

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

Citación provisional / Vásquez-Sáenz NX, Valverde-Soriano HB, Alpaca-Salvador HA, Vasquez-Saenz RJ. Ratio neutrófilo linfocito como predictor de gravedad en pacientes con COVID-19. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 3 de marzo de 2025 [citado 14 de marzo de 2025];17(4).DOI:

[10.35434/rcmhnaaa.2024.174.2426](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2024.174.2426)

Recibido / 11/03/2024

Aceptado / 11/12/2024

Publicación en Línea / 14/03/2025

Ratio neutrófilo linfocito como predictor de gravedad en pacientes con COVID-19

Neutrophil lymphocyte ratio as a predictor of severity in patients with COVID-19

Nuria Ximena Vasquez-Saenz^{1a}, Harold Bryce Valverde-Soriano^{1a}, Hugo Alpaca-Salvador^{1,2,b,c}, Ruddy Jacqueline Vasquez-Saenz^{2,b}

FILIACIÓN

1. Escuela Profesional de Medicina Humana, Universidad Nacional del Santa, Nuevo Chimbote, Perú.
2. Servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica, Hospital III EsSalud Chimbote, Chimbote, Perú

^aMédico Cirujano

^bMédico Patólogo Clínico,

^cMagíster en Bioquímica Clínica

ORCID

1. Nuria Ximena Vasquez Saenz/ 0000-0002-5395-1630
2. Harold Bryce Valverde Soriano/ 0000-0003-3594-0716
3. Hugo Alpaca-Salvador/ 0000-0002-6805-6786
4. Ruddy Jacqueline Vasquez Saenz/ 0009-0005-2611-3163

CORRESPONDENCIA

Nuria Ximena Vasquez Saenz

Dirección: Urb. Nicolás Garatea Mz 20 Lt 58. Nuevo Chimbote, Perú

Teléfono: (+51) 987861751

EMAIL

ximenanuria1997@gmail.com

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de intereses que revelar

FINANCIAMIENTO

Esta investigación fue autofinanciada por los autores

AGRADECIMIENTOS

Al personal del Servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica del Hospital III EsSalud Chimbote por las facilidades brindadas para llevar adelante este trabajo.

CONTRIBUCIONES DE AUTORÍA

NVS, HVS, HAS y RVS conceptualizaron y diseñaron la metodología, analizaron los datos, redactaron el borrador inicial, redactaron y revisaron la versión final. NVS recolectó la información de la base de datos y condujo la investigación.

RESUMEN

Introducción: La pandemia ocasionada por la enfermedad del coronavirus 2019 representó un marco de crisis sanitaria, social y económica a nivel global, generando grandes pérdidas humanas, por lo que surge la necesidad de determinar los factores pronósticos, entre ellos algunos biomarcadores accesibles, rápidos y de bajo costo, que puedan resultar útiles en predecir los casos potencialmente graves. **Objetivo:** Determinar si el ratio neutrófilo linfocito predice la gravedad por COVID-19 según la clasificación de severidad del Ministerio de Salud. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, mediante muestreo consecutivo se incluyó 200 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 al ingreso por emergencias del Hospital III EsSalud Chimbote, cuyo periodo de reclutamiento fue de febrero a mayo del año 2021 con un seguimiento de 30 días. Se realizó un análisis multivariante con regresión logística binaria en el programa R Commander versión 4.0.5 desarrollando un modelo de entrenamiento para predecir el riesgo de gravedad del COVID-19 durante la hospitalización. **Resultados:** Con una estrategia de construcción stepwise de atrás hacia adelante se obtuvo un modelo predictivo que incluyó el ratio neutrófilo linfocito (OR:1,14) ajustado a la lactato deshidrogenasa y la edad como predictores del COVID-19 grave; mostrando una exactitud del 74% para un umbral de alto riesgo mayor a 40% y un área bajo la curva (AUC) de 0,83 (IC95%:0,78-0,88). **Conclusión:** El ratio neutrófilo linfocito fue un predictor independiente del riesgo de desarrollar COVID-19 grave.

Palabras clave: COVID-19; neutrófilos; linfocitos; biomarcadores (Fuente: DeCs – BIREME).

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

ABSTRACT

Introduction: The pandemic caused by the coronavirus disease 2019 represented a framework of health, social and economic crisis at a global level, generating great human losses, which is why the need arises to determine the prognostic factors, including some accessible, rapid and low-cost, which may be useful in predicting potentially serious cases. **Objective:** Determine if the neutrophil-lymphocyte ratio predicts the severity of COVID-19 according to the severity classification of the Ministry of Health. **Materials and methods:** A retrospective cohort study was carried out, using consecutive sampling, 200 patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 were included upon admission for emergencies at Hospital III EsSalud Chimbote, whose recruitment period was from February to May 2021 with a 30-day follow-up. An multivariate analysis was performed with binary logistic regression in the R Commander version 4.0.5 program, developing a training model to predict the risk of COVID-19 severity during hospitalization. **Results:** With a stepwise construction strategy from back to front, a model was obtained that included the neutrophil lymphocyte ratio (OR: 1.14) adjusted to lactate dehydrogenase and age as predictors of severe COVID-19; showing an accuracy of 74% for a high-risk threshold greater than 40% and an area under the curve (AUC) of 0.83 (95%CI:0.78-0.88). **Conclusion:** The neutrophil-lymphocyte ratio was an independent predictor of the risk of developing severe COVID-19.

Keywords: COVID-19; neutrophils; lymphocytes; biomarkers (Source: Mesh- NLM).

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

INTRODUCCIÓN

La enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el coronavirus de tipo 2 ocasiona el síndrome respiratorio agudo severo reconocido por primera vez en Wuhan (China) en diciembre 2019, logró extenderse por más de 200 países siendo declarado como pandemia en marzo del 2020 por la Organización Mundial de la Salud ⁽¹⁾, hasta la actualidad nos ha dejado grandes pérdidas humanas, situándonos frente a un marco de crisis sanitaria, social y económica global ⁽²⁾.

América Latina representó una de las regiones más afectadas, puesto que a mayo 2022 Brasil mostró alrededor de 670 mil fallecimientos, México 320 mil y en tercer lugar Perú con alrededor de 210 mil muertes por COVID-19⁽³⁾. Según el Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades del Ministerio de Salud a diciembre 2022 en el Perú existieron un total de 36 921 134 casos confirmados^(4,5) y el Sistema Nacional de Defunciones reportó una tasa de letalidad del 9,11% que representó una de las más altas a nivel mundial ⁽⁶⁾.

El COVID-19, nos ha puesto en la necesidad de identificar biomarcadores pronósticos de bajo costo, mínimamente invasivos y alta disponibilidad para incluirse en los protocolos asistenciales de nuestros centros de salud y mejorar la calidad de atención; realizándose diversos estudios con parámetros que son parte del hemograma convencional como la presencia de leucocitosis, neutrofilia, linfopenia y trombocitopenia; cuyo seguimiento nos permitiría ofrecer una mejor estadificación y pronóstico de los pacientes afectados⁽⁷⁾; sin embargo, el grado de evidencia médica es insuficiente. Así por ejemplo autores como Basbus et al. ⁽⁸⁾ y Escobar et al. ⁽⁹⁾, evidenciaron en estudios retrospectivos que los pacientes con ratio neutrófilo linfocito (NLR) ≥ 3 al momento del ingreso tenían más probabilidades de recibir un diagnóstico de neumonía grave. Gonzales ⁽¹⁰⁾ en un estudio de casos y controles realizado en Perú encontró resultados similares.

Liu et al. ⁽¹¹⁾ en uno de los escasos estudios prospectivos sobre esta problemática determinaron que un $NLR \geq 3,13$ podía predecir el desarrollo de enfermedad grave por COVID-19. Por otro lado, Xia et al. ⁽¹²⁾ en un estudio de casos y controles mostraron que el NLR es un factor de riesgo independiente para el COVID-19 grave

Rojo et. al. ⁽¹³⁾ y Ramírez ⁽¹⁴⁾ en estudios retrospectivos realizados en nuestro país encontraron que el NLR es un predictor de desenlace fatal del COVID-19; y que los pacientes con linfopenia, leucocitosis, proteína C reactiva positiva, dímero D positivo y patrones radiográficos indicativos de neumonía; tuvieron tendencia a desarrollar COVID-19 severo respectivamente.

Un metaanálisis realizado por Li et al. ⁽¹⁵⁾ el año 2020 con 19 estudios con el objetivo de evaluar el valor predictivo del NLR sobre la gravedad y mortalidad en pacientes con COVID -19; incluyó un subgrupo de 13 estudios en su mayoría retrospectivos y altamente heterogéneos con 1 579 pacientes para determinar el valor predictivo sobre la gravedad de la enfermedad; determinando que la sensibilidad, la especificidad y el AUC resumidos fueron de 0,78(IC95%: 0,70–0,84) , 0,78 (IC95%: 0,73–0,83) y 0,83 (IC del 95 %: 0,80–0,86) respectivamente. Moutchia et al. ⁽¹⁶⁾, el mismo año en una revisión sistemática con el objetivo de evaluar parámetros de laboratorio que puedan ser

predictores de COVID-19 grave; incluyeron 45 estudios en 9 508 pacientes, donde los casos de COVID -19 grave se caracterizaron por un mayor recuento de neutrófilos y menor de linfocitos T CD4 y CD8; al mismo tiempo se obtuvieron resultados elevados para proteína C reactiva, interleucina-6, troponina y dímero D; concluyendo que estos marcadores podrían usarse para reconocer formas graves y controlar el curso clínico del COVID-19.

El objetivo de nuestro estudio fue determinar la asociación entre el ratio neutrófilo linfocito y la gravedad del COVID-19 según la clasificación de severidad del Ministerio de Salud ⁽¹⁷⁾ e identificar las covariables asociadas para desarrollar un modelo predictivo que permita estratificar adecuadamente el riesgo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Nuestra investigación fue de tipo cohorte retrospectiva.

Población y muestra

La población estuvo conformada por pacientes sintomáticos ingresados al Hospital III - EsSalud Chimbote entre febrero y mayo del 2021 con un diagnóstico confirmado de COVID-19 por prueba antigénica o molecular por reacción en cadena de la polimerasa para SARS-CoV-2 al momento del ingreso por emergencia, edad mayor a 18 años y que se les haya realizado un hemograma dentro de las primeras 24 horas. Se excluyeron pacientes con datos incompletos, referidos desde otro establecimiento del primer nivel de atención en salud (baja complejidad) hacia el Hospital III - EsSalud Chimbote, o pacientes que fueron referidos desde el Hospital III - EsSalud Chimbote hacia un Hospital de mayor complejidad, asimismo, aquellos pacientes que solicitan su alta voluntaria (ej. atención de manera particular en establecimientos del sector privado).

Para el cálculo de la muestra se tuvieron en cuenta los criterios de Peduzzi & Concato⁽¹⁸⁾ para estudios multivariantes de regresión logística, donde el mínimo tamaño muestral se establece en función el número de variables independientes analizadas, debiendo disponer como mínimo de 10 eventos o pacientes con COVID-19 grave por variable predictora para evitar un sesgo de overfitting. En el presente estudio consideramos inicialmente 10 covariables además de la variable independiente ratio neutrófilo linfocito (NLR); seleccionando una muestra de 200 sujetos que incluyó 100 eventos con desenlace de COVID-19 grave y 100 pacientes que no desarrollaron el desenlace; quienes fueron seleccionados a través de un muestreo consecutivo. No se contempló un ajuste para posibles pérdidas, debido a que se seleccionó pacientes con datos completos; se consideró un subgrupo de validación interna por método de validación cruzada equivalente a aproximadamente el 20% de los sujetos, seleccionados por muestreo aleatorio.

Procedimientos

Se utilizó una ficha de recolección de datos para el recojo de la información de las historias clínicas digitales del sistema ESSI del Hospital III EsSalud Chimbote que

incluyó datos sociodemográficos del paciente, valores del ratio neutrófilo – linfocito, covariables independientes, así como resultados del desenlace gravedad del COVID 19.

Se realizó el seguimiento durante los primeros 30 días de hospitalización o hasta cuando el paciente había fallecido o fue dado de alta, a través de la historia clínica.

Variables del estudio: Consideramos inicialmente las variables según a) variable independiente principal: ratio neutrófilo linfocito, b) covariables intervinientes: edad, sexo, obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, proteína C reactiva (PCR), dímero D, lactato deshidrogenasa (LDH), ferritina c) desenlace durante la hospitalización: COVID-19 grave.

La medición de la concentración de neutrófilos y linfocitos (células/microlitros) se realizó en el analizador hematológico Sysmex XN-1000™ por impedancia eléctrica. El NLR se calculó como el cociente entre la concentración de neutrófilos y la concentración de linfocitos en valor absoluto.

La proteína C reactiva y el lactato deshidrogenasa se procesaron por inmunoturbidimetría y análisis por radiación ultravioleta respectivamente en el analizador de química clínica Cobas Hitachi c501 (Roche Diagnostics GmbH). La ferritina se determinó por electroquimioluminiscencia en el analizador Cobas Hitachi e601 (Roche Diagnostics GmbH). El dímero D fue medido por método coagulométrico en el analizador Stago Compact Max³ (Diagnóstica Stago) siguiendo los procedimientos operativos estandarizados del laboratorio central del Hospital III EsSalud Chimbote.

Análisis estadístico

Se empleó Microsoft Excel 2016® para tabular la información, el software R commander versión 4.0.5 para el análisis estadístico y su paquete “RcmdrPlugin.ROC” para el ajuste predictivo del modelo. Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias y porcentajes; las variables cuantitativas mediante medidas de tendencia central y dispersión según el resultado del test de normalidad de Kolmogórov-Smirnov. El análisis univariante de variables cualitativas como el sexo, obesidad, antecedente de diabetes mellitus, hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular se realizó mediante Chi cuadrado X^2 de Pearson para comparar sus proporciones en los grupos con o sin COVID-19 grave.; mientras que las medias de la edad se compararon mediante T student para muestras independientes. Las medianas del NLR, la proteína C reactiva, dímero D, LDH y ferritina se analizaron con la prueba de Wilcoxon para muestras independientes al presentar una distribución no paramétrica en el test de normalidad. Se utilizó una significancia estadística de $p < 0.25$ como criterio de selección de variables independientes para el análisis multivariante como lo recomiendan Hosmer et al⁽¹⁹⁾ evitando eliminar variables conocidas que podrían ser importantes predictoras del evento.

Un análisis multivariante de regresión logística binaria mediante el método Stepwise por pasos de atrás/adelante con criterio de información de Bayes (BIC) se realizó con las variables independientes seleccionadas, para determinar los factores predictores de gravedad por COVID-19 al ingreso. El ajuste general del modelo se realizó a través del test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow y el ajuste predictivo a través del test de

exactitud con un umbral de alto riesgo de 0,40 y el área bajo la curva ROC (AUC). Para el cumplimiento de los requisitos de la regresión logística se evaluaron la ausencia de multicolinealidad entre las variables predictoras cuantitativas a través del análisis de los coeficientes de correlación y el test de factor de inflación de la varianza (VIF); la linealidad de las variables predictoras con el logit se analizó a través del test de linealidad. La validación interna del modelo se realizó por validación cruzada, separando de manera aleatoria un subgrupo de entrenamiento de 157 casos con los que se construyó el modelo y un subgrupo de validación con los 43 casos restantes; las predicciones del modelo de entrenamiento se verificaron en el subgrupo de validación.

Aspectos éticos

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Universidad Nacional del Santa. Se respetaron la integridad, intimidad y dignidad de los pacientes en estudio según lo estipulado en la pauta bioética número 18 del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. No se precisó de consentimiento informado, ya que la recolección de datos se realizó con datos anónimos a partir de registros clínicos ⁽²⁰⁾.

RESULTADOS

Se obtuvieron 1351 historias clínicas de pacientes que ingresaron por emergencia del Hospital III Essalud-Chimbote con confirmación por prueba antigénica o ácido nucleico para COVID-19. Se analizaron 375 historias clínicas obtenidas por muestreo consecutivo, de las cuales 175 no cumplían los criterios de inclusión.

Al final se revisaron 200 historias clínicas, de los cuales 100 pacientes presentaron COVID-19 grave y 100 COVID-19 no grave (Figura 1).

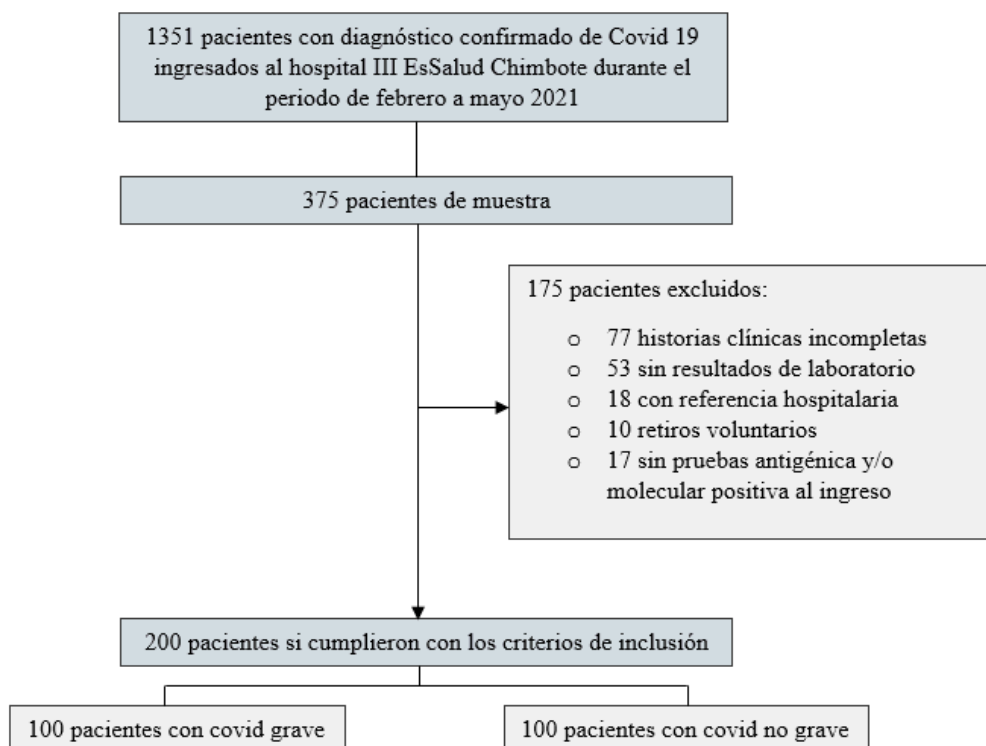


Figura 1: Flujograma del estudio

De los 200 pacientes incluidos, 129 eran varones (64,5%) con una edad media de 61 años. En cuanto a las comorbilidades: 50 pacientes padecían de hipertensión (25%), 35 pacientes eran diabéticos (17,5%), 32 pacientes eran obesos (16%) y 3 pacientes padecían de enfermedad cardiovascular (1,25%).

A nivel de biomarcadores el ratio neutrófilo linfocito, la proteína C reactiva, el dímero D, la lactato deshidrogenasa y la ferritina obtuvieron una mediana de 7.03, 12.58 mg/dl, 0.75 ug/ml, 670,5 U/L y 1190.5 ug/L respectivamente. (Tabla 1)

Tabla 1: Características de los pacientes al ingreso

Características de los pacientes (n=200)	N (%)
Sexo (masculino)	129 (64.5)
Edad *	61 *
Obesidad	32 (16)
Diabetes	35 (17.5)
Enfermedad cardiovascular	3 (1.5)
Hipertensión arterial	50 (25)
NLR	7.03 (3.97 – 13.91) **
PCR (mg/dl)	12.58 (8.6 – 24.8) **
Dímero D (ug/ml)	0.75 (0.42 – 1.26) **
LDH (U/L)	670.5 (536 – 713.5) **
Ferritina (ug/L)	1190.5 (647.4 – 1952.7) **

*: media, **: mediana (Rango intercuartílico – RIC), RNL: ratio neutrófilo linfocito, PCR: proteína C reactiva, LDH: lactato deshidrogenasa

PUBLICACIÓN A.

En el análisis univariante se utilizó como criterio de selección un valor $p < 0,25$ para prevenir un sesgo por underfitting evitando descartar erróneamente variables que podrían influir en el desenlace. De este modo seleccionamos las variables independientes que ingresarán al análisis multivariante (Tabla 2).

Tabla 2: Análisis univariante entre variables independientes y gravedad por COVID-19

Variables	COVID-19 GRAVE		N	p ^a
	Sí (n=100) (%)	No (n=100)		
Sexo (varón)	74 (74%)	55 (55%)		0.00499(*)
Obesidad	20 (20%)	12 (12%)		0.1228(**)
HTA	32 (32%)	18 (18%)		0.02224(*)
Diabetes	19 (19%)	16 (16%)		0.5766
ECV	2 (2%)	1 (1%)		0.5607
Media				n ^b
Edad	64.5	59.0		0.00401(*)
Mediana				p ^c
NLR	11.02	4.95		6.435e-10(*)
PCR (mg/dl)	15.665	10.930		0.002193(*)
LDH (U/L)	738.5	591.0		0.00000005036(*)
FERRITINA (ug/L)	1435.5	951.5		0.002943(*)
DIMERO D (ug/ml)	1.045	0.595		0.00000201(*)

a: Chi cuadrado, b: t student, c: Prueba Wilcoxon ; HTA (hipertensión arterial), ECV (enfermedad cardiovascular), RNL (índice neutrófilo linfocito), PCR (proteína C reactiva), LDH (lactato deshidrogenasa); significancia estadística (*): $p < 0.05$, (**): $p < 0.25$

Para el análisis multivariante con regresión logística ingresaron nueve variables: edad, sexo, obesidad, hipertensión arterial, NLR, PCR, LDH, dímero D y ferritina. Utilizando el método Introduce se obtuvo que la edad, obesidad, NLR, dímero D y LDH fueron predictores del COVID-19 grave. (Tabla 3).

Tabla 3: Regresión logística por modelo a introducir

Variables	β	Error Estándar	z	Wald (z^2)	Odds ratio	p
Edad	0.0338	0.0159	2.123	4.507	1.03	0.03376(*)
Sexo	0.4442	0.4754	0.934	0.872	1.55	0.35011
Obesidad	1.3013	0.5342	2.436	5.934	3.67	0.01484(*)
HTA	0.5021	0.4550	1.103	1.216	1.65	0.26985
NLR	0.1395	0.0325	4.292	18.421	1.14	0.000017 (*)
PCR	-0.0162	0.0186	-0.869	0.755	0.98	0.38495
Dímero D	0.5424	0.2594	2.091	4.372	1.72	0.03657(*)
LDH	0.0033	0.0009	3.532	12.475	1.00	0.00041(*)
Ferritina	0.0004	0.0003	1.193	1.423	1.00	0.23275
Constante (β_0)	-7.0598	1.4429	-4.893	23.941	0.00	

HTA (hipertensión arterial), RNL (índice neutrófilo linfocito), PCR (proteína C reactiva), LDH (lactato deshidrogenasa), (*): $p < 0.05$

Sin embargo, como método de referencia para la construcción del modelo predictivo utilizamos la estrategia por pasos (Stepwise) con dirección atrás/adelante y criterio de información Bayesiano (BIC), revelando sólo tres variables con significancia estadística ($p < 0.05$): NLR, LDH y edad, como factores predictivos del riesgo de desarrollar de COVID-19 grave (Tabla 4).

Tabla 4: Regresión logística multivariante por modelo Stepwise dirección atrás/adelante

Variabes	β	EE	z	Wald (z ²)	Odds ratio	P
NLR	0.139	0.030	4.615	21.298	1.14	0.0000039322 *
LDH	0.003	0.00085	4.678	21.883	1.00	0.0000028944*
Edad	0.035	0.012	2.809	7.890	1.03	0.00498*
Constante (β_0)	-6.253	1.167	-5.356	28.686	0.00	0.0000000849

RNL: ratio neutrófilo linfocito, LDH: lactato deshidrogenasa, EE: Error Estándar

Asimismo, para una mayor precisión se determinaron los intervalos de confianza al 95% de los coeficientes de regresión del modelo por Bootstrap (Figura 2)

```

Bootstrap bca confidence intervals
                2.5 %      97.5 %
(Intercept) -8.455138678 -3.994079059
LDH.U.L      0.002417457  0.005622454
Rnl          0.081653148  0.222163047
Edad         0.008156900  0.060969789
    
```

Figura 2-Intervalos de confianza Bootstrap de coeficientes de regresión β de los predictores de COVID-19 grave.

Este modelo presentó un error estadístico AIC de 208.56; las variables predictoras NLR, LDH y edad fueron directamente proporcionales al Logit.

$$\text{Logit} = - 6.25 + 0.13\text{NLR} + 0.003\text{LDH} + 0.03\text{edad}$$

La probabilidad obtuvo el siguiente algoritmo para la predicción del riesgo de COVID-19 grave.

$$P(y) = \frac{1}{1+e^{-(-6.25+0.13\text{NLR}+0.003\text{LDH}+0.03\text{edad})}}$$

Realizamos el test de bondad de ajuste de Hosmer Lemeshow obteniendo un valor $p = 0.7935$, implicando que los datos predichos y los datos observados no presentan diferencias estadísticamente significativas. Nuestro modelo obtuvo una exactitud del 74.0%, sensibilidad 83.0% y especificidad 65.0% con un umbral de alto riesgo del 40% (Ver Tabla 5).

Tabla 5: Test de exactitud del modelo predictivo con un umbral $\geq 40\%$

Covid Grave	Predicción Binaria		Total
	Baja probabilidad (<0.4)	Alta probabilidad (≥ 0.4)	
NO	65 (VN)	35 (FP)	100
SI	17 (FN)	83 (VP)	100

VN: verdadero negativo, FN: falso negativo, FP: falso positivo, VP: verdadero positivo

El modelo de entrenamiento presentó un área bajo la curva (AUC) de 0,83 (IC 95% :0,78 -0,88) (Figura 3)

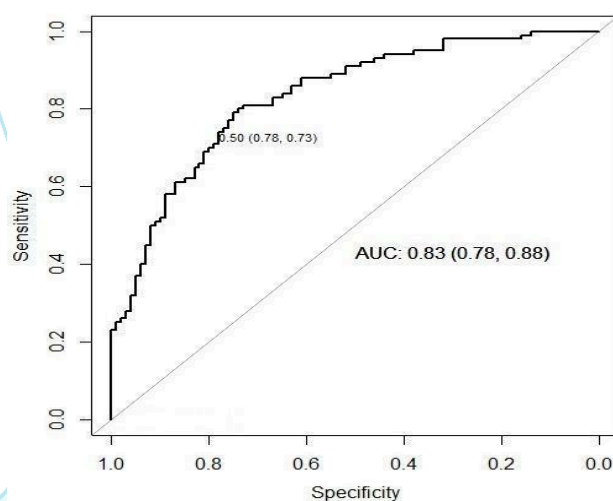


Figura 3: Ajuste predictivo del modelo mediante área bajo la curva (AUC)

Para evaluar el cumplimiento del modelo de los requisitos de la regresión logística multivariante se realizó el test de linealidad de las variables predictoras respecto al logit. Se consideró que las variables y sus interacciones deberían presentar un valor de $p > 0.05$ como indicador de linealidad, observándose que el supuesto de linealidad se cumple; no siendo necesario realizar sus transformaciones logarítmicas (Figura 4)

Coefficients:

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-10.730791	6.512504	-1.648	0.0994
RNL	0.194139	0.258693	0.750	0.4530
Edad	0.302253	0.514627	0.587	0.5570
LDH	0.018120	0.025933	0.699	0.4847
INTERACCIONRNL	-0.015641	0.076887	-0.203	0.8388
INTERACCIONLDH	-0.001860	0.003404	-0.546	0.5849
INTERACCIONEdad	-0.052393	0.100854	-0.519	0.6034

Figura 4: Test de linealidad de las variables predictoras con el logit

Para verificar el requisito de ausencia de multicolinealidad entre las variables predictoras cuantitativas (NLR, LDH y edad) se utilizó el factor de inflación de la varianza (VIF)

En la Figura 5 se observa que el VIF es menor de 10, por lo que los coeficientes de regresión están estimados de manera correcta, no existiendo multicolinealidad o correlación grave entre las variables predictoras NLR, LDH y edad ⁽²¹⁾.

```
> vif(GLM.1)
      RNL      LDH      Edad
1.015627 1.096624 1.082671
```

Figura 5: Test de Factor de Inflación de la Varianza (VIF)

Por otro lado, en la figura 6 se observa que los coeficientes de correlación de Spearman entre las variables predictoras LDH, RNL y Edad son menores a 0.7 por lo que no se encuentran correlacionadas entre sí; confirmando el cumplimiento de la ausencia de multicolinealidad.

```
> round(cov2cor(vcov(GLM.3)), 3) # Correlations of parameter estimates
      (Intercept) LDH.U.L  Rnl  Edad
(Intercept)    1.000  -0.719 -0.322 -0.818
LDH.U.L        -0.719  1.000  0.138  0.276
Rnl            -0.322  0.138  1.000  0.054
Edad           -0.818  0.276  0.054  1.000
```

Figura 6: Coeficientes de correlación entre variables predictoras

Para la validación interna del modelo se utilizó el método de validación cruzada, separando de manera aleatoria un subgrupo de datos de entrenamiento ($n_1=157$) con los que se obtuvo un modelo similar al que incluyó el total de casos iniciales ($n=200$). Las probabilidades predichas en los 43 casos del subgrupo de validación aplicando el

modelo de entrenamiento coincidieron con los datos observados con una exactitud similar del 71%; con lo cual se evidenció que la validación interna fue óptima.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se analizaron inicialmente como posibles predictores del riesgo de COVID 19 grave, además del ratio neutrófilo linfocito algunas pruebas de laboratorio como proteína c reactiva, lactato deshidrogenasa, ferritina y dímero D, así como factores demográficos y clínicos como el sexo, la edad, la obesidad, la diabetes mellitus, la enfermedad cardiovascular y la hipertensión arterial. En nuestro modelo predictivo obtuvimos una calibración adecuada con el test de Hosmer-Lemeshow que demostró un buen ajuste general; que el ratio neutrófilo linfocito, la lactato deshidrogenasa y la edad condicionan de manera independiente y directamente proporcional la probabilidad de desarrollar COVID-19 grave ($p < 0.05$); con un umbral del 40% el modelo presentó una exactitud de 74%, sensibilidad 83.0%, especificidad 65,0% y un AUC de 0,83, sugiriendo una discriminación adecuada. Esto significa que el modelo es capaz de predecir correctamente un 83% de los pacientes que desarrollarían COVID-19 grave al clasificarlos inicialmente como de alto riesgo. Por otro lado, presentó un 35% de falsos positivos que representa la proporción de pacientes que el modelo clasificaría erróneamente como bajo riesgo a pesar que desarrollarían COVID-19 grave los primeros 30 días de hospitalización. El NLR presentó asociación significativa con la gravedad del COVID-19 (OR ajustado 1,14; $p < 0.05$), resultando una de las principales variables de nuestro modelo predictivo (Wald=21,29), resultado similar a la cohorte prospectiva de Liu et al.⁽¹¹⁾ con 61 pacientes en su muestra de derivación y 54 pacientes en su cohorte de validación incluyeron inicialmente 26 variables, de las cuales mediante análisis de regresión COX obtuvieron como factores pronósticos de enfermedad crítica por COVID-19; la edad y el NLR, con un AUC de 0,849 en la cohorte de derivación y 0,867 en la cohorte de validación. Asimismo, nuestros resultados son similares a los encontrados por Basbus et al.⁽⁸⁾ que el año 2020 en una cohorte retrospectiva realizada en Argentina con 131 pacientes, encontraron que un $NLR \geq 3$ se asocia a una evolución desfavorable. Del mismo modo Escobar et al.⁽⁹⁾ en 2022 realizaron un estudio retrospectivo en Paraguay que involucró 155 casos y 155 controles, incluyendo el ratio neutrófilo linfocito y factores epidemiológicos como la edad y el sexo; consideraron como casos pacientes con neumonía grave por SARS-COV-2 y como controles aquellos con formas leves y moderadas, concluyendo que los pacientes con un ratio neutrófilo linfocito al ingreso ≥ 3 tenían 5,08 veces más posibilidades de desarrollar una neumonía grave por SARS-COV-2. Gonzales⁽¹⁰⁾ en un estudio retrospectivo realizado en Perú encontró que el NLR presentó un valor más elevado en pacientes con desenlace fatal, concluyendo que podría utilizarse para identificar pacientes con mal pronóstico. Por otro lado, Xia et al.⁽¹²⁾ en un estudio retrospectivo realizado en China para evaluar predictores de enfermedad grave por COVID- 19, incluyeron 32 controles y 31 casos con neumonía grave a quienes se les extrajo sangre dentro de las 24 horas posteriores al ingreso; el análisis de regresión logística mostró que el NLR es un factor de riesgo independiente para el COVID-19 grave (OR: 1,26 IC 95%: 1,05- 1,52, $p = 0,015$) de manera concordante a nuestros resultados.

Rojó et. al.⁽¹³⁾ el año 2021 en una cohorte retrospectiva con 102 pacientes internados en un hospital público de Lima con diagnóstico de COVID-19 con el objetivo de

determinar el rol predictivo del NLR, del ratio plaqueta linfocito (PLR) y el volumen plaquetario medio (VPM) respecto al riesgo de muerte; observaron una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en los niveles de neutrófilos, linfocitos, eosinófilos y plaquetas entre los pacientes fallecidos y los que no fallecieron. El área bajo la curva (AUC) del modelo fue de 0,88 [IC 95%: 0,79-0,96] ajustado por sexo y edad; con una especificidad de 82,3% y una sensibilidad de 83,3%; concluyendo que el NLR es un predictor de desenlace fatal del COVID-19; en contraste con el PLR y el VPM que no fueron buenos predictores. Asimismo, Ramírez ⁽¹⁴⁾ en un estudio retrospectivo con una muestra de 90 casos y 90 controles, encontró que los pacientes con linfopenia, leucocitosis, proteína C reactiva positiva, dímero D positivo y patrones radiográficos indicativos de neumonía; tuvieron tendencia a desarrollar COVID-19 severo.

En el 2021, Carreras et al. ⁽²²⁾ en una cohorte retrospectiva realizada en Argentina con 711 pacientes y 24 desenlaces de fallecimiento, encontraron que aquellos con $NLR > 3$, mostraron mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave y mortalidad por COVID-19; construyeron un modelo de regresión logística para estimar la asociación entre un ratio neutrófilo-linfocito (RNL) superior a 3 y la mortalidad encontrando un OR ajustado de 3,8, (IC 95%: 1,05 – 13,7; $p = 0,04$). El NLR fue ajustado por variables como edad mayor a 65 años, más de 7 días de internación, traslado a UTI, presencia de neumonía grave, hipertensión arterial, comorbilidades y niveles de PCR superiores a 20 mg/dL.

Respecto a la edad nuestros resultados son similares a los encontrados por Calvillo et al. ⁽²³⁾ quienes realizaron un estudio retrospectivo en España con 440 pacientes y desarrollaron modelos predictivos para la gravedad y la mortalidad en pacientes con COVID-19 que acudieron a urgencias. El modelo de predicción de gravedad finalmente incluyó 8 variables que fueron la saturación de oxígeno/fracción de oxígeno inspirado (SatO₂/FiO₂), edad, proteína C reactiva, recuento de linfocitos, puntuación de la extensión de la afectación pulmonar en la radiografía torácica, lactato deshidrogenasa, dímero D y plaquetas, con un AUC de 0.94.

En el 2022, Blanco et al. ⁽²⁴⁾ realizaron una cohorte retrospectiva en España que involucró 883 pacientes para identificar los factores predictivos de mortalidad e ingreso en cuidados intensivos (UCI) en pacientes hospitalizados por COVID-19; incluyeron variables demográficas, clínicas, radiológicas y analíticas al momento del ingreso. Los predictores independientes de ingreso a UCI identificados mediante regresión logística por pasos hacia atrás fueron sexo masculino (OR=2,079), edad (OR=0,96 IC95%: 0.942-0.979), Saturación de oxígeno (OR=0,925), creatinina (OR=1,551) y proteína C reactiva (OR=1,003). En su estudio la edad avanzada representó un factor de riesgo de mayor mortalidad y un factor de protección para el ingreso a UCI; debido a que se priorizaron pacientes más jóvenes por su menor comorbilidad, a diferencia de los pacientes de edad avanzada candidatos a una limitación del esfuerzo terapéutico, no estando indicado su traslado a UCI.

En el 2020, en China, Zhou et al. realizó un estudio de cohorte retrospectivo y multicéntrico el cual buscaba identificar factores de riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19, se llevó a cabo en una población de 191 pacientes, de los cuales 135 eran del Hospital Jinyintan y 56 del Hospital Pulmonar de Wuhan. En el análisis de regresión multivariable, se encontró que la edad avanzada, definida como mayor de 60

años (OR: 1.10, $p=0.0043$), una puntuación SOFA elevada (OR: 5.65, $p<0.0001$) y un nivel de dímero D superior a 1 $\mu\text{g/ml}$ (OR: 18.42, $p=0.0033$) al momento del ingreso se asociaron con mayores probabilidades de mortalidad, lo cual destaca la importancia de estos factores en la evaluación del desenlace de los pacientes infectados con el SARS-CoV-2. ⁽²⁵⁾

El lactato deshidrogenasa demostró en nuestro estudio ser un predictor independiente de gravedad por COVID-19, indicando que a medida que sus niveles aumentan, también se incrementa el riesgo de desarrollar una forma grave de la enfermedad.

Esto se corrobora en el estudio de casos y controles realizado el 2020 por Shi J et al. ⁽²⁶⁾ en 4 hospitales de China, con una muestra de 126 pacientes, mediante un análisis de regresión logística encontraron que pacientes con LDH por encima del rango normal tenían un riesgo significativamente alto de progresión de la enfermedad (OR: 1,012; $p=0,038$). Esta similitud de resultados entre estudios podría explicarse por las características de las poblaciones seleccionadas, así como las comorbilidades que presentaban los pacientes que en su mayoría fueron diabetes e hipertensión arterial.

En el 2022, Fialek et al. ⁽²⁷⁾ llevaron a cabo un metaanálisis para explorar la relación entre los niveles elevados de LDH y la gravedad del COVID-19, incluyeron un total de 264 estudios cuyos resultados resumidos revelaron niveles inferiores de LDH en los pacientes con formas no graves de COVID-19 en comparación con los casos graves (DME = $-2,38$; IC 95 %: $-2,61$ a $-2,14$; I² = 99 %; $p < 0,001$), señalando que la elevación de la actividad de LDH podría indicar la falta de oxígeno en los procesos bioquímicos de los tejidos o incluso insuficiencia multiorgánica, siendo un posible indicador de daño celular, hipoxia o muerte; por lo que niveles elevados de LDH plasmáticos podrían servir como biomarcador predictivo de un curso grave de COVID-19; aunque la heterogeneidad entre los estudios fue elevada.

En el 2020, Martos et al. ⁽²⁸⁾ en España realizó un estudio de cohorte retrospectivo el cual tenía como finalidad describir las características clínicas, la comorbilidad y los factores pronósticos asociados con la mortalidad hospitalaria en una cohorte de COVID-19 ingresados en el Hospital Costa del Sol de Marbella. Se incluyeron pacientes desde el primer caso ingresado el 26 de febrero de 2020 hasta el final del período de estudio el 29 de abril de 2020. Para lo cual 101 pacientes fueron analizados, y de los cuales 96 se recuperaron y fueron dados de alta, y 17 (18%) fallecieron en el hospital.

Las comorbilidades más frecuentes fueron HTA (40%), DM tipo 2 (16%) y cardiopatía (14%). Los pacientes que fallecieron eran mayores (media 77 vs 60 años), presentaron mayor prevalencia de hipertensión (71% vs 33%) y cardiopatía (47% vs 6%), y mayores niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) y proteína C reactiva (media 662 vs 335 UI/L, y 193 vs 121 mg/L respectivamente) al ingreso. En el análisis multivariante las variables asociadas significativamente a mortalidad fueron la presencia de cardiopatía (OR 2,58–67,07), niveles de LDH ≥ 345 UI/L (OR 1,52–46,00) y edad ≥ 65 años (OR 1,23–44,62). Por lo cual, se destaca que el LDH, edad avanzada y cardiopatía, se asocian a mayor mortalidad durante la hospitalización por COVID-19.

Entre las limitaciones de nuestro estudio encontramos su diseño retrospectivo con datos secundarios, la proporción de datos faltantes que determinó la exclusión de registros y un potencial sesgo de selección. No se realizó imputación de datos porque en ninguna de las variables los datos faltantes superaron el 5% de las observaciones. Además, los datos faltantes en las variables predictoras no estaban relacionadas con la mortalidad por COVID -19. Otra limitante fue la ausencia de registros del estado nutricional como el índice de masa corporal en la mayor parte de pacientes, para establecer un diagnóstico más certero de obesidad; lo que podría causar problemas en la clasificación. Por otro lado, es posible que nuestro estudio presente un sesgo de información en algunos biomarcadores como el NLR, PCR, Dímero D, LDH y ferritina, debido a su análisis de manera retrospectiva, no pudiéndose verificar la calidad analítica de las mediciones. Además, la variación del NLR en relación con el tiempo de hospitalización y la evolución clínica no pudo ser considerada, lo que podría afectar la interpretación de los niveles iniciales y su impacto en el desenlace clínico.

Puesto que realizamos un muestreo consecutivo en un solo hospital, nuestros resultados no podrían ser generalizados a otras poblaciones y entornos sin una adecuada validación externa con estudios multicéntricos y prospectivos con similares criterios de selección; sin embargo, nuestro modelo mostró unos ajustes predictivos y validación interna adecuados que podrían justificar su implementación en la práctica clínica del centro asistencial donde realizamos el estudio, mediante un protocolo de actuación específico basado en los biomarcadores encontrados.

El ratio neutrófilo linfocito fue un predictor independiente directamente proporcional del riesgo de desarrollar COVID-19 grave; que conjuntamente con la lactato deshidrogenasa y la edad podrían conformar un algoritmo predictivo para la estratificación adecuada de estos pacientes.

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mar 11. La OMS caracteriza a COVID-19 como una pandemia [Internet]. Paho.org. [citado el 6 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://acortar.link/xbK60>
2. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(10):165878. doi: [10.1016/j.bbadis.2020.165878](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165878)
3. América Latina y el Caribe: número de casos de COVID-19 por país [Internet]. Statista. [citado el 6 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://acortar.link/M0o5pk>
4. MINSA. Guía de práctica clínica de infección por coronavirus SARS COVID 2 del Hospital Nacional Hipólito Unanue Versión 02 [Internet]. MINSA; 2021 [citado el 6 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://acortar.link/IWEJs5>
5. Covid 19 en el Perú - Ministerio del Salud [Internet]. MINSA; 2024 [citado el 6 de marzo de 2024]. Disponible en: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp
6. Gutiérrez-Tudela JW. La pandemia de la COVID-19 en el Perú: análisis epidemiológico de la segunda ola. *Rev Soc Peru Med Interna (línea)* [Internet]. 2021 [citado el 6 de marzo de 2024];34(4):129. Disponible en: <https://acortar.link/henTpd>
7. Lopez LE, Mazzucco MD. Alteraciones de parámetros de laboratorio en pacientes con SARS-CoV-2. *Acta Bioquím Clín Latinoam* [Internet]. 2020 [citado el 6 de marzo de 2024]; 54 (3): 293-307. Disponible en: <https://acortar.link/U4LqCj>
8. Basbus L, Lapidus MI, Martingano I, Puga MC, Pollán J. Índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de covid-19 [Internet]. *Medicinabuenosaires.com.* [citado el 6 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://acortar.link/IT75aY>
9. Escobar-Salinas JS, Sobarzo-Vysokolan PMB. Neutrophil-lymphocyte index as a predictor of the development of severe pneumonia due to SARS-CoV-2 in the Hospital Nacional. *Rev Virtual Soc Paraguaya Med Interna.* 2022;9(1):55–61. doi: [10.18004/rvspmi/2312-3893/2022.09.01.55](https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2022.09.01.55)
10. Gonzales Alvarez A. Índice linfocitario asociado a mortalidad por Covid-19 en pacientes del Hospital Regional Docente Clínico-Quirúrgico "Daniel Alcides Carrión" Huancayo, 2020 [Tesis]. Universidad Nacional del Centro del Perú; 2021 [Citado el 6 de marzo del 2024]. Disponible en: <https://acortar.link/9iCqKw>
11. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med.* 2020;18(1). doi: [10.1186/s12967-020-02374-0](https://doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0)
12. Xintian XIA, Minyong WEN, Shaofeng Z, Jing HE, Weitao C. An increased neutrophil/lymphocyte ratio is an early warning signal of severe COVID-19. *J South Med Univ.* 2020; 40(3): 333-336. Doi: [10.12122/j.issn.1673-4254.2020.03.06](https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2020.03.06)
13. Rojo Fleming CC, Alarcón Yaquette DE. Ratio Neutrófilo/Linfocito como predictor de mortalidad de pacientes COVID-19 atendidos en el Hospital Cayetano Heredia (HCH). 2021 [citado el 6 de marzo de 2024]; Disponible en:

- <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/10144>
14. Ramírez P, Enrique L. Biomarcadores y radiografías como predictores de severidad en covid-19 en pacientes hospitalizados del Hospital Regional de Huacho, Enero – Febrero 2021 [Tesis]. Universidad Nacional José Faustino Sánchez Carrión; 2021 [Citado el 8 de marzo del 2024]. Disponible en: <https://acortar.link/1vFETk>
 15. Li X, Liu C, Mao Z, Xiao M, Wang L, Qi S, et al. Valores predictivos de la proporción de neutrófilos a linfocitos sobre la gravedad de la enfermedad y la mortalidad en pacientes con COVID-19: una revisión sistemática y un metanálisis. *Cuidados críticos*. 2020;24(1). Doi: 10.1186/s13054-020-03374-8
 16. Moutchia J, Pokharel P, Kerri A, McGaw K, Uchai S, Nji M, et al. Clinical laboratory parameters associated with severe or critical novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(10):e0239802. doi: [10.1371/journal.pone.0239802](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239802)
 17. MINSA. Prevención, diagnóstico y tratamiento de personas afectadas por covid-19 em el Perú. MINSA; 2020 [citado el 6 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://acortar.link/M6I2DJ>
 18. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(12):1373–9. doi: [10.1016/s0895-4356\(96\)00236-3](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(96)00236-3)
 19. Hosmer Jr, Lemeshow S, Sturdivant. *Applied Logistic Regression*. 3rd Edition, John Wiley & Sons, Hoboken, NJ; 2013. doi: 10.1002/9781118548387
 20. Organización Panamericana de la Salud y Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médica. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos, Cuarta Edición [Internet]. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS); 2016 [Citado el 22 de abril del 2024]. Disponible en: <https://acortar.link/wHB7l>
 21. Hernández F, Usuga O, Mazo M. 17 Multicolinealidad [Internet]. Github.io. 2024 [citado el 6 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://acortar.link/3WPG7Y>
 22. Carreras M, Dasque C, Stolar M, Parodi MN, Barrios RN, Estramiana Y, 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* [Internet]. 2021 [citado el 6 de marzo de 2024];38(6):768–73. Disponible en: <https://acortar.link/jgHthN>
 23. Calvillo-Batlles P, Cerdá-Alberich L, Fonfría-Esparcia C, Carreres-Ortega A, Muñoz-Núñez CF, Trilles-Olaso L, et al. Elaboración de modelos predictivos de la gravedad y la mortalidad en pacientes con COVID-19 que acuden al servicio de urgencias, incluida la radiografía torácica. *Radiologia*. 2022;64(3):214–27. doi: 10.1016/j.rx.2021.09.011
 24. Blanco-Taboada AL, Fernández-Ojeda MR, Castillo-Matus MM, Galán-Azcona MD, Salinas-Gutiérrez J, Ruiz-Romero MV. Poor prognostic factors in patients hospitalized for COVID-19. *An Sist Sanit Navar*. 2022;45(2). Doi: 10.23938/ASSN.1000 e
 25. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* [Internet]. 2020 [Cited 2024 mar 19];395(10229):1054-62. Disponible en: <https://acortar.link/5m5MsB>
 26. Shi J, Li Y, Zhou X, Zhang Q, Ye X, Wu Z, et al. Lactate dehydrogenase and

- susceptibility to deterioration of mild COVID-19 patients: a multicenter nested case-control study. BMC Med. 2020;18(1). doi: [10.1186/s12916-020-01633-7](https://doi.org/10.1186/s12916-020-01633-7)
27. Fialek B, Pruc M, Smereka J, Jas R, Rahnama-Hezavah M, Denegri A, et al. Diagnostic value of lactate dehydrogenase in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Cardiol J. 2022;29(5):751–8. doi: [10.5603/cj.a2022.0056](https://doi.org/10.5603/cj.a2022.0056)
28. Martos Perez F, Luque Del Pino J, Jimenez Garcia N, Mora Ruiz E, Asencio Mendez C, Garcia Jimenez JM, et al. . Comorbidity and prognostic factors on admission in a COVID-19 cohort of a general hospital. Rev Clin Esp. 2021; 221(9):529–535. doi: [10.1016/j.rceng.2020.05.010](https://doi.org/10.1016/j.rceng.2020.05.010)

