

El índice neutrófilo-linfocito (INL) como posible marcador del diagnóstico de isquemia mesentérica aguda (IMA)

Tipo: Comunicación Oral

Autores: Lorena Flavia Rodríguez Gijón, Angel Aguado Toquero, Aurea Díez Tascón, María José Simón Merlo, Marta Oñate Miranda, Milagros Martí De Gracia

Objetivos

La isquemia que afecta el intestino delgado se denomina isquemia mesentérica, mientras que la isquemia que afecta el intestino grueso se denomina colitis isquémica. Aunque la isquemia mesentérica se produce con poca frecuencia, la tasa de mortalidad es del 50% al 100%, dependiendo de la fuente de obstrucción [1-3].

La isquemia mesentérica aguda se refiere a la aparición repentina de hipoperfusión del intestino delgado, lo que puede ser debido a la obstrucción oclusiva o no oclusiva del suministro de sangre arterial o a la obstrucción del retorno venoso. La isquemia mesentérica no oclusiva es el resultado de un estado de hipoperfusión y es más frecuente debido a la vasoconstricción de bajo gasto o por el uso de vasopresores [4-6].

Se ha estimado que un tercio de los casos agudos son causados por embolia arterial, otro tercio causado por trombosis arterial aguda, y el resto por una etiología no oclusiva, con una pequeña proporción de casos de etiología de trombosis venosa [2].

La isquemia mesentérica aguda sigue siendo un diagnóstico difícil de establecer sobre una base clínica [3], ya que sólo un tercio de los pacientes presentan la tríada clásica de dolor abdominal, fiebre y deposiciones con sangre [2], por lo que su diagnóstico requiere de técnicas de imagen avanzadas, como la tomografía computarizada o técnicas de angiografía invasiva llevadas a cabo por expertos en radiología.

Atendiendo a su rápida disponibilidad y bajo precio, se han estudiado una amplia variedad de marcadores de diagnóstico de laboratorio, incluyendo la deshidrogenasa láctica sérica (LDH), el dímero-D, la albúmina modificada, la unión de ácidos proteínicos urinarios y de ácidos grasos en plasma, el volumen plaquetario medio (VPM) y el ancho de distribución eritrocitaria (ADE) [1, 3].

Recientemente se ha planteado el valor diagnóstico del índice neutrófilo-linfocitario (INL). Este parámetro se ha identificado como un marcador potencialmente útil en la estimación del pronóstico de diversos estados de enfermedad, incluyendo la enfermedad cardiovascular y el cáncer [1, 7-9]. También se ha estudiado el valor diagnóstico del INL para casos de infarto agudo de miocardio (IAM), sobre la

base de los mecanismos inflamatorios e infecciosos excesivos que se producen en el IAM, con resultados alentadores.

Nuestra hipótesis es que el INL puede elevar la sospecha clínica en los pacientes con IMA facilitando un diagnóstico precoz lo cual puede disminuir la alta mortalidad y morbilidad con la que se asocia esta enfermedad.

El objetivo de nuestro trabajo es estudiar la asociación del INL con el diagnóstico y con los hallazgos radiológicos en los angioTC de abdomen de los pacientes con IMA para aumentar la sospecha diagnóstica de IMA y así adecuar la prioridad y el tipo de exploración radiológica.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de casos-controles de pacientes mayores de 16 años que ingresan en el servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel de la Comunidad de Madrid con signos de abdomen agudo.

Criterios de inclusión

El grupo estudio lo constituyen los pacientes mayores de 16 años que ingresan en el servicio de urgencias de nuestro hospital entre los años 2013 y 2015, a quienes se les realiza una AngioTC de abdomen y se les encuentran signos radiológicos de IMA y además se confirma el diagnóstico histológica o evolutivamente. Se realizó la búsqueda de casos seleccionando aquellos TC en los que aparecía la palabra “isquemia” en la descripción clínica del informe.

El grupo control está formado por los pacientes mayores de 16 años que ingresan en el servicio de urgencias de nuestro hospital entre los meses de mayo a junio del 2015 con la sospecha clínica de un proceso no IMA y se les realiza una TC de abdomen en la que se encuentra patología diferente a la IMA pero que requieren cirugía urgente (para añadir un plus de gravedad para asemejar a los casos), siendo confirmado su diagnóstico histológica o evolutivamente.

Criterios de exclusión

Quedan excluidos de la muestra los pacientes que no cumplen los criterios de inclusión anteriormente señalados.

Variables

- Demográficas: fecha de ingreso, sexo y edad.
- Analíticas: recuento absoluto de neutrófilos, recuento absoluto de linfocitos, índice neutrófilo-linfocito y LDH.
- Sospecha clínica, fecha de realización del TC, diagnóstico por TC, si se realizó cirugía en los casos y evolución en los controles, fecha de cirugía, diagnóstico anatómo-patológico y mortalidad.
- Radiológicas: signos radiológicos que se describen en la bibliografía asociados a la IMA [4-6] tales como: engrosamiento parietal, alteraciones en el realce (hiporrealce o hiperrealce parietal) y dilatación luminal, así como la localización de los mismos (duodenal, yeyunal, ileal, ciego, colon ascendente, colon transversal, colon descendente y sigma), neumatosis, gas portal, trabeculación de la grasa mesentérica, líquido libre mesentérico, ingurgitación vascular mesentérica, trombosis de la

vena porta, oclusión de tronco celíaco, oclusión de la arteria mesentérica superior, oclusión de la arteria mesentérica inferior e infartos viscerales.

Procedimiento radiológico

Los estudios se realizaron en un TC de 16 detectores con un tubo voltaje de 120 Kv, una corriente de 350 mA y tras la inyección de contraste yodado no iónico intravenoso a una concentración de 300 mg/ml.

Para los casos se administra el contraste a una velocidad de 4 ml/s, obteniéndose dos hélices iguales; la primera arterial mediante técnica de detección automática cuando los valores de atenuación alcanzan 100 UH con el ROI situado en la aorta abdominal suprarrenal, y la segunda en fase venosa portal a los 70 segundos. Si en el curso de la adquisición del estudio se observa que asocia hemorragia digestiva, se asocia una hélice basal previa con baja dosis.

En los controles la velocidad de infusión es de 2,5 ml/s, adquiriéndose una única hélice en fase venosa portal.

Procedimiento estadístico

Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas se expresaron como medianas y percentiles 25-75.

Se realizaron pruebas no paramétricas (Mann-Whitney) y pruebas ji² de Pearson o exacta de Fisher para estudiar las diferencias entre casos y controles.

La asociación del INL con los signos radiológicos en los casos se estudió con pruebas no paramétricas (Mann-Whitney).

Para evaluar la capacidad diagnóstica del INL se utilizaron curvas ROC. El análisis estadístico fue realizado con el programa estadístico IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0.

Resultados

Revisamos 169 estudios de TC abdominales, de los que se incluyen 57 pacientes y se excluyen 112. La muestra quedó formada por 28 casos y 29 controles.

A continuación se muestra un caso por embolismos arteriales múltiples y un caso por trombosis venosa de nuestro grupo de estudio (figuras 1 y 2).

Las características demográficas y clínicas de la muestra se exponen en la tabla 1.

La distribución de sexos es en torno al 50% entre hombres y mujeres (50,9%), con un cierto predominio de hombres en el grupo de controles (57,1%).

La mediana de edad y la mortalidad fue mayor en los casos que en los controles (80 vs 59 años y 46,4% vs 6,9%, respectivamente).

El LDH fue mayor en los casos que en los controles (274 vs 196, con $p < 0,05$).

En el caso del INL se observa que fue mayor en los casos que en los controles (15,6 vs. 9,65; $p = 0,34$) aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Figura 3).

En cuanto a los controles, los diagnósticos por TC fueron los que se muestran en la tabla 2, siendo los

más frecuentes perforación intestinal, tumor, apendicitis aguda y obstrucción abdominal.

En cuanto a los signos radiológicos recogidos en los casos, los más frecuentes fueron la trabeculación de la grasa mesentérica 50% (14 casos) y el líquido libre mesentérico con un 78,6% (22 casos).

La distribución de causas de IMA por causas fue como se describe en la tabla 3.

En cuanto a la capacidad del INL para diferenciar entre casos y controles, el área bajo la curva ROC (ABC) fue de 0,57 (IC95%: 0,42 – 0,73; p=0,338) como se muestra en la figura 4.

Cuando estudiamos la asociación de los casos con el INL, observamos que los pacientes con oclusión de la AMS presentan un índice INL más elevado que los que no lo tienen (21,7 vs. 8,3; p= 0,005). Además, en los casos con hiporrealce parietal yeyunal, el INL también estuvo más elevado (19,9 vs. 10,1; p=0,085). También se observó un INL más elevado en el infarto visceral, neumatosis y líquido libre mesentérico aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En los casos, el ABC del INL para clasificar IMA por oclusión de la AMS fue de 0,84 (IC95%: 0,69 – 0,99; p=0,002), como se muestra en la figura 5.

En cuanto a los valores de INL, ningún paciente con $INL < 5$ presentó IMA por oclusión de la AMS, siendo la sensibilidad y el valor predictivo positivo de este valor del 100% (IC95%: 93,4 – 100), por lo que se podría considerar como punto de corte (figura 6), aunque un valor de 13,6 presenta una sensibilidad del 87,5% y una especificidad de 65%.

Imágenes en esta sección:

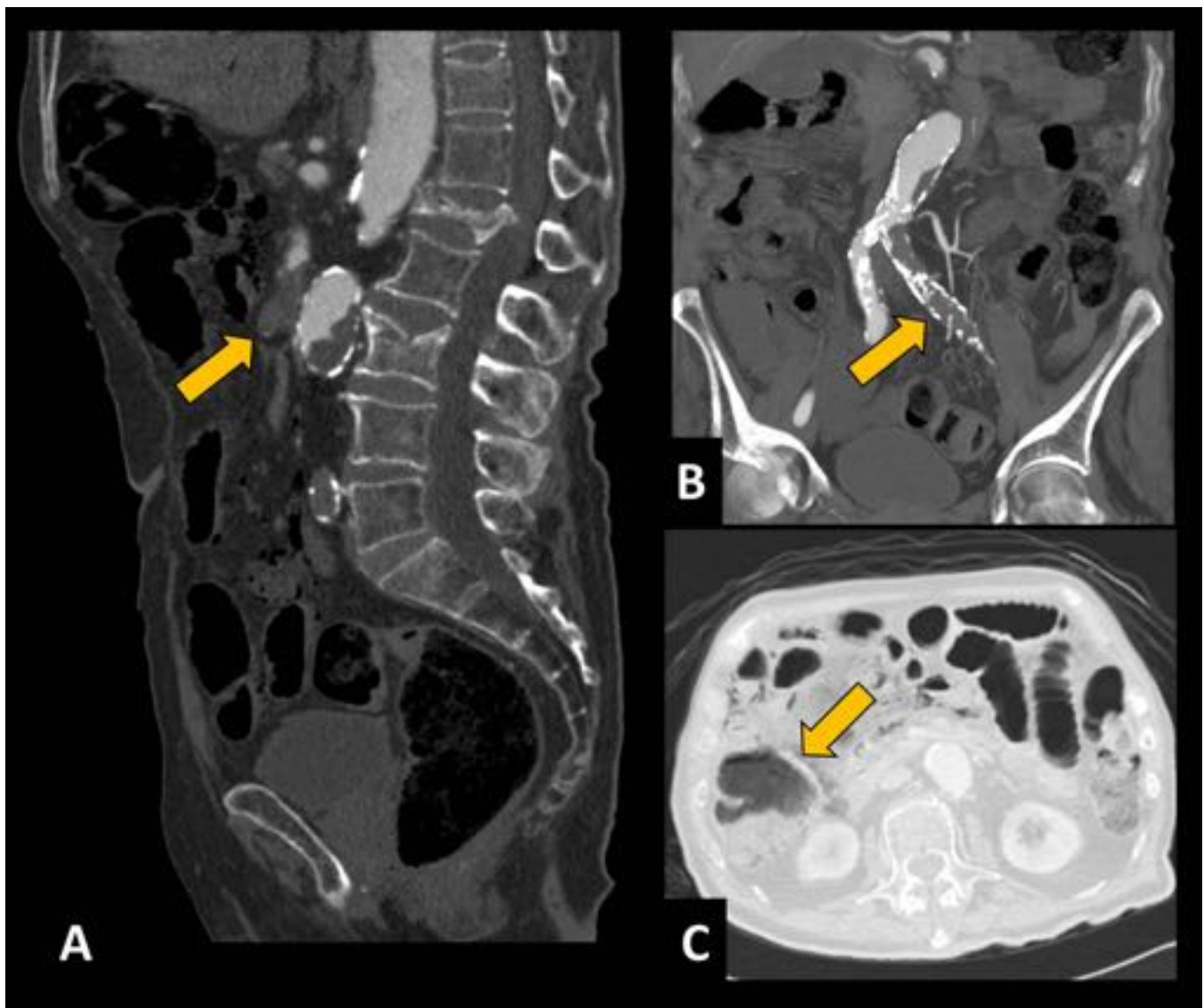


Fig. 1: Figura 1. Varón de 89 años con fibrilación auricular que acude por frialdad y mala perfusión en miembro inferior izquierdo y dolor abdominal. Presentaba un INL de 24,2. En el angioTAC se observa oclusión de la AMS a 6 cm de su origen (A) y oclusión completa de la arteria iliaca común izquierda (B). Existe un adelgazamiento parietal y gas intramural prácticamente en la totalidad del intestino delgado, especialmente en el flanco derecho y en ciego (C).

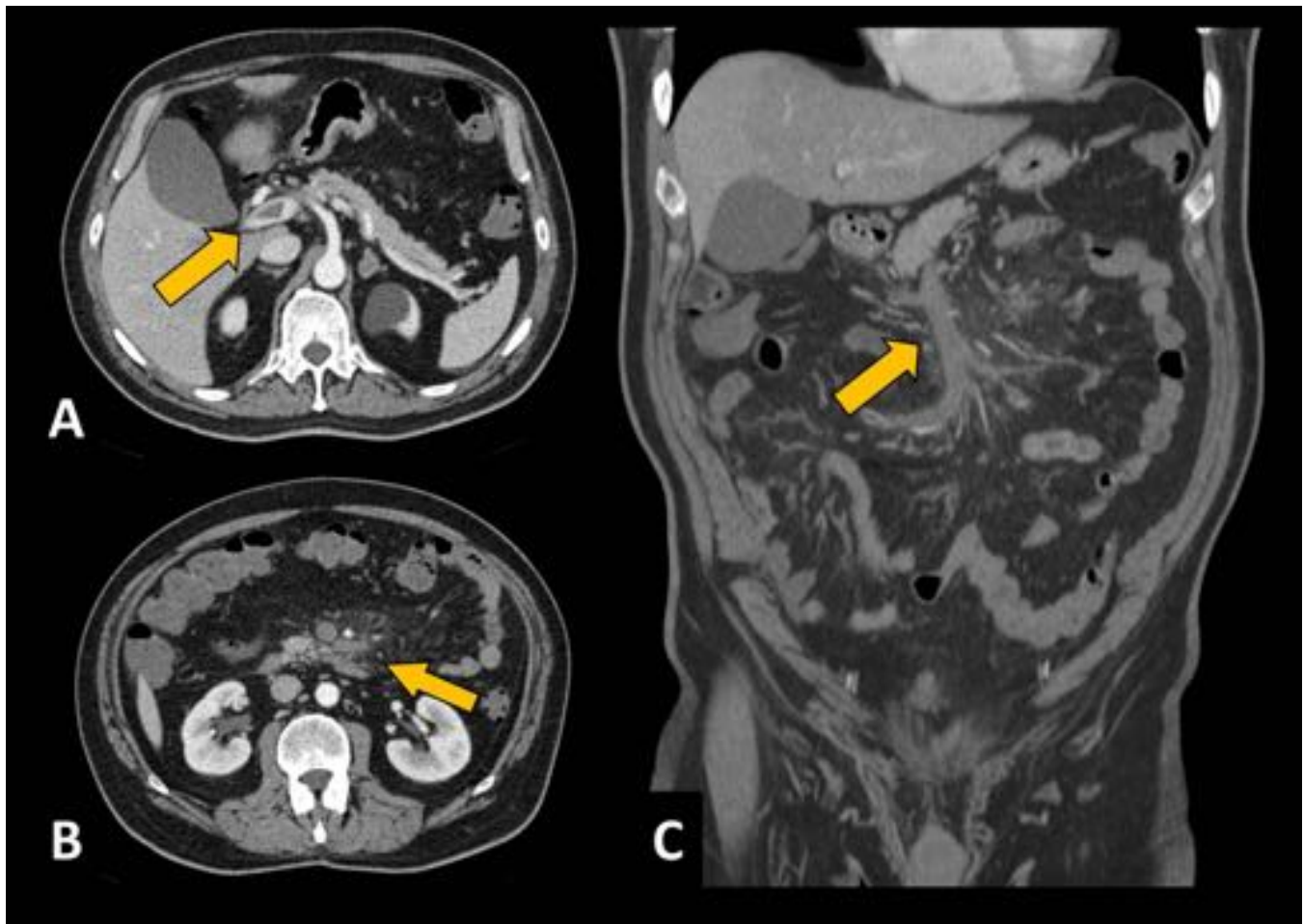


Fig. 2: Figura 2. Mujer de 69 años que acude por dolor abdominal de cinco días de evolución junto con fiebre, náuseas, vómitos, alteración en el ritmo intestinal y distensión abdominal. Presentaba un INL de 4. En el TC abdominal se observan defectos de repleción compatibles con trombos en la vena porta principal (A), en la vena mesentérica superior y en sus ramas con marcada trabeculación de la grasa mesentérica y pequeña cantidad de líquido libre intrabdominal (B y C).

Variable	Controles n= 29	Casos n= 28	Total N= 57
Sexo Varón	15 (51.7%)	14 (50%)	29 (50.9%)
Edad (años)	59 (37 - 79)	80 (60-85) *	74 (51-83)
Neutrófilos	10.6 (6.8 - 13.6)	12.1 (7.2 - 20.1)	11 (7.24 - 18.0)
Linfocitos	1.26 (0.69 - 1.67)	1.13 (0.57 - 2.00)	1.17 (0.67 - 1.70)
INL	9.65 (4.47 - 15.4)	15.6 (3.95 - 20.7)	10.3 (4.06 - 18.3)
LDH	196 (155 - 261)	274 (230 - 361) *	257 (192 - 314)
Mortalidad	2 (6.9%)	13 (46.4%) *	15 (26.3%)
Cirugía	29 (100%)	2 (25%)	31 (83%)

Datos expresados como frecuencias (porcentaje) y medianas (Percentil 25 - Percentil 75).

* $p < 0,05$

Tbl. 3: Tabla 1. Comparación por grupos de las variables demográficas y clínicas

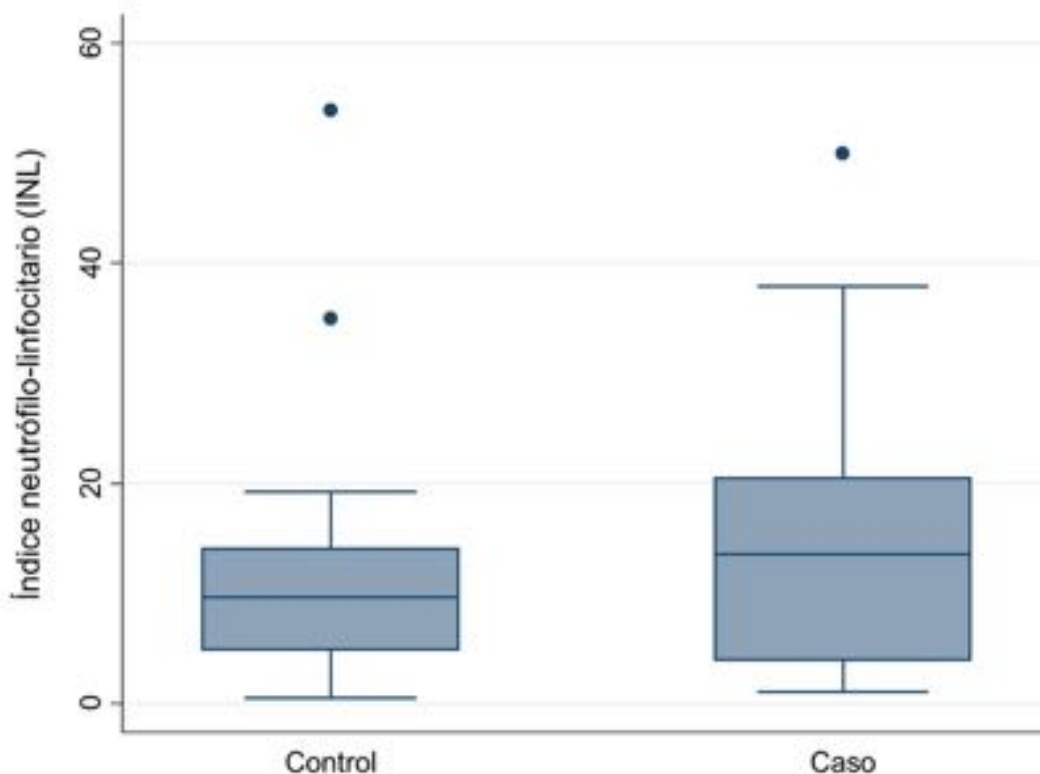


Fig. 4: Figura 3. Distribución del índice Neutrófilo-Linfocitario (INL) por casos y controles

Diagnóstico por TC	Número	Porcentaje
Perforación intestinal	6	20,7%
Tumor	5	17,2%
Apendicitis aguda	5	17,2%
Obstrucción	5	17,2%
Otros	2	6,9%
Diverticulitis	1	3,4%
Origen urológico	1	3,4%
Origen ginecológico	1	3,4%
Cuadro inflamatorio intestinal	1	3,4%
Colecciones intraabdominales	1	3,4%
Colitis inespecífica	1	3,4%

Tbl. 5: Tabla 2. Distribución de diagnósticos por tomografía computerizada de los controles

Causa de IMA	Número	Porcentaje
Trombosis venosa	3	10,7%
Oclusión del tronco celiaco	2	7,1%
Oclusión de la AMS	8	28,6%
Oclusión de la AMI	4	14,3%
Por bajo gasto	11	39,3%

Tbl. 6: Tabla 3. Distribución de frecuencias de causas de isquemia mesentérica aguda (IMA)

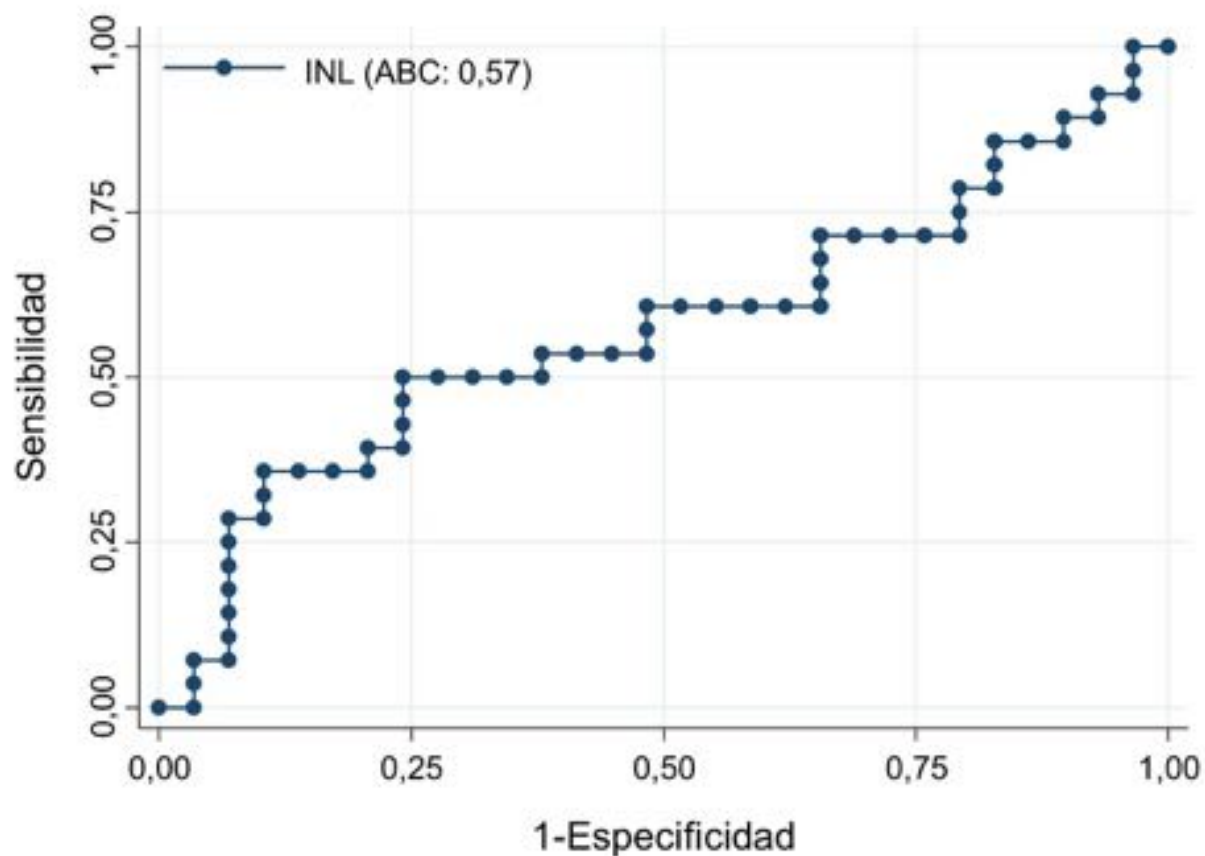


Fig. 7: Figura 4. Área bajo la curva del índice Neutrófilo-Linfocitario (INL)

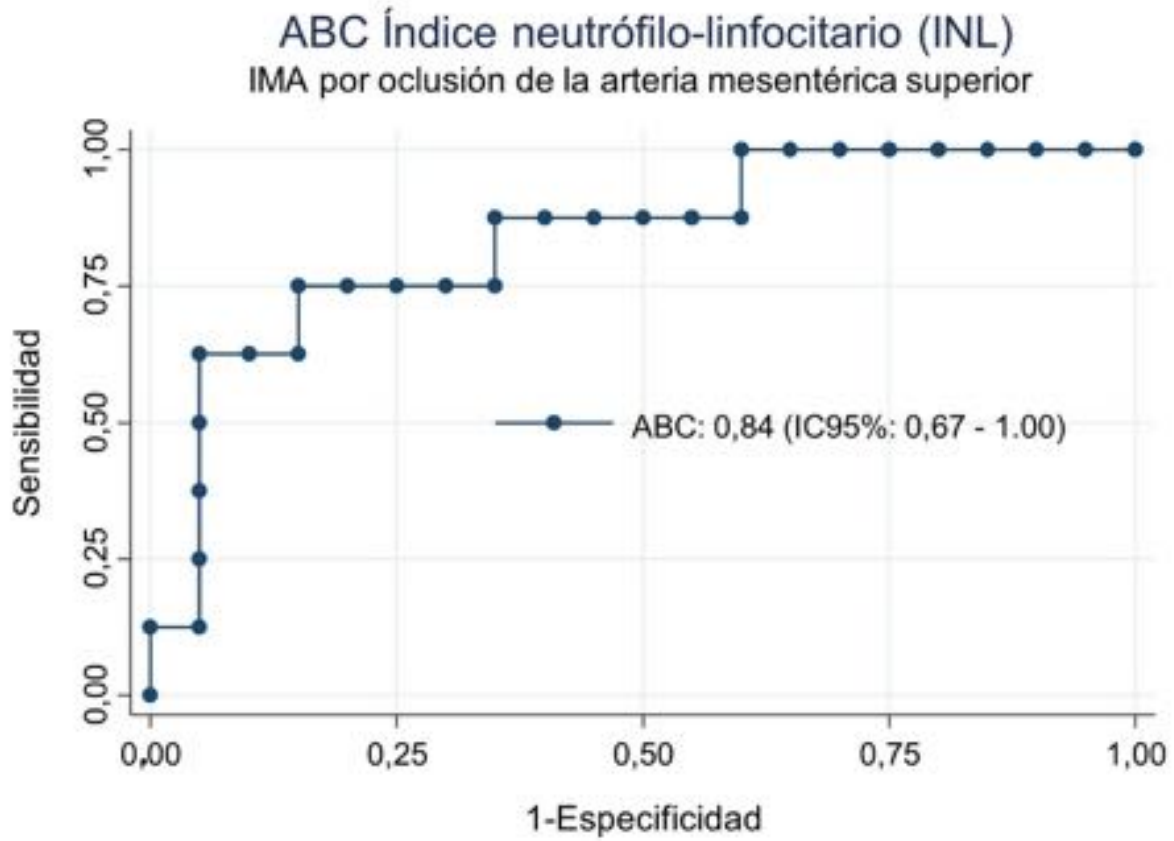


Fig. 8: Figura 5. Área bajo la curva del índice Neutrófilo-Linfocitario (INL) en pacientes con isquemia mesentérica aguda (IMA) para detectar IMA por oclusión de la arteria mesentérica superior (AMS)

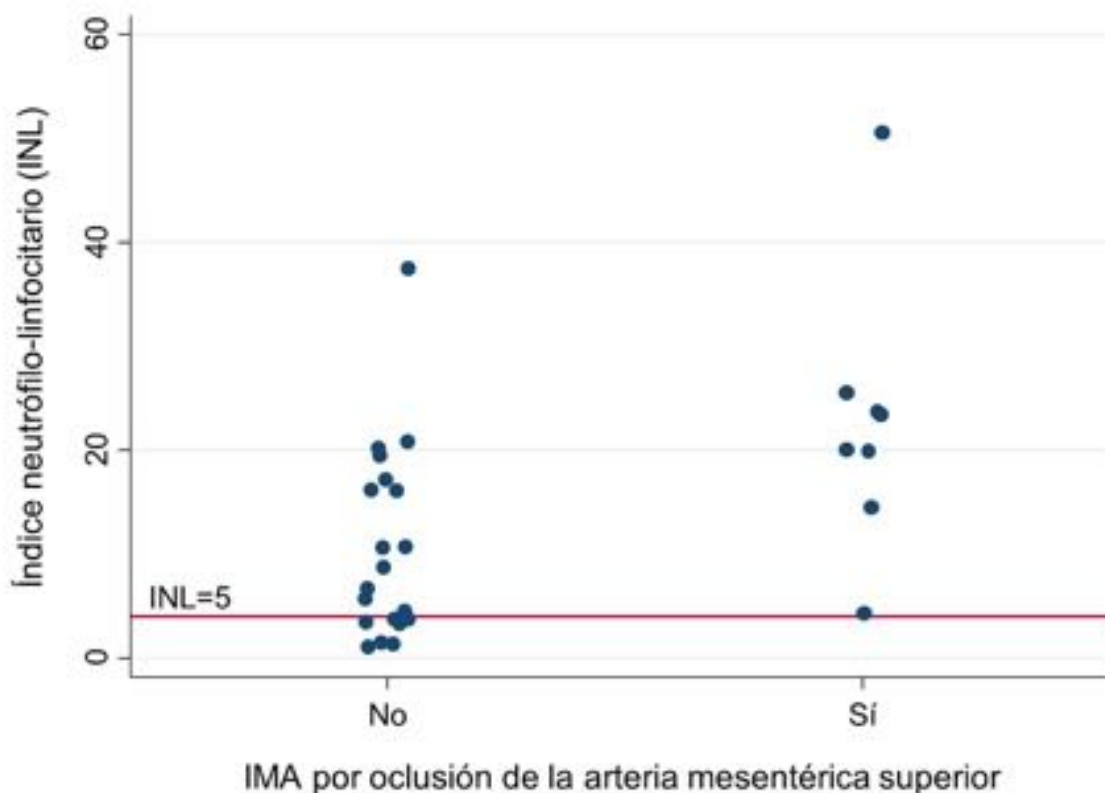


Fig. 9: Figura 6. Distribución de los valores del índice Neutrófilo-Linfocitario (INL) en función de la presencia o no de isquemia mesentérica aguda (IMA) por oclusión de la arteria mesentérica superior (AMS)

Conclusiones

En la muestra de nuestro estudio, la mediana de edad en los casos fue mayor que en los controles (80 vs 59 años), siendo explicado porque esta enfermedad se presenta en personas de avanzada edad.

La mortalidad de nuestros casos fue mayor que en los controles (46,4% vs 6,9%, respectivamente), cercana a los datos arrojados por la literatura [2, 3].

En nuestro estudio se pudo observar que el recuento absoluto de neutrófilos fue más alto y el de linfocitos más bajos en los casos que en los controles, como se ha podido demostrar en otros trabajos [1, 10], aunque no fueron diferencias estadísticamente significativas.

La mediana del INL fue mayor en los casos que en los controles (15,6 vs. 9,65; $p=0,34$), hallazgo que concuerda con los resultados del reciente estudio de Toptas et al. [10].

Los diagnósticos por TC más frecuentes de los controles fueron perforación intestinal, complicaciones por tumores, apendicitis aguda y obstrucción abdominal, teniendo en cuenta que sólo se seleccionaron

los controles que luego requirieron intervención quirúrgica para añadir un plus de gravedad que se asemejara a la de los casos, no siendo por tanto las causas más frecuentes de dolor abdominal de un servicio de urgencias que requieran TC .

En cuanto a los signos radiológicos recogidos en los casos, los más comunes fueron trabeculación de la grasa mesentérica y líquido libre mesentérico, signos muy inespecíficos para IMA.

En cuanto a los casos, la mitad de los casos de IMA fueron por oclusión arterial, un 39,3% fue por causa no oclusiva y un 10,7 % fue por causa venosa, concordando con los datos arrojados por la revisión sistemática y metaanálisis realizado por Cudnik et al. [3]

Lo más llamativo de nuestros resultados fue que se observaron valores más altos de INL en los casos con IMA por oclusión de AMS que respecto a otras causas de IMA. También se detectaron asociaciones de valores mayores de INL con signos radiológicos como la presencia de hiporrealce parietal yeyunal, infarto visceral, neumatosis y líquido libre mesentérico, aunque estas asociaciones no fueron estadísticamente significativas.

En nuestro estudio, la capacidad del INL para discriminar entre casos y controles, fue baja (0,57 con IC95%: 0,42 – 0,73; p=0,338), pero en los casos, el área bajo la curva del INL para clasificar IMA por oclusión de la AMS con respecto a otras causas fué de 0,84 (IC95%: 0,69 – 0,99; p=0,002).

En cuanto a los valores de INL, ningún paciente con $INL < 5$ presentó IMA por oclusión de la AMS, siendo la sensibilidad y especificidad del 40%; aunque si queremos elegir otro punto de corte con mayor especificidad, en nuestro estudio, un INL de 13,6 presenta una sensibilidad del 87,5% y una especificidad de 65%. Toptas et al. [10] proponen un valor de INL de 4,5 con una sensibilidad del 77% y una especificidad del 72% y Aktimur et al. [1] un valor de 9,9 con una sensibilidad del 74,3 % y una especificidad del 82,9 %.

Nosotros creemos que por la gravedad de esta enfermedad es mejor una prueba con alta sensibilidad, y ante un INL de 5 con sospecha clínica aunque sea mínima, realizar una fase arterial. El problema que se presenta es que en muchos centros se dispone todavía de un TC con alto nivel de radiación, pero como la mayoría de los pacientes que presentan esta enfermedad son mayores (en nuestro estudio presentaban una mediana de 80 años), el riesgo de lesión radioinducida es bajo. No obstante, en pacientes jóvenes, sí se podría poner un punto de corte con más especificidad como un de INL de 13.6, para evitar este problema.

Las limitaciones de nuestro trabajo derivan de que es un estudio retrospectivo unicéntrico, pero no se consideraría ético hacerlo de otra manera dada la gravedad del cuadro y la necesidad de un diagnóstico y tratamiento rápidos.

A la hora de seleccionar los controles, no se emparejaron por edad ni por comorbilidad, aunque se seleccionaron sólo los controles que necesitaron cirugía para añadir un plus de gravedad a la situación clínica del paciente.

Nuestra muestra de estudio era menor que en otros trabajos, porque el criterio de búsqueda del que disponíamos de los casos era por la palabra “isquemia” en la descripción clínica del informe del TC y habría casos que no se incluirían, pero ya disponemos de nuevos buscadores desarrollados por nuestro centro que seguramente facilitarían más casos y que permitan obtener unos resultados todavía más consistentes con otros trabajos.

Por tanto, podemos decir que los resultados de nuestro estudio muestran una asociación entre el INL y la isquemia de origen arterial, por lo que un INL elevado pudiera considerarse un factor predictor de la IMA de origen arterial. Por consiguiente, en estos casos, proponemos incluir una fase arterial en el estudio.

Bibliografía / Referencias

1. Aktimur, R., et al., Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a diagnostic biomarker for the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2015.
2. Chang, R.W., J.B. Chang, and W.E. Longo, Update in management of mesenteric ischemia. *World J Gastroenterol*, 2006. 12(20): p. 3243-7.
3. Cudnik, M.T., et al., The diagnosis of acute mesenteric ischemia: A systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med*, 2013. 20(11): p. 1087-100.
4. Horton, K.M. and E.K. Fishman, Multi-detector row CT of mesenteric ischemia: can it be done? *Radiographics*, 2001. 21(6): p. 1463-73.
5. Rha, S.E., et al., CT and MR imaging findings of bowel ischemia from various primary causes. *Radiographics*, 2000. 20(1): p. 29-42.
6. Wiesner, W., et al., CT of acute bowel ischemia. *Radiology*, 2003. 226(3): p. 635-50.
7. Kishi, Y., et al., Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with colorectal liver metastases treated with systemic chemotherapy. *Ann Surg Oncol*, 2009. 16(3): p. 614-22.
8. Nunez, J., et al., Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 2008. 101(6): p. 747-52.
9. Shimada, H., et al., High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*, 2010. 13(3): p. 170-6.
10. Toptas, M., et al., Novel hematologic inflammatory parameters to predict acute mesenteric ischemia. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2016. 27(2): p. 127-30.