

## VALOR PRONÓSTICO DE LA RELACIÓN NEUTRÓFILOS LINFOCITOS EN PACIENTES CON ICTUS ISQUÉMICO

### PROGNOSTIC VALUE OF THE NEUTROPHIL-LYMPHOCYTE RATIO IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

Luis Oswaldo Ayala Silva <sup>a, \*</sup>, 

<sup>a</sup> Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador; especialista en Medicina de Emergencia y Desastres.

\* Correspondencia: Luis Oswaldo Ayala Silva; layalasilva90@gmail.com.

**Resumen:** El ictus isquémico se define como un déficit neurológico focal de inicio súbito, causado por la oclusión del flujo sanguíneo cerebral. Es una de las principales causas de morbimortalidad, así como de discapacidad en todo el mundo, en nuestro país se encuentra dentro de las diez primeras causas de mortalidad. **Objetivo:** Determinar la utilidad de la relación neutrófilos linfocitos como biomarcador pronóstico en pacientes con ictus isquémico. **Materiales y Métodos:** Se realizó una revisión teórica en Pubmed, ScienceDirect y Biomed Central, entre 2017 al 2022 de revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios prospectivos y retrospectivos que respondió a la pregunta de investigación ¿La relación neutrófilos linfocitos sirve como marcador pronóstico en pacientes con ictus isquémico? **Resultados:** Se obtuvieron 25 estudios, de los cuales 9 corresponden a la relación neutrófilos linfocitos como predictor de pronóstico funcional a los 3 meses, 10 estudios para el riesgo de transformación hemorrágica y 6 estudios para predicción de infección. **Conclusiones:** La relación neutrófilos linfocitos elevada se correlaciona con mal pronóstico funcional, riesgo de infección y transformación hemorrágica, sin embargo, debido a la heterogeneidad de los estudios no existe un valor óptimo que sirva como punto de referencia. Al ser un biomarcador de fácil

**Citation:** Ayala Silva, Luis Oswaldo. Valor pronóstico de la relación neutrófilos linfocitos en pacientes con ictus isquémico. *Revista Ciencia Ecuador* 2023, 5, 23. <http://dx.doi.org/10.23936/rce>  
Received: 17/8/2023  
Accepted: 18/9/2023  
Published: 20/9/2023

**Publisher's Note:** Ciencia Ecuador stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2023 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

acceso podría ser utilizado en cualquier nivel de atención, aunque es necesario desarrollar investigaciones con un diseño más robusto que validen esta herramienta.

**Palabras clave:** Ictus isquémico, Relación neutrófilos linfocitos, Pronóstico, Complicaciones, Infección, Transformación hemorrágica.

---

**Abstract:** Ischemic stroke is defined as a focal neurological deficit of sudden onset, caused by occlusion of cerebral blood flow. It is one of the main causes of morbimortality and disability worldwide, and in our country, it is one of the first ten causes of mortality. Objective: To determine the usefulness of the neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker in patients with ischemic stroke. Materials and Methods: A theoretical review was performed in Pubmed, ScienceDirect and Biomed Central, between 2017 to 2022 of systematic reviews, meta-analyses, prospective and retrospective studies that answered the research question, Does the lymphocyte neutrophil ratio serve as a prognostic marker in patients with ischemic stroke? Results: 25 studies were obtained, of which 9 correspond to the neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of functional prognosis at 3 months, 10 studies for the risk of hemorrhagic transformation and 6 studies for prediction of infection. Conclusions: Elevated neutrophillymphocyte ratio correlates with poor functional prognosis, risk of infection and hemorrhagic transformation, however, due to the heterogeneity of the studies there is no optimal value to serve as a benchmark. Since it is an easily accessible biomarker, it could be used at any level of care, although it is necessary to develop research with a more robust design to validate this tool.

**Key words:** *Ischemic stroke, Neutrophil-lymphocyte ratio, Prognosis, Complications, Infection, Hemorrhagic transformation.*

## 1. Introducción

El ictus o evento cerebrovascular (ECV) isquémico se define como un déficit neurológico focal de inicio súbito, causado generalmente por la oclusión de una arteria cerebral, aunque en algunas ocasiones puede deberse a la obstrucción en el sistema venoso cerebral (1). El diagnóstico se lo realiza en base a la historia clínica y a los hallazgos en los estudios de neuroimagen (tomografía cerebral o resonancia magnética) y el objetivo del tratamiento es lograr la reperusión del vaso ocluido mediante la administración de alteplasa o trombectomía mecánica (2).

Es una de las principales causas de morbilidad, así como de discapacidad en todo el mundo (3). Se estima que, en Estados Unidos 700 000 personas padecen de evento cerebrovascular isquémico cada año (4). Según los datos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos del 2021 el ictus se encuentra dentro de las diez primeras causas de mortalidad (5).

Un punto a tomar en cuenta son los altos costos relacionados con la atención y rehabilitación de los pacientes con ictus isquémico, aunque estos costos varían según la región. Un estudio se determinó que el costo por paciente por año es mayor en los países con altos ingresos económicos (6). En una revisión sistemática realizada por Rajsic et al. (7), se estima que en Estados Unidos se gastan 4850 dólares por mes en la atención de estos pacientes, mientras que los costos más bajos se registraron en Australia con 752 dólares mensuales. En nuestro país no se disponen de estudios que mencionen acerca de esta problemática.

El pronóstico de los pacientes con ictus depende de la localización y extensión del infarto, la edad, las comorbilidades previas, así como del tiempo en el cual inicia el tratamiento. Sin embargo, el pronóstico puede también estar influenciado por complicaciones relacionadas al tratamiento y al estado neurológico del paciente. Entre las complicaciones más comunes y que se pueden presentar de forma

aguda son el deterioro neurológico temprano, transformación hemorrágica e infecciones, principalmente la neumonía aspirativa (1).

Tras sufrir un ECV isquémico se desencadena una gran respuesta inflamatoria local y sistémica, provocando que muchas células migren hacia el tejido dañado. Es así que los neutrófilos, principales representantes de la inmunidad innata y los linfocitos que son parte de la inmunidad adaptativa toman un rol principal en la lesión secundaria. La relación neutrófilos linfocitos (RNL) representa un equilibrio entre estos dos elementos de la respuesta inflamatoria. Debido a que la actividad proinflamatoria de los neutrófilos podría exceder la actividad reguladora de los linfocitos, se propone que una relación neutrófilos linfocitos alta podría ser un biomarcador que predice pronóstico funcional y complicaciones asociadas al ictus (8).

Se ha determinado que una relación neutrófilos linfocitos entre 7,5 a 11 es un predictor de transformación hemorrágica y de mortalidad a los 3 meses en pacientes con ictus isquémico. En efecto se ha destacado en pacientes sometidos a fibrinólisis una RNL entre 2,2 y 10,59 se asoció con mayor riesgo de transformación hemorrágica y un resultado funcional deficiente a los 3 meses. (9) (10). Por otro lado, una RNL mayor 4,6 es un buen predictor de neumonía post ictus (11). En pacientes sometidos con trombectomía mecánica una RNL sobre 6,4 se asoció con deterioro neurológico temprano OR = 1,011 (IC 95 %: 1,04–1,18) (12).

El prever y evitar las principales complicaciones agudas asociadas al ictus isquémico puede influir en el pronóstico final de los pacientes y por tanto disminuir los costos en la atención médica y rehabilitación. La relación neutrófilos linfocitos es un biomarcador barato y fácil de obtener por lo que se puede ser reproducido en cualquier nivel de atención. Por tal motivo, se plantea realizar esta investigación con un diseño de revisión teórica a partir de publicaciones científicas de los últimos cinco años (2017-2022), de bases de datos especializadas como Pubmed, ScienceDirect, Biomed Central, con el fin de recopilar la mejor evidencia disponible acerca de la utilidad del índice neutrófilos linfocitos como predictor de complicaciones en pacientes con ictus isquémico.

## 2. Materiales y Métodos

Se realizó un artículo de revisión teórica, como fuentes de información se utilizaron publicaciones en bases de datos especializados como Pubmed, ScienceDirect, Biomed

Central. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: “Stroke”, “Neutrophil-toLymphocyte Ratio”, “Acute Ischaemic Stroke”, “Prognosis”, “Stroke/complications”, mismos que serán combinados con los términos booleanos “AND” para combinación de descriptores, y “OR”, para la búsqueda de fuentes relacionadas y secundarias. Se incluyeron estudios publicados entre enero 2017 a octubre 2022. Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de ictus isquémico. Pacientes que hayan recibido terapia de reperfusión (fibrinólisis y/o trombectomía) .Pacientes que no recibieron terapia de reperfusión . Pacientes que recibieron prevención secundaria . Estudios de revisión sistemática, metaanálisis, estudios observacionales retrospectivos, estudios prospectivos de cohortes

## 3. Resultados

### Anexo 3. Artículos analizados en el estudio

Pronóstico funcional			
AUTORES	AÑO	DISEÑO	URL
Sharma, et al	2022	Revisión sistemática y metaanálisis	<a href="https://doi.org/10.1177/11795735221092518">https://doi.org/10.1177/11795735221092518</a>
Paudel, et al	2021	Revisión sistemática y metaanálisis	<a href="https://doi.org/10.33314/jnhrc.v18i4.314">https://doi.org/10.33314/jnhrc.v18i4.314</a>
Li et al	2021	Revisión sistemática y metaanálisis	<a href="https://doi.org/10.3389/fneur.2021.686983">https://doi.org/10.3389/fneur.2021.686983</a>

<b>Wang et al</b>	2021	Revisión sistemática y metaanálisis	<a href="https://doi.org/10.1186/s12883-021-02222-8">https://doi.org/10.1186/s12883-021-02222-8</a>
<b>Chen et al</b>	2021	Prospectivo	<a href="https://doi.org/10.3389/fneur.2020.525621">https://doi.org/10.3389/fneur.2020.525621</a>
<b>Lux et al</b>	2020	Retrospectivo	<a href="https://doi.org/10.1186/s12974-020-01739-y">https://doi.org/10.1186/s12974-020-01739-y</a>
<b>Liu et al</b>	2020	Retrospectivo	<a href="https://doi.org/10.1002/brb3.1857">https://doi.org/10.1002/brb3.1857</a>
<b>Meng et al</b>	2020	Retrospectivo	<a href="https://doi.org/10.1155/2020/8823283">https://doi.org/10.1155/2020/8823283</a>
<b>Song et al</b>	2019	Metaanálisis	<a href="https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01032">https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01032</a>
<b>Transformación Hemorrágica</b>			
<b>Krishnamoorthy et al</b>	2022	Revisión sistemática y metaanálisis	<a href="https://doi.org/10.1159/000518570">https://doi.org/10.1159/000518570</a>
<b>Li et al</b>	2022	Retrospectivo	<a href="https://doi.org/10.3389/fneur.2022.990209">https://doi.org/10.3389/fneur.2022.990209</a>
<b>Liu et al</b>	2021	Prospectivo	<a href="https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.667934">https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.667934</a>
<b>Świtońska et al</b>	2020	Retrospectivo	<a href="https://doi.org/10.3390/brainsci10110771">https://doi.org/10.3390/brainsci10110771</a>
<b>Zhang et al</b>	2020	Prospectivo	<a href="https://doi.org/10.18632/aging.102752">https://doi.org/10.18632/aging.102752</a>
<b>Liu et al</b>	2020	Retrospectivo	<a href="https://doi.org/10.1002/brb3.1857">https://doi.org/10.1002/brb3.1857</a>
<b>Wang et al</b>	2019	Cohorte y revisión sistemática	<a href="https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.116445">https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.116445</a>
<b>Zhang et al</b>	2019	Metaanálisis	<a href="https://doi.org/10.1002/brb3.1382">https://doi.org/10.1002/brb3.1382</a>
<b>Pikija et al</b>	2018	Retrospectivo	<a href="https://doi.org/10.1186/s12974-018-1359-2">https://doi.org/10.1186/s12974-018-1359-2</a>
<b>Infección</b>			
<b>Wang et al</b>	2021	Retrospectivo	<a href="https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.12.036">https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.12.036</a>
<b>Hou et al</b>	2021	Prospectivo	<a href="https://doi.org/10.1186/s12883-021-02097-9">https://doi.org/10.1186/s12883-021-02097-9</a>
<b>Gens et al</b>	2021	Retrospectivo	<a href="https://doi.org/10.3389/fneur.2021.671739">https://doi.org/10.3389/fneur.2021.671739</a>
<b>Kakhki et al</b>	2020	Prospectivo	<a href="https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105233">https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105233</a>
<b>He et al</b>	2020	Prospectivo	<a href="https://doi.org/10.1186/s12883-020-01914-x">https://doi.org/10.1186/s12883-020-01914-x</a>
<b>Nam et al</b>	2018	Retrospectivo	<a href="https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021228">https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021228</a>

#### 4. Discusión

Tras la injuria cerebral se desencadena una respuesta inflamatoria tanto local como sistémica, provocando la liberación de células inflamatorias hacia el tejido lesionado y el torrente sanguíneo. Entre las primeras células en llegar al sitio de la lesión son los neutrófilos, estos liberan sustancias proinflamatorias como citoquinas, especies reactivas de oxígeno, metaloproteinasas de la matriz extracelular lo que favorecen la lesión cerebral secundaria. Los leucocitos se adhieren a la pared de los vasos sanguíneos 4 a 6 horas después de la isquemia cerebral aguda. En el tejido cerebral después de la isquemia se producen varios pasos de interacción entre leucocitos y células endoteliales: activación endotelial, rodamiento, adhesión y migración transendotelial, que conduce a la acumulación celular en el tejido cerebral isquémico y a la liberación de mediadores proinflamatorios.

Los fagocitos periféricos, los linfocitos T, las células natural killer (NK) y los leucocitos polimorfonucleares secretan citoquinas y pueden contribuir a la inflamación en el cerebro tras la isquemia cerebral. Los leucocitos se adhieren a la pared de los vasos sanguíneos 4 a 6 horas después de la isquemia cerebral aguda. En términos generales las primeras células que ingresan al tejido isquémico son los neutrófilos. En efecto, el reclutamiento ocurre entre 6 a 12 horas después del inicio de los síntomas. Además, progresa hasta las 24 horas y se reduce luego de este periodo. Cabe destacar, que los monocitos se acumulan en el área del daño entre 12 -24 horas después del inicio del daño isquémico agudo y se transforman en macrófagos capaces de fagocitar los desechos. En periodos más tardíos otras células inflamatorias/inmunes, como linfocitos, llegan al parénquima cerebral. De hecho, la expresión del TLR4 en neutrófilos a las 72 h y a los 7 días se asocia de forma independiente con el pronóstico funcional de los pacientes y con el volumen final de la lesión (40) (41) (42)

La determinación de leucocitos circulantes de sangre periférica es un método que permite evaluar la presencia de inflamación. Entre los diversos parámetros

leucocitarios, el índice neutrófilo/linfocito se asocia de forma significativa a los niveles de citocinas proinflamatorias y con el desarrollo y progresión de las ECV. Por otro lado, tenemos a los linfocitos que ejercen un efecto neuroprotector, sin embargo, la liberación de sustancias como el cortisol provoca una disminución de estas células y de esta manera afecta su función protectora (20) (35).

De ahí que, a mayor proceso inflamatorio, mayor será la relación neutrófilos linfocitos. Esta relación es la división del conteo absoluto de los neutrófilos y el conteo absoluto de los linfocitos. En los últimos años se han desarrollado varios trabajos que han estudiado a este biomarcador como predictor pronóstico en pacientes con ECV isquémico (8) (12). Debido al proceso inflamatorio y a la disfunción de la barrera hematoencefálica, las células del sistema inmunológico periférico pueden incrementarse en el SNC y reducirse a nivel periférico modificando el proceso patológico; esto se ha visto que sucede tan pronto como a las 24 h, siendo los neutrófilos de los primeros que aparecen, surgiendo a continuación macrófagos a partir del día 3 y hasta el día 7, y de manera un poco más tardía, otros componentes como los linfocitos T y B. Cada uno de estos grupos celulares ha mostrado una participación muy importante en la fisiopatología del infarto cerebral lo se manifiesta como un aumento de la RNL (25) (26) (27).

En base a los datos obtenidos en este trabajo se demostró que un valor elevado de la relación neutrófilos linfocitos se asocia con mal pronóstico funcional a los 3 meses, riesgo de transformación hemorrágica y aparición de proceso infeccioso en pacientes que hayan o no recibido terapia de reperfusión, sin embargo, no se pudo determinar un valor de corte óptimo que se correlacione con todos los eventos estudiados (10) (27).

Para el pronóstico funcional los valores que encontramos en la presente investigación son muy heterogéneos, que van desde 2,29 a 10,59, con valor promedio de 5,05. De igual manera que en el caso anterior, los valores de corte para transformación hemorrágica son muy diversos que van desde 2,2 hasta 11 y un valor

promedio de 6,6. Lo que llama la atención es que para esta complicación la relación neutrófilos linfocitos es mayor, lo que nos haría pensar que mientras más elevado sea la RNL mayor será el riesgo de transformación hemorrágica. Finalmente una RNL entre 3,8 a 5,79 (promedio 4,6) se asoció con la aparición de infección en pacientes con ictus isquémico, principalmente neumonía. Considerar estos valores nos haría tomar acciones que minimicen el riesgo de complicaciones como evitar procedimientos innecesarios que puedan aumentar el riesgo de infección (sondajes), diferir el inicio de medicación que incrementan el riesgo de hemorragia (antiagregantes o anticoagulantes), se podría además establecer un programa de rehabilitación temprana en pacientes con discapacidad moderada (10) (8) (24) (25) (26) (27).

Se consideró como limitante que debido a la heterogeneidad de las poblaciones no se puede identificar un valor de corte óptimo. Esto también puede verse afectado por factores como el tiempo en la toma de muestras de sangre, distintos analizadores bioquímicos de cada laboratorio y de cada país. En efecto, se evidenciaron los cambios deletéreos asociados con la edad afectan a los integrantes del sistema inmune y la inmunosenescencia ocasiona pobre respuesta a vacunas y susceptibilidad a cáncer e infecciones. Los hábitos, estilos de vida y la alimentación resultan distintas en Asia en comparación a los pueblos de occidente, lo que podría influir en los resultados y por tanto dichos valores no podrían extrapolarse a nuestra población. Se requieren estudios más robustos de tipo prospectivo que analicen la relación ente el índice neutrófilos linfocitos y las complicaciones post ictus, sobre todo que se encuentren adaptados a nuestro medio como país en vías de desarrollo, con el fin de obtener un valor de referencia que pueda ser utilizado de forma confiable.

## 5. Conclusiones

La relación neutrófilos linfocitos elevado se correlaciona con el desarrollo de complicaciones en pacientes con ictus isquémico, así mismo, puede ser utilizado

como predictor pronóstico. Debido a la heterogeneidad de los estudios y de la población no se ha podido establecer un valor de corte óptimo que se sirva como punto de referencia, sin embargo, en el presente estudio valores entre 2,29 a 10,59; 2,2 a 11; 3,8 a 5,79 se asocian con mal pronóstico funcional a los tres meses, transformación hemorrágica y riesgo de infección, respectivamente. Cabe mencionar que mientras mayor sea este valor peor serán los resultados. Es necesario la realización de más estudios que validen este biomarcador y determinen un valor de referencia. La RNL es un biomarcador barato y fácil de obtener, que puede ser utilizado en cualquier nivel de atención y que permitiría identificar de forma temprana a pacientes con riesgo de desarrollar complicaciones, pudiendo así adoptar medidas que minimicen esta probabilidad. Así mismo, esto podría servir para acortar los días de estancia hospitalaria y disminuir los costos relacionados con la atención médica y rehabilitación.

**Identificación de la responsabilidad y contribución de los autores:** El autor declara haber contribuido en todo el proceso: idea original, parte metodológica, redacción del borrador y redacción del artículo.

### **Revisión por pares**

El manuscrito fue revisado por pares ciegos y fue aprobado oportunamente por el Equipo Editorial de la revista CIENCIA ECUADOR.

### **Fuente de financiamiento**

Este estudio fue autofinanciado.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener conflictos en la publicación del presente manuscrito.

## Referencias

1. Campbell B, De Silva D, Macleod M, Coutts S, Schwamm L, Davis S, et al. Ischaemic stroke. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Oct 10;5(1):70. doi: 10.1038/s41572-019-0118-8. PMID: 31601801.
2. Mendelson SJ, Prabhakaran S. Diagnosis and Management of Transient Ischemic Attack and Acute Ischemic Stroke: A Review. *JAMA*. 2021 Mar 16;325(11):1088-1098. doi: 10.1001/jama.2020.26867. PMID: 33724327.
3. Hurford R, Sekhar A, Hughes TAT, Muir KW. Diagnosis and management of acute ischaemic stroke. *Pract Neurol*. 2020 Aug;20(4):304-316. doi: 10.1136/practneurol-2020-002557. Epub 2020 Jun 7. PMID: 32507747; PMCID: PMC7577107.
4. Powers WJ. Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2020 Jul 16;383(3):252-260. doi: 10.1056/NEJMcp1917030. PMID: 32668115.
5. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). Boletín Técnico de Defunciones Generales. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos.2021; 1–13.
6. Strilciuc S, Grad DA, Radu C, Chira D, Stan A, Ungureanu M, Gheorghe A, Muresanu FD. The economic burden of stroke: a systematic review of cost of illness studies. *J Med Life*. 2021 Sep-Oct;14(5):606-619. doi: 10.25122/jml-2021-0361. PMID: 35027963; PMCID: PMC8742896.
7. Rajsic S, Gothe H, Borba HH, Sroczynski G, Vujicic J, Toell T, Siebert U. Economic burden of stroke: a systematic review on post-stroke care. *Eur J Health Econ*. 2019 Feb;20(1):107-134. doi: 10.1007/s10198-018-0984-0. Epub 2018 Jun 16. PMID: 29909569.
8. Sarejloo S, Kheradjoo H, Haghi SE, Hosseini S, Gargari MK, Azarhomayoun A, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Early Neurological Deterioration in Stroke Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2022 Aug 17;2022:8656864. doi: 10.1155/2022/8656864. PMID: 36033552; PMCID: PMC9402292. .
9. Zhang R., Wu X, Hu W, Zhao L, Zhao S, Zhang J, Chu, Z, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts hemorrhagic transformation in ischemic stroke: A meta-analysis. *Brain and Behavior*.2019; 9(9), 1–9. <https://doi.org/10.1002/brb3.1382>. .
10. Wang Q, Liu Y, Han L, He F, Cai N, Zhang Q, Wang J. Risk factors for acute stroke-associated pneumonia and prediction of neutrophil-to-lymphocyte ratios. *Am J Emerg Med*. 2021 Mar;41:55-59. doi: 10.1016/j.ajem.2020.12.036. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33387929. .
11. Khanzadeh S, Lucke-Wold B, Eshghyar F, Rezaei K, Clark A. The Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Poststroke Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis Markers*. 2022 Mar 12;2022:1983455. doi: 10.1155/2022/1983455. PMID: 35313569; PMCID: PMC8934208. .
12. Świtońska M, Piekus-Słomka N, Słomka A, Sokal P, Żekanowska E, Lattanzi S. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Symptomatic Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke Patients Undergoing Revascularization. *Brain Sci*. 2020 Oct 23;10(11):771. doi: 10.3390/brainsci10110771. PMID: 33114150; PMCID: PMC7690817. .
13. Campbell B, Khatri P. Stroke. *The Lancet*.2020; 396(10244), 129–142. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31179-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31179-X). .
14. Choreño-Parra J, Carnalla-Cortés M, Guadarrama-Ortí, P.. Enfermedad vascular cerebral isquémica: revisión extensa de la bibliografía para el médico de primer contacto. *Med Int Méx*.2019; 35(1), 61–79.. .
15. Vanamoorthy P, Bidkar P. Acute ischemic stroke. *Acute Neuro Care: Focused Approach to Neuroemergencies*.2020; 209–237. [https://doi.org/10.1007/978-98115-4071-4\\_12](https://doi.org/10.1007/978-98115-4071-4_12). .

16. Ameriso S, Gomez-Schneider M, Hawkes M, Pujol-Lereis V, Dossi D, Alet, M, Rodriguez-Lucci F, et al. Prevalence of stroke in Argentina: A door-to-door population-based study (EstEPA). *International Journal of Stroke*.2021; 16(3), 280–287.. .
17. Del Brutto O, Santamaría M, Zambrano M , Peñaherrera E, Pow-Chon-Long F, Del Brutto, V, et al. Stroke in rural coastal Ecuador: A community-based survey. *International Journal of Stroke*.2024; 9(3), 365–366. <https://doi.org/10.1111/ijs.12102>. .
18. Ortiz-Prado E, Espinosa P, Borrero A, Cordovez S, Vasconez J, Barreto-Grimales A. et al. Stroke-Related Mortality at Different Altitudes: A 17-Year Nationwide Population-Based Analysis From Ecuador. *Frontiers in Physiology*.2021; 12(September), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.733928>. .
19. Jayaraj R, Azimullah S, Beiram R, Jalal F, Rosenberg G. Neuroinflammation: Friend and foe for ischemic stroke. *Journal of Neuroinflammation*.2019; 16(1), 1–24. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1516-2>. .
20. Ren H, Liu X, Wang L, Gao Y. Lymphocyte-to-Monocyte Ratio: A Novel Predictor of the Prognosis of Acute Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*.2017; 26(11), 2595–2602. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.06.019>. .
21. Paudel S, Thapa B, Luitel R. Neutrophil Lymphocyte Ratio as a Prognostic Marker in Acute Ischemic Stroke: a Systematic Review and Meta-analysis.*Journal of Nepal Health Research Council*.2021; 18(4), 573–579. <https://doi.org/10.33314/jnhrc.v18i4.3143>. .
22. Sharma D, Spring K, Bhaskar S. Role of Neutrophil-Lymphocyte Ratio in the Prognosis of Acute Ischaemic Stroke After Reperfusion Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Central Nervous System Disease*.2022; 14, 117957352210925. <https://doi.org/10.1177/11795735221092518>. .
23. Song S, Zhao X, Rajah G, Hua C, Kang R, Han Y, Ding, et al. Clinical Significance of Baseline Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients With Ischemic Stroke or Hemorrhagic Stroke: An Updated Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*.2019; 10(October). <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01032>. .
24. Li W, Hou M, Ding Z, Liu X, Shao Y, Li X. Prognostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis.. .
25. Meng L, Wang H, Yang H, Zhang X, Zhang Q, Dong Q, et al. Nomogram to Predict Poor Outcome after Mechanical Thrombectomy at Older Age and Histological Analysis of Thrombus Composition. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8823283>. .
26. Lux D, Alakbarzade V, Bridge L, Clark C, Clarke B, Zhang L, et al. The association of neutrophil-lymphocyte ratio and lymphocyte-monocyte ratio with 3-month clinical outcome after mechanical thrombectomy following stroke. *Journal of Neuroinflammation*.2020; 17(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01739-y>. .
27. Chen C, Gu L, Chen L, Hu W, Feng X, Qiu F, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as Potential Predictors of Prognosis in Acute Ischemic Stroke. *Frontiers in Neurology*.2020; 11(January). <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.525621>. .
28. Wang L, Song Q, Wang C, Wu S, Deng L, Li Y, Zheng L, Liu M. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor outcomes after acute ischemic stroke: A cohort study and systematic review. *Journal of the Neurological Sciences*.2019; 406(July), 116445. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.116445>. .
29. Zhang R, Wu X, Hu W, Zhao L, Zhao S, Zhang J, Chu Z, Xu Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts hemorrhagic transformation in ischemic stroke: A meta-analysis. *Brain and Behavior*.2019; 9(9), 1–9. <https://doi.org/10.1002/brb3.1382>. .

30. Duan Z, Wang H, Wang Z, Hao Y, Zi W, Yang D, et al. Neutrophillymphocyte ratio predicts functional and safety outcomes after endovascular treatment for acute ischemic stroke. *Cerebrovascular Diseases*.2018; 45(5–6), 221–227.. .
31. Krishnamoorthy S, Singh G, Jose K, Soman B, Foerch C, Kimberly W. et al. Biomarkers in the Prediction of Hemorrhagic Transformation in Acute Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cerebrovascular Diseases*.2022;51(2), 235–247. <https://doi.org/10.1159/000518570>. .
32. Świtońska M, Piekus-Słomka N, Słomka A, Sokal, P, Zékanowska E, Lattanzi S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and symptomatic hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients undergoing revascularization. *Brain Sciences*.2020; 10(11), 1–9. <https://doi.org/10.3390/brainsci10110771>. .
33. Liu J, Wang Y, Jin Y, Guo W, Song Q, Wei C, et al. Prediction of Hemorrhagic Transformation After Ischemic Stroke: Development and Validation Study of a Novel Multi-biomarker Model. *Frontiers in Aging Neuroscience*.2021; 13(May), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.667934>. .
34. Zhang W, Zeng Y, Wang F, Cheng L, Tang W, Wang X. A high neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts hemorrhagic transformation of large atherosclerotic infarction in patients with acute ischemic stroke. *Aging*.2020;12(3), 2428–2439. <https://doi.org/10.18632/aging.102752>. .
35. Kakhki R, Dehghanei M, ArefNezhad R, Motedayyen H. The Predicting Role of Neutrophil– Lymphocyte Ratio in Patients with Acute Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*.2020; 29(11), 105233. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105233>. .
36. Hou D, Wang C, Ye X, Zhong P, Wu D. Persistent inflammation worsens short-term outcomes in massive stroke patients. *BMC Neurology*.2021; 21(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02097-9>. .
37. He L, Wang J, Wang F, Zhang L, Zhang L, Zhao W. Increased neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts the development of post-stroke infections in patients with acute ischemic stroke. *BMC Neurology*.2020; 20(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01914-x>. .
38. Gens R, Ourtani A, De Vos A, De Keyser J, De Raedt S. Usefulness of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Pneumonia and Urinary Tract Infection Within the First Week After Acute Ischemic Stroke. *Frontiers in Neurology*.2021; 1–8. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.671739>. .
39. Nam K, Kim T, Lee J, Kwon H, Lee Y, Ko S, Yoon B. High neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts stroke-associated pneumonia. *Stroke*.2018; 49(8), 1886–1892. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021228>. .
40. Cuenca-Lopez, D. Brea, T. Segura, M.F. Galindo, D. Anton-Martinez, J. Aguila, et al. La inflamación como agente terapéutico en el infarto cerebral: respuesta inflamatoria celular y mediadores inflamatorios.*Rev Neurol*, 50 (2010), pp. 349-359. .
41. Lampl Y, Boaz M, Gilad R, Lorberboym M, Dabby R, Rapoport A, et al. Minocycline treatment in acute stroke: an openlabel, evaluator-blinded study.*Neurology*, 69 (2007), pp. 1404-1410. .
42. Fernandez-Gomez F, Galindo M, Gomez-Lazaro M, Gonzalez-Garcia C, Cena V, Aguirre N, et al. Involvement of mitochondrial potential and calcium buffering capacity in minocycline cytoprotective ac-tions.*Neuroscience*, 133 (2005), pp. 959-967. .