



UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE MEDICINA

**Índices Hematológicos y su relación con la severidad de  
Enfermedad Arterial Coronaria en pacientes sometidos a  
angiografía coronaria en el Hospital “Dr. Teodoro Maldonado  
Carbo” durante el año 2018.**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE SE PRESENTA COMO REQUISITO  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO

**AUTOR:**

Hans Willy Mautong Vásquez

**TUTOR:**

Dr. Carlos Farhat Zamora

Samborondón, Septiembre 2020

## HOJA DE APROBACIÓN DEL TUTOR

Guayaquil, 07 de Septiembre del 2020

Yo Carlos Farhat Zamora, en calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema "Índices Hematológicos y su relación con la severidad de Enfermedad Arterial Coronaria en pacientes sometidos a angiografía coronaria en el Hospital "Dr. Teodoro Maldonado Carbo" durante el año 2018" presentado por el alumno Hans Mautong Vásquez egresado de la carrera de Medicina.

Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo de Facultad "Enrique Ortega Moreira" de Medicina, de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

El trabajo fue realizado durante el periodo de Abril a Agosto del año 2019 en el Hospital Regional "Dr. Teodoro Maldonado Carbo" de la ciudad de Guayaquil.



Dr. Carlos Farhat Zamora  
MEDICO - CIRUJANO  
Reg. INH. No. 759  
Reg. San. 7442

Dr. Carlos Farhat Zamora

Reg. Médico #

## **Dedicatoria**

A Dios por haberme concedido la salud e inteligencia necesaria para cumplir mi propósito de vida, y por permitirme gozar de su infinito amor y bondad, sin las cuales nada de esto fuera posible.

A mis padres Hans y Romina, por ser el pilar fundamental de mi vida y mi apoyo incondicional durante los seis años de la carrera de Medicina. Su amor y cariño han sido sentimientos puros que han forjado la persona que soy hoy en día. Su entrega y sacrificio han sido mi más grande motivación para la realización de hazañas de las cuales se sientan plenamente orgullosos. Mi eterno amor y gratitud para ustedes.

A mi hermano Jaime Emilio, un niño noble, lleno de amor y picardía. A quien debo la dicha y enorme responsabilidad de ser su ejemplo a seguir.

A mis abuelas Hedwig y Ruth por sus constantes lecciones y por haberme demostrado lo inconmensurable que puede ser el amor de una abuela.

A mis abuelos Jaime, Bismark, y Carmen, quienes me vieron comenzar esta hermosa carrera desde la tierra, y hoy en día me ven culminarla desde el cielo.

A mis tíos Carmen, Verioska, Ricardo y Jaime, y a mis primos Ricky, Thiago, Jaime David, e Isabel por su constante apoyo a lo largo de mi vida.

A Estefy, mi compañera incondicional, quien siempre me apoyó y alentó.

Finalmente dedico este trabajo a mis amigos más cercanos, quienes celebraron todos mis éxitos por más grandes o pequeños que fueran.

## **Reconocimiento**

A la Universidad de Especialidades Espíritu Santo, que ya sea directa o indirectamente me proporcionó una serie de oportunidades para mi crecimiento profesional.

Al Hospital de Especialidades “Dr. Teodoro Maldonado Carbo”, que además de abrirme la puertas para la realización de esta tesis, también me acogió como su interno de medicina, en donde nunca faltó una mano amiga dispuesta a compartir sus conocimientos y en donde forjé entrañables amistades.

A mi mentor en investigación, Msc. Geovanny Alvarado-Villa, quién me inculcó el amor por la investigación y la bioestadística. Siempre dispuesto a compartir sus conocimientos, me invitó a formar parte de su equipo y junto a él realicé mis primeras publicaciones científicas.

A mi mentor clínico, Dr. Miguel Flor, quién percibió todo mi potencial y me enseñó la medicina del primer mundo, además de la diferencia entre el norte y el sur.

Al Dr. Ernesto Peñaherrera, gran cardiólogo, que siempre compartió sus conocimientos sobre esta hermosa rama de la medicina, reafirmando el amor y la pasión que siento por la Cardiología.

Al Dr. Carlos Noboa, gran neurólogo, a quien debo, en gran medida el cariño que hoy en día siento por la Neurología.

## Índice General

Introducción.....	10
Capítulo I: Problema .....	12
1.1 Antecedentes .....	12
1.2 Planteamiento del problema .....	13
1.3 Justificación.....	15
1.4 Objetivo General.....	17
1.5 Objetivos específicos .....	17
1.6 Hipótesis .....	18
Capítulo II: Marco teórico .....	19
2.1 Enfermedad arterial coronaria.....	19
2.1.1 Definición .....	19
2.1.2 Epidemiología .....	20
2.1.3 Fisiopatología.....	23
2.1.4 Manifestaciones clínicas.....	24
2.1.5 Diagnóstico.....	25
2.2 Índices Hematológicos .....	29
2.2.1 Definición .....	29
2.2.2 Índices Hematológicos y Enfermedades Cardiovasculares.....	30
2.2.3 Índices Hematológicos y Enfermedad Arterial Coronaria .....	36
2.3 Las Leyes en el área de la Salud .....	43
Capítulo III: Metodología .....	45
3.1 Localización.....	45
3.2 Diseño .....	45
3.3 Población y Muestra.....	46
3.3.1 Población .....	46
3.3.2 Muestra .....	46

3.3.3 Criterios de Inclusión.....	46
3.3.4 Criterios de exclusión.....	46
3.4 Operacionalización de variables.....	47
3.5 Descripción de Fuentes de información y Herramientas de recolección de datos	59
3.5.1 Fuentes de información .....	59
3.5.2 Herramientas de recolección de datos .....	60
3.6 Procedimientos de la investigación .....	62
3.7 Aspectos Éticos y Legales.....	63
3.8 Recursos y Presupuesto de la investigación .....	64
3.8.1 Humanos.....	64
3.8.2 Materiales .....	64
Capítulo IV: Análisis y Discusión de los resultados .....	65
4.1 Análisis de los resultados .....	65
4.2 Discusión de los resultados.....	99
Capítulo V: Conclusiones y Recomendaciones .....	107
5.1 Conclusiones .....	107
5.2 Limitaciones.....	109
5.3 Recomendaciones .....	110
Bibliografía .....	111
Anexos .....	123
Anexo 1. Carta de Aprobación del Hospital.....	123
Anexo 2. Score de Gensini .....	124
Anexo 3. Ficha de recolección de Datos.....	125
Anexo 4. Cronograma de actividades .....	126

## Índice de Tablas

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la población. ....	68
Tabla 2. Frecuencia de uso de medicamentos según su grupo farmacológico.....	69
Tabla 3. Características angiográficas y de laboratorio.....	70
Tabla 4. Estadística descriptiva de los índices hematológicos.....	71
Tabla 5. Estadística descriptiva del score de Gensini.....	72
Tabla 6. Comparación de las medianas de los índices hematológicos (NLR, MLR, PLR) según las características demográficas y clínicas.....	73
Tabla 7. Comparación de las medias del VMP según las características demográficas y clínicas. ....	78
Tabla 8. Comparación de las medianas de los índices hematológicos (NLR, MLR, PLR) según el consumo de medicamentos.....	79
Tabla 9. Comparación de las medias del VMP según el consumo de medicamentos. ....	82
Tabla 10. Comparación de las medianas del score de Gensini según las características demográficas y clínicas.....	84
Tabla 11. Análisis de la distribución y media del score de Gensini según el consumo de medicamentos.....	87
Tabla 12. Correlación entre índices hematológicos y severidad de la EAC (score de Gensini). ....	88
Tabla 13. Correlación entre índices hematológicos y severidad de la EAC ajustada para covariables cualitativas.....	94
Tabla 14. Correlación entre índices hematológicos y severidad de la EAC ajustada para covariables cuantitativas. ....	95
Tabla 15. Área bajo la curva de los IH en la predicción de EAC severa. ....	97
Tabla 16. Coordenadas de la curva ROC y determinación de los puntos de corte con su respectiva sensibilidad y 1-especificidad.....	97
Tabla 17. Comparación de la precisión predictiva del NLR, MLR, PLR, y MPVLR para predecir EAC severa.....	98

## Índice de Gráficos

Gráfico 1. Población sometida a criterios de inclusión y exclusión. ....	65
Gráfico 2. Gráfico de cajas de la mediana del NLR según cada tipo de EAC. ....	74
Gráfico 3. Gráfico de cajas de la mediana del NLR según cada tipo de EAC. ....	75
Gráfico 4. Gráfico de cajas de la mediana del NLR según la severidad de la EAC...76	
Gráfico 5. Gráfico de cajas de la mediana del MLR según la severidad de la EAC. .76	
Gráfico 6. Gráfico de cajas de la mediana del PLR según la severidad de la EAC...77	
Gráfico 7. Gráfico de cajas que muestra la mediana del NLR según el uso de aspirina. ....	80
Gráfico 8. Gráfico de cajas que muestra la mediana del MLR según el uso de clopidogrel. ....	81
Gráfico 9. Gráfico de cajas que muestra la mediana del PLR según el uso de estatinas. ....	81
Gráfico 10. Gráfico de cajas de la mediana del score de Gensini según el género. .84	
Gráfico 11. Gráfico de cajas de la mediana del score de Gensini según el tipo de EAC. ....	85
Gráfico 12. Gráfico de cajas que muestra la mediana del score de Gensini según el uso de aspirina. ....	87
Gráfico 13. Diagrama de dispersión que muestra la correlación positiva entre el NLR y el score de Gensini. ....	89
Gráfico 14. Diagrama de dispersión que muestra la correlación positiva entre el MLR y el score de Gensini. ....	90
Gráfico 15. Diagrama de dispersión que muestra la correlación positiva entre el PLR y el score de Gensini. ....	91
Gráfico 16. Diagrama de dispersión que muestra la ausencia de correlación entre el VMP y el score de Gensini. ....	92
Gráfico 17. Diagrama de dispersión que muestra la correlación positiva entre el MPVLR y el score de Gensini. ....	93
Gráfico 18. Curva Roc de los índices hematológicos en la predicción de EAC severa. ....	96

## Resumen

La Enfermedad arterial coronaria (EAC) es la principal causa de mortalidad dentro de las enfermedades cardiovasculares. Actualmente se buscan nuevos biomarcadores que contribuyan a mejorar la evaluación y estratificación de los pacientes con EAC. Este trabajo se plantea identificar la relación entre ciertos biomarcadores denominados índices hematológicos (IH) (NLR: cociente neutrófilo/linfocito; MLR: cociente monocito/linfocito; PLR: cociente plaqueta/linfocito; y VMP: volumen medio plaquetario) y la severidad de la EAC en los pacientes sometidos a angiografía coronaria en el Hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” en el 2018. Inicialmente se contaba con 137 pacientes, pero luego de haber aplicado los criterios de inclusión y exclusión se consideraron 96 pacientes. El estudio es de tipo observacional, descriptivo, de corte transversal, retrolectivo, y correlacional. Como instrumentos de recolección de datos se utilizaron las historias clínicas, los exámenes de laboratorio, y los reportes angiográficos. Se utilizó la prueba de Spearman para establecer la relación entre los IH y la severidad de la EAC. También se construyeron curvas ROC para determinar los puntos de corte con mayor sensibilidad y especificidad para predecir una EAC severa. Se encontró una relación estadísticamente significativa con el NLR, MLR, PLR, pero no con el VMP, aún cuando se ajustó para covariables. Por su parte las curvas ROC determinaron los puntos de corte de estos IH . En base a esto se puede concluir que existe una relación directa y estadísticamente entre el NLR, MLR y el PLR, y que estos biomarcadores podrían ser valiosos a la hora de valorar y estratificar el riesgo y la gravedad de los pacientes que sufren EAC.

**Palabras clave:** índices hematológicos, NLR, MLR, PLR, VMP, severidad de la EAC, angiografía coronaria.

## **Introducción**

Actualmente la principal causa de muerte a nivel mundial son las Enfermedades Cardiovasculares. Según las estadísticas presentadas por la Organización Mundial de la Salud las enfermedades cardiovasculares son responsables del 31% de muertes anualmente, es decir alrededor de 17.9 millones de muertes. Dentro de las enfermedades cardiovasculares, la cardiopatía coronaria va a la cabeza, representado el 43.8% de las muertes anuales, seguida de la enfermedad cerebrovascular (1). La realidad en el Ecuador es muy similar a lo que ocurre mundialmente según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) (2). Por otro lado en términos económicos, los costos del sistema sanitario en el año 2015 ascendieron hasta \$70.3 millones solo por infarto de miocardio. De la misma forma la estimación de las pérdidas de productividad a causa del infarto de miocardio es de \$157 millones adicionales (3).

Por lo tanto es fácil entender porque la EAC es motivo de tantas investigaciones internacionalmente. En la actualidad se requiere nuevos biomarcadores de bajo costo que permitan una mejor evaluación médica, así como una buena estratificación de riesgo o gravedad, que permita usar los recursos sanitarios de una manera más eficiente. Actualmente se está investigando mucho sobre los Índices Hematológicos, que básicamente son cocientes entre los parámetros del hemograma. La aplicación de estos índices es atractiva debido a su amplia disponibilidad y su bajo costo ya que solo se necesita de un hemograma. Múltiples estudios han señalado que los índices hematológicos están relacionados con una amplia gama de patologías, entre esas las enfermedades cardiovasculares y más específicamente la EAC. En

virtud de esto es que nace la inquietud de desarrollar una investigación que determine la relación entre los índices hematológicos y la EAC en nuestro país.

El presente estudio busca identificar la relación entre 4 índices hematológicos (NLR, MLR, PLR, VMP) y la severidad de Enfermedad Arterial Coronaria en los pacientes sometidos a angiografía coronaria en el Hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” durante el año 2018.

Para lograr este objetivo se plantea realizar un estudio de tipo observacional, descriptivo, de corte transversal, retrolectivo, y correlacional. Se trata de un estudio novedoso ya que será el primero en analizar estos 4 índices en conjunto, y busca sentar las bases para futuras investigaciones. La población de estudio son los pacientes hospitalizados en el área de cardiología que hayan sido sometidos a una angiografía coronaria en el Hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo”.

Este trabajo esta dividido en 5 capítulos. En dichos apartados se presentará información acerca del problema de estudio, el marco teórico de referencia sobre el cual se basa la investigación, la metodología utilizada para el análisis correspondiente, los resultados obtenidos con su respectiva discusión, y las conclusiones y recomendaciones que derivaron directamente del presente trabajo.

## **Capítulo I: Problema**

### **1.1 Antecedentes**

La enfermedad arterial coronaria (EAC) es una afección muy prevalente a nivel mundial (4). Su principal factor etiológico es la aterosclerosis, la cual se caracteriza por ser una enfermedad inflamatoria por excelencia. Múltiples estudios establecen que la inflamación es uno de los factores más importantes para el desarrollo de la EAC. La investigación de Horne et al. demostró que el número de leucocitos se asociaba con un aumento de riesgo de EAC e infarto de miocardio, especialmente los subtipos como neutrófilos y linfocitos (5). Actualmente, esta es la razón por la que existe un gran interés en la investigación de biomarcadores inflamatorios y su aplicación en enfermedades cardiovasculares como la enfermedad arterial coronaria (6).

Los índices hematológicos (IH) se han ganado el interés de la investigación médica, debido a su alto potencial de proveer información independiente acerca del diagnóstico, severidad, y pronóstico de la EAC. Si a esto le sumamos su amplio uso en la práctica clínica diaria, su gran disponibilidad y su bajo costo, obtenemos un gran apoyo para los médicos en términos de costo/efectividad.

Uno de los índices más estudiados es el cociente Neutrófilo/linfocito (NLR por sus siglas en inglés). El estudio de Arbel et al. demostró que dicho índice se relaciona independientemente con la severidad de la EAC determinada por el cardiólogo intervencionista (7). En base a este hallazgo, Li et al. realizaron un metaanálisis con el fin de determinar la asociación entre el NLR y la severidad de EAC medida objetivamente por el Score Syntax o Gensini. Dicho metaanálisis demostró que un NLR elevado se asocia con la

severidad de EAC, y que podría ser útil en la predicción de estenosis severa en EAC (8).

Por otro lado el cociente Monocito/Linfocito (MLR por sus siglas en inglés) es un IH que se está comenzando a investigar en el contexto de la severidad de EAC. Existen estudios como el de Ji et al. que relaciona el cociente Monocito/linfocito con el score Syntax como medida de severidad de la EAC (9). El cociente Plaquetas/Linfocitos (PLR, por sus siglas en inglés), es otro de los IH que se está asociando actualmente con la severidad de la EAC. Un estudio coreano de 156 pacientes determinó que el cociente P/L se relaciona con la severidad de EAC medida por medio del score de Gensini.(10).

Por último el volumen medio plaquetario (VMP) es otro de los IH que está bajo investigación dentro de las enfermedades cardiovasculares como EAC. Un estudio de 365 pacientes encontró una relación significativa entre el VMP y la severidad de EAC medida tanto por el score SYNTAX y el score de Gensini. (11).

La presente investigación busca contribuir con mayor información sobre la relación existente entre estos 4 IH (NLR, MLR, PLR, VMP) y la severidad de la EAC. Lo que se pretende aportar a la literatura es el establecer que IH guarda un mayor grado de relación con la severidad de la EAC en nuestra población.

## **1.2 Planteamiento del problema**

La Organización mundial de la salud estima que las enfermedades cardiovasculares son responsables de 17.9 millones de muertes cada año, es

decir el 31% de las muertes a nivel mundial. Estas estadísticas posicionan a las enfermedades cardiovasculares como la principal causa de muerte, muy por encima de otras enfermedades como el cáncer o enfermedades respiratorias crónicas (1). En Estados Unidos se dice que las enfermedades cardiovasculares son responsables de 836.546 muertes cada año, es decir que aproximadamente 1 de cada 3 muertes es por una causa cardiovascular. Alrededor de 92.1 millones de americanos padecen de alguna enfermedad CV. Los costos tanto directos como indirectos rondan los \$329.7 billones (gastos médicos, y ausentismo laboral). La EAC se muestra como la primera causa de muerte por enfermedades CV, representando un total de 43.8%. Las estadísticas de la American Heart Association muestran una prevalencia de 6.3% en adultos mayores de 20 años, siendo de predominio masculino. La incidencia anual de un evento coronario es de aproximadamente 720000 casos, de los cuales cerca de la mitad experimentarán recurrencia (12).

En el Ecuador las enfermedades CV son señaladas como la principal causa de muerte de acuerdo a los datos del INEC, (2) En el año 2012 el INEC registró 1884 casos de infarto agudo de miocardio que requirieron hospitalización con un total de 34.081 días de estancia hospitalaria y un promedio de 18 días por paciente. Por otro lado se registraron 1576 casos de angina estable que requirieron hospitalización con un total de 8.069 días de estancia hospitalaria con un promedio de 5 días por paciente. La mayoría de pacientes hospitalizados con angina estable o infarto agudo de miocardio tenían más de 65 años de edad. Se estima que en el 2015 los costos del sistema sanitario para infarto de miocardio ascendieron hasta \$70.3 millones, con un costo por caso de aproximadamente \$3,473. De este valor, \$36.7 millones son asumidos por el gobierno y \$33.5 millones son asumidos por el sector privado (3). Por otro lado la estimación de pérdidas de productividad a

causa de infarto de miocardio es de \$157 millones. Por lo tanto los costos financieros totales se estiman en \$227 millones (3).

La EAC es un serio problema de salud pública tanto a nivel mundial como nacional, que implica altos costos para el sistema sanitario. Por lo que se debe satisfacer la gran demanda actual que existe para un marcador biológico con valor predictivo que sea altamente confiable y accesible para valorar rápidamente la severidad de la EAC. Según estudios actuales los IH se perfilan como la respuesta a esta necesidad. El hecho de que los IH garanticen un método no invasivo, rápido y de bajo costo, solo vuelven más atractiva su potencial aplicación. Finalmente, debido a que el uso de los IH en EAC es relativamente nuevo, obliga a la necesidad de revalidar estos índices en el ambiente hospitalario de diversas poblaciones.

### **1.3 Justificación**

Actualmente se considera a las enfermedades cardiovasculares como la principal causa de muerte a nivel mundial. Nuestro país no es la excepción, se considera que la EAC además de ser extremadamente frecuente a nivel nacional y mundial, también es una entidad que representa un elevado gasto económico tanto para el gobierno como para el ciudadano común. Por esta razón se vuelve imperiosa la necesidad de investigaciones que determinen los marcadores biológicos de bajo costo relacionados con el pronóstico y severidad de la EAC (13). Dentro de este contexto, los índices hematológicos se postulan como una herramienta de gran potencial, en las enfermedades CV, debido a su bajo costo y amplia disponibilidad. De hecho ya existen investigaciones nacionales que están comenzando a evaluar el uso de estos índices en enfermedades CV (14).

El desarrollo de este proyecto proveerá mayor evidencia sobre la relación independiente entre 4 índices hematológicos (NLR, MLR, PLR, VMP) y la severidad de enfermedad arterial coronaria medida por angiografía, por primera vez, en una población ecuatoriana. También se determinará cuál de estos índices hematológicos tiene un mayor grado de relación. De modo que los resultados de esta investigación podrán ser de ayuda para emitir nuevas recomendaciones y directrices en el abordaje y estratificación de la EAC.

El hecho de que una simple biometría hemática completa (BHC) nos pueda ofrecer información valiosa acerca de la severidad de la EAC de un paciente, es lo que ha motivado el actual interés de la comunidad científica hacia los IH. Su gran potencial radica en el amplio uso de la BHC en casi todos los pacientes, ya que forma parte del panel de rutina. Por lo tanto el uso de IH no representa un gasto adicional en nuevas moléculas, sino una nueva aplicación para un examen de laboratorio barato y altamente disponible.

Si se llegara a demostrar la relación, los índices hematológicos podrían ser de ayuda en el contexto del manejo crónico para estratificar al paciente dentro de diversos grupos de riesgo cardiovascular sin necesidad de una prueba invasiva. De igual forma tendrían utilidad en el manejo agudo de los pacientes con EAC ya que podrían contribuir a la estratificación de gravedad del paciente. De tal modo que se pudiera decidir que pacientes tienen una EAC más severa y por lo tanto necesitan una angiografía coronaria de manera prioritaria en comparación con pacientes con EAC de menor severidad. De esta manera se podría mejorar la atención de los pacientes y a la vez utilizar de mejor manera los recursos hospitalarios.

El Hospital Regional “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” es un establecimiento idóneo para la realización de esta investigación ya que dicha

institución recibe una gran cantidad de pacientes, de toda índole, siendo entonces una gran ventaja para sustentar estadísticamente los resultados a los que pueda llegar este estudio.

En base a lo anterior expuesto, es fácil entender la razón por la cual el Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP) ha incluido a la enfermedad arterial coronaria como una línea de investigación prioritaria. Esta investigación busca aportar a las prácticas del personal de salud con la aplicación de nuevas tecnologías con el uso de relativamente nuevos marcadores biológicos en el contexto de la EAC. Lo que se busca con este tipo de marcadores, es la posibilidad de poder identificar la presencia de pacientes con una mayor severidad de EAC, para así poder establecer una pauta terapéutica más individualizada de acuerdo a sus necesidades y a la vez destinar de mejor manera los recursos sanitarios del país.

#### **1.4 Objetivo General**

- Identificar la relación entre 4 índices hematológicos (NLR, MLR, PLR, VMP) y la severidad de Enfermedad Arterial Coronaria en los pacientes sometidos a angiografía coronaria en el Hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” durante el año 2018.

#### **1.5 Objetivos específicos**

- Determinar los índices hematológicos (NLR, MLR, PLR, VMP) en los pacientes sometidos a angiografía coronaria en el Hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” durante el año 2018.

- Determinar la severidad de la Enfermedad Arterial Coronaria en los pacientes sometidos a angiografía coronaria en el Hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” durante el año 2018.
- Relacionar los índices hematológicos con la severidad de Enfermedad Arterial Coronaria en los pacientes sometidos a angiografía coronaria en el Hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” durante el año 2018.
- Establecer valores de corte de los índices hematológicos con mayor sensibilidad y especificidad para predecir EAC severa.

## **1.6 Hipótesis**

Existe una relación estadísticamente significativa entre el valor de los índices hematológicos y el grado de severidad de la EAC

## **Capítulo II: Marco teórico**

### **2.1 Enfermedad arterial coronaria**

#### **2.1.1 Definición**

La enfermedad arterial coronaria (EAC) se define tradicionalmente mediante una angiografía en la cual se documente una estenosis focal de cualquiera de las arterias coronarias y sus ramas, mayor o igual al 50% del diámetro del vaso. De igual forma existe una definición de acuerdo a los exámenes de perfusión, es decir medicina nuclear, en el que se debe documentar defectos regionales de perfusión inducidos farmacológicamente o mediante el ejercicio. Finalmente, también se puede definir a la EAC mediante imágenes funcionales (ya sea por medicina nuclear o un ecocardiograma) cuando se evidencia un alteración inducible del movimiento regional del músculo cardíaco. (15). Es importante señalar que el termino EAC puede englobar los diagnósticos de angina de pecho, infarto de miocardio, e isquemia miocárdica silente, puesto que todas estas enfermedades tienen como base fisiopatológica la existencia de una placa aterosclerosis que obstruye las arterias coronarias.

Actualmente existe un subtipo de EAC que se denomina EAC no obstructiva, y se da cuando la angiografía muestra una estenosis coronaria menor al 50%. Tradicionalmente se ha considerado que la EAC no obstructiva no tenía relevancia clínica puesto que se creía, benigna, de buen pronóstico e incapaz de producir isquemia. Sin embargo un metaanálisis realizado en el año 2017 establece que si bien este subtipo tienden a buen pronóstico, no es una enfermedad benigna puesto que estos pacientes no están exentos de padecer eventos cardiovasculares (16).

### **2.1.2 Epidemiología**

Se estima que en los Estados Unidos de América existen 16,5 millones de personas mayores de 20 años que sufren EAC. La enfermedad parece tener una ligera predilección por los pacientes masculinos ya que el 55% de los afectados son hombres. La prevalencia de la enfermedad tiende a ser mayor a medida que aumenta la edad para ambos sexos (12). Un estudio que evaluaba la carga global de las enfermedades en 2013 estimó que 17.3 millones de muertes eran debido a enfermedades cardiovasculares, lo cual constituye un incremento de alrededor de 41% con respecto a 1990 (17).

Los datos obtenidos de 44 años de seguimiento de la cohorte original del estudio Framingham y 20 años de seguimiento a su descendencia, han logrado aportar valiosa información sobre la incidencia de eventos cardiovasculares. De tal manera que se evidenció que para personas mayores de 40 años, el riesgo de padecer EAC es de 32% en mujeres, y esta cifra asciende a 49% en varones. (18)

La incidencia para en eventos cardiovasculares aumenta estrechamente con la edad. De hecho la incidencia a los 35-64 años tiende a duplicarse y hasta triplicarse en pacientes de 65-94 años. Sin embargo se ha evidenciado que el sexo influye mucho, ya que el pico de incidencia en mujeres de cierta edad es mucho menor que en los varones de la misma edad, de hecho el pico de incidencia en mujeres se encuentra 10 años atrás cuando se compara con el de los hombres. (18)

Al estudiar a mujeres premenopáusicas, se encontró que las manifestaciones de EAC en este grupo poblacional son extremadamente raras. Sin embargo la incidencia y la severidad en mujeres luego de la menopausia tienden a incrementar abruptamente. De hecho se estima que la

incidencia y severidad de EAC aumenta 3 veces mas en pacientes postmenopáusicas, cuando se comparan con mujeres premenopáusicas de la misma edad. Por esta razón se ha estudiado ampliamente el rol que juegan los estrógenos como un factor protector para enfermedades cardiovasculares (19).

La principal causa de muertes a nivel mundial es la EAC. Se estima que en los Estados Unidos de América, es responsable de 1/3 de las muertes en personas mayores a 35 años (12). La mortalidad es tres veces mayor en hombres que en mujeres cuando en personas de 25-34 años. Sin embargo esta gran diferencia tiende a acortarse con el envejecimiento ya que en personas de 75 a 84 años la mortalidad en hombres es 1.6 veces mayor que en las mujeres.

En la actualidad la tasa de mortalidad tanto de enfermedades cardiovasculares como de EAC han disminuido aproximadamente un 24-50% en países desarrollados (12). Se cree que esta tendencia se debe a la mejoría actual de las medidas terapéuticas y de prevención secundaria luego de un infarto o revascularización. El declinamiento de la mortalidad también se atribuye a otros factores como el tratamiento inicial de los síndromes coronarios agudos, y el tratamiento de la insuficiencia cardiaca. Por otro lado, además de las mejoras terapéuticas, el otro pilar fundamental que explica esta tendencia es la modificación intensiva de los factores de riesgo como presión arterial, sedentarismo, tabaquismo, y colesterol.(20)

### **2.1.2.1 Factores de riesgo**

Hay muchos factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad arterial coronaria (EAC), su riesgo aumenta con el tipo y la cantidad de factores de

riesgo que tiene y su gravedad. Algunos factores de riesgo, como la presión arterial alta y el colesterol sanguíneo alto, se pueden cambiar a través de cambios en el estilo de vida saludables. Otros factores de riesgo, como el sexo, la edad avanzada, los antecedentes familiares y genéticos, y la raza y el origen étnico, no pueden modificarse (21).

Con el tiempo, los hábitos de vida poco saludables aumentan el riesgo de desarrollar enfermedad de las arterias coronarias porque pueden provocar la acumulación de placa en los vasos sanguíneos del corazón. Estos hábitos también pueden aumentar el riesgo de enfermedad microvascular coronaria. Los hábitos de vida poco saludables que son factores de riesgo incluyen los siguientes: Estar físicamente inactivo, lo que puede empeorar otros factores de riesgo cardiovasculares, como niveles altos de colesterol y triglicéridos en la sangre, presión arterial alta, diabetes y prediabetes, y sobrepeso y obesidad (22).

El tabaquismo o la exposición prolongada al humo aumenta el riesgo de aterosclerosis, que a su vez incrementa el riesgo de padecer cardiopatía isquémica (23). El estrés y mayormente los patrones de alimentación poco saludables, como el consumo de altas cantidades de grasas saturadas o grasas trans, pueden provocar sobrepeso y obesidad, colesterol alto en la sangre, aterosclerosis y acumulación de placa en las arterias del corazón.

La enfermedad arterial coronaria obstructiva es más común entre los hombres que entre las mujeres. La enfermedad coronaria no obstructiva es más común entre las mujeres. Las mujeres pueden tener un riesgo más alto de lo normal de desarrollar una cardiopatía isquémica si tienen una de las siguientes condiciones: diabetes, endometriosis, diabetes gestacional, infección por VIH, síndrome de ovario poliquístico y preeclampsia (21).

El envejecimiento es un factor de riesgo no modificable para la EAC, ya que los hombres manifiestan clínicamente esta afección a los 50-65 años y las mujeres aproximadamente 10 años después, después de la menopausia. La OMS informa que la principal causa de muerte de personas mayores de 65 años es la EAC, y a medida que aumenta la edad, una proporción sustancial de las muertes son entre mujeres (24). En muchos países desarrollados, el número y la proporción de personas mayores (mayores de 65 años) está aumentando, lo que se explica en gran medida por la disminución de la fecundidad y la mortalidad (24). El envejecimiento de la población de muchos países ha acelerado la contribución de la CAD a la carga total de la enfermedad. Se prevé que el envejecimiento global de la población mantendrá la EAC como causa de muerte predominante en todo el mundo. Entre los países con mortalidad por CAD alta pero en descenso, se sugiere que estas tendencias están cambiando con respecto a los subgrupos de edades más jóvenes (25).

### **2.1.3 Fisiopatología**

El patólogo Félix Marchand introdujo inicialmente el término "aterosclerosis" en 1904, describiendo la entidad de degeneración grasa y endurecimiento de los vasos (26). Este proceso afecta a las arterias de tamaño mediano y grande y se caracteriza por un engrosamiento intramural parcheado de la subíntima que invade la luz arterial. Cada lecho vascular puede verse afectado por este proceso; La etiología, el tratamiento y el impacto clínico de la aterosclerosis varían de un lecho vascular a otro (27).

La primera lesión visible del aterosclerosis es la placa de grasa, que se debe a una acumulación de células espumosas cargadas de lípidos en la capa

de la íntima de la arteria. Con tiempo; la placa grasa se convierte en una placa fibrosa, lo cual corresponde a la aterosclerosis establecida. En última instancia, la lesión puede evolucionar para contener grandes cantidades de lípidos; si se vuelve inestable, la denudación del endotelio suprayacente o la ruptura de la placa puede provocar una oclusión trombótica de la arteria suprayacente (27).

Las lesiones ateroscleróticas, denominados ateromas se componen de tres componentes principales. El primero es el componente celular compuesto predominantemente de células musculares lisas y macrófagos. El segundo componente es la matriz de tejido conectivo y el lípido extracelular. El tercer componente es un lípido intracelular que se acumula dentro de los macrófagos, convirtiéndolos así en células de espuma (28). Las lesiones ateroscleróticas se desarrollan como resultado de los estímulos inflamatorios, la liberación posterior de varias citoquinas, la proliferación de células musculares lisas, la síntesis de la matriz de tejido conectivo y la acumulación de macrófagos y lípidos (29).

#### **2.1.4 Manifestaciones clínicas**

La presentación inicial de la cardiopatía coronaria en mujeres y hombres es muy a menudo similar. Puede ser un patrón estable de dolor en el pecho por angina estable, un síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca o muerte cardíaca súbita. En raras ocasiones, no hay síntomas y la presentación inicial es una prueba cardíaca anormal, como un electrocardiograma o un ecocardiograma ordenado por otra razón.

El dolor torácico es el síntoma anginoso más común en ambos sexos y se describe de manera similar con respecto a la calidad del dolor (pesadez,

presión), el patrón de radiación y muchos síntomas asociados (fatiga, náuseas, entre otros.). Efectivamente, en un análisis del estudio PROMISE, las mujeres que se presentaron en el entorno ambulatorio tenían más probabilidades que los hombres de informar sobre el dolor en el pecho como su síntoma principal, y eran más propensas a describir el dolor como “aplastamiento”, “presión”, “compresión”, u “opresión” (30).

En un estudio de 109 mujeres y 128 hombres con sospecha de enfermedad arterial coronaria con o sin angina y al menos un resultado de prueba cardíaca anormal anterior a quien se realizó una arteriografía coronaria, las tasas de uso de los siguientes descriptores de dolor torácico fueron similares entre mujeres y hombres con EAC obstructiva: "dolor de pecho" (84 contra 82 por ciento), "presión" (58 contra 54 por ciento) y "opresión" (58 contra 43 por ciento) (31). Se han observado hallazgos similares en otros estudios, mientras que estudios más antiguos basados en pacientes sometidos a pruebas sugieren que las mujeres pueden tener más dolor atípico (32).

### **2.1.5 Diagnóstico**

El primer paso para asegurar el diagnóstico es evaluar la probabilidad en función del carácter de los síntomas de presentación, se debe diferenciar angina típica versus atípica, y la presencia o ausencia de factores de riesgo coronario. La evaluación del riesgo debe ser específica para el sexo porque pueden diferir entre hombres y mujeres. En particular, el estado hormonal, la diabetes, el tabaquismo y los antecedentes familiares de enfermedad coronaria prematura parecen ser más importantes en las mujeres (33).

En la actualidad no se cuenta con un marcador sanguíneo para diagnosticar definitivamente la EAC, sin embargo existen biomarcadores circulantes los cuales se asocian con un mayor riesgo cardiovascular: niveles de lípidos, proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) (34).

El uso del electrocardiograma de 12 derivaciones (ECG) se utiliza para un monitoreo ambulatorio durante 24 horas, sin embargo son consideradas como pruebas de detección ineficaces de la presencia de cardiopatía coronaria debido a su poca sensibilidad y especificidad (35).

Las personas asintomáticas con alteraciones electrocardiográficas en reposo, tales como depresión del ST, inversión de la onda T, distensión o hipertrofia del ventrículo izquierdo y contracciones ventriculares prematuras tienen un riesgo relativo ajustado de mortalidad y morbilidad 2 a 10 veces mayor de EAC en comparación con aquellas con un ECG normal (36). De acuerdo a las manifestaciones clínicas, elevación de enzimas cardíacas y hallazgos electrocardiográficos, se puede encontrar diferentes tipos de EAC que vienen a ser parte del mismo espectro. De tal manera que los pacientes con dolor precordial típicos que dura menos de 20 minutos con enzimas cardíacas normales y u ECG sin anomalías puede ser catalogado como angina estable. Cuando el dolor precordial surge en reposo o su duración es mayor a 20 minutos sin hallazgos en enzimas cardíacas o ECG se denomina angina inestable. Cuando ya existe un aumento marcado de las enzimas cardíacas se categoriza como infarto que puede cursar sin elevación del segmento ST (NSTEMI) o con elevación del segmento ST (STEMI).

En los pacientes con ausencia de signos o síntomas que apunten hacia una EAC, pero que requieren un examen de detección, se recomienda la evaluación mediante pruebas de esfuerzo, estas pueden identificar

indirectamente la presencia o ausencia de enfermedad obstructiva subyacente mediante la valoración de la isquemia miocárdica (37).

La exploración de calcio en la arteria coronaria mediante tomografía se ha convertido en el predictor más robusto de eventos coronarios en la población de prevención primaria asintomática. El cribado de EAC mediante la angiografía coronaria invasiva en pacientes sin signos o síntomas sugestivos, no es recomendado. La angiografía coronaria se puede considerar en pacientes seleccionados que tengan la necesidad de un examen de EAC, en caso de que las otras modalidades de detección, es decir, las pruebas de esfuerzo y / o la angiografía coronaria por TC para detectar la presencia de calcificaciones han dado resultados no diagnósticos (38).

#### **2.1.5.1 Severidad de la Enfermedad Arterial Coronaria**

Tradicionalmente la evaluación de la EAC se ha realizado mediante la angiografía coronaria, la cual es considerada como el Gold standard en el diagnóstico de la misma. Por esta razón el hecho de que la severidad de la misma, se realice, principalmente, por medio de scores angiográficos no debería ser una sorpresa (39).

Uno de los scores más antiguos que se concibió con el objetivo de determinar de una manera más fidedigna la severidad de la EAC, es el score de Gensini (40). El cual asigna un puntuación de 1,2,4,8,16, o 32 cuando se observan porcentajes de estenosis coronarias de 25, 50, 75, 90, 99, y 100% respectivamente. Este valor es luego multiplicado por un factor que depende de que rama coronaria este afectada. Por ejemplo la puntuación de la estenosis es luego multiplicada por 5 si la arteria coronaria izquierda principal es afectada (40). Si bien este método está lejos de ser perfecto, provee una

información mucho más precisa que si la comparamos con la estratificación de severidad de enfermedad de un vaso, dos vasos, o 3 vasos.

Desde su invención en el año 1983, el score de Gensini es uno de los sistemas de puntuación más utilizados para hablar de severidad de la EAC (41). De hecho una gran parte de investigaciones que buscan correlacionar a los índices hematológicos con la severidad de la EAC, utilizan el score de Gensini como una variable cuantitativa que expresa la severidad de la enfermedad.

El otro sistema de puntuación ampliamente utilizado es el score de SYNTAX, el cuál fue inventado en el 2005. Dicho score es mucho más complejo que el score de Gensini ya que tiene muchos más ítems, y a su vez funciona con un algoritmo calculado por computadora. Desde su concepción este score busca caracterizar la severidad de la lesión en función de la localización, impacto funcional, y complejidad de la estenosis. Las preguntas se dividen en dos grupos principales, las primeras 3 se encargan de determinar la dominancia, los segmentos involucrados, y el número total de las lesiones (máximo 12). Mientras que las últimas 9 preguntas determinan las características de la lesión y se repiten para cada de las lesiones. Luego de esto el hace el cálculo en base al algoritmo y se obtiene una medida cuantitativa de la severidad de la EAC (42).

El score de SYNTAX, además de tener implicancias en determinar la severidad de la EAC, también ha demostrado relacionarse con un aumento de la mortalidad, infarto de miocardio, eventos cardiovasculares mayores, trombosis del stent, y necesidad de revascularización repetida. Debido a esto es que en la actualidad se esta está fomentando el uso del mismo. Asimismo esta es la razón de que la otra gran parte de estudios correlacionales entre

índices hematológicos y severidad de la EAC, usan el score de SYNTAX como la forma de medir la severidad como una variable cuantitativa. De hecho existen algunos estudios que usan tanto el score de Gensini como el de SYNTAX (43).

El problema con estos scores es que suelen ser un tanto subjetivos. Sin embargo, gracias a que en los últimos años la cardiología intervencionista a crecido a pasos agigantados, actualmente se cuenta con una amplia gama de nuevos métodos para determinar la severidad de la EAC. Estas nuevas herramientas como la reserva de flujo fraccional, el ultrasonido intravascular, y tomografía con coherencia óptima, proveen un método más objetivo de medir la severidad de la EAC, y por lo tanto podrían tener un gran impacto sobre la práctica clínica en un futuro cercano (44).

## **2.2 Índices Hematológicos**

### **2.2.1 Definición**

#### **2.2.1.1 NLR**

El cociente Neutrófilo/Linfocito (NLR, por sus siglas en inglés) es uno de los índices hematológicos que más se ha estudiado. Este IH se calcula de una manera bastante rápida y sencilla, solo se necesita una BHC con el valor absoluto de Neutrófilos y de Linfocitos. El cálculo involucra una simple división del valor absoluto de neutrófilos para el de los linfocitos. (45)

- Ejemplo: Valor absoluto de Neutrófilos: 4240 cel/mm<sup>3</sup>, Valor absoluto de Linfocitos: 1950 cel/mm<sup>3</sup>, NLR: 2.17

### **2.2.1.2 MLR**

El cociente Monocito/Linfocito (MLR, por sus siglas en inglés) se define como un IH que puede ser calculado por medio de una BHC que contenga los valores absolutos de Monocitos y Linfocitos. Se debe dividir ambos valores para obtener el índice. (46)

- Ejemplo: Valor absoluto de Monocitos: 392 cel/mm<sup>3</sup>, Valor absoluto de Linfocitos: 1950 cel/mm<sup>3</sup>, NLR: 0.20.

### **2.2.1.3 PLR**

Se conoce como cociente Plaqueta/Linfocito (PLR, por sus siglas en inglés) al IH que resulta de la división entre el valor absoluto de las plaquetas para el valor absoluto de los linfocitos. (47)

- Ejemplo: Valor absoluto de Plaquetas: 211,140 cel/mm<sup>3</sup>, Valor absoluto de Linfocitos: 1950 cel/mm<sup>3</sup>, NLR: 108.27

### **2.2.1.4 VMP**

El volumen medio plaquetario (VMP) es marcador biológico que refleja la actividad plaquetaria. Se define como el volumen promedio de las plaquetas de un individuo y se mide en femtolitros (fL). Su valor normal depende del laboratorio pero se establece un rango de referencia oscila entre 0.5-15.0 fL (46).

## **2.2.2 Índices Hematológicos y Enfermedades Cardiovasculares**

El término enfermedades cardiovasculares engloba un amplio grupo de patologías que incluyen: EAC, insuficiencia cardiaca, ictus, hipertensión arterial pulmonar, tromboembolismo venoso, y enfermedad vascular periférica.

Una amplia variedad de estudios han demostrado la relación entre marcadores inflamatorios como la proteína C-reactiva (PCR) con las enfermedades cardiovasculares (48) . Estos estudios apuntan a que dicha relación se basa en la extensa inflamación presente en las lesiones de las enfermedades cardiovasculares. En base a esta premisa es que surge la inquietud de investigar nuevos marcadores inflamatorios. La investigación de los IH dentro de las enfermedades cardiovasculares surge con los glóbulos blancos. Durante las últimas décadas, ciertos estudios han sugerido que el conteo total de glóbulos blancos es un factor de riesgo independiente para enfermedades cardiovasculares, y además un buena herramienta pronóstica para predecir el resultado de dichas patologías (49).

Posteriormente se le dio mayor énfasis a la investigación de subtipos específicos de leucocitos como neutrófilos, linfocitos, monocitos, e incluso parámetros plaquetarios como el VMP. Múltiples investigaciones confirman la idea de que estos parámetros tienen una asociación más fuerte con las enfermedades cardiovasculares (50).

Finalmente la tendencia actual es calcular cocientes a partir de los parámetros hematológicos, ya que diversas investigaciones afirman que estos cocientes como el NLR tiene mayor fuerza de predictibilidad que si se usara el conteo total de leucocitos, o incluso el número de neutrófilos. Además del NLR, existen otros IH que se están comenzando a investigar de manera más profunda. Entre los IH más investigados en el contexto de enfermedades cardiovasculares tenemos al NLR, MLR, PLR, y VMP. La alta disponibilidad y bajo costo de estos marcadores, hacen que su potencial aplicabilidad sea muy atractiva (51).

### **2.2.2.1 Rol fisiopatológico de los Índices hematológicos en las Enfermedades Cardiovasculares**

Se sabe que la inflamación y el estrés oxidativo han sido implicados ampliamente en las enfermedades cardiovasculares (52). Por esta razón es que surge la corriente actual de utilizar marcadores biológicos de inflamación para que puedan otorgar algún tipo de información en términos de severidad, o incluso pronóstico de alguna enfermedad cardiovascular. Para poder interpretar esta información se vuelve necesario recurrir a la base fisiopatológica que nos permita el rol que juegan los IH .

#### ***NLR***

La relación entre el número total de glóbulos blancos como un factor de riesgo independiente para enfermedades cardiovasculares ya ha sido demostrado. De igual forma se cree que los subtipos de leucocitos como los neutrófilos pueden tener mayor fuerza de predicción. Bhat et al. sugieren que el NLR tiene una fuerza de predicción aún mayor que los leucocitos o neutrófilos por si solos. Esta relativa superioridad puede deberse a diversos factores, sin embargo se cree que hay 2 razones primordiales. La primera es que el NLR se ve menos afectado que el número absoluto de leucocitos o de neutrófilos por ciertas condiciones fisiológicas como el ejercicio o la deshidratación. Por otro lado, una razón de mayor peso es que NLR es un cociente de dos mecanismos inmunitarios diferentes. Por lo tanto el NLR puede llegar a agrupar información valiosa de dos diferentes marcadores biológicos e integrarla como un solo parámetro. De esta forma, se toma la neutrofilia como un indicador de inflamación activa, y por otro lado, a la linfopenia como un indicador de estrés fisiológico y mal estado de salud.

La respuesta inflamatoria es mecanismo principal para la patogénesis y progresión de la aterosclerosis. Células inflamatorias como los neutrófilos se encargan de secretar diferentes moléculas inflamatorias que contribuyen a la degeneración de la pared vascular. Por otro lado también se cree que los linfocitos tienen un rol antagónico, para regular la respuesta inflamatoria y por ende tienen características antiaterogénicas (53). Por lo que el NLR sobresale como un potencial predictor de severidad, riesgo, y pronóstico en las enfermedades cardiovasculares, donde la aterosclerosis suele ser el denominador común (54).

### ***MLR***

La aterosclerosis es la principal causa de enfermedad cardiovascular, principalmente de ictus y EAC. La formación de la placa aterosclerótica depende de muchos factores, incluyendo la acumulación de lípido y la infiltración monolítica que culmina en la transformación de células espumosas y la formación del núcleo lipídico de la placa. Se cree que los macrófagos derivados de los monocitos juegan un rol fundamental en la aterogénesis debido a su gran potencial inflamatorio (55).

Debido a este hallazgo, múltiples investigaciones han evidenciado una amplia relación entre el conteo de monocitos y las enfermedades cardiovasculares, incluso sugiriendo su uso como un predictor de mortalidad cardiovascular, o un marcador pronóstico posterior a una intervención vascular. Actualmente se utilizó la misma teoría que en el NLR. Si los monocitos son células proaterogénicas, y los linfocitos son células antiaterogénicas, entonces el índice MLR, podría proveer mejor información sobre las enfermedades cardiovasculares. De hecho existen algunos estudios

que confirman que un valor más elevado de MLR condiciona a una mayor mortalidad cardiovascular. Por otro lado cuando se invirtió el índice para formar el cociente Linfocito/Monocito (LMR), los valores más altos se asociaban con una EAC leve a moderada, no siendo así con los niveles más bajos que se asociaban a una enfermedad más severa (56). El estudio de Ji et al. encontró un resultado parecido con el MLR, donde los valores más altos de este IH se relacionaron con una mayor severidad de EAC (9). De esta forma se puede inferir que el uso de un IH que refleje el rol deletéreo de los monocitos y la actividad antiaterosclerótica de los linfocitos, puede ser de gran ayuda en el contexto de determinar clínicamente la severidad de la EAC (57).

### ***PLR***

Las plaquetas son un importante mediador proinflamatorio que secretan una gran variedad de citoquinas que contribuyen a la respuesta inflamatoria. Su papel es evidente en la fisiopatología de la EAC, en especial en el contexto de un síndrome coronario agudo. La activación plaquetaria es responsable, en gran medida de la formación del trombo luego de una erosión o ruptura en la placa ateromatosa. Muchos estudios han evidenciado que la activación plaquetaria juega un rol fundamental en la EAC y además en los eventos cardiovasculares (47). De hecho existen estudios que reportan que un conteo plaquetario más alto en pacientes con un infarto agudo de miocardio (IAM) es un fuerte predictor de mortalidad. Por otro lado una alto conteo de linfocitos se relaciona inversamente con la inflamación. De la misma forma conteos muy bajos de linfocitos se consideran como un factor de mal pronóstico en EAC.

Con el fin de integrar la información que aportan tanto el conteo plaquetario como el de linfocitos se decidió usar el PLR. Dicho marcador

biológico tuvo sus inicios como un marcador inflamatorio en diferentes tipos de cáncer. Sin embargo actualmente existen diferentes investigaciones que evalúan su relación con la EAC.

Un estudio realizado por Uçar et al. demostró que el PLR es un marcador pronóstico que está relacionado con la severidad de la EAC en el contexto de pacientes con insuficiencia cardíaca asintomática. Dicha investigación concluyó que el PLR ayuda a identificar la severidad de aterosclerosis coronaria antes de la angiografía (58).

## **VMP**

Las plaquetas juegan un rol muy importante en la fisiopatología de la EAC, especialmente en el espectro de los SCA. Se ha reportado que plaquetas de mayor tamaño, y por ende mayor VMP, tienden a ser más activas y a tener un mayor potencial trombótico (59). Esta aseveración es especialmente cierta, cuando se toma en consideración la relevancia que adquieren las plaquetas en la activación de la agregación y en la cascada de la coagulación. Se cree que el consumo de las plaquetas durante los procesos de aterotrombosis e inflamación, inducen un poderoso estímulo a nivel de médula ósea para que se generen plaquetas más grandes e inmaduras. Sin embargo este tipo de plaquetas poseen mayor actividad metabólica y enzimática, lo cual se traduce en un mayor poder protrombótico. La forma en la que clásicamente se detectan estas plaquetas de mayor tamaño y actividad es mediante el VMP (60).

Si bien el mecanismo preciso de cómo puede el VMP influir sobre la progresión de la enfermedad cardiovascular (en especial sobre los SCA) no está bien dilucidado. Se cree que el principal factor es justamente la aparición

de estas plaquetas de mayor tamaño, ya que al ser más metabólicamente activas, poseen mayores cantidades de tromboxano A<sub>2</sub>, mayor agregabilidad y una menor respuesta a la inhibición por parte de las prostaciclina (61). En base a esto, el metaanálisis realizado por Sansanayudh et al. demostró que existe una relación significativa entre el VMP y la EAC (62). Aunque también se ha encontrado que el VMP se relaciona con varios factores de riesgo cardiovasculares como diabetes mellitus, hipertensión, tabaquismo, obesidad y dislipidemia. Por esta razón surge la interrogante de si la asociación entre VMP y EAC es independiente, o más bien esta ligada a dichos factores de riesgo. La respuesta a esta pregunta se obtendrá con más estudios que comprueben dicha relación y la ajusten para los factores de riesgo cardiovasculares (62).

### **2.2.3 Índices Hematológicos y Enfermedad Arterial Coronaria**

La inflamación juega un rol significativo en la progresión del aterosclerosis, y el componente hematológico correspondiente a glóbulos blancos, es un marcador importante de la misma, este marcador está disponible en la práctica médica a nivel mundial (63). La leucocitosis afecta la EAC a través de múltiples mecanismos patológicos relevantes para la inflamación, el daño oxidativo de las células endoteliales, la microvasculatura y la hipercoagulabilidad.

Numerosos estudios prospectivos epidemiológicos y retrospectivos de cohorte y de casos y controles han demostrado que la leucocitosis es un factor predictivo independiente de futuros eventos cardiovasculares, tanto en individuos sanos sin EAC como en sujetos con EAC (64) (65). Kostis et al. declararon que los pacientes con EAC documentados angiográficamente

tenían recuentos de leucocitos más altos que los que carecían de EAC y que el recuento de glóbulos blancos era un marcador independiente de la gravedad de la EAC después de ajustar los factores de riesgo cardiovascular como la edad, el sexo, el colesterol total, el nivel de triglicéridos y el hábito de fumar (66). La correlación del recuento de leucocitos con la EAC y las investigaciones sobre la utilidad del recuento de leucocitos como factor de riesgo e indicador pronóstico en pacientes con EAC son compatibles con el concepto actual de que la aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria (67). En vista de esta evidencia, actualmente existe un gran interés de estudiar a subtipos celulares de glóbulos blancos, índices eritrocitarios y plaquetarios. La razón es la amplia cantidad de estudios que sugieren que los índices hematológicos pueden ser un reflejo fidedigno del grado de inflamación, que al ser el proceso subyacente de la aterosclerosis, puede estimar el grado de severidad de la EAC. A continuación se expondrá las bases fisiopatológicas que explican la viabilidad de una posible asociación entre los índices hematológicos y la severidad de la EAC.

#### **2.2.3.1 NLR y severidad de la Enfermedad Arterial Coronaria**

La respuesta inflamatoria es un mecanismo clave en la patogénesis de la aterosclerosis y su progresión, y los neutrófilos liberan mediadores inflamatorios capaces de generar degeneración de la pared vascular. A la inversa, existe una respuesta reguladora de la inflamación a cargo de los linfocitos, por lo tanto, tienen un papel antiateroesclerótico en el que las células T reguladoras, una subclase de linfocitos, pueden tener un efecto inhibitorio sobre la aterosclerosis (68) (69). Por lo tanto, la proporción de neutrófilos y

linfocitos (NLR) se ha propuesto como un biomarcador inflamatorio (70) y un potencial predictor de riesgo y pronóstico en la ECV (71) (72).

Al inicio el índice NLR fue utilizado de manera exclusiva para la identificación prospectiva de pacientes de alto riesgo que eran sometidos a una cirugía, lo que permitía a los hospitales priorizar la asignación de recursos valiosos, como camas de cuidados intensivos y evitar reingresos no planificados (73) (74). Además, la NLR elevada se asocia con un aumento de la mortalidad intrahospitalaria y post-hospitalaria, así como con un mayor riesgo en pacientes con infarto de miocardio (75).

Estudios anteriores también mostraron que un recuento de linfocitos bajo sirvió como un marcador temprano de estrés fisiológico y colapso sistémico secundario a isquemia de miocardio mediada por la liberación de cortisol (76) (77), debido que el aumento de los niveles de cortisol produce una reducción en el nivel relativo de linfocitos (78).

La evidencia previa ha demostrado que una NLR alta se asocia significativamente con la progresión de la aterosclerosis (79) y también es un factor predictivo independiente de fibroateroma (80). La infiltración de neutrófilos en placas ateroscleróticas también se ha encontrado en muestras de aterectomía de pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) y puede contribuir a su desestabilización (81). Se sabe que los neutrófilos activados liberan una variedad de enzimas proteolíticas; En particular, se ha demostrado que la elastasa de neutrófilos media tanto la degradación de los constituyentes de la membrana basal como el daño endotelial (82).

El estudio realizado por Sari et al. determinó existe una relación entre el NLR y la severidad de EAC medida a través del score SYNTAX o el de Gensini. De hecho al realizar una regresión lineal, se determinó que el NLR

era un predictor independiente de una angiografía coronaria anormal. Finalmente este estudio determinó, mediante una curva ROC, que tomando un NLR de 2.3 o más como punto de corte se podría predecir EAC. Con una sensibilidad del 66% y una especificidad del 70% (83).

Múltiples otros estudios confirman la relación entre el NLR y la severidad de EAC, ya sea medida por medio de un score de SYNTAX o Gensini, incluso la establecen como un factor predictor independiente, tanto en modelos univariados como multivariados (84) (85) (86) (87).

Finalmente, el nivel más alto de evidencia, un metaanálisis, realizado por Li et al. demostró que un alto nivel de NLR se asocia con la severidad de la EAC, y puede ser bastante útil para predecir la severidad de la EAC. Dicha investigación concluyó 17 estudios observacionales, y 7017 casos (8).

### **2.2.3.2 MLR y severidad de la Enfermedad Arterial Coronaria**

En comparación con los neutrófilos, los monocitos tienen un efecto más importante en el proceso fisiopatológico de la reparación infartada del miocardio y el funcionamiento cardíaco. Los linfocitos y los monocitos son células inmunitarias importantes asociadas con el desarrollo de la patogénesis de la aterosclerosis (88).

Los monocitos son un componente crítico de las placas ateroscleróticas que se activan por muchos factores de crecimiento y las citoquinas proinflamatorias, como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, la interleucina (IL) 1 y la IL-6 (89). Recientemente se ha demostrado que la proporción de linfocitos a monocitos (LMR, por sus siglas en inglés) es un marcador indirecto de la inflamación que se ha relacionado con resultados

adversos en los trastornos oncológicos y cardiovasculares (90). Esta herramienta ha surgido como un nuevo marcador inflamatorio sistemático relacionado con un mayor riesgo cardiovascular (9). Recientemente, se ha informado que la LMR está asociada con resultados clínicos adversos en diversas enfermedades cardiovasculares (91).

Ji et al. (9) aplicó el análisis de la curva ROC para probar la eficiencia de MLR detección de la lesión coronaria grave según el Syntax Score, un punto de corte de 0,25 para la RLM predijo una lesión coronaria grave con una sensibilidad del 60,26% y una especificidad del 78,49% (área ROC bajo la curva: 0,761; IC del 95%: 0,702 a 0,820,  $p < 0,001$ ).

Se ha demostrado que la MLR puede ser un factor predictivo de la gravedad de la lesión en lugar de la NLR (9). Por lo tanto, se considera que los pacientes con EAC que tienen una MLR más alta también tienen una mayor participación de aterosclerosis y también sugerimos que una MLR preoperatoria, es un biomarcador inflamatorio fuerte, económico y ampliamente disponible, podría ser útil para la estratificación del riesgo cardíaco (9).

Múltiples investigaciones han determinado que la existencia de un recuento de linfocitos relativamente bajo y un recuento de monocitos relativamente alto en las enfermedades cardiovasculares, que mostró un valor predictivo y pronóstico en el infarto de miocardio (IM) (92). Una LMR más baja fue asociada de manera significativa e independiente con flujo coronario lento (93), el cual se define como arterias coronarias angiográficamente normales o casi normales con opacificación retardada del lecho vascular distal de las arterias coronarias (94). De manera similar, una disminución en la LMR se asoció con la ausencia de reflujo en pacientes con infarto de miocardio con

elevación del segmento ST (STEMI, por sus siglas en inglés) que fueron tratados con intervención coronaria percutánea primaria (PCI), sin embargo este estudio no incluyó a pacientes con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI, por sus siglas en inglés) (91).

Es importante mencionar que los recuentos de leucocitos totales y diferenciales no son parámetros estáticos, pero pueden cambiar en estados agudos de enfermedad crítica. Se ha demostrado que la NLR en los primeros días después del ingreso se correlacionó con los resultados clínicos en pacientes STEMI (72). Además, los recuentos totales de monocitos medidos solo en el día 2 tuvieron un valor predictivo para eventos CV adversos de 2 años después de STEMI (95).

Kiris et al. (91) señala que se ha evaluado el valor de LMR en el ingreso para predecir el MACCE intrahospitalario y a largo plazo en pacientes con STEMI a los que se realizó una ICP primaria. Los eventos adversos cardíacos y cerebrovasculares mayores (MACCE), que comprenden accidente cerebrovascular / ataque isquémico transitorio (AIT), revascularización del vaso diana (TVR), infarto de miocardio no fatal y mortalidad cardiovascular, son acontecimientos adversos muy importantes asociados con el pronóstico en pacientes con infarto de miocardio. El resultado de este estudio mostró que el nivel de LMR en el ingreso actuó como un indicador pronóstico importante de MACCE intrahospitalario y a largo plazo entre los pacientes con STEMI. Incluso después de ajustar otros factores de riesgo en la regresión logística univariada y multivariada, esta relación también fue significativa.

### **2.2.3.3 PLR y severidad de la Enfermedad Arterial Coronaria**

La proporción de plaquetas a linfocitos (PLR) es un nuevo marcador de pronóstico que integra la predicción de riesgo de estos 2 parámetros en 1. Esta

herramienta proporciona una idea sobre las vías de agregación plaquetaria e inflamación, y puede ser más valiosa que el recuento de plaquetas o linfocitos, en cuanto a la predicción de la carga aterosclerótica coronaria se refiere (96). Varias investigaciones han encontrado que valores altos de PLR son un factor predictivo independiente significativo de supervivencia a largo plazo en pacientes con síndrome coronario agudo (97) y como un factor predictivo independiente de la valoración del reflujo en pacientes sometidos a ICP primaria (98). Además, un estudio de una población demostró que un tercio de pacientes con PLR alto presentaron STEMI, además de tener resultados cardiovasculares más pobres en comparación con el grupo de PLR bajo, y se encontró que la PLR es un predictor independiente de mortalidad hospitalaria en pacientes con STEMI (99).

En un estudio de 308 pacientes, Yuksel et al. evidenciaron una correlación débil entre el PLR y la severidad de la EAC (medida por el score de Gensini) (96). Sin embargo existe controversia en este ámbito puesto que la investigación de Sari et al. determinó que solo existe relación entre el NLR y la severidad de EAC (medida tanto por el score de Gensini como por el de SYNTAX), mientras que la relación con el PLR era mínima, a tal punto que dichos autores la catalogaron como inexistente (83).

#### **2.2.3.4 VMP y severidad de la Enfermedad Arterial Coronaria**

La relación entre el VMP y la EAC es un poco más controversial que con los otros índices hematológicos. Si bien existe una amplia cantidad de estudios que si han encontrado relación entre estas dos variables, el primer estudio sobre el tema, publicado en Atherosclerosis en 2009 por DeLuca et al. indicaba que la relación era inexistente. Sin embargo no se realizó una prueba

de correlación de Pearson, ni tampoco se utilizaron medidas estandarizadas para determinar la severidad de la EAC (100). Por lo que luego de esta investigación salieron a la luz muchos otros estudios con mejores modelos metodológicos para poder determinar si efectivamente había una relación entre el VMP y la severidad de la EAC.

Murat et al. determinaron, mediante una correlación de Pearson, que efectivamente el VMP se relacionaba tanto con el score de Gensini como con el SYNTAX. Además de que al realizar un análisis multivariado se evidenció que un valor alto de VMP era un predictor independiente de una EAC multivaso. Aunque la correlación que se halló en este estudio fue débil (101). Por su parte Ekici et al. encontraron una correlación fuerte al realizar su estudio con 435 pacientes (102).

### **2.3 Las Leyes en el área de la Salud**

Art. 66 Se reconoce y garantiza a las personas: Numeral 3: “El derecho a integridad personal que incluye: d) La prohibición del uso de material genético y la experimentación científica que atenten contra los derechos humanos.”

Art. 66 Se reconoce y garantiza a las personas: Numeral 19: “El derecho a la protección de datos de carácter personal, que incluye el acceso y la decisión sobre información y datos de este carácter, así como su correspondiente protección. La recolección, archivo, procesamiento, distribución o difusión de estos datos o información requerirán la autorización del titular o el mandato de la ley.”

Art.92: “Toda persona, por sus propios derechos o como representante legitimado para el efecto, tendrá derecho a conocer de la existencia y a acceder a los documentos, datos genéticos, bancos o archivos de datos personales e informes que sobre sí misma, o sobre sus bienes, consten en entidades públicas o privadas, en soporte material o electrónico. Asimismo tendrá derecho a conocer el uso que se haga de ellos, su finalidad, el origen y destino de información personal y el tiempo de vigencia del archivo o banco de datos.

Código Orgánico de la Salud:

Artículo 3: “La Salud es el estado de completo bienestar, mental, físico y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades. La salud implica que todas las necesidades fundamentales de las personas estén cubiertas como son sus necesidades sanitarias, nutricionales, sociales y culturales. La salud debe ser entendida en una doble dimensión: como producto de los determinantes biológicos, económicos, sociales, políticos, culturales y ambientales; y, a la vez, como productor de condiciones que permiten el desarrollo integral a nivel individual y colectivo.

Reglamento para la aprobación, monitoreo, seguimiento, evaluación de los proyectos de investigación

Art. 1.- El Ministerio de Salud Pública, a través de la Dirección del Proceso de Ciencia y Tecnología, aprobará los protocolos, proyectos y/o programas de investigación en salud cuyos objetivos y fines se desarrollen dentro de las áreas de investigación biomédica (estudios clínicos controlados), predictiva, preventiva y curativo.

## **Capítulo III: Metodología**

### **3.1 Localización**

Este estudio se realizó en el Hospital de Especialidades “Dr. Teodoro Maldonado Carbo”. Dicho hospital se inauguró el 7 de octubre de 1970 durante la presidencia del Dr. José María Velasco Ibarra. Se creó como parte de un proyecto político que buscaba el beneficio de todos los ecuatorianos afiliados al instituto ecuatoriano de seguridad social (IEES). Desde el momento en el que fue inaugurado, comenzó a marcar la pauta para mejorar la atención médica tanto en la ciudad como en la región. A lo largo de los años este hospital ha demostrado estar a la vanguardia médica internacional, ya que siempre se ha caracterizado por incorporar a sus servicios, el uso de nuevas especialidades médicas así como nuevas tecnologías que permitan elevar la práctica médica en nuestro país.

### **3.2 Diseño**

El presente estudio es de tipo observacional puesto que las variables no serán manipuladas en lo absoluto. Según el número de mediciones es transversal puesto que solo se realizará una sola medición a lo largo del tiempo. En virtud de la fuente de recolección de datos se cataloga un estudio retrolectivo ya que los datos se tomarán de forma indirecta en base a las historias clínica de los pacientes. Según el número de grupos en los que se divide se clasifica como descriptivo ya que se centra en un solo grupo. De acuerdo al tipo de variables que se van a estudiar, este estudio se cataloga como cuantitativo. Finalmente, según el tratamiento estadístico que se va a realizar se encasilla como correlacional.

### **3.3 Población y Muestra**

#### **3.3.1 Población**

La población de estudio fue el total de pacientes que sufren de enfermedad arterial coronaria, que fueron ingresados en el área de Cardiología del Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo, sometidos a una angiografía coronaria en el año 2018.

#### **3.3.2 Muestra**

La muestra se obtuvo en función de los criterios de inclusión y exclusión.

#### **3.3.3 Criterios de Inclusión**

- Pacientes a los que se les haya realizado una biometría hemática completa dentro de las 48 horas previas a la angiografía
- Pacientes mayores de 30 años

#### **3.3.4 Criterios de exclusión**

- Infección bacteriana, viral, parasitaria, o micológica en los últimos 30 días previos a la angiografía
- Fiebre en el momento de la toma de muestras
- Enfermedad valvular cardíaca severa
- Enfermedades inflamatorias agudas o crónicas
- Enfermedades hematológicas
- Enfermedad renal crónica en estadio terminal
- Enfermedad hepática crónica en estadio terminal
- Enfermedad tiroidea
- Pacientes inmunocomprometidos
- Enfermedades autoinmunes

- Consumo de glucocorticoides
- Malignidad
- Historial previo de intervención coronaria percutánea o cirugía de bypass coronario

### 3.4 Operacionalización de variables

- Variables independientes: Score de Gensini, severidad de EAC.
- Variables dependientes: NLR, MLR, PLR, VMP, MPVLR.
- Variables intervinientes: Género, edad, número de vasos afectados, estancia hospitalaria, tabaquismo, tipo de EAC, diabetes mellitus, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, muerte intrahospitalaria, medicamentos, leucocitos, monocitos, linfocitos, neutrófilos, plaquetas, troponina T, glicemia, urea, creatinina, ácido úrico, triglicéridos, colesterol total, creatina quinasa- MB.

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Nivel/Me dición	Tipo de variable	Estadística
Género	Conjunto de seres que tienen uno o varios caracteres comunes.	Conjunto de seres que tienen uno o varios caracteres comunes que padecen EAC	-Masculino -Femenino	Historia Clínica	Cualitativa nominal	-Frecuencia -Porcentaje -Test Binomial para una muestra

Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Tiempo que ha vivido una persona que padece EAC	Número de años	Historia Clínica	Cuantitativa continua	-Estadística descriptiva -Prueba de Kolmogorov -Smirnov
Enfermedad arterial coronaria	Estenosis coronaria focal documentada de 50% o más de diámetro	Estenosis coronaria focal documentada de 50% o más de diámetro	-Si -No	Reporte Angiográfico	Cualitativa nominal	-Frecuencia -Estadística descriptiva
Score de Gensini	Puntuación que representa la severidad de EAC de un paciente luego de una angiografía, tomando en cuenta el porcentaje de estenosis de la(s) placa(s)	Puntuación que representa la severidad de EAC de un paciente luego de una angiografía, tomando en cuenta el porcentaje de estenosis de la(s) placa(s) aterosclerótica(s) y la	Score de Gensini -Estenosis Leve (1-29) -Estenosis Moderada (30-59) -Estenosis Severa(>59)	Reporte angiográfico	Cuantitativa discreta	-Estadística descriptiva -Prueba de Kolmogorov -Smirnov -Prueba de Correlación rho de Spearman

	aterosclerótica(s) y la localización de la(s) misma(s)	localización de la(s) misma(s)				
Severidad de la enfermedad arterial coronaria	Medida en el cual el porcentaje de estenosis interactúa con la localización de la estenosis para indicar la gravedad de la enfermedad arterial coronaria	Medida en el cual el porcentaje de estenosis interactúa con la localización de la estenosis para indicar la gravedad de la EAC.	-Leve (1-29) -Moderada (30-59) -Severa (>59)	Reporte angiográfico	Cualitativa Ordinal	-Frecuencia -Prueba chi cuadrado para una muestra -Prueba Kruskal-Wallis -Curva ROC
Cociente Neutrófilo/Linfocito (NLR)	Marcador inflamatorio que se obtiene al dividir el valor absoluto de Neutrófilos	Marcador inflamatorio que se obtiene al dividir el valor absoluto de Neutrófilos	-División entre Número absoluto de Neutrófilos/ Número absoluto	Laboratorio: Biometría hemática completa	Cuantitativa continua	-Estadística descriptiva -Prueba de Kolmogorov -Smirnov -U de Mann-Whitney

	para el de linfocitos	para el de linfocitos en pacientes con EAC.	de Linfocitos			-Prueba de Kruskal-Wallis -Prueba de Correlación rho de Spearman -Curva ROC -Prueba de Delong
Cociente Monocito/Linfocito (MLR)	Marcador inflamatorio que se obtiene al dividir el valor absoluto de Monocitos para el de linfocitos	Marcador inflamatorio que se obtiene al dividir el valor absoluto de Monocitos para el de linfocitos en pacientes con EAC	-División entre Número absoluto de Monocitos/ Número absoluto de Linfocitos	Laboratorio: Biometría hemática completa	Cuantitativa continua	-Estadística descriptiva -Prueba de Kolmogorov -Smirnov -U de Mann-Whitney -Prueba de Kruskal-Wallis - Prueba de Correlación rho de Spearman -Curva ROC -Prueba de Delong

Cociente Plaqueta/Linfocito (PLR)	Marcador inflamatorio que se obtiene al dividir el valor absoluto de Plaquetas para el de linfocitos	Marcador inflamatorio que se obtiene al dividir el valor absoluto de Plaquetas para el de linfocitos en pacientes con EAC	-División entre Número absoluto de Plaquetas/ Número absoluto de Linfocitos	Laboratorio: Biometría hemática completa	Cuantitativa continua	-Estadística descriptiva -Prueba de Kolmogorov -Smirnov -U de Mann-Whitney -Prueba de Kruskal-Wallis Prueba de Correlación rho de Spearman - Curva ROC -Prueba de Delong
Volumen medio Plaquetario (VMP)	Parámetro que mide el tamaño promedio de las plaquetas.	Parámetro que mide el tamaño promedio de las plaquetas en pacientes con EAC	-Fentolitros (fl)	Laboratorio: Biometría hemática completa	Cuantitativa continua	-Estadística descriptiva -Prueba de Kolmogorov -Smirnov -T de student -ANOVA de una vía -Prueba de Correlación

						rho de Spearman
Cociente Volumen medio plaquetario/Linfocito (MPVLR)	Marcador inflamatorio que se obtiene al dividir el VMP para el valor absoluto de linfocitos	Marcador inflamatorio que se obtiene al dividir el VMP para el valor absoluto de linfocitos en pacientes con EAC	-División entre VMP/ Número absoluto de Linfocitos	Laboratorio: Biometría hemática completa	Cuantitativa continua	-Estadística descriptiva -Prueba de Kolmogorov -Prueba de Correlación rho de Spearman -Curva ROC -Prueba de Delong
Número de vasos afectados	Cantidad de vasos coronarios con enfermedad ateromatosa (>50%)	Cantidad de vasos coronarios con enfermedad ateromatosa (>50%) en pacientes del Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo	1 vaso 2 vasos 3 vasos	Reporte angiográfico	- Cuantitativa discreta	-Estadística descriptiva -Prueba de Kolmogorov -Smirnov
Estancia hospitalaria	Número de días en los que el paciente	Número de días en los que el permanece	Número de días	Historia Clínica	Cuantitativa discreta	-Estadística descriptiva

	permanece en el Hospital, desde el día de ingreso hasta el día de alta	en el Hospital debido a alguna manifestación de EAC, desde el día de ingreso hasta el día de alta por				-Prueba de Kolmogorov -Smirnov
Tabaquismo	Antecedentes de haber fumado regularmente hasta hace un año, o uso de cigarrillos actualmente	Antecedentes de haber fumado regularmente hasta hace un año, o uso de cigarrillos actualmente en pacientes con EAC	-SI -No	Historia clínica	Cualitativa nominal	-Frecuencia -Test binomial para una muestra -Prueba U de Mann-Whitney
Tipo de EAC	Tipo de EAC según las manifestaciones clínicas	Tipo de EAC según las manifestaciones clínicas en pacientes del Hospital Teodoro	-Angina estable: Dolor anginoso típico que calma con reposo	Historia clínica	Cualitativa Nominal	-Frecuencia -Prueba de chi cuadrado para una muestra

		Maldonado Carbo	-Angina inestable: dolor anginoso típico que no calma con el reposo NSTEMI: Infarto con datos de angina inestable + elevación de enzimas cardiacas (troponinas , CK-MB) -STEMI: Datos de infarto con elevación del segmento ST (>2mV)			-Prueba de Kruskal-Wallis
Diabetes Mellitus	Concentraciones elevadas de Glucosa	Concentraciones elevadas de Glucosa sérica de	-Si -No	Historia clínica	Cualitativa Nominal	-Frecuencia -Test Binomial

	sérica de forma persistente , por lo general superiores o iguales a 126 mg/dl.	forma persistente , por lo general superiores o iguales a 126 mg/dl en pacientes con EAC.				para una muestra -Prueba U de Mann-Whitney
Hipertensión Arterial	Presión Arterial elevada de forma crónica y persistente con un valor igual o mayor a 130/80 mmHg en al menos dos tomas	Presión Arterial elevada de forma crónica y persistente con un valor igual o mayor a 130/80 mmHg en al menos dos tomas en pacientes con EAC.	-Si -No	Historia clínica	Cualitativa Nominal	-Frecuencia -Test Binomial para una muestra -Prueba U de Mann-Whitney
Insuficiencia Cardíaca	Incapacidad del corazón para bombear sangre de	Incapacidad del corazón para bombear sangre de	-Si -No	Historia clínica	Cualitativa Nominal	-Frecuencia -Test binomial para una muestra

	manera eficiente	manera eficiente en pacientes con EAC				-Prueba U de Mann-Whitney
Muerte intrahospitalaria	Deceso dentro de su estancia hospitalaria.	Deceso dentro de su estancia hospitalaria atribuidas a la EAC	-Vivo -Muerto	Historia clínica	Cualitativa Nominal	-Frecuencia -Test binomial para una muestra -Prueba U de Mann-Whitney
Medicamentos	Consumo de medicamentos	Consumo de medicamentos por paciente con EAC	-Aspirina - Clopidogrel - Antagonista del receptor de angiotensina II (ARA) - Bloqueador de los canales de calcio (CCB)	Historia clínica	Cualitativa Nominal	-Frecuencia -Test binomial para una muestra -Prueba U de Mann-Whitney

			- Beta bloquetane s (BB) -Diuréticos -Estatinas - Antidiabéti cos Orales			
Leucocit os	Número de Leucocitos en sangre	Número de Leucocitos en sangre de pacientes con EAC	$X 10^3/mm^3$	Laborator io	Cuantitati va continua	-Estadística descriptiva -Prueba de Kolmogorov -Smirnov
Monocit os	Número de Monocitos en sangre	Número de Monocitos en sangre de pacientes con EAC	$X 10^3/mm^3$	Laborator io	Cuantitati va continua	-Estadística descriptiva -Prueba de Kolmogorov -Smirnov
Linfocito s	Número de Linfocitos en sangre	Número de Linfocitos en sangre de pacientes con EAC	$X 10^3/mm^3$	Laborator io	Cuantitati va continua	-Estadística descriptiva -Prueba de Kolmogorov -Smirnov
Neutrófil os	Número de Neutrófilos en sangre	Número de Neutrófilos en sangre de pacientes con EAC	$X 10^3/mm^3$	Laborator io	Cuantitati va continua	-Estadística descriptiva -Prueba de Kolmogorov -Smirnov

Plaquetas	Número de Plaquetas en sangre	Número de Plaquetas en sangre de pacientes con EAC	/uL	Laboratorio	Cuantitativa continua	-Estadística descriptiva -Prueba de Kolmogorov -Smirnov
Troponina T	Valor de Troponina T en sangre	Valor de Troponina T en sangre de pacientes con EAC	ng/L	Laboratorio	Cuantitativa continua	-Estadística descriptiva -Prueba de Kolmogorov -Smirnov
Glicemia	Valor de glucosa en sangre	Valor de glucosa en sangre de pacientes con EAC	mg/dl	Laboratorio	Cuantitativa continua	-Estadística descriptiva -Prueba de Kolmogorov -Smirnov
Urea	Valor de urea en sangre	Valor de urea en sangre de pacientes con EAC	mg/dl	Laboratorio	Cuantitativa continua	-Estadística descriptiva -Prueba de Kolmogorov -Smirnov
Creatinina	Valor de creatinina en sangre	Valor de creatinina en sangre de pacientes con EAC	mg/dl	Laboratorio	Cuantitativa continua	-Estadística descriptiva -Prueba de Kolmogorov -Smirnov
Ácido úrico	Valor de ácido úrico en sangre	Valor de ácido úrico en sangre de	mg/dl	Laboratorio	Cuantitativa continua	-Estadística descriptiva

		pacientes con EAC				-Prueba de Kolmogorov -Smirnov
Triglicéridos	Valor de triglicéridos en sangre	Valor de triglicéridos en sangre de pacientes con EAC	mg/dl	Laboratorio	Cuantitativa continua	-Estadística descriptiva -Prueba de Kolmogorov -Smirnov
Colesterol Total	Valor de colesterol en sangre	Valor de colesterol en sangre de pacientes con EAC	mg/dl	Laboratorio	Cuantitativa continua	-Estadística descriptiva -Prueba de Kolmogorov -Smirnov
Creatina quinasa-MB (CK-MB)	Valor de CKMB en sangre	Valor de CKMB en sangre de pacientes con EAC	U/L	Laboratorio	Cuantitativa continua	-Estadística descriptiva -Prueba de Kolmogorov -Smirnov

### 3.5 Descripción de Fuentes de información y Herramientas de recolección de datos

#### 3.5.1 Fuentes de información

Las fuentes de información que se utilizaron para el desarrollo y conocimiento del problema fueron fuentes secundarias como libros y artículos de revistas médicas. Por otro lado las fuentes que se utilizaron para la recolección de datos fueron de tipo secundarias, puesto que la información se

obtuvo de forma indirecta mediante el uso de ciertas herramientas de recolección de datos.

### **3.5.2 Herramientas de recolección de datos**

Las herramientas que se utilizaron para la recolección de datos fueron 3: la historia clínica de los pacientes incluidos en la muestra, los resultados de laboratorio de dichos pacientes, y el reporte angiográfico de los mismos.

#### **3.5.2.1 Historia clínica de los pacientes**

La información sobre las variables de interés fueron obtenidas mediante una evaluación exhaustiva de las historias clínicas que a su vez fueron tomadas la base de datos AS400 del Hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo”. Las variables obtenidas fueron:

- Género
- Edad
- Estancia hospitalaria
- Tabaquismo
- Hipertensión arterial
- Insuficiencia Cardíaca
- Tipo de Enfermedad arterial coronaria
- Diabetes Mellitus
- Medicaciones: Aspirina, Clopidogrel, Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina/Antagonistas del receptor de angiotensina II, Antagonistas de los canales de calcio, B-bloqueantes, Diuréticos, Estatinas, Antidiabéticos orales etc.)

### **3.5.2.2 Resultados de Laboratorio**

Los resultados de los exámenes de laboratorio fueron tomados de igual forma de la base de datos AS400 del Hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo”. Las variables obtenidas fueron:

- Leucocitos
- Neutrófilos
- Linfocitos
- Plaquetas
- Monocitos
- Volumen medio plaquetario
- NLR
- MLR
- PLR
- Glicemia
- Colesterol total
- Triglicéridos
- Troponinas Cardiacas
- Creatinina
- Urea
- Ácido úrico
- CKMB

### **3.5.2.3 Reporte Angiográfico**

El reporte angiográfico se obtuvo mediante la base de datos AS400 del Hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo”. Dicha angiografía fue realizada por un especialista en cardiología intervencionista. El grado de severidad de la EAC se estimó mediante el score de Gensini.

### **3.6 Procedimientos de la investigación**

La presente investigación utilizó la base de datos AS400 del Hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” para buscar pacientes mayores de 30 años que hayan sido diagnosticados con Angina de pecho (CIE-10: I20), e Infarto de Miocardio (CIE-10: I21). Luego se revisó el reporte angiográfico para comprobar que se trate de una EAC.

Luego de haber accedido al sistema, se procedió a revisar la historia clínica para documentar y tabular todas las variables pertinentes a la investigación. De igual forma se revisaron los exámenes de laboratorio para recolectar los valores correspondientes para cada una de las variables necesarias. Cabe recalcar que se recogieron los datos de la última biometría hemática completa con un tiempo no mayor a 48 horas previas a la angiografía. Una vez obtenidos los valores de laboratorio, se realizaron los cálculos correspondientes para determinar los cocientes Neutrófilo/Linfocito, Monocito/Linfocito, y Plaqueta/Linfocito. De igual forma, se utilizó el reporte angiográfico de los pacientes para tomar los valores del score de Gensini.

La tabulación de los datos se realizó mediante el programa Microsoft Office Excel, 2016. Una vez terminada la tabulación de los datos, se procedió a migrar los datos al programa SPSS 23.0 para realizar procesos de estadística descriptiva e inferencial, de los cuales se obtendrán tablas de frecuencia y porcentajes para las variables.

Para analizar si las variables nominales de 2 categorías tienen la misma proporción se utilizó la prueba binomial para una muestra. En cambio si las variables tenían más de dos categorías se utilizó la prueba de chi cuadrado para una muestra. Para determinar si la media de los diferentes índices hematológicos variaba según las diversas variables cualitativas se utilizó la

prueba U de Mann Whitney si las variables cualitativas tenían solo dos categorías, y la prueba de Kruskal-Wallis si la variable tenía más de dos categorías. Por otro lado, para variables cuantitativas se utilizó la prueba de correlación de Spearman ya que las variables no seguían una distribución normal. Mediante estas pruebas estadísticas se logró establecer tanto la dirección como la fuerza de correlación entre las variables. Se realizó una curva ROC (Receiver operating characteristic, por sus siglas en inglés) con los IH que mostraron correlacionarse con la severidad de la EAC para determinar los puntos de corte que tuvieron la mayor sensibilidad y especificidad para predecir una EAC severa. Finalmente se utilizó el programa estadístico R para realizar la prueba de Delong y demostrar si existía diferencias entre las curvas ROC de los diversos índices hematológicos.

### **3.7 Aspectos Éticos y Legales**

El consejo académico de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo aprobó la realización del presente estudio. Al tratarse de un estudio retrospectivo, no se necesitó recabar información de fuentes primarias como una entrevista con los pacientes, por lo cual no se requirió de consentimiento informado. De igual al ser un estudio observacional no se presentaron conflictos éticos para su elaboración. Una vez aprobada, se solicitó a la Coordinación general de investigación del Hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” la autorización para acceder a la base de datos de los pacientes sometidos a Angiografía en el año 2018. Con el fin de proteger la identidad, y privacidad de los pacientes se utilizaron códigos alfa numéricos para proteger sus datos personales.

El desarrollo de la presente investigación se rige según los estatutos establecidos por la Constitución de la República del Ecuador y el Reglamento para la aprobación, monitoreo, y evaluación de los proyectos de investigación.

### **3.8 Recursos y Presupuesto de la investigación**

#### **3.8.1 Humanos**

- Estudiante investigador: Hans Mautong
- Tutor: Dr. Carlos Farhat
- Cotutor: Msc. Geovanny Alvarado

#### **3.8.2 Materiales**

- Plumas: \$ 1.00
- Corrector: \$ 2.00
- Copias: \$40.00
- Computadora: \$500.00
- Programa Microsoft Office Word 2016: \$25.00
- Programa Microsoft Office Excel 2016: \$25.00
- Programa Zotero: \$0.00
- Programa SPSS 23.0: \$100.00
- Base de datos: \$0.00
- Servicio de Internet: \$ 210.00
- Transporte: \$ 60.00
- Impresión y empastado: \$ 80.00

Presupuesto Total: \$1043.00

## Capítulo IV: Análisis y Discusión de los resultados

### 4.1 Análisis de los resultados

De los 137 pacientes potencialmente elegibles, se excluyeron un total de 41 pacientes (29.93%) por cumplir con los criterios de exclusión. Un total de 96 pacientes (70.07%) fueron incluidos para someterse al análisis estadístico. El gráfico 1. muestra la determinación de la población de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión. De los 41 pacientes excluidos el 2.43% (n=1) tenían inmunosupresión por VIH, el 4.87% (n=2) tenían una enfermedad valvular cardiaca severa, el 7.31% (n=3) tenían algún tipo de malignidad, el 9,75% (n=4) tenían una infección viral, el 9.75% (n=4) tenían una infección bacteriana, el 12,19% (n=5) tenían hipotiroidismo, 12,19% (n=5) tenían un antecedente de bypass coronario, el 17,07% (n=7) tenían Enfermedad renal crónica en estadio terminal, y el 24.39% (n=10) tenían uno o más stents coronarios.

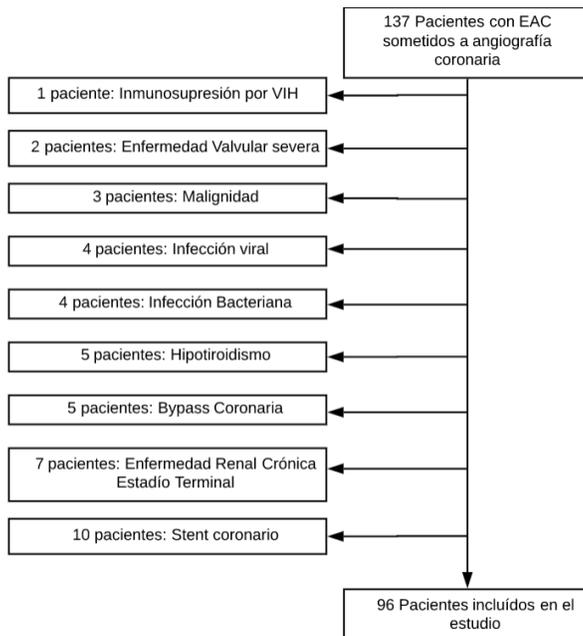


Gráfico 1. Población sometida a criterios de inclusión y exclusión.

Las características demográficas y clínicas de la población se exponen en la Tabla 1. No existieron datos perdidos. Según la distribución del género, los datos recogidos fueron mayoritariamente de pacientes de género masculino 81.8% (n=77), mientras que el género femenino solo representó el 18.2% (n=19). El test binominal arrojó un valor de  $P < 0.05$  lo que indica que las proporciones son distintas para cada uno de los grupos de esta variable.

De acuerdo a la variable severidad de EAC, el 28.1% (n=27) padecía de una EAC leve (de acuerdo a la clasificación basada en el score de Gensini), mientras que el 44.8% (n=43) padecía de una EAC moderada, y el 27.1% (n=26) tenía una EAC severa. El test de chi-cuadrado arrojó un valor de  $P > 0.05$  lo que indica que las proporciones son iguales entre los grupos de esta variable.

Con respecto a la mortalidad intrahospitalaria, el 93.8% (n=90) de los pacientes vivieron, mientras que el 6.3% (n=6) murieron dentro del hospital. El test binominal arrojó un valor de  $P < 0.05$  lo que indica que las proporciones son distintas para cada uno de los grupos de esta variable.

Según las comorbilidades como diabetes mellitus, el 41.7% (n=40) de los pacientes la padecía, mientras que el 58.3% (n=56) estaba libre de la misma. El test binominal arrojó un valor de  $P > 0.05$  lo que indica que las proporciones son iguales para cada uno de los grupos de esta variable.

El porcentaje de pacientes hipertensos ascendían hasta un 80.2% (n=77), mientras que los no hipertensos representan un 19.8% (n=19). El test binominal arrojó un valor de  $P < 0.05$  lo que indica que las proporciones son distintas para cada uno de los grupos de esta variable.

Los pacientes que consumían tabaco representan el 24% (n=23), mientras los que no consumían representaron un 76% (n=73). El test binominal arrojó un valor de  $P < 0.05$  lo que indica que las proporciones son distintas para cada uno de los grupos de esta variable.

La insuficiencia cardiaca estaba presente en un 5.2% de los pacientes (n=5), y ausente en un 94.8 (n=91). El test binominal arrojó un valor de  $P < 0.05$  lo que indica que las proporciones son distintas para cada uno de los grupos de esta variable.

Finalmente, de acuerdo al tipo de EAC, el 35,4% de los pacientes (n=34) padecía de angina estable, el 14,6% (n=14) de angina inestable, el 9.4% (n=9) de NSTEMI, y el 40,6% (n=39) de STEMI. El test de chi-cuadrado arrojó un valor de  $P < 0.05$  lo que indica que las proporciones son diferentes entre los grupos de esta variable.

<b>Características</b>	<b>N (96)</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Valor P</b>
<b>Género</b>			
Masculino	77	81,8%	0.0001
Femenino	19	18,2%	
<b>Severidad de EAC</b>			
Leve	27	28,1%	0.58
Moderada	43	44,8%	
Severa	26	27,1%	
<b>Muerte intrahospitalaria</b>			
Vivo	90	93,8%	0.0001
Muerto	6	6,3%	
<b>Diabetes Mellitus</b>			
Si	40	41,7%	0.126
No	56	58,3%	
<b>Hipertensión</b>			
Si	77	80,2%	0.0001
No	19	19,8%	
<b>Tabaquismo</b>			

Si	23	24,0%	0.0001
No	73	76,0%	
<b>Insuficiencia Cardiaca</b>			
Si	5	5,2%	0.0001
No	91	94,8%	
<b>Tipo de EAC</b>			
Angina estable	34	35,4%	0.0001
Angina inestable	14	14,6%	
NSTEMI	9	9,4%	
STEMI	39	40,6%	

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la población.

En la Tabla 2. se exponen los medicamentos tomados por los pacientes previo a su hospitalización. Se pueden observar los porcentajes de uso de cada clase de fármacos que usualmente se usan en pacientes cardíacas. Se aplicó un test binomial y se determinó un valor  $P < 0.05$  en todas ellas. Por tal razón se determinó que las proporciones son diferentes entre los grupos de cada variable.

Medicamentos	N (96)	Porcentaje	Valor P
<b>Aspirina</b>			
NO	80	83,3%	0.0001
SI	16	16,7%	
<b>Clopidogrel</b>			
NO	83	86,5%	0.0001
SI	13	13,5%	
<b>Antagonista del receptor de angiotensina II</b>			
NO	37	38,5%	0.032
SI	59	61,5%	
<b>Bloqueador de los canales de calcio</b>			
NO	86	89,6%	0.0001
SI	10	10,4%	
<b>Beta bloqueante</b>			
NO	71	74,0%	0.0001
SI	25	26,0%	
<b>Diuréticos</b>			

NO	89	92,7%	0.0001
SI	7	7,3%	
<b>Estatinas</b>			
NO	81	84,4%	0.0001
SI	15	15,6%	
<b>Antidiabéticos Orales</b>			
NO	70	72,9%	0.0001
SI	26	27,1%	

Tabla 2. Frecuencia de uso de medicamentos según su grupo farmacológico.

La tabla 3. muestra la estadística descriptiva de variables cuantitativas como edad y estancia hospitalaria, además de las variables angiográficas, y de laboratorio. Para cada variable cuantitativa se determinó la media, mediana, desviación estándar y el valor P para la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Dicha prueba estadística se usó para determinar si los datos siguen una distribución normal o no. La distribución de los datos fue normal ( $p>0.05$ ) para las variables edad, VMP, linfocitos, ácido úrico y colesterol total. Por otro lado el resto de variables cuantitativas mostraron una distribución anormal de sus datos ( $p<0.05$ ).

VARIABLES	N	Media	Mediana	Desviación estándar	Valor P
EDAD	96	64.42	65.00	10.493	0.137
ESTANCIA HOSPITALARIA	96	8.01	5.50	6.908	0.0001
NÚMERO DE VASOS AFECTOS	96	2.04	2.00	.870	0.0001
SCORE DE GENSINI	96	43.85	40.00	25.888	0.046
LEUCOCITOS	96	9.5499	8.62	3.45479	0.0001
VMP	96	10.3031	10.30	1.04199	0.2
MONOCITOS	96	.7693	.71	.33451	0.006
LINFOCITOS	96	1.9647	1.90	.75163	0.2

NEUTRÓFILOS	96	6.5599	5.77	3.37075	0.0001
PLAQUETAS	96	244.615	236.50	65.9771	0.07
NLR	96	3.9265	3.16	2.68605	0.0001
MLR	96	.4399	.35	.24660	0.0001
PLR	96	142.5415	128.37	70.71450	0.0001
MPVLR	96	6.0518	5.47	2.57071	0.001
TROPONINA T	96	1282.9420	61.02	2441.55618	0.0001
GLICEMIA	96	148.342	128.50	69.0600	0.0001
UREA	96	42.104	36.85	20.9559	0.0001
CREATININA	96	1.1010	1.03	.40999	0.0001
ACIDO ÚRICO	85	5.855	5.80	1.5225	0.2
TRIGLICERIDOS	88	175.358	149.50	156.8120	0.0001
COLESTEROL TOTAL	88	163.2944	156.50	53.14610	0.157
CKMB	88	68.814	21.25	155.3049	0.0001

Tabla 3. Características angiográficas y de laboratorio.

Para el análisis de los valores de los índices hematológicos (NLR, MLR, PLR, VMP) de los pacientes estudiados se obtuvieron la media con su desviación estándar y además se agruparon los valores en cuartiles como se observa en la Tabla 4. La media del NLR fue de 3.926 (DE 2.686), con un valor mínimo de 1.05, y máximo de 13.56. El primer cuartil se ubicó entre 1.05 y 2.01; el segundo cuartil entre 2.02 y 3.16; el tercer cuartil entre 3.17 y 5.18; y el cuarto cuartil entre 5.19 y 13.56.

La media del MLR fue de 0.439 (DE 0.246), con un valor mínimo de 0.07, y máximo de 1.43 El primer cuartil se ubicó entre 0.07 y 0.27; el segundo cuartil entre 0.28 y 0.35; el tercer cuartil entre 0.36 y 0.53; y el cuarto cuartil entre 0.54 y 1.43.

La media del PLR fue de 142.541 (DE 70.714), con un valor mínimo de 48.11, y máximo de 479.01. El primer cuartil se ubicó entre 48.11 y 97.07; el segundo cuartil entre 97.08 y 128.37; el tercer cuartil entre 128.38 y 171.81; y el cuarto cuartil entre 171.82 y 479.01.

La media del VMP fue de 10.303 (DE 1.041), un valor mínimo de 5.90, y máximo de 13.00. El primer cuartil se ubicó entre 5.90 y 9.70; el segundo cuartil entre 9.71 y 10.30; el tercer cuartil entre 10.31 y 11.00; y el cuarto cuartil entre 11.01 y 13.00.

	Media	Mediana	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75	Percentil 100
NLR	3.93	3.17	2.69	1.05	13.56	2.01	3.16	5.18	13.55
MLR	0.44	0.36	0.25	0.07	1.43	0.27	0.35	0.53	1.43
PLR	142.54	128.37	70.71	48.11	479.01	97.07	128.37	171.81	479.01
VMP	10.30	10.30	1.04	5.90	13.00	9.70	10.30	11.00	13.00

Tabla 4. Estadística descriptiva de los índices hematológicos.

Para el análisis de la severidad de EAC se obtuvo la media del score de Gensini junto con su desviación estándar y de igual manera se agruparon los valores por cuartiles como lo muestra la Tabla 5. La media del score de Gensini fue de 43.85 con una desviación estándar de +/- 25.888, un valor mínimo de 2, y máximo de 112. El primer cuartil se ubicó entre 2 y 26.5; el segundo cuartil entre 26.6 y 40; el tercer cuartil entre 41 y 60; y el cuarto cuartil entre 60 y 112.

	Media	Mediana	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75	Percentil 100
	Score de Gensini	43.85	40.00	25.88	2	112	26.50	40.00	60.00

Tabla 5. Estadística descriptiva del score de Gensini.

La tabla 6. presenta la comparación de las medianas de NLR, MLR Y PLR según las categorías de las variables cualitativas. Debido a que estos índices hematológicos no siguen una distribución normal se utilizaron las pruebas no paramétricas como la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes en el caso de variables con 2 categorías y la prueba Kruskal-Wallis para muestras independientes (o también llamada ANOVA de un factor) en el caso de variables con más de dos categorías. Ambas pruebas permiten determinar si diferencias entre las medianas de los diferentes índices según cada categoría de las variables cualitativas. En la tabla 6. se muestra el valor P de dichas pruebas. No existió una diferencia estadísticamente significativa entre las medianas de los pacientes de género masculino y las de género femenino. De igual no existe diferencia entre la mediana de los pacientes vivos comparada con la de los que murieron dentro del hospital. La diferencia de medianas de los índices no es estadísticamente significativa entre los fumadores y los no fumadores. En el caso de las comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión, e insuficiencia cardiaca no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre las medianas de los pacientes que las padecen como en los que no las padecen. Las medianas del PLR no muestran una diferencia significativa para cada uno de los tipos de EAC, sin embargo si se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre las

medianas del NLR ( $p= 0.001$ ) y MLR ( $0.001$ ) según los tipos de EAC. Existe una diferencia estadísticamente significativa entre las medianas del NLR ( $0.001$ ), MLR ( $0.001$ ), y PLR ( $0.022$ ) según las categorías de severidad de EAC.

VARIABLES			NLR	Valor P	MLR	Valor P	PLR	Valor P
GÉNERO	FEMENINO	Mediana	2.99	0.297	0.32	0.099	116.94	0.252
	MASCULINO	Mediana	3.20		0.37		128.63	
MUERTE	VIVO	Mediana	3.19	0.650	0.36	0.940	128.56	0.449
INTRAHOSPITALARIA	MUERTO	Mediana	2.21		0.39		99.98	
TABACO	NO	Mediana	3.15	0.915	0.36	0.063	123.57	0.474
	SI	Mediana	3.55		0.34		135.76	
DIABETES	NO	Mediana	3.02	0.494	0.34	0.188	125.30	0.309
MELLITUS	SI	Mediana	3.25		0.37		136.84	
	HIPERTESIÓN	NO	Mediana	3.26	0.411	0.39	0.765	128.25
INSUFICIENCIA	SI	Mediana	3.04		0.36		128.49	
	NO	Mediana	3.25	0.159	0.36	0.558	128.25	0.980
CARDIACA	SI	Mediana	2.31		0.34		139.92	
TIPO EAC	ANGINA	Mediana	2.06	0.001	0.30	0.001	115.12	0.280
	ESTABLE							
	ANGINA	Mediana	2.78		0.37		134.28	
	INESTABLE							
	NSTEMI	Mediana	4.97		0.46		133.52	
	STEMI	Mediana	4.60		0.52		132.13	
SEVERIDAD	LEVE	Mediana	1.59	0.001	0.31	0.001	127.00	0.022
	MODERADA	Mediana	3.25		0.36		123.57	
	SEVERA	Mediana	5.36		0.53		161.27	

Tabla 6. Comparación de las medianas de los índices hematológicos (NLR, MLR, PLR) según las características demográficas y clínicas.

El gráfico 2 muestra la diferencia entre las medianas del NLR según el tipo de EAC. En dicho gráfico se puede apreciar que la mediana del NLR es diferente en cada subtipo de EAC. La mediana es mayor en los pacientes que sufrieron infarto de miocardio ya sea STEMI o NSTEMI en comparación con los que padecían angina (estable o inestable).

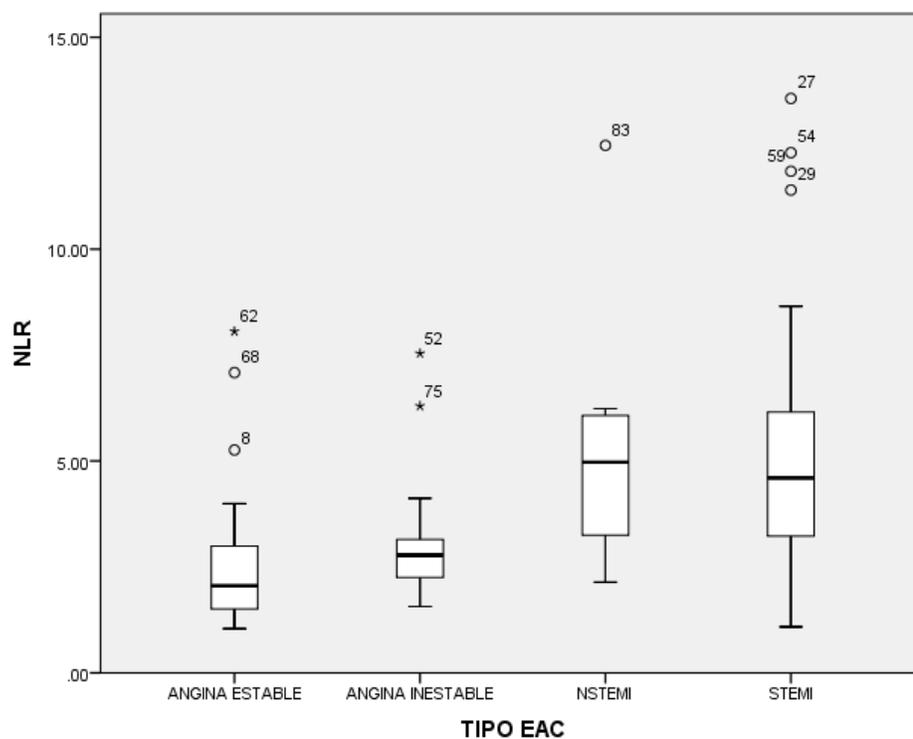


Gráfico 2. Gráfico de cajas de la mediana del NLR según cada tipo de EAC.

El gráfico 3. muestra la diferencia entre las medianas del MLR según el tipo de EAC. Dicho gráfico muestra claramente como la mediana tiende a ser mayor en los pacientes con STEMI y NSTEMI, y menor en los pacientes con angina. La tendencia que se observa con el NLR y MLR, no se observó con el VMP ni PLR.

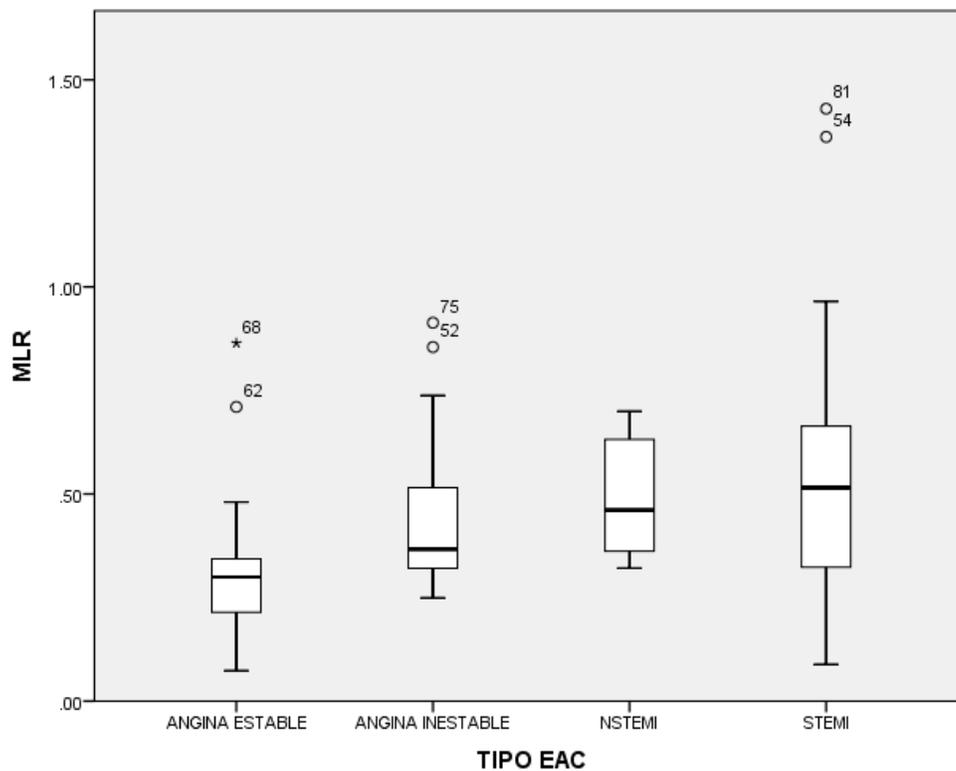


Gráfico 3. Gráfico de cajas de la mediana del NLR según cada tipo de EAC.

Se encontró una tendencia en la cual las medianas del NLR (Gráfico 4.), MLR (Gráfico 5.), y PLR (Gráfico 6.) aumentaban a medida que lo hacía la severidad de la EAC. Dicha tendencia no se pudo observar con el VMP.

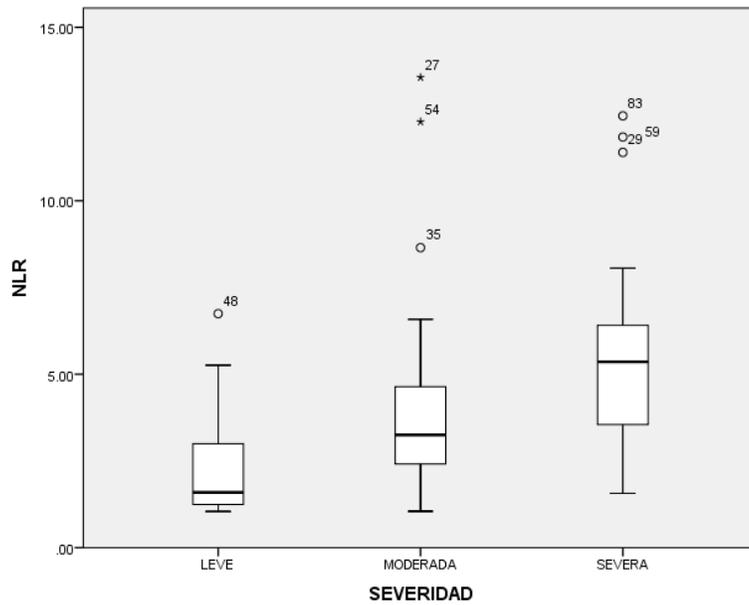


Gráfico 4. Gráfico de cajas de la mediana del NLR según la severidad de la EAC.

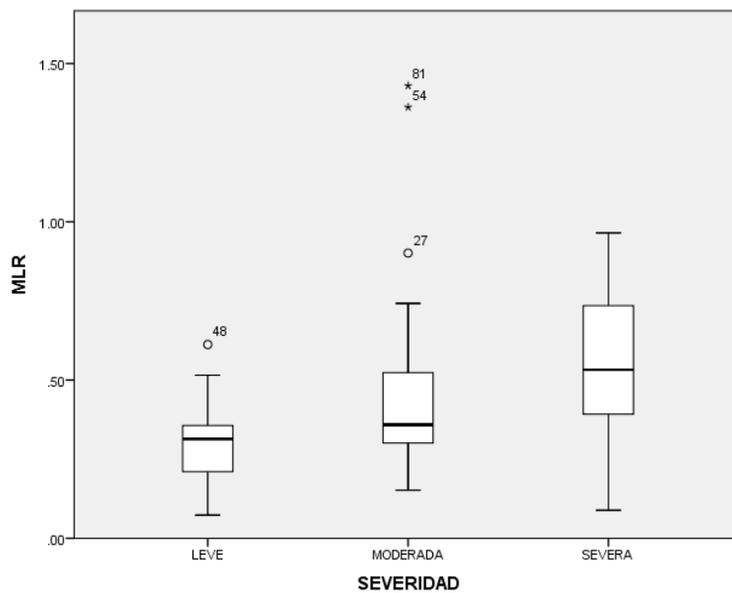


Gráfico 5. Gráfico de cajas de la mediana del MLR según la severidad de la EAC.

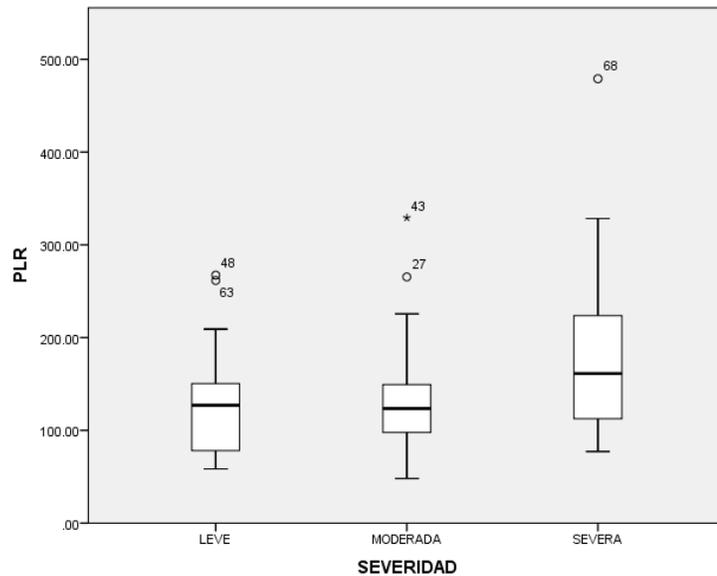


Gráfico 6. Gráfico de cajas de la mediana del PLR según la severidad de la EAC.

La tabla 7. presenta la comparación de las medias de VMP según las categorías de las variables cualitativas. Debido a que el VMP es el único índice hematológico que sigue una distribución normal se utilizó la prueba t de student para muestras independientes en el caso de variables con 2 categorías y la prueba ANOVA de una vía en el caso de variables con más de dos categorías. Ambas pruebas permiten determinar si diferencias entre las medias del VMP según cada categoría de las variables cualitativas. En la tabla 7. se muestra el valor P de dichas pruebas. No existió una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de VMP para cada una de las variables cualitativas ya que el valor P en cada análisis fue mayor a 0.05.

Variables		VMP	
		Media	Valor P
GÉNERO	FEMENINO	10.31	0.988
	MASCULINO	10.30	
MUERTE INTRAHOSPITALARIA	VIVO	10.30	0.784
	MUERTO	10.42	
TABACO	NO	10.36	0.355
	SI	10.13	
DIABETES MELLITUS	NO	10.33	0.755
	SI	10.26	
HIPERTESIÓN	NO	10.44	0.535
	SI	10.27	
INSUFICIENCIA CARDIACA	NO	10.27	0.239
	SI	10.84	
TIPO EAC	ANGINA ESTABLE	10.34	0.868
	ANGINA INESTABLE	10.11	
	NSTEMI	10.21	
	STEMI	10.37	
SEVERIDAD	LEVE	10.34	0.956
	MODERADA	10.27	
	SEVERA	10.32	

Tabla 7. Comparación de las medias del VMP según las características demográficas y clínicas.

La tabla 8. presenta la comparación de las medianas de NLR, MLR Y PLR según el consumo o no de medicamentos. Debido a que estos índices hematológicos no siguen una distribución normal se utilizaron las pruebas no paramétricas como la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes. Ambas pruebas permiten determinar si diferencias entre las medianas de los diferentes índices según el consumo o no de medicamentos. En la tabla 8. se muestra el valor P de dichas pruebas. Se encontró una

diferencia estadísticamente significativa entre las medianas del NLR según el consumo de aspirina (valor P= 0.001), clopidogrel (valor P= 0.004), y estatinas (valor P= 0.002). De igual forma dicha diferencia fue significativa con el MLR según el consumo de aspirina (valor P= 0.004), clopidogrel (valor P= 0.005), y estatinas (valor P= 0.005). Finalmente esta misma diferencia significativa se observó con el PLR según el consumo de aspirina (valor P= 0.004), clopidogrel (valor P= 0.009), y estatinas (valor P= 0.005).

		NLR	Valor P	MLR	Valor P	PLR	Valor P
		Mediana		Mediana		Mediana	
ASPIRINA	NO	3.46	0.001	0.39	0.004	131.60	0.004
	SI	1.89		0.30		97.22	
CLOPIDOGREL	NO	3.38	0.004	0.39	0.005	131.07	0.009
	SI	1.68		0.27		97.40	
ANTAGONISTA DE RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II	NO	3.26	0.326	0.35	0.418	122.36	0.364
	SI	3.01		0.36		131.07	
BLOQUEADOR DE CALCIO	NO	3.05	0.199	0.36	0.286	127.67	0.255
	SI	4.20		0.47		172.14	
BETA BLOQUEANTE	NO	3.26	0.248	0.37	0.369	130.17	0.091
	SI	2.92		0.34		102.93	
DIURÉTICOS	NO	3.20	0.342	0.36	0.894	128.63	0.512
	SI	2.31		0.46		123.57	
ESTATINAS	NO	3.38	0.002	0.39	0.005	132.13	0.005
	SI	1.89		0.27		97.40	
ANTIDIABÉTICOS ORALES	NO	3.10	0.837	0.36	0.364	127.04	0.627
	SI	3.42		0.36		143.32	

Tabla 8. Comparación de las medianas de los índices hematológicos (NLR, MLR, PLR) según el consumo de medicamentos.

Los gráficos 7, 8 y 9. Son ejemplos visuales donde se puede apreciar lo que se demostró previamente en la tabla 8. Es decir que se observa que la mediana del NLR es menor en los pacientes que tomaban aspirina antes de la angiografía (Gráfico 7.). El grafico 8. a su vez muestra que la mediana de MLR era menor en los pacientes que tomaban clopidogrel. Finalmente el grafico 9. Muestra que la mediana de PLR fue menor en los pacientes que tomaban estatinas.

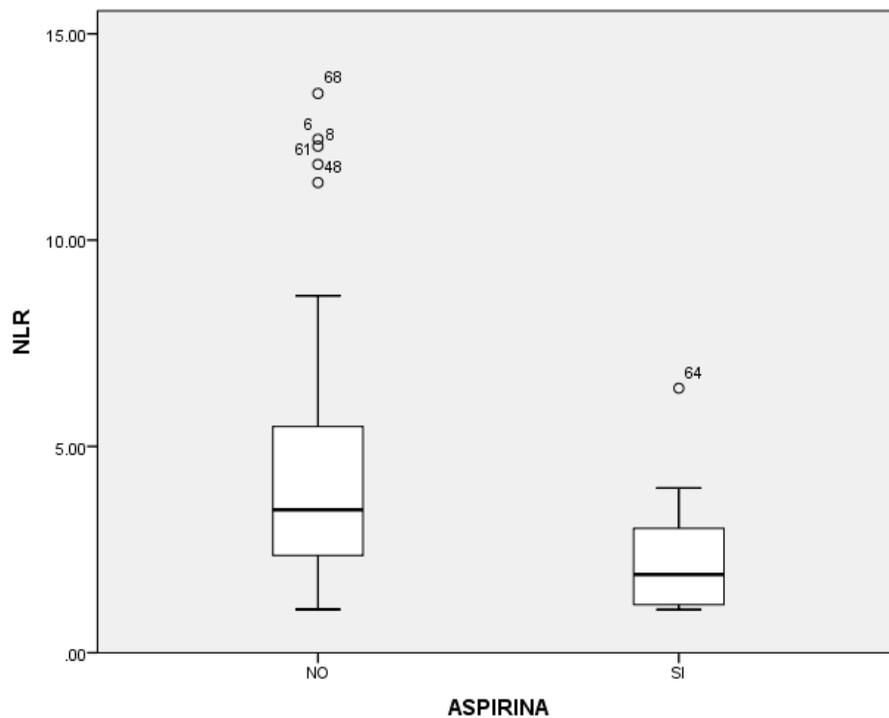


Gráfico 7. Gráfico de cajas que muestra la mediana del NLR según el uso de aspirina.

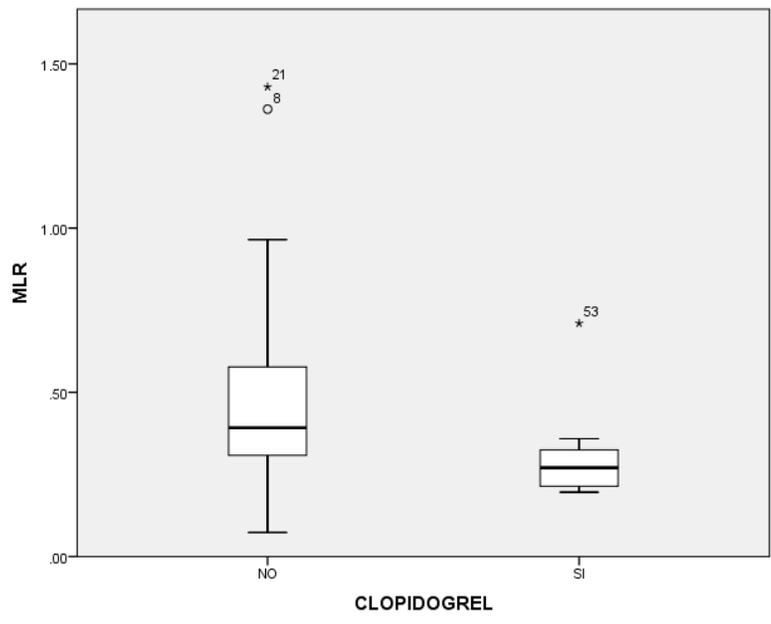


Gráfico 8. Gráfico de cajas que muestra la mediana del MLR según el uso de clopidogrel.

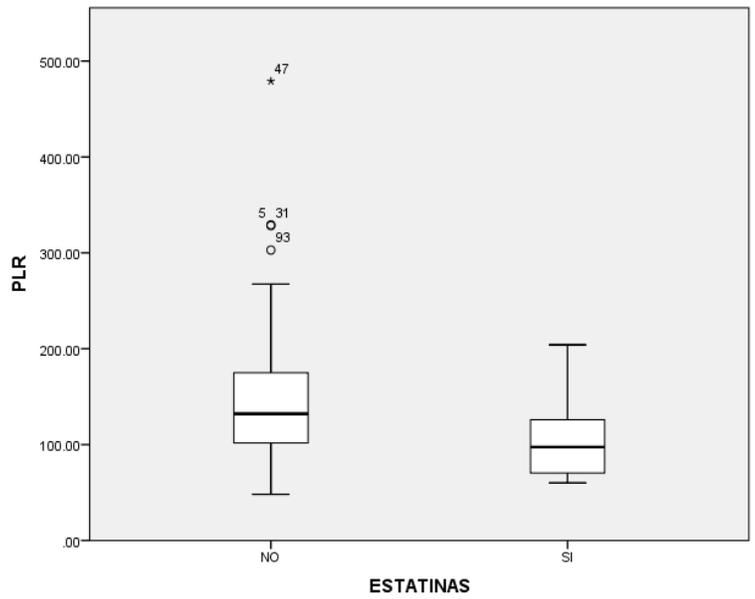


Gráfico 9. Gráfico de cajas que muestra la mediana del PLR según el uso de estatinas.

La tabla 9. presenta la comparación de las medias de VMP según el consumo o no de medicamentos. Debido a que el VMP es el único índice hematológico que sigue una distribución normal se utilizó la prueba t de student para muestras independientes. Dicha prueba permite determinar si existen diferencias entre las medias del VMP según cada categoría de las variables cualitativas. En la tabla 9. se muestra el valor P de dichas pruebas. No existió una diferencia estadísticamente significativa entre las medias de VMP según el consumo o no de medicamentos.

		VMP	Valor P
		Mean	
ASPIRINA	NO	10.28	0.648
	SI	10.41	
CLOPIDOGREL	NO	10.26	0.272
	SI	10.60	
ANTAGONISTA DE RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II	NO	10.30	0.999
	SI	10.30	
BLOQUEADOR DE CALCIO	NO	10.25	0.135
	SI	10.77	
BETA BLOQUEANTE	NO	10.23	0.282
	SI	10.50	
DIURÉTICOS	NO	10.27	0.219
	SI	10.77	
ESTATINAS	NO	10.26	0.354
	SI	10.53	
ANTIDIABÉTICOS ORALES	NO	10.28	0.733
	SI	10.36	

Tabla 9. Comparación de las medias del VMP según el consumo de medicamentos.

La tabla 10. presenta la comparación de las medianas del score de Gensini según las categorías de las variables cualitativas. Debido a que el score de Gensini no sigue una distribución normal se utilizaron las pruebas no paramétricas como la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes en el caso de variables con 2 categorías y la prueba Kruskal-Wallis para muestras independientes (o también llamada ANOVA de un factor) en el caso de variables con más de dos categorías. Ambas pruebas permiten determinar si diferencias entre las medianas del score de Gensini según cada categoría de las variables cualitativas. En la tabla 10. se muestra el valor P de dichas pruebas. No hay una diferencia estadísticamente significativa cuando se analiza las medianas del score de Gensini según la mortalidad y la presencia de antecedentes como diabetes mellitus, hipertensión, insuficiencia cardíaca o tabaquismo. La diferencia de medianas si es estadísticamente significativa (valor P= 0.041) según el género, donde los pacientes de género masculino tienden a tener una mediana de score de Gensini más alta que sus contrapartes femeninas. DE igual forma se encontró una diferencia estadísticamente significativa (0.004) entre las medianas del score de Gensini según los diferentes tipos de EAC, en donde la mediana de dicho score tienden a ser mayor en los pacientes que sufrieron infartos, al compararlos con los pacientes con angina estable o inestable.

Variables		SCORE DE GENSINI	Valor P
		Mediana	
GÉNERO	FEMENINO	38	0.041
	MASCULINO	42	
MUERTE	VIVO	40	0.364
INTRAHOSPITALARIA	MUERTO	55	
DIABETES MELLITUS	NO	39	0.530

	SI	44	
HIPERTESIÓN	NO	48	0.568
	SI	40	
TABACO	NO	40	0.979
	SI	32	
INSUFICIENCIA CARDIACA	NO	40	0.330
	SI	28	
TIPO EAC	ANGINA ESTABLE	29	0.004
	ANGINA INESTABLE	48	
	NSTEMI	54	
	STEMI	44	

Tabla 10. Comparación de las medianas del score de Gensini según las características demográficas y clínicas.

El gráfico 10. muestra la diferencia entre las medianas del score de Gensini según el género. En dicho gráfico se puede apreciar que la mediana del score de Gensini mayor en los pacientes de género masculino.

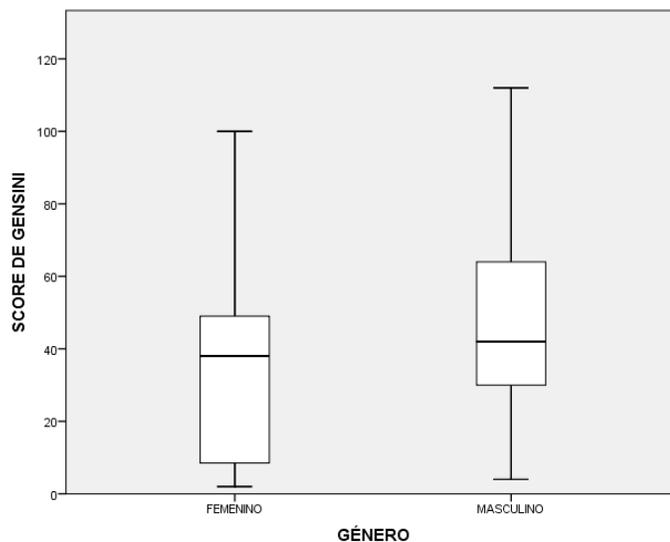


Gráfico 10. Gráfico de cajas de la mediana del score de Gensini según el género.

El gráfico 11. muestra la diferencia entre las medianas del score de Gensini según el tipo de EAC. En dicho gráfico se puede apreciar que la mediana del score de Gensini es diferente en cada subtipo de EAC. La mediana es mayor en los pacientes que sufrieron un NSTEMI en comparación con los pacientes que sufrieron angina (estable o inestable) sin embargo los pacientes que tuvieron un STEMI tenían una mediana menor incluso que los pacientes con angina inestable.

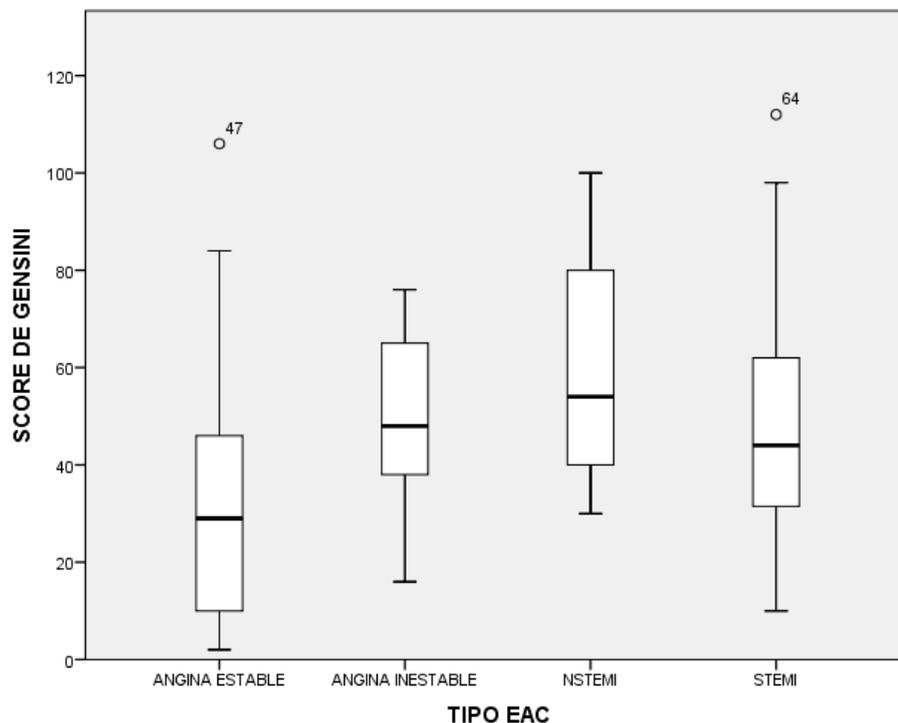


Gráfico 11. Gráfico de cajas de la mediana del score de Gensini según el tipo de EAC.

La Tabla 11. muestra la comparación de la mediana del score de Gensini según los pacientes que tomaban los medicamentos de los que no lo hacían. Debido a que el score de Gensini no sigue una distribución normal se utilizaron las pruebas no paramétricas como la prueba U de Mann-Whitney

para muestras independientes en el caso de variables con 2 categorías y la prueba Kruskal-Wallis para muestras independientes (o también llamada ANOVA de un factor) en el caso de variables con más de dos categorías. Ambas pruebas permiten determinar si diferencias entre las medianas del score de Gensini según el consumo o no de medicamentos. En la tabla 11. se muestra el valor P de dichas pruebas. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa (valor P= 0.025) entre las medianas del score de Gensini de los pacientes tomaban aspirina al compararlos con los que no lo hacían, encontrándose que los pacientes que no tomaban aspirina tenían una mediana de score de Gensini mayor a la de los que tomaban el medicamento. Por otro lado no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre las medianas del score de Gensini entre los pacientes que tomaban o no clopidogrel, antagonistas del receptor de angiotensina II, bloqueadores de los canales de calcio, betabloqueantes, diuréticos, o antidiabéticos orales, y los pacientes que no tomaban esos medicamentos.

		SCORE DE GENSINI	Valor P
		Mean	
ASPIRINA	NO	43	0.025
	SI	30	
CLOPIDOGREL	NO	42	0.078
	SI	31	
ANTAGONISTA DE RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II	NO	44	0.384
	SI	38	
BLOQUEADOR DE CALCIO	NO	40	0.494
	SI	33	
BETA BLOQUEANTE	NO	44	0.142
	SI	36	

DIURÉTICOS	NO	40	0.860
	SI	54	
ESTATINAS	NO	42	0.064
	SI	32	
ANTIDIABÉTICOS ORALES	NO	40	0.862
	SI	40	

Tabla 11. Análisis de la distribución y media del score de Gensini según el consumo de medicamentos.

El gráfico 12. muestra que los pacientes que tomaban aspirina antes de ingresar al hospital tenían una mediana más baja del score de Gensini, en comparación con los que no tomaban aspirina.

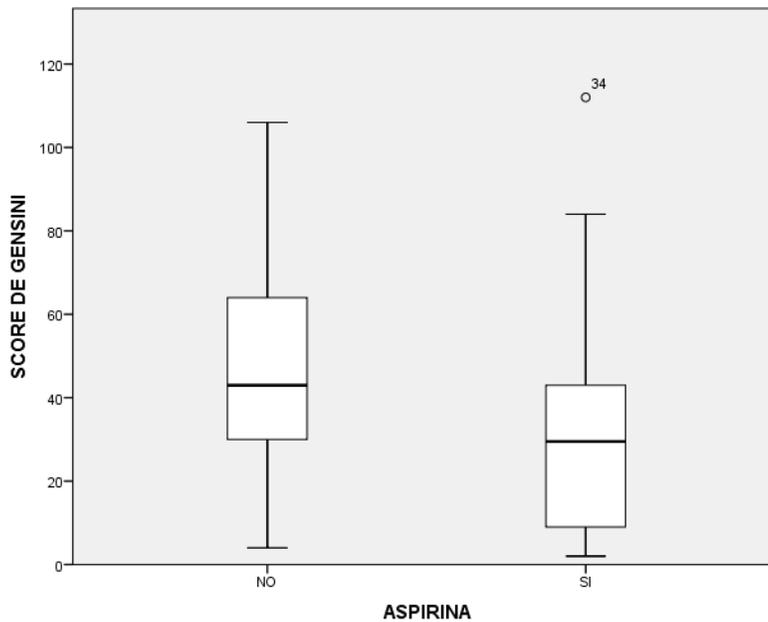


Gráfico 12. Gráfico de cajas que muestra la mediana del score de Gensini según el uso de aspirina.

Para determinar la relación entre los valores de los índices hematológicos y la severidad de la EAC se utilizó la prueba de correlación Rho de Spearman que es una prueba no paramétrica. Como se puede ver en la Tabla 12, se obtuvo una correlación significativa ( $R=0.576$ ;  $p<0.0001$ ) entre el NLR y la severidad de EAC (Score de Gensini). De igual manera también se encontró una correlación significativa entre el MLR y la severidad de EAC ( $R=0.454$ ;  $p<0.0001$ ). La correlación entre el PLR y la severidad de EAC también fue significativa ( $R=0.302$ ;  $p<0.003$ ). Por su parte el VMP no se correlacionó de manera significativa con la severidad de EAC ( $R=0.129$ ;  $p<0.211$ ), pero al modificar la variable y convertirla en el índice Volumen medio plaquetario para linfocito (MPVLR), se encontró una correlación significativa con la severidad de la EAC ( $R=0.372$ ;  $p<0.0001$ ). Otras variables que demostraron tener una correlación positiva significativa con la severidad de la EAC, fueron leucocitos ( $R=0.303$ ;  $p<0.003$ ), neutrófilos ( $R=0.438$ ;  $p<0.0001$ ), y Troponina T ( $R=0.305$ ;  $p<0.003$ ). Por otro lado los linfocitos se correlacionaron de manera significativa con la severidad de la EAC pero de forma negativa ( $R=-0.371$ ;  $p<0.0001$ ).

			NLR	MLR	PLR	VMP	MPVLR
Rho de Spearman	SCORE DE GENSINI	Coeficiente de Correlación Sig. (bilateral)	0.576**	0.454**	0.302**	0.129	0.372**
		N	96	96	96	96	96

\*\* . La correlación es significativa al nivel 0.01 (bilateral).

Tabla 12. Correlación entre índices hematológicos y severidad de la EAC (score de Gensini).

El gráfico 13. corresponde a un diagrama de dispersión entre el score de Gensini y el NLR. Este diagrama muestra gráficamente la relación lineal que existe entre estas dos variables y corrobora lo que se evidenció con la prueba de correlación Rho de Spearman. A medida que aumenta el score de Gensini también lo hace el NLR.

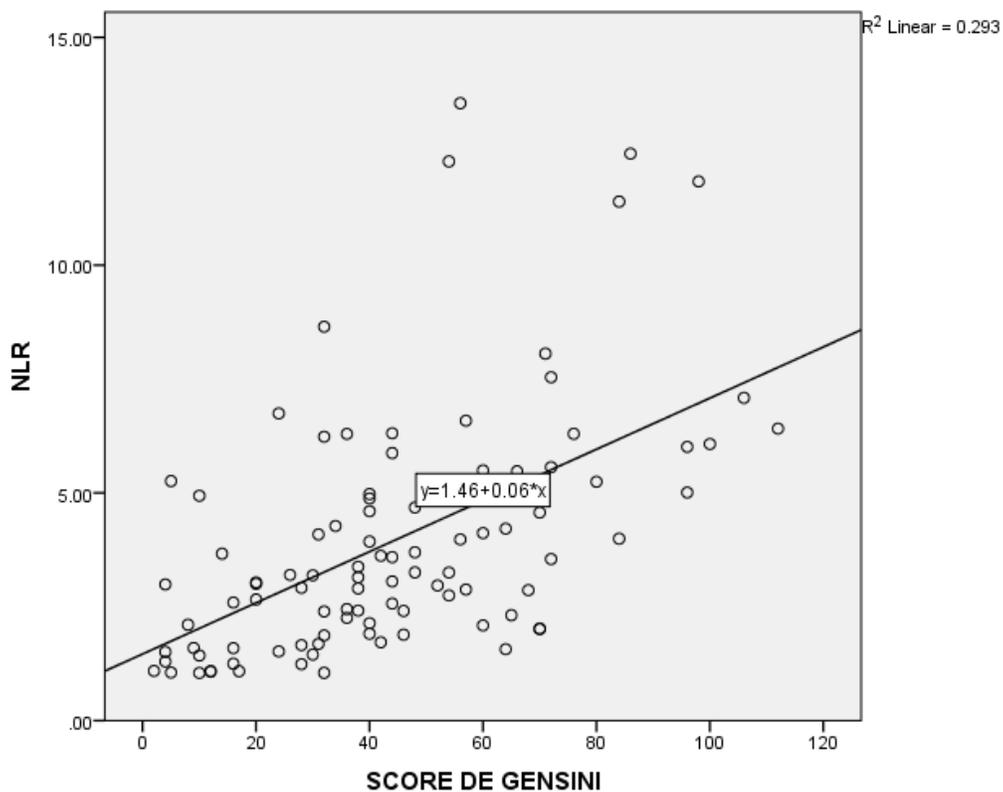


Gráfico 13. Diagrama de dispersión que muestra la correlación positiva entre el NLR y el score de Gensini.

El gráfico 14. corresponde a un diagrama de dispersión entre el score de Gensini y el MLR. Este diagrama muestra gráficamente la relación lineal que existe entre estas dos variables y corrobora lo que se evidenció con la prueba

de correlación Rho de Spearman. A medida que aumenta el score de Gensini también lo hace el MLR.

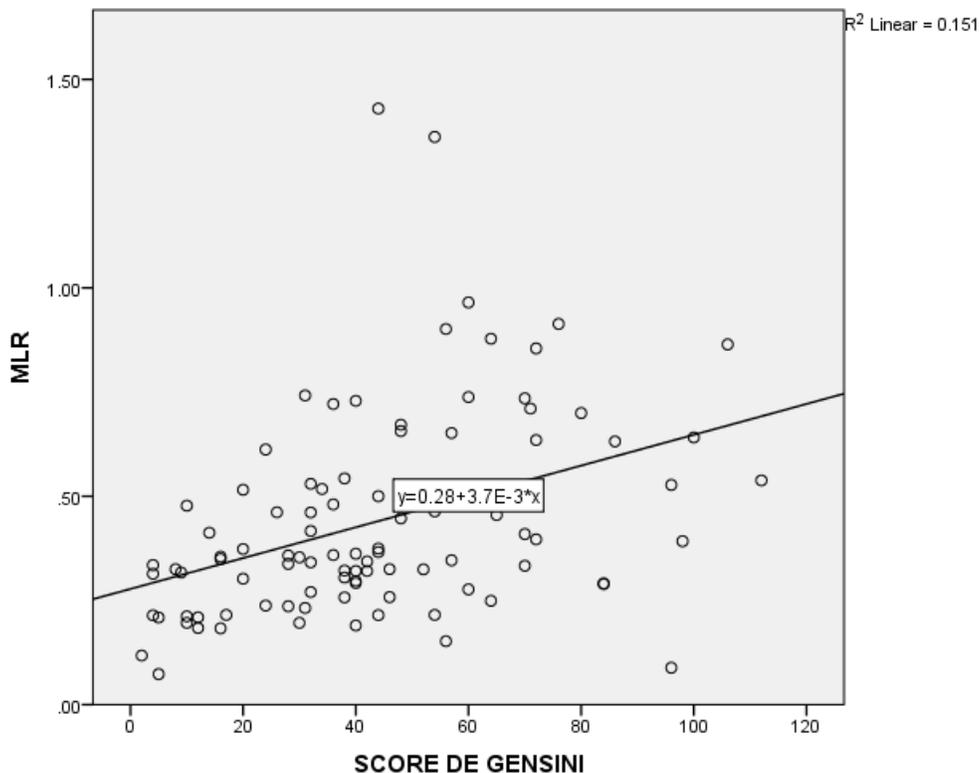


Gráfico 14. Diagrama de dispersión que muestra la correlación positiva entre el MLR y el score de Gensini.

El gráfico 15. corresponde a un diagrama de dispersión entre el score de Gensini y el PLR. Este diagrama muestra gráficamente la relación lineal que existe entre estas dos variables y corrobora lo que se evidenció con la prueba de correlación Rho de Spearman. A medida que aumenta el score de Gensini también lo hace el PLR.

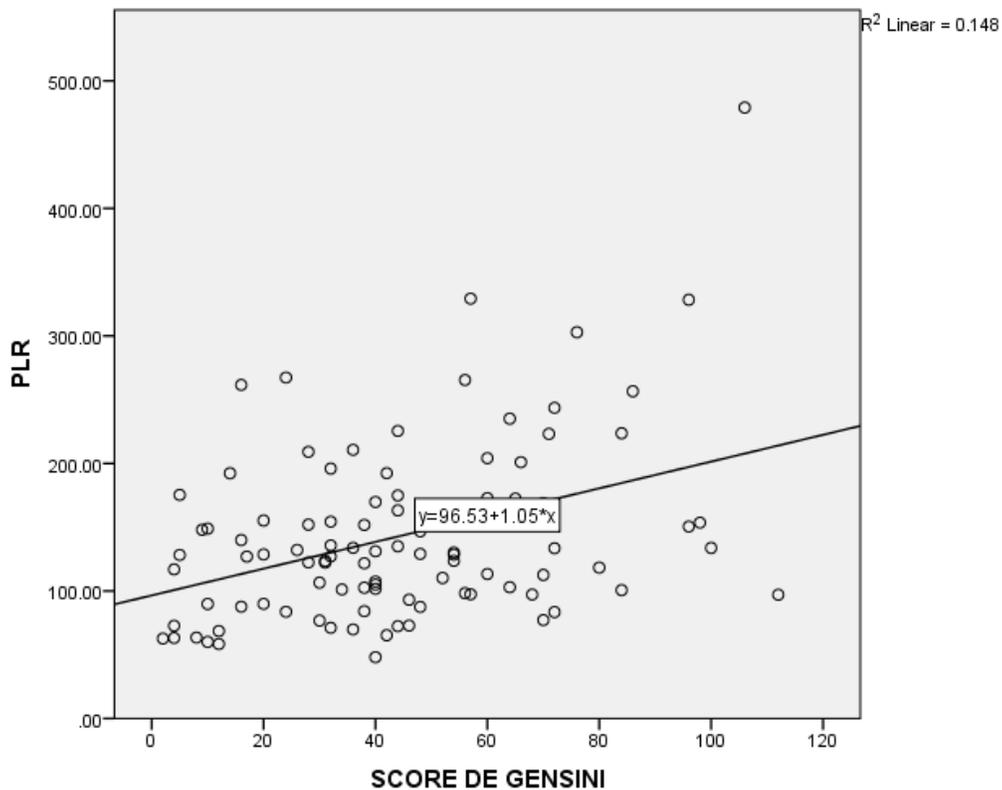


Gráfico 15. Diagrama de dispersión que muestra la correlación positiva entre el PLR y el score de Gensini.

El gráfico 16. corresponde a un diagrama de dispersión entre el score de Gensini y el VMP. Este diagrama muestra gráficamente la falta de relación lineal que existe entre estas dos variables y corrobora el resultado de la prueba de correlación Rho de Spearman, donde no se encontró una correlación. A medida que aumenta el score de Gensini, el valor del VMP se mantiene casi igual.

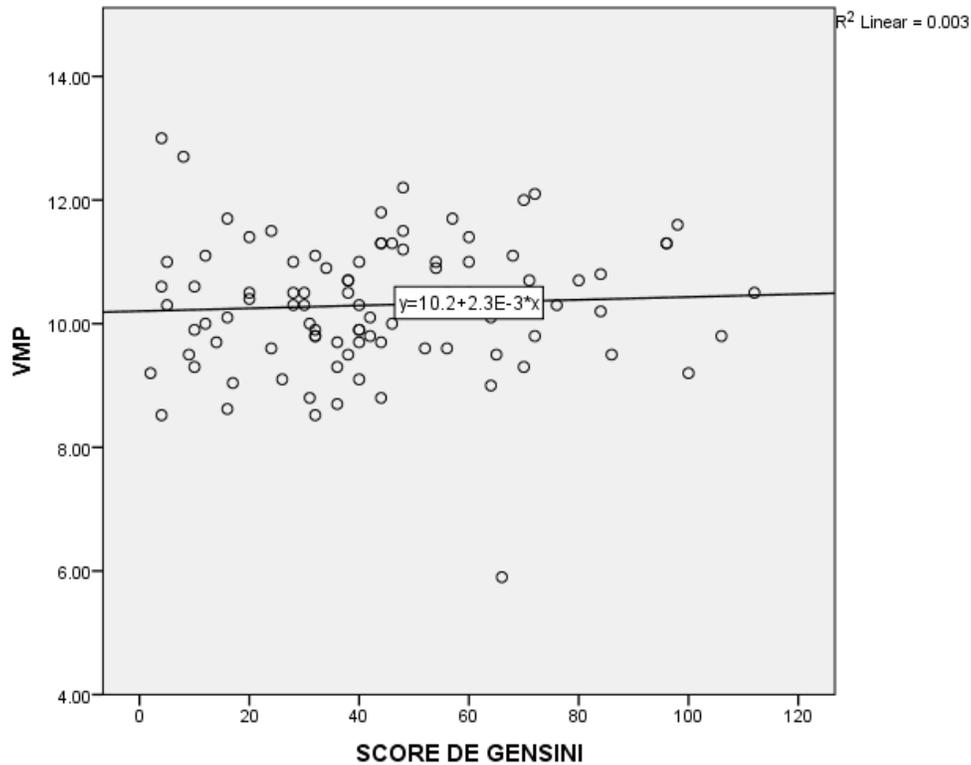


Gráfico 16. Diagrama de dispersión que muestra la ausencia de correlación entre el VMP y el score de Gensini.

El gráfico 17. corresponde a un diagrama de dispersión entre el score de Gensini y el MPVLR. Este diagrama muestra gráficamente la relación lineal que existe entre estas dos variables y corrobora lo que se evidenció con la prueba de correlación Rho de Spearman. A medida que aumenta el score de Gensini también lo hace el MPVLR.

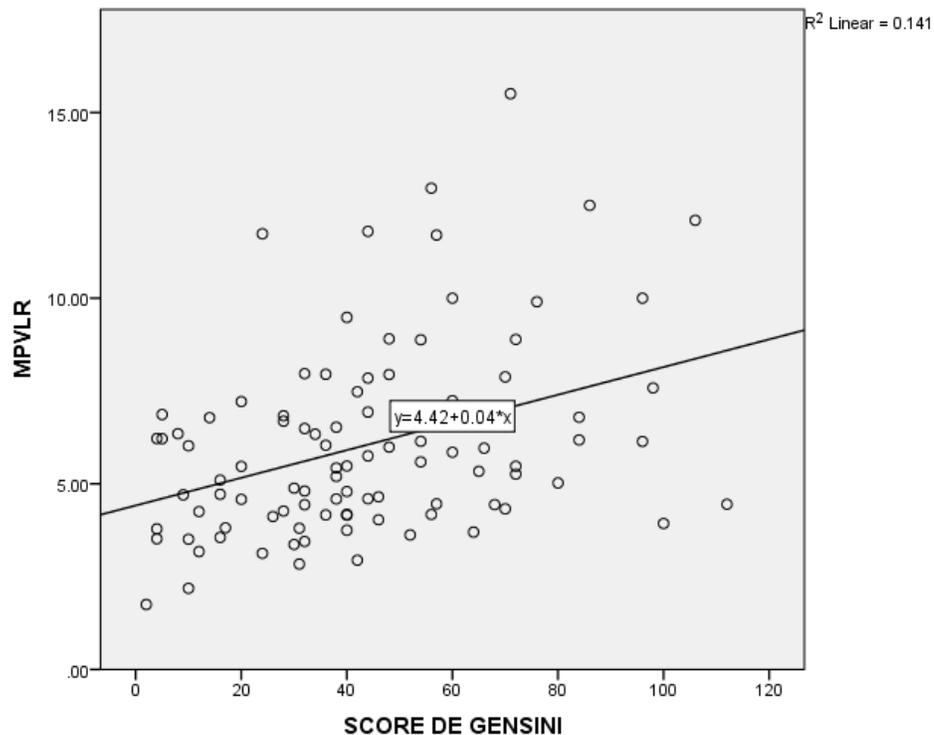


Gráfico 17. Diagrama de dispersión que muestra la correlación positiva entre el MPVLR y el score de Gensini.

Para demostrar que variables cualitativas como el género, tipo de EAC, tabaquismo, diabetes, hipertensión, insuficiencia cardiaca, y los medicamentos no son covariables que pueden influenciar en las correlaciones, se realizó un ajuste para covariables utilizando una correlación parcial. Las correlaciones encontradas previamente y mostradas en la Tabla 12, siguieron siendo significativas aún después del ajuste para covariables como se muestra en la Tabla 13.

Variables de control			NLR	MLR	PLR	MPVLR
GÉNERO & TIPO EAC & DIABETES MELLITUS & HIPERTESIÓN & TABACO & IC & ASPIRINA & CLOPIDOGREL & ANTAGONISTA DE RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II & BLOQUEADOR DE CALCIO & BETA BLOQUEANTE & DIURÉTICOS & ESTATINAS & ANTIDIABÉTICOS ORALES	SCORE DE GENSINI	Correlación	0.484	.300	.319	.317
		Significancia (bilateral)	0.000	0.006	0.004	0.004
		df	80	80	80	80

Tabla 13. Correlación entre índices hematológicos y severidad de la EAC ajustada para covariables cualitativas.

De igual manera se ajustaron las correlaciones para variables cuantitativas que tenían el potencial de actuar como covariables e influir en la correlación. La Tabla 14, muestra la correlación parcial ajustada para leucocitos, troponina T, glicemia, urea, creatinina, ac. úrico, triglicéridos, colesterol total, CK-MB. No se incluyeron variables como neutrófilos, monocitos, plaquetas, VMP, y linfocitos puesto que los índices hematológicos derivan directamente de dichas variables y obviamente están relacionados y por ende actuarían como variables de confusión. Las correlaciones se mantuvieron significativas aún después del ajuste para covariables.

Variables de control			NLR	MLR	PLR	MPVLR
LEUCOCITOS & TROPONINA T & GLICEMIA & UREA & CREATININA & ACIDO ÚRICO & TRIGLICERIDOS & COLESTEROL TOTAL & CKMB	SCORE DE GENSINI	Correlación	0.385	0.348	0.388	0.401
		Significancia (bilateral)	0.001	0.004	0.001	0.001
		df	66	66	66	66

Tabla 14. Correlación entre índices hematológicos y severidad de la EAC ajustada para covariables cuantitativas.

Para valorar la capacidad que tienen los índices hematológicos para predecir una EAC severa (Score de Gensini >60), y por ende diferenciarlo de un caso de EAC leve-moderada se utilizó una curva Receiver-operating characteristics (ROC, por sus siglas en inglés) como se muestra en el gráfico 18. Para el NLR, el punto de corte con mayor capacidad discriminatoria fue de 3.98, el cual puede diagnosticar una EAC severa con una sensibilidad del 73% y una especificidad del 76%; con un área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) de 0.749 (95% IC: 0.638-0.860,  $p < 0.0001$ ). El punto de corte del MLR para predecir una EAC severa fue de 0.38 con una sensibilidad del 77% y una especificidad del 67%. (AUC 0.723; 95% IC: 0.603-0.842,  $p < 0.001$ ). El valor del PLR que permite predecir una EAC severa es de 132.82 con una sensibilidad del 65% y una especificidad del 64%. (AUC 0.682; 95% IC: 0.560-0.803,  $p < 0.006$ ). No se realizó una curva ROC para el VMP puesto que previamente no se encontró una correlación significativa. Sin embargo el índice MPVLR que deriva directamente del VMP si demostró tener una correlación significativa con la severidad de la EAC, y por lo tanto se lo incluyó en el análisis con curva ROC. El punto de corte del MPVLR para predecir una

EAC severa es de 5.80 con una sensibilidad del 65% y una especificidad del 60%. (AUC 0.678; 95% IC: 0.562-0.794,  $p < 0.008$ ). La tabla 15 muestra los valores del AUC, y la tabla 16 las coordenadas de la curva.

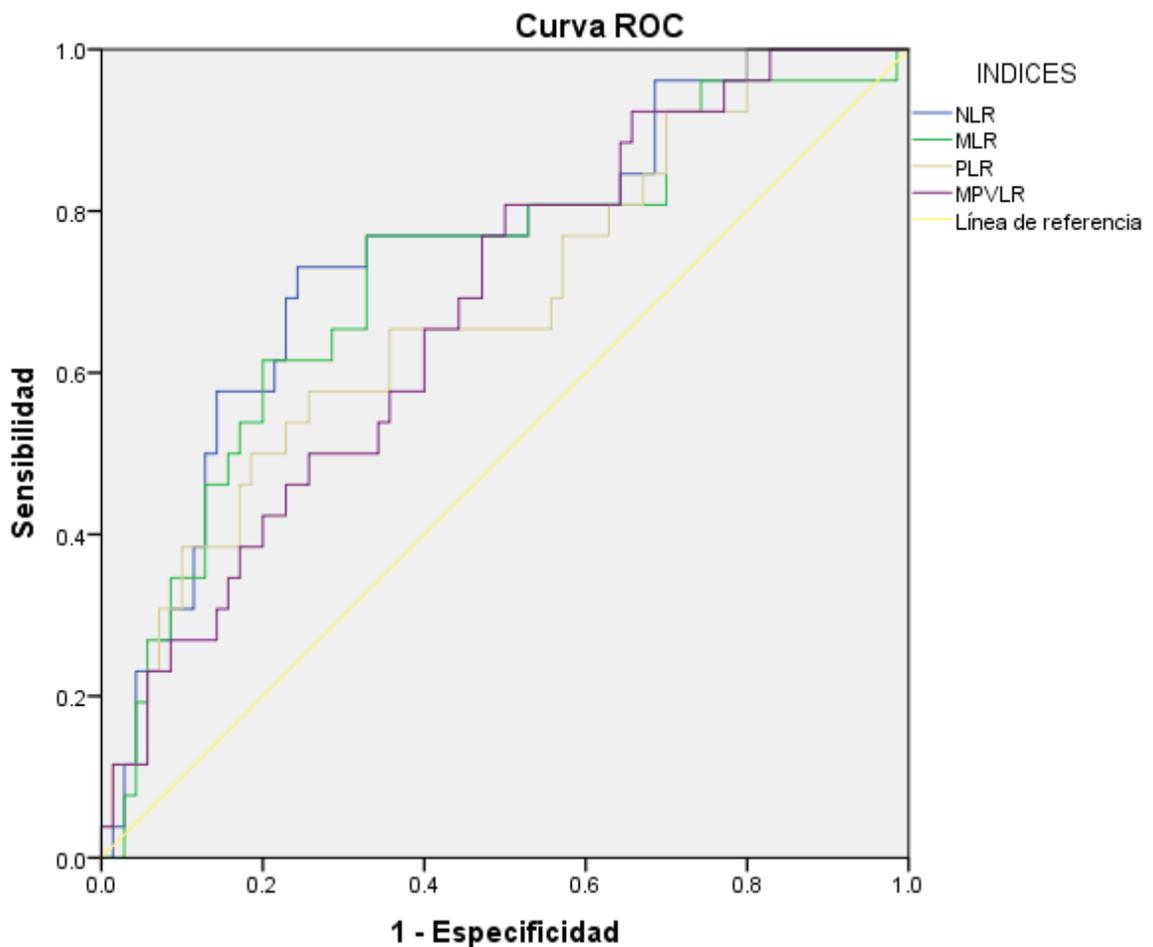


Gráfico 18. Curva Roc de los índices hematológicos en la predicción de EAC severa.

Variables	Area bajo la curva	Error Estándar	Significancia asintótica.	IC 95%	
				Límite inferior	Límite superior
NLR	.749	.057	.000	.638	.860
MLR	.723	.061	.001	.603	.842
PLR	.682	.062	.006	.560	.803
MPVLR	.678	.059	.008	.562	.794

Tabla 15. Área bajo la curva de los IH en la predicción de EAC severa.

INDICE	Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	1 - Especificidad
NLR	3.81	.731	.271
	3.95	.731	.257
	<b>3.98</b>	<b>.731</b>	<b>.243</b>
	4.04	.692	.243
	4.10	.692	.229
MLR	0.36	.769	.357
	0.37	.769	.343
	<b>0.38</b>	<b>.769</b>	<b>.329</b>
	0.39	.731	.329
	0.40	.692	.329
PLR	130.62	.654	.386
	131.60	.654	.371
	<b>132.82</b>	<b>.654</b>	<b>.357</b>
	133.64	.577	.357
	133.76	.577	.357
MPVLR	5.53	.654	.429
	5.67	.654	.414
	<b>5.80</b>	<b>.654</b>	<b>.400</b>
	5.90	.615	.400
	5.97	.577	.400

Tabla 16. Coordenadas de la curva ROC y determinación de los puntos de corte con su respectiva sensibilidad y 1-especificidad.

La Tabla 17. muestra los resultados de la prueba de Delong. Dicha prueba se utiliza para comparar las curvas ROC y por ende la capacidad discriminatoria de un índice hematológico respecto a otro. Según esta prueba la precisión predictiva de todos estos índices hematológicas es muy parecida. De hecho como se puede observar en la tabla 15., la diferencia es tan mínima que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre los índices hematológicos. Sin embargo previamente se estableció que el NLR tenía una mayor AUC que el MLR. A su vez el MLR tenía una mayor AUC que el PLR, y la AUC de este último era mayor que la del MPVLR.

Índices Hematológicos	Diferencia	Z	Valor P
NLR vs. MLR	0.02637	0.44849	0.653
NLR vs. PLR	0.06703	1.1648	0.244
NLR vs. MPVLR	0.07087	1.316	0.188
MLR vs. PLR	0.04065	0.5495	0.582
MLR vs. MPVLR	0.04450	0.6171	0.537
PLR vs. MPVLR	0.00384	0.0784	0.937

Tabla 17. Comparación de la precisión predictiva del NLR, MLR, PLR, y MPVLR para predecir EAC severa.

## 4.2 Discusión de los resultados

La premisa bajo la cual se ha desarrollado este trabajo de investigación es que los índices hematológicos son marcadores de inflamación y considerando que la EAC es una enfermedad inflamatoria por excelencia, los índices hematológicos podrían ser marcadores útiles en la severidad de dicha enfermedad. El presente estudio demostró una relación directa y estadísticamente significativa entre 3 de los índices hematológicos propuestos (NLR, MLR, PLR) y la severidad de la EAC medida mediante el score de Gensini. Por otra parte no se encontró una relación estadísticamente significativa entre el VMP y la severidad de la EAC. La relación se estableció mediante la prueba de correlación Rho de Spearman. Luego de esto se ajustó la correlación para las covariables, la relación entre los 3 índices hematológicos (NLR, MLR, Y PLR) y la severidad de la EAC se mantuvo fuerte y estadísticamente significativa.

A partir de los resultados obtenidos en esta investigación se comprueba la hipótesis de investigación. Dicha hipótesis establece que existe una relación estadísticamente significativa entre los índices hematológicos y la severidad de la EAC. Esto es especialmente cierto para el caso del NLR, MLR y PLR. Sin embargo para el caso del VMP, no se pudo encontrar una relación estadísticamente significativa.

Además de las correlaciones, ciertos resultados adicionales también sugieren que los índices hematológicos son buenos marcadores de severidad de la EAC. El presente estudio demostró que existe una diferencia estadísticamente significativa entre las medianas del NLR, MLR, y PLR según la severidad de su enfermedad que se obtenían según los puntos de corte del score de Gensini. Es decir que entre mayor era la severidad de la EAC, mayor

era la mediana de estos índices. De igual forma el NLR y MLR demostraron esta diferencia según el tipo de EAC que tenían los pacientes. Donde los pacientes con angina tenían menores valores de estos índices y los pacientes infartados tenían valores más elevados. Esto cobra sentido si se analiza el hecho de que por lo general un paciente con angina padece de un grado de oclusión coronaria menor, al de un paciente infartado.

De igual forma, se encontró que las medianas de NLR, MLR y PLR eran menores en pacientes con consumo previo de aspirina, clopidogrel, y/o estatinas, al compararse con los pacientes que no registraban dicho consumo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Una posible explicación para este fenómeno es el hecho de que la aspirina (103), el clopidogrel (104), y las estatinas (105) han demostrado tener potentes efectos antiinflamatorios en el contexto de aterogénesis y fenómenos endovasculares. Lo cual a su vez explica que al ser los índices hematológicos marcadores de inflamación, estos se vean disminuidos en pacientes con consumo crónico de estas drogas.

La relación entre el NLR y la severidad de la EAC fue la que obtuvo el mayor coeficiente de correlación ( $r=0.576$ ,  $p < 0.0001$ ) entre todos los índices hematológicos. La correlación se mantuvo y fue estadísticamente significativa aún después de haber sido ajustado para covariables que podían influir en ella, tal como se muestra en la tabla 13 y tabla 14. Los estudios de Chen et al, Jagadish et al, y Demir et al. también demostraron una relación estadísticamente significativa ( $P < 0.05$ ) aunque con un menor coeficiente de correlación, exhibiendo valores de 0.065, 0.413, y 0.380 (84) (106) (107). Por otro lado los estudios de Kaya et al, y Demir et al. también encontraron una relación estadísticamente significativa entre el NLR y el score de Syntax que es otra forma de medir la severidad de la EAC (107) (108). En todos los

estudios mencionados, el grupo con EAC severa tenía una elevación de la media del NLR, en comparación con los grupos de EAC leve o moderada.

En la actualidad el NLR se ha mostrado como un nuevo biomarcador de la EAC. Los resultados de este estudio se pueden explicar mediante la fisiopatología de la EAC. La aterosclerosis es la base fisiopatología de la EAC. Dicho proceso se caracteriza por tener un componente inflamatorio muy importante. El proceso de formación de la placa ateromatosa involucra un fuerte proceso inflamatorio que explica la neutrofilia. Por otra parte el estrés sistémico libera una gran cantidad de cortisol y catecolaminas que producen un desbalance linfocitario y predispone a la linfopenia. Si bien se necesitan más estudios para corroborar esta teoría, se piensa que esta es la principal razón que explica la relación entre la severidad de la EAC y los valores de NLR (85) (109).

La relación entre MLR y la severidad de la EAC obtuvo un coeficiente  $r$  de 0.454 con una  $p < 0.0001$ . La correlación se mantuvo y fue estadísticamente significativa aún después de haber sido ajustado para covariables que podían influir en ella, tal como se muestra en la tabla 13 y tabla 14. El primer estudio en demostrar esta correlación fue el realizado por Ji et al. en el año 2017, sin embargo este estudio utilizó el score de Syntax como la medida de severidad de la EAC. Dicho estudio determinó que el coeficiente de correlación era de 0.437 con una  $p < 0.001$ . De la misma forma los gráficos de cajas que comparaban la media del MLR con los diversos grados de severidad muestran el mismo patrón. Es decir a medida que aumenta la severidad de la EAC, también lo hace la media del MLR (9). En el año 2019 Chen et al. publican un estudio en el cual se relacionó al MLR con el logaritmo del score de Gensini en pacientes con NSTEMI. Los autores mencionan que realizaron la

conversión del score de Gensini original para poder realizar ciertos test estadísticos. En esta ocasión se obtuvo un coeficiente de correlación de 0.260 ( $p < 0.0001$ ). Cabe mencionaron que en el mismo estudio, el NLR también se relacionó con el logaritmo del score de Gensini pero con un coeficiente de correlación menor ( $r = 0.186$ ,  $p < 0.0001$ ) (110).

Se cree que la razón de esta correlación radica en el hecho de que los Monocitos y sus derivados, los macrófagos, juegan un rol central en los procesos inflamatorios, así como en la iniciación y progresión de las placas ateroscleróticas. Los monocitos son capaces de migrar desde el torrente sanguíneo hasta los tejidos en respuesta a señales inflamatorias. Por lo tanto se cree que un aumento de los monocitos en sangre puede ser un reflejo de un aumento de los monocitos y macrófagos que se encuentran en los tejidos (9) (110).

La relación entre el PLR se correlacionó de manera significativa con la severidad de la EAC ( $r = 0.302$ ,  $p < 0.003$ ) aunque de una manera más débil que los otros índices hematológicos. La correlación se mantuvo y fue estadísticamente significativa aún después de haber sido ajustado para covariables que podían influir en ella, tal como se muestra en la tabla 13 y tabla 14. En busca de aclarar la relación entre el PLR y la severidad de EAC, Sari et al. se propusieron relacionar el PLR con el score de Gensini y el score de Syntax en pacientes sometidos a angiografía. Dicho estudio demostró una relación directa y estadísticamente significativa. Sin embargo dicha correlación fue mínima (con score de Gensini:  $r = 0.164$ ,  $p < 0.028$ ; con score Syntax:  $r = 0.167$ ,  $p < 0.025$ ). El mismo estudio también relacionó el NLR con los mismos scores de severidad, evidenciándose una correlación estadísticamente significativa con coeficientes mucho mayores, 0.413 con el score de Gensini,

y 0.407 con score Syntax (83). Yuksel et al. por su parte reportaron una correlación débil aunque estadísticamente significativa entre el PLR y el score de Gensini ( $r= 0.285$ ,  $p< 0.001$ ) (96). De igual manera Akboga et al. encontraron una relación con un coeficiente de correlación ligeramente mayor al encontrado en el presente estudio ( $r= 0.370$ ,  $p< 0.00$ ). Sin embargo este estudio fue realizado solo en pacientes con angina estable (111).

La evidencia a favor de la linfopenia como un marcador de inflamación ha sido ampliamente demostrada por varios estudios. Por su parte también se ha observado que el conteo plaquetario tiende a aumentar durante la inflamación, debido a una proliferación de los megacariocitos. Esto resulta en un estado protrombótico que contribuye a la iniciación y propagación de las placas ateroscleróticas. Esta es la teoría fisiopatológica más aceptada que justifica la relación entre el PLR y la severidad de la EAC, sin embargo todos los estudios hasta ahora solo han encontrado una correlación mínima o débil, aunque estadísticamente significativa. De igual forma el PLR se ha relacionado con resultados cardiovasculares adversos como mayor tasa de fracaso en la revascularización, mortalidad, y complicaciones (112).

El presente estudio no encontró una correlación estadísticamente significativa entre el VMP y la severidad de la EAC ( $r= 0.129$ ,  $p< 0.211$ ). A diferencia de varios estudios del año 2013 que aseguran que existe una correlación entre estas dos variables. Murat et al. fueron los primeros en reportar una correlación entre el VMP y la severidad de EAC en pacientes con SCA (Gensini:  $r= 0.304$ ,  $p< 0.001$ ; Syntax  $r= 0.314$ ,  $p< 0.001$ ) (101). El trabajo de Eikici et al también demostró una relación entre el VMP y los dos scores de severidad de EAC (Gensini:  $r= 0.290$ ,  $p< 0.001$ ; Syntax  $r= 0.504$ ,  $p< 0.001$ ) (102). Finalmente Abali reportó resultados similares en pacientes diabéticos

con angina estable (Gensini:  $r= 0.373$ ,  $p< 0.001$ ; Syntax  $r= 0.385$ ,  $p< 0.001$ ) (113). Los tres estudios mencionados previamente fueron realizados en Turquía.

El mecanismo por el cual se cree que existe una relación entre el VMP y la severidad de la EAC es porque se ha demostrado que las plaquetas más grandes son metabólicamente y enzimáticamente más activas y por ende tienen un potencial trombótico mayor. También se cree que al ser más activa se secretan mayores cantidades de sustancias proinflamatorias que contribuyen a la progresión de la placa aterosclerótica (101).

Aunque no se encontró una relación con el VMP, el MPVLR que es un índice hematológico derivado de el VMP, sí demostró relacionarse con la severidad de la EAC SCA ( $r= 0.372$ ,  $p< 0.0001$ ). La correlación se mantuvo y fue estadísticamente significativa aún después de haber sido ajustado para covariables que podían influir en ella, tal como se muestra en la tabla 13 y tabla 14. Hasta el momento de la realización de este trabajo, este es el primer estudio que reporta una correlación entre el MPVLR y el score de Gensini. Sin embargo, en 2018 Karakurt & Yildiz reportaron una correlación estadísticamente significativa entre el MPVLR y el score Syntax ( $r= 0.372$ ,  $p< 0.0001$ ) (114).

Con el fin de encontrar la utilidad clínica de los índices hematológicos se realizaron curvas ROC para cada índice que demostró correlacionarse con la severidad de la EAC. La curva ROC de cada índice permitió determinar el punto de corte de cada índice hematológico con mayor sensibilidad y especificidad para predecir una EAC severa. En el caso del NLR el punto de corte fue de 3.98 para predecir una EAC severa con una sensibilidad del 73% y una especificidad del 76% (AUC 0.749; 95% IC: 0.638-0.860,  $p<0.0001$ ).

Chen et al. reportaron resultados diferentes ya que establecieron un punto de corte de 2.04 con 62.1% de sensibilidad y 54.8% de especificidad (AUC 0.63; 95% IC: 0.59-0.67,  $p < 0.0001$ ). Una de las razones para estas diferencias es que dentro de su metodología ellos no consideraron dividir la EAC en leve moderada y severa, y dividieron a los pacientes en aquellos con el score de Gensini alto, intermedio y bajo pero con distintos puntos de corte a los que lo hace la mayoría de los autores (84).

La curva ROC del MLR determinó que el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad (77% Y 67% respectivamente) fue de 0.38 (AUC 0.723; 95% IC: 0.603-0.842,  $p < 0.001$ ). El estudio de Ji et al. reportó resultados similares, encontrando que el punto de corte óptimo fue de 0,25 (sensibilidad 60.26%, y especificidad 78.49%) (AUC 0.761; 95% IC: 0.702-0.820,  $p < 0.001$ ) (9). El punto de corte del PLR determinado por la curva ROC fue de 132.82 con una sensibilidad del 65% y una especificidad del 64% (AUC 0.682; 95% IC: 0.560-0.803,  $p < 0.006$ ). Resultados muy parecidos fueron reportados por Yuksel et al. en donde se encontró un punto de corte de 111 para predecir EAC severa contando con un 61% de sensibilidad y un 59% de especificidad (AUC 0.645; 95% IC: 0.587-0.703,  $p < 0.006$ ) (96). De igual forma el estudio de Akboga et al. obtuvo resultado similares como un punto de corte de 109.5 (Sensibilidad 70%, especificidad 58%) (AUC 0.708; 95% IC: 0.683-0.733,  $p < 0.001$ ) (111). Finalmente el punto de corte óptimo para el MPVLR fue de 5.80 con una sensibilidad del 65% y una especificidad del 60% (AUC 0.678; 95% IC: 0.562-0.794,  $p < 0.008$ ). Hasta el momento este estudio es el primero en realizar una curva ROC para encontrar la precisión del MPVLR para predecir una EAC severa.

De entre los 4 índices hematológicos que se propuso estudiar, se demostró que el NLR, MLR, y PLR se correlacionaban con la severidad de la EAC. Por otro lado el VMP no demostró una relación estadísticamente significativa con la severidad de la EAC, a pesar de que la literatura menciona que si existe dicha relación. Un hallazgo extra fue que un índice derivado del VMP, el MPVLR, si demostró una correlación estadísticamente significativa con el score de Gensini. Este es el primer estudio que evalúa estos 4 índices. Se encontró que el coeficiente de correlación fue más fuerte con el NLR, que con los otros índices, es decir que la relación entre ambas variables es la más fuerte. Se realizó una curva ROC para evaluar la capacidad de cada uno de estos índices hematológicos (NLR, MLR, PLR, MPVLR) para predecir un caso de EAC severa. En este Test, el NLR exhibió el mayor de área bajo la curva que el resto de los índices hematológicos. La prueba de Delong determinó que la diferencia entre la precisión predictiva de los índices hematológicos era tan mínima que no fue estadísticamente significativa. Sin embargo cuando se analiza los valores de AUC de cada curva ROC se establece que el de mejor capacidad discriminatoria sería el NLR, seguido del MLR, PLR, y por último el MPVLR.

## **Capítulo V: Conclusiones y Recomendaciones**

### **5.1 Conclusiones**

Al realizar el análisis estadístico principal, este trabajo de investigación identificó que existe una relación directa y estadísticamente significativa entre 3 de los 4 índices hematológicos propuestos (NLR, MLR, PLR) con la severidad de la EAC (score de Gensini) en los pacientes sometidos a angiografía coronaria en el Hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” durante el año 2018.

Los valores de los índices hematológicos fueron determinados en todos los pacientes mediante la biometría hemática completa. La media del NLR fue de 3.926 (DE: 2.686). La media obtenida del MLR fue de 0.439 (DE: 0.246). La medias del PLR y VMP fueron 142.541 (DE: 70.714) y 10.303 (DE: 1.041) respectivamente.

La severidad de la EAC fue determinada en todos los pacientes mediante el score de Gensini, según el informe angiográfico. Se obtuvo que la media del score de Gensini fue de 43.85 (DE: 25.88). En base a esto se determinó que la mayoría de pacientes (44.8%) sufrían de una EAC moderada, 28.1% sufrían de una EAC leve, y 27.1% de una EAC severa.

La relación entre las variables principales de la investigación (índices hematológicos y la severidad de la EAC) se determinó mediante la prueba de correlación Rho de Spearman. La correlación fue directa y estadísticamente significativa para el NLR, MLR, y PLR, sin embargo no se encontró correlación con el VMP. Se observó que a medida que elevaban los valores del score de Gensini, también se elevaban estos 3 índices hematológicos. Como un hallazgo incidental se encontró que un índice derivado del VMP, el MPVLR, si

se relacionaba con el score de Gensini a diferencia de su contraparte. El MPVLR es un biomarcador relativamente nuevo en cardiología y al momento de la realización este estudio es el primero que reporta dicha correlación.

Por último se establecieron valores de corte con la mayor sensibilidad y especificidad para predecir una EAC severa para cada uno de los índices hematológicos que mostraron estar relacionados con el score de Gensini. En caso del NLR fue de 3.98 (AUC 0.749; 95% IC: 0.638-0.860,  $p < 0.0001$ ). El MLR tiene un punto de corte de 0.25 (AUC 0.761; 95% IC: 0.702-0.820,  $p < 0.001$ ). Adicionalmente el valor de corte del PLR fue de 182.32 (AUC 0.682; 95% IC: 0.560-0.803,  $p < 0.006$ ). Finalmente la curva ROC del MPVLR determinó el valor de corte de 5.80 (AUC 0.678; 95% IC: 0.562-0.794,  $p < 0.008$ ). La prueba de Delong demostró que no existen diferencias significativas entre las curvas ROC de los diferentes índices hematológicos. Sin embargo por medio de la comparación de la AUC se determinó que el mejor índice para predecir una EAC severa es el NLR, seguido del MLR, PLR, y MPVLR.

El presente estudio contribuye a un conocimiento más profundo acerca de los índices hematológicos y abre las posibilidades de investigación sobre los mismos en el área de Cardiología. Los pacientes se beneficiarán ya que el uso de estos índices puede ayudar a mejorar la atención en salud de manera que se pueda hacer una mejor evaluación de los pacientes en peores condiciones y atenderlos de manera prioritaria. El servicio y la unidad hospitalario se beneficiaran de esta investigación ya que se estos índices se podrían utilizar para la estratificación tanto de riesgo como de gravedad. De esta manera podrían ser útiles para decidir que pacientes necesitan una

angiografía coronaria más rápido que otros, por lo que se destinarían mejor los recursos sanitarios tanto del servicio como del hospital.

En conclusión, este trabajo demostró la relación directa y estadísticamente significativa de 3 de los 4 índices propuestos (NLR, MLR, PLR) con la severidad de la EAC. Esta relación se ajustó para diversas covariables, y se mantuvo estadísticamente significativa. Además se construyeron curvas ROC en base a estos índices para poder encontrar el punto de corte que predice una EAC severa. Todas estas curvas ROC fueron estadísticamente significativas. Al comparar dichas curvas se encontró que no existe diferencia entre ellas por lo que se puede decir que su desempeño predictivo es igual. Sin embargo al compararlas por medio del AUC, el NLR resultó ser el que tenía un mayor valor. Por lo tanto considerando que la EAC es una enfermedad de gran morbilidad y mortalidad, estos biomarcadores podrían ser valiosos a la hora de valorar y estratificar a pacientes que sufren problemas coronarios.

## **5.2 Limitaciones**

La principal limitación de este estudio es la poca cantidad de pacientes estudiados (n=96). La razón es que cuando se solicitó la base de datos al departamento de docencia del Hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo”, solo existían datos de pacientes con los CIE-10 solicitados hasta el mes de julio. Es decir que no se incluyeron a los pacientes atendidos entre agosto y diciembre del año 2018. La base de datos se volvió a solicitar pero debido a un error técnico el departamento de estadística del hospital no contaba con los datos de dichos pacientes. Otra limitación es que no se incluyeron pacientes control para compararlos con el grupo que tenía EAC. Finalmente, el diseño

retroactivo de este estudio no permitió un control más riguroso sobre las variables por lo que también se considera una limitación.

### **5.3 Recomendaciones**

A partir de las conclusiones y limitaciones del presente estudio se emiten las siguientes recomendaciones:

- Ampliar el periodo de estudio con el objetivo de obtener una mayor cantidad de pacientes.
- Realizar un estudio que incluya pacientes control para poder hacer una comparación de los índices hematológicos en pacientes sin EAC y con EAC. De la misma forma también se podría utilizar una curva ROC para medir el desempeño predictivo de los índices hematológicos para diagnosticar la presencia de la EAC.
- Proponer un diseño de tipo prospectivo de tal forma que se tenga un control más riguroso de las variables.

## Bibliografía

1. WHO. WHO | Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. WHO. 2018 [citado 1 de marzo de 2019]. Disponible en: [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/)
2. Anuarios, Camas, y egresos hospitalarios. INEC; 2013.
3. Novartis Ecuador S.A. Ecuador-La carga económica de las condiciones cardiacas. Deloitte Access Economy; 2016.
4. Falk E, Nakano M, Bentzon JF, Finn AV, Virmani R. Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view. *Eur Heart J*. 7 de marzo de 2013;34(10):719-28.
5. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al. Which White Blood Cell Subtypes Predict Increased Cardiovascular Risk? *J Am Coll Cardiol*. mayo de 2005;45(10):1638-43.
6. Budzianowski J, Pieszko K, Burchardt P, Rzeźniczak J, Hiczkiewicz J. The Role of Hematological Indices in Patients with Acute Coronary Syndrome [Internet]. *Disease Markers*. 2017 [citado 15 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/dm/2017/3041565/>
7. 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*. diciembre de 2012;225(2):456-60.
8. Li X, Ji Y, Kang J, Fang N. Association between blood neutrophil-to-lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 28 de septiembre de 2018 [citado 15 de febrero de 2019];97(39). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6181556/>
9. Ji H, Li Y, Fan Z, Zuo B, Jian X, Li L, et al. Monocyte/lymphocyte ratio predicts the severity of coronary artery disease: a syntax score assessment. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. diciembre de 2017 [citado 15 de febrero de 2019];17(1). Disponible en: <http://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-017-0507-4>
10. Uçar FM, Açar B, Gul M, Özeke Ö, Aydogdu S. The Association between Platelet/Lymphocyte Ratio and Coronary Artery Disease Severity in Asymptomatic Low Ejection Fraction Patients. *Korean Circ J*. noviembre de 2016;46(6):821-6.

11. Murat SN, Duran M, Kalay N, Gunebakmaz O, Akpek M, Doger C, et al. Relation between mean platelet volume and severity of atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes. *Angiology*. febrero de 2013;64(2):131-6.
12. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 20 de marzo de 2018 [citado 1 de marzo de 2019];137(12). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000558>
13. Egas-Izquierdo M, Wong-Achi X, Alvarado-Villa G, Mautong H. Relation between serum uric acid levels with the degree of coronary artery disease: A prospective study from Ecuador. *Clínica E Investig En Arterioscler*. enero de 2019;31(1):8-14.
14. Costa AF, Zambrano M, Del Brutto OH. Relationship between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and silent cerebral small vessel disease in community-dwelling older adults. *The Atahualpa Project: Letters to the Editor. Geriatr Gerontol Int*. diciembre de 2017;17(12):2637-9.
15. Rumberger JA. Coronary Artery Disease: A Continuum, Not a Threshold. *Mayo Clin Proc*. marzo de 2017;92(3):323-6.
16. Wang ZJ, Zhang LL, Elmariah S, Han HY, Zhou YJ. Prevalence and Prognosis of Nonobstructive Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography or Coronary Computed Tomography Angiography. *Mayo Clin Proc*. marzo de 2017;92(3):329-46.
17. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. enero de 2015;385(9963):117-71.
18. Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. julio de 2016;4(13):256-256.
19. Ricci B, Cenko E, Vasiljevic Z, Stankovic G, Kedev S, Kalpak O, et al. Acute Coronary Syndrome: The Risk to Young Women. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2 de diciembre de 2017 [citado 2 de marzo de 2019];6(12). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.117.007519>
20. Mensah GA, Wei GS, Sorlie PD, Fine LJ, Rosenberg Y, Kaufmann PG, et al. Decline in Cardiovascular Mortality: Possible Causes and Implications. *Circ Res*. 20 de enero de 2017;120(2):366-80.

21. Ischemic Heart Disease | National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) [Internet]. 2019 [citado 9 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/ischemic-heart-disease>
22. Pencina Michael J., Navar Ann Marie, Wojdyla Daniel, Sanchez Robert J., Khan Irfan, Elassal Joseph, et al. Quantifying Importance of Major Risk Factors for Coronary Heart Disease. *Circulation*. 26 de marzo de 2019;139(13):1603-11.
23. Navar AM, Peterson ED, Wojdyla D, Sanchez RJ, Sniderman AD, D'Agostino RB, et al. Temporal Changes in the Association Between Modifiable Risk Factors and Coronary Heart Disease Incidence. *JAMA*. 15 de noviembre de 2016;316(19):2041-3.
24. Christus T, Shukkur AM, Rashdan I, Koshy T, Alanbaei M, Zubaid M, et al. Coronary Artery Disease in Patients Aged 35 or less - A Different Beast? *Heart Views Off J Gulf Heart Assoc*. enero de 2011;12(1):7-11.
25. Jones DS, Greene JA. The decline and rise of coronary heart disease: understanding public health catastrophism. *Am J Public Health*. julio de 2013;103(7):1207-18.
26. Mehta NJ, Khan IA. Cardiology's 10 greatest discoveries of the 20th century. *Tex Heart Inst J*. 2002;29(3):164-71.
27. Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW, et al. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Writing Group III: pathophysiology. *Circulation*. 1 de junio de 2004;109(21):2617-25.
28. Tairova MS, Graciolli LO, Tairova OS, De Marchi T. Analysis of Cardiovascular Disease Risk Factors in Women. *Open Access Maced J Med Sci*. 14 de agosto de 2018;6(8):1370-5.
29. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 19 de mayo de 2011;473(7347):317-25.
30. Hemal K, Pagidipati NJ, Coles A, Dolor RJ, Mark DB, Pellikka PA, et al. Sex Differences in Demographics, Risk Factors, Presentation, and Noninvasive Testing in Stable Outpatients With Suspected Coronary Artery Disease: Insights From the PROMISE Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. abril de 2016;9(4):337-46.
31. Kreatsoulas C, Shannon HS, Giacomini M, Velianou JL, Anand SS. Reconstructing angina: cardiac symptoms are the same in women and men. *JAMA Intern Med*. 13 de mayo de 2013;173(9):829-31.

32. Alexander KP, Shaw LJ, Shaw LK, DeLong ER, Mark DB, Peterson ED. Value of exercise treadmill testing in women. *J Am Coll Cardiol*. 15 de noviembre de 1998;32(6):1657-64.
33. Gutierrez J, Alloubani A, Mari M, Alzaatreh M. Cardiovascular Disease Risk Factors: Hypertension, Diabetes Mellitus and Obesity among Tabuk Citizens in Saudi Arabia. *Open Cardiovasc Med J*. 23 de abril de 2018;12:41-9.
34. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 21 de diciembre de 2010;122(25):2748-64.
35. US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, et al. Screening for Cardiovascular Disease Risk With Electrocardiography: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 12 de 2018;319(22):2308-14.
36. Chou R, Arora B, Dana T, Fu R, Walker M, Humphrey L. Screening asymptomatic adults with resting or exercise electrocardiography: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 20 de septiembre de 2011;155(6):375-85.
37. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 4 de febrero de 2014;63(4):380-406.
38. Hecht HS. Coronary artery calcium scanning: past, present, and future. *JACC Cardiovasc Imaging*. mayo de 2015;8(5):579-96.
39. Shah S, Pfau S. Coronary Physiology in the Cardiac Catheterization Laboratory. *J Clin Med*. 18 de febrero de 2019;8(2):255.

40. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol.* febrero de 1983;51(3):606.
41. Kashani H, Zeraati H, Mohammad K, Goodarzynejad H, Mahmoudi M, Boroumand M. Analyzing Gensini Score as a Semi-Continuous Outcome. 2016;7.
42. Sianos G, Morel M-A, Kappetein AP, Morice M-C, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *Clin Res.* :9.
43. Bundhun PK, Sookharee Y, Bholee A, Huang F. Application of the SYNTAX score in interventional cardiology: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* julio de 2017;96(28):e7410.
44. Khanna N, Subramanian KS, Khera S, Aronow WS, Frishman WH. New Invasive Assessment Measures of Coronary Artery Disease Severity: *Cardiol Rev.* 2016;24(3):131-5.
45. Forget P, Khalifa C, Defour J-P, Latinne D, Van Pel M-C, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes [Internet].* diciembre de 2017 [citado 1 de marzo de 2019];10(1). Disponible en: <http://bmcresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13104-016-2335-5>
46. Lee JS, Kim NY, Na SH, Youn YH, Shin CS. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea: *Medicine (Baltimore).* junio de 2018;97(26):e11138.
47. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets.* 3 de octubre de 2015;26(7):680-1.
48. Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueiry G, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* enero de 2013;11(1):55-9.
49. Ates AH, Canpolat U, Yorgun H, Kaya EB, Sunman H, Demiri E, et al. Total white blood cell count is associated with the presence, severity and extent of coronary atherosclerosis detected by dual-source multislice computed tomographic coronary angiography. *Cardiol J.* 2011;18(4):7.
50. Guasti L, Dentali F, Castiglioni L, Maroni L, Marino F, Squizzato A, et al. Neutrophils and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes and/or cardiac

revascularisation: A systematic review on more than 34,000 subjects. *Thromb Haemost.* 2011;106(10):591-9.

51. Afari ME, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 3 de mayo de 2016;14(5):573-7.
52. Stoner L, Lucero AA, Palmer BR, Jones LM, Young JM, Faulkner J. Inflammatory biomarkers for predicting cardiovascular disease. *Clin Biochem.* octubre de 2013;46(15):1353-71.
53. Venkatraghavan L, Tan TP, Mehta J, Arekapudi A, Govindarajulu A, Siu E. Neutrophil Lymphocyte Ratio as a predictor of systemic inflammation - A cross-sectional study in a pre-admission setting. *F1000Research.* 22 de mayo de 2015;4:123.
54. Angkananard T, Anothaisintawee T, McEvoy M, Attia J, Thakkestian A. Neutrophil Lymphocyte Ratio and Cardiovascular Disease Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Res Int.* 11 de noviembre de 2018;2018:1-11.
55. Jaipersad AS, Lip GYH, Silverman S, Shantsila E. The Role of Monocytes in Angiogenesis and Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* enero de 2014;63(1):1-11.
56. Matsumura T, Yamamoto E, Tsujita K, Araki E. Potential of Monocyte Count for the Assessment of Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Pharmacol Open Access [Internet].* 2017 [citado 6 de marzo de 2019];06(05). Disponible en: <https://www.omicsonline.org/open-access/potential-of-monocyte-count-for-the-assessment-of-cardiovascular-disease-2329-6607-1000217-93257.html>
57. Gijsberts CM, Ellenbroek GHJM, ten Berg MJ, Huisman A, van Solinge WW, Lam CS, et al. Effect of Monocyte-to-Lymphocyte Ratio on Heart Failure Characteristics and Hospitalizations in a Coronary Angiography Cohort. *Am J Cardiol.* septiembre de 2017;120(6):911-6.
58. Uçar FM, Açar B, Gul M, Özeke Ö, Aydogdu S. The Association between Platelet/Lymphocyte Ratio and Coronary Artery Disease Severity in Asymptomatic Low Ejection Fraction Patients. *Korean Circ J.* 2016;46(6):821.
59. Akin F, Ayca B, Kose N, Altun I, Avsar M, Celik O, et al. Relation of platelet indices to severity of coronary artery disease in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Perfusion.* abril de 2016;31(3):216-22.
60. Taskesen T, Sekhon H, Wroblewski I, Goldfarb M, Ahmad MB, Nguyen QT, et al. Usefulness of Mean Platelet Volume to Predict Significant Coronary Artery Disease in

Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Am J Cardiol.* enero de 2017;119(2):192-6.

61. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* enero de 2010;8(1):148-56.
62. Sansanayudh N, Anothaisintawee T, Muntham D, McEvoy M, Attia J, AmmarinThakkinstian. Mean platelet volume and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* agosto de 2014;175(3):433-40.
63. Ates AH, Canpolat U, Yorgun H, Kaya EB, Sunman H, Demiri E, et al. Total white blood cell count is associated with the presence, severity and extent of coronary atherosclerosis detected by dual-source multislice computed tomographic coronary angiography. *Cardiol J.* 2011;18(4):371-7.
64. Madjid M, Awan I, Willerson JT, Casscells SW. Leukocyte count and coronary heart disease: implications for risk assessment. *J Am Coll Cardiol.* 16 de noviembre de 2004;44(10):1945-56.
65. Tamakoshi K, Toyoshima H, Yatsuya H, Matsushita K, Okamura T, Hayakawa T, et al. White blood cell count and risk of all-cause and cardiovascular mortality in nationwide sample of Japanese--results from the NIPPON DATA90. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* abril de 2007;71(4):479-85.
66. Kostis JB, Turkevich D, Sharp J. Association between leukocyte count and the presence and extent of coronary atherosclerosis as determined by coronary arteriography. *Am J Cardiol.* 1 de abril de 1984;53(8):997-9.
67. Kabat GC, Kim MY, Manson JE, Lessin L, Lin J, Wassertheil-Smoller S, et al. White Blood Cell Count and Total and Cause-Specific Mortality in the Women's Health Initiative. *Am J Epidemiol.* 1 de julio de 2017;186(1):63-72.
68. Angkananard T, Anothaisintawee T, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. Neutrophil Lymphocyte Ratio and Cardiovascular Disease Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Res Int [Internet].* 11 de noviembre de 2018 [citado 11 de abril de 2019];2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6252240/>
69. Simpson E, Cantor H. Regulation of the immune response by subclasses of T lymphocytes. II. The effect of adult thymectomy upon humoral and cellular responses in mice. *Eur J Immunol.* mayo de 1975;5(5):337-43.

70. Venkatraghavan L, Tan TP, Mehta J, Arekapudi A, Govindarajulu A, Siu E. Neutrophil Lymphocyte Ratio as a predictor of systemic inflammation - A cross-sectional study in a pre-admission setting. F1000Research [Internet]. 22 de mayo de 2015 [citado 11 de abril de 2019];4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4505778/>
71. Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Fredericks S, Kaski JC. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation*. 28 de septiembre de 2004;110(13):1747-53.
72. Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 15 de marzo de 2008;101(6):747-52.
73. Devereaux PJ, Goldman L, Cook DJ, Gilbert K, Leslie K, Guyatt GH. Perioperative cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: a review of the magnitude of the problem, the pathophysiology of the events and methods to estimate and communicate risk. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 13 de septiembre de 2005;173(6):627-34.
74. Gance LG, Kellermann AL, Osler TM, Li Y, Mukamel DB, Lustik SJ, et al. Hospital readmission after noncardiac surgery: the role of major complications. *JAMA Surg*. mayo de 2014;149(5):439-45.
75. Gazi E, Bayram B, Gazi S, Temiz A, Kirilmaz B, Altun B, et al. Prognostic Value of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Patients With ST-Elevated Acute Myocardial Infarction. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. marzo de 2015;21(2):155-9.
76. Ommen SR, Gibbons RJ, Hodge DO, Thomson SP. Usefulness of the lymphocyte concentration as a prognostic marker in coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 15 de marzo de 1997;79(6):812-4.
77. Zouridakis EG, Garcia-Moll X, Kaski JC. Usefulness of the blood lymphocyte count in predicting recurrent instability and death in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 15 de agosto de 2000;86(4):449-51.
78. Thomson SP, McMahon LJ, Nugent CA. Endogenous cortisol: a regulator of the number of lymphocytes in peripheral blood. *Clin Immunol Immunopathol*. diciembre de 1980;17(4):506-14.

79. Kalay N, Dogdu O, Koc F, Yarlioglues M, Ardic I, Akpek M, et al. Hematologic parameters and angiographic progression of coronary atherosclerosis. *Angiology*. abril de 2012;63(3):213-7.
80. Choi YH, Hong YJ, Ahn Y, Park IH, Jeong MH. Relationship between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Plaque Components in Patients with Coronary Artery Disease: Virtual Histology Intravascular Ultrasound Analysis. *J Korean Med Sci*. julio de 2014;29(7):950-6.
81. Naruko T, Ueda M, Haze K, van der Wal AC, van der Loos CM, Itoh A, et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation*. 3 de diciembre de 2002;106(23):2894-900.
82. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol*. 17 de mayo de 2005;45(10):1638-43.
83. Sari I, Sunbul M, Mammadov C, Durmus E, Bozbay M, Kivrak T, et al. Zależność między współczynnikami neutrofile/limfocyty i płytki krwi/limfocyty a zaawansowaniem choroby wieńcowej u chorych poddanych planowej koronarografii. *Kardiologia Polska*. 29 de diciembre de 2015;73(12):1310-6.
84. Chen J, Chen M-H, Li S, Guo Y-L, Zhu C-G, Xu R-X, et al. Usefulness of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Predicting the Severity of Coronary Artery Disease: A Gensini Score Assessment. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(12):1271-82.
85. 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*. diciembre de 2012;225(2):456-60.
86. Yilmaz S. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Functionally Significant Coronary Artery Stenosis in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Turk Kardiyol Dernegi Arsivi-Arch Turk Soc Cardiol [Internet]*. 2017 [citado 20 de febrero de 2019]; Disponible en: <http://archivestsc.com/jvi.aspx?un=TKDA-16709>
87. Sharma K, Patel AK, Shah KH, Konat A. Is Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio a Predictor of Coronary Artery Disease in Western Indians? *Int J Inflamm*. 2017;2017:1-8.
88. Maekawa Y, Anzai T, Yoshikawa T, Asakura Y, Takahashi T, Ishikawa S, et al. Prognostic significance of peripheral monocytosis after reperfused acute myocardial infarction: a possible role for left ventricular remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 16 de enero de 2002;39(2):241-6.

89. Ghattas A, Griffiths HR, Devitt A, Lip GYH, Shantsila E. Monocytes in coronary artery disease and atherosclerosis: where are we now? *J Am Coll Cardiol*. 22 de octubre de 2013;62(17):1541-51.
90. Murat SN, Yarlioglu M, Celik IE, Kurtul A, Duran M, Kilic A, et al. The Relationship Between Lymphocyte-to-Monocyte Ratio and Bare-Metal Stent In-Stent Restenosis in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Clin Appl Thromb Off J Int Acad Clin Appl Thromb*. abril de 2017;23(3):235-40.
91. Kiris T, Çelik A, Variş E, Akan E, Akyildiz ZI, Karaca M, et al. Association of Lymphocyte-to-Monocyte Ratio With the Mortality in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction Who Underwent Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Angiology*. septiembre de 2017;68(8):707-15.
92. van der Laan AM, Hirsch A, Robbers LFHJ, Nijveldt R, Lommerse I, Delewi R, et al. A proinflammatory monocyte response is associated with myocardial injury and impaired functional outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: monocytes and myocardial infarction. *Am Heart J*. enero de 2012;163(1):57-65.e2.
93. Yayla Ç, Akboğa MK, Gayretli Yayla K, Ertem AG, Efe TH, Şen F, et al. A novel marker of inflammation in patients with slow coronary flow: lymphocyte-to-monocyte ratio. *Biomark Med*. 2016;10(5):485-93.
94. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries--a new angiographic finding. *Am Heart J*. julio de 1972;84(1):66-71.
95. Zhou X, Liu X-L, Ji W-J, Liu J-X, Guo Z-Z, Ren D, et al. The Kinetics of Circulating Monocyte Subsets and Monocyte-Platelet Aggregates in the Acute Phase of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 6 de mayo de 2016 [citado 11 de abril de 2019];95(18). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4863763/>
96. Yuksel M, Yildiz A, Oylumlu M, Akyuz A, Aydin M, Kaya H, et al. The association between platelet/lymphocyte ratio and coronary artery disease severity. *Anatol J Cardiol*. 21 de agosto de 2015;15(8):640-7.
97. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 1 de octubre de 2012;34(3):326-34.

98. Yildiz A, Yuksel M, Oylumlu M, Polat N, Akyuz A, Acet H, et al. The Utility of the Platelet–Lymphocyte Ratio for Predicting No Reflow in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Clin Appl Thromb*. 1 de abril de 2015;21(3):223-8.
99. Temiz A, Gazi E, Güngör Ö, Barutçu A, Altun B, Bekler A, et al. Platelet/lymphocyte ratio and risk of in-hospital mortality in patients with ST-elevated myocardial infarction. *Med Sci Monit*. 22 de abril de 2014;20:660-5.
100. De Luca G, Santagostino M, Secco GG, Cassetti E, Giuliani L, Franchi E, et al. Mean platelet volume and the extent of coronary artery disease: Results from a large prospective study. *Atherosclerosis*. septiembre de 2009;206(1):292-7.
101. Murat SN, Duran M, Kalay N, Gunebakmaz O, Akpek M, Doger C, et al. Relation Between Mean Platelet Volume and Severity of Atherosclerosis in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Angiology*. febrero de 2013;64(2):131-6.
102. Ekici B, Erkan AF, Alhan A, Sayin I, Ayli M, Töre HF. Czy istnieje związek między średnią objętością płytek krwi a zaawansowaniem choroby wieńcowej? *Kardiologia Pol*. 20 de agosto de 2013;71(8):832-8.
103. Sternberg Z, Chichelli T, Sternberg D, Sawyer R, Ching M, Janicke D, et al. Relationship between Inflammation and Aspirin and Clopidogrel Antiplatelet Responses in Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. febrero de 2016;25(2):327-34.
104. Ramadan R, Dhawan SS, Syed H, Pohlel FK, Binongo JNG, Ghazzal ZB, et al. Effects of Clopidogrel Therapy on Oxidative Stress, Inflammation, Vascular Function, and Progenitor Cells in Stable Coronary Artery Disease: *J Cardiovasc Pharmacol*. abril de 2014;63(4):369-74.
105. S. Antonopoulos A, Margaritis M, Lee R, Channon K, Antoniades C. Statins as Anti-Inflammatory Agents in Atherogenesis: Molecular Mechanisms and Lessons from the Recent Clinical Trials. *Curr Pharm Des*. 1 de abril de 2012;18(11):1519-30.
106. H. R. J, M. D, R. M, P. G. G. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and severity of coronary artery disease. *Int J Adv Med*. 21 de marzo de 2018;5(2):265.
107. Demir K, Avci A, Altunkeser BB, Yilmaz A, Keles F, Ersecgin A. The relation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and coronary chronic total occlusions. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 27 de septiembre de 2014 [citado 26 de agosto de 2019];14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4195893/>

108. 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*. julio de 2014;20(5):473-7.
109. Santos HO, Izidoro LFM. Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Cardiovascular Disease Risk Assessment. *Int J Cardiovasc Sci* [Internet]. 2018 [citado 20 de febrero de 2019]; Disponible en: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/2359-4802.20180038>
110. Chen H, Li M, Liu L, Dang X, Zhu D, Tian G. Monocyte/lymphocyte ratio is related to the severity of coronary artery disease and clinical outcome in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 28 de junio de 2019 [citado 26 de agosto de 2019];98(26). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6616945/>
111. Akboga MK, Canpolat U, Yayla C, Ozcan F, Ozeke O, Topaloglu S, et al. Association of Platelet to Lymphocyte Ratio With Inflammation and Severity of Coronary Atherosclerosis in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Angiology*. enero de 2016;67(1):89-95.
112. Ayça B, Akin F, Çelik Ö, Yüksel Y, Öztürk D, Tekiner F, et al. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic marker in primary percutaneous coronary intervention. *Platelets*. 3 de octubre de 2015;26(7):638-44.
113. Abalı G, Akpınar O, Söylemez N. Correlation of the Coronary Severity Scores and Mean Platelet Volume in Diabetes Mellitus. *Adv Ther*. enero de 2014;31(1):140-8.
114. Karakurt A, Yıldız C. Predictive values of inflammatory cell ratios for complexity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiovasc Acad*. 2018;4(4):70.

## Anexos

### Anexo 1. Carta de Aprobación del Hospital



---

**Memorando Nro. IESS-HTMC-CGI-2019-0113-FDQ**  
Guayaquil, 07 de mayo de 2019

**PARA:** Dr. Hans Willy Mautong Vásquez  
Estudiante de la Universidad de Especialidades Espirita Santo

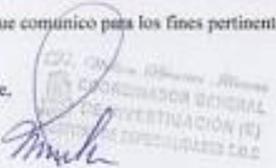
De mi consideración:

Por medio del presente, informo a usted que ha sido resuelta factible su solicitud para que pueda realizar su trabajo de Investigación: **"ÍNDICES HEMATOLÓGICOS Y SU RELACIÓN CON LA SEVERIDAD DE ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA EN PACIENTES SOMETIDOS A ANGIOGRAFÍA CORONARIA EN EL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO DURANTE EL AÑO 2018"**, una vez que por medio de los siguientes Memorandos Nro. IESS-HTMC-JUTHE-2019-0154-M, de fecha 29 de abril de 2019, suscrito por el Espce. Ernesto Del Pino Sánchez, Jefe de la Unidad Técnica de Hemodinámica y Nro. IESS-HTMC-JUTC-2019-0638-M, de fecha 02 de mayo de 2019, suscrito por el Espce. Stewart Blum Astudillo, Jefe de la Unidad Técnica de Cardiología, hemos recibido el informe favorable a la misma.

Por lo anteriormente expuesto reitero que puede realizar su trabajo de titulación siguiendo las normas y reglamentos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Particular que comunico para los fines pertinentes.

Atentamente,

Mgs. Wilson Stalin Benites Illescas  
COORDINADOR GENERAL DE INVESTIGACIÓN, ENCARGADO HOSPITAL DE ESPECIALIDADES – TEODORO MALDONADO CARBO

Referencias:

- IESS-HTMC-CGITC-2019-1398-M
- IESS HTMC-CGI-2019-0380-M
- IESS-HTMC-JUTC-2019-0638-M
- IESS-HTMC-JUTHE-2019-0154-M
- IESS-HTMC-CGI-2019-072-M
- Solicitud

cm

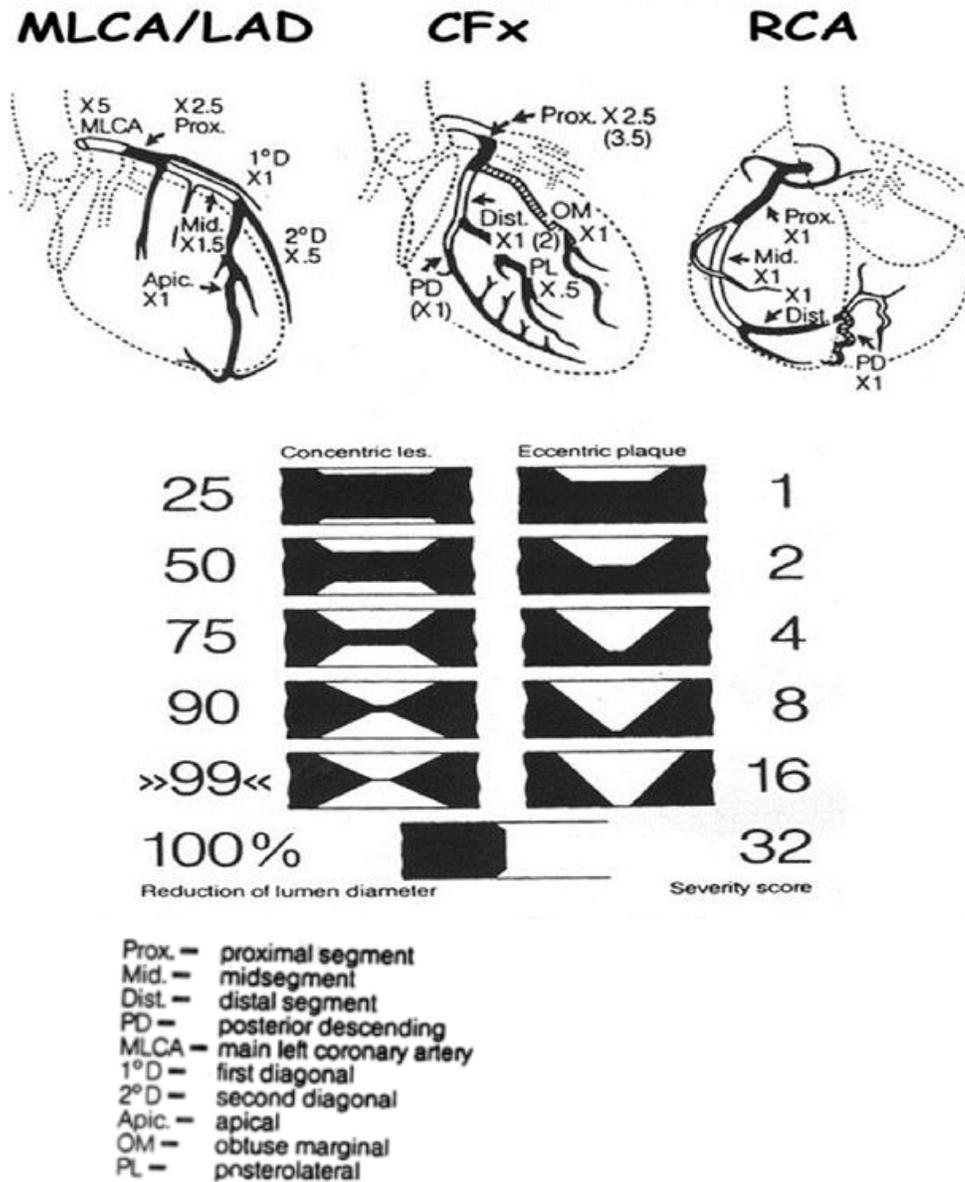
**Tenovar para actuar,  
actuar para servir**

[www.iesg.gob.ec](http://www.iesg.gob.ec) /  @IESG.ec  IESS.ec  IESS.ec

\*Documento fuera de Gupuz

1/1

Anexo 2. Score de Gensini



Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. Am J Cardiol. febrero de 1983;51(3):606.

### Anexo 3. Ficha de recolección de Datos

Número			Diureticos
Nombre			Estatinas
Número de HC			ADO
CIE 10			Leucocitos
Edad			VMP
GENERO			Monocitos
Gensini Score			Linfocitos
SEVERIDAD			Neutrofilos
Vaso numero			Plaquetas
estancia hospitalaria			NLR
TIPO EAC			MLR
Tiempo Hemograma-Angiografía			PLR
Mortalidad			MPVLR
DM			TROPONINA T
HTA			GLICEMIA
Tabaquismo			UREA
IC			CREATININA
ASA			Acido úrico
Clopidogrel			TRIGLICERIDOS
ARA			COLESTEROL TOTAL
CCB			CKMB
BB			MIOGLOBINA

#### Anexo 4. Cronograma de actividades

Actividad	Meses								
	Ene 2019	Feb 2019	Mar 2019	Abr 2019	May 2019	Jun 2019	Jul 2019	Ago 2019	Sep 2020
Elaboración de ficha técnica	x	x	x						
Entrega de ficha técnica				x					
Aprobación de ficha técnica por consejo académico				x					
Solicitud de acceso a base de datos				x					
Elaboración de anteproyecto				x	x				
Sustentación de anteproyecto					x				
Aprobación de anteproyecto					x				
Aprobación para acceso a base de datos					x				
Recolección de los datos					x	x			
Procesamiento de los datos						x	x	x	
Entrega de borrador final								x	
Entrega de Tesis Final								x	
Sustentación de Tesis									x