



# Interpretación clínica de la citometría hemática en el paciente grave. El enfoque del intensivista

## *Clinical evaluation of hematic cytometry in critical ill patient. The intensivist point of view*

Monares-Zepeda Enrique,\* Ríos-Ayala Martín Armando,† Garza-De la Maza Arturo‡

### Palabras clave:

Citometría hemática, mortalidad, terapia intensiva.

### Keywords:

*Hematic cytometry, mortality, intensive therapy.*

### RESUMEN

La citometría hemática es uno de los estudios de laboratorio más solicitados en pacientes hospitalizados y el primer examen al que se enfrenta el clínico en la evaluación diagnóstica. En terapia intensiva son múltiples las indicaciones para solicitar una citometría hemática y de manera frecuente el paciente grave tiene numerosas anomalías, resultado de la respuesta inmunoinflamatoria y compromiso orgánico múltiple, pero más allá de la evaluación de la anemia, trombocitopenia y/o leucocitosis en el enfermo crítico, el médico debe analizar de forma dirigida algunos marcadores que informan sobre el estado de la enfermedad al momento de la valoración, en particular de la cronicidad, severidad y pronóstico de estas condiciones graves, lo que ayuda a la toma de decisiones diagnóstico-terapéuticas. Por lo anterior, hacemos una revisión de los aspectos más importantes que deben ser resaltados en el análisis de la citometría hemática desde el punto de vista de un intensivista, sobre todo en el manejo de casos graves, haciendo énfasis en su utilidad clínica.

### ABSTRACT

*Hematic cytometry is one of the most requested laboratory studies in hospitalized patients and the first exam that the clinician faces in the diagnostic evaluation. In intensive therapy there are multiple indications for requesting a hematic cytometry and often the severe patient has numerous abnormalities resulting from the immunoinflammatory response and multiple organic compromise, but beyond the evaluation of anemia, thrombocytopenia and/or leukocytosis in a critically ill patient, the clinical should analyze in a targeted way some markers that report on the status of the disease at the time of assessment, particularly the chronicity, severity and prognosis of these serious conditions, which helps in making diagnostic-therapeutic decisions. For this reason we review the most important aspects that should be highlighted in the analysis of blood cytometry from the point of view of an intensivist, especially in the management of serious patients, emphasizing their clinical utility.*

\* Especialista en Medicina Crítica y Jefe de la Terapia Intensiva.  
 † Médico Residente de Medicina Crítica.

Hospital San Ángel Inn Universidad, Ciudad de México.

Correspondencia:  
**Enrique Monares Zepeda**  
 Jefatura de Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital San Ángel Inn Universidad, Ciudad de México, México. Mayorazgo Núm. 130, Col. Xoco,

Recibido:  
 09/09/2019  
 Aceptado:  
 23/09/2019

### INTRODUCCIÓN

La citometría hemática es uno de los estudios de laboratorio más solicitados en pacientes hospitalizados y el primer examen al que se enfrenta el clínico en la evaluación diagnóstica.<sup>1</sup> En terapia intensiva son múltiples las indicaciones para solicitar una citometría hemática y a menudo el paciente grave tiene numerosas anomalías resultado de la respuesta inmunoinflamatoria y compromiso orgánico múltiple,<sup>2,3</sup> pero más allá de la evaluación de la anemia, trombocitopenia y/o leucocitosis en el enfermo crítico, el médico debe analizar de forma dirigida algunos marcadores que informan sobre el estado de la enfermedad

al momento de la valoración, en especial de la cronicidad, severidad y pronóstico de estas condiciones graves, lo que ayuda a la toma de decisiones diagnóstico-terapéuticas.<sup>4,5</sup> Por lo anterior, hacemos una revisión de los aspectos más importantes que deben ser resaltados en el análisis de la citometría hemática desde el punto de vista de un intensivista, sobre todo en el manejo de personas graves, haciendo énfasis en su utilidad clínica.

### ANCHO DE DISTRIBUCIÓN ERITROCITARIA

El ancho de distribución eritrocitaria (ADE o RDW por sus siglas en inglés *Red Cell Distribution Width*) es una medida de la variabilidad

Alcaldía Benito Juárez,  
03339, Ciudad de  
México.

Tel: 55-3177-3379

**E-mail:**

enrique\_monares@  
hotmail.com

**Martín Armando**

**Ríos Ayala**

Unidad de Cuidados  
Intensivos, Hospital  
San Ángel Inn  
Universidad, Ciudad  
de México, México,  
Mayorazgo Núm. 130,  
Col. Xoco,  
Alcaldía Benito Juárez,  
03339, Ciudad de  
México.

Tel:

+52-155-4569-6181

**E-mail:** mart\_r11@

hotmail.com

**Arturo Garza de  
la Maza**

Unidad de Cuidados  
Intensivos, Hospital  
San Ángel Inn  
Universidad, Ciudad  
de México, México,  
Mayorazgo Núm. 130,  
Col. Xoco,  
Alcaldía Benito Juárez,  
03339, Ciudad de  
México.

Tel:

+52-1181-1076-7234

**E-mail:** dr.arturogarza

delamaza@gmail.com

del tamaño en los eritrocitos o anisocitosis, que en condiciones normales oscila entre 12 a 13%. En el hospitalizado, este hallazgo se ha vinculado como marcador pronóstico de mortalidad, sobre todo en aquéllos con enfermedad cardiovascular coexistente.<sup>2</sup> Aunque se desconoce con exactitud la relación causal entre el aumento de ADE y la frecuencia de eventos adversos a corto y largo plazo, las posibles causas son inflamación crónica, desnutrición y anemia.<sup>4,6</sup> El potencial pronóstico de ADE es de particular interés porque se incluye de manera rutinaria en la citometría hemática del hospitalizado y por lo tanto, está disponible sin costo adicional. Distintos estudios han demostrado la utilidad del ADE como marcador pronóstico independiente, el primero sobre enfermedad crítica fue realizado por Wang F y colaboradores en una cohorte de 602 casos en China y descubrieron una fuerte asociación entre el incremento del ADE (> 14.8%) al ingreso y la mortalidad en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).<sup>7</sup> Recientemente Cavusoglu E y su equipo llevaron a cabo un gran estudio en el que hicieron un análisis retrospectivo de diez años en dos centros de Estados Unidos, validaron estos hallazgos y descubrieron que el ADE (> 14.4%) es un predictor sólido de mortalidad por todas las causas a 24 meses y septicemia en pacientes críticos.<sup>8</sup> Además Braun E y su grupo observaron en su investigación que el ADE (> 14.5%) es un fuerte predictor de mortalidad y tiene resultados adversos en sujetos con neumonía comunitaria.<sup>9</sup> Por último, en un estudio observacional de cohortes hecho por el grupo de Hunziker S y colaboradores y en el cual se incluyeron 17,922 pacientes de UCI, se encontró que el ADE al ingreso es un marcador pronóstico independiente a corto y largo plazo y mejora de manera significativa la estratificación de riesgo por SAPS (*Simplified Acute Physiology Score*), pues se descubrió que el ADE se asocia significativamente con la mortalidad hospitalaria (OR por 1% de aumento en ADE (IC<sub>95%</sub>)) (1.14 (1.08 a 1.19),  $p < 0.0001$ ), mortalidad en la UCI (1.10 (1.06 a 1.15),  $p < 0.0001$ ) y mortalidad a un año (1.20 (IC<sub>95%</sub>, 1.14 a 1.26);  $p < 0.001$ ). Agregar el ADE al SAPS mejora de manera considerable el área bajo la curva de 0.746 a 0.774 ( $p < 0.001$ ) para mortalidad hospitalaria y 0.793 a 0.805 ( $p <$

0.001) para mortalidad en UCI. Se confirmaron además, mejoras relevantes en la clasificación de SAPS en los análisis de subgrupos.<sup>10</sup> Así pues, concluimos de este análisis que el ADE > 14.5% determinado al momento del ingreso o un incremento de 1% del ADE respecto a su valor de referencia es un fuerte predictor de mortalidad a corto y largo plazo, por lo que debe incluirse en la evaluación inicial y debe ser sumado a las escalas pronósticas determinadas al ingreso y a las 48 horas, pues mejora de manera notable la predicción de mortalidad.

### RELACIÓN NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS (FACTOR DE ESTRÉS NEUTRÓFILOS-LINFOCITOS)

La respuesta inmune a varios insultos con frecuencia tiene características distintivas consistentes con un aumento en el recuento de neutrófilos (neutrofilia) y disminución en el recuento de linfocitos (linfopenia).<sup>11</sup> En distintos escenarios clínicos como sepsis, trauma o estrés quirúrgico y sobre todo cuando la respuesta inflamatoria persiste, se producen cambios drásticos en la relación entre neutrófilos y linfocitos,<sup>12</sup> por lo que esta relación entre neutrófilos-linfocitos (RNL o NLR por sus siglas en inglés *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio*) se utiliza como un biomarcador fácilmente accesible que correlaciona de manera directa la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.<sup>12</sup> Este hallazgo fue explorado en pacientes críticos en el estudio realizado por Liu X y su grupo, donde se analizaron un total de 333 personas con sepsis, en éste encontraron que los niveles medios de la RNL tomados al ingreso fueron significativamente más altos en los pacientes que murieron que en los sobrevivientes.<sup>3</sup> En este estudio la RNL tiene un poder modesto para predecir un resultado desfavorable según lo sugerido por el área bajo la curva de  $0.695 \pm 0.036$ , que es menor que el puntaje APACHE II basal ( $0.828 \pm 0.026$ ) pero mayor que el de neutrófilos ( $0.633 \pm 0.036$ ) y linfocitos ( $0.650 \pm 0.035$ ). Se propuso entonces un valor de la RNL  $\geq 23.8$  como el valor de corte óptimo, ya que proporciona una sensibilidad de 81.3% y una especificidad de 53.6% para predecir mortalidad en sepsis a los 28 días y se correlaciona de manera adecuada con la gravedad de la en-

fermedad, de acuerdo con la puntuación de APACHE II.<sup>3</sup> Con base en el análisis anterior, podemos considerar que los niveles elevados de RNL reportados en este estudio se asociaron de forma independiente con un pronóstico clínico desfavorable en pacientes con sepsis y choque séptico. Cabe mencionar que existen otras publicaciones que han expuesto otros puntos de corte de la RNL que van desde valores tan bajos como 7 hasta más altos como 23.8; sin embargo, este valor se modifica en relación con la población estudiada y al padecimiento analizado. Además, vale la pena mencionar estudios como el realizado por Riché y su equipo<sup>13</sup> donde se observó que la RNL se revierte al determinar la muerte temprana (2-5 días) versus tardía (28 días) por choque séptico. Asimismo, otros estudios han explorado la utilidad de la RNL en la discriminación de la etiología de la sepsis y concluido que una RNL de 9 tiene una probabilidad pronosticada de tener infección bacteriana de 0.60 y viral de 0.01, pero con un RNL de 33 estas probabilidades serían de 0.85 y  $< 0.01$ .<sup>14,15</sup> En un análisis de 1,468 sujetos con sospecha de bacteriemia y septicemia, se utilizó procalcitonina (PCT) como referencia, Gürol y colaboradores<sup>16</sup> descubrieron que la RNL tiene una sensibilidad más alta que la proteína C reactiva (PCR) y que los glóbulos blancos; incluso fueron propuestos los siguientes intervalos para identificar infección local (5-10), infección sistémica (10-13), septicemia (13-15) y para shock séptico, al menos 15, respectivamente. Por lo tanto, estos autores concluyeron que la RNL es un marcador de infección más conveniente que la PCR, con una alta especificidad (83.9%) pero una sensibilidad moderada para diagnosticar septicemia en casos críticos. Sin embargo, aunque Lowsby y su grupo<sup>5</sup> descubrieron que el RNL supera a los marcadores convencionales de infección, incluido el recuento de glóbulos blancos, el recuento de PMN y la PCR por sí solo no era suficiente para guiar el manejo clínico de pacientes con sospecha de infección del torrente sanguíneo. Además, las proporciones pueden variar según el curso de la enfermedad, como lo exponen Riché y colegas,<sup>13</sup> al comprobar que el RNL se revierte en la muerte temprana versus tardía por choque séptico; por otro lado, Tannverdi y su grupo<sup>17</sup> concluyeron que la PCT es mejor para predecir la infección bacteriana que el nivel de PCR o la RNL.

En conclusión, una RNL mayor a 23.8 determinada al momento del ingreso es un fuerte predictor de mortalidad en sepsis, mientras que una RNL entre 5-10 apoya infección local, una de 10-13 apoya infección sistémica, de 13-15, septicemia y al menos de 15, para choque séptico. Además, el delta de cambio de la RNL apoya de manera contundente la predicción de resultados adversos y mortalidad.

## RELACION MONOCITOS-LINFOCITOS

Los monocitos son un componente esencial de la respuesta inmune innata que actúa como un enlace con el sistema inmunológico adaptativo a través de la presentación de antígenos a los linfocitos. La literatura sobre la relación monocitos-linfocitos (RML o MLR por sus siglas en inglés *Monocyte-to-Lymphocyte Ratio*) en sepsis es escasa. La RML fue utilizada por Naess A y colaboradores<sup>14</sup> en la discriminación de hospitalizados por fiebre de origen no conocido (de menos de siete días de inicio) debido a infección y aquéllos sin infección, en este análisis llegaron a la conclusión de que la RML puede ser útil en el diagnóstico de infección bacteriana, con un área bajo la curva de 0.688. También, en este estudio<sup>14,15</sup> observaron que en un paciente con una RML de 2 la probabilidad pronosticada de tener una infección bacteriana es de 0.83 y viral  $< 0.01$ , lo cual tiene relevancia en la decisión de iniciar antibioticoterapia cuando el foco infeccioso no es claro. Además, los autores informaron que la RML más alta se ubicó en personas con infección bacteriana confirmada y la RML más baja, en aquéllos con infección clínicamente diagnosticada que no tenían aislamiento microbiológico.<sup>14</sup> Por lo tanto, estos autores determinaron que la RML es un marcador de infección más conveniente que la PCR, con una alta especificidad (83.9%) pero una sensibilidad moderada para diagnosticar septicemia en pacientes graves. No se ha encontrado utilidad en la RML como predictor de mortalidad en sepsis o en enfermos en estado crítico.<sup>14,15</sup>

## RELACION PLAQUETAS-LINFOCITOS

El valor pronóstico de la relación plaquetas-linfocitos (RPL o PLT por sus siglas en inglés *Platelet-to-Lymphocyte Ratio*) en pacientes críticos con lesión renal aguda fue evaluado por Zheng y colaboradores,<sup>18</sup> quienes al analizar 10,859 casos de UCI con lesión renal aguda, descubrieron una relación en forma de U entre el valor de la RPL y la mortalidad a 30 días y 90 días, con el riesgo más bajo en valores que van de 90 a 311, por lo que tanto los RPL en los extremos, es decir, los bajos  $< 90$  como los altos  $> 311$  se asociaron con una mayor mortalidad (HR (IC<sub>95%</sub>) 1.25 (1.12-1.39) y 1.19 (1.08-1.31) respectivamente). Los autores de este estudio concluyeron que el RPL parece ser un marcador pronóstico novedoso e independiente. A pesar de estos hallazgos, existen algunas publicaciones como el estudio hecho por Djordjevic D y colegas, donde los hallazgos previos están en contraste parcial con los valores de la RPL, excepto para el subgrupo de trauma, es decir, en pacientes con trauma, los no sobrevivientes

tenían valores de RPL significativamente más altos. Llama la atención que en este subgrupo todos los demás parámetros de laboratorio no mostraron diferencias significativas entre los sobrevivientes y los no sobrevivientes. Un valor de la RPL más alto que el valor de corte fue un muy buen predictor del resultado desfavorable (AUC 0.719;  $p = 0.030$ ). Contrario a estos resultados de la RPL en el subgrupo de trauma de enfermos críticos, Emektar y colaboradores informaron que en una población de adultos mayores con fracturas de cadera, los valores de la RPL fueron más altos en los sobrevivientes, pero con un poder discriminativo bastante bajo (AUC 0.56).<sup>19</sup> En el estudio de Diordjevic D los valores de la RPL fueron más altos en pacientes con hemocultivo negativo que en toda la cohorte de casos críticos y fue estadísticamente bastante significativo. La RPL también tuvo un poder discriminativo moderado en la predicción de hemocultivos negativos en el subgrupo de peritonitis (AUC 0.613;  $p = 0.020$ ).<sup>20</sup>

#### RELACIÓN VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO-CONTEO PLAQUETARIO, VOLUMEN PLAQUETARIO Y CONTEO PLAQUETARIO

La sepsis está asociada con disfunción del sistema hemostático y las plaquetas tienen un papel importante tanto en la homeostasia como en la respuesta inmunoinflamatoria a varios insultos. El conteo de plaquetas (CP) está asociado de manera inversa con el volumen plaquetario medio (VPM o MPV por sus siglas en inglés *Mean Platelet Volume*). Los gránulos secretorios en las plaquetas están relacionados con la reactividad celular en la regulación hemostática. Las plaquetas con mayor VPM pueden tener más gránulos y mayor área superficial, y esto está asociado con su activación. Además, las plaquetas expresan receptores tipo Toll (TLR) para que reconozcan varios patrones moleculares en los microorganismos. Esto conduce a la activación plaquetaria. La relación volumen plaquetario medio-conteo plaquetario (VPM-CP) ha sido investigada como un predictor prometedor de mortalidad en personas con sepsis. Uno de estos estudios fue realizado por Oh G y su equipo e incluyó a 120 pacientes con sepsis y el resultado clínico fue la mortalidad a los 28 días.<sup>21</sup> Los autores informaron que una relación VPM-PC  $> 3.71$ , al ingreso es un factor de riesgo significativo para la mortalidad a los 28 días (AUC de 0.81;  $p = 0.001$ ). En su estudio, el VPM o CP por sí solos no predijeron mortalidad; sin embargo, la relación VPM-CP sí lo hizo y fue un predictor independiente de mortalidad a los 28 días. En comparación con el estudio realizado por Diordjevic D y colegas,<sup>20</sup> los datos mostraron que los no sobrevivientes tenían un CP significativamente más bajo y

VPM y VPM-CP estadísticamente más altos. La precisión clínica de VPM-CP fue similar, esta relación fue un buen predictor de mortalidad (valor de corte similar de 3.80, AUC 0.68;  $p \leq 0.001$ ), pero a diferencia del estudio de Oh G,<sup>21</sup> los datos mostraron que tanto CP como VPM fueron buenos predictores de resultados (AUC 0.68 y 0.63, respectivamente;  $p < 0.010$  en ambos) en el subgrupo de peritonitis. Lo mismo fue cierto para el grupo de pancreatitis con una precisión clínica aún mejor (CP: AUC 0.69,  $p = 0.006$ ; VPM: AUC 0.79,  $p \leq 0.001$ ; VPM-CP: AUC 0.71,  $p = 0.003$ ). Esto fue confirmado por las razones de probabilidades univariadas para predecir mortalidad en toda la cohorte de enfermos críticos. Las tres variables tuvieron una alta significación estadística. El CP fue un predictor independiente de mortalidad en el análisis de regresión logística multivariante en toda la cohorte, así como el VPM en el subgrupo de pancreatitis. Entonces, en este estudio, la relación VPM-CP no fue superior al VPM o CP solos. Así, en el estudio reportado por Gao y colaboradores,<sup>22</sup> donde se reclutaron un total de 124 sujetos con shock séptico, se demostró que entre los índices de plaquetas, el VPM tenía el AUC más alto de 0.81 con un valor de corte similar. Varios estudios investigaron el valor pronóstico del VPM con respecto al resultado en aquéllos con sepsis grave con resultados contradictorios, pero también son destacables los resultados de una investigación realizada por Kim y su grupo,<sup>23</sup> quienes informaron que el cambio en el VPM entre el ingreso hospitalario y las 72 horas fue un predictor independiente de mortalidad a los 28 días en 345 pacientes críticos. También encontraron en este análisis que el MPV basal es un buen predictor de mortalidad con un AUC de 0.65. La conclusión de esta investigación fue que un aumento en el VPM durante las primeras 72 horas de hospitalización es un factor de riesgo independiente para resultados clínicos adversos y mortalidad en aquéllos con sepsis severa y/o shock séptico.<sup>23</sup> Por el contrario Zampieri y su grupo<sup>24</sup> informaron que un aumento en el VPM después del ingreso a una UCI se asocia de manera independiente con una mayor mortalidad hospitalaria en 84 enfermos críticos,<sup>21</sup> pero en su estudio, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los sobrevivientes y los no sobrevivientes con respecto al inicio de VPM al ingreso. Frente a nuestros resultados, Sadaka y sus coautores informaron que no había relación entre el VPM en el día uno de shock séptico y la mortalidad con AUC de 0.5 en un análisis retrospectivo. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los sobrevivientes y los no sobrevivientes con respecto al MPV en el día uno.<sup>25</sup> El efecto de la sepsis severa en el recuento de plaquetas y sus índices fue el foco de la investigación informada por



Guclu y sus coautores. Se inscribieron en su análisis 145 personas con sepsis y 143, como grupo de control. El CP y VPM se compararon entre sobrevivientes de sepsis y no sobrevivientes. El CP era sólo diferente de manera marginal; el VPM no fue estadísticamente diferente. Pero, con respecto al poder de discriminación entre sépticos y controles, el MPV tuvo una muy buena precisión clínica en la predicción de sepsis con AUC de 0.75. Se confirmó mediante un modelo de regresión logística multivariante que el VPM era un predictor independiente de sepsis, por lo que puede usarse como herramienta de diagnóstico.<sup>26</sup> Se reportaron valores diferentes a nivel estadístico sobre el VPM y la relación VPM/CP entre los sépticos y los controles en otro estudio, pero en el cual los autores no realizaron un análisis de regresión logística univariado y multivariado, por lo que no se dio peso a estos hallazgos.<sup>27</sup>

Por último, vale la pena destacar nuestros resultados en el estudio hecho por Sánchez-Calzada, donde se observó que en una población de 101 sépticos el VPM tiene un valor como marcador de infección bacteriana, sobre todo en centros donde carecen de estudios como PCR y procalcitonina, en este estudio se determinó que un VPM > 7.4 fL a las 72 horas con área bajo la curva de 0.911 tiene valor diagnóstico en la discriminación de infecciones bacterianas, sobre todo con delta de cambio en las primeras 72 horas.<sup>28</sup>

## CONCLUSIONES

La respuesta inmunoinflamatoria en enfermos críticos es muy compleja con diferencias fundamentales en la respuesta inmune del huésped a los distintos patógenos y diferentes perfiles de citoquinas que se relacionan con la etiología. Por lo tanto, son múltiples los cambios que ocurren en el sujeto con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica infecciosa y no infecciosa. En el análisis detallado de la citometría hemática, sobre todo en casos graves, podemos encontrar biomarcadores útiles y accesibles para guiar la práctica clínica. Estos biomarcadores descritos e investigados al ingreso y las primeras 24 horas tienen un valor predictivo de eventos adversos y mortalidad, por lo que se recomiendan considerarlos durante la evaluación inicial y sobre todo en aquellos pacientes en los que no es posible la estratificación completa por disponibilidad de recursos. A las 48 y 72 horas, casi todos los biomarcadores investigados perdieron su capacidad pronóstico, excepto el VPM; sin embargo, es importante destacar que cuando existen mediciones repetitivas, la diferencia es siempre un parámetro útil y puede tener un valor pronóstico similar o mayor que una sola medición. Faltan más estudios que nos permitan validar estos

biomarcadores en la evaluación del paciente grave sin embargo los resultados hasta el momento apoyan el uso de estos biomarcadores en la evaluación integral.

**Financiamiento:** Sin fuente de financiamiento.

**Conflicto de intereses:** No existe conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. Jaime-Pérez JC, Gómez-Almaguer D. Hematología. La sangre y sus enfermedades. 4 edición. Ciudad de México. McGraw-Hill 2015.
2. Hunziker S, Stevens J, Howell MD. Red cell distribution width and mortality in newly hospitalized patients. *Am J Med.* 2012; 125: 283-291.
3. Liu X, Shen Y, Wang H, Ge Q, Fei A, Pan S. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with sepsis: a prospective observational study. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016: 8191254.
4. Allen LA, Felker GM, Mehra MR, Chiong JR, Dunlap SH, Ghali JK et al. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *J Cardiac Fail.* 2010; 16: 230-238.
5. Lowsby R, Gomes C, Jarman I, Lisboa P, Nee PA, Vardhan M et al. Neutrophil to lymphocyte count ratio as an early indicator of blood stream infection in the emergency department. *Emerg Med J.* 2015; 32 (7): 531-534.
6. Sánchez-Chaparro MA, Calvo-Bonacho E, Gonzalez-Quintela A, Cabrera M, Sainz JC, Fernandez-Labandera C et al. Higher red blood cell distribution width is associated with the metabolic syndrome: results of the Ibermutuamur Cardiovascular Risk assessment study. *Diabetes Care.* 2010; 33: e40.
7. Wang F, Pan W, Pan S, Ge J, Wang S, Chen M. Red cell distribution width as a novel predictor of mortality in ICU patients. *Ann Med.* 2010; 43: 40-46.
8. Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, Battala VR, Poludasu S, Eng C et al. Relation between red blood cell distribution width (RDW) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography. *Int J Cardiol.* 2010; 141: 141-146.
9. Braun E, Domany E, Kenig Y, Mazor Y, Makhoul BF, Azzam ZS. Elevated red cell distribution width predicts poor outcome in young patients with community acquired pneumonia. *Crit Care (London).* 2011; 15: R194.
10. Hunziker S, Celi LA, Lee J, Howell MD. Red cell distribution width improves the simplified acute physiology score for risk prediction in unselected critically ill patients. *Crit Care.* 2012; 16 (3): R89.
11. Liu H, Liu G, Tian Z. Changes in blood lymphocytes in sepsis patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Ti Xue.* 2014; 26 (3): 148-152.
12. 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.
13. Riché F, Gayat E, Barthélémy R, Le Dorze M, Matéo J, Payen D. Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. *Crit Care.* 2015; 16 (19): 439.
14. Naess A, Mo R, Nilssen SS, Eide GE, Sjursen H. Infections in patients hospitalized for fever as related to duration and other predictors at admittance. *Infection.* 2014; 42: 485-492.
15. Naess A, Nilssen SS, Mo R, Eide GE, Sjursen H. Role of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios in the diagnosis of bacterial infection in patients with fever. *Infection.* 2017; 45 (3): 299-307.

16. Gürol G, Ciftci IH, Terzi HA, Atasoy AR, Ozbek A, Köroğlu M. Are there standardized cutoff values for neutrophil-lymphocyte ratios in bacteremia or sepsis? *J Microbiol Biotechnol*. 2015; 25: 521-525.
17. Tannverdi H, Örnek T, Erboy F, Altinsoy B, Uygur F, Atalay F et al. Comparison of diagnostic values of procalcitonin, C-reactive protein and blood neutrophil/lymphocyte ratio levels in predicting bacterial infection in hospitalized patients with acute exacerbations of COPD. *Wien Klin Wochenschr*. 2015; 127: 756-763.
18. Zheng CF, Liu WY, Zeng FF et al. Prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratios among critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care*. 2017; 21(1): 238. doi: 10.1186/s13054-017-1821-z.
19. Bekdas M, Ozturk H. Platelet-to-lymphocyte ratio in diagnosis of acute complicated appendicitis in childhood. *J Clin Anal Med*. 2017; 8 (4): 299-301.
20. Diordjevic D, Rondovic G, Surbatovic M et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and mean platelet volume-to-platelet count ratio as biomarkers in critically ill and injured patients: which ratio to choose to predict outcome and nature of bacteremia? *Mediators Inflamm*. 2018; 2018: 3758068.
21. Oh GH, Chung SP, Park YS et al. Mean platelet volume to platelet count ratio as a promising predictor of early mortality in severe sepsis. *Shock*. 2017; 47 (3): 323-330.
22. Gao Y, Li Y, Yu X et al. The impact of various platelet indices as prognostic markers of septic shock. *PLoS One*. 2014; 9: e103761. doi: 10.1371/journal.pone.0103761.
23. Kim CH, Kim SJ, Lee MJ et al. An increase in mean platelet volume from baseline is associated with mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *PLoS One*. 2015; 10 (3): e0119437.
24. Zampieri FG, Ranzani OT, Sabatoski V et al. An increase in mean platelet volume after admission is associated with higher mortality in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2014; 4: 20.
25. Sadaka F, Donnelly PL, Griffin MT, O'Brien J, Lakshmanan R. Mean platelet volume is not a useful predictor of mortality in septic shock. *J Blood Disorders Transf*. 2014; 5: 2.
26. Guclu E, Durmaz Y, Karabay O. Effect of severe sepsis on platelet count and their indices. *Afr Health Sci*. 2013; 13 (2): 333-338.
27. Ates S, Oksuz H, Dogu B, Bozkus F, Ucmak H, Yanit F. Can mean platelet volume and mean platelet volume/platelet count ratio be used as a diagnostic marker for sepsis and systemic inflammatory response syndrome? *Saudi Med J*. 2015; 36 (10): 1186-1190.
28. Sánchez CA, Navarro AJ, Monares ZE et al. Utilidad del volumen plaquetario medio para descartar sepsis. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*. 2016; 30 (2): 87-94.

## Anexo 1

