

Artículo Original

# Índice linfocito/proteína C reactiva disminuido como factor pronóstico de mortalidad en pacientes con COVID-19

## *Decreased C-reactive protein/lymphocyte ratio as a prognostic factor for mortality in patients with COVID-19*

<https://doi.org/10.52808/bmsa.8e7.632.006>

Ana Paula Salaverry Enriquez<sup>1,\*</sup>

<https://orcid.org/0000-0003-3629-3418>

Gustavo Adolfo Vásquez-Tirado<sup>1,2</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-2109-6430>

Claudia Vanessa Quispe-Castañeda<sup>1</sup>

<https://orcid.org/0000-0003-1522-9409>

Edinson Dante Merengildo-Rodríguez<sup>3</sup>

<https://orcid.org/0000-0003-1814-5593>

Hugo Alva-Guarniz<sup>1</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-0908-7371>

Recibido: 22/01/2023

Aceptado: 14/04/2023

### RESUMEN

Este estudio tuvo como objetivo determinar que el índice linfocito/proteína C reactiva (L/PCR) disminuido es factor pronóstico de mortalidad en pacientes con COVID-19. La investigación tuvo un diseño analítico, observacional, de cohorte retrospectivo y longitudinal realizado en 93 pacientes. Se obtuvo los datos de distribución de frecuencias de variables cualitativas y las medidas de centralización y dispersión de variables cuantitativas. Además, se empleó la prueba Chi Cuadrado ( $X^2$ ), por tanto, las asociaciones se consideraron significativas si  $p$  era menor a 0,05. Finalmente, se calculó, entre las variables cualitativas, el riesgo relativo del índice L/PCR respecto al riesgo de mortalidad en COVID-19. Después se llevó a cabo el análisis multivariado con regresión logística para las variables intervinientes que resulten significativas en el análisis bivariado. En los resultados, de los 93 pacientes, se pudo evidenciar que un 44,1% falleció. Sumado a ello, se encontró que, la edad mayor a 60 años, el recuento normal de linfocitos y los valores disminuidos del Índice L/PCR demostraron ser un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19. Como conclusión, el índice L/PCR disminuido es factor pronóstico de mortalidad en pacientes con COVID-19.

**Palabras clave:** Índice linfocito/proteína C reactiva, pronóstico, mortalidad, COVID-19

### ABSTRACT

*The objective of this study was to determine that the decreased lymphocyte/C-reactive protein (L/CRP) ratio is a prognostic factor for mortality in patients with COVID-19. The research had an analytical, observational, retrospective and longitudinal cohort design carried out in 93 patients. The frequency distribution data of qualitative variables and the measures of centralization and dispersion of quantitative variables were obtained. In addition, the Chi Square ( $X^2$ ) test was used, therefore, the associations were considered significant if  $p$  was less than 0.05. Finally, among the qualitative variables, the relative risk of the L/CRP index with respect to the risk of mortality in COVID-19 was calculated. Afterwards, the multivariate analysis was carried out with logistic regression for the intervening variables that were significant in the bivariate analysis. In the results, of the 93 patients, it was possible to show that 44.1% died. In addition to this, it was found that age over 60 years, normal lymphocyte counts and decreased values of the L/CRP Index proved to be a risk factor for mortality in patients with COVID-19. In conclusion, the decreased L/CRP ratio is a prognostic factor for mortality in patients with COVID-19.*

**Keywords:** C-reactive protein/lymphocyte ratio, prognosis, mortality, COVID-19.

<sup>1</sup> Escuela de Medicina, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú.

<sup>2</sup> Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Regional Docente de Trujillo, Trujillo, Perú.

<sup>3</sup> Escuela de Medicina, Universidad César Vallejo, Trujillo, Perú.

Autpr de correspondencia: [asalaverrye@gmail.com](mailto:asalaverrye@gmail.com)

### Introducción

La enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) es una infección causada por el SARS-CoV-2, la cual ha amenazado ampliamente la seguridad y calidad de vida de la población mundial, llevando incluso a instaurarse una cuarentena y estado de emergencia internacional (Wang *et al.*, 2020). La mayoría de los pacientes afectados experimentan un curso leve/moderado de la enfermedad, mientras otros experimentan un curso de enfermedad grave o crítico, requiriendo generalmente hospitalización e ingreso a una unidad de cuidados intensivos (UCI) con una mayor tasa de mortalidad. La evidencia muestra que la tasa de mortalidad global de COVID-19 es del 3,77% al 5,4%, sin embargo, aumenta hasta 41,1% – 61,5% entre pacientes graves o críticamente enfermos (Chan *et al.*, 2020).

La detección precoz de los casos graves puede proporcionar beneficios significativos en el manejo del tratamiento, que es una oportunidad para disminuir la morbilidad, mortalidad, duración de la hospitalización y gastos médicos (Lissoni *et al.*, 2020; Qu *et al.*, 2020). Hay una necesidad urgente de un marcador alternativo barato, simple, rápido, de fácil

accesibilidad al nivel de carga viral, como las proporciones de combinación de biomarcadores, para evaluar la gravedad de la enfermedad (Xia *et al.*, 2020). Dado que la hiperinflamación en la enfermedad COVID-19 es conocido por ser una de las principales razones del mal pronóstico de los pacientes, las combinaciones de biomarcadores que reflejan el estado de inflamación pueden ser una buena alternativa en este sentido (Liu *et al.*, 2021).

Se ha demostrado que la inflamación se asocia significativamente con una variedad de condiciones clínicas relacionadas con cambios en las proteínas séricas de fase aguda. Los valores de proteína C reactiva (PCR) aumentan mientras que los niveles de albúmina disminuyen (Terpos *et al.*, 2020). La progresión de la inflamación provoca cambios en los niveles de diversos marcadores inflamatorios como neutrófilos, plaquetas y linfocitos e índices relevantes como la proporción de plaquetas a linfocitos, neutrófilos a linfocitos y la proporción de linfocitos a monocitos que predicen la respuesta inflamatoria sistémica y pueden usarse como marcadores de pronóstico en varias enfermedades y han sido ampliamente estudiados para el pronóstico de pacientes con neumonía viral, incluido COVID-19 (Liu *et al.*, 2020; Mehta *et al.*, 2020).

La razón linfocito proteína C reactiva (L/PCR) es una puntuación inflamatoria desarrollada recientemente, que refleja el estado de inflamación sistémica en pacientes con cáncer teniendo en cuenta tanto el recuento de linfocitos como la PCR (Qin *et al.*, 2020). El L/PCR se reduce significativamente en los casos graves, lo que sugiere que este marcador podría reflejar la gravedad de COVID-19, esto debido a que el equilibrio entre la respuesta inmunitaria del huésped y la respuesta hiperinflamatoria juega un papel clave en el pronóstico de la enfermedad COVID-19 (Sun *et al.*, 2020). Niveles más bajos de L/PCR en pacientes graves podrían ser resultado de menos linfocitos que conducen a una disfunción inmunológica y niveles más altos de PCR que reflejan la gravedad sistémica de respuesta inflamatoria de los pacientes (Henry *et al.*, 2020; Ahsan *et al.*, 2021). Por ello, el objetivo del estudio fue determinar que el índice linfocito/proteína C reactiva disminuida es factor pronóstico de mortalidad en pacientes con COVID-19.

## Materiales y métodos

**Diseño de estudio.** Se realizó un estudio analítico, observacional, de cohorte retrospectivo, longitudinal.

**Población y muestra.** En la población, se incluyó a pacientes con COVID-19 atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en el Hospital Regional Docente de Trujillo, Trujillo, Perú durante el periodo 2020 – 2021. La muestra estuvo constituida por 93 pacientes infectados por SARS-CoV-2, mayores de 18 años, de ambos sexos, con historias clínicas completas y que no hayan tenido antecedentes de alguna enfermedad pulmonar. El cálculo muestral se basó en el antecedente, donde un L/PCR tiene una probabilidad de morir de 63% (Ullah *et al.*, 2021), debiendo evaluar a 31 pacientes como cohorte expuesta y 62 pacientes en la cohorte no expuesta, con un radio de 1:2 entre expuestos y no expuestos. Se adicionó de manera consecutiva en la base de datos almacenada en el servicio de UCI.

**Procedimiento.** La presente investigación fue aprobada en primera instancia en el Comité de Investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego y el Comité de Ética del nosocomio donde se obtuvieron los pacientes. Se evaluó la base de datos almacenada de UCI y en aquellos registros donde existían datos perdidos, se procedió a revisión manual con los números de registro clínico. La UCI del mencionado hospital fue un servicio de referencia local de pacientes graves con COVID-19, donde al llegar un paciente con criterios de severidad se admitía a UCI. En dicho servicio se realiza monitoreo permanente, hemodinámico, ventilatorio, se evalúan controles bioquímicos al ingreso con los cuales se organiza la base de datos a analizar posteriormente. El seguimiento de los pacientes se realiza hasta los 30 días de estancia en UCI. Se evaluó a la mortalidad como variable de respuesta, siendo la variable de exposición a L/PCR elevado como un valor medido al ingreso como mayor a 100 ((Henry *et al.*, 2020; Ahsan *et al.*, 2021). Se planteó un adecuado control de las principales variables confusoras como sexo, edad, variables laboratoriales como dímero D (elevado si > 500ng/ml), hiperlactatemia (si > 2 mmol/l), LDH (elevado si > 450 UI/l), plaquetopenia (si < 150 000/m3), también variables clínicas importantes asociadas a mortalidad del paciente crítico como necesidad de terapia de reemplazo renal (NTRR), shock, carga de comorbilidades a través del score de Charlson.

**Análisis de datos.** Se obtuvo los datos de distribución de frecuencias y porcentajes de variables numéricas y las medidas de tendencia central de variables numéricas, previa valoración de normalidad. La asociación bivariada entre las distintas variables con la variable de respuesta se evaluó mediante la prueba Chi Cuadrado ( $X^2$ ), además del cálculo del RR crudo con sus respectivos IC al 95%. Con aquellas variables que resultaron significativas en dicho análisis se generó modelos de predicción con análisis multivariado con regresión logística binomial para determinar el RR ajustado.

**Aspectos éticos.** Se contó con la aprobación inicial por el Comité de Investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego y del Comité de Ética del Hospital Regional Docente de Trujillo, Trujillo, Perú.

## Resultados

De los 93 pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, 41 de ellos (44,1%) fallecieron y 52 (55,9%) sobrevivieron a la enfermedad. Asimismo, de aquellos pacientes fallecidos, un 53,7% fueron de una edad menor o igual a 60 años, un 78% fueron del sexo masculino, un 58,5% no tuvo shock, un 95,1% tuvo índices de Charlson con valores de 0, 1 y 2, un 90,2% no necesitó de terapia de reemplazo renal (TRR), un 73,2% tuvo valores altos de dímero D, un 97,6% presentó

valores altos de proteína C – reactiva (PCR), un 97,6% tuvo valores normales de lactato, un 61% tuvieron mostró valores normales de lactato deshidrogenasa (LDH), un 82,9% tuvo un recuento normal de plaquetas, un 80,5% presentó un recuento alto de linfocitos y un 51,2% mostró un valor disminuido del Índice L/PCR (Tabla 1). Por otro lado, se encontró que la edad mayor a 60 años (RRc = 3,63; IC95% = 1,44 – 9,13), el recuento normal de linfocitos (RRc = 6,06; IC95% = 1,21 – 30,34) y valores disminuidos del Índice L/PCR (RRc = 4,41; IC95% = 1,75 – 11,09) constituyen factores de riesgo de manera significativa, para mortalidad en los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2. Finalmente, al construir el análisis multivariado, se encontró que, la edad mayor a 60 años (RRa = 3,71; IC95% = 1,36 – 10,10), el recuento normal de linfocitos (RRa = 6,11; IC95% = 1,07 – 34,90) y valores disminuidos del Índice L/PCR (RRa = 3,64; IC95% = 1,36 – 9,75) siguen manteniéndose como factores de riesgo para mortalidad (Tabla 2).

**Tabla 1. Características clínicas y de laboratorio de los pacientes con neumonía con COVID-19**

Características	Fallecidos (n = 41)	Sobrevivientes (n = 52)	p valor (Chi Cuadrado)
Edad (años)	≤ 60 años	22 (53,7%)	0,00
	> 60 años	19 (46,3%)	
Sexo	Masculino	32 (78,0%)	0,06
	Femenino	9 (22,0%)	
Shock	Sí	17 (41,5%)	0,29
	No	24 (58,5%)	
Índice de Charlson	0	22 (53,7%)	0,25
	≥ 1	19 (46,3%)	
Necesidad de TRR	Sí	4 (9,8%)	0,47
	No	37 (90,2%)	
Dímero D	Alto	30 (73,2%)	0,68
	Normal	11 (26,8%)	
PCR	Alto	40 (97,6%)	0,87
	Normal	1 (2,4%)	
Lactato	Alto	1 (2,4%)	0,27
	Normal	40 (97,6%)	
LDH	Alto	16 (39,0%)	0,41
	Normal	25 (61,0%)	
Recuento de plaquetas	Bajo	7 (17,1%)	0,45
	Normal	34 (82,9%)	
Recuento de linfocitos	Alto	33 (80,5%)	0,02
	Normal	8 (19,5%)	
Índice L/PCR	Disminuido	21 (51,2%)	0,00
	No disminuido	20 (48,8%)	
		42 (80,8%)	

**Tabla 2. Análisis bivariado y multivariado de las características clínicas y de laboratorio para predecir la mortalidad en pacientes con COVID-19**

Factor	Análisis bivariado				Análisis multivariado			
	RRc	IC 95%		p	RRa	IC 95%		p
		Inferior	Superior			Inferior	Superior	
Edad (> 60 años vs. ≤ 60 años)	3,63	1,44	9,13	0,01	3,71	1,36	10,10	0,01
Sexo (Masculino vs. Femenino)	2,41	0,96	6,07	0,06	1,98	0,70	5,62	0,20
Shock (Sí vs. No)	1,59	0,68	3,75	0,29	1,35	0,46	3,96	0,59
Índice de Charlson (≥ 1 vs. 0)	1,63	0,71	3,77	0,25	0,72	0,22	2,38	0,59
Necesidad de TRR (Sí vs. No)	1,77	0,37	8,38	0,47	1,69	0,25	11,42	0,59
Dímero D (Alto vs. Normal)	1,21	0,49	3,01	0,68	0,78	0,26	2,27	0,64
PCR (Alto vs. Normal)	0,78	0,05	12,93	0,87	0,61	0,02	18,42	0,78
Lactato (Alto vs. Normal)	0,30	0,03	2,79	0,29	0,16	0,01	2,27	0,18
LDH (Alto vs. Normal)	1,44	0,61	3,41	0,41	1,90	0,68	5,35	0,22
Plaquetas (Bajo vs. Normal)	1,58	0,49	5,12	0,45	0,98	0,22	4,41	0,98
Linfocitos (Normal vs. Alto)	6,06	1,21	30,34	0,03	6,11	1,07	34,90	0,04
Índice L/PCR (Disminuido vs. No disminuido)	4,41	1,75	11,09	0,00	3,64	1,36	9,75	0,01

RRc: riesgo relativo crudo, RRa: riesgo relativo ajustado.

## Discusión

Luego de evaluar los resultados del estudio se encontró que, aquellos pacientes que presentaban una razón linfocito/proteína C reactiva (L/PCR) en cifras disminuidas mostraron 3,64 veces más probabilidades de fallecer con respecto a los que tenían valores elevados de dicho índice (IC95% = 1,36 – 9,75), lo cual constituye un factor pronóstico de mortalidad en pacientes con neumonía por el nuevo coronavirus.

Considerando lo anteriormente mencionado, otros estudios también han evaluado el valor pronóstico de mortalidad del índice L/PCR en pacientes con infección por SARS-CoV-2, donde sus resultados son similares a los del presente estudio. Tal es el caso de Albarrán-Sánchez *et al.*, (2020), quienes evidenciaron la asociación significativa de los valores reducidos de la razón L/PCR a la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en su etapa severa (OR = 8,79; IC95% = 2,70 – 28,59) (Albarrán-Sánchez *et al.*, 2020). De la misma manera, es similar con lo reportado por Ullah *et al.*, (2020), quienes demostraron que el valor disminuido de dicha razón es predictor de muerte en pacientes infectados por SARS-CoV-2, con el detalle de que las probabilidades de supervivencia disminuían del día uno (OR = 0,8; IC95% = 0,3 – 2,0,  $p = 0,60$ ) al día siete de internamiento (OR = 0,1; IC95% = 0,01 – 0,30,  $p < 0,0001$ ), mostrando significancia en éste día (Ullah *et al.*, 2020). No obstante, no coincide con lo reportado por Gemcioglu *et al.*, (2021), quienes encontraron que la razón L/PCR no era un factor predictor de gravedad de la enfermedad por COVID-19 (OR = 1,00; IC95% = 0,99 – 1,00;  $p = 0,21$ ) (Gemcioglu *et al.*, 2021).

Esta diferencia de los resultados se puede deber a que en el estudio citado, se realizó el análisis para determinar la predicción de gravedad de la enfermedad, más no para la mortalidad en los pacientes con COVID-19, por lo que, el índice L/PCR puede que no represente un factor predictor de agravamiento, de la condición de salud de dichos pacientes con infección por SARS-CoV-2, tal como lo reportan también Ullah *et al.*, (2020) donde, al primer día de ingreso, los valores reducidos del índice resultan ser predictores significativos de desmejoramiento (OR = 3,1; IC95% = 1,5 – 6,3;  $p = 0,003$ ), pero a los siete días, ya no representa ello (OR = 1,16; IC95% = 0,46 – 2,96;  $p = 0,74$ ). Cabe destacar que, en el estudio de Gemcioglu *et al.*, (2021), a los siete días de internamiento de los pacientes, se evidenció que la razón L/PCR no tenía un valor predictivo significativo de necesidad de ventilación mecánica y diálisis. Todo lo mencionado sugiere que, dicho índice tiene más probabilidades de pronosticar solamente mortalidad por COVID-19 que agravamiento de dicha enfermedad en los pacientes.

Sumado a ello, se determinó que, la edad mayor a 60 años y el recuento normal de linfocitos constituyeron factores de riesgo de mortalidad en los pacientes con COVID-19. Hallazgos similares a los de Albarrán-Sánchez *et al.*, (2020), donde se reportó que la edad superior a 65 años fue un factor de riesgo de muerte por dicha enfermedad, observándose, además, niveles más bajos de linfocitos en los pacientes fallecidos con respecto de los sobrevivientes (Albarrán-Sánchez *et al.*, 2020); por lo que se asume que, los individuos con una edad mayor a los 60 años, al tener deficiencias nutricionales y posibles comorbilidades como diabetes e hipertensión, y, con un recuento de linfocitos que no se ve aumentado para combatir la infección por SARS-CoV-2, influye de forma significativa en el valor predictivo de mortalidad por COVID-19 del índice L/PCR.

Además, en el estudio de Albarrán-Sánchez, hubo más elementos intervinientes que fueron factores de riesgo de mortalidad en los casos de COVID-19 como el dímero D elevado, la LDH elevada y la PCR elevada (Albarrán-Sánchez *et al.*, 2020), contrariamente a lo que se evidenció en la presente investigación. Esto último sugiere que, el dímero D, la LDH y la PCR pueden indicar pronóstico de muerte en casos COVID-19 pero su fiabilidad aún es incierta. Asimismo, cabe aclarar que, en dicho estudio se recopiló datos de marzo a junio del año 2020, momentos donde la pandemia por el SARS-CoV-2 mostraba un número de casos en gran aumento, en cambio, en el presente estudio, se tomaron datos desde mayo de 2020 a mayo de 2021, donde algunos casos de COVID-19 tuvieron una sintomatología más leves que otras, ante la disminución de contagios a nivel mundial en ese periodo de tiempo, por ello, también, se puede decir que los mencionados factores pudieron no representar predicción de muerte en los pacientes con la infección.

Finalmente, la proporción de pacientes fallecidos por COVID-19 con valores disminuidos de la razón L/PCR fue del 51,2%, dato que no concuerda con lo encontrado por Ullah *et al.*, (2020), donde de los pacientes que llevaban siete días siendo tratados contra dicha enfermedad, un 63% mostró cifras disminuidas del índice; sin embargo, la proporción es similar cuando los pacientes llevaban un día de tratamiento (50%). Ello sugiere que, a medida que el tiempo del tratamiento va avanzando, el porcentaje de pacientes que fallecen por infección con SARS-CoV-2 con cifras del índice L/PCR bajo va aumentando, ya que, los niveles más bajos del índice podrían ser el resultado de menos linfocitos que conducen a una disfunción inmunológica y niveles más altos de PCR que reflejan respuesta inflamatoria sistémica grave (Bal *et al.*, 2021).

Por otro lado, la proporción de pacientes sobrevivientes a la COVID-19 con cifras disminuidas del índice L/PCR fue del 19,2%, similar a lo reportado por Ullah *et al.*, (2020), donde de los pacientes que llevaban siete días siendo tratados contra dicha enfermedad, un 22% mostró cifras disminuidas del índice; sin embargo, la proporción es similar cuando los pacientes llevaban un día de tratamiento (41%). En este caso, ocurre lo mismo de lo previamente mencionado con respecto a los pacientes que fallecían, ya que a medida que el tratamiento avanza, el porcentaje de sobrevivientes disminuye con respecto de un solo día de tratamiento, lo que se fundamenta en la reducción de linfocitos y aumento de la PCR, por ende, mayor inflamación y menor función inmune (Bal *et al.*, 2021).

Sumado a ello, se ha demostrado que, el índice L/PCR no se ve afectado por factores como el modo y tipo de tratamiento a lo largo del tiempo en hospitalización y, por ende, puede servir como un marcador confiable para predecir la gravedad de la enfermedad vírica de la COVID-19, no obstante, su uso se debe considerar dependiendo el contexto clínico (Ullah *et al.*, 2020).

### Consideraciones finales

La razón linfocito/proteína C reactiva (L/PCR) disminuida si es un factor pronóstico de mortalidad en pacientes con COVID-19. Además, la edad y el recuento normal de linfocitos constituyen un factor de riesgo de mortalidad en dichos pacientes.

### Conflicto de intereses

Los autores no reportan conflicto de intereses

### Agradecimientos

Agradecemos al personal asistencial y administrativo del Hospital Regional Docente de Trujillo, así como a los docentes y directivos de la Universidad Privada Antenor Orrego.

### Referencias

- Ahsan, M., Gandhi, K., Kurpad, K., Bayambe, S., Kulkarni, R., Maharaul, M., Nair, A. S., Gopal, S., Kumar, V., Mehta, H., Rezai, F., Yodice, P., Fless, K., Ovnianian, V., Safford, M., & Mistry, N. (2021). The prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in patients with COVID-19. *Critical Care Medicine*, 49(1), 1-8. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000726452.58093.aa>
- Albarrán-Sánchez, A., González-Ríos, R. D., Alberti-Minutti, P., Noyola-García, M. E., Contreras-García, C. E., Anda-Garay, J. C., Martínez-Ascencio, L. E., Castillo-López, D. J., Reyes-Naranjo, L. A., Guízar-García, L. A., Flores-Padilla, G., & Ramírez-Rentería, C. (2020). Association of neutrophil-to-lymphocyte and lymphocyte-to-C-reactive protein ratios with COVID-19-related mortality. *Gaceta Médica de México*, 156(6), 553-558. <https://doi.org/10.24875/GMM.M21000481>
- Asociación Médica Mundial (AMM). (2017). Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Disponible en: <https://www.wma.net/es/politicas-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/> (Acceso diciembre 2023).
- Bal, T., Dogan, S., Cabalak, M., & Dirican, E. (2021). Lymphocyte-to-C-reactive protein ratio may serve as an effective biomarker to determine COVID-19 disease severity. *Turkish Journal of Biochemistry*, 46(1), 23-28. <https://doi.org/10.1515/TJB-2020-0410>
- Chan, J. F. W., Yuan, S., Kok, K. H., To, K. K. W., Chu, H., Yang, J., Xing, F., Liu, J., Yip, C. C. Y., Poon, R. W. S., Tsoi, H. W., Lo, S. K. F., Chan, K. H., Poon, V. K. M., Chan, W. M., Ip, J. D., Cai, J. P., Cheng, V. C. C., Chen, H., ... Yuen, K. Y. (2020). A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person to person transmission: A study of a family cluster. *The Lancet*, 395(1), 514-523. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
- Gemcioglu, E., Davutoglu, M., Catalbas, R., Karabuga, B., Kaptan, E., Aypak, A., Kalem, A. K., Özdemir, M., Yeşilova, N. Y., Kalkan, E. A., Civak, M., Küciüksahin, O., Erden, A., & Ates, I. (2021). Predictive values of biochemical markers as early indicators for severe COVID-19 cases in admission. *Future Virology*, 16(5), 353-367. <https://doi.org/10.2217/fvl-2020-0319>
- Gobierno de Perú. (2013). Ley de Protección de Datos Personales N° 29733. En Diario Oficial El Peruano. Editora Perú. Disponible en: <https://www.leyes.congreso.gob.pe/Documentos/Leyes/29733.pdf> (Acceso diciembre 2022).
- Henry, B. M., De Oliveira, M. H. S., Benoit, S., Plebani, M., & Lippi, G. (2020). Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 58(7), 1021-1028. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>
- Lissoni, P., Rovelli, F., Monzon, A., Privitera, C., Messina, G., Porro, G., Di Fede, G., Lissoni, A., Colciago, M., & Pelizzoni, F. (2020). Evidence of Abnormally Low Lymphocyte-To-Monocyte Ratio In COVID-19-Induced Severe Acute Respiratory Syndrome. *Journal of Immunology and Allergy*, 1(2), 1-6. [https://doi.org/10.37191/Mapsci-2582-6549-1\(2\)-011](https://doi.org/10.37191/Mapsci-2582-6549-1(2)-011)

- Liu, Y., Du, X., Chen, J., Jin, Y., Peng, L., Wang, H. H. X., Luo, M., Chen, L., & Zhao, Y. (2020). Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Infection*, 81(1), 6-12. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.002>
- Liu, Y., Liao, W., Wan, L., Xiang, T., & Zhang, W. (2021). Correlation between Relative Nasopharyngeal Virus RNA Load and Lymphocyte Count Disease Severity in Patients with COVID-19. *Viral Immunology*, 34(5), 330-335. <https://doi.org/10.1089/vim.2020.0062>
- Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., & Manson, J. J. (2020). COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, 395(1), 1033-1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Qin, C., Zhou, L., Hu, Z., Zhang, S., Yang, S., Tao, Y., Xie, C., Ma, K., Shang, K., Wang, W., & Tian, D.-S. (2020). Dysregulation of Immune Response in Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*, 25(1), 1-24. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
- Qu, R., Ling, Y., Zhang, Y. hui zhi, Wei, L. ya, Chen, X., Li, X. mian, Liu, X. yong, Liu, H. mian, Guo, Z., Ren, H., & Wang, Q. (2020). Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *Journal of Medical Virology*, 92(9), 1533-1541. <https://doi.org/10.1002/jmv.25767>
- Sun, S., Cai, X., Wang, H., He, G., Lin, Y., Lu, B., Chen, C., Pan, Y., & Hu, X. (2020). Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clinica Chimica Acta*, 507(1), 174-180. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.024>
- Terpos, E., Ntanasis-Stathopoulos, I., Elalamy, I., Kastritis, E., Sergentanis, T. N., Politou, M., Psaltopoulou, T., Gerotziapas, G., & Dimopoulos, M. A. (2020). Hematological findings and complications of COVID-19. *American Journal of Hematology*, 95(7), 834-847. <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>
- Ullah, W., Basyal, B., Tariq, S., Almas, T., Saeed, R., Roomi, S., Haq, S., Madara, J., Boigon, M., Haas, D. C., & Fischman, D. L. (2020). Lymphocyte-to-C-Reactive Protein Ratio: A Novel Predictor of Adverse Outcomes in COVID-19. *Journal of Clinical Medicine Research*, 12(7), 415-422. <https://doi.org/10.14740/jocmr4227>
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Xia, X., Wen, M., Zhan, S., He, J., & Chen, W. (2020). An increased neutrophil/lymphocyte ratio is an early warning signal of severe COVID-19. *J South Med Univ*, 40(3), 333-336. <https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2020.03.06>