

Relación neutrófilo-linfocito como biomarcador de deterioro neurológico en ictus isquémico agudo: ensayo científico argumentativo

(Neutrophil-lymphocyte ratio as a biomarker of neurological deterioration in acute ischemic stroke: argumentative scientific essay)

Manuel Sánchez-Landers¹

Resumen

El ictus isquémico es un problema de salud pública por su elevada morbimortalidad. Algunos pacientes presentan deterioro neurológico precoz pudiendo llegar al coma o la muerte antes de la primera semana de enfermedad a pesar de tener una tomografía cerebral inicial normal. Esto se debe al edema cerebral por la reacción inflamatoria que se produce dentro de la lesión isquémica. A pesar de que conocemos las citoquinas proinflamatorias que participan en esta reacción de neurotoxicidad, estudios de las últimas dos décadas no han demostrado su utilidad como biomarcadores inflamatorios por resultados contradictorios. Recientemente, se han publicado estudios prometedores sobre algunos índices leucocitarios del hemograma como biomarcadores inflamatorios de evolución en el ictus isquémico agudo. El objetivo de este ensayo científico es discutir la literatura científica más reciente sobre el uso de la relación neutrófilo-linfocito como biomarcador de deterioro neurológico en ictus isquémico agudo.

Palabras clave: hemograma, biomarcador, coma, ictus.

Abstract

Ischemic stroke is a public health problem due to its high morbidity and mortality. Some patients present early neurological deterioration, and may reach coma or death before the first week of illness, despite having a normal initial brain tomography. This is due to cerebral edema due to the inflammatory reaction that occurs within the ischemic lesion. Although we know the proinflammatory cytokines involved in this neurotoxic inflammatory reaction, studies over the last two decades have not demonstrated their usefulness as inflammatory biomarkers because of conflicting results. Recently, promising studies have been published on some leukocyte index of the hemogram as inflammatory biomarkers of evolution in acute ischemic stroke. This scientific essay aims to discuss the most recent scientific literature on the use of neutrophil-lymphocyte ratio as an biomarker for neurological deterioration in acute ischemic stroke.

Keywords: hemogram, biomarker, coma, stroke.

Fecha de recibido: 29, noviembre, 2022

Fecha de aceptado: 24, noviembre, 2023

Afiliación Institucional:

¹Universidad Nacional de Trujillo, Facultad de Medicina. Hospital Belén de Trujillo, Servicio de Emergencia. Trujillo, Perú.

 0000-0001-9777-670X

Abreviaturas:

FNT- α ; factor de necrosis tumoral α .
ICAM-1; moléculas de adhesión intercelulares tipo 1.
IL-6; interleucina 6.
MMP-9; enzimas metaloproteinasas de matriz tipo 9.
RNL; relación neutrófilo-linfocito.

Fuentes de apoyo: No hubo financiamiento.

Conflicto de intereses: El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

 msanchezl@unitru.edu.pe



Esta obra está bajo una licencia internacional: Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0.

Durante mi práctica clínica como neurólogo de emergencia he notado que la mayoría de ingresos hospitalarios al servicio de neurología son debido a ictus isquémicos. Algunos pacientes presentan deterioro neurológico precoz pudiendo llegar al coma o la muerte antes de la primera semana a pesar de tener una tomografía cerebral inicial normal. Esto produce un aumento en la mortalidad de estos pacientes o una mayor discapacidad futura.

La prevalencia de ictus fue 3,7 % en Estados Unidos para el año 2018, siendo la incidencia de 795 000 casos nuevos aproximadamente. El 87 % de todos estos casos fueron ictus isquémicos. En Perú, 12 835 casos de ictus fueron reportados para ese mismo año y se determinó una incidencia anual de ictus isquémico de 18,4 casos por 100 000 habitantes.¹ En el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas de Lima se estimó una mortalidad del ictus isquémico de 7,6 %.²

La evolución desfavorable observada en algunos pacientes es debido al edema cerebral, el cual empieza a aumentar a partir del segundo día y es máximo hacia el quinto día, pudiendo ocasionar la muerte del paciente.³

La respuesta inflamatoria a nivel cerebral juega un papel importante en el deterioro neurológico precoz de estos pacientes; entonces es evidente que necesitamos contar con marcadores de inflamación desde el ingreso hospitalario, que nos permitan predecir la evolución clínica de los pacientes con ictus isquémico para tomar medidas diagnósticas y terapéuticas, y hacer un uso adecuado de recursos.⁴

Este trabajo tiene por objetivo analizar la literatura científica más reciente sobre el uso de la relación neutrófilo-linfocito (RNL) como biomarcador inflamatorio para el deterioro neurológico del ictus isquémico agudo.

El ictus es considerado actualmente un problema de salud pública por su elevada morbimortalidad a nivel mundial. En Estados Unidos se registró una mortalidad de 15,4 defunciones por 100 000 habitantes para el año 2018. Además, fue la quinta causa de muerte, encontrándose que cada 3,5 minutos moría una persona por esta enfermedad, constituyendo 1 de cada 19 fallecimientos. Se calculó un costo total anual de 49,8 billones de dólares en la atención de estos pacientes.⁵

En Perú se reportó una mortalidad de 11,4 defunciones por 100 000 habitantes para el año 2015, encontrándose algunas ciudades con aumento de la mortalidad, comparando los 10 años previos. En La Libertad se registró mortalidad de 22,7, defunciones por 100 000 habitantes y 25,8 defunciones por 100 000 habitantes para los años 2005 y 2015 respectivamente, convirtiéndose en una de las regiones con mayor mortalidad por esta enfermedad.⁶

Los pacientes con ictus isquémico agudo son atendidos en las salas de emergencias donde se realiza inicialmente una tomografía cerebral para confirmar el diagnóstico y excluir otras posibles causas; sin embargo, esta neuroimagen, realizada dentro de las primeras 24 horas de iniciados los síntomas, suele ser normal, independientemente de la severidad del cuadro clínico.⁷

Signos tomográficos precoces y sutiles de isquemia cerebral pueden detectarse en pocos casos, siempre y cuando la oclusión sea de la circulación carotídea porque los signos precoces de isquemia en territorio de circulación vertebro-basilar son extremadamente raros de visualizar,⁷ aunque estos últimos son los que con mayor frecuencia pueden tener peor evolución clínica.

Algunos pacientes con ictus isquémico moderado pueden presentar deterioro neurológico precoz según pasan algunos pocos días, empezando a empeorar entre las 48 y 72 horas de iniciado el cuadro, llegando al coma o la muerte antes de terminar la primera semana.

Esta mortalidad en la fase aguda del ictus isquémico es debido a causas neurológicas: la disminución del flujo sanguíneo cerebral focal por oclusión arterial desencadena dentro de la lesión isquémica una cascada inflamatoria de neurotoxicidad que produce un edema perilesional progresivo, inicialmente citotóxico y luego vasogénico, conllevando a un aumento de la presión intracraneal y esta hipertensión endocraneana, finalmente, ocasiona herniaciones cerebrales que producen la muerte del paciente.⁸

Molecularmente se produce muerte neuronal por necrosis que se acompaña de liberación de citoquinas proinflamatorias como interleucinas (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) y moléculas de adhesión intercelulares (ICAM-1), con reclutamiento y migración de neutrófilos que liberan enzimas metaloproteinasas de la matriz tipo 9 (MMP-9).⁹

Estas reacciones inflamatorias en la lesión isquémica cerebral aguda son mayores entre los días 2 y 3 de enfermedad, explicando el deterioro neurológico precoz de algunos pacientes y la consecuente elevada mortalidad o mayor discapacidad, a pesar de tener una tomografía cerebral inicial normal. Todo esto evidencia la necesidad de contar con marcadores de inflamación que permitan predecir la evolución de estos pacientes desde el momento de su ingreso.

Estudios realizados en las últimas dos décadas, sobre las citoquinas pro inflamatorias que juegan un rol específico importante en la fisiopatología del ictus isquémico, han mostrado resultados contradictorios.

Una revisión sistemática del 2008 demostró que la IL-6 sérica elevada no juega un rol causal específico para mayor mortalidad en pacientes con ictus isquémico.¹⁰ Sin

embargo, dos estudios recientes, encontraron asociación entre IL-6 elevada con discapacidad severa y/o mayor mortalidad en ictus isquémico, pero solo cuando fue combinada con otros biomarcadores.^{11, 12}

Por otro lado, dos investigaciones encontraron que existe asociación entre ictus isquémico y valores séricos elevados de ICAM-1 y FNT- α respectivamente, pero ninguno pudo demostrar la utilidad práctica de sus resultados como predictores de evolución desfavorable.^{13, 14}

Una revisión sistemática del 2011 encontró que valores séricos elevados de MMP-9, medidos en las primeras 24 horas de iniciado el ictus isquémico, se asoció a lesiones parenquimales más grandes, mayor severidad clínica y peores resultados funcionales.¹⁵ Pero otra revisión sistemática del 2012 concluyó que ningún biomarcador inflamatorio puede ser recomendado como factor diagnóstico ni pronóstico del ictus isquémico.¹⁶

A pesar de que estas moléculas intervienen directamente en el mecanismo fisiopatológico del infarto cerebral, no se les puede considerar aún como biomarcadores para predecir un deterioro neurológico precoz. Además, son caras y poco accesibles para la población general. Sin embargo, existen otros reactantes inflamatorios de fase aguda que tienen cierta relación con la evolución desfavorable del ictus isquémico. Uno de ellos es el hemograma con algunos de sus índices leucocitarios de respuesta inflamatoria sistémica, como la relación neutrófilo/linfocito (RNL).¹⁷

Un meta-análisis del 2019 demostró que un valor de RNL mayor a 7.5 puede predecir transformación hemorrágica en ictus isquémico con un OR de 7.93 (IC 95 %, 2.25–27.95; $p=0.001$) y predecir mayor mortalidad en estos pacientes con un OR de 1.10 (IC 95 %, 1.05–1.15; $p<0.0001$).¹⁸

Otra investigación en 2020 encontró que un valor de RNL mayor a 2.94, medido de forma precoz, estuvo asociado a evolución funcional desfavorable en pacientes con ictus isquémicos leves y ataques isquémicos transitorios con una razón de probabilidades (OR, por sus siglas en inglés) de 4.50 (IC 95 %, 1.53–13.04; $p=0.006$).¹⁹

Una revisión sistemática del 2021 demostró que un valor de RNL mayor a 7 estuvo asociado a mayor mortalidad con un OR de 1.12 (IC 95 %, 1.07–1.16; $p<0,00001$) y peores resultados funcionales con un OR de 1.29 (IC 95 %, 1.16–1.44; $p<0,00001$), en pacientes con ictus isquémicos.²⁰

Un estudio original publicado en 2022 encontró que un valor de RNL mayor a 3.86 es factor de riesgo para mayor mortalidad y discapacidad más severa en pacientes que sufrieron ictus isquémico, con OR de 2.41 (IC 95 %, 1.37–4.26; $p<0,002$) y 2.24 (IC 95 %, 1.35–3.71; $p<0,002$) respectivamente.²¹

Estos resultados se fundamentan en la reacción inflamatoria de neurotoxicidad que ocurre durante un ictus isquémico. Los neutrófilos se elevan precozmente en el área isquémica cerebral liberando enzimas proteolíticas y radicales libres de oxígeno que empeoran el edema citotóxico y, además, aumentan la expresión de MMP-9 que provoca edema cerebral vasogénico secundario a disrupción de la barrera hematoencefálica,²² entonces niveles altos de neutrófilos se asocian a ictus isquémicos iniciales más severos.

Los linfocitos se elevan después que los neutrófilos y su principal función es regular la neuroprotección y neurorreparación al aumentar la producción de citoquinas antiinflamatorias como la IL-10, y además disminuir la producción de citoquinas proinflamatorias como la IL-6 y el FNT- α ,²³ entonces niveles bajos de linfocitos se asocian a peor pronóstico.

Los pacientes con ictus isquémico agudo y valores elevados de RNL desde el ingreso hospitalario pueden presentar evolución desfavorable en los primeros días, por lo que deberían ser ingresados en una unidad de cuidados especiales, a pesar de tener una tomografía cerebral inicial normal. Además, la RNL podría usarse para monitorizar el cuadro clínico. Esto es particularmente útil en países en vías de desarrollo, ya que el hemograma del cual se calcula este biomarcador es un estudio barato, fácil de realizar y ampliamente disponible en todos los hospitales.

Sin embargo, es esencial reconocer las limitaciones de la RNL como biomarcador en el ictus isquémico agudo. En primer lugar, los valores de corte óptimos para la RNL varían entre los estudios, lo que genera posibles inconsistencias en su aplicación. Además, la RNL puede verse influenciada por otros factores, incluidos comorbilidades y medicamentos, que pueden afectar su especificidad y poder predictivo.

Las investigaciones futuras deberían centrarse en estandarizar los valores de corte de la RNL y explorar su potencial en combinación con otros biomarcadores para mejorar su precisión predictiva. Se necesitan estudios longitudinales con cohortes de pacientes más grandes para validar los hallazgos y comprender mejor la dinámica de la RNL en el ictus isquémico agudo.

En conclusión, los valores elevados de la RNL están asociados con activación excesiva de inflamación e inmunosupresión por lo que es una buena opción para ser usada como biomarcador de deterioro neurológico, discapacidad y mortalidad en el ictus isquémico agudo. Sin embargo, se necesitan más investigaciones y validación para abordar sus limitaciones y perfeccionar su utilidad clínica.

Referencias

1. Bernabé-Ortiz A, Carrillo-Larco RM. Tasa de incidencia de ictus en el Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2021;38:399–405. DOI: [10.17843/rpmesp.2021.383.7804](https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.383.7804)
2. Ecos-Quispe RL, Solís FG, Gonzales MA, Abanto C. Factores asociados a mortalidad en pacientes con infarto cerebral del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. *Rev Neuropsiquiatr*. 2014;77:86–94. DOI: [10.20453/rnp.v77i2.1150](https://doi.org/10.20453/rnp.v77i2.1150)
3. Guanci MM. Management of the patient with malignant hemispheric stroke. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2020;32:51–66. DOI: [10.1016/j.cnc.2019.11.003](https://doi.org/10.1016/j.cnc.2019.11.003)
4. Lasek-Bal A, Jędrzejowska-Szypulka H, Student S, Warsz-Wianecka A, Zareba K, Puz P, *et al*. The importance of selected markers of inflammation and blood-brain barrier damage for short-term ischemic stroke prognosis. *J Physiol Pharmacol*. 2019;70:209–217. DOI: [10.26402/jpp.2019.2.04](https://doi.org/10.26402/jpp.2019.2.04)
5. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, *et al*. Heart disease and stroke statistics-2021 update: A report from the American Heart Association: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143:e254–743. DOI: [10.1161/CIR.0000000000000950](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950)
6. Atamari-Anahui N, Alva-Diaz C, Vera-Monge V, Taype-Rondan A. Tendencia de mortalidad por enfermedad cerebrovascular registrada por el Ministerio de Salud de Perú, 2005-2015. *Neurol argent*. 2019;11:202–209. DOI: [10.1016/j.neuarg.2019.07.001](https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2019.07.001)
7. Hurford R, Sekhar A, Hughes TAT, Muir KW. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke. *Pract Neurol*. 2020;20:304–316. DOI: [10.1136/practneurol-2020-002557](https://doi.org/10.1136/practneurol-2020-002557)
8. Feske SK. Ischemic stroke. *Am J Med*. 2021;134:1457–1464. DOI: [10.1016/j.amjmed.2021.07.027](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.07.027)
9. Maida CD, Norrito RL, Daidone M, Tuttolomondo A, Pinto A. Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: Focus on cardioembolic stroke, background, and therapeutic approaches. *Int J Mol Sci*. 2020;21:6454. DOI: [10.3390/ijms21186454](https://doi.org/10.3390/ijms21186454)
10. Whiteley W, Tseng M-C, Sandercock P. Blood biomarkers in the diagnosis of ischemic stroke: a systematic review: A systematic review. *Stroke*. 2008;39:2902–2909. DOI: [10.1161/STROKEAHA.107.511261](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.511261)
11. Reiche EMV, Gelinski JR, Alfieri DF, Flauzino T, Lehmann MF, de Araújo MCM, *et al*. Immune-inflammatory, oxidative stress and biochemical biomarkers predict short-term acute ischemic stroke death. *Metab Brain Dis*. 2019;34:789–804. DOI: [10.1007/s11011-019-00403-6](https://doi.org/10.1007/s11011-019-00403-6)
12. Alfieri DF, Lehmann MF, Flauzino T, de Araújo MCM, Pivoto N, Tirolla RM, *et al*. Immune-inflammatory, metabolic, oxidative, and nitrosative stress biomarkers predict acute ischemic stroke and short-term outcome. *Neurotox Res*. 2020;38:330–343. DOI: [10.1007/s12640-020-00221-0](https://doi.org/10.1007/s12640-020-00221-0)
13. An SA, Kim J, Kim OJ, Kim JK, Kim NK, Song J, *et al*. Limited clinical value of multiple blood markers in the diagnosis of ischemic stroke. *Clin Biochem*. 2013;46:710–715. DOI: [10.1016/j.clinbiochem.2013.02.005](https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.02.005)
14. El Hussein N, Laskowitz DT. Clinical application of blood biomarkers in cerebrovascular disease. *Expert Rev Neurother*. 2010;10:189–203. DOI: [10.1586/ern.09.151](https://doi.org/10.1586/ern.09.151)
15. Ramos-Fernandez M, Bellolio MF, Stead LG. Matrix metalloproteinase-9 as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011;20:47–54. DOI: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.10.008](https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.10.008)
16. Whiteley W, Wardlaw J, Dennis M, Lowe G, Rumley A, Sattar N, *et al*. The use of blood biomarkers to predict poor outcome after acute transient ischemic attack or ischemic stroke. *Stroke*. 2012;43:86–91. DOI: [10.1161/STROKEAHA.111.634089](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.634089)
17. Zhang X-G, Xue J, Yang W-H, Xu X-S, Sun H-X, Hu L, *et al*. Inflammatory markers as independent predictors for stroke outcomes. *Brain Behav*. 2021;11:e01922. DOI: [10.1002/brb3.1922](https://doi.org/10.1002/brb3.1922)
18. Zhang R, Wu X, Hu W, Zhao L, Zhao S, Zhang J, *et al*. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts hemorrhagic transformation in ischemic stroke: A meta-analysis. *Brain Behav*. 2019;9:e01382. DOI: [10.1002/brb3.1382](https://doi.org/10.1002/brb3.1382)
19. Luo Y, Xia LX, Li ZL, Pi DF, Tan XP, Tu Q. Early neutrophil-to-lymphocyte ratio is a prognostic marker in acute minor stroke or transient ischemic attack. *Acta Neurol Belg*. 2021;121:1415–21. DOI: [10.1007/s13760-020-01289-3](https://doi.org/10.1007/s13760-020-01289-3)
20. Li W, Hou M, Ding Z, Liu X, Shao Y, Li X. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in stroke: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2021;12:686983. DOI: [10.3389/fneur.2021.686983](https://doi.org/10.3389/fneur.2021.686983)
21. Marta-Enguita J, Rubio-Baines I, Aymerich N, Herrera M, Zandio B, Mayor S, *et al*. Análisis del valor pronóstico de la analítica urgente en el ictus isquémico. *Neurología*. 2022. DOI: [10.1016/j.nrl.2022.03.004](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2022.03.004)
22. Cui LL, Zhang Y, Chen ZY, Su YY, Liu Y, Boltze J. Early neutrophil count relates to infarct size and fatal outcome after large hemispheric infarction. *CNS Neurosci Ther*. 2020;26:829–36. DOI: [10.1111/cns.13381](https://doi.org/10.1111/cns.13381)
23. Iadecola C, Buckwalter MS, Anrather J. Immune responses to stroke: mechanisms, modulation, and therapeutic potential. *J Clin Invest*. 2020. 130:2777–88. DOI: [10.1172/JCI135530](https://doi.org/10.1172/JCI135530)