

Índice neutrófilo-linfocito como predictor de mortalidad en pacientes con fascitis necrotizante

Aportación original
Vol. 62
Núm. 1

Neutrophil-lymphocyte ratio as predictor of mortality in patients with necrotizing fasciitis

Octavio Ávila-Mercado^{1a}, Víctor Flores-Gamboa^{1b}, José Manuel Reyes-Ruiz^{2c}, Paola Campos-Hernández^{3d}, Gustavo Martínez-Mier^{2e}

Resumen

Introducción: la fascitis necrotizante (FN) puede afectar cualquier tejido blando y piel del cuerpo. Su progresión es rápida y está relacionada con un índice de mortalidad alto. Por lo tanto, la búsqueda de biomarcadores de fácil acceso y bajo costo que puedan predecir el pronóstico de los pacientes con FN es necesaria.

Objetivo: evaluar el papel del índice neutrófilo-linfocito (INL) como un predictor de mortalidad en los pacientes con FN.

Material y métodos: estudio observacional, transversal, retrospectivo y analítico de pacientes admitidos entre abril y octubre del 2020 en un hospital de tercer nivel. Las pruebas estadísticas utilizadas para la comparación de las variables entre los grupos de estudio fueron chi cuadrado, exacta de Fisher, *t* de Student y *U* de Mann-Whitney. Una curva característica operativa del receptor (ROC) fue realizada para determinar la precisión del INL en la predicción de mortalidad en pacientes con FN.

Resultados: un total de 25 pacientes fueron incluidos y estratificados en no sobrevivientes y sobrevivientes. El grupo no sobreviviente tuvo un valor elevado del INL en comparación con los sobrevivientes (15.57 [13.75] frente a 7.91 [4.13]; $p = 0.065$). El INL tuvo un área bajo la curva (AUC) de 0.729 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 0.516-0.886; $p = 0.044$), sensibilidad de 77.78% (40-97.2) y especificidad de 75% (47.6-92.7). El punto de corte óptimo obtenido para el INL fue > 9.21 .

Conclusiones: un valor de INL > 9.21 podría ser un predictor de mortalidad en los pacientes con FN.

Abstract

Background: Necrotizing fasciitis (NF) can affect any soft tissue and skin of the body. Its progression is rapid and it is associated with a high mortality rate. Therefore, the search for easily accessible and low-cost biomarkers that could predict the prognosis of patients with NF is necessary.

Objective: To evaluate the role of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) as a predictor of mortality in patients with NF.

Material and methods: Observational, cross-sectional, retrospective and analytical study of patients admitted between April and October 2020 in a tertiary-care hospital. The statistical tests used for the comparison of variables between the study groups were chi-square, Fisher's exact, Student's *t* and Mann-Whitney *U*. A receiver operating characteristic (ROC) curve was performed to determine the accuracy of NLR in predicting mortality in patients with NF.

Results: A total of 25 patients were included and stratified into non-survivors and survivors. The non-survivor group had an elevated NLR value compared to survivors (15.57 [13.75] vs. 7.91 [4.13]; $p = 0.065$). The NLR had an area under the curve (AUC) of 0.729 (95% confidence interval [95% CI] 0.516-0.886; $p = 0.044$), sensitivity of 77.78% (40-97.2), and specificity of 75% (47.6-92.7). The optimal cut-off point obtained for NLR was > 9.21 .

Conclusions: An NLR value > 9.21 could be a predictor of mortality in patients with NF.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional "Lic. Adolfo Ruiz Cortines", Hospital de Especialidades No. 14, Servicio de Cirugía General. Veracruz, Veracruz, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional "Lic. Adolfo Ruiz Cortines", Hospital de Especialidades No. 14, División de Investigación en Salud. Veracruz, Veracruz, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional "Lic. Adolfo Ruiz Cortines", Hospital de Especialidades No. 14, Coordinación de Donación y Trasplante de Órganos. Veracruz, Veracruz, México

ORCID: 0000-0002-7187-4173^a, 0000-0001-5318-3021^b, 0000-0002-2379-8591^c, 0009-0009-9641-7276^d, 0000-0002-2883-9188^e

Palabras clave
Fascitis Necrotizante
Mortalidad
Índice Neutrófilo-Linfocito

Keywords
Fasciitis, Necrotizing
Mortality
Neutrophil-Lymphocyte Ratio

Fecha de recibido: 23/06/2023

Fecha de aceptado: 25/09/2023

Comunicación con:

José Manuel Reyes Ruiz

 jose.reyesr@imss.gob.mx

 55 2961 1088

Cómo citar este artículo: Ávila-Mercado O, Flores-Gamboa V, Reyes-Ruiz JM, *et al.* Índice neutrófilo-linfocito como predictor de mortalidad en pacientes con fascitis necrotizante. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2024;62(1):e5452. doi: 10.5281/zenodo.10278123

Introducción

La fascitis necrosante (FN) se define como una infección en los tejidos blandos de rápida progresión que afecta a la piel, el tejido celular subcutáneo y las fascias musculares.^{1,2,3} En México, se estima que la FN podría estar asociada a la diabetes mellitus (DM) e infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).³ La identificación y el manejo oportuno de la FN es importante para lograr disminuir la mortalidad.^{3,4} En este sentido, el diagnóstico de la FN es el paso más crítico en el abordaje, ya que es el momento en el que se retrasa el tratamiento oportuno, secundario a su difícil detección.

En una revisión sistemática que incluyó 1463 pacientes, se determinó que los factores frecuentes en la FN fueron el edema, dolor, fiebre o temperatura > 37.5 °C, cultivos de herida positivos a bacterias, hemocultivo, eritema, bulas, necrosis de la piel y crépito.^{5,6} Los signos clínicos son frecuentes pero inespecíficos, por lo que el diagnóstico de la FN se realiza en la exploración quirúrgica o con la observación de la “pus de lavaza” que aparece tras la infección, licuefacción de los tejidos, edema y trombosis, lo cual resulta en un aspecto purulento y grisáceo por encima de las fascias.^{7,8,9} La pérdida de la resistencia de los tejidos y la fácil disección entre los compartimientos usando un objeto romo como el dedo del explorador también ha sido considerado útil en el diagnóstico de la FN. Kazi *et al.* demostraron que la escala de *Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fascitis score (LRINEC) + finger test* tiene utilidad en el diagnóstico de FN, pues obtuvo una sensibilidad del 90% para el *finger test + LRINEC* > 6 .¹⁰ Estos hallazgos sugieren que durante la FN algunas moléculas e iones (hemoglobina, creatinina, glucosa y sodio) y células del sistema inmunitario (los leucocitos) se alteran en respuesta a la inflamación e infección. En este contexto, el índice neutrófilo-linfocito (INL) obtenido del cociente de dividir los neutrófilos y los linfocitos es un biomarcador inflamatorio descrito como un factor predictor en varios estudios clínicos, como en el tromboembolismo venoso después de cirugía de reemplazo total de rodilla,¹¹ en el edema cerebral y empeoramiento temprano después de la terapia en derrame cerebral,¹² en la fibrilación atrial¹³ y en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC);¹⁴ asimismo, es muy estudiado como un factor predictor de mortalidad hospitalaria en fractura de cadera,¹⁵ COVID-19¹⁶, sepsis¹⁷ y cirugía cardiovascular.¹⁷ Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue evaluar el papel del INL como factor de riesgo de mortalidad en los pacientes con FN.

Material y métodos

Diseño de estudio y pacientes

Estudio observacional, transversal, retrospectivo y analítico realizado en un hospital de tercer nivel (Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades No. 14 del Centro Médico Nacional “Lic. Adolfo Ruiz Cortines”) durante marzo de 2020 y octubre de 2022. Un total de 25 pacientes fueron incluidos en este estudio aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital con el número de registro: R-2022-3001-146. Estos pacientes fueron incluidos con base en los siguientes criterios de inclusión: (1) diagnóstico quirúrgico de FN, (2) conteo de neutrófilos y linfocitos, y (3) tratamiento recibido en nuestro hospital.

La *fascitis necrotizante* se definió como una necrosis generalizada que afectaba al menos la epidermis, la dermis, el tejido subcutáneo, la fascia y el músculo. El término de *mortalidad* se definió como el fallecimiento del paciente en los 30 días siguientes a la cirugía.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas fueron expresadas como el número (porcentaje) y las variables cuantitativas se presentaron como la media (\pm desviación estándar o DE) o la mediana (rango intercuartílico). La asociación entre las variables cualitativas fue determinada a través de la prueba de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas fueron comparadas entre los grupos con la prueba *t* de Student cuando tuvieron una distribución normal o paramétrica y *U* de Mann-Whitney cuando la distribución de los datos fue no normal o no paramétrica. Una curva característica operativa del receptor (ROC) fue realizada para determinar la precisión del INL en la predicción de mortalidad en pacientes con FN. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado una diferencia estadísticamente significativa. Los datos fueron analizados con los programas estadísticos SPSS, versión 25, y MedCalc, versión 18.11.

Resultados

Un total de 25 pacientes, que cumplieron con los criterios de inclusión, fueron incluidos en el estudio. Las características de los pacientes y su relación con el estatus de supervivencia son mostradas en el cuadro I.

Cuadro I Características de los pacientes incluidos en el estudio*

Características	No sobrevivientes (n = 7)	Sobrevivientes (n = 18)	p
Sexo femenino	5 (41.7%)	7 (58.3%)	0.202
Falla orgánica	6 (54.5%)	5 (45.5%)	0.021†
Edad (en años)	65 (24)	55.5 (20)	0.326
Tipo de fascitis			
I	4 (33.3%)	8 (66.7%)	0.239
II	0 (0%)	3 (100%)	
III	1 (14.3%)	6 (85.7%)	
IV	2 (66.7%)	1 (33.3%)	
Albúmina, g/dL	2.31 (± 0.51)	2.33 (± 0.46)	0.952
Colesterol, mg/dL	97.56 (± 32.26)	116.69 (± 44.96)	0.274
Neutrófilos, x10 ³ /μL	15.9 (9.96)	9.31 (3.76)	0.037†
Linfocitos, x10 ³ /μL	1.12 (± 0.25)	1.12 (± 0.60)	0.997
INL	15.57 (13.75)	7.91 (4.3)	0.065
CONUT	10 (5%)	8 (5.5)	0.522

*Los datos cualitativos son expresados como el número (%) y los cuantitativos como la media (± desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico)

INL: índice neutrófilo-linfocito; CONUT: escala *Controlling Nutritional Status*

†Un valor de $p < 0.05$ fue considerado como una diferencia estadísticamente significativa

El 52% de los pacientes fueron del sexo masculino. La media de edad, peso, talla e índice de masa corporal (IMC) fue de 54.32 (± 14.12) años, 68.94 (± 20.82) kg, 1.62 (± 0.95) m y 30.56 (± 6.44) kg/m², respectivamente. Los pacientes tuvieron diabetes mellitus (DM) (n = 2), fístula enterocutánea (n = 3), cirrosis hepática (n = 1) y enfermedad renal crónica (n = 3). Las localizaciones de la FN fueron: parietooccipital 1 (4%), miembro pélvico 4 (16%), miembro torácico bilateral 1 (4%), perineal 4 (26%), de pared abdominal 10 (40%), perineal + miembro pélvico 3 (12%) y cuello 2 (8%). El valor de la escala *Controlling Nutritional Status* (CONUT) fue calculado para los pacientes incluidos en este estudio: un paciente presentó un CONUT leve, 11 lo tuvieron moderado y 13 severo. La falla orgánica y los valores de neutrófilos tuvieron una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de estudio (cuadro I).

El INL fue elevado en el grupo de los no sobrevivientes en comparación con los sobrevivientes (15.57 [13.75] frente a 7.91 [4.13]; $p = 0.065$). Aunque el INL no tuvo diferencia estadísticamente significativa, nosotros decidimos evaluar su papel predictor en la mortalidad de los pacientes con fascitis necrotizante. Para determinar el valor predictor del INL, se hizo un análisis de curva ROC (figura 1). El INL tuvo un área bajo la curva (AUC) de 0.729 (IC 95% 0.516-0.886; $p = 0.044$), sensibilidad de 77.78% (40-97.2) y especificidad

de 75% (47.6-92.7). El punto de corte óptimo obtenido para el INL fue > 9.21 .

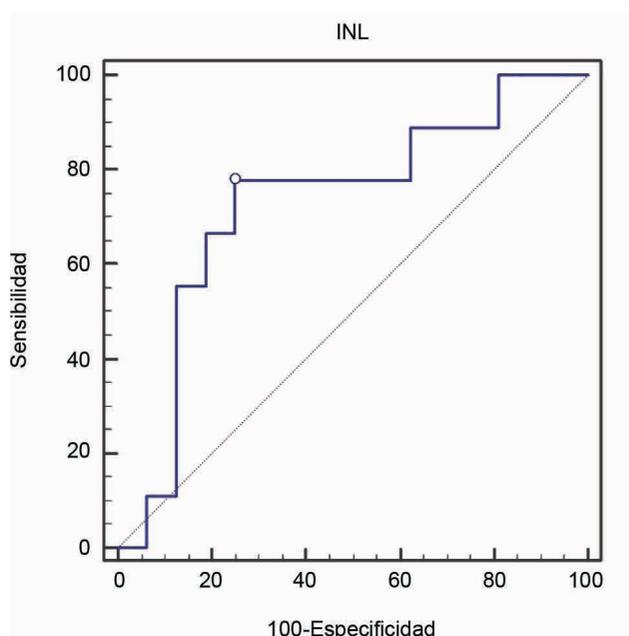
Discusión

En este estudio se evaluó el INL como predictor de mortalidad en la FN. Nuestro análisis reveló que el 28% de los pacientes no sobrevivieron a la FN. Este hallazgo es similar a los estudios realizados por Qurayshi *et al.*, Khamnuan *et al.* y Horn *et al.*, quienes obtuvieron una mortalidad de 23.5, 19.3 y 15%, respectivamente.^{3,4,8}

En este estudio el 54.5% de los pacientes que tuvieron falla orgánica no sobrevivieron en contraste con los sobrevivientes ($p = 0.021$). Además, los niveles de neutrófilos fueron elevados en los pacientes no sobrevivientes en comparación con los sobrevivientes (15.9 [9.96] frente a 9.31 [3.76]; $p = 0.037$). Interesantemente, el valor del INL fue elevado en el grupo de no sobrevivientes en contraste con los sobrevivientes. Aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0.05$), decidimos explorar su valor pronóstico de mortalidad en los pacientes con FN.

El INL tiene un papel importante en el proceso de inflamación y es un biomarcador de obtención sencilla debido a que con base en una biometría hemática de rutina puede ser obtenido. Como mencionamos, ha sido asociado como factor de riesgo de mortalidad hospitalaria en fractura de

Figura 1 Análisis de curva ROC (características operativas del receptor) para determinar la sensibilidad y la especificidad del índice neutrófilo linfocito en la predicción de mortalidad en pacientes con fascitis necrotizante



cadera,¹⁵ COVID-19,¹⁶ sepsis¹⁷ y cirugía cardiovascular.¹⁸ En nuestro análisis el AUC del INL fue 0.729, con un punto de corte > 9.21, sensibilidad de 77.78% y especificidad de 75%. La utilidad del INL como predictor en FN ha sido poco estudiada. Por lo tanto, nuestros resultados obtenidos fueron comparados con otros estudios en los que el INL fue evaluado. Ni *et al.* sugieren que el nivel bajo de INL es un factor de riesgo asociado a la mortalidad hospitalaria en pacientes adultos, independiente de la insuficiencia cardíaca crónica y la gravedad de la enfermedad.¹⁷ En su análisis, el INL tuvo un AUC de 0.62 (IC 95% 0.54-0.71, $p = 0.006$) y un punto de corte de 9.11 con 0.551% de sensibilidad y 0.707 de especificidad.¹⁷ El punto de corte obtenido por Ni *et al.* es similar al obtenido en nuestro estudio. Por otra parte, Yildiz *et al.* también validaron el INL como predictor de mortalidad hospitalaria en pacientes con COVID-19 y obtuvieron un AUC de 0.665 con una sensibilidad de 62%, especificidad de 64% y un punto de corte de 5.94.¹⁶ Wang *et al.* sugirieron que un nivel alto del INL (AUC 0.687; punto de corte: 7.28) es un predictor del resultado clínico postoperatorio en cirugía cardíaca.¹⁸ En otro estudio realizado por Radu *et al.*, en el que fueron incluidos 201 pacientes, el INL fue un predictor independiente de mortalidad hospitalaria en hemorragia intracerebral aguda: con un punto de corte ≥ 6.3 los pacientes tenían 7.37 veces más el riesgo de fallecer a los 30 días.¹⁹ Rich *et al.* determinaron que un INL bajo se asoció de forma independiente con menores probabilidades de respuesta al tratamiento del cáncer hepatocelular y una mortalidad alta en los estadios avanzados.²⁰ Liu *et al.*, Turcato *et al.* y Naess *et al.* también sugieren que el INL es un biomarcador de gravedad en los pacientes con sepsis,²¹ insuficiencia cardíaca aguda²² y septicemia,²³ respectivamente.

En cuanto a la supervivencia por sexo, nuestro estudio reveló una mortalidad relativa alta en el sexo femenino (41.7%, $n = 12$) en comparación con el sexo masculino (15.4%, $n = 13$), $p = 0.202$. Esto podría sugerir una asociación débil entre el sexo y la supervivencia en pacientes con FN. Khamnuan *et al.* demostraron que el género femenino de más de 60 años es parte de factores de riesgo de mortalidad en pacientes con FN, aunque otros estudios reportan que el género no influye en la mortalidad.⁴

Con respecto a la localización de la FN, la frecuencia relativa de mortalidad se presentó en los grupos de FN en miembro pélvico 2 (50%), pared abdominal 3 (70%), miembro pélvico + región perineal 2 (66.7%) sin lograr establecer una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.389$). Khamnuan *et al.* indicaron que el principal sitio de FN en el grupo de mortalidad ($n = 290$) son los miembros inferiores, seguido por los miembros superiores, con 74.5 y 18.3%, respectivamente, lo cual difiere con el resultado de nuestro estudio.⁴

La FN puede ser clasificada en tipo I-IV según la etiología.^{2,8} En nuestro estudio la mortalidad fue mayor en los pacientes con FN tipo IV y menor con el tipo I, similar a los reportes anteriores en los que la mortalidad es asociada a los grupos III y IV.^{24,25}

El factor nutricional es un factor crucial en los pacientes con sepsis, ya que un estado de desnutrición puede ser asociado con altos índices de mortalidad y un tiempo mayor de recuperación.²⁶ En general, los pacientes con FN cuentan con varios factores de riesgo asociados a un pobre estado nutricional. En este estudio se utilizó la escala CONUT, la cual categoriza a los pacientes con riesgo de desnutrición en leve-moderado y severo al utilizar los parámetros de albúmina, linfocitos y colesterol. Nosotros observamos que en los pacientes con desnutrición leve no hubo mortalidad, en contraste con los pacientes que presentaron desnutrición moderada y severa ($p = 0.5157$).

A nivel global, hay escalas predictoras validadas para la FN. Sin embargo, estas escalas presentan diversas limitaciones, entre ellas la complejidad que dificulta su reproducibilidad.^{27,28,29,30,31} Esta situación ha impulsado la necesidad de desarrollar alternativas más accesibles, como el INL, que resulta aplicable incluso en entornos con recursos limitados y que es un predictor con valor significativo en procesos inflamatorios.^{11,12,13,14,15,16,17} Por lo tanto, el estudio de este índice reviste una relevancia médica significativa. Un valor elevado de INL podría indicar la necesidad de llevar a cabo intervenciones más agresivas, tales como cirugía desbridante, uso de antibióticos de amplio espectro o ingreso en unidades de terapia intensiva. Asimismo, las fluctuaciones en el INL durante el tratamiento podrían servir como un marcador útil para evaluar la eficacia de las intervenciones terapéuticas implementadas.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones, como el tamaño relativamente pequeño de la muestra. Este estudio es unicéntrico realizado en un hospital de tercer nivel y atiende a un número reducido de pacientes con FN. La prevalencia de esta en México y Veracruz no está bien documentada, pero en países desarrollados es considerablemente baja: entre 0.4 y 1.0 casos por cada 100,000 personas al año, con una tasa de mortalidad de aproximadamente 40%.^{32,33,34,35,36,37} Por lo tanto, este estudio, incluso con una muestra pequeña, podría proporcionar datos iniciales valiosos que justifiquen investigaciones más extensas, y podría ser un parteaguas para futuras investigaciones que confirmen y expandan nuestros resultados.

Conclusiones

Los resultados aquí obtenidos sugieren que el INL, un

biomarcador de bajo costo obtenido a través de la biometría hemática, podría ser un predictor de la mortalidad hospitalaria en pacientes mexicanos con FN. Estudios futuros con una muestra de tamaño mayor o estudios multicéntricos son requeridos para confirmar estos hallazgos.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Chen LL, Fasolka B, Treacy C. Necrotizing fasciitis: A comprehensive review. *Nursing (Lond)*. 2020;50(9):34-40.
2. Leiblein M, Marzi I, Sander AL, et al. Necrotizing fasciitis: treatment concepts and clinical results. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2018;44(2):279-90.
3. Al-Qurayshi Z, Nichols RL, Killackey MT, et al. Mortality Risk in Necrotizing Fasciitis: National Prevalence, Trend, and Burden. *Surg Infect*. 2020;21(10):840-52.
4. Khamnuan P, Chongruksut W, Jearwattananok K, et al. Necrotizing fasciitis: risk factors of mortality. *Risk Manag Healthc Policy*. 2015;8:1-7.
5. Abu El Hawa AA, Dekker PK, Mishu MD, et al. Early Diagnosis and Surgical Management of Necrotizing Fasciitis of the Lower Extremities: Risk Factors for Mortality and Amputation. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2022;11(5):217-25. doi: 10.1089/wound.2021.0031
6. Kosulnikov CO, Lisnichaya VN, Besedin AM, et al. Diagnosis and management of necrotizing fasciitis in the light of the recent recommendations. *Modern Medical Technology*. 2019;77-84. doi: 10.34287/MMT.2(41).2019.15
7. Hsiao CT, Chang CP, Huang TY, et al. Prospective Validation of the Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis (LRINEC) Score for Necrotizing Fasciitis of the Extremities. *PLoS ONE*. 2020;15(1): e0227748. doi: 10.1371/journal.pone.0227748
8. Horn DL, Shen J, Roberts E, et al. Predictors of mortality, limb loss, and discharge disposition at admission among patients with necrotizing skin and soft tissue infections. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020;89(1):186-91. doi: 10.1097/TA.0000000000002636
9. Koh THB, Tan JHH, Hong CC, et al. Early clinical manifestations of vibrio necrotizing fasciitis. *Singapore Med J*. 2018;59(4):224-7. doi: 10.11622/smedj.2017055
10. Kazi FN, Sharma JV, Ghosh S, et al. Comparison of LRINEC Scoring System with Finger Test and Histopathological Examination for Necrotizing Fasciitis. *Surg J*. 2022;8(1):e1-7.
11. Seo WW, Park MS, Kim SE, et al. Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Venous Thromboembolism after Total Knee Replacement. *J Knee Surg*. 2021;34(2):171-7. doi: 10.1055/s-0039-1694043
12. Ferro D, Matias M, Neto J, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Cerebral Edema and Clinical Worsening Early After Reperfusion Therapy in Stroke. *Stroke*. 2021; 52(3):859-67. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032130
13. Shao Q, Chen K, Rha SW, et al. Usefulness of Neutrophil/Lymphocyte Ratio as a Predictor of Atrial Fibrillation: A Meta-analysis. *Arch Med Res*. 2015; 46(3):199-206. doi: 10.1016/j.arcmed.2015.03.011
14. Ye Z, Ai X, Liao Z, et al. The prognostic values of neutrophil to lymphocyte ratio for outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)*. 2019 ;98(28):e16371. doi: 10.1097/MD.00000000000016371
15. Niessen R, Bihin B, Gourdin M, et al. Prediction of postoperative mortality in elderly patient with hip fractures: a single-centre, retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol*. 2018; 18:183. doi:10.1186/s12871-018-0646-x
16. Yildiz H, Castanares-Zapatero D, Pierman G, et al. Validation of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Cut-off Value Associated with High In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients. *Int J Gen Med*. 2021;14:5111-5117. doi: 10.2147/IJGM.S326666
17. Ni J, Wang H, Li Y, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as a prognostic marker for in-hospital mortality of patients with sepsis: A secondary analysis based on a single-center, retrospective, cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(46):e18029. doi: 10.1097/MD.00000000000018029
18. Wang Q, Li J, Wang X. The neutrophil-lymphocyte ratio is associated with postoperative mortality of cardiac surgery. *J Thorac Dis*. 2021;13(1):67-75. doi: 10.21037/jtd-20-2593
19. Radu RA, Terecoasă EO, Tiu C, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as an Independent Predictor of In-Hospital Mortality in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage. *Medicina (Kaunas)*. 2021;15;57(6):622. doi: 10.3390/medicina57060622
20. Rich NE, Parvathaneni A, Sen A, et al. High Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Delta Neutrophil-Lymphocyte Ratio Are Associated with Increased Mortality in Patients with Hepatocellular Cancer. *Dig Dis Sci*. 2022;67(6):2666-2676. doi: 10.1007/s10620-021-07001-6
21. Liu S, Wang X, She F, et al. Effects of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Combined With Interleukin-6 in Predicting 28-Day Mortality in Patients With Sepsis. *Front Immunol*. 2021 16; 12:639735. doi: 10.3389/fimmu.2021.639735
22. Turcato G, Sanchis-Gomar F, Cervellin G, et al. Evaluation of Neutrophil-lymphocyte and Platelet-lymphocyte Ratios as Predictors of 30-day Mortality in Patients Hospitalized for an Episode of Acute Decompensated Heart Failure. *J Med Biochem*. 2019; 30;38(4):452-60. doi: 10.2478/jomb-2018-0044
23. Naess A, Nilssen SS, Mo R, et al. 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. doi: 10.1007/s15010-016-0972-1
24. Altmayer S, Verma N, Dicks EA, et al. Imaging musculoskeletal soft tissue infections. *Semin Ultrasound CT MR*. 2020;41(1):85-98. doi: 10.1053/j.sult.2019.09.005
25. Rahim GR, Gupta N, Maheshwari P, et al. Monomicrobial *Klebsiella pneumoniae* necrotizing fasciitis: an emerging life-threatening entity. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;25(3):316-23.
26. Karpainen SM, Heljasvaara R, Gullberg D, et al. Toward understanding scarless skin wound healing and pathological scarring. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-787. doi: 10.12688/f1000research.18293.1
27. Niessen R, Bihin B, Gourdin M, et al. Prediction of postoperative mortality in elderly patient with hip fractures: a single-centre, retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol*. 2018; 18:183. doi:10.1186/s12871-018-0646-x

28. Laoe E. Outcome prediction in patients with Fourniers gangrene. *J Urol*. 1995;(154):89-92.
29. Yilmazlar T, Ozturk E, Ozguc H, et al. Fourniers gangrene: an análisis of 80 patients and a novel scoring system. *Tech Coloproctology*. 2010;14(3):217-23,
30. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
31. Gawande AA, Kwaan MR, Regenbogen SE, et al. An Apgar Score for Surgery. *J Am Coll Surg*. 2007;204(2):201-8.
32. Parra C, Pérez E, Patiño R, et al. Actualización en fascitis necrotizante. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2012;13(2):41-8. doi: 10.1016/j.semreu.2011.12.005
33. Niessen R, Bihin B, Gourdin M, et al. Prediction of postoperative mortality in elderly patient with hip fractures: a single-centre, retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol*. 2018;18:183. doi:10.1186/s12871-018-0646-x
34. Centers for Disease Control and Prevention. Group A Streptococcal (GAS) Disease. Atlanta: CDC; March 3, 2013. Disponible en: <https://www.cdc.gov/groupastrep/index.html>
35. Chelson J, Halstensen A, Haga T, et al. Fascitis Necrotizante debida a Streptococos del grupo A en el oeste de Noruega. *Lancet*. 1994;26:153-8.
36. Instituto Nacional de Estadística. Anuario Estadístico de España 2010. 2. Demografía. Madrid: INE; 2010. Disponible en: http://www.ine.es/prodyser/pubweb/anuario10/anu10_02demog.pdf
37. Keung E, Liu X, Nuzhad A, et al. Immuno compromised status in patients with necrotizing softtissue infection. *JAMA Surg*. 2013;148(5):419-26.