

Utilidad clínica del Índice Neutrófilo-Linfocitos para la predicción de la enfermedad multivaso en pacientes con STEMI: Un estudio de corte transversal, retrospectivo

Clinical utility of Neutrophil-Lymphocyte Ratio for the prediction of multivessel disease in patients with STEMI: A cross-sectional, retrospective study

Chang Moran Carlos Alberto^{1*}, Banchon Macias Gonzalo Andre¹, Varas Mera Gustavo Andres¹, Vásquez Cedeño Diego¹

1. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador.

Correspondencia: Chang Moran, Carlos Alberto*, Dirección: Av. Pdte. Carlos Julio Arosemena Tola, Guayaquil, Ecuador, carloschang11@outlook.com

Artículo recibido: 20/08/2024

Artículo aceptado: 29/11/2024

<https://doi.org/10.61708/c9k8ze18>

Resumen:

Introducción: Estudios han demostrado que un índice neutrófilos-linfocitos (INL) elevado se asocia con eventos cardiovasculares. Ante la disponibilidad limitada local de recursos diagnóstico-terapéutico para ofrecer un manejo adecuado inmediato de pacientes con síndrome coronario, el INL podría ser un marcador predictor de bajo costo para identificar pacientes con afección de múltiples vasos coronarios. **Objetivo:** Demostrar utilidad diagnóstica de INL para identificar de enfermedad multivaso (EMV) en pacientes con STEMI. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio transversal retrospectivo de pacientes con STEMI que se sometieron tratamiento de reperfusión entre 2020 y 2023. Se valoró la asociación de parámetros séricos de inflamación (neutrófilos, linfocitos, INL y troponina T US) con la presencia de EMV determinada mediante cinecoronariografía. Factores independientes asociados a EMV también fue estudiados. Se realizaron curvas ROC para valorar la sensibilidad y especificidad y puntos de corte óptimos para predecir la presencia de EMV. **Resultados:** Se observaron un leve incremento de INL en personas con EMV, aunque no fue estadísticamente significativo ($p = 0,648$). Se determinó un valor de 2,075 de INL como corte para predecir EMV (sensibilidad 94.1%, especificidad 90%, AUC = 0,568). El análisis de regresión múltiple no determinó factores independientes asociados a EMV. **Conclusiones:** El INL no se relacionó a una mayor incidencia de EMV en pacientes con STEMI. Por ende, los marcadores inflamatorios no fueron útiles para predecir la presencia de EMV en pacientes ingresados por diagnóstico de STEMI.

Palabras clave: Infarto de miocardio con Elevación del ST; Enfermedad de la arteria coronaria; Neutrófilos; Recuento de linfocitos; Pronóstico.

Abstract:

Introduction: Studies have shown that an elevated neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is associated with cardiovascular events. Given the limited local availability of diagnostic-therapeutic resources to offer immediate adequate management of patients with coronary syndrome, NLR could be a low-cost predictor marker to identify patients with multiple coronary vessel involvement. **Objective:** To demonstrate the diagnostic utility of NLR for identifying multivessel disease (MVD) in patients with STEMI. **Materials and methods:** A retrospective cross-sectional study was conducted in patients with STEMI who underwent reperfusion therapy between 2020 and 2023. The association of serum inflammation parameters (neutrophils, lymphocytes, NLR, and US troponin T) with the presence of MVD determined by coronary angiography was assessed. Independent factors associated with MVD were also studied. ROC curves were performed to assess sensitivity and specificity and optimal cut-off points to predict the presence of MVD. **Results:** A slight increase in NLR was observed in people with MVD, although it was not statistically significant ($p = 0.648$). A NLR value of 2.075 was determined as a cut-off to predict MVD (sensitivity 94.1%, specificity 90%, AUC = 0.568). Multiple regression analysis did not determine independent factors associated with MVD. **Conclusions:** NLR was not related to a higher incidence of MVE in patients with STEMI. Therefore, inflammatory markers were not useful to predict the presence of MVD in patients admitted for STEMI.

Keywords: ST Elevated Myocardial Infarction; Coronary Artery Disease; Neutrophil; Lymphocyte count; Prognosis

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) hoy en día se mantienen como principal causa de morbilidad a nivel mundial. Según la OMS, se estima que aproximadamente 17.9 millones de personas fallecieron en el año 2019 por ECV, de las cuales tres cuartas partes se dieron en países de bajos y medianos ingresos (1). Entre 2012 y 2016, Ecuador registró 18,277 muertes debido a síndromes coronarios, lo que subraya la necesidad urgente de abordar esta problemática para reducir la tasa de mortalidad asociada con esta condición (2). Las muertes por infarto agudo de miocardio se han incrementado durante los años 2020 y 2021 que corresponden a los años de pandemia por COVID-19 y han generado 261.085,6 años de vida perdidos prematuramente, siendo la población mayor de 55 años la afectada. La región de la Costa tiene las provincias con la mayor tasa de mortalidad y representa el 69,6% de todas las muertes por IAM en el Ecuador (3).

En las últimas décadas, diversos autores han planteado que la aterosclerosis está sustentada por un proceso inflamatorio que abarca desde su inicio hasta las complicaciones trombóticas asociadas. Se ha sugerido que la inflamación no solo impulsa el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis, sino que también puede ser una consecuencia del daño isquémico. De esta manera, se propone una relación bidireccional en la que la inflamación contribuye al inicio y la evolución de la aterosclerosis, mientras que, a su vez, el daño isquémico induce un proceso inflamatorio (4). En consecuencia, los neutrófilos liberan mediadores que pueden inducir la degeneración de la pared vascular, contribuyendo a la progresión de enfermedades cardiovasculares. En cambio, los linfocitos desempeñan un papel regulador en la respuesta inflamatoria y tienen un efecto anti aterosclerótico (5).

Varios meta-análisis han demostrado que un índice neutrófilos-linfocitos (INL) elevado se asocia de manera significativa con eventos cardiovasculares, como enfermedad coronaria, síndromes coronarios agudos y accidente cerebrovascular. Además, se ha observado que los pacientes con enfermedades cardiovasculares tienen un INL medio notablemente más alto en comparación con los controles sanos (6).

En Ecuador, se ha evidenciado una insatisfacción con la atención médica debido a diversas causas, entre las que destaca la disponibilidad insuficiente de los recursos materiales necesarios para ofrecer servicios adecuados. La literatura sugiere que la calidad de la atención se ve afectada por la alta densidad de población en relación con la capacidad de los servicios de salud disponibles. Además, existe una escasez significativa de profesionales, recursos, espacios e infraestructura adecuados. Esta situación podría explicar las brechas existentes en la calidad de la atención médica (7).

Debido a esto, existe una necesidad de un biomarcador rentable para los países empobrecidos. El INL, que es un marcador inflamatorio relativamente accesible, puede actuar como un puente para mitigar las limitaciones en la evaluación del riesgo cardiovascular, los desenlaces de pacientes con infarto agudo de miocardio y/o enfermedad multivazo (EMV). Los datos recientes indican una fuerte relación independiente entre el aumento de las complicaciones después de un infarto agudo de miocardio en pacientes con un INL alto en el momento del ingreso (8). Sin embargo, se dispone de datos limitados sobre este biomarcador en la población ecuatoriana.

Este estudio busca determinar si existe una relación entre EMV e INL para aportar con una solución efectiva para el monitoreo de la progresión de enfermedades cardiovasculares o como una herramienta útil para evaluar la necesidad de realizar exámenes adicionales, ayudando así a optimizar la gestión de los pacientes con riesgo cardiovascular.

Metodología**Población de Estudio**

Se realizó un estudio observacional, transversal, y retrospectivo. Se recolectaron datos de todos los pacientes con CIE-10 I21.9 “Infarto agudo de miocardio, no especificado”, que ingresaron a la emergencia de un hospital de referencia entre enero 2020 hasta junio 2023, siguiendo los criterios establecidos a continuación:

Para la selección de la población, se incluyeron pacientes atendidos en el Hospital Luis Vernaza mayores de 18 años que hayan sido diagnosticados con STEMI por electrocardiografía y con una evolución menor de 72 horas. Estos pacientes debieron haberse sometido a cinecoronariografía y recibido tratamiento de perfusión, ya sea mediante fibrinólisis seguida de intervención coronaria percutánea (PCI), PCI primaria o cirugía de revascularización coronaria (CABG) durante su hospitalización.

De manera similar, se excluyeron los pacientes que fallecieron antes de la toma de muestra para sus primeros exámenes de laboratorio, así como aquellos con condiciones o tratamientos que alteren los glóbulos blancos, tales como: quimioterapia, cáncer activo, trastornos autoinmunitarios, uso de corticoides, inmunomoduladores, infección activa y/o ECV aguda.

El presente estudio fue realizado acorde a la Declaración de Helsinki. Fue aprobado por el comité de ética y el departamento de investigación del Hospital Luis Vernaza y en ningún momento se vulnera la confidencialidad de los pacientes.

Coronariografía

Se valoró la presencia de afectación de vasos coronarios mediante coronariografía. La técnica fue estándar y realizada por expertos no familiarizados con el estudio. La EMV se definió como la presencia de estrechamientos mayores o igual a 50% en dos o más ramas principales y/o colaterales (9).

Recolección de datos

Los datos se obtuvieron mediante revisión de historia clínica en el programa SERVINTe del Hospital Luis Vernaza y se registraron en una tabla de excel. Los hábitos, antecedentes patológicos personales y familiares se registraron en el caso de que se menciona en la historia clínica. Los parámetros séricos de inflamación que se recolectaron fueron neutrófilos,

leucocitos, INL y troponina T US. Para el INL, se dividió el valor absoluto de los niveles séricos de linfocitos para el de los neutrófilos. Muerte intrahospitalaria se consideró como fallecimiento por cualquier causa durante la internación del paciente.

Análisis estadístico

Las características demográficas, clínicas, de laboratorio, imágenes, manejo y desenlace hospitalario se organizaron en una tabla general en que presente el conteo con porcentajes, para variables categóricas, y los promedios con desviación estándar, para variables numéricas. Se usó la prueba Chi Cuadrado para comparar las variables categóricas, y la prueba T (T-Test) para las variables numéricas. Se realizó un análisis multivariable por regresión logística para determinar predictores independientes de EMV. Se realizaron curvas ROC para valorar la sensibilidad y especificidad y puntos de corte óptimo de NLR, leucocitos, neutrófilos y troponinas para predecir la presencia de EMV. Un valor de significancia $p < 0,05$ se considera significativo.

Resultados

Se incluyeron un total de 71 pacientes, como se muestra en la figura 1. De estos, 51 presentaban enfermedad multivazo (EMV) y 20 no presentaban esta condición (SEMV). Al analizar las características clínicas, se observó que los pacientes con EMV presentaban una mayor tendencia a tener antecedentes de diabetes mellitus tipo II (DMII), infarto agudo de miocardio (IAM) previo y/o tabaquismo, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas; $p=0,069$; $p=0,081$; y $p=0,063$, respectivamente. Aunque la mayoría de los casos de EMV y SEMV fueron hombres, no se encontró una tendencia significativa para distinguir entre EMV y SEMV en función del género. Otros factores de riesgo como la hipertensión arterial, dislipidemia, sedentarismo e hipotiroidismo tampoco mostraron diferencias significativas entre los dos grupos.

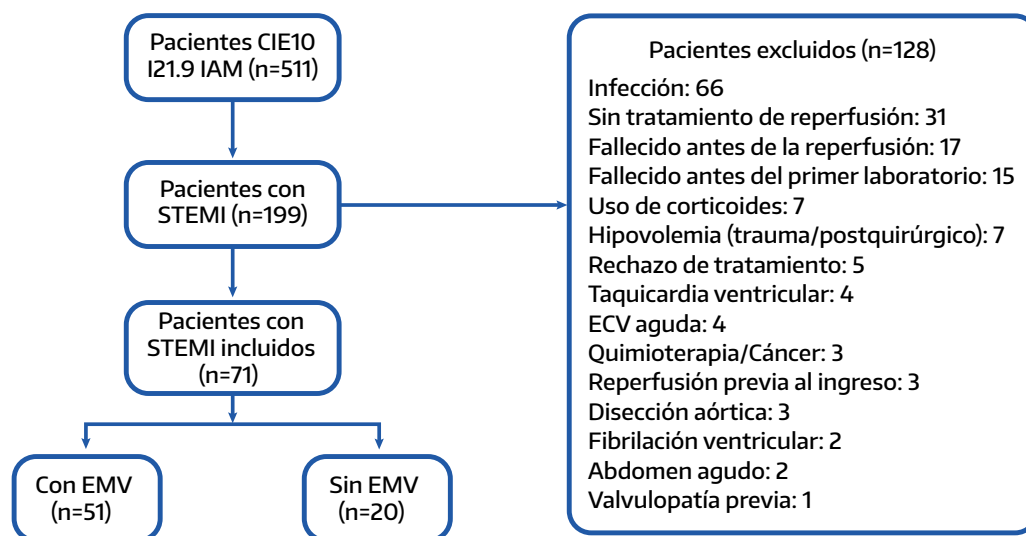


Figura 1. Flujograma de la población en estudio
IAM: infarto agudo de miocardio; STEMI: infarto de miocardio con elevación del segmento ST; ECV: evento cerebrovascular; EMV: enfermedad multivazo.

Tabla 1. Características generales, demográficas y de laboratorio

Características	Enfermedad Multivaso (n=51) media ± DE; n (%)	Sin Enfermedad Multivaso (n=20) media ± DE; n (%)	p
Edad (años)	65,25 ± 13,12	63,31 ± 8,85	0,138
Masculino	42 (82,35%)	15 (75%)	0,484
Femenino	9 (17,64%)	5 (25%)	0,484
Antecedente Familiar de IAM	4 (7,84%)	2 (10%)	0,769
IAM previo	7 (13,72%)	0 (0%)	0,081
HTN	31 (60,78%)	12 (60%)	0,951
Dislipidemia	7 (13,72%)	1 (5%)	0,296
DMII	22 (43,13%)	4 (20%)	0,069
Hipotiroidismo	3 (5,88%)	1 (5%)	0,885
Tabaquismo	16 (31,37%)	2 (10%)	0,063
Sedentarismo	2 (3,92%)	0 (0%)	0,369
Alcoholismo	13 (25,49%)	3 (15%)	0,341
Cocaína	1 (1,96%)	1 (5%)	0,486
FEVI <40%	13 (25,49%)	3 (15%)	0,314
Hospitalización ≥28 días	42 (82,35%)	13 (65%)	0,970
Muerte Intrahospitalaria	5 (9,80%)	1 (5%)	0,513
Choque Cardiogénico	14 (27,45)	3 (15%)	0,269
Índice N/L	6,70 ± 3,59	6,1 ± 3,55	0,648
Linfocitos (U/mL)	1,71 ± 0,86	2,04 ± 0,87	0,955
Neutrófilos (U/mL)	9,65 ± 4,68	10,05 ± 2,30	0,032
Troponina T US (ng/L)	3324,50 ± 3463,47	3861,77 ± 6282,15	0,327

IAM: Infarto agudo de miocardio, HTN: Hipertensión Arterial, DMII: Diabetes Mellitus tipo II, FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda, N/L: Neutrófilos/Linfocitos, US: Ultrasensible

Aunque no se observa una diferencia significativa en las medias de edad y sexo entre los grupos de EMV y SEMV, sí se destaca una mayor proporción de EMV en personas con antecedentes de infarto agudo de miocardio, DMII y tabaquismo. Específicamente, las personas con infarto agudo de miocardio previo tienen aproximadamente un 14% más de probabilidad de presentar EMV. Además, aquellos con DMII tienen una prevalencia de EMV casi el doble en comparación con quienes no presentan esta condición. Un patrón similar se observa en los tabaquistas. No obstante, en los tres casos mencionados, la diferencia no alcanzó significación estadística (IAM previo: $p=0,081$; DMII: $p=0,069$; tabaquismo: $p=0,063$) como se describe en la Tabla 1. De manera similar, los marcadores séricos muestran un leve incremento en los niveles de INL en personas con EMV, aunque este aumento

no es estadísticamente significativo ($p=0,648$). Por otro lado, los linfocitos, neutrófilos y troponinas son ligeramente más elevados en los casos de SEMV. Entre estos, el nivel de neutrófilos presenta una diferencia, con un valor de $p=0,032$.

Se realizó un análisis de regresión logística múltiple para evaluar la utilidad del INL como marcador diagnóstico de la presencia de EMV. Los resultados obtenidos (Tabla 2.) indican que el INL tiene una relación débil en la predicción de EMV, y ninguno de los marcadores analizados resultó significativo. El INL mostró una razón de odds ratio (OR) de 1,044 con un intervalo de confianza (IC) de 0,703-1,551 y un valor de $p=0,83$ ($p>0,05$), lo que sugiere que no es un predictor significativo.

Tabla 2. Regresión logística de múltiples variables

Variables	Coefficiente de regresión	Desviación Estándar	OR	95% CI	p
Índice N/L	0,043	0,202	1,044	0,703 - 1,551	0,830
Neutrófilos	-0,208	0,156	0,812	0,598 - 1,102	0,181
Linfocitos	-0,654	0,812	0,520	1,000 - 1,000	0,420
Troponina T US	0,000	0,000	1,000	0,105 - 2,553	0,815

N/L: Neutrófilos/Linfocitos, OR: Odds Ratio, p: significancia

Tabla 3. AUC con sus sensibilidades y especificidades

Variables	Punto Corte	Sensibilidad	Especificidad	AUC	95% CI	p
Índice N/L	2,075	0,941	0,900	0,568	0,672 - 1,461	0,962
Neutrófilos	5,570	0,824	0,950	0,403	0,669 - 1,176	0,403
Linfocitos	0,830	0,922	0,900	0,366	1,000 - 1,000	0,451
Troponina T US	109,200	0,902	0,950	0,482	0,122 - 2,543	0,596

AUC: Área bajo la curva, CI: Intervalo de confianza, N/L: Neutrófilos/Linfocitos, p: significancia.

El valor de corte del NLR se determinó mediante curvas ROC, como se ilustra en la figura 2. Con un valor de corte de 2,075, el INL alcanzó una sensibilidad y especificidad de 94,1% y 90% respectivamente; sin embargo, este marcador no mostró significancia estadística, con un IC de 0,672-1,461 y un valor de $p=0,962$ (Tabla 3).

Asimismo, los neutrófilos y los linfocitos individuales mostraron una mayor importancia relativa, pero no se encontró una relación significativa con la EMV. Un patrón similar se observó con las troponinas, que tampoco demostraron una relación significativa con la presencia de EMV.

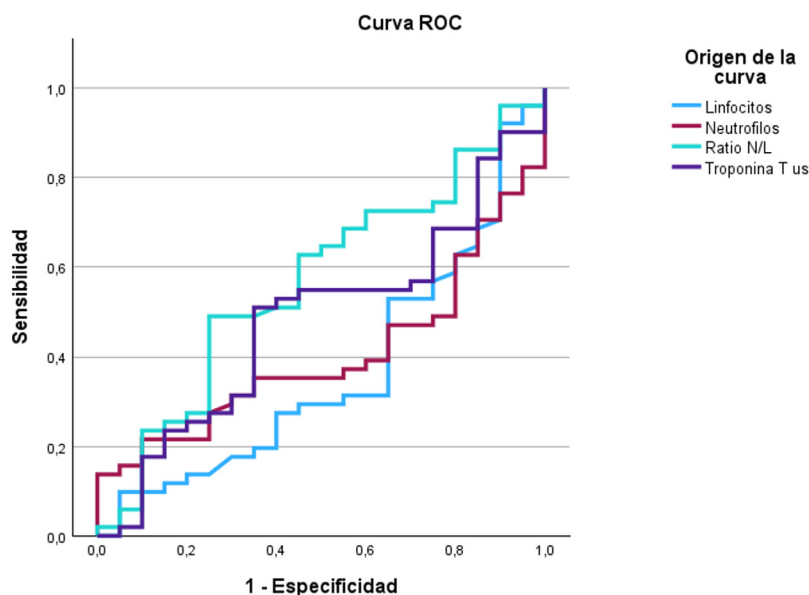


Figura 2. Curva característica operativa del receptor (ROC) que compara los valores de corte de INL y otros marcadores séricos en la predicción de EMV

Discusión

La evidencia acumulada a lo largo de los años demuestra que la inflamación crónica desempeña un papel crucial en la aterosclerosis. Biomarcadores inflamatorios como los leucocitos, la proteína C-reactiva (PCR) y la cistatina C se han utilizado para predecir el riesgo de enfermedad arterial coronaria. Investigaciones previas han mostrado que el recuento total de leucocitos se asocia de manera independiente con la presencia y la gravedad de la enfermedad arterial coronaria y la calcificación de la placa (10). En un estudio retrospectivo de corte transversal que incluyó a 135 pacientes con DM2 y 179 controles, se observó que la cistatina C se relaciona de manera independiente con la presencia de EMV detectada por coronariografía (11). En estudios más recientes han identificado que altos valores del índice leucoglicémico (ILG) también se asocian de manera independiente con la presencia de EMV (12).

En cuanto al INL, un estudio transversal retrospectivo que incluyó a 12,642 pacientes sometidos a coronariografía, el INL se identificó como un predictor de mortalidad tanto en pacientes con síndrome coronario agudo como en aquellos que se sometieron a intervención percutánea coronaria (13). Además, el INL mostró una asociación significativa con la gravedad de la enfermedad coronaria, reflejada tanto en el grado de estenosis como en el número de arterias afectadas. Esta relación directa se estableció en una cohorte de 3,738 pacientes, con un valor de $p<0,001$ (14).

En contraste, en este estudio retrospectivo de corte transversal, no se encontró una asociación entre los biomarcadores séricos inflamatorios y la presencia de EMV en pacientes ingresados por STEMI, salvo en el caso de los niveles de neutrófilos absolutos al ingreso. El análisis de regresión logística mostró que el INL y otros biomarcadores no se asociaron de manera independiente con la presencia de EMV. La capacidad del

INL para detectar EMV resultó ser inferior a moderada, con un área bajo la curva de 0.568 y un punto de corte de 2.075, mostrando una sensibilidad del 94.1% y una especificidad del 90.0%. Los demás biomarcadores no alcanzaron siquiera un AUC de 0.500. Estos hallazgos podrían deberse en parte a la poca cantidad de individuos estudiados y en parte a la inmunosenescencia, la cual refleja la disminución de la función inmunitaria relacionada con la edad a nivel celular y serológico (15).

En pacientes con STEMI, la prioridad es la reperfusión inmediata. La enfermedad del vaso culpable se maneja con intervención coronaria percutánea (ICP) primaria o con fibrinólisis en caso de que la ICP primaria no sea viable. En las cohortes de STEMI, es común observar EMV y revascularización incompleta, especialmente en pacientes de alto riesgo. Distintos estudios han señalado a la DM II como un factor predisponente para EMV y desenlaces no favorables en pacientes con STEMI. En un estudio con cohorte de 2083 pacientes, encontraron que el 24% de los pacientes con MVD tenían DMII y observaron una incidencia de diabetes del 16 al 37% en otros grandes estudios observacionales cohortes (16).

Por otro lado, nuestros resultados demuestran que un 43% de pacientes con EMV presentaban DMII ($p=0,069$). De manera similar, en pacientes tabáquicos se observó una proporción del triple en relación EMV y SEMV, 41% vs 10% respectivamente ($p=0,063$). Otras variables como: edad, sexo, antecedentes familiares, dislipidemia y enfermedad aterosclerótica tampoco se asociaron significativamente con la presencia de EMV. En términos de frecuencia, las siguientes variables cualitativas tuvieron mayor frecuencia en EMV sin significancia estadística: el sexo masculino, hábito tabáquico, antecedente patológico personal de IAM, dislipidemia y DMII, FEVI $<40\%$, hospitalización ≥ 28 días, muerte intrahospitalaria, y choque cardiogénico (17). Esto se podría explicar dado que la resistencia a la insulina e hiperglucemia prolongada no controlada da lugar a consecuencias en términos de cambios celulares, epigenéticos y postraduccionales que afectan directa o indirectamente a la vasculatura coronaria y otros sistemas (18).

Limitaciones

La principal limitación del estudio fue el tamaño poblacional, esta resultó ser considerablemente pequeña, debido a la falta de datos en las historias clínicas o pacientes que acudían con cuadros clínicos ya evolucionados; que podían alterar los valores iniciales de INL. En un estudio prospectivo, se podría superar esta limitación y evaluar así los factores asociados a la EMV, esperando que ciertas dificultades a la hora de seleccionar datos no supongan un problema en futuros estudios.

Conclusiones

La relación del INL con una mayor incidencia de EMV en pacientes con STEMI no fue estadísticamente significativa como para poder predecir la aparición de EMV, se sugiere para futuros estudios ampliar la muestra para evitar sesgos en cuanto a la significancia estadística. Por ende, la utilidad

de los marcadores inflamatorios para predecir la presencia de EMV en pacientes ingresados por diagnóstico de STEMI es muy baja o nula en este estudio. La DMII, tabaquismo y Antecedentes de IAM previo marcan una tendencia a ser factores de riesgo para EMV, aunque no tiene significancia en el presente estudio.

Contribución de los autores

Chang Moran Carlos Alberto: Concepción y diseño del análisis, Recopilación de datos, Realización del análisis, Redacción del artículo. **Banchon Macias Gonzalo Andre:** Diseño del análisis, Recopilación de datos, Realización del análisis, Redacción del artículo. **Varas Mera Gustavo Andrés:** Recopilación de datos, Realización del análisis, Redacción del artículo. **Vásquez Cedeño Diego:** Realización de análisis estadístico.

Declaraciones Éticas

El presente estudio recibió las autorizaciones necesarias para ser realizado por el departamento de investigación del hospital. Toda la información fue tratada de forma anónima y confidencial para resguardar la protección de datos personales de los pacientes.

Declaración de disponibilidad de datos

Los autores declaran que los conjuntos de datos generados y analizados durante el estudio actual no están disponibles públicamente debido a regulaciones hospitalarias de privacidad del paciente, pero están disponibles a solicitud del autor correspondiente.

Conflictos de intereses

Los autores no tienen ninguna relación personal o financiera que pueda causar un conflicto de intereses con respecto a este artículo.

Financiamiento

El estudio no ha recibido apoyo de agencias del sector público, del sector comercial o de entidades sin fines de lucro.

Referencias

1. OMS. Organización Mundial de la Salud. 2021 [cited 2024 Aug 7]. Enfermedades cardiovasculares. Available from: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. AHA/ASA. www.heart.org. 2024 [cited 2024 Aug 7]. Inflammation and Heart Disease. Available from: <https://www.heart.org/en/health-topics/consumer-healthcare/what-is-cardiovascular-disease/inflammation-and-heart-disease>
3. Espinosa-Yépez KR, García-Cevallos MP. Infarto agudo de miocardio en Ecuador: carga de la enfermedad y distribución geográfica. Metro Cienc. 2023 Sep 29;31(3):18–27.
4. Severino P, D'Amato A, Pucci M, Infusino F, Adamo F, Birtolo LJ, et al. Ischemic Heart Disease Pathophysiology Paradigms Overview: From Plaque Activation to Microvascular Dysfunction. Int J Mol Sci. 2020 Oct 30;21(21):8118.

5. 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*. 2015 May 22;4:123.
6. 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*. 2018 Nov 11;2018:1–11.
7. Bustamante U. MA, Tello M, Carvache-Franco M, Carvache-Franco O, Carvache-Franco W. Statistical determination of service quality gaps in primary health care in Guayas, Ecuador. Machado A, editor. *PLOS ONE*. 2024 Mar 15;19(3):e0299994.
8. Sharma DJ, Nath HJ, Batta A, Goala AK. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) Useful as a Cost-Effective Preliminary Prognostic Marker in ST-Elevation Myocardial Infarction (STEMI): An Observational Study From a Tertiary Care Hospital in Northeast India. *Cureus* [Internet]. 2023 Mar 29 [cited 2024 Aug 7]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/146681-neutrophil-to-lymphocyte-ratio-nlr-useful-as-a-cost-effective-preliminary-prognostic-marker-in-st-elevation-myocardial-infarction-stemi-an-observational-study-from-a-tertiary-care-hospital-in-northeast-india>
9. Bharmal M, Kern MJ, Kumar G, Seto AH. Physiologic Lesion Assessment to Optimize Multivessel Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2022 May;24(5):541–50.
10. Madjid M, Fatemi O. Components of the Complete Blood Count as Risk Predictors for Coronary Heart Disease. *Tex Heart Inst J*. 2013;40(1):17–29.
11. Wang S, Liu Q, Guo F, Zhou X, Shi J, Xie Q. Clinical utility of serum cystatin C for prediction of multi-vessel disease by coronary angiography in type 2 diabetes mellitus patients with normal renal function. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020 Dec;20(1):183.
12. DemiR M. The leuko-glycemic index can predict multivessel disease in the elderly acute myocardial infarction population? a retrospective cohort study. *J Health Sci Med*. 2023 Sep 28;6(5):1119–24.
13. Steinacher E, Koller L, Hammer A, Baumer U, Hofer F, Kazem N, et al. Routinely available inflammation biomarkers as predictors of adverse outcomes following coronary angiography. *Eur Heart J*. 2023 Nov 9;44(Supplement_2):ehad655.2162.
14. Verdoia M, Barbieri L, Di Giovine G, Marino P, Suryapranata H, De Luca G. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and the Extent of Coronary Artery Disease: Results From a Large Cohort Study. *Angiology*. 2016 Jan;67(1):75–82.
15. Accardi G, Caruso C. Immune-inflammatory responses in the elderly: an update. *Immun Ageing*. 2018 Dec;15(1):11, s12979-018-0117–8.
16. Burgess S, Juergens CP, Yang W, Shugman IM, Idris H, Nguyen T, et al. Cardiac mortality, diabetes mellitus, and multivessel disease in ST elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2021 Jan;323:13–8.
17. Lima Dos Santos CC, Matharoo AS, Pinzón Cueva E, Amin U, Perez Ramos AA, Mann NK, et al. The Influence of Sex, Age, and Race on Coronary Artery Disease: A Narrative Review. *Cureus* [Internet]. 2023 Oct 27 [cited 2024 Jul 10]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/188543-the-influence-of-sex-age-and-race-on-coronary-artery-disease-a-narrative-review>
18. Rodriguez-Araujo G, Nakagami H. Pathophysiology of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2018 Mar;7(1):4–9.