

Índice DHL-neutrófilos-linfocitos como predictor de mortalidad a 28 días en pacientes con COVID-19

LDH-neutrophil-lymphocyte index as a predictor of 28-day mortality in patients with COVID-19

Víctor Manuel Rojas-Sahagún^{1a}, Francisco Javier Núñez-Martínez^{1b}, Blanca Elena Verazaluce-Rodríguez^{2c}, Rafael Luna-Montalbán^{3d}

Resumen

Introducción: la enfermedad por coronavirus del 2019 (COVID-19) es la mayor crisis sanitaria de nuestros tiempos; fue declarada pandemia por la OMS en marzo de 2020. El riesgo de presentar enfermedad grave es interindividual y varía según la edad, las comorbilidades, el estado inmunológico y la variante del virus. La relación neutrófilos/linfocitos (RNL) y la deshidrogenasa láctica (DHL) son marcadores muy utilizados para evaluar la gravedad y predecir el curso de la enfermedad en pacientes con COVID-19, con una relación directa de mayor valor-peor pronóstico.

Objetivo: comprobar si el índice DHL-neutrófilos-linfocitos calculado con estudios de laboratorio tomados en las primeras 24 horas de ingreso a hospital es útil como predictor de mortalidad a 28 días en pacientes adultos con diagnóstico de COVID-19.

Material y métodos: estudio de tipo cohorte retrospectivo y analítico. Se incluyeron consecutivamente todos los pacientes mayores de 16 años de cualquier género, ingresados en un hospital de tercer nivel de marzo de 2020 a marzo de 2021, los cuales presentaron diagnóstico de COVID-19 con PCR positiva de SARS-CoV-2.

Resultados: los niveles más altos del índice DHLNL se asociaron con una mayor mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 (Q2 frente a Q1: RR 1.52 [1.24-1.87], $p < 0.05$; Q3 frente a Q1: RR 1.87 [1.55-2.25], $p < 0.05$; y Q4 frente a Q1: RR 2.74 [2.22-3.39], $p < 0.05$).

Conclusiones: el índice DHLNL en suero tomado en las primeras 24 horas del ingreso puede ayudar a identificar de manera temprana entre los pacientes hospitalizados por COVID-19 a aquellos con mayor riesgo de mortalidad.

Abstract

Background: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) represents the greatest health crisis of our times; it was declared by WHO a pandemic in March 2020. The risk of presenting a severe disease is inter-individual, since it varies according to age, comorbidities, and immunological status, in addition to the type of SARS-CoV-2 variant. The neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and lactic dehydrogenase (LDH) are widely used markers to assess the severity and predict the course of the disease in patients with COVID-19, with a direct relationship of higher value-worse prognosis.

Objective: To verify if the LDH-neutrophil-lymphocyte index calculated from laboratory tests taken within the first 24 hours of admission is useful as a predictor of 28-day mortality in adult patients diagnosed with COVID-19.

Material and methods: Retrospective and analytical cohort study. All consecutive patients over 16 years of any gender, admitted to a tertiary care center from March 2020 to March 2021, who had a diagnosis of COVID-19 with a positive PCR for SARS-CoV-2, were included.

Results: Higher levels of the LDHNL index were associated with higher mortality in patients hospitalized for COVID-19 (Q2 vs. Q1: RR 1.52 [1.24-1.87], $p < 0.05$; Q3 vs. Q1: RR 1.87 [1.55-2.25], $p < 0.05$; and Q4 vs. Q1: RR 2.74 [2.22-3.39], $p < 0.05$).

Conclusions: The serum LDHNL index taken in the first 24 hours of admission can help to predict early the risk of mortality in hospitalized patients with COVID-19.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Bajío, Hospital de Especialidades No. 1, Servicio de Medicina Interna. León, Guanajuato, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Bajío, Hospital de Especialidades No. 1, Servicio de Dermatología. León, Guanajuato, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Bajío, Hospital de Especialidades No. 1, Servicio de Infectología. León, Guanajuato, México

ORCID: 0000-0002-3040-3279^a, 0000-0002-2455-8071^b, 0000-0001-6417-0170^c, 0000-0002-2411-7524^d

Palabras clave

SARS-CoV-2

COVID-19

Mortalidad

Neutrófilos

Linfocitos

Deshidrogenasa Láctica

Keywords

SARS-CoV-2

COVID-19

Mortality

Neutrophils

Lymphocytes

Lactic Dehydrogenase

Fecha de recibido: 22/11/2022

Fecha de aceptado: 13/03/2023

Comunicación con:

Francisco Javier Núñez Martínez

✉ chico26nm@hotmail.com

☎ 344 101 8928

Cómo citar este artículo: Rojas-Sahagún VM, Núñez-Martínez FJ, Verazaluce-Rodríguez BE, *et al.* Índice DHL-neutrófilos-linfocitos como predictor de mortalidad a 28 días en pacientes con COVID-19. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(5):567-73. doi: 10.5281/zenodo.8316422

Introducción

La enfermedad por coronavirus del 2019 (COVID-19) representa la mayor crisis sanitaria de nuestros tiempos¹ y fue declarada pandemia por la OMS en marzo de 2020.² El riesgo individual para presentar una enfermedad grave varía según la edad, las comorbilidades presentes y el estado inmunológico (antecedentes de vacunación), además de las diferentes variantes del virus del SARS-CoV-2.^{3,4}

La mortalidad a nivel mundial reportada al inicio de la pandemia osciló entre 20 y 61.5% para pacientes hospitalizados y entre 65.7 y 94% si requirieron ventilación mecánica invasiva.^{5,6} Durante el transcurso de la pandemia se presentó una disminución de las tasas de mortalidad y se llegó a una tasa de mortalidad general < 1%⁷ y del 11.4% en pacientes que requirieron hospitalización.⁸

Se han estudiado varios marcadores pronósticos, entre los que destacan la relación neutrófilos/linfocitos (RNL) y la deshidrogenasa láctica (DHL).

La RNL es un marcador directo de inflamación ampliamente estudiado en pacientes con COVID-19 y se ha demostrado su utilidad para predecir el desenlace de la enfermedad (predicción de mortalidad).^{9,10,11}

La DHL es un marcador no específico del recambio tisular¹² y se correlaciona directamente con daño tisular.¹³ Por lo anterior, la RNL y la DHL son biomarcadores séricos con utilidad demostrada para definir la gravedad en pacientes con COVID-19.

Material y métodos

Estudio de cohorte retrospectivo y analítico realizado en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades No. 1 del Centro Médico Nacional del Bajío, en León, Guanajuato, México. El estudio se aprobó por el Comité de Ética Institucional de este hospital del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) con el número de registro R-2022-1001-079.

Se incluyeron todos los pacientes ingresados a piso de Medicina Interna mayores de 16 años de cualquier género, de marzo de 2020 a marzo de 2021, los cuales presentaron diagnóstico de COVID-19 con PCR por transcriptasa inversa (RT-PCR) para el ARN de SARS-CoV-2 positiva.

El objetivo principal fue encontrar si había asociación entre un mayor índice DHL-neutrófilos-linfocitos con mortalidad a 28 días.

Recopilación de datos

Los datos registrados se obtuvieron del expediente electrónico (historias clínicas, nota de ingreso, notas de evolución, registros de estudios de laboratorio y nota de egreso). Se recopiló edad, sexo, fecha de ingreso, comorbilidades (diabetes mellitus [DM], enfermedad renal crónica [ERC], hipertensión arterial sistémica [HAS], hepatopatía, cardiopatía y enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC]) y resultados bioquímicos (neutrófilos, linfocitos y DHL tomados en las primeras 24 horas del ingreso).

Los resultados se tomaron como estatus al día 28 (alta, hospitalización o muerte). Se consideró al paciente sobreviviente en caso de egreso a casa o al llegar al día 28 de estancia hospitalaria. Para los días de estancia hospitalaria se consideró el día de ingreso como el día 0.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar en caso de distribución normal o medianas y rangos intercuartílicos (percentil 25-75) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) en caso de distribución diferente de lo normal y las variables cualitativas como porcentajes. Para la evaluación de la distribución se realizó la prueba estadística Kolmogorov-Smirnov. En el caso de las variables cualitativas se analizaron con chi cuadrada de Pearson; también se reportó riesgo relativo (RR) con un IC 95%. Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó prueba de *t* de Student en caso de distribución normal y *U* de Mann-Whitney en caso de una distribución diferente de lo normal. Se obtuvieron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y posteriormente se hizo la prueba de *log-rank*. Además, se llevó a cabo un modelo ajustado de regresión de Cox y se reportó *hazard ratio* (HR), edad, sexo, índice DHLNL y varias comorbilidades.

La relación DHL-neutrófilos-linfocitos se calculó de la siguiente manera: (DHL + recuento de neutrófilos)/recuento de linfocitos.

El análisis estadístico descriptivo se llevó a cabo en el programa estadístico IBM SPSS *Statistics*, versión 25.0, y Microsoft Excel 2016. Se tomó como criterio de significación una *p* < 0.05.

Resultados

Características

De los 782 pacientes iniciales, se excluyeron 92 por no contar con estudios analíticos completos y quedaron un total de 690 pacientes: 434 hombres (62%) y 256 mujeres (38%), con una mediana de edad de 56.5 años (55.4-57.7) y un total de 242 pacientes fallecidos durante la hospitalización (35.07%).

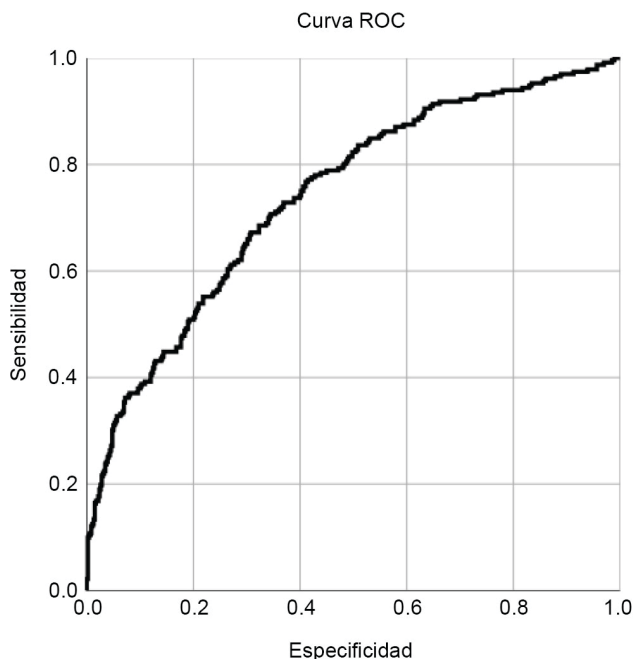
La frecuencia de comorbilidades se presentó como hipertensión arterial sistémica en 332 pacientes (48%), diabetes mellitus en 233 pacientes (33%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica en 49 pacientes (7%), cardiopatía en 37 pacientes (5%) y enfermedad renal crónica y hepatopatía únicamente en un paciente (< 0.01%). El cuadro I compara las características demográficas, clínicas y bioquímicas basales de los sobrevivientes y no sobrevivientes.

Se empleó una curva ROC para obtener un valor del área bajo la curva (AUC, *area under the curve*) para el índice DHLNL con un valor de 0.74 (IC 95%, 0.70-0.78, $p < 0.001$) (figura 1) y fue mayor comparada con una AUC de 0.71 (IC 95%, 0.67-0.75, $p < 0.001$) para la relación NL y una AUC de 0.70 (IC 95%, 0.66-0.74, $p < 0.001$) para la DHL.

El índice DHLNL fue menor en el grupo de sobrevivientes con una media de 486.2, comparado con el grupo de no sobrevivientes, que tuvo una media de 1096.

Para su análisis se clasificó el índice DHLNL por cuartiles y se encontró que los niveles más altos de este índice

Figura 1 Curva ROC índice DHL-neutrófilos-linfocitos



se asociaron con una mayor mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19, con 1.04% de mortalidad en el Q1, 25.4% en el Q2, 37.5% en el Q3 y hasta 61.04% en el Q4 (Q2 frente a Q1: RR 1.52 [1.24-1.87], $p < 0.05$; Q3 frente a Q1: RR 1.87 [1.55-2.25], $p < 0.05$; y Q4 frente a Q1: RR 2.74 [2.22-3.39], $p < 0.05$) (cuadro II).

Se calculó el riesgo relativo con el grupo 1 como referencia, presentado hasta un riesgo de más de 2 veces de mortalidad a 28 días en pacientes con un valor mayor del índice

Cuadro I Características basales de los pacientes de ambos grupos

Aspecto (variable)	Sobrevivientes a 28 días (n = 448)	No sobrevivientes (n = 242)	p
Edad (mediana/RI)	53.7 (52.4-54.9)	62.3 (60.3-64.2)	< 0.05
Género masculino (%)	280 (61.1%)	154 (66.4%)	0.17
DM (%)	142 (31%)	91 (39.2%)	< 0.05
HAS (%)	200 (43.7%)	132 (56.9%)	< 0.05
EPOC (%)	21 (4.6%)	28 (12.1%)	< 0.05
ERC (%)	1 (0.2%)	0	0.47
Cardiopatía (%)	1 (0.2%)	12 (5.1%)	0.87
Hepatopatía (%)	1 (0.2%)	0	0.47
DHL (media ± DE)	390.5 ± 8.2	589.6 ± 38	< 0.05
Linfocitos (media ± DE)	1.27 ± 0.05	0.96 ± 0.09	0.08
Neutrófilos (media ± DE)	7.3 ± 0.17	10.2 ± 0.33	< 0.05
Plaquetas (media ± DE)	287.7 ± 5.21	244.2 ± 7.03	< 0.05

DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensión arterial sistémica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; RI: rangos intercuartílicos

Cuadro II Distribución por cuartiles del índice DHLNL según el grupo

Grupos e índice DHLNL	Pacientes (n)	Mortalidad, n (%)	Riesgo relativo	p
Q1: < 266.11	172	19 (11.04%)	1 (referencia)	
Q2: 266.11-469.17	173	44 (25.4%)	1.52 (1.24-1.87)	< 0.05
Q3: 469.18-843.34	173	65 (37.5%)	1.87 (1.55-2.25)	< 0.05
Q4: > 843.34	172	105 (61.04%)	2.74 (2.22-3.39)	< 0.05

DHLNL. Se empleó igualmente una curva de supervivencia de Kaplan-Meier con un seguimiento a 28 días, la cual presentó una diferencia estadística significativa por *log-rank*: $p < 0.5$ (figura 2).

Para evaluar el riesgo de mortalidad por edad, sexo y comorbilidades se aplicó un modelo de regresión de Cox (cuadro III).

Discusión

La estratificación de riesgos al momento de la hospitalización es fundamental para identificar de manera temprana a los pacientes con alto riesgo de morbilidad y así establecer estrategias terapéuticas que mejoren el pronóstico de nuestros pacientes.¹⁴

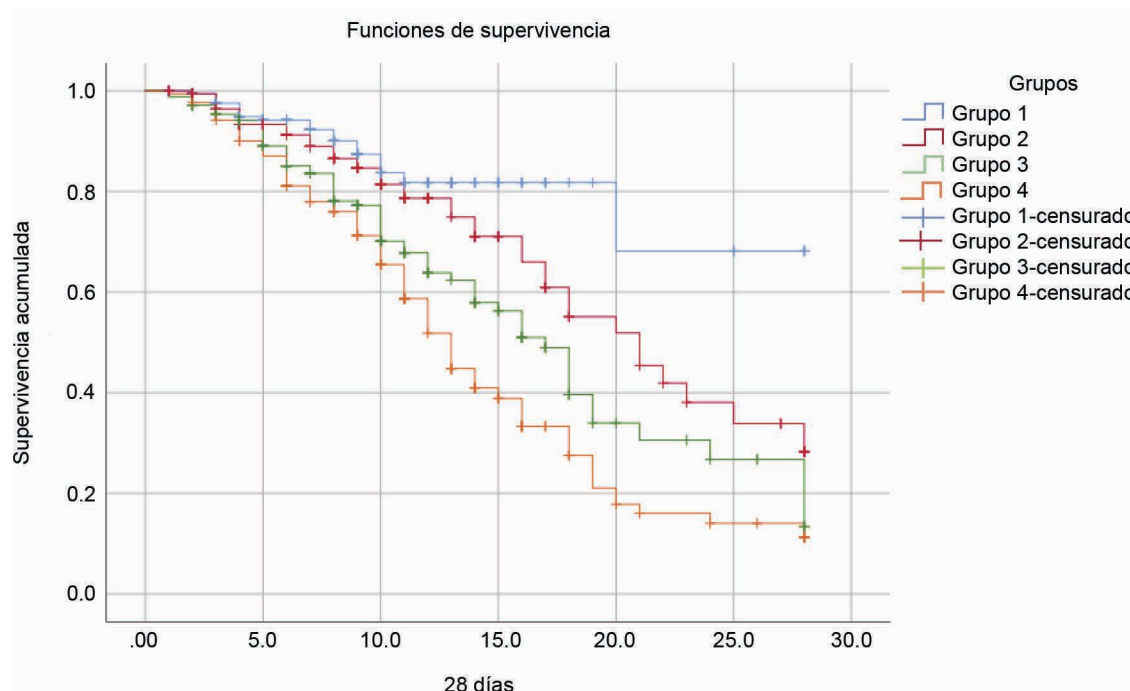
Se encontró una mortalidad de 9% en pacientes que requirieron hospitalización y una del 89.5% en aquellos que

Cuadro III Modelo de regresión de Cox

Variable	HR	IC 95%		p
		Inferior	Superior	
DHLNL	1	Referencia		0.001
DM	1.021	0.77	1.355	0.885
HAS	1.039	0.779	1.386	0.795
EPOC	1.658	1.066	2.58	0.025
ERC	-	-	-	-
Hepatopatía	-	-	-	-
Cardiopatía	0.775	0.428	1.405	0.401
Edad	1.022	1.012	1.032	0
Mujer	0.953	0.723	1.256	0.732

HR: *hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; DHLNL: índice deshidrogenasa láctica-neutrófilos-linfocitos; DM: diabetes mellitus; HAS: hipertensión arterial sistémica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica

Figura 2 Curva de supervivencia a 28 días



requirieron ventilación mecánica, lo cual es consistente con los datos reportados a nivel mundial.^{5,6,8}

La DHL es una prueba de laboratorio sensible, pero no específica, la cual goza de mucha disponibilidad en nuestro medio¹⁵ y se correlaciona directamente con recambio tisular¹² y daño tisular.¹³ Hay estudios en los que se ha encontrado que niveles elevados de DHL se asocian con un riesgo aumentado de mortalidad en diversas patologías, como en hemorragia subaracnoidea,¹⁶ síndrome metabólico,¹⁷ pacientes admitidos en unidades de cuidados intensivos¹⁸ y pacientes portadores de VIH/SIDA con neumocistosis.¹³

Por lo general, el rango normal de DHL es de 140 a 280 U/L. Sin embargo, la interpretación clínica depende de los signos y síntomas del paciente. El suero generalmente tiene un nivel más alto de DHL en comparación con el plasma debido a la liberación de DHL durante la coagulación.¹²

Con la llegada de la pandemia se estudió la DHL y su asociación pronóstica en los pacientes con COVID-19 y hubo resultados consistentes, con una mayor elevación asociada a un mayor riesgo de progresión de la enfermedad, así como a mortalidad, con valores de corte que variaron en la mayoría de los casos entre > 225 y 250 U/L, e incluso algunos reportaron > 550 U/L.^{19,20}

La RNL calculada en sangre periférica es un biomarcador que refleja el equilibrio del sistema inmune.²¹ Hoy en día, la RNL se usa ampliamente en medicina como un marcador de la respuesta inmunitaria fiable y de fácil acceso,^{22,23} ya que se ha demostrado que esta predice el curso de la enfermedad en pacientes con diversas enfermedades como pancreatitis aguda,²⁴ enfermedad cerebrovascular isquémica o hemorrágica,^{25,26} eventos cardíacos mayores,²⁷ bacteriemia (funciona como su predictor),²⁸ neumonía adquirida en la comunidad,²⁹ COVID-19,^{9,10,11,30} entre otras, con una relación directa de mayor índice a mayor mortalidad. En pacientes con COVID-19 los valores de corte encontrados asociados a un peor pronóstico fueron RNL $\geq 3.13^9$ y $\geq 3.63,$ ¹⁰ con una RNL media de 10.5 en pacientes finados frente a una media de 2.34 en los pacientes recuperados.¹¹

La disminución del recuento linfocitario se relaciona con el progreso de la COVID-19 y se asocia con la gravedad de la enfermedad.⁹ La presencia de neutrofilia y la elevación de los niveles de DHL son comunes en pacientes en estado crítico, esto secundario al daño celular (principalmente a nivel pulmonar)³¹ y a la hipoperfusión tisular.¹⁹ Tomando en cuenta la asociación de neutrofilia, elevación de los niveles de DHL y linfopenia con una mayor gravedad, se planteó hacer el siguiente índice: [(neutrófilos + DHL)/linfocitos].

Encontramos que el grupo de no sobrevivientes presentaba un mayor valor de DHL y neutrófilos, no así de linfocitos, lo cual podría estar relacionado con la gravedad de la enfermedad y por ende darnos un mayor valor del índice DHLNL.

Encontramos algunas diferencias estadísticamente significativas en las características basales de los grupos, las cuales podrían ocasionarnos un sesgo con los resultados, ya que el grupo de no sobrevivientes presentaba una mayor edad, mayor proporción de pacientes con diabetes mellitus, hipertensión arterial y EPOC, que, como ya sabemos, son factores independientes de mal pronóstico.

Empleamos una curva ROC para la RNL, la DHL y el índice DHLNL, y obtuvimos una AUC de 0.65, 0.7 y 0.74, respectivamente, y fue de mayor utilidad el índice DHLNL.

El AUC de la RNL para mortalidad fue comparado con los resultados de estudios previos en donde se encontró una AUC considerablemente mayor que varió entre 0.84 y 0.88.^{9,10} De la misma manera, el AUC de la DHL fue considerablemente menor en nuestro estudio si se compara con los antecedentes donde se encontró AUC con mortalidad que varió de 0.77 a 0.92.^{19,32} Tomando en cuenta lo anterior, la elevación de DHL y de RNL por sí solas tiene una utilidad limitada para predecir mortalidad. Al menos así quedó demostrado en nuestro estudio.

Cabe señalar que la mayoría de los estudios relacionados con la DHL y la RNL fueron realizados en China, por lo que esta puede ser una de las causas que muestre la diferencia marcada de los resultados, esto si se toman en cuenta las diferencias en la población (predisposición genética, comorbilidades, protocolos de manejo, temporalidad de la pandemia, variante del virus SARS-CoV-2 entre otras).

Al comparar las AUC de la RNL y DHL con el índice DHLNL, se encontró una mayor sensibilidad y especificidad para predecir mortalidad de este último, por lo que este nuevo índice podría ser de mayor utilidad para predecir mortalidad.

De igual manera una vez estadificados los pacientes en cuartiles y representados en las gráficas de Kaplan-Meier, se pone de manifiesto que a un mayor valor del índice DHLNL hay una mayor asociación con mortalidad.

El análisis de supervivencia de regresión multivariable de Cox para la mortalidad hospitalaria ajustada por edad, sexo, índice DHLNL y varias comorbilidades indicó un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes con EPOC, pues se encontró un HR de 1.65 (IC 95%: 1.06-2.58, $p = 0.025$) y fue el único estadísticamente significativo.

Por lo anterior, a partir de las características basales de ambos grupos, la EPOC podría ser un factor de confusión, ya que se encontró una mayor prevalencia de esta comorbilidad en el grupo de no sobrevivientes, lo cual puede interferir de manera independiente en un mayor riesgo de mortalidad.

Limitaciones

Las diferencias en las características basales de los grupos, con una mayor edad y prevalencia de DM, HAS, EPOC en el grupo de no sobrevivientes, podría ocasionar un sesgo importante en los resultados, ya que son factores independientes de mal pronóstico.

Se necesitan más estudios y de mayor población para confirmar nuestros hallazgos. Mientras tanto, sugerimos que el índice DHLNL puede usarse como una herramienta que puede ayudarnos a determinar la gravedad de la enfermedad y el pronóstico en pacientes con COVID-19.

Conclusiones

El índice DHLNL en suero tomado en las primeras 24 horas del ingreso puede ayudar a la identificación temprana de pacientes con mayor riesgo de mortalidad durante la hospitalización por COVID-19, pues es superior a la RNL y a la DHL.

Consideramos que con base en los resultados de este estudio deberían hacerse estudios prospectivos para determinar el papel del índice DHLNL en los pacientes con COVID-19, y finalmente poder concluir si este índice es un buen marcador pronóstico o no.

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

Referencias

- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382(8):727-33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18):1708-20. doi: 10.1016/j.jemermed.2020.04.004
- Abdullah F, Myers J, Basu D, et al. Decreased severity of disease during the first global omicron variant covid-19 outbreak in a large hospital in tshwane, south africa. *Int J Infect Dis.* 2022; 116:38-42. doi: 10.1016/j.ijid.2021.12.357
- Menni C, Valdes A, Polidori L, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet.* 2022; 399(10335): 1618-24. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00327-0
- Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust.* 2020; 213(2): 54-6. doi: 10.5694/mja2.50674
- Ramirez P, Gordón M, Martín-Cerezuela M, et al. Acute respiratory distress syndrome due to COVID-19. Clinical and prognostic features from a medical Critical Care Unit in Valencia, Spain. *Medicina Intensiva.* 2021;45(1):27-34 doi: 10.1016/j.medin.2020.06.015
- Meyerowitz-Katz G, Merone L. A systematic review and meta-analysis of published research data on COVID-19 infection fatality rates. *Int J Infect Dis.* 2020;101:138-48. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.1464
- Garg S, Patel K, Pham H, et al. Clinical Trends Among U.S. Adults Hospitalized With COVID-19, March to December 2020: A Cross-Sectional Study. *Ann Intern Med.* 2021;174(10):1409-19.
- 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;18(206):1-12. doi: 10.1186/s12967-020-02374-0
- Alkhatip AA, Kamel MG, Hamza MK, et al. The diagnostic and prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Mol Diagn.* 2021;21(5):505-14. doi: 10.1080/14737159.2021.1915773
- Toori KU, Qureshi MA, Chaudhry A, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in COVID-19: A cheap prognostic marker in a resource constraint setting. *Pak J Med Sci.* 2021;37(5):1435-9. doi: 10.12669/pjms.37.5.4194
- Farhana A, Lappin SL. Biochemistry, Lactate Dehydrogenase. In: *StatPearls.* Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557536/>
- Deng C, Li Y, Li Y. [Systemic review: the accuracy of lactic dehydrogenase in the diagnosis of pneumocystis pneumonia]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2018; 30(4):322-326. Article in Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.04.007
- Tzoulis P, Waung JA, Bagkeris EE, et al. Dysnatremia is a predictor for morbidity and mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106(6):1637-48. doi: 10.1210/clinem/dgab107
- Ryu S, Kleine C, Hsiung J, et al. Association of lactate dehydrogenase with mortality in incident hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(4):704-12. doi: 10.1093/ndt/gfaa277
- Zan X, Deng H, Zhang Y, et al. Lactate dehydrogenase predicting mortality in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022;9(10):1565-73. doi: 10.1002/acn3.51650
- Wu L, Kao T, Lin C, et al. Examining the association between serum lactic dehydrogenase and all-cause mortality in patients with metabolic syndrome: a retrospective obser-

- vational study. *BMJ Open*. 2016; 6(5):e011186. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011186
18. Dan S, Jiamei L, Jiajia R. The relationship between serum lactate dehydrogenase level and mortality in critically ill patients. *Biomark Med*. 2021;15(8):551-9. doi: 10.2217/bmm-2020-0671
 19. Martha J, Wibowo A, Pranata R. Prognostic value of elevated lactate dehydrogenase in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J*. 2022; 98(1160):422-47. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-139542
 20. Henry B, Aggarwal G, Wong J, et al. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2020;38(9):1722-6. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.073
 21. Song M, Graubard B, Rabkin C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Sci Rep*. 2021;11(1):464. doi: 10.1038/s41598-020-79431-7
 22. Faria SS, Fernandes PC Jr, Silva MJ, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *Ecancermedicalscience*. 2016;10:702. doi: 10.3332/ecancer.2016.702
 23. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(7):474-88. doi: 10.4149/BLL_2021_078
 24. Kong W, He Y, Bao H, et al. Diagnostic Value of Neutrophil-Lymphocyte Ratio for Predicting the Severity of Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Dis Markers*. 2020;2020:9731854. doi: 10.1155/2020/9731854
 25. Li W, Hou M, Ding Z, et al. Prognostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2021;12:686983. doi: 10.3389/fneur.2021.686983
 26. Celikbilek A, Ismailogullari S, Zararsiz G. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor prognosis in ischemic cerebrovascular disease. *J Clin Lab Anal* 2014;28:27-31. doi: 10.1002/jcla.21639
 27. Park J, Seo K, Choi B, et al. Importance of prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(48):e13471. doi: 10.1097/MD.00000000000013471
 28. De Jager C, van Wijk P, Mathoera R, et al. Lymphocytopenia and neutrophil-lymphocyte count ratio predict bacteremia better than conventional infection markers in an emergency care unit. *Crit Care*. 2010;14(5):192. doi: 10.1186/cc9309
 29. De Jager C, Wever P, Gemen E, et al. The neutrophil-lymphocyte count ratio in patients with community-acquired pneumonia. *PLoS One*. 2012;7(10):e46561. doi: 10.1371/journal.pone.0046561
 30. Ulloque-Badaracco J, Ivan Salas-Tello W, Al-Kassab-Córdova A, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2021;75(11):e14596. doi: 10.1111/ijcp.14596
 31. Shi Y, Wang Y, Shao CO, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*. 2020;27(5):1451-4. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3
 32. Li C, Ye J, Chen Q, et al. Elevated Lactate Dehydrogenase (LDH) level as an independent risk factor for the severity and mortality of COVID-19. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(15):15670-81. doi: 10.18632/aging.1037