



Análisis de biomarcadores inflamatorios del hemograma en pacientes quemados con y sin bacteriemia

Tutores: Prof. Adj. Dr Ignacio Aramendi, Prof. Adj. Dr Martín Angulo,
Prof. Agdo. Dr Gastón Burghi.
Cátedra de Medicina Intensiva de Facultad de Medicina, Universidad de la República,
Montevideo, Uruguay

Estudiantes: Sonia Giacoboni, Lucía Santini, Joselin Severo, Mariana Silva,
Camila Tito, Valentina Villarreal
Estudiantes de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II, Facultad de Medicina,
Universidad de la República, Montevideo, Uruguay. La contribución en la realización del
trabajo fue equivalente a la de los demás estudiantes.

Índice de Contenidos

| | |
|---|--------|
| 1. Resumen | pag.2 |
| 2. Introducción | pag.3 |
| 3. Objetivo general y objetivos específicos | pag.6 |
| 4. Metodología | pag.7 |
| 5. Resultados | pag.8 |
| 6. Discusión | pag.12 |
| 7. Conclusiones y perspectivas | pag.14 |
| 8. Referencias bibliográficas | pag.15 |

Resumen:

La sepsis en el paciente gran quemado constituye un desafío para el equipo de salud, ya que en esta población su diagnóstico presenta gran complejidad debido a la similitud y superposición de síntomas de la infección y el propio estado hipermetabólico característico que estos pacientes presentan.

Objetivos: En este estudio se verá el comportamiento temporal de los diferentes biomarcadores, como son índice neutrófilos-linfocitos (NLCR), plaquetas-linfocitos (PLCR), ancho de distribución eritrocitaria-plaquetas (RPR), y otros marcadores básicos. A partir del hemograma en 107 pacientes con y sin bacteriemia.

Métodos: Se realizó un estudio observacional retrospectivo. en pacientes quemados que fueron ingresados en CENAQUE (Centro Nacional de Quemados) extraídos de una base de datos electrónica anonimizada. Se analizaron los resultados del hemograma diario desde las 120 hs previas a 120 hs posteriores al resultado del hemocultivo. A partir de estos datos se calculó, analizó y comparó el comportamiento temporal de los índices en pacientes con hemocultivos positivos y negativos.

Resultados: Resultados: Las plaquetas, los índices PLCR y RPR mostraron tener diferencias estadísticamente significativas entre hemocultivos positivos y negativos, pudiendo tener implicancias diagnósticas y terapéuticas en la práctica clínica del paciente quemado.

Palabras clave: Quemados, bacteriemia, marcadores inflamatorios, índice neutrófilos-linfocitos, índice plaquetas-linfocitos, índice ancho de distribución eritrocitaria-plaquetas.

Abstract: *Sepsis in the burn patient establishes a challenge for the health staff due to the difficulties that arise to make the diagnostic in this population. These complications are consequence of the similarity and overlap of signs and symptoms of the infection and the characteristic hyper-metabolic state that these patients present.*

Objectives: This study shows the temporal behavior of the different biomarkers from blood count of 107 patients with or without bacteraemia. These biomarkers correspond to neutrophil-lymphocytes ratio (NLCR), platelets-lymphocytes ratio (PLCR), red blood cell distribution width-platelet (RPR).

Methods: A retrospective observational study was carried out on burned patients who were admitted to CENAQUE. The data was extracted from an anonymized electronic database. The results of the daily blood count were analyzed from the 120 prior hours to the 120 hours after blood culture result. From these data, the temporal behavior of the biomarkers in patients with positive and negative blood culture was calculated, analyzed and compared.

Results: Platelets, PLCR and RPR indexes appeared to have statistically significant differences between positive and negative blood cultures, which may have diagnostic and therapeutic implications in the clinical practice of the burned patient.

Keywords: Burns, Bacteriemia, Inflammatory markers, Neutrophil-lymphocyte ratio, Platelet-lymphocyte ratio, RDW-platelet.

Introducción

El Centro Nacional de Quemados fue creado en 1994, surge por un convenio bi institucional entre Facultad de Medicina y el Ministerio de Salud Pública, es un Instituto de Medicina Altamente Especializada público, de referencia nacional, y el único cuyo objeto de atención son los pacientes con quemaduras graves que ponen en riesgo su vida. (1)

Cuando se produce una quemadura, definida como “lesión en la piel u otro tejido orgánico causada principalmente por calor, energía radiactiva de varios orígenes, electricidad, fricción o contacto por productos químicos”, se pierde la integridad de la piel, órgano responsable de asegurar la protección contra microorganismos del medio externo, provocando la destrucción de tejido local. Esto no solo facilita el ingreso de microorganismos a la lesión y su proliferación en los tejidos necróticos resultantes de la quemadura, sino que es capaz de producir alteraciones a nivel sistémico. (2)

En una primera etapa, la injuria inhalatoria y el shock por quemadura corresponden a las principales causas de mortalidad a corto plazo (3). Luego, el mayor desafío para la sobrevivida es la infección, siendo la sepsis la causa más frecuente de muerte en los pacientes que sobreviven a la fase inicial de resucitación luego de la injuria térmica. (4–7)

La puerta de entrada de patógenos en estos pacientes pueden ser las lesiones en piel, procedimientos invasivos y/o catéteres, entre otros. Estos patógenos pueden determinar el

desarrollo de bacteriemia. Esta se define como una invasión de bacterias en la sangre, como consecuencia del daño de las barreras tanto externas (piel) como internas (tracto respiratorio y digestivo) del paciente. (8,9)

La bacteriemia es uno de los criterios utilizados en el diagnóstico de sepsis. El Gold Estándar para su identificación continúa siendo el hemocultivo. (8)

En esta población la dificultad en predecir el desarrollo de sepsis, radica en la similitud y superposición de síntomas de la infección y el propio estado hipermetabólico característico que estos pacientes presentan. Luego de la injuria térmica, se produce una regulación sistémica de las actividades inmunológicas. Esta desviación se caracteriza por una reducción en el número de subpoblaciones de linfocitos, reducción de la actividad fagocitaria y de destrucción bacteriana de los macrófagos y neutrófilos, y una disminución de los niveles de opsoninas, inmunoglobulinas inhibitoras de proteasas y factores quimiotácticos. (5,10–12)

La función inmune alterada y la presencia de tejidos devitalizados en el área de quemadura colocan a estos pacientes en un riesgo considerable de infección local y sepsis. (5)

Se define biomarcador como una característica biológica medible, con precisión y reproducible, utilizada como un indicador de un proceso fisiológico, patológico o de la actividad farmacológica. (13)

En la práctica clínica, los biomarcadores se utilizan con el propósito de diagnosticar, pronosticar la evolución de pacientes o definir un tratamiento adecuado, así como evaluar su eficacia y toxicidad (14,15). Los biomarcadores permiten determinar el diagnóstico de procesos infecciosos, pudiendo identificar pacientes de alto riesgo y en la evolución permiten el seguimiento de la enfermedad reflejando los resultados del tratamiento. (15,16)

La importancia de los índices pronósticos en el paciente quemado, radica, no solo en predecir la evolución de un paciente individual, sino en la distribución de pacientes en grupos según su severidad, con un propósito terapéutico y de investigación. La medición cuantitativa de un grupo de pacientes enfermos, utilizando estos índices, es de gran importancia para el centro de quemados en la toma de decisiones terapéuticas, evaluando nuevos tratamientos, calidad de atención al paciente y estimando el costo de sus servicios. Cuanto más preciso sea un índice, mayor utilidad tendrá para este último propósito. (17,18)

La relación entre el recuento neutrófilos/linfocitos (NLCR) del hemograma es considerado como un marcador del status inflamatorio sistémico. El NLCR ha sido aceptado en

numerosos estudios como un predictor de bacteriemia, teniendo este, mayor sensibilidad que otros marcadores infecciosos convencionales como leucocitosis, proteína C reactiva y neutrófilos (19,20). En condiciones de sepsis, este marcador demostró su efectividad, así como sus beneficios en términos de rapidez y accesibilidad en todos los niveles de atención el sistema de salud. (21–24)

El índice plaquetas-linfocitos (PLCR), es un análisis fácil de realizar que está asociado a mal pronóstico cuando está elevado en pacientes oncológicos. (25)

Otra gran cantidad de estudios han evaluado la asociación entre ancho de distribución eritrocitaria (ADE) y tasas de mortalidad u otras complicaciones en varias enfermedades, tales como falla cardíaca, trauma y sepsis. Mientras tanto, las plaquetas disminuyen considerablemente en la primera semana de la quemadura grave, haciendo de la trombocitopenia un factor pronóstico en el gran quemado.

Conjuntamente el RPR es utilizado para predecir fibrosis y cirrosis en pacientes con hepatitis B crónica. Otros estudios han indicado que este índice es un marcador inflamatorio pronóstico en pacientes con pancreatitis aguda e infarto de miocardio con elevación del segmento ST. (26,27)

El perfil evolutivo de estos parámetros podría ser de utilidad para detectar precozmente aquellos pacientes con bacteriemia, previo a la positivización de los hemocultivos, posibilitando el tratamiento antimicrobiano precoz ya que se ha demostrado que el mismo mejora el pronóstico del paciente quemado con sepsis (15). Debe tenerse en cuenta que la sepsis constituye un alto riesgo en el paciente quemado, debido a que incrementa la producción de mediadores inflamatorios y citoquinas, provocando una interacción que predispone al desarrollo de falla orgánica múltiple (17,18).

Con el objetivo de facilitar el diagnóstico de sepsis, en el año 2007 la American Burn Association definió los criterios de sepsis en el paciente quemado. (28) Estos incluyen:

- Infección patológica confirmada en un cultivo (herida, sangre, orina)
- Identificar contaminación procedente del tejido biopsiado (es decir >10⁵ bacterias en la herida biopsiada o presencia de invasión microbiana).
- Mejoría clínica atribuible a la administración antimicrobiana.

Y al menos tres de los siguientes parámetros del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS):

- Temperatura >39 °C o <36,5 °C
- Taquicardia progresiva >90 latidos por minuto

- Taquipnea progresiva >30 respiraciones por minuto
- Hipotensión refractaria, presión sanguínea sistólica <90 mmHg o descenso >40 mmHg o presión arterial media <70 mmHg
- Leucocitosis >12.000 o Leucopenia <4.000
- Trombocitopenia <100.000 μ l
- Glicemia >110 mg/dl en ausencia de diabetes mellitus preexistente
- Incapacidad para tolerar la nutrición enteral durante al menos 24 horas debido a: distensión abdominal, incremento del volumen residual y diarrea incontrolable >2500 ml/día.

La búsqueda de estrategias o marcadores que permitan realizar con mayor sensibilidad y especificidad el diagnóstico de infección se ha convertido en una necesidad, pudiendo evitarse tratamientos innecesarios, lo cual está asociado a mayores gastos, efectos adversos y desarrollo de resistencia.

Si bien el diagnóstico de infección en los pacientes quemados supone un gran desafío, la capacidad de parámetros inflamatorios derivados del hemograma (estudio accesible y de bajo costo, ampliamente utilizado en la práctica clínica habitual) para detectar precozmente la presencia de bacteriemia no ha sido estudiada en pacientes quemados. Su empleo podría implicar beneficios para el manejo clínico de este grupo de pacientes, en particular en lo referente a la utilización de antimicrobianos.

Objetivos de la investigación

Objetivo general:

- Analizar parámetros básicos obtenidos a partir del hemograma e índices derivados en pacientes quemados con y sin bacteriemia.

Objetivos específicos:

- Determinar el perfil evolutivo de parámetros básicos del hemograma (leucocitos, neutrófilos, plaquetas, VPM, ADE) en pacientes quemados con bacteriemia y sin bacteriemia.
- Determinar el perfil evolutivo de los índices NLCR, PLCR y RPR en pacientes quemados con bacteriemia y sin bacteriemia.
- Definir la capacidad de estos índices para predecir el desarrollo de bacteriemia.

Metodología

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en pacientes quemados que fueron ingresados en el CENAQUE entre el 1° de enero de 2017 y el 30 de abril de 2019. El estudio fue analizado y aprobado por el Comité de ética del Hospital de Clínicas.

Los investigadores accedieron a una base de datos electrónica desde la cual se seleccionaron pacientes que tenían hemocultivo realizado. Se excluyeron aquellos pacientes con dermatopatías, hemato-oncológicos, o aquellos únicamente con injuria inhalatoria. Se consideraron bacteriemias aquellos hemocultivos positivos a microorganismos no causantes de contaminación, excluyéndose en este grupo estafilococos coagulasa negativos.

Se tomaron en cuenta variables generales como son el sexo, edad, superficie corporal quemada (SCTQ), presencia de injuria inhalatoria (QVA), requerimiento de ventilación mecánica (ARM) e índice de gravedad de quemadura (ABSI), esta última variable es calculada con puntajes atribuidos dependiendo del sexo, edad, injuria inhalatoria, el área corporal total quemada y su profundidad y es utilizada en la práctica clínica como predictor de mortalidad luego de una quemadura. (29)

Se extrajeron resultados del hemograma diario desde las 120 hs previas a las 120 hs posteriores al resultado del hemocultivo. A partir de estos datos se calculó y analizó el comportamiento temporal de los índices neutrófilos-linfocitos, plaquetas-linfocitos, ADE-plaquetas, así como del resto de los biomarcadores obtenidos en el hemograma.

Análisis estadístico.

Las variables cualitativas se informaron como número absoluto y porcentaje. Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desvío estándar (DE) o como mediana y rango intercuartílico [RIQ] según corresponda.

Las variables cuantitativas no tuvieron en su totalidad, distribución normal, por lo cual para contrastarlas se utilizaron test no paramétricos (Mann Whitney). Las variables cualitativas se contrastaron mediante test de Chi-cuadrado.

Se trabajó con una confianza estadística de 95% para un error alfa de 5% ($P < 0.05$).

Los índices se estudiaron en su valor absoluto y en su relación con el tiempo cero (día de realizado el hemocultivo). La relación con el tiempo cero se realizó de la siguiente forma:

$$\frac{\text{Indice día } x - \text{indice } t_0}{\text{indice } t_0} \times 100$$

Los datos obtenidos a partir de los hemogramas se adjuntaron en una planilla electrónica para su análisis. El procesamiento estadístico se realizó utilizando el programa SPSS.

Resultados

Se analizaron un total de 107 pacientes, con una mediana de edad de 48 [32-64] años, de los cuales 70,1% pertenecen al sexo masculino. De acuerdo al resultado del hemocultivo se clasificó a los pacientes en dos grupos: pacientes con hemocultivo positivo (21 casos) y pacientes con hemocultivo negativo (86 casos).

No se encontraron diferencias entre ambos grupos en referencia a: sexo, edad, necesidad de asistencia respiratoria mecánica (ARM), días de ARM, índice de gravedad de quemadura (ABSI), superficie corporal total quemada (SCTQ), superficie corporal total quemada profunda (SCTQ PROFUNDA), quemadura de vía aérea (QVA), estaba en la unidad de cuidados intensivos (UCI), y desenlace (sobrevive, fallece) (tabla 1).

| | TOTAL n: 107 | HC POSITIVO n: 21 | HC NEGATIVO n: 86 | VALOR P |
|---------------------|-----------------|----------------------|----------------------|---------|
| EDAD | 48 [32-64] | 60 [38-76] | 47,5 [31-62,25] | 0,528 |
| DIAS ARM | 11 [5-23,75] | 17 [6,5-29] | 8 [5-23] | 0,177 |
| DIAS DE UCI | 22 [13-39,5] | 22 [10,75-43,5] | 22 [13,25-35,75] | 0,804 |
| ABSI | 6 [5,75 – 8] | 7,5 [6,25-9,5] | 6 [5-8] | 0,522 |
| SCTQ | 19 [8-27] | 23 [11,5-43] | 16,5 [8-25] | 0,109 |
| SCTQ PROFUNDA | 5 [0-19] | 10 [0-23] | 5 [0-16,25] | 0,225 |
| SEXO (MASC) | 75 (70,1 %) | 13 (61,9%) | 62 (72,1%) | 0,361 |
| ARM (SI) | 77 (74 %) | 17 (85%) | 60 (71,4 %) | 0,213 |
| DESENLACE (VIVE) | 77 (74 %) | 12 (60 %) | 65 (77,4) | 0,111 |
| QVA (SI) | 34 (32,7 %) | 6 (30%) | 28 (33,3%) | 0,775 |

De las variables básicas del hemograma en sus valores crudos resultaron significativos el ADE, a partir de 24 hs previas de realizar el hemocultivo. (Fig. 1)

En cuanto a las plaquetas, hay una tendencia a su descenso en pacientes con bacteriemia a partir del día 0, sin embargo, resultó significativo en el cuarto día de realizado el hemocultivo. (Fig. 2)

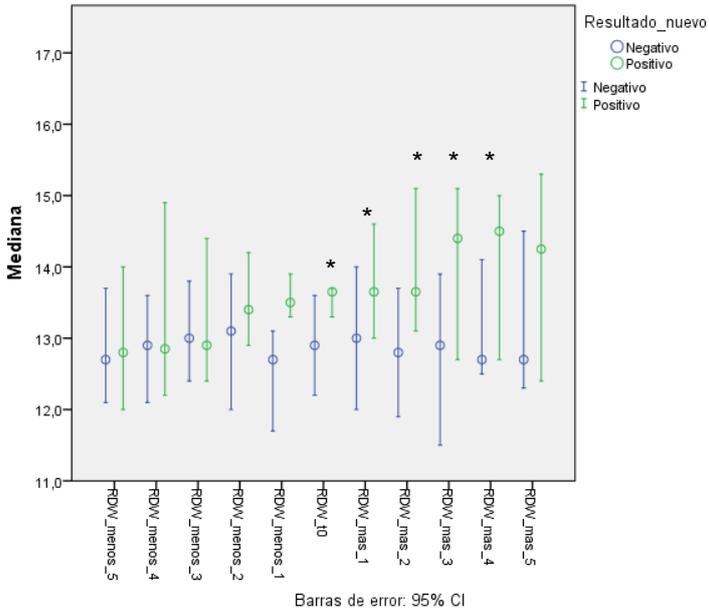


Figura 1- RDW valor absoluto. Valores significativos referenciados con *

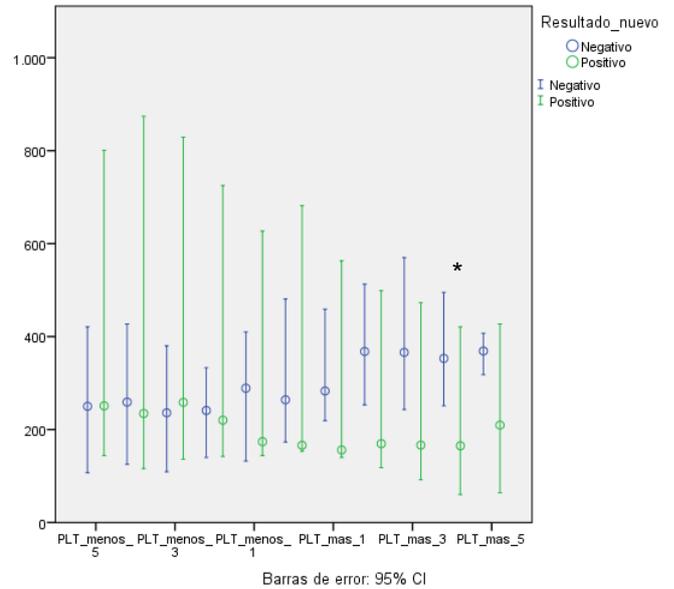


Figura 2- Plaquetas valor absoluto. Valor significativo referenciado con *

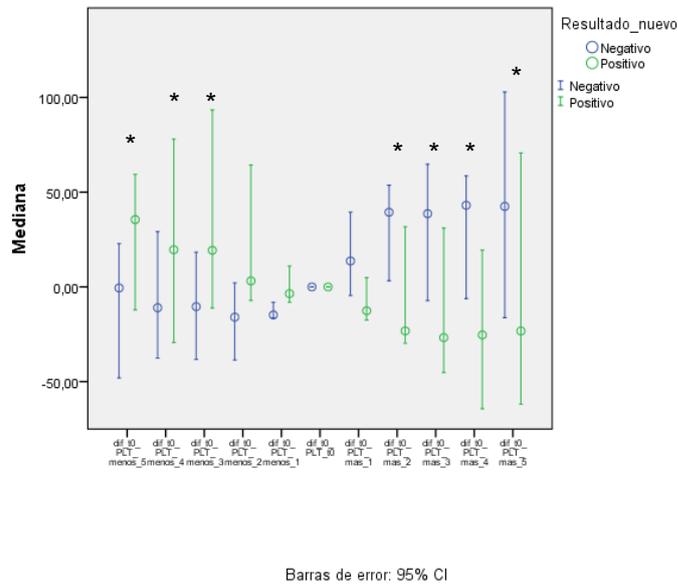
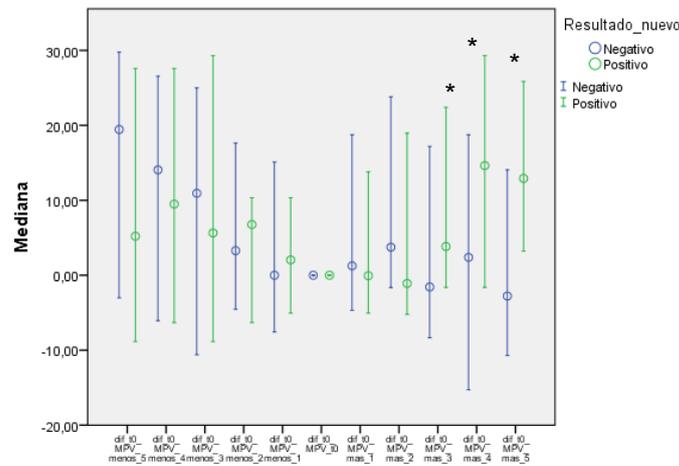


Figura 3- Plaquetas: diferencia con tiempo 0. Valores significativos referenciados con *

Al analizar la diferencia de este marcador con el día 0, se destacó que previo a la realización del hemocultivo los pacientes con bacteriemia tenían un recuento de plaquetas mayor a los hemocultivos negativos; luego del diagnóstico estos valores son menores. (fig.3)

Se observó una tendencia de valores mayores de VPM en pacientes con hemocultivos positivos a partir del tercer día (fig.4).



Barras de error: 95% CI

Figura 4- Volumen plaquetario medio: diferencia con tiempo 0. Valores significativos referenciados con *

En los pacientes con hemocultivo positivo en la totalidad de los días analizados, se vió como el ADE superó en gran medida a los pacientes control (hemocultivo negativo), aunque estos resultados no fueron significativos.

Los índices analizados tanto en sus valores crudos como diferencia fueron los que mostraron mejores resultados.

El índice crudo NLCR mostró mayores valores en pacientes con hemocultivo positivo con resultados significativos en el día 0 y 1 (fig. 5), lo mismo se vio en el índice RPR pero fue significativo al cuarto día del hemocultivo. (fig. 6)

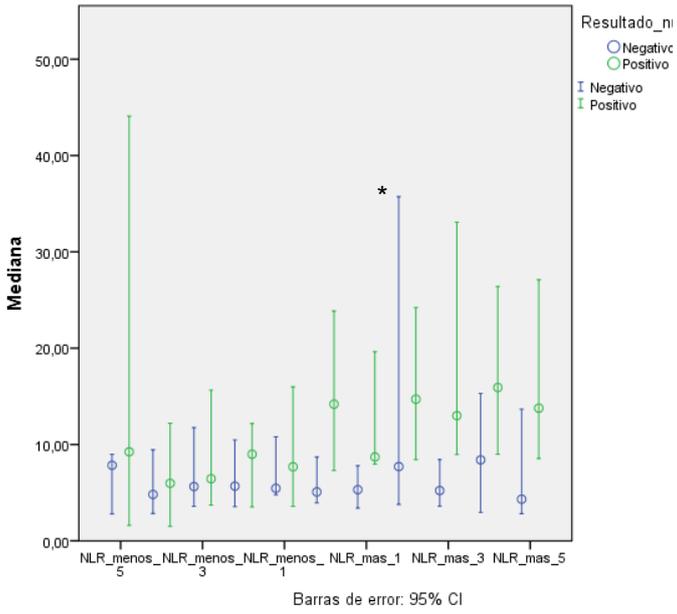


Figure 5- Índice neutrófilos/linfocitos, valor absoluto. Valor significativo referenciado con *

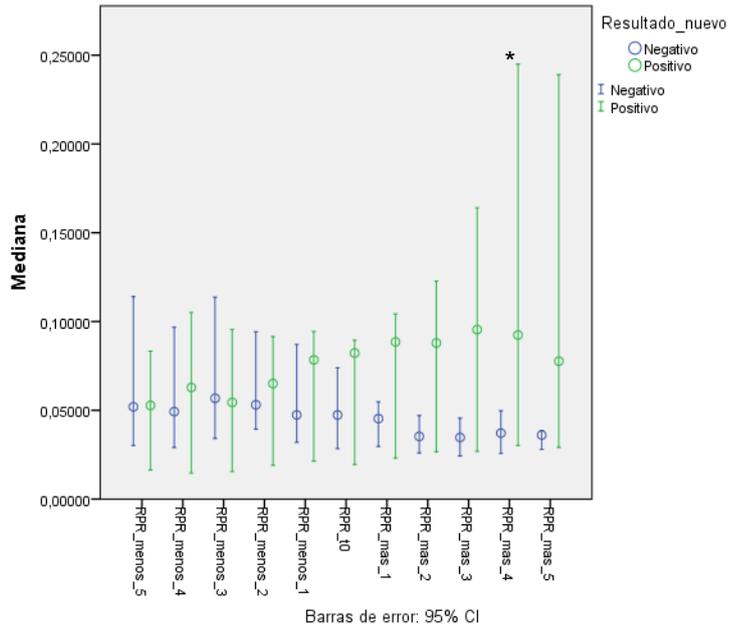


Figure 6- Índice ancho de distribución eritrocitaria/ plaquetas, valor absoluto. Valor significativo referenciado con *

Es de destacar que los resultados de la diferencia índice RPR fue significativo 24 hs previas al hemocultivo. (fig.7)

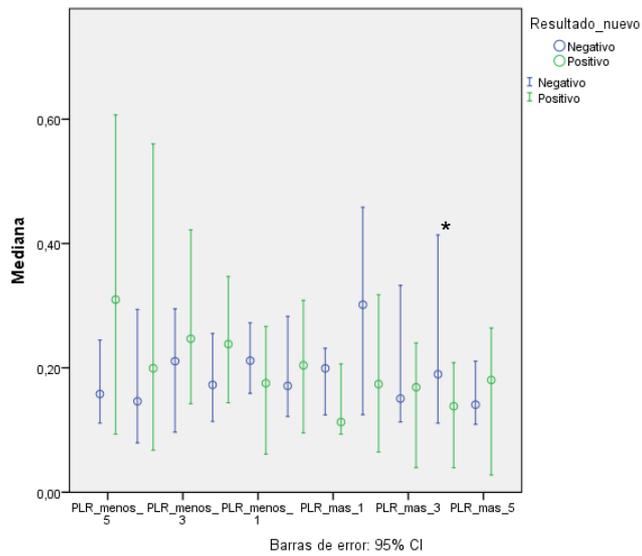
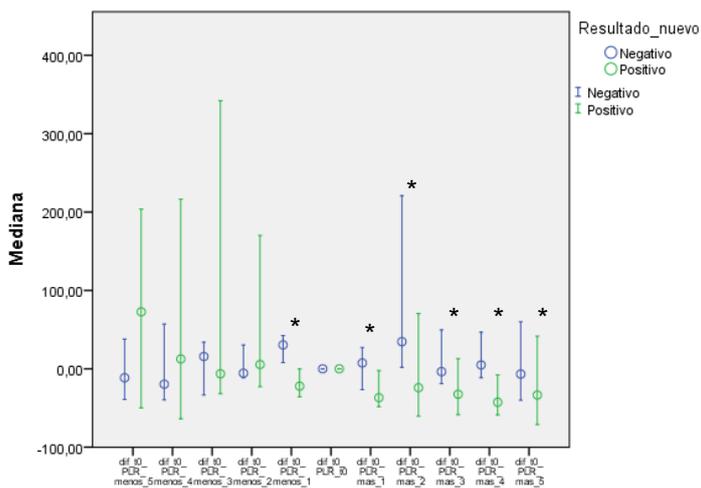


Figure 7- índice plaquetas/linfocitos, valor absoluto. Valor significativo referenciados con *

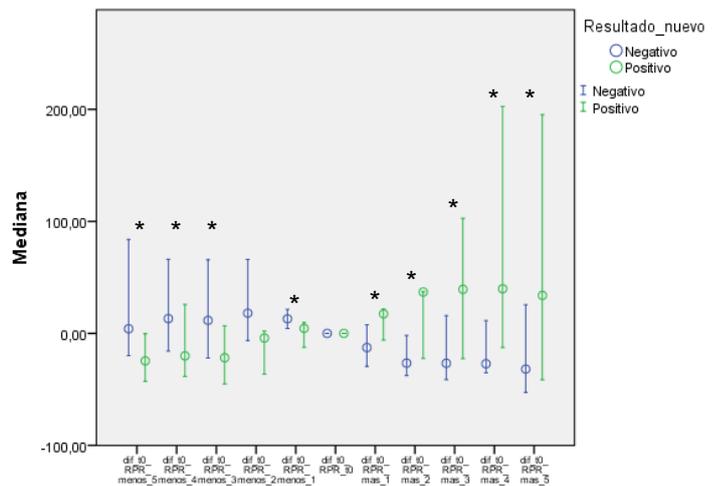
En pacientes con bacteriemia, se observaron valores estadísticamente significativos de diferencia índice PLCR siendo menores en la totalidad de los días analizados. (fig.8)

El índice diferencia RPR mostró el mismo patrón que en su valor en crudo, siendo este significativo en la totalidad de los resultados excluyendo el día menos 2 (fig.9).



Barras de error: 95% CI

Figure 8- Índice plaquetas/linfocitos, diferencia con tiempo 0. Valores significativos referenciados con *



Barras de error: 95% CI

Figure 9- Índice ancho de distribución eritrocitaria/plaquetas, diferencia con tiempo 0. Valores significativos referenciados con *

Discusión:

Si bien existen estudios realizados en pacientes con bacteriemia, estos se llevan a cabo en poblaciones distintas a la nuestra, la que se enfoca en pacientes quemados.

En cuanto a los parámetros básicos del hemograma, el ADE en otras poblaciones se asocia a mayor mortalidad.(26) En nuestra población objetivo, el mismo arrojó resultados significativos para los que tenían hemocultivo positivos. En base a este resultado y dado que su valor aumenta previa a instalada la bacteriemia podemos plantear la posibilidad de ser un buen predictor de la misma.

Las plaquetas son un biomarcador que aumenta en los procesos inflamatorios, se conoce que su valor disminuye considerablemente en la primera semana de la quemadura grave (30), en este trabajo se observó que previo a la bacteriemia el valor de estos ascendía y luego de la misma comienza a disminuir, a partir de esto podemos plantear la hipótesis de que su valor aumenta en el periodo inflamatorio y disminuye cuando se instala la bacteriemia.

El índice PLCR se asoció en otros estudios a mal pronóstico cuando se encuentra elevado (25), sin embargo este no fue analizado en pacientes quemados o con bacteriemia, en donde podría ser un predictor de la misma con un comportamiento temporal diferente al estudiado previamente, observándose su descenso a partir del hemocultivo positivo, resultando significativo únicamente el día +4.

En cuanto a la relación de este índice con el t0, se vio que en pacientes cursando bacteriemia su resultado presenta valores significativos luego de la realización del hemocultivo, dando estos resultados inferiores a aquellos pacientes sin bacteriemia

Otro posible predictor puede ser la diferencia del índice RPR al día de realizado el hemocultivo ya que se observa un aumento a partir del mismo

El índice NLCR en estudios previos demostró ser un marcador de status inflamatorio sistémico. Este ha sido aceptado en numerosos estudios como un predictor de bacteriemia, teniendo este, mayor sensibilidad que otros marcadores infecciosos. (19,20)

En un meta-análisis publicado en China en el año 2018, se incluyeron 8 de 1086 artículos estudiados para investigar la predicción de bacteriemia con el NLCR. Se llegó a la conclusión que este índice como único biomarcador no es adecuado, sino que la combinación de distintos marcadores mejorará la predicción de bacteriemia. (24)

En nuestro estudio este índice no demostró ser el más eficaz para predecir bacteriemia.

Algunas limitantes se presentaron durante la investigación. Por tratarse de un estudio retrospectivo, no se pudo acceder a la totalidad de los datos, a esta limitación se le suma el hecho de que al ser esta investigación dirigida a una población específica, el número de pacientes no fue muy grande.

Un problema en el paciente quemado, incluso con hemocultivo positivo, es reconocer cuando determinado microorganismo es contaminante y cuando es generador de bacteriemia. Una de las utilidades que se buscaron, es si estos parámetros nos permiten diferenciar dentro de esos hemocultivos cuáles están generando bacteriemia y cuáles no. Esto podría estar vinculado a un error en la técnica de extracción de la muestra, generando la duda de si tratar o no por la

posibilidad que sea una contaminación y no una bacteriemia real. Se podría realizar a futuro un estudio específico que abarque a esta población y avanzar en la veracidad de estos resultados.

Conclusiones:

De todos los índices estudiados, los que podrían resultar de utilidad en la práctica clínica para predecir bacteriemia, son PLCR y RPR. Mostrando diferentes valores previo y posterior a la realización del hemocultivo en pacientes con resultado positivo y negativo.

En el caso del PLCR, se encontraron valores inferiores luego de realizado el hemocultivo en los pacientes con resultado positivo. El RPR aumenta sus valores luego del tiempo cero en pacientes con bacteriemia.

Las plaquetas son el marcador que ambos índices comparten y este presenta un comportamiento inverso entre pacientes con y sin bacteriemia. Se observó en el grupo de pacientes con hemocultivo positivo un aumento de los valores de plaquetas previo a la realización del mismo, luego del hemocultivo estos valores muestran un marcado descenso. En cambio, el grupo de pacientes con hemocultivo negativo se observa un descenso en los valores de plaquetas previo a la realización del mismo y un aumento gradual en los días posteriores al hemocultivo. En conclusión, los parámetros básicos del hemograma pueden ser útiles para ayudar a decidir el inicio y finalización de antibióticos en pacientes quemados con sospecha de bacteriemia, previo al resultado del hemocultivo.

Bibliografía:

1. Centro Nacional de Quemados [Internet]. p. CENAQUE. Available from: <https://www.cenaque.org.uy/index.html>
2. Gldođan CE. Clinical Infection in Burn Patients and the Consequences. *Turkish J Trauma Emerg Surg.* 2017;23(6):2–7.
3. Orban C, Tomescu D. The importance of early diagnosis of sepsis in severe burned patients: outcomes of 100 patients. *Chirurgia (Bucur)* [Internet]. 2013;108(3):385–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23790789>
4. Church D, Elsayed S, Reid O, Winston B, Lindsay R. Burn Wound Infections. 2006;19(2):403–34.
5. Lovesio C. QUEMADURAS GRAVES. 2006;(2001).
6. Z S. Prevention of multiple organ dysfunction syndrome in patients with extensive deep burns. *Chin J Traumatol.* 2002;
7. Macedo JLS De, Rosa SC. Sepsis in burned patients Sepse em pacientes queimados. 2003;36(6):647–52.
8. Vostrugina K, Gudaviciene D, Vitkauskiene A. Bacteremias in patients with severe burn trauma. *Medicina (Kaunas).* 2006;42(7):576–9.
9. Miguel Cisneros-Herreros J, Cobo-Reinoso J, Pujol-Rojo M, Rodríguez-Baño J, Salavert-Llet M. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Guías de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;25(2):111–30.
10. Nielson CB, Duethman NC, Howard JM, Moncure M, Wood JG. Burns: Pathophysiology of Systemic Complications and Current Management. *J Burn Care Res.* 2017;38(1):e469–81.
11. O. NL, J. C-D, L.K. B, W.B. N, D.N. H. Predicting and managing sepsis in burn patients: Current perspectives. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2017;13:1107–17. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L618046835%0Ahttp://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S119938>
12. Osuka A, Ishihara T, Shimizu K, Shintani A. ScienceDirect Natural kinetics of blood cells following major burn : Impact of early decreases in white blood cells and platelets as prognostic markers of mortality. *Burns* [Internet]. 2019;1–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2019.07.014>
13. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF, Oates JA, Peck CC, Schooley RT SB. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions

- and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89–95.
14. Ruiz-rodriguez M. Sepsis : A Review of Advances in Management. 2017;2393–411.
 15. Lin TC, Wu RX, Chiu CC, Yang YS, Lee Y, Lin JC, et al. The clinical and microbiological characteristics of infections in burn patients from the Formosa Fun Coast Dust Explosion. *J Microbiol Immunol Infect* [Internet]. 2018;51(2):267–77. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2016.08.019>
 16. Dupuy A, Philippart F, Péan Y, Lasocki S, Charles P. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy : an expert panel review : I – currently available biomarkers for clinical use in acute infections. 2013;1–8.
 17. Stavropoulou V., Daskalakis J. Ioannovich J. A NEW PROGNOSTIC BURN INDEX. *Ann Medit Burn Club* [Internet]. 1993;VI(n. 2). Available from: http://www.medbc.com/annals/review/vol_6/num_2/text/vol6n2p76.htm
 18. Brusselaers N, Monstrey S, Snoeij T, Vandijck D, Lizy C, Hoste E, et al. Morbidity and mortality of bloodstream infections in patients with severe burn injury. *Am J Crit Care.* 2010;19(6):81–8.
 19. Vallejo C, Londoño HF, Vargas Zabala D, Solano AF, Tavera K, Maya L. Relación neutrófilos-linfocitos en bacteriemia en pacientes adultos que ingresan al Servicio de Urgencias. *Reper Med y Cirugía.* 2017;26(3):138–43.
 20. Hospital SC, Early NJ, Rintala E, Central S. Early identification of bacteremia by biochemical markers of systemic inflammation. 2001;523–30.
 21. Ljungström L, Pernestig AK, Jacobsson G, Andersson R, Usener B, Tilevik D. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One.* 2017;12(7):1–17.
 22. C.P.C. de J, P.T.L. van W, R.B. M, J. de J-L, T. van der P, de Jager CPC, et al. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care* [Internet]. 2010;14(5):R192. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med6&NEWS=N&AN=21034463%0Ahttp://ccforum.com/content/14/5/R192%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=51131879>
 23. Loonen AJM, De Jager CPC, Tossierams J, Kusters R, Hilbink M, Wever PC, et al. Biomarkers and molecular analysis to improve bloodstream infection diagnostics in an emergency care unit. *PLoS One.* 2014;9(1):1–7.
 24. Jiang J, Liu R, Yu X, Yang R, Xu H, Mao Z, et al. The neutrophil-lymphocyte count ratio as a diagnostic marker for bacteraemia: A systematic review and meta-analysis. *Am J*

- Emerg Med [Internet]. 2018;(xxxx). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.10.057>
25. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, et al. Platelet-to-Lymphocyte Ratio : A Novel Marker for Critical Limb Ischemia in Peripheral Arterial Occlusive Disease Patients. 2013;8(7):1–5.
 26. Qiu L, Chen C, Li S, Wang C, Guo F, Peszel A, et al. Prognostic values of red blood cell distribution width , platelet count , and red cell distribution width-to- platelet ratio for severe burn injury. Sci Rep [Internet]. 2017;(March):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-13151-3>
 27. Zhang H, Yu P, Zhong S, Ge T, Peng S, Guo X, et al. Telocytes in pancreas of the Chinese giant salamander (*Andrias davidianus*). J Cell Mol Med. 2016;20(11):2215–9.
 28. Hogan BK, Wolf SE, Hospenthal DR, Avignon LCD, Chung KK, Yun HC, et al. Correlation of American Burn Association Sepsis Criteria With the Presence of Bacteremia in Burned Patients Admitted to the Intensive Care Unit. 2012;371–8.
 29. Lin K, Chu C, Lin Y, Chiao H, Pu T, Tsai Y, et al. ScienceDirect The abbreviated burn severity index as a predictor of acute respiratory distress syndrome in young individuals with severe flammable starch-based powder burn. Burns [Internet]. 2018;8–13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2018.01.006>
 30. Djordjevic D, Rondovic G, Surbatovic M, Stanojevic I, Udovicic I, Andjelic T, 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 Bacte. Mediators Inflamm. 2018;2018:1–15.