico (enfermedades autoinmunes, cáncer, uso de esteroides o patología de las líneas hematopoyéticas) o con etiologías iatrogénicas o traumáticas. El cálculo

lo del tamaño de la muestra se realizó de acuerdo a la fórmula propuesta por Freeman: $10 * (k + 1)$. Considerando la inclusión de 10 variables independientes, se necesitaba estudiar como mínimo a 110 pacientes con isquemia aguda de miembros inferiores.

Se estudiaron las variables clínico-demográficas, la clasificación según Rutherford (1) y el tratamiento recibido. Se obtuvieron datos de marcadores bioquímicos, incluidos los NLR y PLR (para efecto del estudio se tomaron los valores al ingreso hospitalario), y se hizo el seguimiento de los desenlaces: amputación, mortalidad intrahospitalaria, supervivencia libre de amputación y supervivencia global a 2 años. La información se obtuvo mediante la revisión de los registros de historias clínicas (las notas de ingreso, la evolución clínica y los resultados de laboratorio), tanto las de hospitalización como las de las consultas de seguimiento. Se contactó por teléfono con los pacientes que no tenían registro de supervivencia a los 2 años después del episodio de isquemia aguda para determinar su supervivencia.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron en el paquete estadístico SPSS (versión 24, SPSS Inc. Chicago, IL, Estados Unidos). Las variables continuas se presentan como mediana con rangos intercuartiles. Las variables categóricas se presentan como valor absoluto y porcentaje. Las comparaciones se realizaron usando la prueba de χ^2 para las variables categóricas y la prueba U de Mann Whitney para las continuas. Calculamos el NLR dividiendo el recuento absoluto de neutrófilos entre los linfocitos y el PLR con el recuento absoluto de plaquetas sobre los linfocitos. Se buscaron los valores de dichos índices que mejor se relacionaban con la amputación y la mortalidad mediante la construcción de curvas ROC y área bajo la curva (AUC). Se realizó un análisis de regresión logística multivariable con el fin de identificar los factores relacionados con la mortalidad intrahospitalaria.

Se analizó la supervivencia con curvas de Kaplan Meier y las diferencias se compararon mediante la prueba de rango logarítmico. Se calcularon los *hazard ratio* (HR) con sus respectivos IC 95 % por medio de regresión de Cox. Para todos los análisis el nivel de significancia estadística se definió como $p < 0,05$.

RESULTADOS

Demográficos y clínicos

Se identificaron 140 pacientes con isquemia aguda de los miembros inferiores y con características sociodemográficas homogéneas. De estos, el 56 % correspondió a hombres, con predominio de raza mestiza (95 %). La mediana de edad fue de 76 años (RIQ: 67-84). La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial (73 %, $n = 102$) y se identificó tabaquismo actual en un 26 % ($n = 36$) o pasado en un 40 % ($n = 56$). Un 24 % de los casos ya presentaban antecedente de cirugía vascular previa: 17 (50 %) de estos casos eran cirugías derivativas y el 29,4 % ($n = 10$), amputaciones de la extremidad contralateral. Los pacientes se analizaron en dos grupos: aquellos a los que se les realizó una amputación en el hospital (91 casos, 65 %) y aquellos a los que no se les practicó una amputación (49 casos, 35 %), cuyas características se presentan en la tabla I.

En el análisis no ajustado, los grupos eran estadísticamente comparables. Como único punto de diferencia se encontró 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 poiquiloterapia fueron los más frecuentes, pero la presencia de anestesia/hipoestesia (61 % frente a 25 %; $p < 0,001$) y el déficit motor se presentaban 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 la trombosis, en el 58 % ($n = 81$) de los casos, y la aterotrombosis fue la más prevalente. El sitio de oclusión más frecuente fue la región femoral, en el 41% de los pacientes ($n = 57$). En el análisis de los biomarcadores, se encontró una relación estadísticamente significativa con el recuento de leucocitos, de linfocitos y de plaquetas entre el grupo de amputados y de no amputados. Al evaluar los NLR, la mediana al ingreso fue de 4,9. El grupo que fue llevado a amputación tenía valores más elevados

en (7,0 frente a 4,0; $p < 0,001$). El PLR fue mayor en los pacientes amputados sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (Tabla I).

La totalidad de los pacientes recibió anticoagulación formal y la heparina no fraccionada se usó en el

57 % de los casos. Las técnicas quirúrgicas abiertas fueron las más empleadas como terapia de salvamento de la extremidad (37 %). La más frecuente fue la tromboembolectomía, seguida por la amputación primaria en pacientes con cambios irreversibles

Tabla I. Caracterización sociodemográfica y clínica de la población

Características clínicas		Todos los pacientes	No amputados (n = 91)	Amputados (n = 49)	p
Edad [†]		76 (67-84)	76 (66-83)	76 (70-85)	0,50
Sexo [†]	Masculino	78 (56 %)	48 (53 %)	30 (61 %)	0,30
	Femenino	62 (44 %)	43 (47 %)	19 (39 %)	
Raza [†]	Mestizo	115 (95 %)	77 (96 %)	38 (93 %)	0,50
	Negra	3 (2,5 %)	1 (1,2 %)	2 (4,9 %)	
	Indígena	3 (2,5 %)	2 (2,5 %)	1 (2,4 %)	
	Sin datos	19	11	8	
Ciudad [†]	Medellín (Colombia)	123 (88 %)	78 (86 %)	45 (92 %)	0,30
	Popayán (Colombia)	17 (12 %)	13 (14 %)	4 (8,2 %)	
HTA [†]		102 (73 %)	68 (75)	34 (69 %)	0,50
DM [†]		38 (27 %)	23 (25 %)	15 (31 %)	0,50
Dislipidemia [†]		41 (29 %)	24 (26 %)	17 (35 %)	0,30
EPOC [†]		31 (22 %)	19 (21 %)	12 (24 %)	0,60
Enfermedad coronaria [†]		31 (22 %)	26 (29 %)	5 (10 %)	0,013
Fallo cardíaco [†]		49 (35 %)	35 (38 %)	14 (29 %)	0,20
FA [†]		19 (14 %)	13 (14 %)	6 (12 %)	0,70
Enfermedad renal crónica [†]		20 (14 %)	13 (14 %)	7 (14 %)	> 0,9
ECV [†]		20 (14 %)	10 (11 %)	10 (20 %)	0,13
EAP [†]		35 (25 %)	21 (23 %)	14 (29 %)	0,50
Hipotiroidismo [†]		12 (8,6 %)	8 (8,8 %)	4 (8,2 %)	> 0,9
Postración [†]		7 (5 %)	4 (4,4 %)	3 (6,1 %)	0,70
Cirugía vascular previa [†]		34 (24 %)	21 (23 %)	13 (27 %)	0,60
Tabaquismo [†]	Activo	36 (26 %)	26 (29 %)	10 (20 %)	0,068
	Antecedente	56 (40 %)	30 (33 %)	26 (53 %)	
	Nunca	48 (34 %)	35 (38 %)	13 (27 %)	
Uso de estatinas [†]		60 (43 %)	40 (44 %)	20 (41 %)	0,70
Uso de antiagregantes [†]		42 (30 %)	29 (32 %)	13 (27 %)	0,50

(Continúa en la página siguiente)

Tabla I (cont). Caracterización sociodemográfica y clínica de la población

Características clínicas		Todos los pacientes	No amputados (n = 91)	Amputados (n = 49)	p
Uso de anticoagulantes [†]		13 (9,3 %)	9 (9,9 %)	4 (8,2 %)	> 0,9
Síntomas [†]	Dolor	140 (100 %)	91 (100 %)	49 (100 %)	-
	Parestesias	118 (84 %)	71 (81 %)	44 (90 %)	0,20
	Palidez	134 (96 %)	86 (95 %)	48 (98 %)	0,70
	Poiquilotermia	125 (89 %)	79 (87 %)	46 (94 %)	0,20
	Anestesia / hipoestesia	53 (38 %)	23 (25 %)	30 (61 %)	< 0,001
	Déficit motor	49 (35 %)	23 (25 %)	26 (53 %)	0,001
Pulso más distal presente [†]	Ausente	35 (25 %)	27 (30 %)	8 (16 %)	0,20
	Femoral	84 (60 %)	49 (54 %)	35 (71 %)	
	Poplíteo	20 (14 %)	14 (15 %)	6 (12 %)	
	Infrapoplíteo	1 (0,7 %)	1 (1,1 %)	0	
Sobreinfección [†]		5 (3,6 %)	1 (1,1 %)	4 (8,2 %)	0,051
Clasificación de Rutherford [†]	I	28 (20 %)	25 (27 %)	3 (6,1 %)	< 0,001
	IIA	36 (26 %)	26 (29 %)	10 (20 %)	
	IIB	41 (29 %)	30 (33 %)	11 (22 %)	
	III	35 (25 %)	10 (11 %)	25 (51 %)	
Etiología [†]	Embólica	57 (41 %)	41 (45 %)	16 (33 %)	0,30
	Trombótica	81 (58 %)	49 (54 %)	32 (65 %)	
	Disección	2 (1,4 %)	1 (1,1 %)	1 (2,0 %)	
Sitio de oclusión [†]	Aorta	15 (11 %)	12 (13 %)	3 (6,1 %)	0,50
	Ilíaco	27 (19 %)	17 (19 %)	10 (20 %)	
	Femoral	57 (41 %)	37 (41 %)	21 (41 %)	
	Poplíteo	26 (19 %)	14 (15 %)	12 (24 %)	
	Infrapoplíteo	15 (11 %)	11 (12 %)	4 (8,2 %)	
Biomarcador [†]	Creatinina (mg/dl)*	1,1 (0,78-1,5)	1,08 (0,7-1,5)	1,1 (0,8-1,45)	> 0,90
	BUN (mg/dl)*	20 (14-32)	18 (14-30)	22 (15-36)	0,20
	CPK (U/l)*	609 (148-2972)	501 (105-1627)	1374 (305-5437)	0,032
	Glicemia (mg/dl)*	114 (96-142)	109 (93-139)	123 (104-180)	0,05
	PCR (mg/L)*	15 (4-26)	10 (3-27)	19 (8-25)	0,81
	Hemoglobina (g/dl)*	13,5 (11,28-14,9)	13,6 (12,1 -14,9)	13,4 (10,7-14,7)	0,30

(Continúa en la página siguiente)

Tabla I (cont). Caracterización sociodemográfica y clínica de la población

Características clínicas		Todos los pacientes	No amputados (n = 91)	Amputados (n = 49)	p
Biomarcador [†]	Leucocitos (GB/ul)*	9580 (7268-13500)	8900 (6450-11555)	11 900 (8750-15400)	0,002
	Neutrófilos (N/ul)*	7055 (4475-10532)	5900 (4090-8825)	8800 (6210-13100)	< 0,001
	Linfocitos (L/ul)*	1478 (959-1992)	1600 (1050-2090)	1280 (800-1800)	0,024
	Plaquetas (P/ul)*	247 000 (186 750-303 000)	245 000 (19200-304 000)	249 000 (186 000-297000)	> 0,90
	NLR*	4,9 (2,6-9,8)	4,0 (2,1-8,2)	7,0 (3,7-14,8)	< 0,001
	PLR*	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; NLR: índice neutrófilos-linfocitos; PLR: índice plaquetas-linfocitos. *Prueba U de Mann Whitney; [†]Prueba χ^2 , significancia estadística: p < 0,05. [‡]Las variables se presentan con mediana y rango intercuartil (RIQ: p25-p75).

o postrados en cama 22 % (n = 31) en los que la amputación transfemoral fue la que más se realizó (80 %). 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 %), seguidas por las cardíacas (19 %). Se documentó la infección del sitio operatorio en el 19 % (n = 26) de los casos (Tabla II).

En el seguimiento a dos años, solo el 33 % (n = 46) de los pacientes logró tener una supervivencia libre de amputación. El 44 % murió en los siguientes

Tabla II. Tratamiento recibido y complicaciones

Características		n (%)
Manejo recibido	Heparina no fraccionada	80 (57 %)
	HBPM	60 (43 %)
Tratamiento recibido	Manejo médico	35 (25 %)
	Cirugía abierta	52 (37 %)
	Cirugía endovascular	21 (15 %)
	Manejo híbrido	1 (0,7 %)
	Amputación	31 (22 %)
Primera cirugía realizada	Tromboembolectomía	33 (31 %)
	Tromboembolectomía ilíaca más amputación transfemoral	4 (3,8 %)
	Bypass	17 (16 %)
	Angioplastia	12 (11 %)
	Trombólisis	7 (6,7 %)
	Tromboaspiración	3 (2,9 %)

(Continúa en la página siguiente)

Tabla II (cont). Tratamiento recibido y complicaciones

Características		n (%)
Amputación		49 (35 %)
Tipo de amputación	Mayor	44 (90 %)
	Menor	5 (10 %)
Sitio de amputación	Desarticulación de cadera	3 (6 %)
	Transfemoral	39 (80 %)
	Transtibial	2 (4 %)
	Digital	5 (10 %)
Complicaciones	Cardíacas	27 (19 %)
	Respiratorias	21 (15 %)
	Neurológicas	30 (21 %)
	Renales	48 (34 %)
	Necesidad de terapia de reemplazo renal	7 (5 %)
	Infeciosas	26 (19 %)
	Necesidad de reintervención	16 (11 %)

2 años del diagnóstico y las enfermedades cardiovasculares fueron la principal causa.

ÍNDICES NEUTRÓFILO / LINFOCITOS (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 calculado del NLR para nuestra población fue de 5,2, con un área bajo la curva de 0,73 (IC 95 %, 1,55-6,63). Este mismo valor tuvo relación con aquellos pacientes que iban a ser llevados a amputación intrahospitalaria, con una sensibilidad del 63 % y una especificidad del 64 % (Fig. 1) (OR, 3,16; IC 95 %, 2,06-6,81; p = 0,002). Un INL > 5,2 presentó una relación estadísticamente significativa con el tiempo libre de amputación (HR: 3,75; IC 95 %, 2,06-6,81; p < 0,001) (Fig. 2).

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)

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

ÍNDICE PLAQUETAS / LINFOCITOS (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 un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria (sensibilidad: 54 %, especificidad: 79 %, área bajo la curva: 0,82, IC 95 %, 2-10,3; p < 0,001) (Fig. 1). Sin embargo, un PLR > 208 sí se correlaciona con una menor supervivencia libre de amputación (HR: 1,93; IC 95 %, 1,07-3,46; p = 0,02) (Fig. 2). Al valorar la relación del PLR con la mortalidad

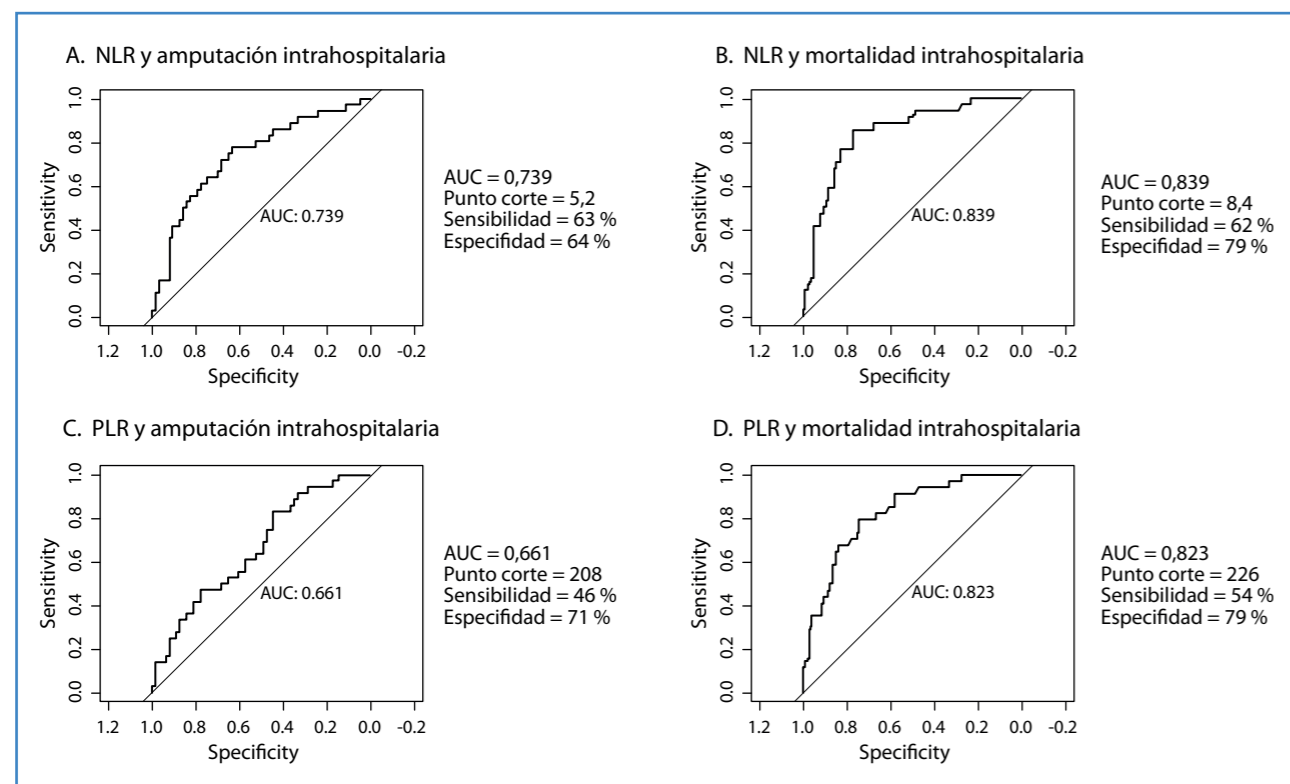


Figura 1. Curvas ROC: A. NLR y amputación intrahospitalaria. B. NLR y mortalidad intrahospitalaria. C. PLR y amputación intrahospitalaria. D. PLR y mortalidad intrahospitalaria. NLR: índice neutrófilos/linfocitos; PLR: índice plaquetas/linfocitos; AUC: área bajo la curva.

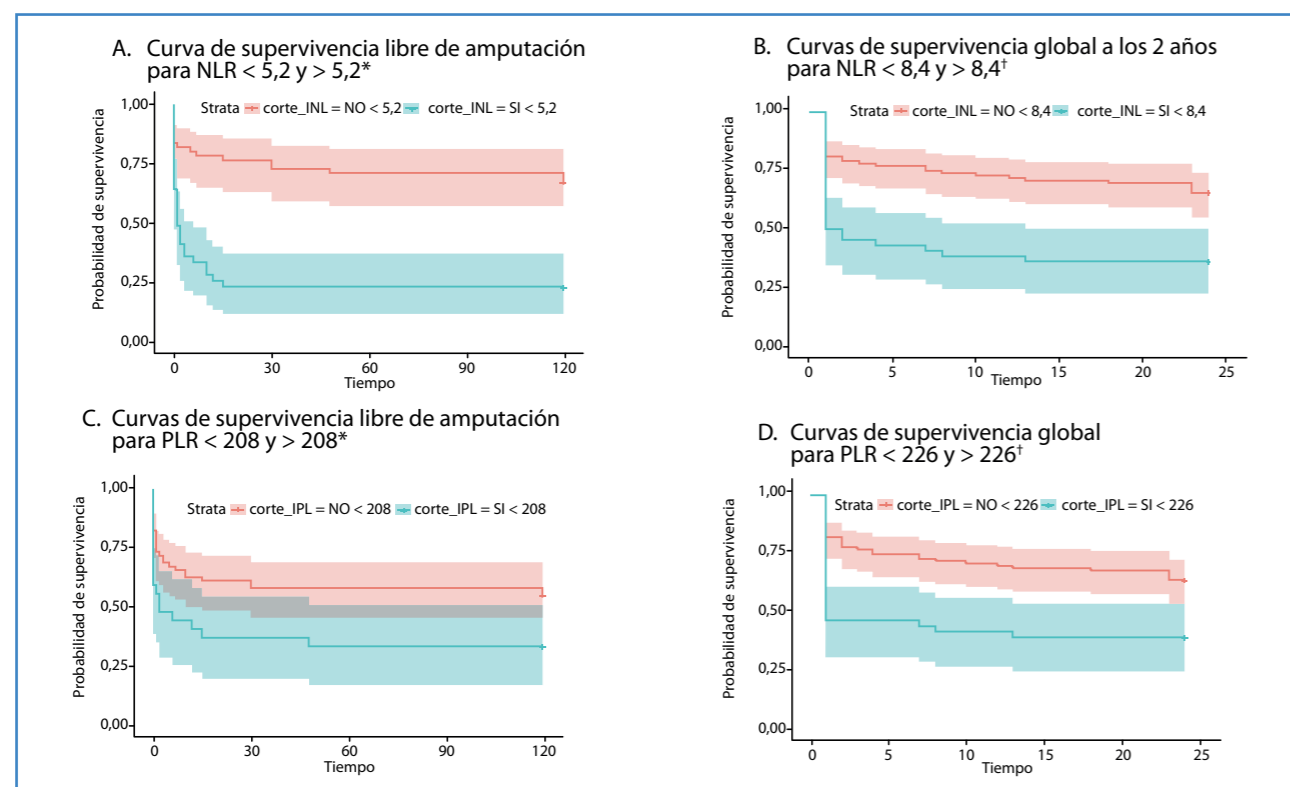


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier. A. Curvas de supervivencia libre de amputación para NLR < 5,2 y > 5,2; B. Curvas de supervivencia global a los 2 años para NLR < 8,4 y > 8,4; C. Curvas de supervivencia libre de amputación para PLR < 208 y > 208; D. Curvas de supervivencia global para PLR < 226 y > 226. *Tiempo en días. †Tiempo en meses.

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

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

NLR: índice neutrófilos/linfocitos; PLR: índice plaquetas/linfocitos. Significancia estadística: $p < 0,05$.

intrahospitalaria, encontramos que un punto de corte de 226 se relaciona con un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria: una sensibilidad del 54 %, una especificidad del 79 % y AUC de 0,82 (IC 95 %, 2-10,3; $p < 0,001$ (Fig. 1). De igual forma, un valor de PLR > 226 se relaciona con un doble de riesgo de mortalidad a 2 años (HR: 2,33; IC 95 %, 1,36-3,89; $p = 0,001$ (Fig. 2).

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 lo descrito por Pasqui (29) y menor a lo encontrado por Coelho (30). La HTA fue la comorbilidad más frecuente, al igual que en 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 % de las ocasiones), 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 los que el estadio más frecuentemente encontrado fue el IIB (28-30). Se documenta, según la literatura, que las clasificaciones de Rutherford IIb o III, una edad > 60 años o un antecedente de enfermedad renal crónica se asocian 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 el PLR y la amputación diferente a lo reportado por Pasqui, quien encontró que un PLR < 289,9 se correlaciona con un mayor salvamento de la extremidad; sin embargo, en nuestro estudio encontramos que un PLR > 226 es un factor relacionado fuertemente con la 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 que podría estar relacionado con la consulta tardía de los pacientes dado el acceso no oportuno a los servicios de salud. Taşoğlu y cols. (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 mil días, lo que concuerda 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 %, un valor similar a lo descrito por Coelho (30) en su seguimiento a un año e inferior a lo descrito por Pasqui (29). Al valorar el NLR en el seguimiento temporal, 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 y el 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), sí estamos de acuerdo en que valores elevados se correlacionan con un incremento en el 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 un PLR obtenidos a partir de una prueba ampliamente disponible y de bajo costo, como un hemograma, proporciona información útil y accesible sobre estos dos desenlaces.

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

CONCLUSIONES

La isquemia aguda de miembros inferiores es una patología que requiere una intervención oportuna dada las altas tasas de mortalidad y de morbilidad. En este estudio documentamos que las elevaciones de NLR y de PLR se relacionan con un mayor riesgo de amputación y de mortalidad intrahospitalaria y con una menor supervivencia libre de amputación y de supervivencia global.

Al ser obtenidos de un laboratorio ampliamente disponible, pueden usarse 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.

BIBLIOGRAFÍA

- Björck M, Earnshaw JJ, Acosta S, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS). 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Acute Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2020;59(2):173-218. DOI: 10.1016/j.ejvs.2019.09.006
- McNally MM, Univers J. Acute Limb Ischemia. *Surg Clin North Am* 2018;98(5):1081-96. DOI: 10.1016/j.suc.2018.05.002
- Khan S, Hawkins BM. Acute Limb Ischemia Interventions. *Interv Cardiol Clin*. 2020 Apr;9(2):221-228. doi: 10.1016/j.iccl.2019.12.002. Epub 2020 Jan 31. PMID: 32147122.
- Korabathina R, Weintraub AR, Price LL, et al. Twenty-year analysis of trends in the incidence and in-hospital mortality for lower-extremity arterial thromboembolism. *Circulation* 2013;128(2):115-21. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003543
- Majewski W, Laciak M, Staniszewski R, et al. C-reactive protein and alpha 1-acid glycoprotein in monitoring of patients with acute arterial occlusion. *Eur J Vasc Surg* 1991;5(6):641-5. DOI: 10.1016/s0950-821x(05)80899-0
- Currie IS, Wakelin SJ, Lee AJ, et al. Plasma creatine kinase indicates major amputation or limb preservation in acute lower limb ischemia. *J Vasc Surg* 2007;45(4):733-9. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.12.050
- Koutouzis M, Kontaras K, Sfyroeras G, et al. Cardiac troponin I in patients with acute lower limb ischemia. *Am J Cardiol* 2007;100(4):728-30. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.03.092
- Bhat TM, Afari ME, García LA. Neutrophil lymphocyte ratio in peripheral vascular disease: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016;14(7):871-5. DOI: 10.1586/14779072.2016.1165091
- Cheng X, Yu X, Ding YJ, et al. The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome. *Clin Immunol* 2008;127(1):89-97. DOI: 10.1016/j.clim.2008.01.009. Erratum in: *Clin Immunol* 2009;133(3):447.
- Nikoo MH, Taghavian SR, Golmoghaddam H, et al. Increased IL-17A in atrial fibrillation correlates with neutrophil to lymphocyte ratio. *Iran J Immunol* 2014;11(4):246-58.
- Pizzimenti M, Charles AL, Riou M, et al. Usefulness of Platelet-to-Lymphocyte Ratio as a Marker of Sarcopenia for Critical Limb Threatening Ischemia. *Ann Vasc Surg* 2021;72:72-8. DOI: 10.1016/j.avsg.2020.05.027

- Kaplan ZS, Jackson SP. The role of platelets in atherothrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:51-61. DOI: 10.1182/asheducation-2011.1.51
- Ruggeri ZM. Platelet adhesion under flow. *Microcirculation* 2009;16(1):58-83. DOI: 10.1080/10739680802651477
- Gawaz M, Neumann FJ, Ott I, et al. Platelet function in acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. *Circulation* 1996;93(2):229-37. DOI: 10.1161/01.cir.93.2.229
- Taşoğlu I, Çiçek OF, Lafci G, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as a predictor of amputation after embolectomy for acute limb ischemia. *Ann Vasc Surg* 2014;28(3):606-13. DOI: 10.1016/j.avsg.2012.12.009
- Santistevan JR. Acute Limb Ischemia: An Emergency Medicine Approach. *Emerg Med Clin North Am* 2017;35(4):889-909. DOI: 10.1016/j.emc.2017.07.006
- Chan C, Puckridge P, Ullah S, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic marker of outcome in infrapopliteal percutaneous interventions for critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2014;60(3):661-8. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.03.277
- Bhutta H, Agha R, Wong J, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts medium-term survival following elective major vascular surgery: a cross-sectional study. *Vasc Endovascular Surg* 2011;45(3):227-31. DOI: 10.1177/1538574410396590
- Gary T, Pichler M, Belaj K, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and its association with critical limb ischemia in PAOD patients. *PLoS One* 2013;8(2):e56745. DOI: 10.1371/journal.pone.0056745
- Erturk M, Cakmak HA, Surgit O, et al. Predictive value of elevated neutrophil to lymphocyte ratio for long-term cardiovascular mortality in peripheral arterial occlusive disease. *J Cardiol* 2014;64(5):371-6. DOI: 10.1016/j.jjcc.2014.02.019
- Bath J, Smith JB, Kruse RL, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts disease severity and outcome after lower extremity procedures. *J Vasc Surg* 2020;72(2):622-31. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.10.094
- Henke PK. Contemporary management of acute limb ischemia: factors associated with amputation and in-hospital mortality. *Semin Vasc Surg* 2009;22(1):34-40. DOI: 10.1053/j.semvascsurg.2009.01.002
- Braithwaite BD, Davies B, Birch PA, et al. Management of acute leg ischaemia in the elderly. *Br J Surg* 1998;85(2):217-20. DOI: 10.1046/j.1365-2168.1998.00577.x
- Allermand H, Westergaard-Nielsen J, Nielsen OS. Lower limb embolectomy in old age. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1986;27(4):440-2
- Earnshaw JJ, Whitman B, Foy C. National Audit of Thrombolysis for Acute Leg Ischemia (NATALI): clinical factors associated with early outcome. *J Vasc Surg* 2004;39(5):1018-25. DOI: 10.1016/j.jvs.2004.01.019
- Spark JI, Sarveswaran J, Blest N, et al. An elevated neutrophil-lymphocyte ratio independently predicts mortality in chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg* 2010;52(3):632-6. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.03.067
- Ye M, Qian X, Guo X, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio Predict Severity and Prognosis of Lower Limb Arteriosclerosis Obliterans. *Ann Vasc Surg* 2020;64:221-7. DOI: 10.1016/j.avsg.2019.09.005
- Taurino M, Aloisi F, del Porto F, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Could Predict Outcome in Patients Presenting with Acute Limb Ischemia. *J Clin Med* 2021;10(19):4343. DOI: 10.3390/jcm10194343
- Pasqui E, de Donato G, Giannace G, et al. The relation between neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios with mortality and limb amputation after acute limb ischaemia. *Vascular* 2022;30(2):267-75. DOI: 10.1177/17085381211010012
- Coelho NH, Coelho A, Augusto R, et al. Pre-operative Neutrophil to Lymphocyte Ratio is Associated With 30 Day Death or Amputation After Revascularisation for Acute Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;62(1):74-80. DOI: 10.1016/j.ejvs.2021.03.011