



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

Índice neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito como factor pronóstico en embolia pulmonar aguda.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Alumno: Rogelio Dominguez Moreno

Asesor de Tesis: Manuel Ben Adoniram Gaxiola Macías

Ciudad de México, México, 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

1. Índice.....	2
2. Dedicatoria	3
3. Agradecimientos	4
4. Resumen	5
5. Abreviaturas	6
6. Introducción	7
7. Antecedentes y marco teórico	8
8. Planteamiento del problema.....	8
9. Pregunta de Investigación	9
10. Justificación	9
11. Objetivos	10
12. Hipótesis	10
13. Tipo y Diseño De Estudio	10
14. Material y Métodos	10
15. Definición Operacional de Las Variables	12
16. Análisis Estadístico	14
17. Consideraciones éticas	15
18. Resultados	16
19. Discusión	22
20. Conclusiones	25
21. Referencias Bibliográficas	26

1.- DEDICATORIA

A mi madre, que aunque hoy no está presente, sin duda le debo todo lo bueno que soy o pueda ser, su apoyo incondicional en prácticamente todas mis metas inclusive si estás parecieran difíciles, siempre encontré en ella una palabra de aliento y el impulso necesario para seguir adelante.

Por lo que hiciste y por lo que tu recuerdo seguirá haciendo en lo subsecuente, mil gracias.

Por y para ella, por siempre.

2.- AGRADECIMIENTOS

Mi profundo y especial agradecimiento a mi pequeña familia, Roselia Dominguez Moreno una hermana incondicional que siempre ha visto por mi y Raymundo Dominguez Alcantara mi padre que con defectos y virtudes, ha sido uno de los grandes motores de mi éxito.

A mis asesores de tesis (Manuel Ben Adoniram Gaxiola Macías, Javier Sánchez Zavala, Ildelfonso Roberto De la Peña López), personas y médicos de excelente formación, calidad y calidez, por sus enseñanzas, por su tiempo, por su confianza. Por creer y acompañarme en esta nueva aventura. Así como, a la M en C Eva Juárez Hernández y Dr Erwin Chiquete Anaya por su valioso apoyo en el análisis estadístico y revisión del protocolo.

A mis profesores titulares de curso, a los médicos adscritos, tratantes y a todo aquel miembro del equipo de salud, quienes me enseñaron mucho y de quienes he aprendido y seguiré aprendiendo. También a mis compañeros de residencia médica quienes con su tenacidad, competitividad, palabras de aliento y una mano en el hombro, me motivaron para seguir adelante en un camino que hemos recorrido juntos.

Pero sobre todo, a aquellos pacientes que me permitieron ser su médico y depositaron en mi su confianza, dudas y miedos, de quienes aprendí la parte humana de la medicina y reforcé la parte científica.

3.- RESUMEN

Introducción: La tromboembolia pulmonar aguda (TEP), es la tercera enfermedad vascular con alta mortalidad asociada, por lo cual el desarrollo de modelos pronósticos es de vital importancia. Recientemente han emergido marcadores como el índice neutrófilo/linfocito (INL) y plaqueta/linfocito (IPL) como predictores de mortalidad a corto plazo.

Objetivo: Determinar la utilidad del INL e IPL en el pronóstico intrahospitalario de pacientes con TEP aguda.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, sobre expedientes, periodo de 2010-2016, se determinó el INL e IPL con la citometría hemática de ingreso y se evaluó mortalidad, uso de vasopresores, intubación endotraqueal y días de estancia como desenlaces. Se analizó con el software estadístico SPSS V20.0 mediante medidas de tendencia central y dispersión, se comparó las medianas por medio de U de Mann Whitney y se hizo regresión de Cox bi y multivariable, se determinó un punto de corte mediante curva COR y se realizó curva de Kaplan Meier.

Resultados: 264 pacientes, tasa de mortalidad de 3.8%, el 53% fueron mujeres, con una media de edad de 56.2 ± 18.2 años. De ambos índices evaluados solo el INL fue diferente, siendo mayor en el grupo de mortalidad (4.8 vs 7.5, $p 0.012$). En el análisis de regresión de Cox multivariable la cardiopatía isquémica, creatinina basal e INL (HR 1.05, 1.02-1.07, IC95%) fueron predictores independientes de mortalidad. Con respecto a uso de vasopresores e intubación endotraqueal no se determinó asociación con INL. En la curva COR se determinó 5.85 como punto de corte con sensibilidad 80% y especificidad 60%. En el análisis de Kaplan Meier se demostró que aquellos pacientes con $INL \geq 5.85$ tuvieron menor supervivencia a 30 días (Log Rank 0.015). La correlación con el INL y los días de estancia fue ínfima.

Conclusiones: El INL es una variable predictora de mortalidad a 30 días de forma independiente en pacientes con TEP aguda, con un punto de corte ≥ 5.85 mostrando una área bajo la curva de 0.73, sensibilidad 80% y especificidad 60%. Por lo cual, representa un marcador pronóstico accesible, fácil de realizar y de bajo costo que podría coadyuvar en el tratamiento y vigilancia de estos pacientes.

4.- ABREVIATURAS

ABREVIATURAS	
Tromboembolia pulmonar aguda	TEP
Trombosis venosa profunda	TVP
Índice de severidad del Embolismo Pulmonar	PESI
Índice de severidad del Embolismo Pulmonar simplificado	PESIs
Ventrículo derecho	VD
Ventrículo izquierdo	VI
Péptido natriurético cerebral	BNP
Indice neutrófilo/linfocito	INL
Indice plaqueta/linfocito	IPL
Kidney disease improving global outcomes	KDIGO
Virus de inmunodeficiencia humana	VIH
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida	SIDA
Milímetros de mercurio	mmHg

5.- INTRODUCCIÓN

La tromboembolia pulmonar aguda (TEP), es la complicación más peligrosa del denominado espectro de la enfermedad tromboembólica venosa (trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar aguda), constituye la tercera enfermedad vascular después de la isquemia cardíaca y enfermedad vascular cerebral. La incidencia varía de 75 a 269 casos por cada 100,000 pacientes, sin embargo, puede llegar hasta 700 por cada 100,000 en sujetos mayores de 70 años¹.

La mortalidad temprana es alta como resultado de falla ventricular derecha aguda secundaria a obstrucción de la circulación pulmonar, por lo cual el diagnóstico y tratamiento temprano así como el desarrollo de modelos pronósticos son de vital importancia², sin embargo, a pesar de esto, según una encuesta realizada en 2014 a población general por la sociedad internacional de hemostasia y trombosis; la conciencia sobre esta enfermedad es del 54% para el caso de TEP que es mucho más baja que en otros casos de enfermedades vasculares como infarto del miocardio o enfermedad vascular cerebral donde la conciencia llega hasta 88 y 85% respectivamente, de igual forma en este mismo reporte se evidenció que solo 45% de los respondedores son conscientes que es una enfermedad prevenible y que el cáncer, la hospitalización y cirugía son factores de riesgo³.

El cuadro clínico suele incluir síntomas inespecíficos y altamente variables que van desde diagnósticos incidentales hasta muerte súbita⁴, confirmándose en general solo en el 10-20% de los pacientes en quienes se tuvo sospecha, sin embargo, esto dependerá de la probabilidad preprueba, es decir, si se clasifica como baja, intermedia y alta probabilidad el diagnóstico será del 10, 30 y 65% respectivamente o como probable o poco probable con diagnóstico del 12 y 50% respectivamente. Debido a que el estándar diagnóstico es la angiotomografía, asociada a costos altos y exposición a la radiación, se han validado algoritmos diagnósticos basados en probabilidad preprueba (puntaje de Wells o Ginebra) de acuerdo a parámetros clínicos y dímero D que permiten excluir hasta 20-30% de pacientes sin TEP ni necesidad de angiotomografía, sin embargo, estos no son aplicables a pacientes con inestabilidad hemodinámica donde si hay sospecha se procede al estudio de confirmación o al tratamiento adecuado⁵.

Una vez confirmado el diagnóstico, se decidirá el tratamiento con base a los lineamientos establecidos por las diversas guías que se basa en la estratificación del riesgo y estado hemodinámico. Se debe iniciar el tratamiento anticoagulante con dos objetivos: evitar la extensión del trombo y disminuir las probabilidades de recurrencias, lo cual es aplicable para todos los casos de riesgo bajo con posibilidad de alta temprana. Sin embargo, aquellos que cursen con inestabilidad hemodinámica, es decir, de riesgo alto, requerirán algún método de

reperusión para disminuir la falla derecha que de lo contrario culminaría en fatalidad^{6,7}. Sin embargo, aún existe duda con respecto al tratamiento de aquellos pacientes catalogados como riesgo intermedio y estabilidad hemodinámica, aunque, en un metanálisis publicado en 2015 por Gao GY y cols. se reportó menor mortalidad por todas las causas y recurrencia pero con aumento del riesgo de sangrado mayor y menor⁸.

Con respecto, al seguimiento se ha observado que hasta 50% de los pacientes reportan limitación funcional o disminución de la calidad de vida por largos periodos que van de meses hasta años, sin embargo, aún no queda claro si se podría integrar un síndrome postTEP y cuáles serían sus implicaciones. Así mismo, habrá que considerarse el seguimiento ante la probabilidad de hipertensión pulmonar por tromboembolia crónica que puede ser una causa de disnea persistente, presentándose del 0.1-9.1% durante los primeros 2 años⁹.

6. ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

La inflamación sistémica como respuesta fisiológica al estrés resulta en el aumento en circulación del número de los neutrófilos y la disminución de los linfocitos entre otros biomarcadores y marcadores hematológicos, uno de estos, es el índice de neutrófilo/linfocito (INL) el cual es costoefectivo, disponible y fácilmente calculable¹⁰. El INL ha sido estudiado en diversas patologías como enfermedad vascular cerebral isquémica, cáncer y enfermedades cardiovasculares donde ha demostrado ser un predictor independiente de mortalidad¹¹⁻¹⁴.

En los últimos años se ha investigado el papel del INL basal en paciente con TEP como papel pronóstico, de los cuales destacan las siguientes aportaciones:

-Yücel y cols. realizaron un estudio de casos y controles, donde incluyeron 266 casos y 124 controles sanos pareados por edad y sexo, dividiendo los casos en dos grupos: los sobrevivientes y los que fallecieron en los primeros 30 días, encontrando que el INL fue de 3.9 vs 1.9 ($p < 0.001$) en los casos vs controles respectivamente, se reportó 6% de tasa de mortalidad con INL promedio de 9 y en análisis de regresión logística multivariable se demostró que $INL > 5.46$ se asoció de forma independiente a mortalidad¹⁵.

-Kayrak y cols. realizaron un estudio retrospectivo de 359 pacientes con TEP donde la tasa de mortalidad fue del 14.2% a 30 días donde la presión arterial sistólica, diabetes mellitus, CK-MB y el INL fueron predictores independientes de mortalidad, este último con un punto de corte de ≥ 9.2 con una sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo de 68.6%, 80.5%, 93.9% and 36.5%, respectivamente¹⁶.

7. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La mortalidad asociada a TEP a 30 días varía entre 9-11%, pudiendo llegar hasta 8.6-17% a 3 meses, en el registro ICOPER donde se incluyeron 52 hospitales de 7 países de Europa y Norteamérica se reportó una tasa de mortalidad general del 17.4% y del 15.3% cuando se

excluyeron aquellos que se diagnosticaron postmortem donde se identificaron a la edad mayor a 70 años, cáncer, falla cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipotensión arterial sistólica, taquipnea e hipocinesia ventricular derecha como factores pronósticos¹⁷. En México en una serie de 1,032 egresos (1985-1994) del Instituto Nacional de Cardiología por defunción, el 24.4% correspondieron a TEP, destacando que solo el 18% fueron sospechados premortem¹⁸. En un reporte de 4 años de un centro de referencia en la ciudad de México (Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS) se encontró que la mortalidad general fue del 14%¹⁹, sin embargo, en el último reporte publicado en 2016 del registro español RIETE se reporta una mortalidad general del 5.9% en el periodo 2001-2013 con una tendencia a disminución de la mortalidad en años recientes. Por lo cual la mortalidad continúa siendo alta en nuestro país y aún persisten las dudas de marcadores pronósticos con este objeto de donde deriva la siguiente pregunta de investigación:

8. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Existe asociación del Índice neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito con la mortalidad y otros desenlaces clínicos en pacientes con tromboembolia pulmonar aguda?

9. JUSTIFICACIÓN

Actualmente la TEP continúa siendo una de las principales causas de mortalidad, sin embargo, las manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas y esto puede llevar a diagnósticos tardíos que pueden incrementar las tasas de mortalidad y los costos asociados. Sin embargo, aunque se han descrito factores pronósticos asociados como son: Índice de Severidad del Embolismo Pulmonar y su versión simplificada (PESI y sPESI por sus siglas en inglés), biomarcadores cardíacos (troponina), disfunción del ventrículo derecho por tomografía o ecocardiograma e inestabilidad hemodinámica entre otros, no existe uno que sea fácilmente calculable, se determine de forma inicial o no requiera consumo importante de recursos, que este ampliamente validado. En el estudio PREP donde se incluyó una cohorte de 570 pacientes se encontró que la alteración del estado mental, estado de choque a la admisión, cáncer, BNP e índice VD/VI>1 fueron predictores independientes a 30 días de eventos adversos²⁰.

Recientemente los INL e IPL se han estudiado como expresión de inflamación sistémica y se ha demostrado tener un papel como predictores de mortalidad en este y otros grupos de pacientes²¹.

Debido a que la respuesta inflamatoria del huésped puede ser un marcador independiente temprano de mortalidad, a lo fácil y económico de su cálculo y a que aún son pocos los estudios clínicos que han corroborado esta hipótesis, desarrollamos el presente estudio para

analizar de forma retrospectiva la utilidad del INL e IPL como factores pronósticos en TEP, específicamente con respecto a mortalidad.

10. OBJETIVOS

***Principal**

- Determinar la utilidad de los índices neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito en el pronóstico intrahospitalario de pacientes con tromboembolia pulmonar aguda.

***Secundarios**

- Caracterizar el grupo de pacientes que presentan desenlace fatal.
- Describir los factores de riesgo independientes a mortalidad.
- Analizar la correlación entre los INL e IPL con la ocurrencia de otros desenlaces de importancia clínica (disfunción del ventrículo derecho, uso de vasopresores, intubación endotraqueal, lesión renal aguda, infección nosocomial y días de estancia hospitalaria).

11.- HIPÓTESIS:

Hipótesis nula o de trabajo (H0): El valor del INL e IPL no muestran diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de mortalidad y no se asocian a otros desenlaces clínicos.

Hipótesis alterna o del investigador (H1): El valor del INL e IPL son diferentes estadísticamente entre los grupos de mortalidad y son factores de riesgo independientes, además, se relacionan a otros desenlaces de importancia clínica (disfunción del ventrículo derecho, uso de vasopresores, intubación endotraqueal, lesión renal aguda, infección nosocomial y días de estancia hospitalaria).

12.- TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO:

Este será un estudio tipo observacional, descriptivo, de seguimiento transversal, con muestro consecutivo no aleatorizado, evaluación abierta por parte de los investigadores y recolección de datos tipo retrospectivo.

13.- MATERIAL Y MÉTODOS:

13.1. Universo de estudio. Población de estudio.

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de TEP que se presentaron a urgencias del hospital Médica Sur.

13.2. Tamaño de la muestra.

a) Estudio descriptivo, no se determinó tamaño de muestra, se incluirán todos los pacientes que cumplan con criterios de inclusión y en ausencia de los de exclusión, del 1 de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2016 (5 años).

13.3. Muestreo.

b) No probabilística

Consecutivo

13.4. Criterios de Selección:

13.4.1. Criterios de Inclusión.

- Mayores de 18 años.
- diagnóstico de TEP.
- cuenten con una biometría hemática a su ingreso.

13.4.2. Criterios de exclusión.

- Menores de 18 años.
- Desordenes hematológicos conocidos.
- Infección o enfermedad inflamatoria concomitante.
- Enfermedad renal KDIGO 5.
- Insuficiencia hepática CHILD PUGH C.
- Uso de inmunosupresores.
- Infección VIH-SIDA.

13.4.3 Criterios de eliminación.

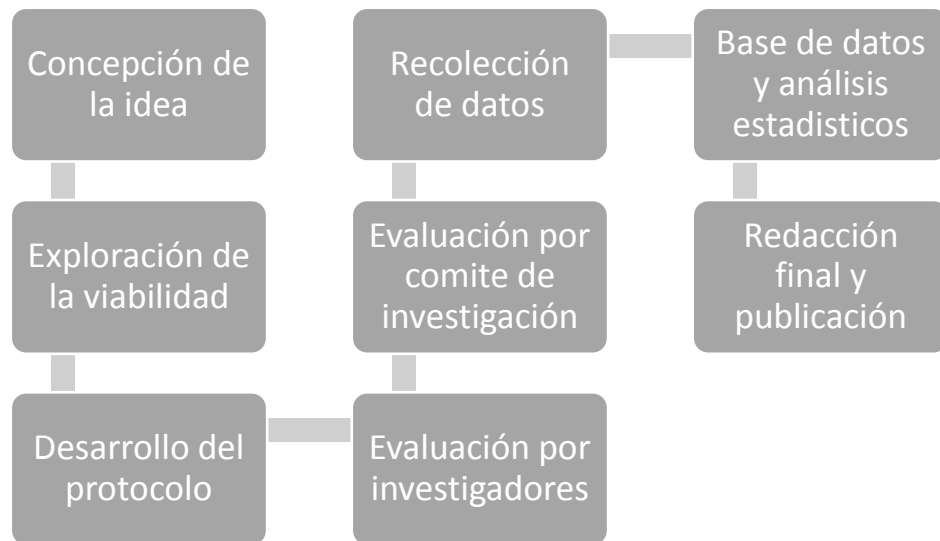
- No aplican.

13.5. Descripción de procedimientos.

Se realizará la búsqueda en el sistema de registro de archivo clínico todos los diagnósticos de tromboembolia pulmonar (CIE 10 I26.9), de ese grupo de pacientes se revisarán las notas clínicas para seleccionar pacientes que cumplan los criterios de inclusión, se recabaran del sistema Medsys o del expediente físico los datos requeridos en una base de datos diseñada para este fin y con el registro del paciente

se procederá al análisis de las variables ecocardiografías. Dicha labor correrá a cargo de los residentes de medicina interna y serán asesorados por el resto del grupo de investigadores. No se requiere consentimiento informado ya que será de tipo retroactivo sobre expedientes y archivo de imágenes, sin intervención y sin violación de la privacidad del paciente.

13.6. Diagrama de flujo:



13.7 Hoja de captura de datos.

-Adjunta en formato anexo

14.- DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES:

Independientes. (CAUSA)		
Variable	Definición	Escala (intervalo, ordinal, nominal)
edad	Número de años cumplidos por el paciente al momento del diagnóstico	Intervalo: años.
sexo	Género al que pertenece el paciente	Nominal: Hombre/Mujer
diabetes mellitus tipo 1 o 2	Antecedente consignado en el expediente clínico del paciente o consumo de medicamentos hipoglucemiantes	Nominal: si, no

hipertensión arterial sistémica	Antecedente consignado en el expediente clínico del paciente o consumo de medicamentos antihipertensivos	Nominal: si, no
tabaquismo	Antecedente consignado en el expediente clínico o uso actual de tabaco	Nominal: si, no
enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Antecedente consignado en el expediente clínico del paciente	Nominal: si, no
cardiopatía isquémica	Antecedente consignado en el expediente clínico del paciente	Nominal: si, no
Cáncer activo	Antecedente consignado en el expediente clínico del paciente que no sea de remisión o que se encuentre en tratamiento	Nominal: si, no
Frecuencia cardiaca al momento del diagnóstico	Frecuencia cardiaca registrada en hoja de enfermería al momento de realizar diagnóstico de TEP	Intervalo: Número de contracciones cardiacas por minuto
Frecuencia respiratoria al momento del diagnóstico	Frecuencia respiratoria registrada en hoja de enfermería al momento de realizar diagnóstico de TEP	Intervalo: Número de respiraciones por minuto
Presión arterial sistólica al momento del diagnóstico	Presión arterial sistólica sistémica registrada en hoja de enfermería al momento de realizar diagnóstico de TEP	Intervalo: milímetros de mercurio (mmHg)
Saturación de oxígeno al momento del diagnóstico	Saturación de oxígeno por oximetría de pulso registrada en hoja de enfermería al momento de realizar diagnóstico de TEP	Intervalo: Porcentaje de saturación de oxígeno
Péptido natriurético cerebral (BNP)	Cifra de péptido natriurético cerebral sérico obtenida por laboratorio al momento del diagnóstico	Intervalo: pg/mL
Dímero D	Cifra de dímero D sérica obtenida por laboratorio al momento del diagnóstico	Intervalo: ng/mL
Troponina I	Cifra de troponina I sérica obtenida por laboratorio al momento del diagnóstico	Intervalo: ng/mL
Ácido úrico de ingreso	Cifra de ácido úrico al ingreso o al momento del diagnóstico de la TEP para los casos adquiridos en hospital	Intervalo: mg/dl
Índice de severidad del Embolismo Pulmonar (PESI)	Tipo de clase según escala PESI en la que se clasifica el paciente de acuerdo al puntaje obtenido	Ordinal: Clase I, clase II, clase III, clase IV y clase V

Índice neutrófilo/linfocito	Relación de los neutrófilos totales entre los linfocitos totales de la biometría hemática de ingreso o presentación del cuadro clínico en caso de las adquiridas en el hospital.	Intervalo: razón de dividir neutrófilos y linfocitos.
Índice plaqueta/linfocito	Relación de las plaquetas totales entre los linfocitos totales de la biometría hemática de ingreso o presentación del cuadro clínico en caso de las adquiridas en el hospital.	Intervalo: razón de dividir las plaquetas y linfocitos.

Dependientes. (EFECTO)		
Variable	Definición	Escala (intervalo, ordinal, nominal)
Mortalidad	Deceso por cualquier causa durante la hospitalización por tromboembolia pulmonar aguda.	Nominal: Si, no
Uso de vasopresores	Uso de aminos vasoactivas durante la hospitalización.	Nominal: Si, no
Intubación endotraqueal	Requerimiento de intubación endotraqueal y ventilación mecánica durante la hospitalización.	Nominal: Si, no
Días de estancia	Número totales de días que requirió de hospitalización el paciente para poder ser dado de alta por mejoría clínica o defunción.	Intervalo: días.

15.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

- a) el análisis estadístico se realizará con el software IBM SPSS statistics versión 20.
- b) Para el análisis inicial se hará un análisis descriptivo, se presentarán los resultados como medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo al comportamiento de cada variable.
- c) se analizará la distribución de las variables mediante la prueba Kolmogrov-Smirnov.

d) Se utilizarán pruebas de estadística inferencial como χ^2 de Pearson con corrección de Yates o prueba exacta de Fisher, de acuerdo al comportamiento de variables categóricas en la tabla de contingencia.

e) La diferencia entre dos grupos se realizará mediante T de Student para muestras independientes si la distribución de las variables es normal o U de Mann-Whitney si no se cumple esta premisa, esta última también se usará para la comparación de distribución de variables dimensionales continuas.

f) Se realizará análisis con regresión logística de Cox para determinar los predictores independientes de mortalidad.

g) Se incluirán otras formas de análisis estadístico de requerir en el transcurso de los análisis.

h) se usarán tablas y/o gráficas para presentación de resultados.

16.- COSIDERACIONES ÉTICAS:

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud”.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado. Ej.- Cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos, etc. En los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Título segundo, capítulo V, investigación en grupos subordinados. Artículo 57. Estudiantes, trabajadores de laboratorios y hospitales, empleados y otros. Artículo 58. Cuando se realice en estos grupos, en la Comisión de Ética deberá participar uno o más representantes de la población en estudio capaz de representar los valores morales, culturales y sociales y vigilar:

I. Que la negación a participar no afecte su situación escolar, o laboral.

II. Que los resultados no sean utilizados en perjuicio de los participantes

III. Que la institución o patrocinadores se responsabilicen del tratamiento y en su caso de indemnización por las consecuencias de la investigación.

17. RESULTADOS

Durante 7 años de análisis de egresos hospitalarios con diagnóstico de tromboembolia pulmonar aguda se obtuvieron 311 casos, de los cuales, posterior a la aplicación de los criterios de selección quedaron 264 pacientes que se analizaron. Las características generales de la población dividida entre vivos y muertos se muestran a continuación (**Tabla 1**), donde cabe destacar que a excepción de la cardiopatía isquémica, el resto de comorbilidades se comportó de forma similar en ambos grupos y que los biomarcadores medidos a excepción del dímero D también fueron más altos en el grupo de desenlace fatal, el IPL no mostro diferencias.

Tabla 1.- Comparación de las características basales de la población de estudio.

Variable	Vivos (n=254)	Muertos (n=10)	p
Sexo H/M (%)	121/133 (48/52)	2/8 (20/80)	0.163
Edad	55.92±18.2	64.2±17.4	0.158
Diabetes mellitus, n(%)	19 (7.5)	0 (0)	0.78
Hipertensión arterial, n(%)	62 (24.4)	3 (30)	0.97
Tabaquismo, n(%)	118 (47)	7 (70)	0.25
EPOC, n(%)	12 (4.7)	1 (10)	0.99
Cardiopatía isquémica, n(%)	12 (4.7)	3 (30)	0.007
Cáncer, n(%)	44 (17.3)	4 (40)	0.16
Frecuencia cardiaca	95.7±20	109.5±24	0.035
Frecuencia respiratoria(*)	20 (18-22)	22.2±7.8	0.07
TA sistólica (mmHg)	125.8±21.6	121.1±21	0.50
Saturación de O2 (%)(*)	91 (86-94)	84.3±7.3	0.041
Creatinina basal	0.83 (0.67-1.0)	1.1 (0.79-1.5)	0.036
BNP(*)	68.9 (23-360)	764±567.8	0.002
Dímero D(*)	4810 (2110-13885)	17,171.4±22,431.9	0.60
Troponina(*)	0.02 (0.01-0.10)	0.52±0.83	0.001
Ácido úrico	5.5±1.85	7.3±2.8	0.009

PESI	85.3±37.5	124.2±33.8	0.001
INL(*)	4.8 (2.8-8.5)	7.5 (5.5-19.3)	0.012
IPL(*)	144.8 (100.8-211.6)	169.7 (112.3-258.7)	0.39

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. **TA:** tensión arterial. **BNP:** péptido cerebral natriuretico. **PESI:** Pulmonary Embolism Severity Index. **INL:** índice neutrófilo/linfocito. **IPL:** índice plaqueta/linfocito. (*)distribución no paramétrica.

Mortalidad

De los 264 pacientes analizados, 10(3.8%) fallecieron durante hospitalización. Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la distribución del INL e IPL resultando con distribución no paramétrica, con esto se prosiguió a comparar las medianas con respecto a mortalidad por medio de la prueba U de Mann-Whitney siendo estadísticamente significativa solo para el INL (vivos 4.8 vs muertos 7.5, p 0.012).

Se realizó el análisis bivariable y posteriormente multivariable por medio de regresión de Cox (**Tabla 1**), donde se determinaron a la presencia de cardiopatía isquémica, creatinina basal e INL como predictores asociados a mortalidad de forma independiente.

Tabla 2.- Análisis bivariable y multivariable de mortalidad.

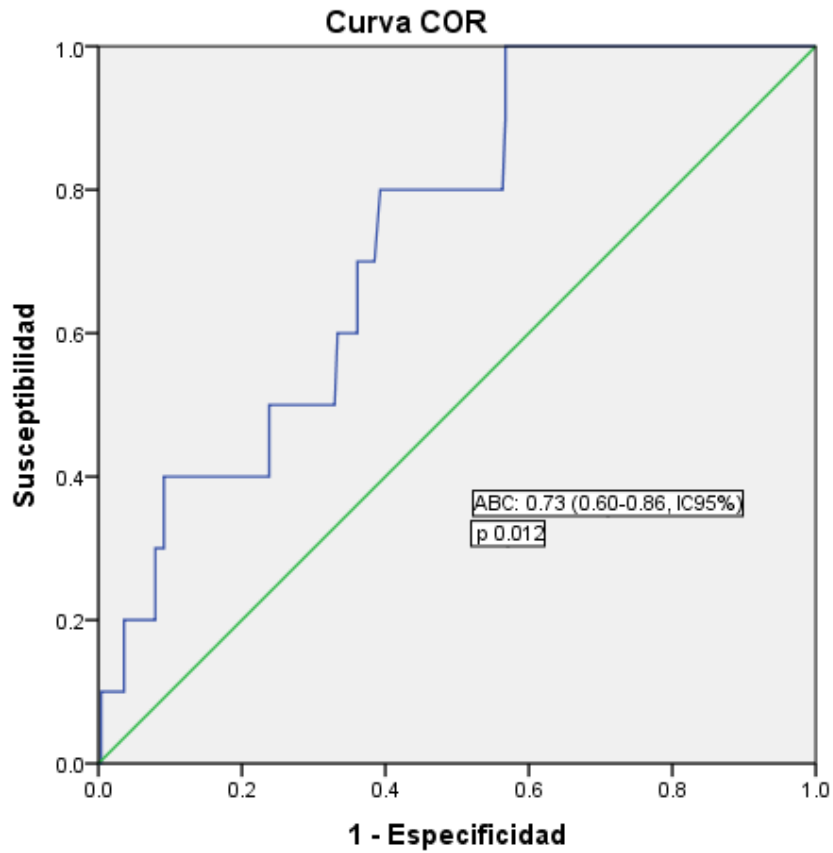
Variables	Bivariable		Multivariable	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
Sexo	0.30 (0.65-1.43)	0.13		
Edad	1.03 (0.99-1.06)	0.16		
Diabetes mellitus	0.44 (0.00-1157.98)	0.55		
Hipertensión arterial	1.46 (0.38-5.67)	0.58		
Tabaquismo	2.65 (0.68-10.24)	0.16		
EPOC	2.31 (0.29-18.25)	0.43		
Cardiopatía isquémica	7.9 (2.06-30.95)	0.003	21.5 (3.4-136.6)	0.001
Cáncer	2.94 (0.83-10.43)	0.09		
Frecuencia cardiaca	1.02 (1.01-1.05)	0.048		
Frecuencia respiratoria	1.05 (0.95-1.15)	0.36		

TA sistólica	0.99 (0.96-1.01)	0.52		
Saturación de O2	0.98 (0.94-1.02)	0.39		
Creatinina basal	1.06 (1.03-1.10)	0.001	1.10 (1.05-1.15)	0.001
BNP	1.01 (1.01-1.02)	0.032		
Dímero D	1.0 (1.0-1.0)	0.46		
Troponina	1.03 (0.82-1.30)	0.75		
Ácido úrico	1.60 (1.13-2.25)	0.008		
PESI	1.02 (1.01-1.03)	0.002		
INL	1.03 (1.01-1.05)	0.007	1.05 (1.02-1.07)	0.001

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. **TA:** tensión arterial. **BNP:** péptido cerebral natriuretico. **PESI:** Pulmonary Embolism Severity Index. **INL:** índice neutrófilo/linfocito.

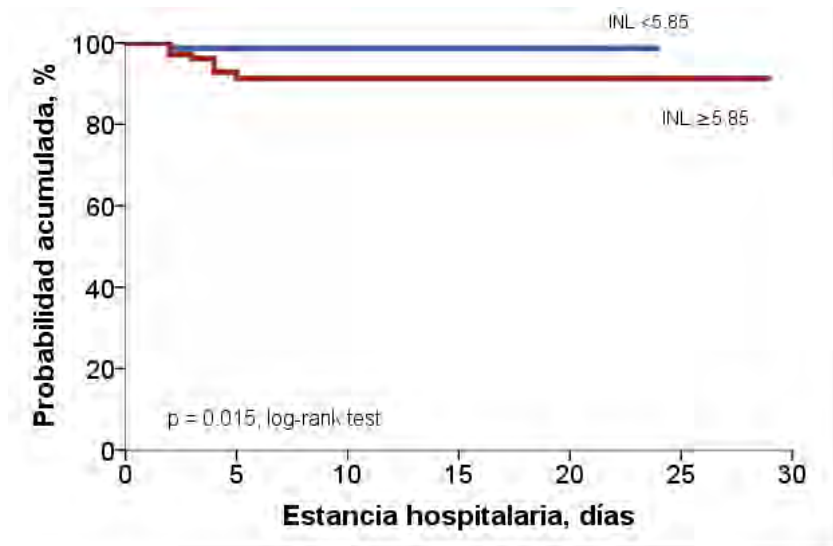
Habiéndose determinado los predictores independientes de mortalidad (cardiopatía isquémica, creatinina basal e INL) se realizó una curva COR para cada variable mostrando área bajo la curva de 0.37, 0.69 y 0.73, respectivamente, por lo que el INL fue el mejor marcador para discriminar mortalidad en esta población. Con la curva COR de INL se determinó un punto de corte que mejor discriminará a los casos de fatalidad (**figura 1**), obteniéndose un punto de corte de 5.85 con una sensibilidad de 80%, especificidad 60%, VPP 7.4%, VPN 98.7% y área bajo la curva de 0.73 (0.60-0.86, IC95%), sin embargo, con un punto de corte de 4.1 se aumenta la sensibilidad a 100% pero disminuye la especificidad a 43% con VPP de 6.5% y VPN de 100%.

Figura 1.- Curva COR del INL como prueba diagnóstica para determinar casos con desenlace fatal.



Finalmente, con el punto de corte se hizo un análisis de supervivencia a 30 días donde se determinó que los pacientes que tuvieron un INL ≥ 5.85 , tenían menor probabilidad de supervivencia durante su estancia hospitalaria (**Figura 2**).

Figura 2.- Curva de supervivencia de Kaplan-Meier a 30 días donde se muestra el estatus de supervivencia de los grupos divididos según el punto de corte.



Uso de vasopresores

Tomando en cuenta que el INL e IPL son variables con distribución no paramétrica, se prosiguió a comparar las medianas con respecto a la variable dependiente uso de vasopresores por medio de la prueba U de Mann-Whitney siendo estadísticamente significativa solo para el INL (p 0.002). Se realizó el análisis bivariable y multivariable, donde solo la frecuencia cardíaca y el PESI fueron predictores independientes (**Tabla 2**).

Tabla 3.- Análisis bivariable y multivariable de uso de vasopresores.

Variables	Bivariable		Multivariable	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
Sexo	0.42 (0.15-1.15)	0.09		
Edad	1.02 (0.99-1.04)	0.10		
Diabetes mellitus	1.68 (0.38-7.31)	0.49		
Hipertensión arterial	2.10 (0.83-5.32)	0.12		
Tabaquismo	1.38 (0.57-3.35)	0.47		
EPOC	2.18 (0.28-16.86)	0.45		
Cardiopatía isquémica	3.30 (0.95-11.48)	0.06		
Cáncer	1.17 (0.43-3.17)	0.75		
Frecuencia cardíaca	1.02 (1.01-1.04)	0.049	1.01 (1.01-1.03)	0.040
Frecuencia respiratoria	1.06 (1.01-1.12)	0.040	1.03 (0.98-1.11)	0.24
TA sistólica	0.99 (0.98-1.01)	0.25		

Saturación de O2	0.99 (0.98-1.02)	0.81		
BNP	1.0 (1.0-1.01)	0.09		
Dímero D	1.0 (1.0-1.0)	0.25		
Troponina	1.04 (0.88-1.23)	0.64		
Ácido úrico	1.30 (1.03-1.65)	0.024	1.26 (0.99-1.61)	0.065
PESI	1.01 (1.01-1.02)	0.004	1.01 (1.01-1.03)	0.013
INL	1.0 (0.97-1.04)	0.06		

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. **TA:** tensión arterial. **BNP:** péptido cerebral natriuretico. **PESI:** Pulmonary Embolism Severity Index. **INL:** índice neutrófilo/linfocito.

Intubación endotraqueal

Se realizó la prueba U de Mann-Whitney para comparar INL e IPL con respecto al estado de intubación endotraqueal, siendo estadísticamente significativa solo para el INL (p 0.033). Se realizó el análisis bivariante y multivariante, sin embargo, en la última no se identificaron variables con asociación independiente (**Tabla 3**).

Tabla 4.- Análisis bivariante y multivariante de intubación endotraqueal.

Variables	Bivariable		Multivariable	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
Sexo	0.89 (0.31-2.50)	0.83		
Edad	1.0 (0.97-1.04)	0.71		
Diabetes mellitus	0.045 (0-847.7)	0.53		
Hipertensión arterial	1.49 (0.46-4.8)	0.50		
Tabaquismo	1.46 (0.50-4.25)	0.48		
EPOC	0.47 (0-158370)	0.69		
Cardiopatía isquémica	1.51 (0.19-11.7)	0.69		
Cáncer	1.45 (0.45-4.63)	0.53		
Frecuencia cardíaca	1.01 (0.99-1.03)	0.25		
Frecuencia respiratoria	1.06 (0.99-1.14)	0.081		
TA sistólica	0.99 (0.98-1.01)	0.69		
Saturación de O2	0.98 (0.97-1.0)	0.22		
BNP	1.01 (1.01-1.01)	0.036	1.0 (0.99-1.1)	0.19
Dímero D	1.0 (1.0-1.0)	0.57		

Troponina	1.01 (0.91-1.29)	0.39		
Ácido úrico	1.26 (0.97-1.64)	0.08		
PESI	1.01 (1.01-1.02)	0.032	1.0 (1.0-1.0)	0.71
INL	1.02 (0.99-1.05)	0.18		

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. **TA:** tensión arterial. **BNP:** péptido cerebral natriuretico. **PESI:** Pulmonary Embolism Severity Index. **INL:** índice neutrófilo/linfocito.

Días de estancia

Se realizó correlación de Spearman entre los días de estancia totales y en unidades críticas (coronaria y cuidados intensivos), la cual solo fue positiva y estadísticamente significativa para el INL, sin embargo, esta fue ínfima (**Tabla 5**).

Tabla 5.- Tabla de correlación de Spearman entre los días de estancia y el INL e IPL.

	Tipo de estancia	Índice Rho	p
INL	General	0.15	0.014
	Unidad crítica	0.052	0.40
IPL	General	0.036	0.56
	Unidad crítica	-0.10	0.11

18. DISCUSIÓN

En el presente estudio se evaluó el valor pronóstico del INL e IPL determinados al ingreso o inicio del cuadro de tromboembolia pulmonar aguda. Con respecto a las características basales de la población la única comorbilidad que difirió fue el antecedente de cardiopatía isquémica más frecuente en el grupo con desenlace fatal, así mismo, las otras variables que difirieron fue: frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno, péptido cerebral natriurético, troponina, ácido úrico, PESI e INL. Lo cual era esperado para dicha población en relación a lo previamente reportado.

El INL fue el único de los marcadores de interés evaluados que fue diferente en ambos grupos con respecto a mortalidad, siendo más alto en el grupo que tuvo desenlace fatal con significancia estadística (4.8 vs 7.5, p 0.012), probablemente no fue así con IPL debido a que la migración de neutrófilos suele ser una respuesta temprana de la inflamación sistémica que el IPL no refleje. Al realizar los análisis de regresión ajustados a otras variables de interés clínico como: sexo, edad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatía isquémica, cáncer, frecuencia cardiaca, frecuencia

respiratoria, tensión arterial sistólica, saturación de oxígeno, creatinina basal, péptido cerebral natriurético, dímero D, troponina, ácido úrico y PESI, el INL persistió como predictor de mortalidad asociado de forma independiente con un HR 1.05 (1.02-1.07, IC95%, $p < 0.001$), que traduce un aumento de riesgo del 5% por cada unidad de aumento en el INL. Dicho resultado concuerda con lo reportado por Kayrak et al. donde el INL fue un factor predictor de mortalidad con un punto de corte de 9.2 con aumento de riesgo del 3%¹⁶.

Con respecto a la utilidad pronóstica del INL, se han reportado diversos puntos de corte, por ejemplo, Ma Y y cols. reportó que con un punto de corte de 5.99 (ABC 0.79, sensibilidad 80% y especificidad 66.7%) se predecía la mortalidad a 30 días con un HR 1.13 (1.04-1.22, IC95%). Los puntos de corte reportados hasta ahora son: 4.16, 5.46, 5.7, 5.93, 5.99 y 9.2 con una mediana de 5.8 (5.14-6.75), muy parecido a nuestros resultados^{15, 16, 22-25}.

Se ha propuesto como mecanismo fisiopatológico que la alteración del INL, obedece en primero lugar a la migración de neutrófilos al torrente vascular como respuesta sistémica a la inflamación aguda, a la vez que la disminución de la cuenta total de linfocitos obedezca al aumento de cortisol y de la apoptosis, como lo observado en otros modelos como el de síndrome coronario agudo²⁶. Begieneman y cols. estudiaron 22 pacientes que fallecieron por TEP y los compararon con 19 casos controles encontrando mayor infiltración de células inflamatorias (neutrófilos, linfocitos y macrófagos) en el miocardio, compatible con endomiocarditis en los casos fallecidos por TEP²⁷. En este sentido se ha encontrado en modelos animales y humanos que los neutrófilos no solo contribuyen a inflamación sistémica, sino también a un estado de mayor hipercoagulabilidad y trombosis así como a disfunción ventricular derecha que es el principal determinante de mortalidad en estos pacientes²⁸⁻³⁰.

Otros de los hallazgos que apoyan la teoría inflamatoria es lo reportado por Kaya y cols. donde encontraron mayor cantidad de ligando CD40 soluble en los pacientes con TEP como marcador de inflamación y trombosis, Venetz y cols. demostraron que aquellos pacientes con un conteo de leucocitos totales >9.9 y en especial ≥ 12.6 tenían mayor riesgo de mortalidad a 30 días, Muhl y cols. mostraron aumento de niveles de mieloperoxidasa y especies reactivas

del oxígeno (ERO) en pacientes con TEP, Marchena y cols. reportaron que los niveles aumentados de interleucina 6 (IL-6) se asociaron a mortalidad en este grupo de pacientes. De igual forma Kundi y cols encontró que el aumento del IPL se asocia de forma independiente a mayor riesgo de mortalidad, sin embargo, esto no se reprodujo en este estudio, ni en el reportado por Ma y cols. donde se vio que estaba aumentado en aquellos pacientes con TEP, pero no fue un predictor independiente de mortalidad en el análisis multivariable sugiriéndose que podría no ser un buen predictor de mortalidad a corto plazo ^{25,31-35}.

Recientemente Wang y cols. realizaron un metanálisis sobre INL e IPL en tromboembolia pulmonar aguda como factor pronóstico, donde se incluyeron 7 estudios y se reportó que ambos marcadores son predictores de mortalidad. Con respecto a INL se encontró que su elevación da un mayor riesgo de mortalidad general (OR 10.13, 6.57-15.64, IC 95%, P<0.001) y mortalidad intrahospitalaria y a 30 días (OR 8.43, 5.23-13.61, IC 95%, P<0.001)³⁶.

Se valoró la asociación del INL con otros desenlaces secundarios como uso de vasopresores e intubación endotraqueal, sin embargo, aunque hubo tendencia a la asociación no se alcanzó significancia estadística para dichos desenlaces, esto probablemente se deba la baja frecuencia de estos desenlaces (8 y 6.1%, respectivamente) asociado al proceso evolutivo de la patología.

Los resultados de este estudio confirman que existe una relación entre el INL y el riesgo de mortalidad intrahospitalaria, uniéndose a los otros resultados con conclusiones similares y corroborando que el INL podría identificar pacientes de alto riesgo que de otra forma serían clasificados como de riesgo bajo o intermedio con base en otros predictores.

Limitaciones

Existen varias limitaciones con respecto a los resultados del presente estudio, de los cuales destacan los siguientes:

- 1.- El estudio es retrospectivo, de un solo centro y con una muestra relativamente pequeña.
- 2.- La baja mortalidad en comparación con los otros reportes similares (6-17%), podría repercutir en la atenuación de los resultados.

3.-Solo se determinan los índices de forma inicial, más no se toma en cuenta la naturaleza evolutiva del padecimiento con determinaciones subsecuentes o en puntos que podrían ser claves en el deterioro clínico de los pacientes.

3.-Ausencia de estandarización en el abordaje y tratamiento de los pacientes, durante los 7 años que recabo el estudio.

19. CONCLUSIONES

El INL es una variable predictora de mortalidad intrahospitalaria de forma independiente en pacientes con tromboembolia pulmonar aguda en nuestra población, con un punto de corte ≥ 5.85 mostrando un área bajo la curva de 0.73, sensibilidad 80% y especificidad 60%, sin embargo, con un punto de corte más bajo (4.1), se sube la sensibilidad a 100% que permite identificar a todos los casos de fatalidad. Por lo cual, habría que vigilar estrechamente a este subgrupo de pacientes ante el mayor riesgo de mortalidad. Sin embargo, faltan estudios prospectivos que validen puntos de corte y su implicación en las decisiones terapéuticas como en el caso de pacientes de riesgo intermedio-alto y duda con respecto a maniobras de reperfusión. Recomendamos con base a la evidencia hasta ahora, la inclusión de este marcador como factor pronóstico independiente o como parte de escalas de riesgo, así como su uso en la práctica clínica, lo que podría dar un valor agregado al manejo de estos pacientes.

20. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of pulmonary embolism An update. *JACC* 2016;67(8):976-90.
- 2.- Bělohávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp clin cardiol* 2013;18(2):129-38.
- 3.- Wendelboe AM, McCumber M, Hylek EM, Buller H, Weitz JI, Raskob G, for the ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Global public awareness of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1365-71.
- 4.- Stein PD, Beemath A, Matta F et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism: data from PIOPED II. *Am J Med* 2007; 120: 871-9.
- 5.- van der Hulle T, Dronkers CEA, Klok FA, Huisman MV. Recent developments in the diagnosis and treatment of pulmonary embolism. *J Intern Med* 2016; 279:16–29.
- 6.- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033-80.
- 7.- Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:1788-1830.
- 8.- Gao GY, Yang P, Liu M, Ding M, Liu GH, Tong YJ, Yang CY, Meng FB. Thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism: A meta-analysis. *Thrombosis Research* 2015;136:932-7.

- 9.- Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, et al. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J* 2013;41:462-8.
- 10.- 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(1):5-14.
- 11.- Tokgoz S, Kayrak M, Akpınar Z, Seyithanoğlu A, Güney F, Yürüten B. Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013 Oct;22(7):1169-74.
- 12.- Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A et al. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst* (2014) 106 (6): dju124.
- 13.- Mehta J, Dinerman J, Mehta P, Saldeen TG, Lawson D, Donnelly WH, Wallin R. Neutrophil function in ischemic heart disease. *Circulation* 1989; 79: 549–56.
- 14.- Shen XH, Chen Q, Shi Y, Li HW. Association of neutrophil/lymphocyte ratio with long-term mortality after ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123: 3438-43.
- 15.- Çavuş UY, Yildirim S, Sönmez E, Ertan Ç, Özeke Ö. Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with pulmonary embolism. *Turk J Med Sci* (2014) 44: 50-55.
- 16.- Kayrak M, Erdogan HI, Solak Y, Akıl H, Gül EE, Yıldırm O. Prognostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients with Acute Pulmonary Embolism: A Restrospective Study. *Heart, Lung and Circulation* (2014) 23, 56-62.

- 17.- Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) Lancet 1999; 353: 1386-89.
- 18.- Pulido T, Aranda A, Zevallos MA y cols. Pulmonary embolism as a cause of death in patients with heart disease: an autopsy study. Chest 2006;129:1282-7.
- 19.- Ramírez-Arias E, Rosas-Peralta M, Borrayo-Sánchez G, Moreno-Ruiz LA, Arenas-Fonseca JG, Arzola-Covarrubias VM, Santos-Martínez LE, Arizmendi-Uribe E. Tromboembolismo pulmonar: experiencia reciente de 4 años en un hospital de Cardiología. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2017;55(1):52-62.
- 20.- Sanchez O, Trinquart L, Caille V, Couturaud F, Pacouret G, Meneveau N, Verschuren F, Roy PM, Parent F, Righini M, Perrier A, Lorut C, Tardy B, Benoit MO, Chatellier G, Meyer G. Prognostic Factors for Pulmonary Embolism The PREP Study, A Prospective Multicenter Cohort Study. Am J Respir Crit Care Med 2010;181:168-73.
- 21.-Kurtipek E, Büyükterzi Z, Büyükterzi M, Alpaydin MS, Erdem SS. Endothelial dysfunction in patients with pulmonary thromboembolism: neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio. Clin Respir J 2017;11(1):78-82.
- 22.- Sen HS, Abakay O, Tanrikulu AC, Sezgi C, Taylan M, Abakay A, Kaya H, Senyigit A. Wien Klin Wochenschr 2014;126(11-12):347-54.
- 23.- Soylu K, Gedikli Ö, Ekşi A, Avcıoğlu Y, Soylu AI, Yüксе S, Aksan G, Gülel O, Yılmaz Ö. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for the assessment of hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism. Arch Med Sci 2016; 12, 1: 95-100.
- 24.- Karatas MB, Ipek G, Onuk T, Güngör B, Durmus G, Çanga Y, Çakili Y, Bolca O. Assessment of Prognostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio in Patients with Pulmonary Embolism. Acta Cardiol Sin 2016;32:313-20.

- 25.- Ma Y, Mao Y, He X, Sun Y, Huang S, Qiu J. The values of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in predicting 30 day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *BMC Cardiovascular Disorders* 2016;16:123-8.
- 26.-Hoffman M, Blum A, Baruch R, et al. Leukocytes and coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2004;172:1-6.
- 27.- Begieneman MP, van de Goot FR, van der Bilt IA, Vonk Noordegraaf A, Spreeuwenberg MD, Paulus WJ, van Hinsbergh VW, Visser FC, Niessen HW. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart* 2008;94:450-6.
- 28.- Watts JA, Gellar MA, Obratsova M, et al. Role of inflammation in right ventricular damage and repair following experimental pulmonary embolism in rats. *Int J Exp Pathol* 2008;89:389-99.
- 29.- Watts JA, Zagorski J, Gellar MA, et al. Cardiac inflammation contributes to right ventricular dysfunction following experimental pulmonary embolism in rats. *J Mol Cell Cardiol* 2006;41:296-307.
- 30.- Iwadate K, Doi M, Tanno K, et al. Right ventricular damage due to pulmonary embolism: Examination of the number of infiltrating macrophages. *Forensic Sci Int* 2003;134:147-153.
- 31.- Kaya Z, Ozdemir K, Kayrak M, Gul EE, Altunbas G, Duman C, et al. Soluble CD40 ligand levels in acute pulmonary embolism: a prospective, randomized, controlled study. *Heart and vessels*. 2012 M;27(3):295-9.
- 32.- Venetz C, Labarere J, Jimenez D, Aujesky D. White blood cell count and mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Am J Hematol*. 2013;88(8):677-81.

- 33.- Muhl D, Furedi R, Cristofari J, Ghosh S, Bogar L, Borsiczki B, et al. Evaluation of oxidative stress in the thrombolysis of pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;22(3):221-8.
- 34.- Marchena Yglesias PJ, Nieto Rodriguez JA, Serrano Martinez S, Belinchon Moya O, Cortes Carmona A, Diaz de Tuesta A, et al. Acute-phase reactants and markers of inflammation in venous thromboembolic disease: correlation with clinical and evolution parameters. *An. Med. Interna*. 2006;23(3):105-10.
- 35.- Kundi H, Balun A, Cicekcioglu H, Cetin M, Kiziltunc E, Cetin ZG, et al. The relation between platelet-to-lymphocyte ratio and Pulmonary Embolism Severity Index in acute pulmonary embolism. *Heart & lung : the journal of critical care*. 2015 Jul-Aug;44(4):340-3.
- 36.- Wang Q, Ma J, Jian Z, Ming L. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Int Angiol*. 2017 May 24. doi: 10.23736/S0392-9590.17.03848-2.