



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE CIUDAD  
VICTORIA, BICENTENARIO 2010**

**TÍTULO DE LA TESIS**

**ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO COMO MARCADOR PRONÓSTICO  
EN DÍAS DE VENTILACIÓN MECÁNICA DE PACIENTES CON  
NEUMONÍA SEVERA**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL:  
TÍTULO DE SUB-ESPECIALISTA**

**EN:  
MEDICINA CRÍTICA**

**PRESENTA:  
GRACIA LIZBETH VELÁZQUEZ ESTRADA**



**DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS:**

**DR JOSÉ ANTONIO VILLALOBOS SILVA  
DR OBED ISAÍ AGUILERA OLVERA**

**CIUDAD VICTORIA TAMAULIPAS, SEPTIEMBRE 2023.**



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD "BICENTENARIO 2010"  
CIUDAD VICTORIA

**ÍNDICE NEUTRÓFILO/LINFOCITO COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN  
DÍAS DE VENTILACIÓN MECÁNICA DE PACIENTES CON NEUMONÍA  
SEVERA**

INVESTIGADORES:

**ALUMNO:**

Gracia Lizbeth Velázquez Estrada  
Residente de segundo año de Medicina Crítica.  
Área de adscripción: Unidad de Cuidados Intensivos. HRAEV  
Teléfono: 8338494483  
Correo electrónico: dra.lizbeth.velazquez@hotmail.com

**DIRECTOR DE TESIS:**

Dr. José Antonio Villalobos Silva  
Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos  
Unidad de Cuidados Intensivos HRAEV  
Grado Académico: Medicina Crítica  
Teléfono: 834-141-15-66  
Email: uma\_abc@yahoo.com

**ASESOR METODOLÓGICO**

Dr. Obed Isaí Aguilera Olvera  
Maestría en Ciencias Médicas  
Residente de segundo año de Medicina Crítica  
Área de adscripción: Unidad de Cuidados Intensivos. HRAEV  
Teléfono: 8341186350  
Correo electrónico: obedaguilera@hotmail.com

## ÍNDICE

RESUMEN .....	4
MARCO TEÓRICO .....	6
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	11
JUSTIFICACIÓN .....	12
HIPÓTESIS .....	14
OBJETIVOS .....	15
MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
METODOLOGÍA .....	17
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	18
CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	19
VARIABLES DE INTERÉS.....	20
RECURSOS Y MATERIALES.....	23
ASPECTOS ÉTICOS .....	24
RESULTADOS.....	25
DISCUSIÓN .....	34
CONCLUSIONES .....	36
REFERENCIAS.....	38

## **RESUMEN**

### **INTRODUCCIÓN**

La importante necesidad de poder predecir qué intervenciones requiere el paciente crítico conlleva, al desarrollo de herramientas con características de simplicidad, rapidez, economía y sobre todo exactitud. Los biomarcadores basan su principio en la fisiopatología que experimentan los procesos de salud de pacientes con enfermedad crítica. La neumonía severa que requiere ventilación mecánica representa un reto respecto al tratamiento e intervenciones, como el inicio y la retirada de la ventilación mecánica. La neumonía que requiere atención en la unidad de cuidados intensivos es un padecimiento cuya evolución natural no exime el desarrollo de otras fallas orgánicas y el manejo de éstas. El índice neutrófilo/linfocítico ha sido evaluado respecto a su desempeño, para predecir mortalidad en otras enfermedades de carácter inflamatorio, conociendo la cascada inflamatoria en la sepsis.

### **OBJETIVO:**

Evaluar el desempeño pronóstico del índice neutrófilo/linfocito en días de ventilación mecánica de pacientes con neumonía severa.

### **MATERIALES Y MÉTODOS:**

Se realizará un estudio de cohorte retrospectiva obteniendo datos de expedientes físicos y electrónicos durante el período de marzo 2020 a marzo 2021, en el Hospital Regional de Alta Especialidad “Bicentenario 2010” de Ciudad Victoria, Tamaulipas. Se incluirán expedientes de pacientes adultos, ambos sexos, que cursaron con neumonía severa por criterios clínicos, secundaria a COVID-19, con diagnóstico por prueba RT-PCR de hisopado nasal/nasofaríngeo, con requerimiento de ventilación mecánica. Se registrarán los datos demográficos, además de las variables clínicas, resultados de laboratorio al inicio y a las 24

horas del inicio de la ventilación mecánica. Asimismo, se analizarán los desenlaces al requerir ventilación mecánica prolongada, días de estancia hospitalaria y en la unidad de cuidados intensivos.

## **RESULTADOS:**

Se espera describir las características demográficas de los pacientes, además de conocer si el Índice neutrófilo/linfocito es un marcador pronóstico de los días de ventilación mecánica requeridos, en aquellos pacientes vivos y fallecidos que presentaron neumonía severa producto de Covid-19.

## MARCO TEÓRICO

### INTRODUCCIÓN

A finales del año 2019, un grupo de 27 casos de neumonía reportados con infección por el coronavirus SARS-CoV-2, ahora referido como COVID-19, fue descubierto en la provincia de Hubei en China(1). La Organización Mundial de la Salud reportó en el mes de diciembre del mismo año, infección en 81174 pacientes, en la ciudad de Wuhan de los cuales, 3242 infectados fallecieron(2). Muchos de estos pacientes exhibieron síntomas leves respiratorios, que aunado al rápido esparcimiento y período de incubación de 3 días de la infección, se registró una mortalidad menor al 2.5% al finalizar el año 2020(3).

La respuesta inflamatoria importante y extensa ocurrida a nivel pulmonar es desencadenada por un aumento considerable de citocinas proinflamatorias (Interferón gamma, IL1B, IL6, IL12) y quimiocinas (CXCL10 y CCL2), teniendo como resultado final el síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS)(4).

La señalización del daño o disfunción endotelial parece tener un papel de mayor relevancia en aquellos con daño vascular preexistente, como los que padecen enfermedades crónicas como hipertensión arterial o diabetes mellitus 2(5). Se observó en pacientes al inicio de la pandemia de coronavirus del 2019, una desregulación inmune sistémica, con niveles séricos altos de marcadores proinflamatorios como Factor de Necrosis tumoral alfa (TNF), interleucinas 1 y 6 (IL1, IL6), inversamente proporcional al conteo linfocitario, el cual disminuía durante el período crítico(6). La linfopenia ocurre incluso después de

traumatismos severos, cirugía mayor, sepsis y otros procesos que cursan con inflamación severa, cuyo mecanismo se ha hipotetizado que se debe a la marginalización y redistribución de los linfocitos a través del sistema linfático, con apoptosis marcada(7).

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) se caracteriza por inicio agudo de hipoxemia y edema pulmonar bilateral. Lo anterior, debido a fracturas de las uniones en la membrana alveolo capilar que condicionan permeabilidad capilar excesiva(8). Durante la pandemia de COVID-19, se observó que pacientes con factores como la hipertensión y obesidad presentaban alto riesgo de evolucionar hacia la severidad, definida ésta, como disnea, frecuencia respiratoria mayor de 30 por minuto, con saturación de oxígeno de 93% o menor, una relación de presión parcial de oxígeno con fracción inspirada de oxígeno ( $PaO_2/FiO_2$ ) menor de 300mmHg e infiltrados en el campo pulmonar mayores al 50%, vistos en radiografías(9). Para el desarrollo de enfermedad grave también se encontró que la carga viral o inóculo parece ser una característica importante, debido a que los pacientes con mayor gravedad tenían mayor cantidad de material genético viral en las pruebas diagnósticas cuantitativas(10). Otra característica de gravedad en estos pacientes está dada por los hallazgos radiográficos en la tomografía de tórax simple, con sensibilidad alta pero especificidad de tan solo 25%(11).

La mortalidad del ARDS previa a COVID-19 fue de 25-40%, ya que no existe terapia farmacológica específica a pesar de décadas de investigación básica y clínica(12). La ventilación mecánica es por tanto, piedra angular del



soporte otorgado a los pacientes con falla respiratoria debida a SDRA, habiendo disminuido la mortalidad a lo largo del tiempo, aunque, con complicaciones asociadas(13). En un meta análisis realizado en 2013, tomando como desenlace primario la mortalidad a 28 días en seis estudios, se encontró, que la ventilación mecánica protectora, es decir, mantener un volumen tidal ( $V_t$ ) menor de 7ml por kilogramo (ml/kg) de peso y una presión meseta ( $P_{plat}$ ) menor de 31mmH<sub>2</sub>O, reducían la mortalidad en comparación con la estrategia convencional(14). Otra intervención relevante para el tratamiento del SDRA es la presión positiva al final de la espiración (PEEP), ya que al aplicar PEEP se mejora de manera lineal la presión parcial de oxígeno ( $PaO_2$ ), siendo el mecanismo principal en la prevención del colapso alveolar al final de la espiración(15). Aunado al daño endotelial alveolocapilar en SDRA, se encuentra asociación con sepsis como tal, como una causa prevalente de morbilidad. Debido a esto, la búsqueda de biomarcadores que discriminen severidad toma especial relevancia(16).

Todos los pacientes con enfermedad respiratoria por coronavirus SARS-Cov2, requerirán un screening que busque datos de hiperinflamación, para disminuir la mortalidad(17). Enfermedades en las que la descarga inmunológica desempeña un papel importante, tras presentar respuestas inflamatorias desreguladas, se asocian a una mortalidad considerablemente alta, como la infección por SARS-CoV2(18). Los recursos limitados para la atención médica en nuestro país, hacen crucial la identificación de pacientes con enfermedad severa y potencial desenlace fatal(19). Las escalas predictoras de enfermedad crítica representan un reto considerable, por ejemplo, Liang y colaboradores, en un

estudio publicado en 2020, encontraron 10 variables en un modelo de regresión logística que incluía hallazgos radiográficos y clínicos con un área debajo de la curva de 0.82, con la limitación del número de pacientes evaluados(20). El caso específico del índice o relación neutrófilo/linfocito (NLR), ya ha sido descrito como marcador de inflamación en enfermedades de etiología autoinmune como el Behcet, con traducción clínica e incluso correlacionado con niveles de producción de óxido nítrico (21). Además, se ha estudiado su utilidad para predecir mortalidad a 6 meses en enfermedad crítica y enfermedad cardiovascular(22). Una de las atribuciones que se han investigado respecto al índice NLR, es su capacidad de discriminar la enfermedad grave con respecto a los cambios ocurridos en los primeros cuatro días, en los que cursan con linfopenia significativa aquellos que desarrollan ARDS(23). Existen otros marcadores que han demostrado poder predictivo para gravedad, uno de ellos la eosinopenia(24). El valor normal del NLR en sujetos sanos ha sido establecido entre 0.78 y 3.58(25). En un estudio retrospectivo de pacientes con choque séptico con una muestra de 1395 sujetos, se encontró una mediana de 8.6 de NLR (IQR 2.6-17.8), valor obtenido al ingresar al área de urgencias. Fue éste, un factor de riesgo independiente para predecir mortalidad(26). Por lo tanto, realizar la medición del índice de neutrófilos/linfocitos al ingreso y a las 24 horas del inicio de la ventilación mecánica parece ser importante. Se ha documentado, que una ventilación mecánica inadecuada puede llevar a lesiones en la superficie alveolocapilar alterando la permeabilidad y empeorando el cuadro clínico(27). El NLR demuestra una correlación positiva con escalas pronósticas de mortalidad como el SOFA ( $r_s = 0.497$ ,  $p < 0.001$ ), APACHE

II ( $r_s = 0.411$ ,  $p < 0.003$ ), SAPS II ( $r_s = 0.445$ ,  $p < 0.001$ ), en un estudio realizado en 2018 por Velissaris y Pantzaris, de 50 pacientes con choque séptico(28). Características importantes de los métodos para predecir el desenlace ante un evento clínico son la simplicidad, rapidez y bajo costo, con las que el índice de neutrófilos/linfocitos cuenta(29). Sin duda, un paso importante será establecer qué desenlaces se pueden predecir y qué herramienta es la más adecuada para ello, así como individualizar el escenario clínico de acuerdo a las características biológicas y fisiológicas de cada individuo(30).

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Es el índice neutrófilo/linfocito un marcador pronóstico relacionado con los días de ventilación mecánica de pacientes con neumonía severa?

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La neumonía severa representa un reto especial para el intensivista, ya que implica el uso de herramientas que puedan pronosticar la probabilidad de deterioro de los pacientes críticos. La finalidad de estas herramientas es poder agrupar a los pacientes de mayor gravedad de manera temprana y otorgar las intervenciones médicas necesarias para modificar el desenlace fatal que conlleva una enfermedad con alta mortalidad. Los biomarcadores comprenden un amplio número de sustancias biológicas, producto de los procesos inflamatorios e inmunológicos que tienen lugar en el huésped y que al ser detectados con estudios de laboratorio, pueden indicar el desarrollo de un particular tipo de fenómeno ya sea, respuesta inflamatoria severa o el desarrollo de falla orgánica. De tal manera que, la capacidad de predecir un evento adquiere importancia, pues esto impactará de manera favorable en la evolución de un grupo de pacientes. Se han desarrollado escalas que incluyen variables clínicas y bioquímicas para predecir la mortalidad, muchas de éstas pueden arrojar un resultado hasta las 24 horas del inicio de la atención médica del paciente crítico. El índice neutrófilo/linfocito es la relación de la liberación a la sangre periférica de linfocitos y neutrófilos, en donde la primer línea celular se expresa en menor cantidad, situación condicionada por la fuerte producción de citocinas inflamatorias, demostrando entonces, el fenotipo de inflamación severa que expresan los pacientes con sepsis o SDRA (Síndrome de distrés respiratorio agudo), ocurriendo esto en las primeras horas del período de gravedad. Lo anterior adquiere entonces especial valor, al poder agrupar a los pacientes con enfermedad crítica y predecir en ellos, si la mortalidad está aumentada. Es entonces que proponemos la validación en una cohorte de pacientes con neumonía severa con requerimiento de ventilación mecánica.

## JUSTIFICACIÓN

El índice neutrófilo/linfocito ha sido estudiado previamente en poblaciones de pacientes con diversos padecimientos como los asociados a cáncer, a enfermedades inflamatorias como Behcet, y durante la pandemia se generó el escenario para explorar su poder diagnóstico en este grupo.

La capacidad de discriminar a aquellos pacientes con la variedad más severa de la enfermedad, aporta conocimiento oportuno respecto a la terapéutica que deberá ser empleada para corregir el desenlace negativo de estos pacientes, por lo que el desarrollo de herramientas es imperativo.

La atención de pacientes con enfermedad severa involucra a diversas ramas de la medicina, por ejemplo especialistas en atención en urgencias y medicina crítica. De tal manera que contar con herramientas que permitan predecir un evento trascendental como es la mortalidad en pacientes con neumonía severa, se convierte en primordial instrumento para modificar la terapéutica y establecer pautas más agresivas con la finalidad de mejorar este desenlace.

Un cambio importante que se pretende hacer con el presente trabajo de investigación es validar una herramienta pronóstica como el índice de neutrófilos/linfocito en una población de pacientes con neumonía severa secundaria a COVID-19 que requirieron ventilación mecánica para establecer la mortalidad.

La capacidad de predecir mortalidad, ya sea al ingreso o a las 24 horas de las intervenciones aplicadas en las áreas de atención de urgencias y de cuidados críticos es indispensable. Estimar lo anterior, permitirá realizar intervenciones de monitoreo y terapéuticas necesarias para modificar así, el desenlace negativo que acompaña a los

pacientes con neumonía severa. Escalas pronósticas como el APACHE II y el SOFA requieren mediciones de signos vitales y parámetros bioquímicos, estos últimos pueden requerir varias horas en obtenerse. Sin embargo, el índice neutrófilo/linfocito exige solamente la obtención de una biometría hemática, lo cual, convierte al índice en un valor simple, rápido y económico. Finalmente, aunque ha sido validado en otras poblaciones, consideramos que en el estudio de pacientes con neumonía severa es imprescindible, pues esta afección pulmonar es la causa más frecuente de sepsis en nuestro medio.

## **HIPÓTESIS**

$H_0$ = El índice neutrófilo/linfocito elevado se relaciona con los días de ventilación mecánica en pacientes con neumonía severa.

$H_A$ = El índice neutrófilo/linfocito elevado no se relaciona con los días de ventilación mecánica en pacientes con neumonía severa.

# OBJETIVOS

## OBJETIVO GENERAL

Evaluar el desempeño pronóstico del índice neutrófilo/linfocito en días de ventilación mecánica de pacientes con neumonía severa.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Definir el porcentaje de pacientes con ventilación mecánica por neumonía severa que fallecieron en la unidad de cuidados intensivos.
- Determinar un punto de corte del Índice Neutrófilo/linfocito para predecir mortalidad en pacientes con ventilación mecánica.
- Identificar la sensibilidad y especificidad del punto de corte obtenido para NLR al inicio de la ventilación mecánica y a las 24 horas de ésta.
- Establecer si existe asociación para la mortalidad en el grupo de pacientes con NLR obtenido al inicio de la ventilación mecánica.
- Establecer si existe asociación para la mortalidad en el grupo de pacientes con NLR obtenido a las 24 horas de la ventilación mecánica.
- Averiguar la correlación entre los valores de índice neutrófilo/linfocito con los días de ventilación mecánica.
- Establecer si existe la asociación entre el valor de índice neutrófilo/linfocito con los días de ventilación mecánica.
- Describir las características demográficas de los pacientes con neumonía severa.



## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño de estudio.**

Observacional, retrospectivo, analítico.

### **UNIVERSO DE TRABAJO**

#### **Tamaño de muestra.**

Por tratarse de un estudio retrospectivo no se calculó.

#### **Muestra.**

Se incluyeron todos los expedientes físicos y electrónicos de pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos.

Los pacientes incluidos fueron ingresados por neumonía severa debido a infección por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR, que requirieron ventilación mecánica, durante el período del 01 de marzo del 2020 al 31 de marzo del 2021.

#### **Lugar y sitio de estudio.**

Hospital Regional de Alta Especialidad “Bicentenario 2010” de Ciudad Victoria, Tamaulipas.

## **METODOLOGÍA**

Se recabaron datos de expedientes físicos y electrónicos de pacientes adultos que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos durante el periodo de marzo del 2020 a marzo del 2021, con diagnóstico de neumonía severa debido a COVID-19, diagnóstico confirmado por prueba de RT-PCR de hisopado nasal/nasofaríngeo. La revisión de expedientes electrónicos se hizo mediante el sistema Medsys (Medical Information System v.6.3.1) y los expedientes físicos se solicitaron al área de archivo clínico. Se obtuvieron los datos sociodemográficos, variables clínicas de los signos vitales, uso de vasopresor, ventilación mecánica, además resultados de laboratorio al ingreso y a las 24 horas, se registraron el Índice neutrófilo/linfocito del día de inicio de ventilación mecánica y a las 24 horas de ésta. Se registró el total de días de ventilación mecánica, días de estancia hospitalaria en la unidad de cuidados críticos, uso de ventilación mecánica, y si fallecieron o no en la unidad. La recolección de la información se hizo a través de hoja del programa Excel (Microsoft).

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico se desarrolló con el programa SPSS V22. Se realizó estadística descriptiva para las variables cualitativas en porcentajes y de las variables cuantitativas se utilizaron las medidas de tendencia central como media o mediana además de las medidas de dispersión como la desviación estándar o varianza según fue continua o discontinua. Se efectuó un análisis de área debajo de la curva (AUC-ROC), donde se obtuvo el valor con mejor desempeño en sensibilidad, especificidad, valores predictivos y valor de verosimilitud. Una vez conseguido ese valor de corte, se procedió a construir una tabla de dos por dos para extraer el valor de odds ratio buscando la asociación con los días de ventilación mecánica.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.**

### **Criterios de inclusión:**

- Expedientes de pacientes con infección por COVID-19 confirmada por prueba de RT-PCR con hisopado nasofaríngeo o muestra de exudado bronquial.
- Ambos sexos.
- Mayores de 18 años.
- Expedientes de pacientes con neumonía severa.

### **Criterios de exclusión:**

- Expedientes de pacientes con edad menor de 18 años.
- Expedientes de pacientes embarazadas.
- Expedientes de pacientes intubados en otro hospital más de 72 horas.
- Expedientes de pacientes con expectativa de tiempo de intubación menor de 24 horas.
- Expedientes de pacientes con la enfermedad pulmonar que requirieron ventilación mecánica y cuyos parámetros ventilatorios registrados sean incompletos o no se especifique día de extubación.

### **Criterios de eliminación:**

- No aplica.

## VARIABLES DE INTERÉS

DENOMINACIÓN	TIPO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INSTRUMENTO	MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA
<b>Edad</b>	Independiente, cuantitativa discreta	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Tiempo expresado en años, que han vivido los pacientes hasta el momento de la realización del estudio. Se asignará al grupo etario correspondiente	Expediente clínico	Razón	Años. Grupo etario: 0 - 14 años 15 – 29 años 30 - 59 años > 60 años
<b>Sexo</b>	Independiente, cualitativa nominal	Características biológicas, fisiológicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer.	Femenino Masculino	Expediente clínico	Nominal	Número de mujeres y hombres.
<b>Procedencia</b>	Independiente, cualitativa nominal	Término empleado para designar el lugar de origen de una persona	Lugar de procedencia del paciente.	Expediente clínico	Nominal	Lugar de procedencia
<b>Atención en servicio de hospitalización</b>	Dependiente, cualitativa nominal	Servicio donde se le brinda la atención médica al paciente durante su estancia hospitalaria, de acuerdo a sus necesidades.	Servicio donde se le brinda la atención médica al paciente durante su estancia hospitalaria, de acuerdo a sus necesidades.	Expediente clínico	Nominal	Sí No
<b>Atención en UCI</b>	Dependiente, cualitativa nominal	Servicio donde se le brinda la atención médica al paciente durante su estancia hospitalaria, de acuerdo a sus necesidades.	Servicio donde se le brinda la atención médica al paciente durante su estancia hospitalaria, de acuerdo a sus necesidades.	Expediente clínico	Nominal	Sí No

<b>Comorbilidad</b>	Independiente, cualitativa, nominal	Dos o más enfermedades que ocurren en el mismo paciente	Hipertensión arterial Diabetes mellitus 2 Enfermedad renal crónica Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Asma	Expediente clínico	Nominal	Sí No
<b>Tubo endotraqueal</b>	Dependiente, cualitativa nominal	Dispositivo que se inserta en la tráquea través de la boca o nariz con el fin de mantener una vía aérea permeable y asegurar el adecuado intercambio de O <sub>2</sub> y CO <sub>2</sub> .	Presencia o no de tubo endotraqueal en la TC de tórax.	Expediente clínico	Nominal	Sí No
<b>PEEP (presión positiva al final de la espiración)</b>	Dependiente, cuantitativa, discreta	Presión positiva aplicada a la vía aérea al final de la espiración	Cierre de la válvula espiratoria al final de la espiración	Expediente clínico	Discreta	Centímetros de agua (cmH <sub>2</sub> O)
<b>Frecuencia respiratoria</b>	Dependiente, cuantitativa, discreta	Cantidad de respiraciones en un minuto	Número de respiraciones programadas en el ventilador mecánico y espontáneas	Expediente clínico	Discreta	Número de respiraciones en un minuto
<b>Fallecimiento</b>	Dependiente, cualitativa, nominal	Término de la vida a causa de la imposibilidad orgánica de sostener el proceso homeostático	Ausencia de signos vitales	Expediente clínico	Nominal	Sí No
<b>Neutrófilos</b>	Dependiente, cuantitativa continua	Leucocito que representa granulaciones citoplasmáticas que son teñidas por colorantes neutro	Valor obtenido mediante laboratorio	Muestra de sangre del paciente	Numérica	Expresado en 103/ mm

<b>Linfocito</b>	Dependiente, cuantitativa continua	Leucocito que proviene de la diferenciación linfoide de las células madre hematopoyéticas, regulador de la respuesta inmunitaria adaptativa	Valor obtenido mediante laboratorio	Muestra de sangre del paciente	Numérica	Expresado en 10 <sup>3</sup> / mm
<b>Indice Neutrófilo/linfocito</b>	Dependiente, cuantitativa continua	Relación existente entre los neutrófilos absolutos y los linfocitos absolutos, producto de la división del número absoluto de neutrófilo entre el número absoluto de linfocito	Valor obtenido por cálculo matemático	Muestra de sangre del paciente	Numérica	

## **RECURSOS Y MATERIALES**

### **Recursos humanos:**

Investigador principal: creación de la base de datos, recolección de datos, revisión de expedientes y análisis de resultados.

Asesor metodológico: Asesoría de análisis estadístico e interpretación de resultados.

### **Recursos materiales:**

Este protocolo se realizó dentro de las instalaciones del servicio de Medicina Crítica en el área de la Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos del Hospital Regional de Alta Especialidad "Bicentenario 2010" Ciudad Victoria.

Acceso a los expedientes clínicos físicos y electrónicos en el sistema Medsys.

El registro de los datos y análisis de los resultados se realizaron en un equipo de cómputo propiedad de los investigadores con Software Excel y SPSS.

Materiales de uso común en oficina, tales como libretas, hojas de papel y otros útiles de oficina. Material de apoyo informativo como libros de texto, útiles de impresión y reproducción. Así como refacciones y accesorios para equipo de cómputo.

### **Recursos científicos:**

Acceso a diversas bases de datos: PubMed, Sciece direct, biblioteca Cochrane, OMS.

Acceso a artículos científicos de revistas indexadas: Critical Care, Intensive Care Medicine, Anaesthesia and Intensive Care, New England Journal of Medicine.

### **Recursos financieros:**

La realización de este protocolo requirió de recursos financieros a cuenta del autor principal de esta tesis.



## **ASPECTOS ÉTICOS**

El presente estudio se sometió a evaluación por el Comité de Ética en Investigación del HRAEV. Los procedimientos realizados fueron acordes a las normas éticas y reglamentos institucionales, con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en seres humanos y con la declaración de Helsinki de 1975 y enmiendas posteriores. Es decir, cumplieron con las medidas de confidencialidad de datos. A continuación se mencionan los artículos citados.

ARTICULO 13.- En toda investigación en el que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

ARTICULO 16.- En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo solo cuando los resultados lo requieran y este lo autorice.

ARTICULO 17.- Se considerará como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de la investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. I. Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

## RESULTADOS

Se incluyeron 91 expedientes de pacientes adultos, ingresados al área de cuidados intensivos del Hospital Regional de Alta Especialidad “Bicentenario 2010” de Ciudad Victoria. Únicamente del periodo de marzo 2020 a marzo 2021. Todos los pacientes tenían diagnóstico de COVID-19 confirmado mediante RT-PCR con hisopado nasal y nasofaríngeo. Al considerarse un hospital de tercer nivel, los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos provenían del área de urgencias, del mismo modo los referidos de otro hospital del estado.

De los 91 pacientes, el 65.9% se trató de hombres, la edad media fue de 58.5 años ( $\pm 13.4$ ), con un IMC promedio de 32kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 8.1$ ). La media del día de intubación e inicio de ventilación mecánica invasiva tuvo lugar al día 11 del inicio de los síntomas. Las condiciones por las que se indicó la intubación orotraqueal fueron insuficiencia respiratoria aguda severa, manifestada por datos clínicos. La media de relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> fue de 95mmHg, utilizando dispositivos de flujo de oxígeno como mascarilla bolsa reservorio.

<b>Cuadro 1. Características demográficas</b>	<b>Media (desviación estándar) / %</b>
<b>N=91</b>	
Edad (años)	58.5 ( $\pm 13.4$ )
Masculino	65.9
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	32 ( $\pm 8.1$ )
Hipertensión arterial	65.9
Cardiopatía isquémica	11
Enfermedad pulmonar crónica	8.8
Diabetes mellitus 2	61.5
Uso de vasopresor	83.5

APACHE II (24 horas)	10.7 ( $\pm 6.7$ )
SOFA (24 horas)	7 ( $\pm 3.2$ )

Durante las primeras 24 horas de atención en la unidad de cuidados intensivos de adultos (UCIA), sólo en aquellos con ventilación mecánica invasiva, se ajustaron los parámetros ventilatorios de acuerdo al manejo vigente de protección alveolar. De tal forma que, conforme a los parámetros ventilatorios programados y registrados las medias obtenidas fueron: volumen tidal programado de 6.1ml/kg ( $\pm 0.7$ ), 430ml ( $\pm 0.049$ ), con PEEP de 10.8cmH<sub>2</sub>O ( $\pm 2.4$ ) y frecuencia respiratoria programada 25 rpm ( $\pm 3.9$ ). Se transcribieron a su vez, los datos de monitoreo de las presiones de la vía aérea que mostraban las siguientes medias: una presión inspiratoria máxima de 32.2 cmH<sub>2</sub>O ( $\pm 8.5$ ), presión meseta de 26 cmH<sub>2</sub>O ( $\pm 7.5$ ) y la presión de distensión se reportó con media de 15.5 cmH<sub>2</sub>O ( $\pm 7.1$ ). La hipoxemia mostró mejoría evidente con una relación de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de 155.9mmHg ( $\pm 74.2$ ). (*Valores presentados en Cuadro 2. Parámetros ventilatorios.*)

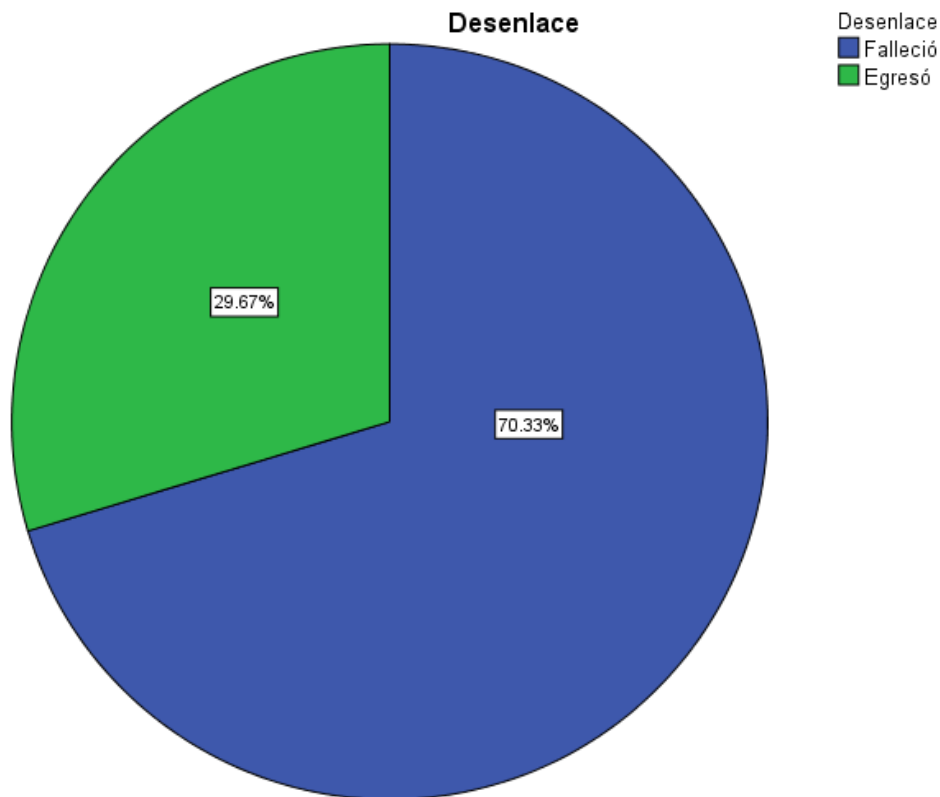
<b>Cuadro 2. Parámetros ventilatorios</b>	<b>Media (desviación estándar) / %</b>
<b>INGRESO</b>	
Vol. Tidal (litros)	0.43 ( $\pm 0.049$ )
Vol. Tidal (mg/kg)	6.1 ( $\pm 0.7$ )
FiO <sub>2</sub> (%)	79.7 ( $\pm 18.9$ )
Frecuencia respiratoria (rpm)	25-4 ( $\pm 3.9$ )
Tiempo inspiratorio (s)	0.8 ( $\pm 0.22$ )
PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	10.8 ( $\pm 2.4$ )
Presión inspiratoria (cmH <sub>2</sub> O)	32.2 ( $\pm 8.5$ )
Presión meseta (cmH <sub>2</sub> O)	26.4 ( $\pm 7.5$ )

Driving pressure (cmH <sub>2</sub> O)	15.5 (±7.1)
Volumen minuto (litros/minuto)	10.9 (±1.9)

El manejo farmacológico descrito implicó la administración de sedantes endovenosos, de acuerdo con el estado hemodinámico de cada paciente siendo a consideración del médico la elección del fármaco (ej: propofol, midazolam, dexmedetomidina).

La neumonía severa debido a COVID-19 muestra una respuesta inflamatoria importante, observamos en el registro de nuestros pacientes una cuenta de leucocitos totales en promedio de 15982.7 cel/mcl (±6354), neutrófilos absolutos de 14988 cel/mcl (±7804), linfocitos absolutos de 827.4 cel/ mcl (±520). La función renal inicial se encontraba normal con creatinina sérica en promedio de 1.18mg/dl (±1.2). Otros marcadores de laboratorio relacionados con inflamación fueron el dímero D con media de 3071ng/ml (±3041) y proteína C reactiva de 160mg/l (±117). (*Ver Cuadro 3. Resultados de laboratorio.*)

<b>Cuadro 3. Resultados de laboratorio</b>	<b>Media (desviación estándar) / %</b>	
	<b>Ingreso</b>	<b>24 horas</b>
Leucocitos totales (cel/mcl)	15982.7 (±6354.4)	17097 (±7852)
Neutrófilos absolutos(cel/mcl)	14988.4 (±5686.1)	15375.1 (±7804)
Linfocitos absolutos (cel/mcl)	827.4 (±520.1)	693 (±464)
Creatinina sérica (mg/dl)	1.18 (±1.2)	
Dímero D (ng/ml)	3071 (±3041)	3335 (±2989)
Proteína C reactiva (mg/l)	160.8 (±117.2)	157.6 (±120.5)
Índice neutrófilo/linfocito	25.3 (±18.8)	31.1 (±26)
Procalcitonina (ng/ml)	23.1%	23.1%
Menor a 0.1	39.6%	38.5%
0.1-0.5	16.5%	22%
0.5-1	20.9%	16.5%
Mayor a 1		
Lactato arterial (mmol/L)	1.5 (±1.2)	1.6 (±1.2)

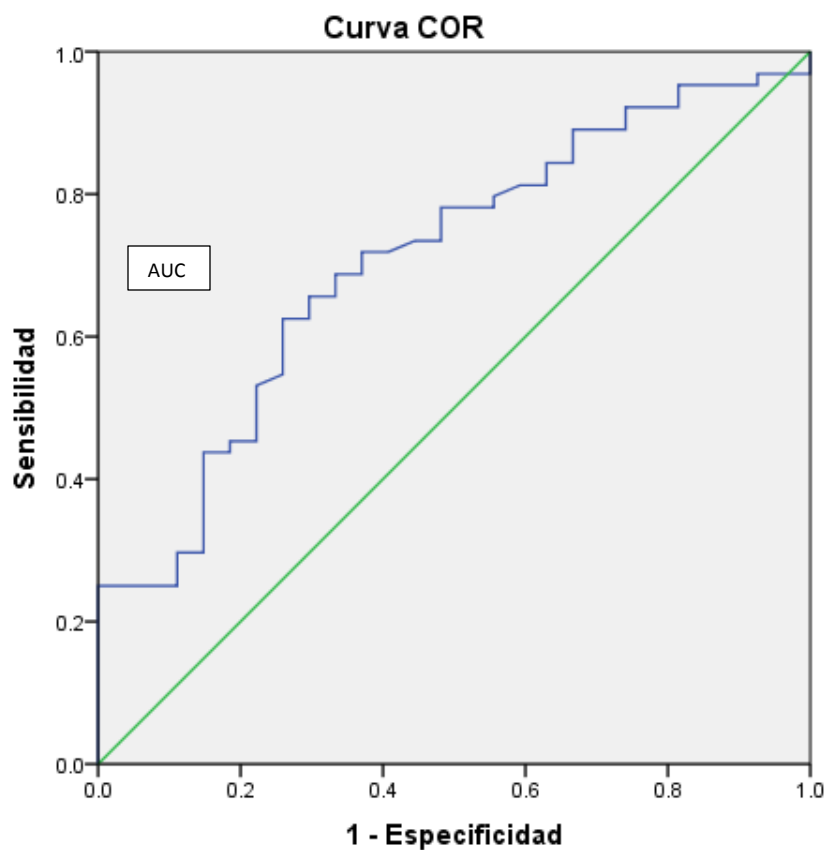


*Figura 1. Mortalidad. Gráfico de pastel donde se muestra el desenlace de los pacientes con neumonía severa debido a COVID-19 que ameritaron ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos del HRAEV. Se registró una mortalidad alta de 70.33%, el restante egresó de la unidad, éste último grupo corresponde a los pacientes vivos tras su internamiento en UCIA.*

Considerando los datos obtenidos para este estudio y sosteniendo la importancia epidemiológica del cuál deriva este trabajo, documentamos en la Figura 1 el desenlace de los pacientes participantes con ventilación mecánica por neumonía severa. Se observó una mortalidad del 70.33%.

Calculamos el índice neutrófilo/linfocito al comienzo de la ventilación mecánica (VM) como dato inicial y a las 24 horas de la intervención, es decir, tras cursar con 24 horas de ventilación mecánica. Realizamos un análisis para obtener el área debajo de

la curva y determinar el valor de corte a partir del cual, la mortalidad podía predecirse en este grupo de pacientes.



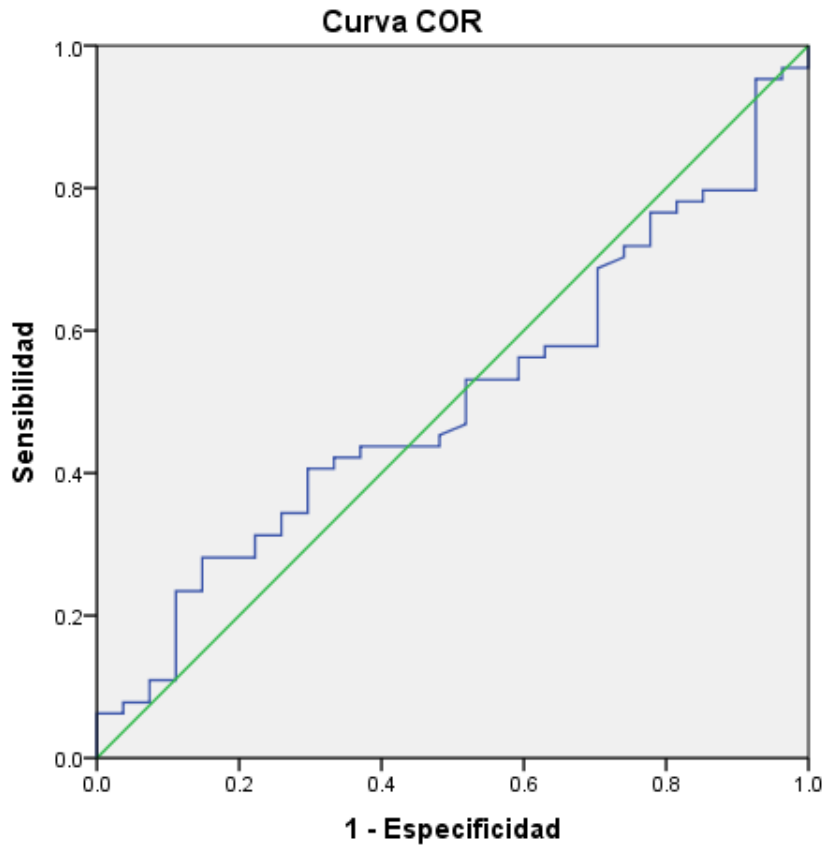
Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

*Figura 1. Índice neutrófilo/linfocito el día de inicio de Ventilación Mecánica. AUC ROC 0.706 (IC 95% 0.593 – 0.819).*

Para la curva ROC del índice neutrófilo/linfocito al inicio de la VM se calculó el punto de corte de 16.1, con una sensibilidad de 71% con falsos positivos de 37% (Figura 1).

Se dicotomizó con este punto de corte y se consiguió una sensibilidad de 72%, especificidad del 63%, un valor predictivo positivo de 82% y negativo de 49%, además de un likelihood ratio positivo de 1.95 y negativo de 0.44.

Para establecer la asociación se obtuvo el odds ratio de 4.34 (IC 95% 1.67 – 11.26,  $p=0.002$ ) y se demostró una asociación positiva para mortalidad en este grupo de pacientes.



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

*Figura 2. Índice neutrófilo/linfocito a las 24 horas. AUC ROC 0.502 (IC 95% 0.378 – 0.626).*

Para la curva ROC del índice neutrófilo/linfocito a las 24 horas se calculó un valor de corte de 18.8 para una sensibilidad de 57%, con un porcentaje de falsos positivos de 66 (*Figura 2*).

Se calcularon sensibilidad de 73% con especificidad del 22%, un valor predictivo positivo de 69% y negativo de 26%, con un likelihood ratio positivo de 0.94 y negativo de 1.23.



Para estimar la asociación, el odds ratio resulta en 0.79 (IC 95% 0.273 – 2.288,  $p=0.663$ ), por lo cual no encontramos asociación con este valor de 18.8 a las 24 horas de inicio de la ventilación mecánica en este grupo de pacientes.

Al aplicar 18.8 como nuestro punto de corte, en el grupo de NLR al inicio de la ventilación mecánica tanto aquellos con índice mayor de 16 y NLR menor o bajo se presentó una relación  $PaO_2/FiO_2$  similar (Figura 3). Sin embargo, en el grupo de NLR a las 24 horas, se observó una diferencia importante, es decir, en aquellos que su índice fue  $<16$  a las 24 horas, presentaron mejoría de la oxigenación (cuadro derecho de la Figura 3).

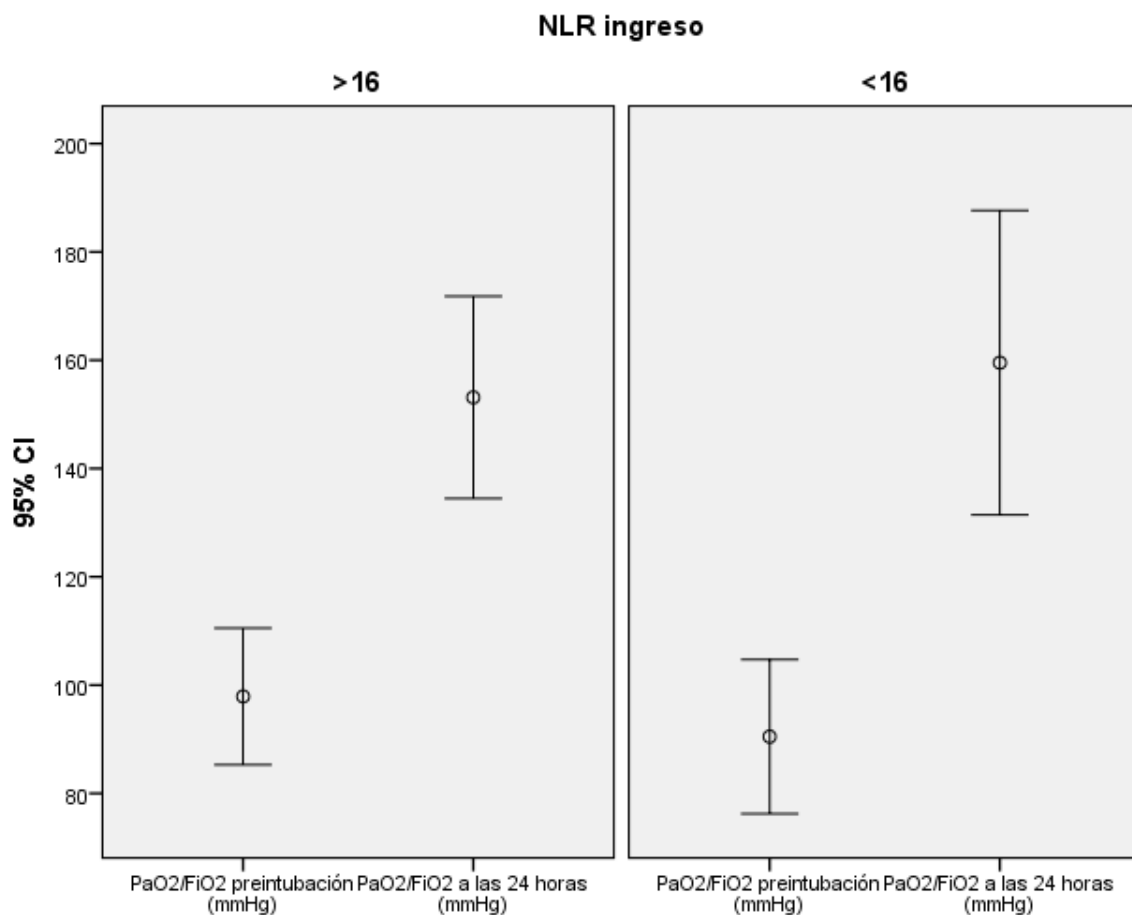
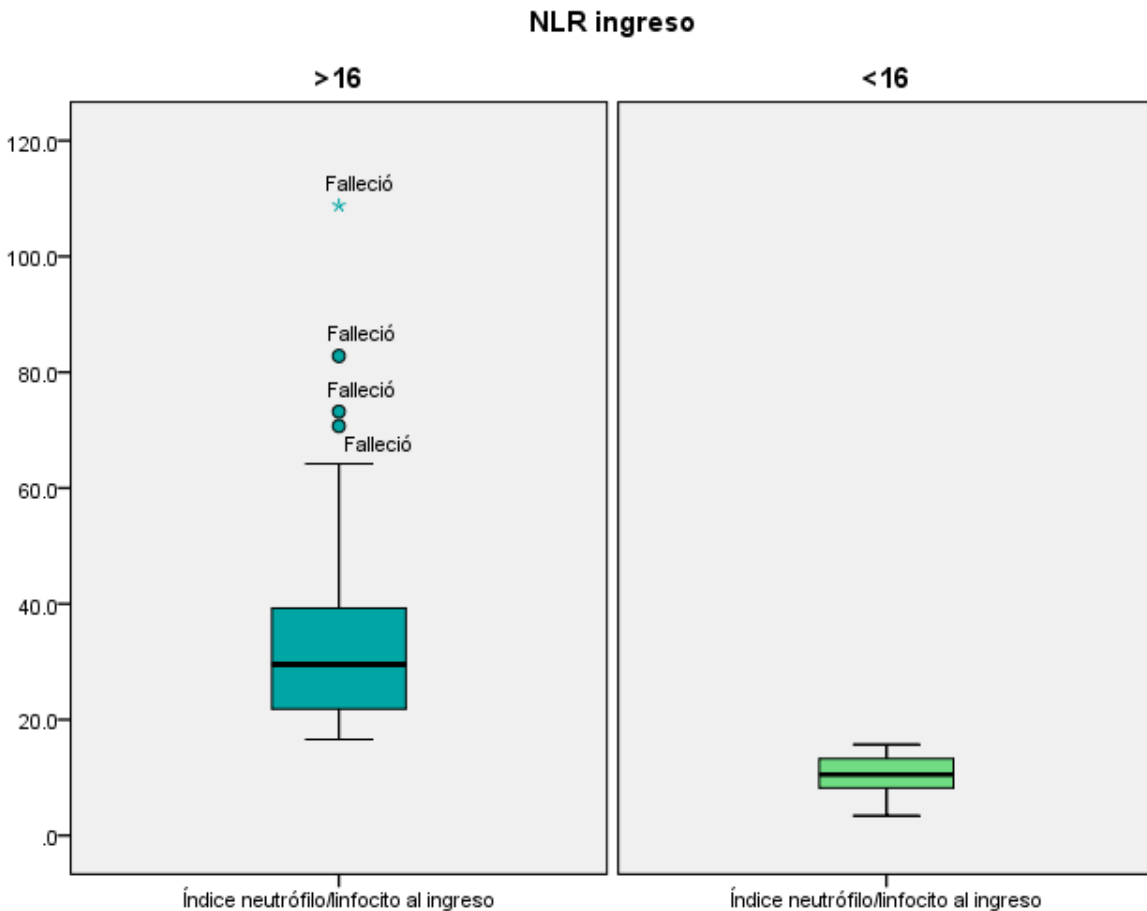


Figura 3. Media y desviación estándar del índice Neutrófilo/linfocito al inicio de la VM (NLR ingreso), tomando como referencia  $>16$  y  $<16$  para cada grupo en relación a la  $PaO_2/FiO_2$ .

Por último, al dividir a los pacientes con este punto de corte para el índice neutrófilo/linfocito, aquellos pacientes con índice mayor de 16 presentaron una mortalidad mayor que aquellos con índice bajo (*Figura 4*).



*Figura 4. Gráfico de mediana y rangos intercuartílicos para el Índice neutrófilo/linfocito (NLR) al iniciar la ventilación mecánica en dos grupos; en el eje las ordenadas “Y” se enumeran de 0 a 120 como valor de NLR. En el grupo de la izquierda NLR >16, se evidencian la mayoría de los pacientes fallecidos con eventos muy por fuera del rango intercuartílico con una mediana 30 y a la derecha en el grupo NLR <16 con menor mortalidad y una mediana <16.*

## DISCUSIÓN

El presente trabajo aborda la problemática de contar con un biomarcador pronóstico para mortalidad en el grupo de pacientes con neumonía severa. Este índice ha sido validado en otros grupos de pacientes, con distintos problemas de tipo inflamatorio, inmunológico y oncológico. La pandemia de COVID-19 significó un reto importante para la medicina crítica. Este escenario nos permitió estudiar distintas herramientas con la finalidad de mejorar la atención en el paciente con enfermedad crítica.

Nuestra población fue mayormente representada por hombres de mediana edad que presentaban de manera importante índices de masa corporal compatibles con obesidad, además se registró como la enfermedad más prevalente la hipertensión arterial. Ésta ha sido ampliamente relacionada con enfermedad respiratoria por SARS-CoV2 en su forma más severa, incluso como factor de riesgo para desarrollar síndrome de distrés respiratorio agudo.

Todos los pacientes en nuestra cohorte fueron intubados debido a hipoxemia severa. Los parámetros ventilatorios de las primeras veinticuatro horas fueron importantes para el manejo, ya que, al día de hoy, el síndrome de distrés respiratorio agudo solo depende de mantener la protección alveolar. Como observamos, se mantuvo el volumen tidal a 6ml/kg en la mayoría de los pacientes para permitir presión meseta dentro de metas y presión de conducción (driving pressure) en el límite (15).

El punto de corte establecido en la literatura para el índice neutrófilo/linfocito varía según el tipo de población estudiada, pues representa la traducción del fenómeno inflamatorio de cada padecimiento. Previamente se ha estudiado en sujetos sanos con valores que no rebasan el 3.5 y por otro lado en pacientes sépticos es de hasta 8.6. Nuestro estudio incluyó exclusivamente a pacientes con infección severa por SARS-CoV2, sometidos a ventilación mecánica.

La hipoxemia severa se observó similar en ambos grupos, independientemente del valor del índice neutrófilo/linfocito, sin embargo, aquellos pacientes con menor índice

(menor NLR) presentaron mejoría de la hipoxemia respecto a aquellos que mantenían un índice elevado.

La situación anterior sugiere, que es debido a la respuesta inflamatoria medida por citocinas tan elevada en el SDRA severo, una característica observada en pacientes con COVID-19.

## CONCLUSIONES

Concluimos que el índice neutrófilo/linfocito tiene un rendimiento diagnóstico adecuado para predecir mortalidad al momento de la intubación y dar inicio a la ventilación mecánica en pacientes con neumonía severa debido a COVID-19. El punto de corte establecido de 16.1 otorga una sensibilidad y especificidad moderados.

Encontramos una asociación entre un índice NLR elevado con la mortalidad en pacientes hospitalizados. Por el lado contrario un NLR bajo se vincula de manera importante en la mejoría de la hipoxemia hasta las 24 horas de manejo ventilatorio, situación vista en el grupo de NLR bajo a las 24 horas de ventilación mecánica, considerando siempre la estrategia de protección alveolar.

No fue posible vincular el NLR con los días de ventilación mecánica con el análisis estadístico realizado. Por tanto, no se alcanzó el objetivo general del presente estudio. Surgieron desenlaces favorables al dicotomizar las variables estudiadas: se demostró una asociación positiva para mortalidad en el grupo de pacientes con NLR más alto al inicio de la ventilación mecánica. No encontramos asociación con el valor de 18.8 como punto de corte en el grupo de NLR a las 24 horas de inicio de la ventilación mecánica. A las 24 horas de ventilación mecánica un NLR bajo se asoció a mejores valores de PaFi. Se identificó el punto de corte para NLR de pacientes sometidos a ventilación mecánica con neumonía severa por COVID-19 y en relación a éste se destacó el valor con curva ROC al inicio de la ventilación mecánica y a las 24 horas de ésta, permitiendo reconocer el grupo de pacientes con mayor riesgo de fallecer. Situación que facilitará ubicar a los pacientes con propensión a complicarse desde su ingreso a UCIA, siendo estricto aquellos con NLR elevado al iniciar la ventilación mecánica.

Nuestra población no es muy distinta del resto descrito, ya que la población masculina adulta alrededor de 50 años con comorbilidades como hipertensión y diabetes mellitus 2 fueron los más afectados por COVID-19. Una de las principales complicaciones que presentaron fue el síndrome de distrés respiratorio agudo, lo cual

conlleva una alta morbimortalidad en sí misma. Nosotros reportamos una mortalidad durante la estancia en UCIA del 70%, consideramos que este porcentaje refleja la condición del hospital de referencia, la gravedad de los pacientes al ingreso a la unidad de cuidados intensivos y el día de evolución de la enfermedad en el que recibían atención médica.

## REFERENCIAS

1. Tatum D, Taghavi S, Houghton A, Stover J, Toraih E, Duchesne J. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Outcomes in Louisiana COVID-19 Patients. *Shock*. 2020;54(5):652–8.
2. Laura, Orfila F, Segura JM, Real J, Fabra ML, Möller M, et al. Prognostic value of C-reactive protein in patients with COVID-19. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2018;6:1–11.
3. Yang AP, Liu J ping, Tao W qiang, Li H ming. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2020;84(February):106504. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106504>
4. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet]. 2020;53(May):25–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.05.003>
5. Jimeno S, Ventura PS, Castellano JM, García-Adasme SI, Miranda M, Touza P, et al. Prognostic implications of neutrophil-lymphocyte ratio in COVID-19. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(1):1–9.
6. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *SSRN Electron J*. 2020;
7. 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.
8. Forouhi NGMAR. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet*. 2021;398(July):622–37.
9. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2451–60.
10. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;324(8):782–93.
11. Martínez Chamorro E, Díez Tascón A, Ibáñez Sanz L, Ossaba Vélez S, Borrueal Nacenta S. Radiologic diagnosis of patients with COVID-19. *Radiologia*. 2021;63(1):56–73.
12. Huppert LA, Matthay MA, Ware LB. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome Laura. *Methods Mol Biol*. 2020;176(5):139–48.
13. Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, Ferguson ND, Peñuelas O, Abaira V, et al. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(2):220–30.

14. Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the ARDS (Review). *Cochrane Collab.* 2013;(3).
15. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of “baby lung.” *Intensive Care Med.* 2005;31(6):776–84.
16. Brodska H, Valenta J, Pelinkova K, Stach Z, Sachl R, Balik M, et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin vs. established biomarkers in critically ill patients with sepsis or systemic inflammatory response syndrome. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(4):658–68.
17. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(10):1733–4.
18. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;81(1):e6–12.
19. Simadibrata DM, Calvin J, Wijaya AD, Ibrahim NAA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis. *Am J Emerg Med [Internet].* 2021;42:60–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.01.006>
20. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2020;180(8):1081–9.
21. Djaballah-Ider F, Touil-Boukoffa C. Effect of combined colchicine-corticosteroid treatment on neutrophil/lymphocyte ratio: a predictive marker in Behçet disease activity. *Inflammopharmacology [Internet].* 2020;28(4):819–29. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10787-020-00701-x>
22. Akilli NB, Yortanli M, Mutlu H, Günaydin YK, Koylu R, Akca HS, et al. Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: Short- and long-term outcomes. *Am J Emerg Med.* 2014;32(12):1476–80.
23. Fu J, Kong J, Wang W, Wu M, Yao L, Wang Z, et al. The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. *Thromb Res [Internet].* 2020;192(March):3–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.006>
24. Terradas R, Grau S, Blanch J, Riu M, Saballs P, Castells X, et al. Eosinophil count and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic markers in patients with bacteremia: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2012;7(8):1–8.
25. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes.* 2017;10(1):1–4.
26. Hwang SY, Shin TG, Jo IJ, Jeon K, Suh GY, Lee TR, et al. Neutrophil-to-



lymphocyte ratio as a prognostic marker in critically-ill septic patients. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2017;35(2):234–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2016.10.055>

27. Amato MBP, Valente Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, De Pinto Schettino G, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *Pneumologie*. 1998;52(5):285.

28. Velissaris D, Pantzaris ND, Bountouris P, Gogos C. Correlation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and severity scores in septic patients upon hospital admission. A series of 50 patients. *Rom J Intern Med*. 2018;56(3):153–7.

29. Kumarasamy C, Sabarimurugan S, Madurantakam RM, Lakhotiya K, Samiappan S, Baxi S, et al. Prognostic significance of blood inflammatory biomarkers NLR, PLR, and LMR in cancer - A protocol for systematic review and meta-analysis. *Med (United States)*. 2019;98(24).

30. Brummel NE. Measuring Outcomes After Critical Illness. *Crit Care Clin* [Internet]. 2018;34(4):515–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2018.06.003>