

ÍNDICE LINFOCITO PROTEÍNA C REACTIVA EN COVID-19: UNA HERRAMIENTA POCO EXPLORADA

IGNACIO J. GANDINO, MARÍA JOSÉ PADILLA, MATÍAS CARRERAS, VALERIA CABALLERO,
SONIA LÓPEZ GRISKAN, JIMENA CARLOS, YANINA AMETLA, HÉCTOR BORODOWSKI,
JULIETA LADELFA, SANDRA THEMINES, MARÍA CRISTINA BASTA, JOSÉ L. PRESAS

*División Clínica Médica, Hospital General de Agudos Juan A. Fernández,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina*

Resumen **Introducción:** El COVID-19 genera respuestas inflamatorias graves que pueden terminar en la muerte. En pandemia resulta fundamental tener instrumentos de fácil acceso que estimen su evolución. El índice linfocito proteína C reactiva (LPCR) es un marcador pronóstico estudiado en patología oncológica que podría mostrar ventajas en la etapa precoz de la enfermedad por COVID-19. **Objetivo:** estimar los niveles de LPCR < 100 y su riesgo de mortalidad en pacientes internados con COVID-19. **Métodos:** Se incluyeron pacientes con COVID 19 que ingresaron a la sala de internación general desde marzo hasta octubre de 2020. Se realizó un modelo de regresión de Cox para estimar la relación entre el LPCR < 100 y mortalidad. **Resultados:** Se incluyeron 730 pacientes. La edad media de presentación fue 49.9 años (DE 16.8) y 401 (55%) fueron hombres. La mediana de días de internación fue 8 (RIC 6). El modelo de regresión de Cox evidenció asociación entre LPCR <100 y mortalidad (HR 6.2; IC95% 1.6 a 23.5; p 0.008) ajustado por edad, neumonía grave, pases a terapia intensiva, hipertensión arterial, y comorbilidades. **Discusión:** El LPCR <100 en la evaluación inicial de los pacientes que se internan con COVID-19 podría sugerir mayor riesgo de mortalidad.

Palabras clave: COVID-19, índice linfocito proteína C reactiva, mortalidad

Abstract *Lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in COVID-19: an unexplored tool*

Background: COVID-19 develops severe inflammatory responses that can lead to death. It is essential in a pandemic to have accessible instruments to estimate the prognosis of the disease. The lymphocyte-to-C-reactive protein ratio (LCR) is a predictive biomarker studied in oncology, which could have some advantages in COVID-19 patients in the early stages of the disease. Our objective was to estimate the risk of LCR < 100 and mortality in hospitalized patients with COVID-19. **Methods:** hospitalized patients with COVID-19 seen between March to October 2020 were included. The patients were grouped according to LCR < 100 and LCR ≥ 100. A Cox regression model was performed to estimate the association between LCR < 100 and mortality. **Results:** we included 730 patients with COVID-19. The mean age at diagnosis was 49.9 years (SD 16.8) and 401 (55%) were men. Cox regression model showed an association between LCR <100 and mortality (HR 6.2; 95% CI 1.6 to 23.5; p 0.008), adjusting by age, severe pneumonia, intensive care requirements, and comorbidities. **Conclusion:** LPCR <100 in the initial assessment of hospitalized patients with COVID-19 suggests a higher risk of mortality.

Key words: COVID-19, lymphocyte-to-C-reactive protein ratio, mortality

PUNTOS CLAVE

- El índice linfocito proteína C reactiva (LPCR) es un marcador pronóstico, de bajo costo, estudiado en patología oncológica que podría mostrar ventajas en la etapa precoz de la enfermedad por COVID-19. Existe muy poca evidencia del mismo en esta patología. Nuestro objetivo fue estimar si valores < 100 de este índice se relacionan con mortalidad en pacientes internados en sala general por COVID-19.
- Observamos asociación fuerte con el mismo; lo cual aportaría evidencia para considerar la posible aplicabilidad del LPCR en los países de América Latina, y no solamente en la población oriental donde fue principalmente estudiado. Tal vez, en la actualidad también podría tener un lugar como marcador pronóstico en el distrés respiratorio agudo del adulto por otras etiologías.

El número de muertes debidas a enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) aumentó rápidamente desde que se declaró su pandemia en marzo de 2020. A pesar de que han transcurrido más de dos años de esta declaración, esta entidad aún continúa teniendo un impacto muy serio en los distintos sistemas de salud^{1,2}.

Esta enfermedad tiene gran heterogeneidad clínica, con cuadros asintomáticos, leves o graves. Estos últimos producen neumonías graves y síndrome de distrés respiratorio agudo². Los mecanismos de daño pulmonar son consecuencia de una tormenta de citoquinas³ que suelen derivar en linfopenia, ascenso de neutrófilos, y aumento de la proteína C reactiva (PCR)⁴.

El índice linfocito-PCR (LPCR) es el cociente entre el número absoluto de linfocitos y los niveles plasmáticos de PCR. Esta relación ha sido estudiada como predictor de riesgo oncológico, fundamentalmente en postoperatorios de tumores del tubo digestivo^{5,6}. Con la pandemia del COVID-19 surgió la necesidad de identificar parámetros de determinación precoz, de bajo costo y accesibles, para predecir mortalidad y potencial gravedad clínica. Esos biomarcadores contribuirían en la toma de decisiones relacionadas con la terapéutica de estos pacientes. Entre los mismos se han destacado la PCR, la eritrosedimentación (VSG), la ferritina, el dímero D y el índice neutrófilo-linfocito (INL)⁷⁻¹⁰, y existe alguna evidencia sobre el LPCR^{11,12}. Este último parámetro toma la linfopenia secundaria a la tormenta de citocinas y a los efectos linfocíticos virales, y también al aumento de los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva^{3,4,13,14}. Su ventaja con respecto al INL y otros parámetros podría basarse en dos fundamentos. En primer lugar porque es una herramienta que podría usarse en pacientes tratados con corticoides, ya que los linfocitos no se modifican por dichos tratamientos, como sí lo hacen los neutrófilos; y en segundo lugar porque puede ser usado en etapas más tempranas de la enfermedad,

dado que la neutrofilia es un evento más bien tardío en la enfermedad viral¹¹.

El objetivo de nuestro trabajo fue estimar la relación entre los niveles de LPCR < 100 y el riesgo de mortalidad en pacientes internados por COVID-19 en una sala general. En forma secundaria se estudió su asociación con neumonía grave, manifestaciones clínicas y comorbilidades.

Materiales y métodos

Se incluyeron en forma retrospectiva todos los pacientes con diagnóstico de COVID-19 que ingresaron a la sala de internación general de la División Clínica Médica del Hospital Juan Antonio Fernández, desde el 13 de marzo hasta el 2 de octubre de 2020. Se excluyeron los ingresos de otros servicios que no fuera la guardia externa, los menores de 16 años, los que se derivaron a otra institución, los que se dieron a la fuga y los que no tuvieron al ingreso los exámenes de laboratorio necesarios para calcular el LPCR, es decir un hemograma completo y la determinación de PCR cuantitativa. Se registró de las historias clínicas si su desenlace en la internación fue alta hospitalaria u óbito.

La PCR se analizó mediante inmuno-turbidimetría y se expresó en mg/dl. En todos los casos el diagnóstico de COVID-19 se realizó por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR).

Los pacientes se dividieron en dos grupos, con LPCR < 100 y ≥ 100 al ingreso de la internación, teniendo en cuenta los trabajos previos sobre este índice¹¹. Se compararon las características clínicas y la mortalidad entre ambos grupos.

Se definió neumonía grave aquella que se presentó con una frecuencia respiratoria igual o mayor a 30 respiraciones por minuto, o una saturación menor o igual a 92% al aire ambiente, medido por oxímetro de pulso o gases arteriales, con una imagen compatible, por radiografía o por tomografía de tórax¹⁵. El INL se calculó mediante el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos, y se exploró con un punto de corte en 3, también teniendo en cuenta estudios previos^{8,9,16}. La edad se evaluó en forma cuantitativa utilizando un punto de corte en 60 años, valor que consideramos apropiado según su distribución, por no tener una tendencia clara de linealidad.

Las variables continuas se presentan como media y desvío estándar (DE) o mediana con su rango intercuartilo (RIC), dependiendo de su distribución. Las variables categóricas se expresan como número absoluto y porcentajes. Para analizar variables continuas se usó el T-Test o Wilcoxon Rank Sum. Para comparar variables categóricas se utilizó el test de χ^2 o Fisher. Se realizó un modelo de regresión de Cox multivariado para estimar la asociación entre el LPCR < 100 y mortalidad, ajustando por las variables que fueron significativas en el análisis univariado. El modelo se evaluó mediante la prueba de asunción de proporciones, y con la prueba de concordancia de Harrells. Un valor de $p < 0.05$ se consideró significativo. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética de nuestro hospital.

Resultados

En el periodo estudiado se internaron 1052 individuos con COVID-19 en sala general, de los cuales 322 fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión al momento del análisis (Fig. 1). Se incluye-

ron en el estudio 730 pacientes con hisopado nasofaríngeo positivo para COVID 19. La edad media de presentación fue 49.9 años (DE 16.8) y 401 (54.9%) fueron de sexo masculino. El grupo con un LPCR

< 100 tuvo una mayor proporción de óbitos (7.7% vs. 2%; p: 0.001). La Tabla 1 resume las características basales de los pacientes y su distribución de acuerdo con el valor del LPCR.

Fig. 1.- Gráfico que muestra el proceso de selección de la muestra

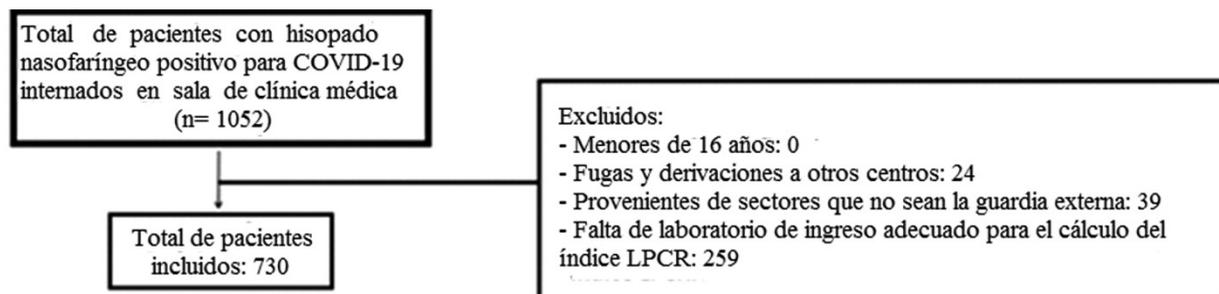


TABLA 1.- Características generales de los pacientes internados con COVID-19 según el LPCR

	Total (730)	Índice LPCR > 100 n = 600 (82.29%)	Índice LPCR < 100 n = 130 (17.8%)	p valor
Sexo masculino, n (%)	401 (54.9)	306 (51)	95 (73.1)	< 0.001
Edad >60 años, n (%)	182 (24.9)	147 (24.5)	35 (26.9)	0.56
Días de internación, mediana (RIC)	8 (6)	8 (6)	9 (6.5)	0.002
Comorbilidades, n (%):				
Tabaquismo	66 (9.1)	57 (9.5)	9 (6.9)	0.35
HTA	169 (23.2)	132 (22)	37 (28.5)	0.12
Inmunosupresión	37 (5.1)	32 (5.3)	5 (3.8)	0.65
Diabetes	112 (15.4)	91 (15.2)	21 (16.2)	0.78
Obesidad	149 (20.4)	122 (20.4)	21 (16.2)	0.91
Enfermedad neurológica	40 (5.5)	34 (5.6)	6 (4.6)	0.63
Enfermedad renal crónica	31 (4.2)	22 (3.7)	9 (6.9)	0.09
Enfermedad respiratoria crónica	47 (6.4)	41 (6.8)	6 (4.6)	0.35
Enfermedad cardíaca	32 (4.4)	27 (4.5)	5 (3.8)	0.99
Enfermedad oncológica	15 (2.1)	9 (1.5)	6 (4.7)	0.02
Manifestaciones clínicas, n (%)				
Fiebre	495 (67.8)	390 (65)	105 (80.8)	< 0.001
Disnea	278 (38.1)	208 (34.7)	70 (53.8)	< 0.001
Odinofagia	167 (22.9)	151 (25.2)	16 (12.3)	0.002
Tos	445 (61)	360 (60.1)	85 (65.4)	0.26
Dolor torácico	89 (12.19)	74 (12.3)	15 (11.5)	0.802
Anosmia/disgeusia	231 (32.1)	204 (34.5)	27 (20.9)	0.003
Malestar general	259 (35.5)	223 (37.2)	36 (27.7)	0.041
Mialgias/artralgias	247 (33.8)	204 (34.5)	40 (30.8)	0.41
Diarrea/vómitos	151 (20.7)	123 (20.5)	28 (21.5)	0.79
Cefalea	316 (43.3)	286 (47.7)	30 (23.1)	< 0.001
Confusión	6 (0.8)	4 (0.7)	2 (1.5)	0.29
Neumonía grave, n (%)	188 (25.7)	112 (18.7)	76 (58.5)	< 0.001
Pases a UTI, n (%)	29 (5.1)	23 (4.7)	6 (6.9)	0.39
Óbitos, n (%)	22 (3)	12 (2)	10 (7.7)	0.001

LPCR: linfocito-proteína C reactiva; n: número; DE: desvío estándar; RIC: rango intercuartilo; HTA: hipertensión arterial; UTI: unidad de terapia intensiva

Con respecto a las comorbilidades solo el antecedente oncológico fue de relevancia, siendo más frecuente en el grupo del LPCR < 100 (1.5% vs. 4.7%; p: 0.02). Las distintas variables estudiadas y su asociación con mortalidad se exponen en la Tabla 2.

La Tabla 3 describe el modelo multivariado de regresión de Cox que evidencia el riesgo de mortalidad con un LPCR < 100 (HR 6.2; IC95% 1.6 a 23.5; p: 0.008) ajustado por edad mayor a 60 años, requerimiento de

UTI, neumonía grave, HTA, y comorbilidad neurológica, renal crónica, cardíaca, y oncológica previas. En este modelo también se asoció a mortalidad el pasaje a UTI, la enfermedad neurológica previa y los antecedentes cardiovasculares (HR 6.4; 7.1; 8.3 respectivamente). El modelo se evaluó mediante la prueba de asunción de proporciones, demostrando proporcionalidad de riesgo (p: 0.09), y con la prueba de concordancia de Harrells indicando una capacidad discriminativa del 88%.

TABLA 2.– Análisis univariado, considerando mortalidad como variable dependiente, de los pacientes internados con COVID-19

	Altas n = 708 (96.9%)	Óbitos n = 22 (3%)	p valor
Sexo masculino, n (%)	386 (54.5)	15 (68.2)	0.2
Edad >60 años, n (%)	167 (23.6)	15 (68.2)	< 0.001
Días de internación, mediana (RIC)	8 (6)	13 (15)	0.11
Pases a UTI, n (%)	24 (4.3)	5 (27.8)	0.001
Inmunosuprimidos, n (%)	36 (5.1)	1 (4.5)	0.99
Diabetes, n (%)	107 (15.1)	5 (22.8)	0.36
Obesidad, n (%)	145 (20.5)	4 (18.2)	0.99
Enfermedad neurológica, n (%)	31 (4.4)	9 (40.9)	< 0.001
Enfermedad renal crónica, n (%)	27 (3.8)	4 (18.2)	0.01
Tabaquismo, n (%)	64 (9.1)	2 (9.1)	0.99
Enfermedad respiratoria crónica, n (%)	46 (6.5)	1 (4.5)	0.99
Enfermedad cardíaca, n (%)	27 (3.8)	5 (22.7)	0.002
HTA, n (%)	160 (22.6)	9 (40.9)	0.04
Enfermedad oncológica, n (%)	11 (1.6)	4 (19.1)	0.001
Neumonía grave, n (%)	112 (18.7)	76 (58.5)	< 0.001
PCR (mg/dl), media (DE)	6.3 (7.2)	12.1 (11.2)	< 0.001
INL > 3, n (%)	346 (48.9)	19 (86.4)	0.001

n: número; DE: desvío estándar; RIC: rango intercuartilo; HTA: hipertensión arterial; UTI: unidad de terapia intensiva; PCR: proteína C reactiva; INL: índice neutrófilo linfocito

TABLA 3.– Modelo de regresión de Cox multivariado considerando mortalidad como variable dependiente, en función de los días de internación, ajustado por el LPCR y las características clínicas de los pacientes con COVID-19

	HR	IC 95%	p valor
Edad > 60 años	1.5	0.3-8.01	0.61
Índice LPCR < 100	6.2	1.6-23.5	0.008
Pase a UTI	6.4	1.6-25.5	0.008
Enfermedad neurológica	7.1	1.4-35.7	0.02
Enfermedad renal crónica	2.6	0.5-12.4	0.23
Enfermedad cardíaca	8.3	1.8-38.1	0.007
HTA	0.2	0.05-1.2	0.08
Enfermedad oncológica	6.3	0.42-92.9	0.18
NAC grave	0.9	0.26-3.1	0.88

LPCR: linfocito-proteína C reactiva; UTI: unidad de terapia intensiva; NAC: neumonía aguda de la comunidad; HTA: hipertensión arterial; HR: hazard ratio

Discusión

Muchos estudios evidencian que un subgrupo de pacientes con COVID-19 grave presentará una desregulación de la respuesta inmune generando un estado hiperinflamatorio^{13, 14}. Esto promueve la investigación de parámetros clínicos para poder identificar a los individuos que evolucionarían a este subgrupo. Ullah y col., según sus resultados, proponen que el LPCR bajo podría ser un predictor más confiable del riesgo de complicaciones intrahospitalarias con respecto a otros parámetros¹¹. Si bien nuestros hallazgos fueron favorables para este índice, y utilizamos el mismo punto de corte, una desventaja de este trabajo es que no pudimos incluir en el análisis a la VSG, la ferritina, y el dímero D por ser datos que se encontraban en pocos pacientes de la muestra al ingreso de su internación. Por otro lado, a pesar de que un número creciente de estudios ha destacado el impacto pronóstico de varios marcadores inflamatorios, existe aún una falta de consenso sobre los umbrales de corte para cada uno de estos marcadores con respecto al riesgo de mortalidad.

Encontramos que el LPCR bajo fue un factor de riesgo independiente de mortalidad por COVID-19 en pacientes internados en sala general, al igual que el pase a UTI, y la enfermedad neurológica y cardíaca previas; ajustados por edad, enfermedad renal crónica, oncológica, HTA, y neumonía grave. El trabajo de Ullah y col. también demostró relación con mortalidad y necesidad de UTI, pero con observaciones hasta el séptimo día de internación, aludiendo que al día siete bajos valores indicarían mal pronóstico¹¹. Una diferencia de nuestra serie, con respecto a otras, es que las comorbilidades como diabetes, obesidad y enfermedades respiratorias crónicas no se asociaron con mortalidad. Probablemente, en parte, esto se deba a que los pacientes incluidos fueron los internados desde el inicio en la sala de clínica médica, sesgando la mayor necesidad de cuidados intensivos que podrían requerir al inicio de la enfermedad las comorbilidades señaladas.

Existe muy poca evidencia publicada sobre el LPCR, y solo hay escasos trabajos sobre este índice en pacientes con COVID-19^{11, 12, 17}. Las series mencionadas en el meta-análisis de Lagunas-Rangel demostraron que una disminución en el LPCR podría correlacionarse con gravedad de la enfermedad¹². Al igual que en el trabajo de Ullah y col., y en el de Albarrán-Sánchez y col., en el presente estudio también se demostró su utilidad en la hospitalización^{11, 17}. Nuestro análisis aporta evidencia, al igual que el de Albarrán-Sánchez y col.¹⁷, de que el LPCR tenga aplicabilidad en América Latina, ya que los trabajos originales fueron realizados en China. Actualmente, en nuestro conocimiento, esta es la publicación más extensa que estimó el LPCR en pacientes con COVID-19, fortaleciendo los resultados encontrados en series más pequeñas.

Si bien obtuvimos valores significativos en el análisis univariado con el INL y la PCR, no fueron incluidos en el análisis multivariado de Cox dado que el objetivo del trabajo fue valorar el rol pronóstico del LCPR, y porque además el cálculo del INL involucra a los linfocitos; variable que se tiene en cuenta para el LPCR, al igual que la PCR. Cabe aclarar, que el INL es una herramienta más accesible que el LPCR porque solo requiere un hemograma. Igualmente, el LPCR podría ser de utilidad en etapas más tempranas, ya que la neutrofilia es un evento más tardío, y también en el contexto de pacientes que están recibiendo tratamiento con corticoides (ya sea como inmunosupresor o antiinflamatorio en forma crónica, o por COVID-19 grave) que aumentan los neutrófilos por demarginación, como efecto secundario¹¹.

Entre las limitaciones de este trabajo, además de las que ya hemos expuesto, mencionamos que los pacientes incluidos eran solo los internados en la sala de clínica médica al inicio, lo que podría no ser extrapolable a otros contextos. El estudio se desarrolló en un único centro y fue retrospectivo. Si bien ajustamos por potenciales confundidores, es posible que factores no conocidos no hayan sido considerados.

En el contexto de una pandemia es de suma importancia conocer los marcadores de mala evolución de los pacientes recientemente internados, para optimizar las conductas terapéuticas y los recursos en salud. Un punto a destacar es que, dada la etapa actual de la pandemia, con amplia vacunación y descenso de los casos graves, la posible utilidad del LPCR pueda tal vez no limitarse solamente al síndrome de distrés respiratorio agudo por COVID-19, sino que también podría ser una potencial herramienta pronóstica del distrés respiratorio agudo generado por otras etiologías. Trabajos prospectivos y multicéntricos podrían permitir aclarar el verdadero papel del LPCR en pacientes con COVID-19, y también estimar su aplicabilidad al síndrome de distrés respiratorio agudo por otras entidades. Como conclusión este estudio provee evidencia de que el LPCR sea una herramienta con valor pronóstico a corto plazo, en la evaluación inicial de los pacientes que se internan en sala general con COVID-19, siendo accesible y fácil de realizar.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic. En: <https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situationreports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf>; consultado agosto 2020
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
3. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott

- HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *JAMA* 2020; 324:782-93.
4. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a "Cytokine Storm" Relevant to COVID-19? *JAMA Intern Medicine* 2020; 180:1152-4.
 5. Okugawa Y, Toiyama Y, Yamamoto A, et al. Lymphocyte-to-C-reactive protein ratio and score are clinically feasible nutrition-inflammation markers of outcome in patients with gastric cancer. *Clin Nutr* 2020; 39:1209-17.
 6. Okugawa Y, Toiyama Y, Yamamoto A, et al. Lymphocyte-C-reactive Protein Ratio as promising new marker for predicting surgical and oncological outcomes in colorectal cancer. *Ann Surg* 2020; 272:342-51.
 7. Simadibrata DM, Calvin J, Wijaya AD, Abiyyu Ibrahim NA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2021 9; 42:60-9.
 8. Liu J, Liu Y, Xiang P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med* 2020 20; 18:206.
 9. Basbus L, Lapidus MI, Martingano I, Puga MC, Pollán J. Índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de COVID-19. *Medicina (B Aires)* 2020; 80 Suppl 3:31-6.
 10. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020 28; 395:1054-62.
 11. Ullah W, Basyal B, Tariq S, et al. Lymphocyte-to-C-Reactive Protein Ratio: A novel predictor of adverse outcomes in COVID-19. *J Clin Med Res* 2020; 12:415-22.
 12. 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; 92:1733-4.
 13. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020 28; 71:762-8.
 14. Li S, Liu J, Liang B, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBio-Medicine* 2020; 55:102763.
 15. WHO Manejo clínico de la infección respiratoria aguda grave en caso de sospecha de COVID 19 13 de marzo de 2020. En: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331660/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.4-spa.pdf>; consultado agosto 2020.
 16. Carreras M, Dasque C, Stolar M, et al. Importancia del índice neutrófilo-linfocito en su asociación con mortalidad en pacientes con COVID-19: Experiencia en un centro de salud en Argentina. *Rev Chilena Infectol* 2021; 38: 768-73.
 17. Albarrán-Sánchez A, González-Ríos RD, Alberti-Minutti P, et al. Association of neutrophil-to-lymphocyte and lymphocyte-to-C-reactive protein ratios with COVID-19-related mortality. *Gac Med Mex* 2020; 156:553-8.