

## Revisión

# Índices neutrófilo-linfocito y plaqueta-linfocito como marcadores biológicos de interés en la enfermedad renal

## Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as biological markers of interest in kidney disease

Francisco Valga\*, Tania Monzón, Fernando Henriquez y Gloria Antón-Pérez

Centros de Diálisis Avericum S.L., Las Palmas de Gran Canaria, Islas Canarias, España

### Introducción

La inflamación es uno de los ejes fisiopatológicos de la enfermedad renal. Hoy en día, poseemos marcadores de diagnóstico y seguimiento ampliamente reconocidos, como la proteína C reactiva, la albúmina sérica, la velocidad de sedimentación globular, la ferritina, el factor de necrosis tumoral, apolipoproteína A-1, interleucina-1, interleucina-6, y un largo etcétera<sup>1</sup>.

Sin embargo, en un escenario socioeconómico como el actual, es importante la búsqueda de marcadores biológicos costo-efectivos. Por lo que, extrapolando su utilidad desde otras áreas, se han empezado a utilizar los índices plaqueta-linfocito (IPL) y neutrófilo-linfocito (INL) en el enfermo renal, especialmente como marcadores de inflamación, daño endotelial y, más recientemente, como predictor de mortalidad<sup>1,2,3</sup>.

El propósito de esta revisión es ahondar en las bases fisiopatológicas de estos índices, haciendo especial énfasis en los procesos de inflamación, arterioesclerosis y su utilidad clínica en el enfermo renal.

### Bases fisiopatológicas de los índices

#### Neutrófilos

Desde el punto de vista clásico, los neutrófilos son fagocitos inmaduros y de vida media corta. Es conocida su capacidad

de liberar enzimas proteolíticas y radicales libres de oxígeno, contribuyendo activamente en el daño producido durante los procesos inflamatorios.

En el territorio vascular, los neutrófilos interactúan con el endotelio liberando diversas proteínas de sus gránulos que generan instrucciones moleculares para reclutar y activar otras células inflamatorias. Además, los leucotrienos, que son parte de su arsenal, se caracterizan por poseer una importante capacidad quimiotáctica. Todas estas acciones amplifican el proceso inicial y desencadenan un efecto inmunorregulador importante<sup>4</sup>.

Sin embargo, en la teoría clásica de la arterioesclerosis a los neutrófilos no se les concedía mucha importancia por su relativa ausencia en los estudios histológicos convencionales debido a su corta vida media o por su evolución fenotípica a otras células (por ejemplo, macrófagos o células dendríticas, etc.)<sup>4</sup>.

Esta situación cambia con el advenimiento de nuevos marcadores inmunológicos (tales como el Ly6G, antiMPO y CD66b). Ya que se han detectado neutrófilos en lesiones arterioescleróticas tempranas y avanzadas, en localizaciones subendoteliales e intimales y hasta en el interior de trombos<sup>4-6</sup>.

Por otro lado, los neutrófilos tienen la propiedad de producir andamiajes de tejido extracelular (*Neutrophil Extracellular Traps*) los cuales están diseñados para atrapar patógenos. Pero, interesantemente, estos complejos supra-moleculares también han sido involucrados en el proceso de arterioesclerosis<sup>7,8</sup>.

Además, en un entorno hiperlipémico los neutrófilos activados pueden empeorar la función del endotelio, creando un feedback positivo proinflamatorio y disminuyendo la

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fvalga@hotmail.com](mailto:fvalga@hotmail.com) (F. Valga).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.11.005>

0211-6995/© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

vasodilatación. Más aún, la unión de los neutrófilos con el endotelio favorece la liberación de vesículas secretoras que perpetúan esta disfunción<sup>4</sup>.

También se ha relacionado la presencia de neutrófilos activados con la desestabilización de la placa arterioesclerótica a través de radicales libres de oxígeno y algunas proteinasas de la matriz extracelular (MMP). Cabe destacar que en algunos estudios experimentales el tratamiento con fluvastatina disminuye estas MMP y aumenta el colágeno, situación que produce un feedback negativo disminuyendo la infiltración de neutrófilos<sup>9</sup>.

Por lo tanto, actualmente se acepta que los neutrófilos activados son elementos clave de la aterogénesis y del riesgo cardiovascular subsecuente<sup>7,8</sup>.

### Plaquetas

Las plaquetas son fragmentos celulares sin núcleo derivados de los megacariocitos. Su función hemostática y protrombótica ha sido ampliamente estudiada<sup>10,11</sup>. Sin embargo, su función proinflamatoria ha sido abordada solo recientemente<sup>10</sup>. Las plaquetas interactúan con numerosas células inmunológicas destacando, de entre todas ellas, su relación con las células endoteliales y los leucocitos. Esta asociación ha resultado fundamental para entender la fisiopatología de la inflamación vascular<sup>10,12</sup>.

En la aterosclerosis la presencia de inflamación inhibe las propiedades antiadhesivas de las plaquetas, por lo que se tiende a una mayor interacción de las plaquetas con el endotelio. Esta circunstancia condiciona una serie de efectos inflamatorios en cascada, análogos a los fenómenos que ocurren en la trombosis y la hemostasia. Se produce una mayor activación plaquetaria que desencadena la secreción de citoquinas y, a su vez, crea un efecto «llamada» que algunos autores han denominado «endotelio inflamado»<sup>12</sup>.

Por otra parte, existe una interacción importante entre las plaquetas y los leucocitos en el contexto de la aterogénesis, promoviendo el reclutamiento celular hacia la zona de la lesión mediante selectinas e integrinas<sup>13,14</sup>. Concretamente: el péptido III activador de tejido conectivo (CTAP-III) se transforma en la proteína-2 activadora de neutrófilos (NAP-2) la cual induce adhesión de neutrófilos y monocitos *in vitro* así como también migración transendotelial de los neutrófilos<sup>15-17</sup>.

### Linfocitos

La influencia de los linfocitos en la aterosclerosis puede ser tanto deletérea por el efecto de las células Th1 como protectora por la acción de las células Th2 y CD4+ Foxp3+ reguladoras (Tregs)<sup>18,19</sup>.

Por un lado, la presencia de LDL oxidada estimula la activación de células dendríticas que dirigen el balance de células T hacia un predominio de la línea «proaterogénica», comprendida por Th1 o Th17<sup>18,20</sup>.

Por otro lado, los linfocitos Th2 séricos, a través de la interleucina-19 (IL-19), inducirían un estado antiinflamatorio que favorece vías como GATA3 y Foxp3. Estas vías atenúan o disminuyen el proceso de aterosclerosis. Quizás esta sea la explicación de por qué un aumento de Th2 en suero está relacionado con un menor riesgo de infarto de miocardio<sup>18,21</sup>.

Las células Tregs «buenas» estarían disminuidas en modelos murinos sometidos a una dieta hiperlipémica que favorece la aterosclerosis. Esta alimentación aumentaría la quimiotaxis de los linfocitos hacia la aorta y favorecerían el desarrollo y progresión de patología aórtica aterosclerótica<sup>18,19,22</sup>.

En relación con las células CD8, las opiniones están divididas: existen estudios que las consideran proaterogénicas; pero, por otra parte, un subgrupo de estas células (CD8+ CD25+) desarrollarían el efecto opuesto<sup>18</sup>.

En referencia a otras líneas celulares menos frecuentes, se puede decir que también influyen de manera significativa en el proceso de aterosclerosis, por ejemplo:

Los linfocitos  $\gamma\delta$  que producen interleucina-17 (IL-17) se han encontrado de forma llamativa en las aortas de modelos murinos apoE-/- alimentados con dieta occidental. Las células NK, cuya función primaria es enfrentarse a virus y otros patógenos como parte de la defensa innata del organismo, podrían favorecer la aterosclerosis. Este aspecto ha sido demostrado en modelos murinos sin células NK: en ellos el proceso de aterosclerosis estuvo atenuado. También se ha descrito por algunos autores la implicación de las células NK en la rotura de la placa aterosclerótica<sup>23</sup>.

Los linfocitos B también influyen en el proceso de aterosclerosis. Se sabe que las células B1 protegen de la aterosclerosis. Sin embargo, no se tiene claro el papel desempeñado por las células B2<sup>18</sup>.

### Inflamación

Objetivamente, vistos los hallazgos previos y conforme a lo descrito por otros autores<sup>1,2</sup>, podemos concluir que estos índices podrían ser un marcador de desequilibrio inflamatorio en el que existe un predominio de las células efectoras (efecto proinflamatorio) encabezado por neutrófilos y plaquetas activadas sobre las células reguladoras (efecto antiinflamatorio) en especial las células CD4. Sin embargo, el modelo se complica ya que, como se mencionó previamente, algunos subtipos celulares de linfocitos tienen un efecto dual. Por ejemplo, un predominio del subtipo de células T-helper 17 resultaría en una mayor producción de la IL-17, claramente involucrada en procesos aterogénicos<sup>24</sup>.

### Primeros usos clínicos de los índices

Las primeras referencias al INL se encuentran relacionadas con infecciones severas y cambios en la función adrenocortical en animales en situación de estrés<sup>25-27</sup>. En años posteriores, el grupo de Ventafrida menciona el índice leucocito/linfocito como predictor de supervivencia en pacientes con caquexia cancerígena<sup>28</sup>.

Goodman et al., en 1995, publican uno de los primeros usos clínicos del INL en humanos como marcador de apendicitis aguda: un INL  $\geq 3,5$  tuvo una mayor sensibilidad para detectar la enfermedad que el número absoluto de leucocitos<sup>29</sup>. Un año después, se emplea de forma conjunta con la prueba de ADA para el diagnóstico de pleuritis tuberculosa<sup>30</sup>.

Su uso como marcador pronóstico en cáncer sigue extendiéndose para la patología gástrica y colorrectal<sup>31,32</sup>,

aplicándose también en pacientes críticos comparándolo con otras escalas ampliamente reconocidas, como el APACHE II<sup>33</sup>.

A nivel cardiovascular, Duffy et al. publican en 2006 uno de los primeros trabajos que relaciona los niveles de INL previos a una intervención coronaria percutánea con una mayor tasa de mortalidad posterior<sup>34</sup>. Por otra parte, Papa et al., en 2008, describen este índice como predictor de mortalidad cardíaca en pacientes con cardiopatía isquémica estable: los pacientes de más riesgo presentaron un INL superior a 2,55<sup>35</sup>.

El uso del IPL es más reciente y estuvo inicialmente empleado como marcador en el cáncer periampular<sup>36,37</sup>. En el año 2012 surgen los primeros estudios que lo correlacionan con la patología cardiovascular<sup>38</sup>.

## Uso en oncología

Dentro de este campo, la inflamación ha cobrado un gran interés tanto desde el punto de vista fisiopatológico, como pronóstico<sup>39,40</sup>.

Los neutrófilos inhiben la función supresora de las células CD8. Es por ello que un aumento de neutrófilos estaría asociado a una peor respuesta frente a las células neoplásicas. Por el contrario, la presencia de linfocitos en algunos cánceres ha sido asociada a una mejor respuesta al tratamiento<sup>41</sup>.

Específicamente el INL ha sido descrito como marcador pronóstico en distintos tipos de cánceres como el de mama, colon, riñones, urotelio y páncreas<sup>39,42</sup>.

El IPL también se ha empleado como un buen marcador pronóstico en cáncer colorrectal, gastroesofágico, hepático, pancreático, ovario y mama<sup>43</sup>.

## Uso en enfermedad cardiovascular

En apartados anteriores hemos detallado la influencia de los neutrófilos, plaquetas y linfocitos en la inflamación sistémica y su relación con el proceso de arterioesclerosis. Es este último proceso el que está asociado a un mayor riesgo cardiovascular a largo plazo<sup>24</sup>.

En la cardiopatía isquémica el INL está relacionado con un mayor grado de obstrucción coronaria, peor pronóstico y una frecuencia más alta de eventos cardiovasculares mayores (infarto agudo de miocardio, revascularización y muerte de causa cardiovascular)<sup>24,44</sup>. El INL predice mortalidad no solo en pacientes estables sino también en patología aguda. En algunos estudios, un valor elevado de INL previo a una intervención percutánea se asoció a una mayor tasa de reestenosis del stent<sup>45</sup> y de mortalidad posprocedimiento<sup>46</sup>.

En la patología cerebrovascular, el INL es un buen predictor de mortalidad, dependencia funcional y severidad de la estenosis<sup>24</sup>.

En patología vascular periférica, el INL está asociado con una mayor severidad de la enfermedad y altas tasas tanto de estenosis crítica como de amputación. Si se toma en cuenta a los pacientes tratados, niveles elevados de INL se relacionan con una mayor tasa de amputación en el primer mes postembolectomía y con fracaso del injerto en cirugía de revascularización. Dado estos hallazgos, no resulta sorprendente su asociación con una mayor mortalidad tanto en

pacientes que reciben tratamiento activo como aquellos con tratamiento conservador<sup>24</sup>.

En los pacientes diabéticos el INL también puede ser un marcador de eventos cardiovasculares mayores, incluso mejor que la albuminuria<sup>47</sup>. Más aún, otros autores, han encontrado una asociación significativa entre valores altos de INL y el índice HOMA. Este hallazgo muestra la probable asociación entre la inflamación y la resistencia a la insulina<sup>48</sup>.

Además, algunos estudios han relacionado el INL con la disfunción endotelial en pacientes clínicamente asintomáticos. Martínez-Urbistondo et al., encontraron una buena correlación entre los valores altos de INL y la alteración del cociente albúmina/creatinina urinario. Interesantemente, en este mismo estudio, los pacientes en tratamiento con estatinas presentaron una tendencia a presentar valores menores de INL, probablemente como consecuencia del efecto antiinflamatorio de estos fármacos<sup>49</sup>.

## Uso en enfermedad renal

### Fracaso renal agudo

El interés de la Nefrología por encontrar un buen parámetro predictor de fracaso renal agudo (FRA) es ampliamente conocido. En cirugías cardíacas se han testado diferentes marcadores como la cistatina C, la interleucina-18, la molécula-1 de lesión renal (KIM-1), la N-acetil-b-D-glucosaminidasa y el neutrophil gelatinase-associated lipocalin, entre otros<sup>3</sup>. Sin embargo, su uso no está ampliamente difundido y por lo general está circunscrito al ámbito de la investigación clínica. Por otra parte, algunos estudios recientes retrospectivos han puesto su interés en el INL como marcador de FRA en postoperados cardíacos. Un estudio de 590 pacientes demostró que un INL elevado en el postoperatorio cardíaco podría ser un predictor de FRA. Los autores plantean que el ambiente isquémico intraoperatorio y el empleo de un circuito extracorpóreo, activa las células endoteliales renales y condiciona un estado inflamatorio renal que favorecería el desarrollo del FRA. En dicho estudio, la mortalidad total a un año fue mayor en los cuartiles 3 y 4 del INL postoperatorio<sup>3</sup>.

### Progresión de enfermedad renal

Algunos estudios han mostrado que existe una correlación negativa entre el INL y la tasa de filtrado glomerular. Tonyali et al., encontraron que tener un INL >3,18 en pacientes sometidos a nefrectomía radical o parcial estuvo asociado a un mayor riesgo (casi 3 veces) de desarrollar ERC (definido por una tasa de filtrado glomerular < 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>)<sup>50</sup>.

Además, en otro estudio reciente, Lu et al., describieron que valores altos de INL se relacionaron con una mayor probabilidad de entrada en técnica renal sustitutiva<sup>51</sup>.

### Estenosis del acceso vascular

Las fístulas arteriovenosas nativas o protésicas son los accesos vasculares más eficientes en el campo de la hemodiálisis y su principal causa de disfunción es el desarrollo de estenosis. Estas se producen por la aparición de una

Tabla 1 – Estudios clínicos de INL/IPL como predictores de mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica

Estudio	Año	Marcador	Pacientes	Puntos de corte	Período de seguimiento	Resultados
Lu et al. <sup>51</sup>	2018	INL	Diálisis peritoneal	≥4,5	36 meses	INL ≥ 4,5 asociado a mayor mortalidad total y cardiovascular
Catabay et al. <sup>64</sup>	2017	INL/IPL	Incidentes en hemodiálisis	INL≥6 IPL≥300	17 meses	INL ≥ 6 e IPL ≥ 300 asociado a mayor mortalidad total
Han Li et al. <sup>57</sup>	2017	INL	Hemodiálisis crónica	≥3,5	36 meses	INL ≥3,5 asociado a mayor mortalidad total y cardiovascular
Sato et al. <sup>59</sup>	2017	INL	Diabéticos incidentes en hemodiálisis	≥3,5	36 meses	Mayor mortalidad en pacientes con INL ≥ 3,5. AUC para INL mayor que para otros parámetros inflamatorios
Tatar et al. <sup>51</sup>	2016	INL/IPL	ERC Categoría G3-5	No definido (mayor mortalidad en pacientes con media de INL basal =3,47±2,05)	30±13 meses	Mayor mortalidad y entrada en terapia sustitutiva en pacientes con INL basal alta o en quienes el INL aumentó durante el seguimiento. IPL no asociada a mayor mortalidad ni a entrada en terapia renal sustitutiva
Chen et al. <sup>60</sup>	2016	INL	ERC y patología vascular periférica+ATP	≥3,76	8,6±7,8 meses	INL ≥3,76 estuvo asociada a una mayor mortalidad o amputación mayor
Ouellet et al. <sup>61</sup>	2016	INL	Incidentes en hemodiálisis	≥3,9	36 meses	INL ≥ 3,9 (tercer tercil) estuvo asociado a mayor mortalidad total
Neuen et al. <sup>58</sup>	2016	INL	Incidentes en hemodiálisis	≥3,3	37 meses	INL correlacionada positivamente con PCR y negativamente relacionada con Hb. INL estuvo asociada a una mayor mortalidad total y cardiovascular
Kato et al. <sup>62</sup>	2013	Glasgow prognostic score (estándar y modificado), INL, IPL, Prognostic index y Prognostic nutritional index	Hemodiálisis crónica	INL≥5 IPL 150-300 y ≥300	42 meses	Todos los marcadores (incluyendo INL e IPL) estuvieron asociados con una mayor mortalidad total

hiperplasia venosa intimal originada por un daño endotelial inicial que, posteriormente, desencadena una serie de eventos deletéreos (estrés oxidativo, inflamación, disfunción endotelial y migración de células neointimales desde zonas alternativas)<sup>52</sup>.

Además, histopatológicamente, la hiperplasia venosa intimal es similar a la aterosclerosis<sup>53</sup>. Por lo tanto, los mecanismos relacionados con la estenosis de las fistulas nativas y protésicas podrían ser análogas a los descritos en los procedimientos coronarios, en los que existe un desequilibrio

inflamatorio y se elevan marcadores como el INL<sup>54</sup>. Con esta premisa se han diseñado algunos estudios que apuntan a que el INL podría ser un buen marcador de estenosis y reestenosis de fístulas arteriovenosas nativas y protésicas<sup>53,54</sup>. Uno de esos trabajos reporta un punto de corte de INL  $\geq 2,7$  para la determinación de estenosis, con una curva ROC y AUC de 0,893 que representa una sensibilidad de 98,4% y una especificidad de 75%<sup>53</sup>. Sin embargo, se trata de estudios transversales o retrospectivos con bajo nivel de evidencia científica<sup>53,54</sup>.

### Resistencia a la eritropoyetina e inflamación

En el ámbito de la hemodiálisis, los pacientes con resistencia a la eritropoyetina presentan, de forma independiente, una mayor morbimortalidad. A su vez, uno de los factores que más influye en la resistencia a la eritropoyetina es el propio estado inflamatorio de los pacientes<sup>55</sup>. En los últimos años, han surgido estudios para evaluar la asociación entre el INL y el IPL con la resistencia a la eritropoyetina basados en la inflamación como nexo común<sup>56</sup>.

Se ha descrito que el IPL podría ser un buen marcador de inflamación en la población con enfermedad renal crónica categoría G5. Recientes publicaciones consideran que tiene un mejor valor predictivo para diagnosticar inflamación que el INL<sup>1,2</sup>.

### Mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica

En los últimos años se han desarrollado diversos estudios para valorar la importancia de los índices INL e IPL como marcadores de mortalidad en enfermos con enfermedad renal crónica avanzada, hemodiálisis y, más recientemente, en diálisis peritoneal. Se ha encontrado que valores elevados de dichos índices estarían relacionados con una mayor mortalidad total y cardiovascular en pacientes renales<sup>51,57-63</sup> (tabla 1).

Se ha propuesto que tanto valores basales elevados de INL como incrementos de dichos valores podrían estar relacionados con un mayor requerimiento de terapia renal sustitutiva y una mayor mortalidad<sup>63</sup>. El punto de corte sugerido por algunas publicaciones a partir del cual el riesgo estaría significativamente elevado está en torno a un INL  $\geq 3,5$ . La fuerte asociación entre niveles altos de INL y bajos niveles de albúmina sérica afianzan la justificación fisiopatológica de este marcador de mortalidad. Más aún, la mayor utilidad predictiva que podría aportar el INL frente a la albúmina es que su elevación en sangre es más rápida (6-8 h) que el descenso de la albúmina (19-21 días)<sup>64</sup>.

En relación con el IPL, no hay datos suficientes como para definir un punto de corte definitivo. Sin embargo, un estudio reciente con más de 100.000 pacientes incidentes en hemodiálisis ha establecido respecto a la mortalidad un patrón en J: valores menores de 100 y mayores a 300 tendrían mayor mortalidad que los comprendidos entre 100-150<sup>57-62,64</sup>.

### Conceptos clave

- Los neutrófilos intervienen de forma activa en el proceso de aterosclerosis creando un entorno proinflamatorio a través de los *Neutrophil Extracellular Traps*.
- Los neutrófilos activados están implicados en la desestabilización de la placa arterioesclerótica.
- La interacción de las plaquetas con el endotelio aumenta el desplazamiento de células inflamatorias hacia la zona de la lesión mediante el uso de proteínas plaquetarias.
- Los linfocitos Th1 son proaterogénicos, mientras que las células Th2 y Treg son antiaterogénicos.
- Las células NK están implicadas en la rotura de la placa aterosclerótica.
- En la patología oncológica, valores altos de INL están descritos como marcador de peor pronóstico en cáncer de mama, colon, ovarios, riñones, urotelio y páncreas.
- En la patología cardíaca, el INL está asociado a: una mayor frecuencia de eventos cardiovasculares mayores, un mayor grado de obstrucción coronaria y una elevada tasa de reestenosis.
- En la patología vascular periférica el INL está asociado con una mayor severidad de la enfermedad, mayor riesgo de amputación y fracaso del injerto en cirugías de revascularización. También está asociado a una mayor tasa de mortalidad.
- El INL ha resultado un buen marcador de FRA en postoperados cardíacos, progresión de enfermedad renal y una mayor tasa de ingreso en técnica renal sustitutiva.
- El IPL está relacionado con la resistencia a la eritropoyetina y podría ser, en la población con enfermedad renal crónica categoría G5, un mejor marcador de inflamación que el INL.
- El INL es un buen marcador de mortalidad en los pacientes con ERC, siendo los pacientes con INL  $\geq 3,5$  los que presentan mayor riesgo.
- El IPL presenta un patrón en J con respecto a la mortalidad en pacientes incidentes en hemodiálisis.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Chavez Valencia V, Orizaga de la Cruz C, Mejia Rodriguez O, Gutierrez Castellanos S, Lagunas Rangel FA, Viveros Sandoval ME. Inflammation in hemodialysis and their correlation with neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *Nefrologia*. 2017;37:554-6.
2. Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, Ozcicek A, Akbas EM, Ozbicer A, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients. *Hemodial Int*. 2013;17:391-6.
3. Kim WH, Park JY, Ok SH, Shin IW, Sohn JT. Association Between the Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Acute Kidney Injury After Cardiovascular Surgery: A Retrospective Observational Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e1867.
4. Soehnlein O. Multiple roles for neutrophils in atherosclerosis. *Circ Res*. 2012;110:875-88.
5. Kramer MC, Rittersma SZ, de Winter RJ, Ladich ER, Fowler DR, Liang YH, et al. Relationship of thrombus healing to underlying plaque morphology in sudden coronary death. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:122-32.



6. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47 8 Suppl:C13-8.
7. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004;303:1532-5.
8. Vong L, Lorentz RJ, Assa A, Glogauer M, Sherman PM. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* inhibits the formation of neutrophil extracellular traps. *J Immunol*. 2014;192:1870-7.
9. Nakamura K, Sasaki T, Cheng XW, Iguchi A, Sato K, Kuzuya M. Statin prevents plaque disruption in apoE-knockout mouse model through pleiotropic effect on acute inflammation. *Atherosclerosis*. 2009;206:355-61.
10. Kaplan ZS, Jackson SP. The role of platelets in atherothrombosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011:51-61.
11. Ruggeri ZM. Platelet adhesion under flow. *Microcirculation*. 2009;16:58-83.
12. Gawaz M, Neumann FJ, Ott I, Schiessler A, Schomig A. Platelet function in acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. *Circulation*. 1996;93:229-37.
13. Gawaz M, Langer H, May AE. Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest*. 2005;115:3378-84.
14. Frenette PS, Denis CV, Weiss L, Jurk K, Subbarao S, Kehrel B, et al. P-Selectin glycoprotein ligand 1 (PSGL-1) is expressed on platelets and can mediate platelet-endothelial interactions in vivo. *J Exp Med*. 2000;191:1413-22.
15. Gleissner CA, von Hundelshausen P, Ley K. Platelet chemokines in vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:7-1920.
16. Brandt E, Van Damme J, Flad HD. Neutrophils can generate their activator neutrophil-activating peptide 2 by proteolytic cleavage of platelet-derived connective tissue-activating peptide III. *Cytokine*. 1991;3:311-21.
17. Von Hundelshausen P, Koenen RR, Weber C. Platelet-mediated enhancement of leukocyte adhesion. *Microcirculation*. 2009;16:84-96.
18. Hedrick CC. Lymphocytes in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35:253-7.
19. Li J, Ley K. Lymphocyte migration into atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35:40-9.
20. Liu A, Ming JY, Fiskesund R, Ninio E, Karabina SA, Bergmark C, et al. Induction of dendritic cell-mediated T-cell activation by modified but not native low-density lipoprotein in humans and inhibition by annexin a5: involvement of heat shock proteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35:197-205.
21. Engelbertsen D, Andersson L, Ljungcrantz I, Wigren M, Hedblad B, Nilsson J, et al. T-helper 2 immunity is associated with reduced risk of myocardial infarction and stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33:637-44.
22. Maganto-Garcia E, Tarrío ML, Grabié N, Bu DX, Lichtman AH. Dynamic changes in regulatory T cells are linked to levels of diet-induced hypercholesterolemia. *Circulation*. 2011;124:185-95.
23. Martínez-Rodríguez JE, Munne-Collado J, Rasal R, Cuadrado E, Roig L, Ois A, et al. Expansion of the NKG2C+ natural killer-cell subset is associated with high-risk carotid atherosclerotic plaques in seropositive patients for human cytomegalovirus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33:2653-9.
24. Paquissi FC. The role of inflammation in cardiovascular diseases: the predictive value of neutrophil-lymphocyte ratio as a marker in peripheral arterial disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:851-60.
25. Duncan JL, Dargie JD. The pathogenesis and control of strongyle infection in the horse. *J S Afr Vet Assoc*. 1975;46:81-5.
26. Rossdale PD, Silver M, Ellis L, Frauenfelder H. Response of the adrenal cortex to tetracosactrin (ACTH1-24) in the premature and full-term foal. *J Reprod Fertil Suppl*. 1982;32:545-53.
27. Gross WB, Siegel HS. Evaluation of the heterophil/lymphocyte ratio as a measure of stress in chickens. *Avian Dis*. 1983;27:972-9.
28. Ventafridda V, de Conno F, Saita L, Ripamonti C, Baronzio GF. Leucocyte-lymphocyte ratio as prognostic indicator of survival in cachectic cancer patients. *Ann Oncol*. 1991;2:196.
29. Goodman DA, Goodman CB, Monk JS. Use of the neutrophil:lymphocyte ratio in the diagnosis of appendicitis. *Am Surg*. 1995;61:257-9.
30. Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I, Taljaard JJ. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest*. 1996;109:414-9.
31. Hirashima M, Higuchi S, Sakamoto K, Nishiyama T, Okada H. The ratio of neutrophils to lymphocytes and the phenotypes of neutrophils in patients with early gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1998;124:329-34.
32. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2005;91:181-4.
33. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102:5-14.
34. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2006;97:993-6.
35. Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clinica Chimica Acta*. 2008;395(1-2):27-31.
36. Smith RA, Bosonnet L, Ghaneh P, Sutton R, Evans J, Healey P, et al. The platelet-lymphocyte ratio improves the predictive value of serum CA19-9 levels in determining patient selection for staging laparoscopy in suspected periampullary cancer. *Surgery*. 2008;143:658-66.
37. Smith RA, Ghaneh P, Sutton R, Raraty M, Campbell F, Neoptolemos JP. Prognosis of resected ampullary adenocarcinoma by preoperative serum CA19-9 levels and platelet-lymphocyte ratio. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:1422-8.
38. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT Jr. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;34:326-34.
39. Faria SS, Fernandes PC Jr, Silva MJ, Lima VC, Fontes W, Freitas-Junior R, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *Ecancermedicalscience*. 2016;10:702.
40. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88:218-30.
41. Denkert C, Loibl S, Noske A, Roller M, Müller BM, Komor M, et al. Tumor-associated lymphocytes as an independent predictor of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:105-13.
42. Mallappa S, Sinha A, Gupta S, Chadwick SJ. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio >5 is a prognostic factor for recurrent colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2013;15:323-8.
43. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23:1204-12.

44. 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*. 2012;225:456-60.
45. Turak O, Ozcan F, Isleyen A, Tok D, Sokmen E, Buyukkaya E, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio to predict bare-metal stent restenosis. *Am J Cardiol*. 2012;110:1405-10.
46. Wang X, Zhang G, Jiang X, Zhu H, Lu Z, Xu L. Neutrophil to lymphocyte ratio in relation to risk of all-cause mortality and cardiovascular events among patients undergoing angiography or cardiac revascularization: a meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis*. 2014;234:206-13.
47. Azab B, Chainani V, Shah N, McGinn JT. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of major adverse cardiac events among diabetic population: a 4-year follow-up study. *Angiology*. 2013;64:456-65.
48. Lou M, Luo P, Tang R, Peng Y, Yu S, Huang W, et al. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. *BMC Endocr Disord*. 2015;15:9.
49. Martinez-Urbistondo D, Beltran A, Beloqui O, Huerta A. The neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of systemic endothelial dysfunction in asymptomatic subjects. *Nefrologia*. 2016;36:397-403.
50. Tonyali S, Ceylan C, Yahsi S, Karakan MS. Does neutrophil to lymphocyte ratio demonstrate deterioration in renal function? *Ren Fail*. 2018;40:209-12.
51. Lu X, Wang S, Zhang G, Xiong R, Li H. High neutrophil-to-lymphocyte ratio is a significant predictor of cardiovascular and all-cause mortality in patients undergoing peritoneal dialysis. *Kidney Blood Press Res*. 2018;43:490-9.
52. Lee T, Roy-Chaudhury P. Advances and new frontiers in the pathophysiology of venous neointimal hyperplasia and dialysis access stenosis. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2009;16:329-38.
53. Yilmaz H, Bozkurt A, Cakmak M, Celik HT, Bilgic MA, Bavbek N, et al. Relationship between late arteriovenous fistula (AVF) stenosis and neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in chronic hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2014;36:1390-4.
54. Cildag MB, Cildag S, Koseoglu OF. The relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and primary patency of percutaneous transluminal angioplasty in hemodialysis arteriovenous fistula stenosis when using conventional and drug-eluting balloons. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016;39:1702-7.
55. Lopez-Gomez JM, Portoles JM, Aljama P. Factors that condition the response to erythropoietin in patients on hemodialysis and their relation to mortality. *Kidney Int Suppl*. 2008;111:S75-81.
56. Taymez DG, Ucar E, Turkmen K, Ucar R, Afsar B, Gaipov A, et al. The predictive value of platelet/lymphocyte ratio in hemodialysis patients with erythropoietin resistance. *Ther Apher Dial*. 2016;20:118-21.
57. Li H, Lu X, Xiong R, Wang S. High neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts cardiovascular mortality in chronic hemodialysis patients. *Mediators Inflamm*. 2017:9327-10136.
58. Neuen BL, Leather N, Greenwood AM, Gunnarsson R, Cho Y, Mantha ML. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts cardiovascular and all-cause mortality in hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2016;38:70-6.
59. Sato H, Takeuchi Y, Matsuda K, Kagaya S, Saito A, Fukami H, et al. Pre-dialysis neutrophil-lymphocyte ratio, a novel and strong short-term predictor of all-cause mortality in patients with diabetic nephropathy: Results from a single-center study. *Ther Apher Dial*. 2017;21:370-7.
60. Chen IC, Yu CC, Wu YH, Chao TH. Elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts intermediate-term outcomes in patients who have advanced chronic kidney disease with peripheral artery disease receiving percutaneous transluminal angioplasty. *Acta Cardiol Sin*. 2016;32:532-41.
61. Ouellet G, Malhotra R, Penne EL, Usvya L, Levin NW, Kotanko P. Neutrophil-lymphocyte ratio as a novel predictor of survival in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2016;85:191-8.
62. Kato A, Tsuji T, Sakao Y, Ohashi N, Yasuda H, Fujimoto T, et al. A comparison of systemic inflammation-based prognostic scores in patients on regular hemodialysis. *Nephron Extra*. 2013;3:91-100.
63. Tatar E, Mirili C, Isikyakar T, Yaprak M, Guvercin G, Ozay E, et al. The association of neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio with clinical outcomes in geriatric patients with stage 3-5 chronic kidney disease. *Acta Clin Belg*. 2016;71:221-6.
64. Catabay C, Obi Y, Streja E, Soohoo M, Park C, Rhee CM, et al. Lymphocyte cell ratios and mortality among incident hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2017;46:408-16.