

# Índice neutrófilo/linfocito prequirúrgico en pacientes operados de queratoplastia penetrante como predictor de rechazo corneal

## Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients treated with penetrating keratoplasty as a predictor of corneal rejection

María A. Cardozo-Lovera\*, Regina Velasco-Ramos, Óscar Fernández-Vizcaya, Óscar Baca-Lozada, Cristina Pacheco-del Valle, Elisa D. Alegría-Gómez y Alejandro Babayán-Sosa

Departamento de Córnea y Cirugía Refractiva, Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz, Ciudad de México, México

### Resumen

**Objetivo:** Determinar la utilidad del índice neutrófilo/linfocito como predictor de rechazo en pacientes operados de queratoplastia penetrante. **Metodología:** Estudio analítico observacional retrospectivo. Se utilizó prueba Kruskal-Wallis, Chi-cuadrado, la curva ROC y área bajo la curva. **Resultados:** De 156 pacientes, 111 no presentaron rechazo (Grupo A) y 45 presentaron rechazo endotelial (Grupo B). El queratocono se presentó en un 47.74% (grupo A) y la queratopatía bullosa pseudofáquica (grupo B) 35.55% ( $p = 0.029$ ). El tiempo promedio en presentar rechazo fue  $9 \pm 7$  meses. El mayor factor de riesgo fue glaucoma (26.66%). La media del índice neutrófilo/linfocito del grupo A ( $1.94 \pm 0.67$ ); grupo B,  $2.49 \pm 1.46$  ( $p = 0.032$ ). El punto de corte del índice para presentar rechazo fue 2.04. **Conclusión:** El promedio de la agudeza visual prequirúrgica en ambos grupos fue similar, la postquirúrgica en el grupo A fue menor. El glaucoma fue el mayor factor de riesgo. Hubo una diferencia significativa del índice mayor en el grupo B. El punto de corte del índice para predecir el rechazo corneal fue significativo con un valor de  $\geq 2.04$ .

**Palabras clave:** Rechazo. Queratoplastia. Linfocito. Neutrófilo. Índice. Trasplante corneal.

### Abstract

**Purpose:** To determine the utility of the neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of rejection in patients treated with penetrating keratoplasty. **Methods:** Retrospective, observational, analytical study. The Kruskal-Wallis test, chi-square test, ROC curve, and area under the curve were used. **Results:** A total of 111 out of the 156 patients included did not show rejection (Group A) while 45 did show endothelial rejection (Group B). Keratoconus was present in 47.74% (group A) and bullous pseudophakic keratopathy (group B) in 35.55% ( $p = 0.029$ ). The mean time to present rejection was  $9 \pm 7$  months. The greatest risk factor was glaucoma (26.66%). The mean neutrophil-to-lymphocyte ratio of group A was  $1.94 \pm 0.67$ , and of group B,  $2.49 \pm 1.46$  ( $p = 0.032$ ). The ratio cut-off value to present rejection was 2.04. **Conclusion:** The mean preoperative visual acuity in both groups was similar while the postoperative visual capacity in group A was lower. Glaucoma was the greatest risk factor. There was a significant difference in the ratio of group B. The ratio cut-off value to predict corneal rejection was significant ( $\geq 2.04$ ).

**Keywords:** Rejection. Keratoplasty. Lymphocyte. Neutrophil. Ratio. Corneal transplantation.

### Correspondencia:

\*María A. Cardozo-Lovera

E-mail: macl\_20@hotmail.com

Fecha de recepción: 19-08-2021

Fecha de aceptación: 30-05-2022

DOI: 10.24875/RMO.M22000226

Disponible en internet: 31-08-2022

Rev Mex Oftalmol. 2022;96(3):118-122

[www.rmo.com.mx](http://www.rmo.com.mx)

0187-4519 / © 2022 Sociedad Mexicana de Oftalmología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El privilegio inmune de la córnea se logra mediante la ausencia de vasos sanguíneos, de vasos linfáticos y a la presencia de factores inmunomoduladores. Además, en la córnea no inflamada están presentes células dendríticas (DC) de tipo celular Langerhans negativas para MHC de clase II en un estado inmaduro. Estos mecanismos son responsables del éxito excepcionalmente alto del trasplante corneal en comparación a otros trasplantes de tejidos y órganos. Sin embargo, todavía puede ocurrir el rechazo del aloinjerto corneal mediado por el sistema inmune, especialmente después de la queratoplastia penetrante.<sup>1</sup>

El rechazo de aloinjerto corneal se caracteriza histológicamente por la infiltración de células T CD4+, macrófagos y la invasión de vasos sanguíneos y linfáticos. También se encontraron cantidades significativas de neutrófilos y células natural killers (células NK) en los infiltrados celulares. Además, células dendríticas CD11c+ CD11b+ están presentes en todo el estroma anterior. Los estímulos inflamatorios determinan la etapa de maduración de las células dendríticas y sus propiedades inmunogénicas.<sup>2</sup>

Se sabe que un número creciente de células dendríticas específicas de antígeno con MHC de clase II en los ganglios linfáticos de drenaje cervical surgen solo unas pocas horas después del trasplante. Esto sugiere que las células dendríticas, en diferentes etapas de maduración podrían ser los principales iniciadores del rechazo de aloinjertos.<sup>3</sup>

Las alteraciones inflamatorias generalmente conducen a una respuesta inmune alterada en la córnea, que se debe a la pérdida del llamado privilegio inmune de la córnea. A diferencia de los sitios privilegiados no inmunes, la presentación de antígenos a la cámara anterior provoca una serie de respuestas inmunológicas, que se caracterizan por la generación de anticuerpos no complementarios, la formación de precursores de linfocitos T citotóxicos y ausencia de una respuesta normal de hipersensibilidad de tipo retardado.<sup>3</sup>

Este índice neutrófilo/linfocito se modifica según el estado inflamatorio del organismo humano. El número de linfocitos disminuye cuando la inflamación tiene lugar en el ojo. Por un lado, la inflamación induce neutrofilia. Por otro lado, el estrés fisiológico induce linfopenia.<sup>4</sup> La liberación de glucocorticoides endógenos en respuesta a trastornos locales/sistémicos, incluidos los trastornos oculares, puede desempeñar un papel importante en la producción de linfopenia.<sup>5</sup>

Actualmente existen algunos estudios en el que presentan el índice neutrófilo/linfocito como indicador del estado inflamatorio y es utilizado en pacientes operados de trasplante de órganos como trasplante de riñón y corazón. Sin embargo, es limitado su estudio en la oftalmología. Existe evidencia disponible en la literatura sobre la asociación del índice neutrófilo/linfocito con las enfermedades oculares como en la degeneración macular relacionada a la edad, neuropatía óptica, enfermedades vasculares retinianas, glaucoma ojo seco y coroidopatía serosa central.<sup>4</sup> Varias enfermedades oculares también pueden estar asociadas con la inflamación sistémica además de la inflamación local. Por lo tanto, nuestro objetivo principal fue determinar la utilidad del índice neutrófilo/linfocito como predictor de rechazo en pacientes operados de queratoplastia penetrante en el Hospital Nuestra Señora de la Luz. El problema fue planteado porque hay pocos estudios aún sobre la utilidad de este marcador inflamatorio en pacientes que serán operados de queratoplastia penetrante. Además, este marcador podría incluirse como un parámetro complementario para informar al paciente sobre el riesgo de presentar un episodio de rechazo. Este índice se realiza fácilmente, es un biomarcador de laboratorio reproducible, de bajo costo y confiable para probar la respuesta inflamatoria en enfermedades inflamatorias oculares.

## Métodos

Estudio Analítico Observacional Retrospectivo. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Nuestra Señora de la Luz y esta investigación cumplió los principios de la Declaración de Helsinki. Se incluyeron pacientes operados de queratoplastia penetrante y se excluyeron pacientes con antecedente de enfermedad inflamatoria o infecciosa ocular o sistémica y el uso actual de corticosteroides sistémicos o inmunomoduladores en ese momento.

El diagnóstico de rechazo endotelial corneal se realizó en los pacientes que presentaron los signos característicos en la lámpara hendidura como hiperemia, edema del injerto, precipitados retroqueráticos en el injerto y celularidad en la cámara anterior.

Se realizó el cálculo del índice neutrófilo/linfocito, que es el cociente entre el recuento absoluto de neutrófilos y linfocitos obtenidos de la biometría hemática prequirúrgica de los pacientes que fueron operados de queratoplastia penetrante. Para ello, se registraron los resultados de la biometría hemática: recuento de

**Tabla 1.** Datos demográficos, características clínicas y parámetros sanguíneos de los pacientes en ambos grupos

Variables	Grupo A (n = 111)	Grupo B (n = 45)	p
Edad	48 ± 22	57 ± 21	0.034*
Femenino/Masculino	50/61	21/24	0.262**
Índice Neutrófilo/Linfocito	1.94 ± 0.67	2.49 ± 1.46	0.032*
Agudeza visual prequirúrgica	1.08 ± 0.95	0.99 ± 0.04	0.648*
Agudeza visual mejor corregida postquirúrgica	0.63 ± 0.31	0.84 ± 0.25	< 0.001*

Media ± Desviación estándar.

\* Prueba de Kruskal-Wallis.

\*\* Chi-Cuadrado.

**Tabla 2.** Factores de riesgo oculares identificados en ambos grupos p = 0.01 (Chi-cuadrado)

Factores de riesgo	Grupo A (n = 111)	Grupo B (n = 45)
Ninguno	72 (64.86%)	18 (40.00%)
Fallo previo	6 (5.40%)	6 (13.33%)
Vascularización corneal	19 (17.11%)	8 (17.77%)
Sinequias anteriores	3 (2.70%)	1 (2.22%)
Glaucoma	11 (9.90%)	12 (26.66%)
Total	111 (100%)	45 (100%)

neutrófilos y linfocitos en una tabla de datos en Microsoft Excel.

Se realizó el análisis de los datos recolectados de la siguiente manera: comparación de INL (Índice neutrófilo/linfocito) entre pacientes sin episodio de rechazo (Grupo A) y con episodio de rechazo (Grupo B).

La obtención del tamaño de la muestra se realizó con un intervalo de confianza de 95% y un margen de error aproximado de 7%, lo que nos da un total de 156 pacientes. La selección de la muestra se llevó a cabo usando un muestreo probabilístico aleatorio y para calcular el tamaño de la muestra se consideró la siguiente fórmula  $n = (Z^2 \alpha pq / e^2)$ .

Las variables continuas fueron: agudeza visual prequirúrgica y agudeza visual post quirúrgica. Las variables cualitativas nominales fueron diagnóstico prequirúrgico y factores de riesgo para rechazo. La variable independiente fue el Índice Neutrófilo/Linfocito y la dependiente presencia de rechazo.

Todos los datos se analizaron con SPSS 24.0 para Windows (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.). Un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo. Se utilizó la Prueba de Kruskal-Wallis para las

variables continuas; Chi-cuadrado para las variables cualitativas. Se calculó la curva ROC y se analizó el área bajo la curva (AUC) para determinar el valor de corte de INL.

## Resultados

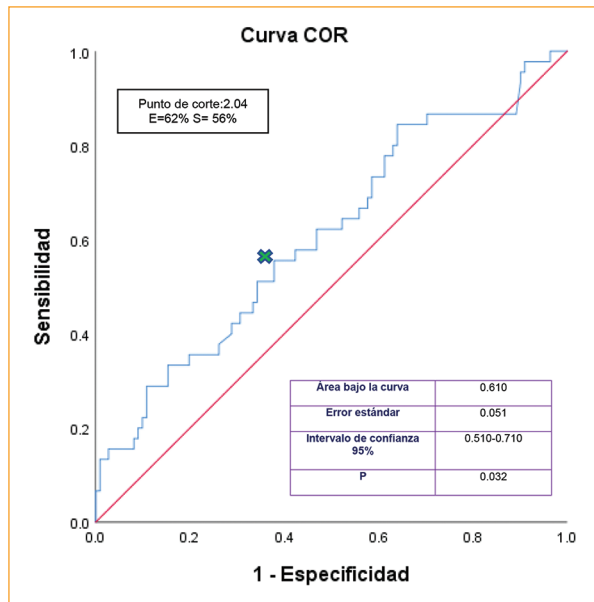
Se incluyeron en este estudio 111 pacientes que tuvieron un seguimiento posterior al trasplante sin episodios de rechazo ni fallo del injerto (grupo A) y 45 pacientes que presentaron rechazo endotelial (grupo B).

El tiempo promedio en desarrollar el rechazo fue de  $9 \pm 7$  meses. Se calculó una media del índice neutrófilo/linfocito para el grupo B de  $2.49 \pm 1.46$  y para el grupo A ( $1.94 \pm 0.67$ ) en este estudio ( $p = 0.032$ ) [Tabla 1](#).

Los diagnósticos clínicos previos a la queratoplastia penetrante en el grupo A fueron de: Queratocono 47.74%; Queratopatía bullosa pseudofáquica, 23.42%; Distrofia endotelial de Fuchs, 8.10%; Colgajo conjuntival, 5.40%; Queratitis intersticial y fallo del injerto previo, 3.60%; leucoma, 2.70%; Injerto tectónico previo, 1.80%; Distrofia de Schnyder, Síndrome ICE, trauma y distrofia gelatinosa 0.90% cada una. ( $p = 0.029$ ).

En el grupo que presentaron rechazo los diagnósticos que indicaron la queratoplastia fueron: Queratopatía bullosa pseudofáquica 35.55%; Queratocono 22.22%; Fallo del injerto previo 17.77%; distrofia endotelial de Fuchs, 15.55%; queratitis intersticial, colgajo conjuntival, leucoma y degeneración esferoidea 2.22% cada uno. ( $p = 0.029$ ).

En este estudio el análisis de la curva COR (Característica Operativa del Receptor) reveló que el punto de corte para presentar rechazo endotelial del índice Neutrófilo/Linfocito es  $\geq 2.04$  (Sensibilidad = 56% y Especificidad = 62%) estadísticamente significativa ( $p = 0.032$ ). [Figura 1](#).



**Figura 1.** Análisis de la curva COR del índice neutrófilo/linfocito para predecir un episodio de rechazo posterior a una queratoplastia penetrante.

## Discusión

En este estudio se valoró de forma retrospectiva a los pacientes operados de queratoplastia penetrante que presentaron rechazo endotelial y se analizó la asociación con sus valores de índice neutrófilo/linfocito obtenido de los exámenes laboratoriales previos a la cirugía. También se estudiaron a los pacientes que no presentaron episodios de rechazo.

La respuesta inflamatoria activa preoperatoria que es detectada por niveles más altos de este índice podría afectar la supervivencia del injerto.<sup>6</sup> El valor promedio del índice neutrófilo/linfocito en pacientes que presentaron rechazo fue mayor y estadísticamente significativo comparado con el grupo que no presentó rechazo. ( $p = 0.032$ ).

En aloinjertos que presentan rechazo, la familia de proteínas de quimiocinas incluida la IP-10 (proteína 10 inducida por IFN- $\gamma$ ), la IL-8 y la MIP-2 (la proteína inflamatoria de macrófagos) participan principalmente en el reclutamiento de neutrófilos. El aumento de estas células también ocurre secundario a la linfangiogénesis que se produce en el rechazo corneal por la pérdida del privilegio inmune.<sup>7</sup> El aumento de los niveles de factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) e IL10 conduce a una disminución del recuento de linfocitos, así como a una disfunción de los linfocitos, al tiempo que aumenta la función de los neutrófilos.<sup>8-9</sup> Esta

serie de eventos fundamenta el aumento del índice neutrófilo/linfocito en los pacientes que presentan rechazo e inflamación.

Pacientes operados con una córnea receptora previamente inflamada o inflamada en el momento de la cirugía se asocia con una menor supervivencia. La posibilidad de reconocimiento del aloinjerto por las células presentadoras de antígeno aumenta al tener un recuento alto de estas células en la córnea receptora, aumentando la probabilidad de rechazo. Por esta razón se recomienda evitar la queratoplastia en pacientes con inflamación activa y se intenta, en primer lugar, obtener el mejor control posible de la inflamación de la córnea antes de la cirugía.

El punto de corte  $\geq 2.04$  de este índice neutrófilo/linfocito con la curva COR que hemos encontrado fue significativo y mayor en el grupo rechazo. Esto difiere con lo publicado por Yildiz MB et al.<sup>10</sup> quienes encontraron que el índice neutrófilo/linfocito fue significativamente más bajo en el grupo que presentó rechazo y que el punto de corte de este índice fue de 1.96.<sup>10</sup> Esta diferencia que encontramos puede deberse a que el índice neutrófilo/linfocito es un marcador inespecífico y puede alterarse en varias patologías sistémicas y oculares. Un ejemplo es el queratocono, una de las patologías oculares en donde se encontró más elevado este marcador.<sup>11-12</sup> La variación de este índice en pacientes operados de queratoplastia penetrante podría complementarse con el análisis de otras patologías frecuentes en estos pacientes, como el ojo seco y el glaucoma, que producen una alteración de este índice.<sup>4-13</sup>

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones como el tamaño de muestra, que dificulta la generalización de los resultados; el diseño retrospectivo, que limita nuestra interpretación; una única toma de la biometría hemática antes de la cirugía, que podría compararse con otra toma durante y después del episodio del rechazo, así como lo sugieren también Yildiz MB et al.<sup>10</sup> y de esta forma fortalecer los resultados con mayor análisis y seguimiento en el tiempo de estos pacientes.<sup>10</sup>

## Conclusiones

El promedio de la agudeza visual prequirúrgica en ambos grupos fue similar. El promedio de la agudeza visual mejor corregida postquirúrgica en el grupo que no presentó rechazo fue menor. El glaucoma fue el factor de riesgo más frecuente presentado en el grupo con rechazo [Tabla 2](#).

Resultó una diferencia significativa del índice neutrófilo/linfocito mayor en el grupo que presentó rechazo. El aumento del índice  $\geq 2.04$  indicó una mayor probabilidad de presentar rechazo corneal en los pacientes de nuestro estudio.

Este índice es un indicador importante de inflamación sistémica y su impacto significativo en pacientes operados de queratoplastia penetrante podría tenerse en cuenta como una herramienta complementaria junto con los otros factores de riesgo ya conocidos para valorar el pronóstico del injerto.

Se requieren de más estudios para esclarecer la modificación de este índice hematológico en los pacientes operados de queratoplastia penetrante teniendo en cuenta la gran cantidad de patologías que pueden modificarlo.

## Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo

## Conflicto de intereses

En el presente artículo no se presentan conflicto de intereses

## Bibliografía

1. Hos D, Matthaei M, Bock F, et al. Immune reactions after modern lamellar (DALK, DSAEK, DMEK) versus conventional penetrating corneal transplantation. *Prog Retin Eye Res.* 2019;(73):100768
2. Forrester, J.V., Xu, H., Kuffova, L., Dick, A.D., McMenamin, P.G. Dendritic cell physiology and function in the eye. *Immunol. Rev.* 2010;(234) 282–304
3. Hos D, Matthaei M, Bock F, et al. Immune reactions after modern lamellar (DALK, DSAEK, DMEK) versus conventional penetrating corneal transplantation. *Prog Retin Eye Res.* 2019;(73):100768.
4. Kurtul BE, Ozer PA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in ocular diseases: a systematic review. *Int J Ophthalmol.* 2019;12(12):1951-1958
5. Ozgonul C, Sertoglu E, Mumcuoglu T, Kucukcilioglu M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as novel biomarkers of primary open-angle glaucoma. *J Glaucoma.* 2016;25(10):e815–e820
6. Halazun KJ, Marangoni G, Hakeem A, Fraser SM, Farid SG, Ahmad N. Elevated preoperative recipient neutrophil/lymphocyte ratio is associated with delayed graft function following kidney transplantation. *Transplant Proc* 2013; 45: 3254-3257
7. Chong EM, Dana MR. Graft failure IV. Immunologic mechanisms of corneal transplant rejection. *Int Ophthalmol.* 2008 Jun;28(3):209-22
8. Salazar-Onfray F, Lopez MN, Mendoza-Naranjo A. Paradoxical effects of cytokines in tumor immune surveillance and tumor immune escape. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2007;18:171–182
9. Bellone G, Turletti A, Artusio E, et al. Tumor-associated transforming growth factor-beta and interleukin-10 contribute to a systemic Th2 immune phenotype in pancreatic carcinoma patients. *Am J Pathol.* 1999;155:537–547
10. Yildiz MB, Yildiz E. Evaluation of serum neutrophil-to-lymphocyte ratio in corneal graft rejection after low-risk penetrating keratoplasty. *Int Ophthalmol.* 2022 Jan;42(1):57-63. doi: 10.1007/s10792-021-01999-4. Epub 2021 Aug 13
11. Karaca EE, Özmen MC, Ekici F, Yüksel E, Türkoglu Z (2014) Neutrophil-to-lymphocyte ratio may predict progression in patients with keratoconus. *Cornea* 33(11):1168–1173
12. Katipoglu Z, Mirza E, Oltulu R, Katipoglu B (2020) May monocyte/HDL cholesterol ratio (MHR) and neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) be an indicator of inflammation and oxidative stress in patients with keratoconus? *Ocul Immunol Inflamm* 28(4):632–636
13. Celik T (2018) Assessment of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with dry eye disease. *Ocul Immunol Inflamm* 26(8):1219–1222