



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

**"NLR Y PLR COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD EN
ADULTOS MAYORES HOSPITALIZADOS CON COVID-19 EN
LAMBAYEQUE 2020"**

Tesis para optar el título profesional de:

MÉDICO CIRUJANO

Presentado por:

Solangel Ortega Rojas (0000-0002-2845-0914)

Asesor:

Diego Alonso Urrunaga Pastor (0000-0002-8339-162X)

Lima – Perú

2024

ACTA DE SUSTENTACIÓN

Lima, 05 de marzo del 2024.

Los integrantes del Jurado de tesis:

Presidente: MED. ESP. ISABEL PINEDO TORRES
Miembro: MED. VICTOR VELASQUEZ RIMACHI
Miembro: MED. FRANKO GARCÍA SOLÓRZANO

Se reúnen para evaluar la tesis titulada: **NLR Y PLR COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD EN ADULTOS MAYORES HOSPITALIZADOS CON COVID-19 EN LAMBAYEQUE 2020**

Presentada por la estudiante: **ORTEGA ROJAS SOLANGEL**

Para optar por el Título profesional de **MÉDICA CIRUJANA**

Asesorada por el: **MED. DIEGO URRUNAGA PASTOR**

Luego de haber evaluado el informe final de tesis y evaluado su desempeño en la sustentación, concluyen de manera unánime calificar a:

Tesis: ORTEGA ROJAS SOLANGEL			Nota (quince):15
Aprobado (x)	Aprobado - Muy buena ()	Aprobado - Sobresaliente ()	Desaprobado ()

Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.



MED. ESP. ISABEL PINEDO TORRES
Presidente del Jurado



MED. DIEGO URRUNAGA PASTOR
Asesor



MED. VICTOR VELASQUEZ RIMACHI
Miembro



MED. FRANKO GARCÍA SOLÓRZANO
Miembro

ANEXO: FORMATO DE DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD DE CONTENIDO DE INFORME FINAL DE TESIS O TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

UNIVERSIDAD CIENTÍFICA DEL SUR

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD DE CONTENIDO DE INFORME FINAL DE TESIS / TRABAJO DE INVESTIGACIÓN¹

Lima, 09 de marzo del 2024

Señor,
Carlos Zavalaga Reyes

**Director General de Investigación, Desarrollo e Innovación
Universidad Científica del Sur
Presente. –**

De nuestra consideración,

Yo: Solangel Ortega Rojas egresado de la carrera de Medicina Humana de la Universidad Científica del Sur, en conjunto con el asesor de tesis Dr. Diego Urrunaga Pastor, declaramos que este informe final de tesis/trabajo de investigación titulado: "NLR Y PLR COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD EN ADULTOS MAYORES HOSPITALIZADOS CON COVID-19 EN LAMBAYEQUE 2020, sustentado para obtener el título profesional de Médico Cirujano es original.

Es decir, no contiene plagio parcial ni total, cuando se utilizó información de fuentes externas se reconoció la autoría mediante la adecuada citación y los resultados obtenidos son producto entero de mi (nuestra) investigación y no han sido falseados ni fabricados. Todo esto en cumplimiento del Código de ética en la investigación, Reglamento del Comité de Integridad Científica, Reglamento de Propiedad Intelectual, Normas y procedimientos de los trabajos de investigación para la obtención de títulos profesionales y grados académicos ², que afirmamos conocer en su totalidad.

Por ello, en caso de identificarse alguna situación de plagio, falsificación o fabricación de resultados, nos allanamos al proceso de investigación que establezca la Universidad y las posibles sanciones que pudieran surgir.

Firmamos en conformidad con lo declarado,

**Firma tesista
DNI: 71962740**

**Firma del asesor de tesis
DNI: 70617673**

¹ En conformidad con la Resolución del Consejo Directivo N° 084-2022-SUNEDU/CD

² Los documentos están en: <https://investigacion.cientifica.edu.pe/reglamentos/>

INFORME DE REVISIÓN DE ORIGINALIDAD

Título del documento evaluado. NLR y PLR como predictores de mortalidad en adultos mayores hospitalizados con Covid-19 en Lambayeque 2020

Autores. Solangel Ortega Rojas

Mecanismo de revisión de originalidad. Evaluación con Turnitin (ID 2318810488).

Resultado de la evaluación. 9%

Revisado por. Magaly Kelly Guerrero Huaracallo.

Comentarios sobre la revisión. Filtros usados: excluir fuentes de menos de 12 palabras.



Resumen

Objetivos: El valor pronóstico del razón neutrófilo-linfocito (NLR) y razón plaqueta-linfocito (PLR) en pacientes con COVID-19 ha sido poco descrito en adultos mayores. Nos planteamos como objetivo estimar el valor pronóstico del NLR y el PLR determinando la mortalidad de adultos mayores de 60 años hospitalizados por COVID-19 en tres hospitales de Perú de marzo a mayo de 2020.

Métodos: Realizamos un análisis secundario de los datos de una cohorte retrospectiva llevada a cabo en Lambayeque - Perú del 18 de marzo al 13 de mayo de 2020. Se incluyeron adultos mayores hospitalizados por COVID-19. La variable de resultado fue la mortalidad intrahospitalaria por todas las causas, mientras que la variable de exposición fue el NLR y el PLR (categorizados en terciles y numéricamente, realizando una transformación logarítmica). Se incluyeron variables sociodemográficas, comorbilidades, funciones vitales, marcadores de laboratorio y tratamiento recibido durante la estancia hospitalaria. Se evaluó la asociación entre NLR y PLR mediante la razón de hazard (HR) en un modelo de regresión de Cox. Estimamos la HR con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Estimamos las curvas ROC acumulativas/dinámicas dependientes del tiempo e informamos del área bajo la curva ROC (AUC-ROC) para la mortalidad a los 15, 30 y 60 días con sus respectivos intervalos de confianza simultáneos (bandas de confianza [CB]). Además, estimamos un punto de corte óptimo basado en los estadísticos de rango máximo seleccionados.

Resultados: Se analizó a un total de 262 adultos mayores hospitalizados, de los cuales el 71,8% (n=188) eran varones con una mediana de edad de 70 años (intervalo intercuartílico: 65-78). La media de NLR y PLR fue de 16,8 (IC 95%: 14,9-18,7; DE: 15,5) y 50,3 (IC 95%: 44,6-55,9; DE: 46,3), respectivamente. La tasa de mortalidad fue del 68,7% (IC 95%: 62,7-74,3). El análisis de regresión de Cox ajustado mostró que el tercil de NLR alto (HR ajustado [aHR]=2,12; IC 95%: 1,43-3,14) y PLR (aHR=1,90; IC 95%: 1,30-2,79) se asociaba a un mayor riesgo de mortalidad. Los valores máximos de AUC-ROC a los 60 días de seguimiento para NLR y PLR fueron 0,713 (95%CB: 0,627-0,800) y 0,697 (95%CB: 0,583-0,754), respectivamente.

Conclusiones: El NLR y el PLR son predictores de mayor riesgo de mortalidad y estos resultados sugieren que ambos podrían ser marcadores fiables y prácticos para la identificación de adultos mayores con alto riesgo de mortalidad mediante COVID-19. El NLR y el PLR tienen valor pronóstico, con un AUC superior a 0,5, sin embargo, por sí solos son marcadores pronósticos débiles. Es importante realizar futuros estudios que incorporen estos dos marcadores a los modelos preexistentes o diseñen otros nuevos que los tengan en cuenta.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID-19; Ancianos; razón neutrófilos-linfocitos; razón plaquetas-linfocitos (Fuente: MeSH).

Razón neutrófilo/linfocito y Razón plaqueta/linfocito como predictores de mortalidad en adultos mayores hospitalizados por COVID-19 en Perú

Autores

Solangel Ortega-Rojas (1)
Leslie Salazar-Talla (2)
Anthony Romero-Cerdán (3)
Percy Soto-Becerra (4)
Cristian Díaz-Vélez (5,6)
Diego Urrunaga-Pastor (1)
Jorge L. Maguiña (6)

Afiliaciones

1 Carrera de Medicina Humana, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.
2 Grupo Estudiantil de Investigación en Salud Mental (GISAM), Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad de San Martín de Porres, Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú.
3 ADIECS Asociación para el Desarrollo de la Investigación Estudiantil en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.
4 Universidad Continental, Huancayo, Perú.
5 Facultad de Medicina, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú.
6 Dirección de Investigación en Salud, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, EsSalud, Lima, Perú.

Autor correspondiente

Diego Urrunaga-Pastor

Dirección: Escuela de Medicina, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú, Carretera Panamericana Sur 19, Distrito de Villa El Salvador, 15067.

Correo electrónico: diego.urrunaga.pastor1@gmail.com

Financiación

Autofinanciado.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Declaración de disponibilidad de datos

Los conjuntos de datos analizados en este artículo de investigación no están a disposición del público. Cualquier solicitud puede dirigirse a diego.urrunaga.pastor1@gmail.com.

Contribuciones de los autores

Todos los autores participaron en esta investigación y contribuyeron a la versión final del manuscrito. Todos los autores participaron en el diseño conceptual y en la supervisión del estudio. Percy Soto-Becerra, Diego Urrunaga-Pastor y Jorge L. Maguiña realizaron el análisis estadístico. Además, todos los autores participaron en la redacción, edición y revisión final del manuscrito y han leído y aceptado el manuscrito presentado.

Agradecimientos

Agradecemos a la Universidad Científica del Sur el pago de los gastos de tramitación del artículo y el apoyo en la edición en inglés.

Resumen

Objetivos: El valor pronóstico del razón neutrófilo-linfocito (NLR) y razón plaqueta-linfocito (PLR) en pacientes con COVID-19 ha sido poco descrito en adultos mayores. Nos planteamos como objetivo estimar el valor pronóstico del NLR y el PLR determinando la mortalidad de adultos mayores de 60 años hospitalizados por COVID-19 en tres hospitales de Perú de marzo a mayo de 2020.

Métodos: Realizamos un análisis secundario de los datos de una cohorte retrospectiva llevada a cabo en Lambayeque - Perú del 18 de marzo al 13 de mayo de 2020. Se incluyeron adultos mayores hospitalizados por COVID-19. La variable de resultado fue la mortalidad intrahospitalaria por todas las causas, mientras que la variable de exposición fue el NLR y el PLR (categorizados en terciles y numéricamente, realizando una transformación logarítmica). Se incluyeron variables sociodemográficas, comorbilidades, funciones vitales, marcadores de laboratorio y tratamiento recibido durante la estancia hospitalaria. Se evaluó la asociación entre NLR y PLR mediante la razón de hazard (HR) en un modelo de regresión de Cox. Estimamos la HR con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Estimamos las curvas ROC acumulativas/dinámicas dependientes del tiempo e informamos del área bajo la curva ROC (AUC-ROC) para la mortalidad a los 15, 30 y 60 días con sus respectivos intervalos de confianza simultáneos (bandas de confianza [CB]). Además, estimamos un punto de corte óptimo basado en los estadísticos de rango máximo seleccionados.

Resultados: Se analizó a un total de 262 adultos mayores hospitalizados, de los cuales el 71,8% (n=188) eran varones con una mediana de edad de 70 años (intervalo intercuartílico: 65-78). La media de NLR y PLR fue de 16,8 (IC 95%: 14,9-18,7; DE: 15,5) y 50,3 (IC 95%: 44,6-55,9; DE: 46,3), respectivamente. La tasa de mortalidad fue del 68,7% (IC 95%: 62,7-74,3). El análisis de regresión de Cox ajustado mostró que el tercil de NLR alto (HR ajustado [aHR]=2,12; IC 95%: 1,43-3,14) y PLR (aHR=1,90; IC 95%: 1,30-2,79) se asociaba a un mayor riesgo de mortalidad. Los valores máximos de AUC-ROC a los 60 días de seguimiento para NLR y PLR fueron 0,713 (95%CB: 0,627-0,800) y 0,697 (95%CB: 0,583-0,754), respectivamente.

Conclusiones: El NLR y el PLR son predictores de mayor riesgo de mortalidad y estos resultados sugieren que ambos podrían ser marcadores fiables y prácticos para la identificación de adultos mayores con alto riesgo de mortalidad mediante COVID-19. El NLR y el PLR tienen valor pronóstico, con un AUC superior a 0,5, sin embargo, por sí solos son marcadores pronósticos débiles. Es importante realizar futuros estudios que incorporen estos dos marcadores a los modelos preexistentes o diseñen otros nuevos que los tengan en cuenta.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID-19; Ancianos; razón neutrófilos-linfocitos; razón plaquetas-linfocitos (Fuente: MeSH).

Introducción

Desde diciembre de 2019, el número de casos diagnosticados de COVID-19 en todo el mundo ha ido en aumento, hasta alcanzar los 169 millones de casos confirmados y 3,5 millones de muertes (1). El 14 de abril de 2022, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó la última actualización epidemiológica del COVID-19, indicando que el 48% de las muertes se produjeron en América Latina y el Caribe (ALC), que presentó la mayor proporción de muertes y casos confirmados, con un 44% y un 30%, respectivamente (2). En el informe sobre el impacto del COVID-19 en ALC publicado por la Organización de las Naciones Unidas (ONU) en julio de 2020, se describe que el impacto sanitario en esta región se debió a un sistema sanitario desigual, fragmentado e insuficiente para gestionar la crisis sanitaria y humana emergente en ese momento (3). De hecho, las decisiones relativas al uso de recursos escasos, como los respiradores, han supuesto un reto en estos países, ya que exigen que los hospitales y centros médicos tengan en cuenta la edad del paciente, las comorbilidades y el impacto en resultados específicos, como la esperanza de vida o la probabilidad de supervivencia (4).

Se han descrito diversos factores de riesgo, como la presencia de diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares e insuficiencia orgánica, en relación con el empeoramiento clínico de los pacientes con COVID-19. Además, el sexo masculino y la edad avanzada se han descrito como factores de riesgo no modificables asociados a la mortalidad (5). Asimismo, también se han asociado varios biomarcadores con el riesgo de mortalidad por COVID-19, como el recuento de neutrófilos, la proteína C reactiva ultrasensible, la velocidad de sedimentación globular, la creatinina, la lactato-deshidrogenasa (LDH), la creatinina-cinasa, la urea-nitrato, el dímero D, el índice linfocito-monocito (LMR), el razón neutrófilo-linfocito (NLR) y el razón plaqueta-linfocito (PLR) (6,7). El NLR y el PLR se utilizan como biomarcadores en pacientes con sepsis, daño multiorgánico, neumonía, cáncer, enfermedades cardiovasculares y complicaciones del embarazo (8,9).

El valor pronóstico del NLR y el PLR en pacientes con COVID-19 se ha descrito en varios artículos relacionados con la gravedad, la progresión de la enfermedad y la mortalidad, siendo el NLR un predictor eficaz en los pacientes más graves y el PLR indicativo de la gravedad y el pronóstico de la enfermedad durante la hospitalización (5,7,10). Hay que tener en cuenta que la población geriátrica tiene un mayor riesgo de mortalidad debido al mayor número de comorbilidades que presenta. Sin embargo, se han realizado pocos estudios en este grupo de edad (11). Varias revisiones sistemáticas con metaanálisis (12-14) han descrito la asociación

entre el NLR y la gravedad y mortalidad de los pacientes con COVID-19. Sin embargo, estas revisiones no incluían un subanálisis por grupos de población y no se incluyeron estudios de poblaciones de ALC. Además, que nosotros sepamos, ninguna revisión sistemática y metanálisis ha evaluado la asociación entre el RPL y la gravedad y mortalidad por COVID-19. Por lo tanto, el objetivo del estudio fue estimar el valor pronóstico del NLR y el PLR para determinar la mortalidad de los adultos mayores de 60 años hospitalizados por COVID-19 en tres hospitales de Perú de marzo a mayo de 2020.

Métodos

Diseño del estudio, población y muestra

Realizamos un análisis de datos secundarios de una cohorte retrospectiva (15) realizada en Perú del 18 de marzo al 13 de mayo de 2020. La población de estudio estuvo constituida por 263 adultos mayores (60 años y más) hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 en el *Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo* (tercer nivel), el *Hospital Luis Heysen Incháustegui* (segundo nivel) y el *Hospital Clínica EsSalud Chepén* (segundo nivel), en Lambayeque, Perú, durante el periodo de estudio.

Este análisis de datos secundarios incluyó a pacientes con un diagnóstico de COVID-19 confirmado mediante una prueba rápida de flujo lateral o una prueba molecular (reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa [RT-PCR]). Asimismo, se incluyeron pacientes hospitalizados mayores de 60 años con un diagnóstico de sospecha basado en un perfil de patrón clínico o radiológico más un vínculo epidemiológico (haber tenido contacto con un caso confirmado durante los últimos 14 días) a pesar de tener una prueba de flujo lateral rápido no reactiva para COVID-19 o una RT-PCR negativa. Todos los pacientes incluidos ingresaron en el hospital únicamente para recibir tratamiento del COVID-19. Se excluyeron los adultos mayores que no tenían las variables de interés (NLR, PLR y factores de confusión). Definimos el tiempo cero como el ingreso hospitalario, y consideramos un tiempo de censura administrativa a los 60 días.

Variables

Variable de resultado: mortalidad

Evaluamos la mortalidad intrahospitalaria por todas las causas de los pacientes hospitalizados con un diagnóstico confirmado o probable de COVID-19 como variable de resultado. No consideramos la mortalidad tras el alta hospitalaria. Estos datos se obtuvieron de la revisión de las historias clínicas virtuales de los pacientes hospitalizados del 18 de marzo al 13 de

mayo de 2020.

Variables de exposición: NLR y PLR

El NLR se calculó dividiendo los recuentos de neutrófilos y linfocitos, y el PLR se calculó dividiendo los recuentos de plaquetas y linfocitos. Para el presente estudio, se utilizaron terciles para estas variables, debido a la falta de un punto de corte validado para esta población en la literatura. Consideramos la primera medida de los marcadores de laboratorio durante las primeras 24 horas del ingreso hospitalario.

Otras variables

Características sociodemográficas

Se recogieron las siguientes características sociodemográficas: edad (60 a 70, 71 a 80, 81 o más), sexo (hombres y mujeres), comorbilidades (diabetes mellitus tipo 2, obesidad, asma, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica y cáncer).

Síntomas y relación epidemiológica

Se recogieron los síntomas registrados en las historias clínicas virtuales (tos, fiebre, dificultad respiratoria, dolor de garganta, dolor de cabeza, diarrea, anosmia, ageusia y congestión nasal) y el tiempo de enfermedad de los pacientes desde el inicio de los síntomas (en días). También se tuvo en cuenta el contacto con un caso confirmado de COVID-19 (no y sí).

Funciones vitales basales

Se recogieron los valores basales de las funciones vitales al ingreso del paciente registrados en la historia clínica virtual, como la frecuencia respiratoria (taquipnea ≥ 22 y ≥ 30), la temperatura (fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$), la saturación de oxígeno ($<96\%$, $<94\%$, $<92\%$, $<90\%$, $<85\%$ y $<80\%$) y la frecuencia cardíaca (taquicardia ≥ 100 y ≥ 120).

Marcadores de laboratorio basales

Se recogieron los siguientes marcadores de laboratorio medidos en las primeras 24 horas del ingreso hospitalario recuento leucocitario (leucocitosis ≥ 10.000 células/mm³), hemoglobina (g/dL), neutrófilos (células/mm³), plaquetas (trombocitopenia <150.000 células/mm³), linfocitos (linfopenia <8 células/mm³), creatinina (mg/dL), LDH (≥ 245 y ≥ 450 U/L), urea (mg/dL), alanina aminotransferasa (U/L) y aspartato transaminasa (U/L).

Tratamiento recibido

Se incluyó el tratamiento administrado, incluida la terapia antibiótica (cefalosporinas, carbapenems, azitromicina, entre otros), los antiparasitarios (ivermectina e hidroxiclороquina), la terapia con corticosteroides (prednisona, dexametasona, metilprednisolona e hidrocortisona), los antivirales (lopinavir/ritonavir) y los anticoagulantes (enoxaparina). Además, se incluyeron los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), los que precisaron oxígeno de alto flujo ($FIO_2 \geq 0,36$) y los que precisaron UCI ($FIO_2 \geq 0,80$).

Análisis estadístico

Se creó una base de datos en formato Excel 2010 y se importó al paquete estadístico STATA v17.0 (StataCorp, TX). Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas, mientras que las variables numéricas se presentaron como medias y desviación estándar (DE) o medianas con rangos intercuartílicos (RIC), según correspondiera.

Las asociaciones bivariantes entre NLR y PLR con covariables categóricas se comunicaron como comparación media/mediana, según procediera. Para la interpretabilidad clínica, los valores de NLR y PLR también se clasificaron en terciles y se compararon con las demás covariables. La comparación de medias/medias entre dos grupos se evaluó mediante la prueba t de Student o U de Mann-Whitney, según procediera. Por otra parte, la comparación entre proporciones de variables cualitativas se realizó mediante la Chi-cuadrado de Pearson o la prueba exacta de Fisher, en función de los valores esperados.

Se estimó la asociación cruda y ajustada entre NLR y PLR mediante la razón de hazard (HR) obtenidos a partir de modelos multivariantes de regresión de Cox. El ajuste de las razones se realizó con el método de Efron. La incorporación del NLR y la PLR en el modelo, así como la de otras variables numéricas (edad y saturación de oxígeno), se realizó de dos formas. El primer enfoque consistió en incorporarlas como variable continua permitiendo una forma no lineal para evitar los inconvenientes de la categorización. Utilizamos un enfoque polinómico fraccional multivariable para seleccionar una transformación de potencia adecuada para la edad, la saturación de oxígeno, la PLR y la NLR según la metodología de Royston y Sauerbrei (16). Se utilizó un procedimiento de prueba cerrada para garantizar que el error general de tipo 1 se aproxima al nivel de significación nominal del 5% (16). Aplicamos una transformación logarítmica natural de PLR y NLR para reducir los valores elevados y estabilizar las estimaciones. Para mostrar resultados clínicamente interpretables, describimos la relación entre NLR y PLR utilizando gráficos de efectos de los índices de riesgo ajustados a lo largo de los valores observados de estos marcadores. El segundo enfoque para incorporar NLR y

PLR en los modelos se eligió para obtener estimaciones más interpretables clínicamente. Modelizamos la asociación utilizando los terciles de NLR y PLR como predictores en una regresión cox multivariable. La edad y la saturación de oxígeno se introdujeron como términos no lineales utilizando la misma metodología descrita anteriormente. Se presentaron las curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia a global frente a los terciles de NLR o PLR. Se utilizó la prueba de rangos logarítmicos para comparar estas curvas de supervivencia.

En total, se desarrollaron cuatro modelos crudos y ajustados utilizando un enfoque mixto (epidemiológico y estadístico) para cada variable de exposición, incluyendo predictores o factores de confusión bien conocidos y descritos en la literatura. Los intervalos de confianza del perfil de verosimilitud al nivel del 95% y los valores p estimados mediante pruebas de razones de verosimilitud se comunicaron considerando un nivel de significación del 5%. El supuesto de proporcionalidad del riesgo se evaluó mediante la inspección de los residuos de Schoenfeld escalados y se complementó con la prueba de hipótesis de proporcionalidad del riesgo. Se utilizaron gráficos de residuos de martingala frente a predictores numéricos y gráficos de índice de DFbetas para evaluar la linealidad y detectar puntos influyentes, respectivamente.

Para explorar el valor pronóstico de NLR y PLR para predecir la mortalidad, estimamos curvas ROC acumulativas/dinámicas dependientes del tiempo (17) utilizando la ponderación de la probabilidad inversa de censura y el estimador de Kaplan-Meier implementado en el paquete "timeROC" de R. También informamos del área bajo la curva ROC (AUC-ROC) para la mortalidad a los 15, 30 y 60 días con sus respectivos intervalos de confianza simultáneos (bandas de confianza [CB]). Además, estimamos un punto de corte óptimo basado en la estadística de rango máximo seleccionado (18) según lo implementado por el paquete "survminer" en R. También se presentaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier frente a NLR y PLR categorizadas según estos puntos de corte óptimos.

Aspectos éticos

Este análisis secundario fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la *Red Prestacional Lambayeque* (CIEI-RPL: 068-DIC-2021). Dado que este estudio consistió en el análisis de datos secundarios, no se realizaron mediciones adicionales en los participantes. Además, el estudio primario fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del COVID-19 de EsSalud, Perú (N°42-IETSI-ESSALUD-2020).

Resultados

Análisis descriptivo y bivalente según la mortalidad en la muestra del estudio

Encontramos 308 adultos mayores en la base de datos, sin embargo, excluimos 46 debido a que faltaban valores en las variables de exposición, y finalmente analizamos un total de 262 adultos mayores hospitalizados (Figura 1). Descubrimos que el 71,8% (n=188) eran varones y la mediana de edad era de 70 años (IQR: 65-78) y oscilaba entre 60 y 98 años; el 53,1% (n=139) tenían entre 60 y 70 años, y el 53,1% (n=139) no presentaban comorbilidades. La comorbilidad más frecuente era la hipertensión arterial en el 31,3% (n=82). Los síntomas se presentaron con una mediana de 7 (IQR: 4-10) días antes del ingreso hospitalario y oscilaron entre 1 y 30 días, siendo los más frecuentes la dificultad respiratoria y la tos con un 91,1% (n=224) y un 80,1% (n=197), respectivamente. Asimismo, el 81,0% (n=179) presentaba taquipnea al ingreso hospitalario, mientras que la mediana de la saturación de oxígeno era de 86 (IQR: 75-90), y el 33,5% (n=84) presentaba una saturación de oxígeno inferior al 80%. La confirmación de COVID-19 se obtuvo en el 83,6% (n=219) de los casos, y el 96,8% (n=212) se diagnosticó mediante una prueba de flujo lateral positiva. Presentaban leucocitosis el 63,7% (n=167), linfopenia el 45,8% (n=120) y trombocitopenia el 13,4% (n=35). Por otra parte, el 72,9% (n=191) requirió ingreso en la UCI, pero sólo ingresó el 2,7% (n=7).

La media de NLR fue de 16,8 (IC 95%: 14,9-18,7; DE: 15,5) y osciló entre 1,9 y 49, mientras que la media de PLR fue de 50,3 (IC 95%: 44,6-55,9; DE: 46,3) y osciló entre 1,6 y 195,5. La distribución de NLR y PLR estaba marcadamente sesgada a la derecha (Figura S1). Se observó que la neutrofilia era del 30,3% (n=20), 78,4% (n=69) y 90,7% (n=98) en el tercil bajo, intermedio y alto de NLR, respectivamente. Asimismo, la linfopenia fue del 15,2% (n=10), 31,8% (n=28) y 75,9% (n=82) en el tercil bajo, intermedio y alto de RPL, respectivamente. Por otra parte, la trombocitopenia fue del 30,7% (n=27), 8,1% (n=7) y 1,2% (n=1) en el tercil bajo, intermedio y alto de PLR. Además, la linfopenia fue del 21,6% (n=19), 44,8% (n=39) y 71,3% (n=62) en el tercil bajo, intermedio y alto de PLR.

La mortalidad acumulada a los 60 días fue del 68,7% (IC 95%: 62,7-74,3) (n=180) en la muestra del estudio. El análisis bivariable de las variables del estudio y la mortalidad se muestra en la Tabla 1. La figura S2 muestra la distribución de NLR y PLR según el estado de mortalidad al final del seguimiento. En general, las distribuciones de los niveles de NLR y PLR fueron mayores en los pacientes fallecidos que en los vivos.

Tratamiento recibido por los participantes en el estudio

Se observó que el 98,9% (n=259) de los adultos mayores recibieron terapia antibiótica, y que el 79,1% (n=205) recibieron la combinación de azitromicina y cefalosporinas. Cabe señalar que el 69,1% (n=181) recibió terapia con corticosteroides, mientras que sólo el 30,9% (n=56) recibió dexametasona. Se administró hidroxicloroquina al 73,3% (n=192) de los ancianos hospitalizados y el 27,1% (n=71) recibió ivermectina. El análisis bivariante mostró diferencias estadísticamente significativas entre los tipos de corticosteroides recibidos, haber recibido ivermectina o enoxaparina y la mortalidad (Tabla 2).

Supervivencia según terciles NLR y PLR

Los participantes ingresados en el hospital con niveles inferiores de NLR y terciles de PLR presentaron una supervivencia global significativamente mayor en comparación con los niveles superiores de NLR (prueba de rango logarítmico $p=0,004$) y terciles de PLR (prueba de rango logarítmico $p<0,001$) (Figura 2).

Biomarcadores como predictores de mortalidad en adultos mayores hospitalizados

En el análisis de regresión de Cox crudo, los niveles más altos de NLR (HR crudo [HRc]=1,65; IC 95%: 1,37-1,98) y PLR (HRc=1,37; IC 95%: 1,15-1,53) se asociaron a un mayor riesgo de mortalidad. Tras controlar el sexo, la edad, la saturación de oxígeno, las comorbilidades y el tratamiento con dexametasona, la razón de Hazards ajustados (aHR) siguen siendo similares y se asocian significativamente a la mortalidad para el NLR (aHR=1,56; IC 95%: 1,30-1,88) y el PLR (aHR=1,42; IC 95%: 1,19-1,71) (Tabla 3). Aunque el aumento de los riesgos de mortalidad asociado a NLR y PLR fue monotónicamente consistente a lo largo de todos estos valores, tampoco fue lineal. La figura S3 muestra que la tasa de riesgo de mortalidad aumenta rápidamente a valores bajos de NLR y PLR hasta alcanzar cierto nivel en el que las tasas de riesgo siguen aumentando más lentamente. La forma funcional crudo de la relación entre NLR o PLR frente a la mortalidad era similar a las estimaciones ajustadas (Figura S4). Las formas funcionales estimadas de la edad y la saturación de oxígeno en los modelos ajustados se muestran en las figuras S5 y S6.

En concordancia con el análisis de NLR y PLR como variables continuas, se observó que los terciles intermedio (cHR=1,89; IC 95%: 1,29-2,78) y alto del NLR (cHR=2,37; IC 95%: 1,62-3,45) se asociaban a una mayor tasa de riesgo de mortalidad. Del mismo modo, los terciles intermedio (cHR=1,47; IC 95%: 1,01-2,14) y alto de PLR (cHR=1,84; IC 95%: 1,28-2,65) también se asociaron a un mayor riesgo de mortalidad en los adultos mayores hospitalizados

por COVID-19. Tras controlar el mismo conjunto de predictores, los niveles más altos de NLR ($p=0,017$) y PLR ($p=0,004$) siguieron estando significativamente asociados a un mayor riesgo de mortalidad. En concreto, el tercil alto de NLR tenía mayor riesgo de mortalidad que el tercil bajo ($aHR=2,12$; IC 95%: 1,43-3,14); y el tercil alto de PLR tenía mayor riesgo de mortalidad que el tercil bajo ($aHR=1,90$; IC 95%: 1,30-2,79) en adultos mayores hospitalizados por COVID-19.

Valor pronóstico de NLR y PLR para predecir la mortalidad a 15, 30 y 60 días

El AUC-ROC para predecir la mortalidad a los 15, 30 y 60 años para NLR y PLR se muestra en la Figura S7. Todos los AUC-ROC para NLR y PLR fueron significativamente diferentes de 0,5, lo que refleja cierto grado de valor pronóstico para predecir la mortalidad. Los valores máximos de AUC-ROC a los 60 días de seguimiento para NLR y PLR fueron 0,713 (95%CB: 0,627-0,800) y 0,697 (95%CB: 0,583-0,754), respectivamente. En general, el PLR tenía valores AUC-ROC inferiores al NLR, pero estas diferencias no eran estadísticamente significativas. El punto de corte óptimo para el NLR según el índice de Youden fue de 8,6. Con este valor, la sensibilidad y la especificidad para predecir la mortalidad hasta el día 60 fueron del 79,4% (IC 95%: 73,5%-85,4%) y del 55,4% (IC 95%: 42,3%-68,4%), respectivamente (Tabla 4). Utilizando el criterio estadístico de rango máximo seleccionado, el punto de corte óptimo se alcanzó en 6,23 (Figura S8), con una sensibilidad estimada del 90,6% (IC 95%: 86,3%-94,85) y una especificidad del 39,3% (26,5%-52,1%). En cuanto al PLR, el índice de Youden y los criterios estadísticos de rango máximo seleccionado coinciden en el punto de corte óptimo de 34,2 (figura S9) con una sensibilidad y especificidad estimadas del 62,8% (IC95%: 55,7%-69,9%) y el 69,6% (IC95%: 57,6%-81,7%). En la figura S10 mostramos que los participantes con un NLR y un PLR más altos, categorizados según la estadística de rango máximo seleccionado, tenían una supervivencia menor.

Discusión

Principales hallazgos

En este estudio de 262 adultos mayores hospitalizados en tres hospitales de Perú, encontramos que tener un valor alto de NLR o PLR se asociaba con un mayor riesgo de mortalidad en adultos mayores. Éste es uno de los primeros estudios en evaluar el papel pronóstico de NLR o PLR como biomarcadores de mortalidad en adultos mayores con COVID-

19. Nuestros resultados sugieren que el NLR y el PLR podrían ayudar a identificar a los adultos mayores con mayor riesgo de mortalidad. Es necesario más estudios que evalúen el valor añadido de incremento pronóstico de NLR y PLR en modelos preexistentes conocidos, como 4C (19) u otros (20) .

Comparación con estudios anteriores

En el presente estudio, descubrimos que el NLR y el PLR se asociaban a un mayor riesgo de mortalidad en los adultos mayores hospitalizados por COVID-19. En un estudio previo realizado en 226 adultos mayores chinos, se informó de que el NLR era un factor de riesgo de enfermedad grave o crítica (11). Sin embargo, estos autores no evaluaron la mortalidad por todas las causas como resultado y no incluyeron el PLR, que se ha descrito en la literatura como un biomarcador relevante para la gravedad y la mortalidad en la enfermedad por COVID-19 (21). Por otra parte, el papel del NLR y el PLR como biomarcadores del riesgo de gravedad y mortalidad por COVID-19 se ha descrito en anteriores revisiones sistemáticas y metaanálisis (8,13,14,22). Sin embargo, estos artículos de revisión no realizaron un análisis de subgrupos para evaluar el riesgo estimado de mortalidad para este importante grupo de edad. Publicaciones anteriores han estudiado el papel del NLR y el PLR en la mortalidad en adultos en Europa (23), Estados Unidos (24) América Latina (25) e incluso Perú (15). Sin embargo, aunque las muestras de los estudios incluían adultos mayores, no informaban de una medida de asociación exclusiva para adultos mayores ni se centraban en este grupo de población.

Interpretación de los resultados

La asociación entre los valores elevados de ambos biomarcadores y la mortalidad podría explicarse por el papel de la inflamación. La inflamación se ha descrito como parte de la fisiopatología de la COVID-19 y un punto clave para evaluar el pronóstico de los pacientes. En efecto, al desarrollarse una infección respiratoria, el sistema inmunitario produce marcadores inflamatorios como el factor estimulante de colonias de granulocitos, el factor de necrosis tumoral-alfa, el interferón gamma, la interleucina (IL)-6 y la IL-8 por las células endoteliales y las células linfoides que activan los neutrófilos y promueven su proliferación, por lo que la hipótesis del papel de la neutrofilia y la linfopenia en la muerte de los pacientes con COVID-19 (26). Por otra parte, el aumento de citocinas antiinflamatorias conduce a la apoptosis de los linfocitos, induciendo linfocitopenia (27-29). Por lo tanto, el NLR se eleva como resultado de un aumento del recuento de neutrófilos y una disminución del recuento de linfocitos (26,29-31) como encontramos en los terciles descritos en nuestros resultados. Asimismo, la linfocitopenia se describe con más frecuencia como un hallazgo en la infección

por SARS-CoV-2, y podría conducir a un PLR elevado, en comparación con la trombocitopenia, como se describe en los hallazgos de nuestros terciles de PLR. Está ampliamente reconocido que la trombocitopenia y la linfocitopenia se asocian a un mayor riesgo de resultados adversos en pacientes con COVID-19 (32,33). Las plaquetas desempeñan un papel importante en la respuesta inflamatoria del epitelio dañado y pueden activarse en respuesta a citoquinas proinflamatorias (34,35). Además, la interacción entre las citocinas proinflamatorias de las plaquetas y los leucocitos circulantes conduce a un aumento de la liberación de citocinas (36). Por último, la infección vírica por SARS-CoV-2 podría provocar una lesión de las células endoteliales pulmonares y, a continuación, activar la agregación plaquetaria en los pulmones, produciendo la aparición de trombos (33,37) y un resultado adverso en los pacientes COVID-19.

El NLR también se ha utilizado como marcador de valor pronóstico para otras patologías como las enfermedades cardiovasculares (38) y para determinar la gravedad de la neumonía adquirida en la comunidad (39) así como en enfermedades neoplásicas como el cáncer colorrectal (40). Por otra parte, la PLR también se ha considerado un biomarcador en otras enfermedades víricas como el dengue o la hepatitis B. Se ha observado que el diagnóstico de estas enfermedades se correlaciona con valores bajos de PLR(41). Además, un estudio realizado en China en 2018 analizó la asociación entre la PLR, entre otros marcadores, y la infección por gripe A. Los autores descubrieron que una PLR baja se asociaba a esta enfermedad vírica y se describió como útil para su diagnóstico (42).

Importancia clínica de los hallazgos

Los adultos mayores son más susceptibles de desarrollar la afección más grave y crítica de esta enfermedad, lo que conlleva altas tasas de mortalidad (43,44) por lo que se requieren biomarcadores que puedan utilizarse individual o conjuntamente para el diagnóstico precoz y el pronóstico de mortalidad. El NLR y el PLR pueden calcularse rápidamente basándose en el hemograma rutinario al ingreso, lo que permite a los médicos identificar precozmente a los pacientes con COVID-19 de alto riesgo, garantizar un seguimiento clínico adecuado y reducir así la mortalidad intrahospitalaria, especialmente en entornos con recursos limitados (29,45).

Encontramos que el NLR y el PLR tienen valor pronóstico, con un AUC superior a 0,5, sin embargo, por sí solos son marcadores pronósticos débiles. Por este motivo, es importante realizar futuros estudios que incorporen estos dos marcadores a los modelos preexistentes o diseñen otros nuevos, ya que estos podrán ser utilizados para futuras pandemias respiratorias

virales .Del mismo modo, el NLR y el PLR podrían ser accesibles, ya que sólo encontramos un 15% de valores perdidos en la muestra de nuestro estudio. Un estudio previo realizado en 210 adultos mayores chinos halló un AUC mayor (0,774) con un punto de corte similar (6,48) como factor pronóstico de la gravedad (46). Por otra parte, varios estudios han sugerido diferentes puntos de corte del NLR (que van de 2,97 a 4,80) para la gravedad del COVID-19, sin embargo, estos estudios no se realizaron en adultos mayores (13).

Limitaciones y puntos fuertes

Este estudio tiene limitaciones: 1) La población de estudio correspondió sólo a adultos mayores asegurados por EsSalud, que tienen características sociodemográficas particulares y no representa a todos los adultos mayores peruanos, sin embargo, EsSalud asegura a casi un tercio de la población peruana (47); 2) Algunas de las variables incluidas tienen valores perdidos, sin embargo, el modelo de regresión ajustado se desarrolló considerando sólo aquellas con un porcentaje de valores perdidos menor al 20%; 3) Realizamos este estudio con datos recogidos durante la primera oleada de COVID-19 en Perú, lo que podría ser relevante en el contexto peruano, en el que no se han publicado muchos artículos y estos estudios podrían ayudarnos a comprender mejor lo que ocurrió durante ese periodo pandémico y estar preparados para futuras pandemias; 4) Este estudio se realizó durante una era pre-vacunal, sin embargo, estudios desarrollados durante la era de distribución postvacunal describieron resultados similares a los nuestros (48-50); 5) Entre los marcadores de laboratorio, algunos que se consideran relevantes, como las citocinas, no se midieron en este estudio; sin embargo, se utilizaron las variables más accesibles y prácticas según la literatura; (6) De acuerdo a la naturaleza de la investigación , no se cuenta con una certeza sobre las muertes extrahospitalarias. A pesar de estas limitaciones, este estudio representa uno de los primeros en evaluar el papel del NLR y el PLR como predictores de mortalidad en adultos mayores con COVID-19 (11).

Conclusiones

El NLR y el PLR son marcadores rápidos y prácticos para la identificación de grupos de adultos mayores con alto riesgo de mortalidad por COVID-19. El uso de estos biomarcadores por sí solos o en modelos preexistentes conocidos podría mejorar la identificación de quienes podría beneficiarse de intervenciones más tempranas o más agresivas (por ejemplo, el ingreso en la UCI). Es importante realizar estudios futuros que incorporen estos dos marcadores a modelos preexistentes o diseñen otros nuevos que los tengan en cuenta. Hay que tener en cuenta que

nuestros hallazgos corresponden a pacientes evaluados y tratados durante la primera oleada de la pandemia de COVID-19 en Perú. Es necesario implementar una atención más oportuna para los adultos mayores, ya que son el grupo más vulnerable.

Referencias

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [cited 2021 Jul 30]. Available from: <https://covid19.who.int/>
2. Pan American Health Organization / World Health Organization. Actualización epidemiológica: Enfermedad por Coronavirus (COVID-19). Washington, D.C.: PAHO/WHO; 2021 [Internet]. [cited 2021 April 14]. Available in: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53824/EpiUpdate14April2021_spa.pdf?sequence=2&isAllowed=y.
3. GNUDS | Resumen de políticas: El impacto de COVID-19 en América Latina y el Caribe [Internet]. [cited 2021 Jul 30]. Available from: <https://unsdg.un.org/es/resources/resumen-de-politicas-el-impacto-de-covid-19-en-america-latina-y-el-caribe>
4. Informe de política: El impacto del COVID-19 en las personas mayores - OPS / OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [cited 2021 Jul 30]. Available from: <https://www.paho.org/en/documents/policy-brief-impact-covid-19-older-persons>
5. Wang X, Li X, Shang Y, Wang J, Zhang X, Su D, et al. Ratios of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte predict all-cause mortality in inpatients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a retrospective cohort study in a single medical centre. *Epidemiol Infect.* 2020 Sep 9;148:e211.
6. Zhou J, Huang L, Chen J, Yuan X, Shen Q, Dong S, et al. Clinical features predicting mortality risk in older patients with COVID-19. *Curr Med Res Opin.* 2020 Nov;36(11):1753–9.
7. Yang AP, Liu J ping, Tao W qiang, Li H ming. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* 2020 Jul;84:106504.
8. Alkhatip AA, Kamel MG, Hamza MK, Farag EM, Yassin HM, Elayashy M, 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 May;21(5):505–14.
9. Biyikli E, Kayipmaz AE, Kavalci C. Effect of platelet–lymphocyte ratio and lactate levels obtained on mortality with sepsis and septic shock. *Am J Emerg Med.* 2018 Apr 1;36(4):647–50.
10. Ramos-Peñafiel CO, Santos-González B, Flores-López EN, Galván-Flores F, Hernández-Vázquez L, Santoyo-Sánchez A, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte, monocyte-to-lymphocyte and lymphocyte-to-platelet ratios for the prognosis of COVID-19-associated complications. *Gac Médica México.* 2020 Oct;156(5):413–9.
11. Lian J, jin C, Hao S, Zhang X, Yang M, Jin X, et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with progression to critical illness in older patients with COVID-19: a multicenter retrospective study. *Aging.* 2020 Jul 30;12(14):13849–59.
12. Simadibrata DM, Calvin J, Wijaya AD, Ibrahim NAA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2021 Apr;42:60–9.
13. Ulloque-Badaracco JR, Ivan Salas-Tello W, Al-Kassab-Córdova A, Alarcón-Braga EA, Benites-Zapata VA, Maguiña JL, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2021 Jul 6;e14596.
14. Li X, Liu C, Mao Z, Xiao M, Wang L, Qi S, et al. Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020 Nov 16;24(1):647.
15. Díaz-Vélez C, Urrunaga-Pastor D, Romero-Cerdán A, Peña-Sánchez ER, Mogollon JLF, Chafloque JDC, et al. Risk factors for mortality in hospitalized patients with COVID-19 from three hospitals in Peru: a retrospective cohort study [Internet]. *F1000Research*; 2021 [cited 2021 Dec 15]. Available from: <https://f1000research.com/articles/10-224>
16. Royston P, Sauerbrei W. *Multivariable model-building: a pragmatic approach to regression analysis based on fractional polynomials for modelling continuous variables.* Chichester, England ; Hoboken, NJ: John Wiley; 2008. 303 p. (Wiley series in probability and

statistics).

17. Kamarudin AN, Cox T, Kolamunnage-Dona R. Time-dependent ROC curve analysis in medical research: current methods and applications. *BMC Med Res Methodol*. 2017 Apr 7;17(1):53.
18. Lausen B, Schumacher M. Maximally Selected Rank Statistics. *Biometrics*. 1992;48(1):73–85.
19. Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM, et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ*. 2020 Sep 9;370:m3339.
20. Wynants L, Calster BV, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ*. 2020 Apr 7;369:m1328.
21. Chan AS, Rout A. Use of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in COVID-19. *J Clin Med Res*. 2020 Jul;12(7):448–53.
22. Feng X, Li S, Sun Q, Zhu J, Chen B, Xiong M, et al. Immune-Inflammatory Parameters in COVID-19 Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med*. 2020;7:301.
23. Basbus L, Lapidus MI, Martingano I, Puga MC, Pollán J. [Neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker in COVID-19]. *Medicina (Mex)*. 2020 Jan 1;80 Suppl 3:31–6.
24. Tatum D, Taghavi S, Houghton A, Stover J, Toraih E, Duchesne J. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Outcomes in Louisiana Covid-19 Patients. *Shock Augusta Ga*. 2020 Jun 19;10.1097/SHK.0000000000001585.
25. Maldonado-Cabrera A, Angulo-Molina A, Haque U, Velazquez C, Álvarez-Villaseñor AS, Santacruz-Gómez KJ, et al. Acute Inflammatory Mediators in Young Adult Patients with COVID-19 in Mexico. *Pathogens*. 2021 Aug;10(8):1056.
26. Waris A, Din M, Khalid A, Abbas Lail R, Shaheen A, Khan N, et al. Evaluation of hematological parameters as an indicator of disease severity in Covid-19 patients: Pakistan's experience. *J Clin Lab Anal*. 2021 May 24;35(6):e23809.
27. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34:101623.
28. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Mar 17;323(11):1061–9.
29. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020 Jul;81(1):e6–12.
30. Huang W, Berube J, McNamara M, Saksena S, Hartman M, Arshad T, et al. Lymphocyte Subset Counts in COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *Cytometry A*. 2020;97(8):772–6.
31. Reusch N, De Domenico E, Bonaguro L, Schulte-Schrepping J, Baßler K, Schultze JL, et al. Neutrophils in COVID-19. *Front Immunol [Internet]*. 2021 [cited 2022 May 12];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2021.652470>
32. Sarkar S, Kannan S, Khanna P, Singh AK. Role of platelet-to-lymphocyte count ratio (PLR), as a prognostic indicator in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2022 Jan;94(1):211–21.
33. Bashash D, Hosseini-Baharanchi FS, Rezaie-Tavirani M, Safa M, Akbari Dilmaghani N, Faranoush M, et al. The Prognostic Value of Thrombocytopenia in COVID-19 Patients; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2020 Sep 19;8(1):e75.
34. Hamilos M, Petousis S, Parthenakis F. Interaction between platelets and endothelium: from pathophysiology to new therapeutic options. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018 Oct;8(5):568–80.
35. Morrell CN, Aggrey AA, Chapman LM, Modjeski KL. Emerging roles for platelets as immune and inflammatory cells. *Blood*. 2014 May 1;123(18):2759–67.

36. Eickmann M, Gravemann U, Handke W, Tolksdorf F, Reichenberg S, Müller TH, et al. Inactivation of three emerging viruses – severe acute respiratory syndrome coronavirus, Crimean–Congo haemorrhagic fever virus and Nipah virus – in platelet concentrates by ultraviolet C light and in plasma by methylene blue plus visible light. *Vox Sang.* 2020;115(3):146–51.
37. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol.* 2020 Jun 1;99(6):1205–8.
38. Martínez-Urbistondo D, Beltrán A, Beloqui O, Huerta A, Martínez-Urbistondo D, Beltrán A, et al. El índice neutrófilo/linfocito como marcador de disfunción sistémica endotelial en sujetos asintomáticos. *Nefrol Madr.* 2016 Aug;36(4):397–403.
39. Che-Morales JL, Cortes-Telles A. Índice neutrófilo/linfocito como biomarcador sérico asociado con neumonía adquirida en comunidad. *Rev Médica Inst Mex Seguro Soc.* 2019 Mar 29;56(6):537–43.
40. Urrejola GI, Bambs CE, Espinoza MA, Gellona J, Zúñiga ÁM, Molina ME, et al. Un índice neutrófilo/linfocito elevado se asocia a peor pronóstico en cáncer de colon etapa II resecado. *Rev Médica Chile.* 2013 May;141(5):602–8.
41. Rini TY, Abadi S, Katu S, Bakri S, Rasyid H, Kasim H, et al. Association of bacterial/viral infections with neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio, and platelet-lymphocyte ratio in patients presenting with fever. *Eur J Mol Clin Med.* 2020 Dec 3;7(3):1500–9.
42. Fei Y, Zhang H, Zhang C. The application of lymphocyte*platelet and mean platelet volume/platelet ratio in influenza A infection in children. *J Clin Lab Anal.* 2019 Aug 16;33(9):e22995.
43. Guo T, Shen Q, Guo W, He W, Li J, Zhang Y, et al. Clinical Characteristics of Elderly Patients with COVID-19 in Hunan Province, China: A Multicenter, Retrospective Study. *Gerontology.* 2020;66(5):467–75.
44. Li Q, Zhao C. A Review of the Current Status of Clinical Management of COVID-19 in the Elderly. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2021 Apr 9;27:e930278-1-e930278-10.
45. Yildiz H, Castanares-Zapatero D, Pierman G, Pothén L, De Greef J, Aboubakar Nana F, et al. Validation of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Cut-off Value Associated with High In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients. *Int J Gen Med.* 2021 Sep 1;14:5111–7.
46. Gao S, Jiang F, Jin W, Shi Y, Yang L, Xia Y, et al. Risk factors influencing the prognosis of elderly patients infected with COVID-19: a clinical retrospective study in Wuhan, China. *Aging.* 2020 Jul 11;12(13):12504–16.
47. Alcalde-Rabanal JE, Lazo-González O, Nigenda G. Sistema de salud de Perú. *Salud Pública México.* 2011 Jan;53:s243–54.
48. Citu C, Gorun F, Motoc A, Sas I, Gorun OM, Burlea B, et al. The Predictive Role of NLR, d-NLR, MLR, and SIRI in COVID-19 Mortality. *Diagn Basel Switz.* 2022 Jan 6;12(1):122.
49. Perera N, de Silva A, Kumbukage M, Rambukwella R, Indrakumar J. Proporción de linfocitos de neutrófilos como marcador de deterioro hospitalario en COVID-19: observaciones desde un entorno de restricción de recursos. *Clin Pathol.* 2022 Jan 1;15:2632010X221090898.
50. Yilmaz E, Ak R, Doğanay F. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting the severity of COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *Sao Paulo Med J.* 2021 Jul 30;140:81–6.

Tablas

Tabla 1. Análisis descriptivo y bivariante según el estado vital en una muestra de adultos mayores hospitalizados por COVID-19 (n=262).

Variables	n	%	Media ± DE ¹ Mediana (p25- p75)	Muerte intrahospitalaria		Valor P
				Superviviente n=82 31.30%	No superviviente n=180 68.70%	
NLR			12.7 (8.0-19)	8.6 (4.6-14.8)	14.8 (9.6-23.4)	<0.001
Tercil bajo	88	33.6	6.0 (3.8-8.0)	44 (50.0)	44 (50.0)	<0.001
Tercio intermedio	87	33.2	12.7 (11.0-14.8)	22 (25.3)	65 (74.7)	
Tercil alto	87	33.2	23.8 (19.0-32.3)	16 (18.4)	71 (81.6)	
PLR			37.7 (20.7-61.6)	28.2 (16.5-47.2)	43.7 (25.5-67.3)	<0.001
Tercil bajo	88	33.6	16.3 (9.5-20.8)	39 (44.3)	49 (55.7)	<0.001
Tercil intermedio	87	33.2	38.3 (31.3-47.2)	27 (31.0)	60 (69.0)	
Tercil alto	87	33.2	76.3 (61.6-118)	16 (18.4)	71 (81.6)	
Características sociodemográficas						
Edad			70 (65-78)	67 (64-72)	72 (66-80)	<0.001
≤70 años	139	53.1		57 (41.0)	82 (59.0)	<0.001
71-80 años	74	28.2		19 (25.7)	55 (74.3)	
≥81 años	49	18.7		6 (12.2)	43 (87.8)	
Sexo						0.962
Mujer	74	28.2		23 (31.1)	51 (68.9)	
Hombre	188	71.8		59 (31.4)	129 (68.6)	
Comorbilidades						0.111
0	139	53.1		48 (34.5)	91 (65.5)	
1	71	27.1		24 (33.8)	47 (66.2)	
2 o más	52	19.8		10 (19.2)	42 (80.8)	
Obesidad	40	15.3		11 (27.5)	29 (72.5)	0.574
Diabetes mellitus tipo 2	46	17.6		10 (21.7)	36 (78.3)	0.124
Hipertensión arterial	82	31.3		24 (29.3)	58 (70.7)	0.633
Asma	5	1.9		0 (0)	5 (100)	0.329
Cáncer	6	2.3		1 (16.7)	5 (83.3)	0.669
Enfermedad renal crónica	7	2.7		1 (14.3)	6 (85.7)	0.44
Síntomas y relación epidemiológica						
Momento de la enfermedad (n=221)			7 (4-10)	7 (4-10)	7 (5-10)	0.915
Síntomas (n=246)						
Falta de aliento	224	91.1		73 (32.6)	151 (67.4)	0.61
Tos	197	80.1		62 (31.5)	135 (68.5)	0.666
Fiebre	130	52.9		37 (28.5)	93 (71.5)	0.194
Dolor de garganta	23	9.4		6 (26.1)	17 (73.9)	0.516
Diarrea	20	8.1		7 (35.0)	13 (65.0)	0.773
Dolor de cabeza	13	5.3		5 (38.5)	8 (61.5)	0.761
Congestión nasal	3	1.2		0 (0)	3 (100)	0.553
Anosmia	1	0.4		0 (0)	1 (100)	1,000
Ageusia	1	0.4		0 (0)	1 (100)	1,000
Contacto con un caso confirmado de COVID-19						
Sí	8	3.1		3 (37.5)	5 (62.5)	0.708
Funciones vitales basales						
Temperatura (°C) (n=153)			36.8 (36.5-37.0)	36.7 (36.5-37.0)	36.8 (36.5-37.0)	0.544
Fiebre (≥38 °C)	14	9.2		7 (50.0)	7 (50.0)	0.25
Frecuencia respiratoria (n=221)			26 (22-30)	24 (20-28)	28 (24-32)	<0.001
Taquipnea (≥22 RPM)	179	81		51 (28.5)	128 (71.5)	0.003
Taquipnea (≥30 RPM)	70	31.7		13 (18.6)	57 (81.4)	0.002
Frecuencia cardíaca (n=248)			90 (80-106)	86 (79-94)	94 (83-110)	<0.001

Taquicardia (≥ 100 LPM)	82	33.1		11 (13.4)	71 (86.6)	<0.001
Taquicardia (≥ 120 LPM)	23	9.3		4 (17.4)	19 (82.6)	0.127
Saturación de oxígeno, % (n=251)			86 (75-90)	90 (87-93)	80 (70-88)	<0.001
<96%	236	94		73 (30.9)	163 (69.1)	0.205
<94%	226	90		65 (28.8)	161 (71.2)	0.001
<92%	203	80.9		52 (25.6)	151 (74.4)	<0.001
<90%	174	69.3		36 (20.7)	138 (79.3)	<0.001
<85%	117	46.6		11 (9.4)	106 (90.6)	<0.001
<80%	84	33.5		6 (7.1)	78 (92.9)	<0.001
Definición del caso y diagnóstico						
Diagnóstico positivo (n=219)						0.327
Prueba de flujo lateral rápido positiva a IgG	12	5.5		4 (33.3)	8 (66.7)	
Prueba de flujo lateral rápido positiva a IgM/IgG	178	81.3		55 (30.9)	123 (69.1)	
Prueba de flujo lateral rápido positiva a IgM	22	10.1		5 (22.7)	17 (77.3)	
RT-PCR	7	3.2		0 (0)	7 (100)	
Definición del caso						0.102
Sospechoso	43	16.4		18 (41.9)	25 (58.1)	
Confirmado	219	83.6		64 (29.2)	155 (70.8)	
Marcadores de laboratorio basales						
Hemoglobina, g/dL (n=207)			13.3 (12.1-14.1)	13.7 (12.1-14.5)	13.3 (12.1-14.0)	0.159
Leucocitos, células/mm ³ (n=262)			11.8 (8.5-15.9)	8.7 (7.0-12.7)	12.8 (9.5-17.6)	<0.001
Leucocitosis (≥ 10.000 células/mm ³)	167	63.7		34 (20.4)	133 (79.6)	<0.001
Neutrófilos, células/mm ³ (n=262)			10.5 (7.3-14.5)	7.4 (5.2-11.7)	11.7 (8.7-16.4)	<0.001
Linfocitos, células/mm ³ (n=262)			0.8 (0.5-1.3)	0.9 (0.6-1.4)	0.8 (0.5-1.1)	0.129
Linfopenia ($< 0,8$ células/mm ³) ³	120	45.8		32 (26.7)	88 (73.3)	0.137
Plaquetas, células/mm ³ (n=262)			262 (196-357)	276 (199-365)	259 (194-356)	0.487
Trombocitopenia (< 150.000 células/mm ³)	35	13.4		10 (28.6)	25 (71.4)	0.709
Creatinina, mg/dL (n=212)			0.78 (0.59-0.97)	0.75 (0.58-0.88)	0.79 (0.60-1.03)	0.159
Tiempo						
Duración de la estancia hospitalaria en días			5 (3-9)	9 (5-14)	4 (2-7)	<0.001
Requisitos médicos						
Ingresado en la UCI	7	2.7		0 (0)	7 (100)	0.07
Necesidad de oxígeno de alto flujo (FiO ₂ $\geq 0,36$)	199	80.6		23 (11.6)	176 (88.4)	<0.001
Necesidad de UCI (FiO ₂ $\geq 0,80$)	191	72.9		18 (9.4)	173 (90.6)	<0.001

Los datos se expresan como media \pm desviación estándar, mediana (rango intercuartílico) o número (porcentaje).

1 DE: Desviación típica.

NLR: Razón neutrófilo-linfocito; PLR: Razón plaqueta-linfocito; RT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Tabla 2. Análisis descriptivo y bivariante del tratamiento recibido en función de la muerte intrahospitalaria en adultos mayores hospitalizados por COVID-19 (n=262).

Variables	n	%	Muerte intrahospitalaria		Valor P
			Superviviente n=82 31.30%	No superviviente n=180 68.70%	
Recibió terapia antibiótica					0.939
No	3	1.1	1 (33.3)	2 (66.7)	
Sí	259	98.9	81 (31.3)	178 (68.7)	
Tipos de terapia antibiótica					0.768
Azitromicina+ Cefalosporinas	205	79.1	67 (32.7)	138 (67.3)	
Azitromicina	21	8.1	4 (19.1)	17 (80.9)	
Cefalosporinas	13	5	5 (38.5)	8 (61.5)	
Azitromicina + Carbapenems	16	6.2	4 (25.0)	12 (75.0)	
Carbapenems	3	1.2	1 (33.3)	2 (66.7)	
Azitromicina + otros	1	0.4	0 (0)	1 (100)	
Recibió corticoesteroides					0.445
No	81	30.9	28 (34.6)	53 (65.4)	
Sí	181	69.1	54 (29.8)	127 (70.2)	
Tipo de corticoesteroides					<0.001
Metilprednisolona	110	60.8	26 (23.6)	84 (76.4)	
Dexametasona	56	30.9	26 (46.4)	30 (53.6)	
Hidrocortisona	13	7.2	0 (0)	13 (100)	
Prednisona	2	1.1	2 (100)	0 (0)	
Recibió hidroxiclороquina					0.978
No	70	26.7	22 (31.4)	48 (68.6)	
Sí	192	73.3	60 (31.3)	132 (68.7)	
Recibió ivermectina					0.042
No	191	72.9	53 (27.7)	138 (72.3)	
Sí	71	27.1	29 (40.9)	42 (59.1)	
Recibió enoxaparina					0.045
No	54	20.6	23 (42.6)	31 (57.4)	
Sí	208	79.4	59 (28.4)	149 (71.6)	
Lopinavir/Ritonavir recibido					0.786
No	205	78.2	65 (31.7)	140 (68.3)	
Sí	57	21.8	17 (29.8)	40 (70.2)	

Datos expresados en número (porcentaje).

Tabla 3. Análisis de regresión de Cox para evaluar el papel de los terciles del razón neutrófilos/linfocitos y de razón plaquetas/linfocitos como factores de riesgo de mortalidad en adultos hospitalizados por COVID-19.

Variables	Modelo crudo (n = 262)		Modelo ajustado ¹	
	cHR (IC 95%)	Valor P	aHR (IC95%)	Valor P
Modelo 1: NLR		<0.001		0.017
Tercil bajo	Referencia		Referencia	
Tercil intermedio	1.89 (1.29-2.78)		1.35 (0.90-2.04)	
Tercil alto	2.37 (1.62-3.45)		2.12 (1.43-3.14)	
Modelo 2: PLR		0.004		0.004
Tercil bajo	Referencia		Referencia	
Tercio intermedio	1.47 (1.01-2.14)		1.29 (0.86-1.94)	
Tercil alto	1.84 (1.28-2.65)		1.90 (1.30-2.79)	
Modelo 3: Logaritmo del NLR	1.65 (1.37-1.98)	<0.001	1.56 (1.30-1.88)	<0.001
Modelo 4: Logaritmo de PLR	1.37 (1.15-1.53)	<0.001	1.42 (1.19-1.71)	<0.001

HR: Razón Hazards ; cHR: razón Hazards crudo; aHR: razón Hazards ajustado; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; NLR: Razón neutrófilo-linfocito; PLR: Razón plaqueta-linfocito.

¹ Modelos ajustados por: edad (forma no lineal), sexo, comorbilidades, saturación de oxígeno (forma no lineal) y tratamiento con dexametasona.

Tabla 4. Puntos de corte óptimos para predecir la mortalidad a 60 días para NLR y PLR según el índice de Youden y los criterios estadísticos de rango máximo seleccionado.

IC	Método de estimación del punto de corte	Punto de corte	Sensibilidad % (IC 95%)	Especificidad % (IC 95%)
	NLR			
	Índice de Youden	8.6	79,4 (73,5 a 85,4)	55,4 (42,3 a 68,4)
	Estadística de rango máximo seleccionado	6.23	90,6 (86,3 a 94,8)	39,3 (26,5 a 52,1)
	PLR			
	Índice de Youden	34.2	62,8 (55,7 a 69,9)	69,6 (57,6 a 81,7)
	Estadística de rango máximo seleccionado	34.2	62,8 (55,7 a 69,9)	69,6 (57,6 a 81,7)

95%: intervalo de confianza del 95%; NLR: razón neutrófilos-linfocitos; PLR: razón plaquetas-linfocitos.

Figura 1. Diagrama de flujo para la selección de muestras.

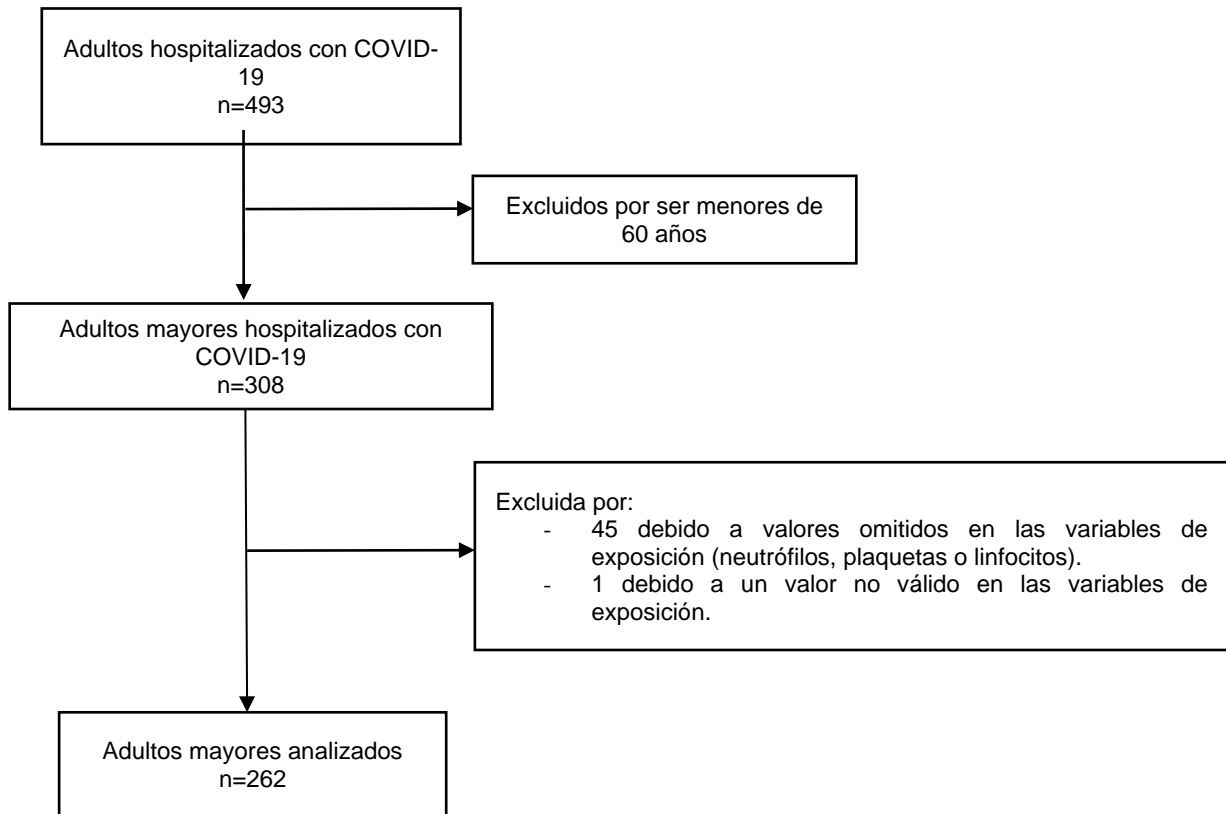
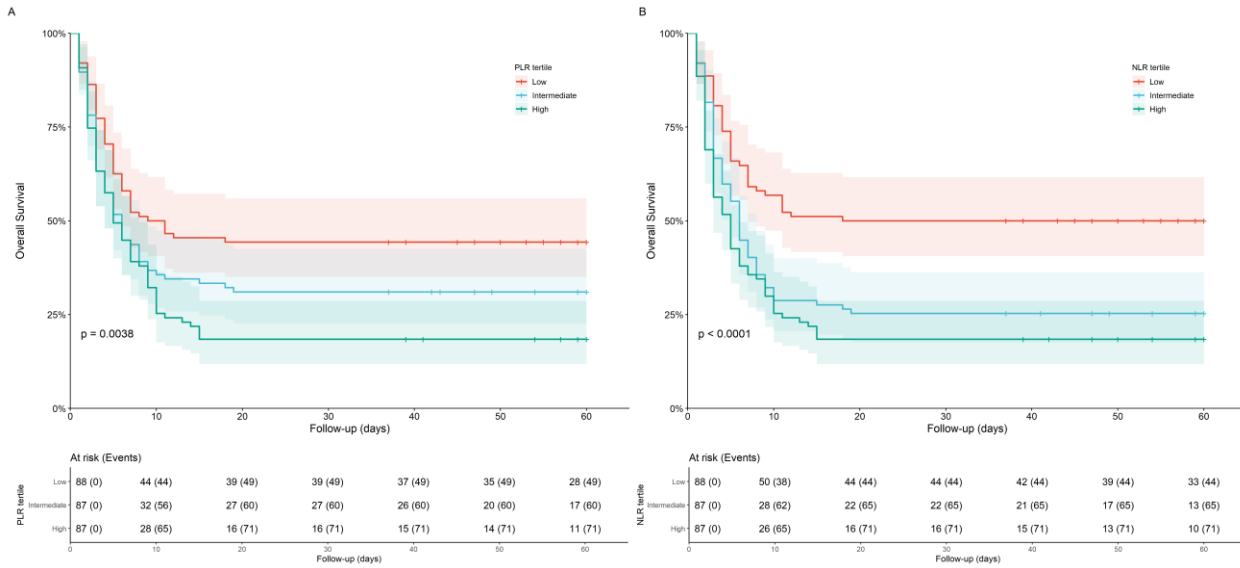


Figura 2. Curvas de supervivencia global por (A) terciles de razón plaquetas-linfocitos (PLR) y (B) terciles de razón neutrófilos-linfocitos (NLR). Las curvas de supervivencia global se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier y los valores p, mediante la prueba de log-rank.



**RESOLUCIÓN DIRECTORAL ACADÉMICA DE CARRERA No. 079- DACMH-DAFCS-U.
CIENTIFICA-2024**

Villa el Salvador, 08 de febrero del 2024

VISTO:

El informe de revisión independiente académica del Proyecto de Investigación titulado: **“NLR Y PLR COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD EN ADULTOS MAYORES HOSPITALIZADOS CON COVID-19 EN LAMBAYEQUE 2020”**.

CONSIDERANDO:

Que, de acuerdo al Reglamento General de la Universidad Científica del Sur y el reglamento y Procedimientos de trabajos de Investigación para obtener el **Título Profesional De Médico Cirujano**.

Que, de acuerdo a la Resolución Directoral No. 012-DGIDI-Cientifica-2021, con fecha 16 de agosto del 2021, que no requiere evaluación ética, según descrita en el numeral 4 y por no incluir a seres humanos ni animales en su análisis.

Que, de acuerdo a la normativa vigente de la Universidad Científica del Sur, en uso de las atribuciones conferidas al Director Académico de la Carrera.

SE RESUELVE:

ART. 1° Aprobar, en vías de regularización e inscribir el Proyecto de Investigación titulado: **“NLR Y PLR COMO PREDICTORES DE MORTALIDAD EN ADULTOS MAYORES HOSPITALIZADOS CON COVID-19 EN LAMBAYEQUE 2020”** presentado por los alumnos: SOLANGEL ORTEGA ROJAS

ART. 2° Nombrar al Docente Diego Urrunaga Pastor, como asesor para el desarrollo del Proyecto de Investigación en cuestión.

Regístrese, comuníquese y archívese.



Mg. JORDI GRAU MONGE
Decano
Carrera de Medicina Humana

c.c. Archivo

Research Article

The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and the Platelet-to-Lymphocyte Ratio as Predictors of Mortality in Older Adults Hospitalized with COVID-19 in Peru

Solangel Ortega-Rojas ¹, Leslie Salazar-Talla ², Anthony Romero-Cerdán ³, Percy Soto-Becerra ⁴, Cristian Díaz-Vélez ^{5,6}, Diego Urrunaga-Pastor ¹, and Jorge L. Maguiña ⁶

¹Carrera de Medicina Humana, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Científica del Sur, Lima, Peru

²Grupo Estudiantil de Investigación en Salud Mental (GISAM), Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad de San Martín de Porres, Universidad de San Martín de Porres, Lima, Peru

³ADIECS Asociación para el Desarrollo de la Investigación Estudiantil en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Peru

⁴Universidad Continental, Huancayo, Peru

⁵Facultad de Medicina, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Peru

⁶Dirección de Investigación en Salud, Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, EsSalud, Lima, Peru

Correspondence should be addressed to Diego Urrunaga-Pastor; diego.urrunaga.pastor1@gmail.com

Received 7 June 2022; Accepted 7 July 2022; Published 3 August 2022

Academic Editor: Wen-Jun Tu

Copyright © 2022 Solangel Ortega-Rojas et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Background. The prognostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) in patients with COVID-19 is rarely described in older adults. We aimed to estimate the prognostic value of NLR and PLR, determining the mortality of adults over 60 years of age hospitalized for COVID-19 in three hospitals in Peru from March to May 2020. **Methods.** We performed a secondary analysis of data from a retrospective cohort carried out in Lambayeque, Peru, from March 18 to May 13, 2020. Older adults hospitalized for COVID-19 were included. The outcome variable was in-hospital mortality by all causes, while the exposure variable was the NLR and PLR (categorized in tertiles and numerically, performing a logarithmic transformation). We included sociodemographic variables, comorbidities, vital functions, laboratory markers, and treatment received during hospital stay. We evaluated the association between NLR and PLR using the hazard ratio (HR) in a Cox regression model. We estimated HR with their respective 95% confidence intervals (95% CI). We estimated cumulative/dynamic time-dependent ROC curves and reported area under the curve ROC (AUC-ROC) for 15-, 30-, and 60-day mortality with their respective simultaneous confidence intervals (confidence bands (CB)). Also, we estimated an optimal cut-off point based on the maximally selected rank statistics. **Results.** A total of 262 hospitalized older adults were analyzed, 71.8% ($n = 188$) of whom were male with a median age of 70 years (interquartile range: 65-78). The mean NLR and PLR were 16.8 (95% CI: 14.9-18.7; SD: 15.5) and 50.3 (95% CI: 44.6-55.9; SD: 46.3), respectively. The mortality rate was 68.7% (95% CI: 62.7-74.3). The adjusted Cox regression analysis showed that the high NLR (adjusted HR (aHR) = 2.12; 95% CI: 1.43-3.14) and PLR (aHR = 1.90; 95% CI: 1.30-2.79) tertiles were associated with a higher risk of mortality. The maximum AUC-ROC values at 60 days of follow-up for NLR and PLR were 0.713 (95% CB: 0.627-0.800) and 0.697 (95% CB: 0.583-0.754), respectively. **Conclusions.** The NLR and PLR are predictors of higher risk of mortality, and these results suggest that both could be reliable and practical markers for the identification of older adults at high risk of mortality by COVID-19. NLR and PLR have prognostic value, with an AUC greater than 0.5; however, by themselves, they are weak prognostic markers. It is important to carry out future studies incorporating these two markers into preexisting models or designing new ones considering them.

1. Introduction

Since December 2019, the number of cases diagnosed with COVID-19 worldwide has been rising, reaching 169 million confirmed cases and 3.5 million deaths [1]. On April 14, 2022, the World Health Organization (WHO) issued the latest epidemiological update for COVID-19, indicating that 48% of deaths were from Latin American and the Caribbean (LAC), which presented the highest proportion of deaths and confirmed cases with 44% and 30%, respectively [2]. In the report on the impact of COVID-19 in LAC issued by the United Nations (UN) in July 2020, the health impact in this region is described as being due to a health system that was unequal, fragmented, and insufficient to manage the health and human crisis emerging at that time [3]. Indeed, decisions regarding the use of scarce resources such as ventilators have been challenging in these countries, requiring hospitals and medical centers to consider the age of the patient, comorbidities, and the impact on specific outcomes, such as life expectancy or likelihood of survival [4].

Various risk factors, such as the presence of diabetes, hypertension, cardiovascular diseases, and organ failure, have been described in relation to clinical worsening of patients with COVID-19. In addition, male sex and advanced age have been described as nonmodifiable risk factors associated with mortality [5]. Likewise, several biomarkers have also been associated with the risk of mortality by COVID-19, including the neutrophil count, ultrasensitive C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, creatinine, S-adenosylmethionine [6], lactate-dehydrogenase (LDH), creatinine-kinase, nitrate urea, D-dimer, the lymphocyte-monocyte index or ratio (LMR), the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and the platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) [7, 8]. The NLR and the PLR are used as biomarkers in patients with sepsis, multiorgan damage, pneumonia, cancer, cardiovascular diseases, and pregnancy complications [9, 10].

The prognostic value of the NLR and the PLR in patients with COVID-19 has been described in various articles related to severity, disease progression, and mortality, with the NLR being an effective predictor in the most severe patients and the PLR indicating the severity and prognosis of the disease during hospitalization [5, 8, 11]. It should be noted that the geriatric population has a higher risk of mortality due to the greater number of comorbidities presented. However, few studies have been conducted in this age group [12]. Several systematic reviews with meta-analyses [13–15] have described the association between the NLR and the severity and mortality of patients with COVID-19. However, these reviews did not include a subanalysis by population group and studies of LAC populations were not included. In addition, to our knowledge, no systematic reviews and meta-analysis have evaluated the association between PLR and the severity and mortality due to COVID-19. Therefore, the objective of the study was to estimate the prognostic value of the NLR and the PLR in determining the mortality of adults over 60 years of age hospitalized for COVID-19 in three hospitals in Peru from March to May 2020.

2. Methods

2.1. Study Design, Population, and Sample. We carried out a secondary data analysis of a retrospective cohort [16] performed in Peru from March 18 to May 13, 2020. The study population consisted of 263 older adults (60 years and older) hospitalized with a diagnosis of COVID-19 in the *Hospital Almanzor Aguinaga Asenjo* (third level), *Hospital Luis Heyssen Incháustegui* (second level), and the *Hospital Clínica EsSalud Chepén* (second level), in Lambayeque, Peru, during the study period.

This secondary data analysis included patients with a diagnosis of COVID-19 confirmed by rapid lateral flow test or molecular testing (reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)). Likewise, we included hospitalized patients over 60 years of age with a suspected diagnosis based on a clinical or radiological pattern profile plus an epidemiological link (having had contact with a confirmed case during the last 14 days) despite having a nonreactive rapid lateral flow test for COVID-19 or a negative RT-PCR. All included patients were admitted to the hospital solely for treatment of COVID-19. Older adults who did not have the variables of interest (NLR, PLR, and confounders) were excluded. We defined zero time as the hospitalization admission, and we considered an administrative censoring time at 60 days.

2.2. Variables

2.2.1. Outcome Variable: Mortality. We evaluated in-hospital mortality by all causes of patients hospitalized with a confirmed or probable diagnosis of COVID-19 as an outcome variable. We do not consider mortality after hospital discharge. These data were obtained from the review of the virtual medical records of patients hospitalized from March 18 to May 13, 2020.

2.2.2. Exposure Variables: NLR and PLR. The NLR was calculated by dividing the neutrophil and lymphocyte counts, and the PLR was calculated by dividing the platelet and lymphocyte counts. For the present study, tertiles were used for these variables, due to the lack of a validated cut-off point for this population in the literature. We considered the first measure of laboratory markers during the first 24 hours of hospital admission.

2.3. Other Variables

2.3.1. Sociodemographic Characteristics. We collected the following sociodemographic characteristics: age (60 to 70, 71 to 80, and 81 or more), sex (men and women), and comorbidities (type 2 diabetes mellitus, obesity, asthma, high blood pressure, chronic kidney disease, and cancer).

2.3.2. Symptoms and Epidemiological Link. We collected the symptoms registered in the virtual medical records (cough, fever, shortness of breath, sore throat, headache, diarrhea, anosmia, ageusia, and nasal congestion) and the time of illness of the patients from the onset of symptoms (in days).

Contact with a confirmed case of COVID-19 (no and yes) was also taken into account.

2.4. Baseline Vital Functions. We collected the baseline values of vital functions at patient admission registered in the virtual medical records, such as respiratory rate (tachypnea ≥ 22 and ≥ 30), temperature (fever $\geq 38^\circ\text{C}$), oxygen saturation ($<96\%$, $<94\%$, $<92\%$, $<90\%$, $<85\%$, and $<80\%$), and heart rate (tachycardia ≥ 100 and ≥ 120).

2.5. Baseline Laboratory Markers. The following laboratory markers measured in the first 24 hours of hospital admission were collected: leukocyte count (leukocytosis $\geq 10,000$ cells/ mm^3), hemoglobin (g/dL), neutrophils (cells/ mm^3), platelets (thrombocytopenia $< 150,000$ cells/ mm^3), lymphocytes (lymphopenia < 8 cells/ mm^3), creatinine (mg/dL), LDH (≥ 245 and ≥ 450 U/L), urea (mg/dL), alanine aminotransferase (U/L), and aspartate transaminase (U/L).

2.6. Treatment Received. We included the treatment administered, including antibiotic therapy (cephalosporins, carbapenems, azithromycin, among others), antiparasitics (ivermectin and hydroxychloroquine), corticosteroid therapy (prednisone, dexamethasone, methylprednisolone, and hydrocortisone), antivirals (lopinavir/ritonavir), and anticoagulants (enoxaparin). In addition, we included patients admitted to the intensive care unit (ICU), those requiring high-flow oxygen ($\text{FiO}_2 \geq 0.36$), and those who required ICU ($\text{FiO}_2 \geq 0.80$).

2.7. Statistical Analysis. A database in Excel 2010 format was created and imported to the statistical package STATA v17.0 (StataCorp, TX). Qualitative variables were described using absolute and relative frequencies, while numerical variables were presented as means and standard deviation (SD) or medians with interquartile ranges (IQR), as appropriate.

The bivariable associations between NLR and PLR with categorical covariates were reported as mean/median comparison, as appropriate. For clinical interpretability, the NLR and PLR values were also categorized into tertiles and compared against the other covariates. The comparison of means/medians between two groups was evaluated using the Student *t*- or Mann–Whitney *U* test, as appropriate. On the other hand, comparison between proportions of qualitative variables was performed using the Pearson chi-square or the Fisher exact test, depending on the expected values.

We estimated crude and adjusted association between NLR and PLR using hazard ratios (HR) obtained from multivariable Cox regression models. Ties adjustment was done with the Efron method. The incorporation of the NLR and PLR in the model, as well as that of other numerical variables (age and oxygen saturation), was carried out in two ways. The first approach involved incorporating them as continuous variable allowing nonlinear form to avoid drawbacks of categorization. We used a multivariable fractional polynomial approach to select an appropriate power transformation for age, oxygen saturation, PLR, and NLR according Royston and Sauerbrei's methodology [17]. A closed test procedure was used to ensure that the overall type 1 error is close to nominal significance level of 5% [17]. We applied a natural logarithmic transformation of PLR and NLR to reduce high leverage values and stabi-

lize the estimations. To show clinically interpretable results, we describe the relationship between NLR and PLR using effect plots of the adjusted hazard ratios along the observed values of these markers. The second approach to incorporate NLR and PLR in the models was chosen to get more clinically interpretable estimates. We modeled the association using the tertiles of NLR and PLR as a predictor in a multivariable cox regression. Age and oxygen saturation were introduced as non-linear terms using the same methodology described above. Kaplan-Meier curves of overall a survival against NLR or PLR tertiles were reported. Log-rank test was used to compare these survival curves.

In total, four crude and adjusted models were developed using an epidemiological approach for each exposure variable including well-known predictors or confounders which has been described in the literature. Likelihood profile confidence intervals at 95% level and *P* values estimated via likelihood ratio tests were reported considering a 5% of significance level. The hazard proportionality assumption was evaluated by inspection of scaled Schoenfeld residuals and supplemented with the hazard proportionality hypothesis test. Plots of martingale residuals against numeric predictors and index plots of DFbetas were used to assess linearity and to detect influential points, respectively.

To explore the prognostic value of NLR and PLR to predict mortality, we estimated cumulative/dynamic time-dependent ROC curves [18] using inverse probability of censoring weighting and Kaplan-Meier estimator as implemented in package "timeROC" in R. We also reported area under the curve ROC (AUC-ROC) for 15-, 30-, and 60-day mortality with their respective simultaneous confidence intervals (confidence bands (CB)). Also, we estimated an optimal cut-off point based on the maximally selected rank statistics [19] as implemented by the "survminer" package in R. Kaplan-Meier survival curves against NLR and PLR categorized according to these optimal cut-off points also were reported.

2.8. Ethical Aspects. This secondary analysis was approved by the Research Ethics Committee of the *Red Prestacional Lambayeque* (CIEI-RPL: 068-DIC-2021). Since this study involved analysis of secondary data, no additional measurement was performed in the participants. In addition, the primary study was evaluated and approved by the Research Ethics Committee for COVID-19 of EsSalud, Peru (No. 42-IETSI-ESSALUD-2020).

3. Results

3.1. Descriptive and Bivariate Analysis according to Mortality in the Study Sample. We found 308 older adults in the database; however, we excluded 46 due to missing values in exposure variables and finally analyzed a total of 262 hospitalized older adults (Figure 1). We found that 71.8% ($n = 188$) were male and the median age was 70 years (IQR: 65-78) and ranged between 60 and 98 years; 53.1% ($n = 139$) were between 60 and 70 years old, and 53.1% ($n = 139$) had no comorbidities. The most frequent comorbidity was high blood pressure in 31.3% ($n = 82$). Symptoms were presented with a median of 7 (IQR: 4-10) days before hospital admission and

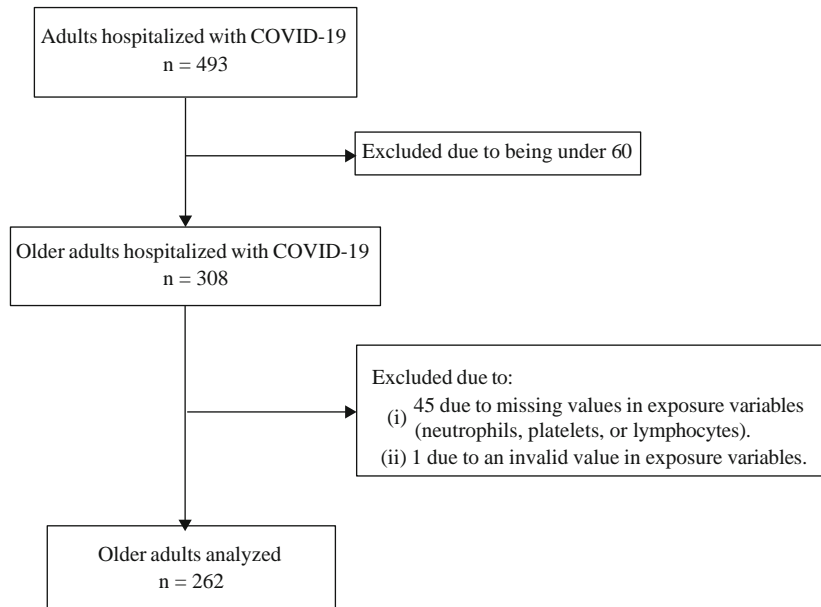


Figure 1: Flowchart for sample selection.

ranged between 1 and 30 days, the most common being respiratory distress and cough with 91.1% ($n = 224$) and 80.1% ($n = 197$), respectively. Likewise, 81.0% ($n = 179$) presented tachypnea on admission to hospital, while the median oxygen saturation was 86 (IQR: 75-90), and 33.5% ($n = 84$) presented oxygen saturation less than 80%. Confirmation of COVID-19 was obtained in 83.6% ($n = 219$) of the cases with 96.8% ($n = 212$) being diagnosed by a positive lateral flow test. Leukocytosis was presented by 63.7% ($n = 167$), lymphopenia by 45.8% ($n = 120$), and thrombocytopenia by 13.4% ($n = 35$). On the other hand, 72.9% ($n = 191$) required ICU admission but only 2.7% ($n = 7$) were admitted.

The mean NLR was 16.8 (95% CI: 14.9-18.7; SD: 15.5) and ranged between 1.9 and 49, while mean PLR was 50.3 (95% CI: 44.6-55.9; SD: 46.3) and ranged between 1.6 and 195.5. Distribution of NLR and PLR was markedly skewed to the right (Figure S1). We found that neutrophilia was 30.3% ($n = 20$), 78.4% ($n = 69$), and 90.7% ($n = 98$) in the low, intermediate, and high tertile of NLR, respectively. Likewise, lymphopenia was 15.2% ($n = 10$), 31.8% ($n = 28$), and 75.9% ($n = 82$) in the low, intermediate, and high tertile of PLR, respectively. On the other hand, thrombocytopenia was 30.7% ($n = 27$), 8.1% ($n = 7$), and 1.2% ($n = 1$) in the low, intermediate, and high tertile of PLR. Furthermore, lymphopenia was 21.6% ($n = 19$), 44.8% ($n = 39$), and 71.3% ($n = 62$) in the low, intermediate, and high tertile of PLR.

The 60-day cumulative-incidence mortality was 68.7% (95% CI: 62.7-74.3) ($n = 180$) in the study sample. The bivariable analysis of the study variables and mortality is shown in Table 1. Figure S2 shows the distribution of NLR and PLR according death status at the end of follow-up. Overall, distributions of levels of NLR and PLR were higher in dead comparison to alive patients.

3.2. Treatment Received by the Study Participants. We found

that 98.9% ($n = 259$) of older adults received antibiotic ther-

apy, with 79.1% ($n = 205$) receiving the combination of azithromycin and cephalosporins. It should be noted that 69.1% ($n = 181$) received corticosteroid therapy, while only 30.9% ($n = 56$) received dexamethasone. Hydroxychloroquine was administered to 73.3% ($n = 192$) of hospitalized older adults and 27.1% ($n = 71$) received ivermectin. Bivariate analysis showed statistically significant differences between the types of corticosteroids received, having received ivermectin or enoxaparin, and mortality (Table 2).

3.3. Survival according NLR and PLR Tertiles. Participants admitted to hospital with lower NLR and PLR tertile levels presented a significantly higher overall survival compared to higher NLR (log-rank test $P = 0.004$) and PLR tertile levels (log-rank test $P < 0.001$) (Figure 2).

3.4. Biomarkers as Predictors for Mortality in Hospitalized Older Adults. In the crude Cox regression analysis, higher levels of NLR (crude HR (cHR) = 1.65; 95% CI: 1.37-1.98) and PLR (cHR = 1.37; 95% CI: 1.15-1.53) were associated with higher mortality risk. After controlling for sex, age, oxygen saturation, comorbidities, and treatment with dexamethasone, the adjusted hazard ratios (aHR) remain similar and significantly associated with mortality for NLR (aHR = 1.56; 95% CI: 1.30-1.88) and PLR (aHR = 1.42; 95% CI: 1.19-1.71) (Table 3). Although the increase of mortality risks associated to NLR and PLR were monotonically consistent along all these values, it was also not linear. Figure S3 shows that mortality hazard rate rapidly increases at lower values of NLR and PLR until a certain threshold is achieved in which the hazard rates remain raising more slowly. Crude functional form of the relationship between NLR and PLR against mortality was similar than adjusted estimates (Figure S4). The estimated functional forms of age and oxygen saturation in the adjusted models are shown in Figures S5 and S6.

TABLE 1: Descriptive and bivariate analysis according to vital status in a sample of older adults hospitalized for COVID-19 ($n = 262$).

Variables	<i>n</i>	%	Mean \pm SD ¹ Median (p25-p75)	In-hospital death		<i>P</i> value
				Survivor <i>n</i> = 82 31.30%	Nonsurvivor <i>n</i> = 180 68.70%	
NLR			12.7 (8.0-19)	8.6 (4.6-14.8)	14.8 (9.6-23.4)	<0.001
Low tertile	88	33.6	6.0 (3.8-8.0)	44 (50.0)	44 (50.0)	<0.001
Intermediate tertile	87	33.2	12.7 (11.0-14.8)	22 (25.3)	65 (74.7)	
High tertile	87	33.2	23.8 (19.0-32.3)	16 (18.4)	71 (81.6)	
PLR			37.7 (20.7-61.6)	28.2 (16.5-47.2)	43.7 (25.5-67.3)	<0.001
Low tertile	88	33.6	16.3 (9.5-20.8)	39 (44.3)	49 (55.7)	<0.001
Intermediate tertile	87	33.2	38.3 (31.3-47.2)	27 (31.0)	60 (69.0)	
High tertile	87	33.2	76.3 (61.6-118)	16 (18.4)	71 (81.6)	
Sociodemographic characteristics						
Age			70 (65-78)	67 (64-72)	72 (66-80)	<0.001
≤ 70 years	139	53.1		57 (41.0)	82 (59.0)	<0.001
71-80 years	74	28.2		19 (25.7)	55 (74.3)	
≥ 81 years	49	18.7		6 (12.2)	43 (87.8)	
Sex						0.962
Female	74	28.2		23 (31.1)	51 (68.9)	
Male	188	71.8		59 (31.4)	129 (68.6)	
Comorbidities						0.111
0	139	53.1		48 (34.5)	91 (65.5)	
1	71	27.1		24 (33.8)	47 (66.2)	
2 or more	52	19.8		10 (19.2)	42 (80.8)	
Obesity	40	15.3		11 (27.5)	29 (72.5)	0.574
Type 2 diabetes mellitus	46	17.6		10 (21.7)	36 (78.3)	0.124
High blood pressure	82	31.3		24 (29.3)	58 (70.7)	0.633
Asthma	5	1.9		0 (0)	5 (100)	0.329
Cancer	6	2.3		1 (16.7)	5 (83.3)	0.669
Chronic kidney disease	7	2.7		1 (14.3)	6 (85.7)	0.44
Symptoms and epidemiological link						
Time of illness ($n = 221$)			7 (4-10)	7 (4-10)	7 (5-10)	0.915

Symptoms (*n* = 246)

Shortness of breath	224	91 .1		73 (32.6)	151 (67.4)	0.61
Cough	197	80 .1		62 (31.5)	135 (68.5)	0.66 6
Fever	130	52 .9		37 (28.5)	93 (71.5)	0.19 4
Sore throat	23	9. 4		6 (26.1)	17 (73.9)	0.51 6
Diarrhea	20	8. 1		7 (35.0)	13 (65.0)	0.77 3
Headache	13	5. 3		5 (38.5)	8 (61.5)	0.76 1
Nasal congestion	3	1. 2		0 (0)	3 (100)	0.55 3
Anosmia	1	0. 4		0 (0)	1 (100)	1.00 0
Ageusia	1	0. 4		0 (0)	1 (100)	1.00 0
Contact with a confirmed case of COVID-19						
Yes	8	3. 1		3 (37.5)	5 (62.5)	0.70 8
Baseline vital functions						
Temperature (°C) (<i>n</i> = 153)			36.8 (36.5- 37.0)	36.7 (36.5- 37.0)	36.8 (36.5- 37.0)	0.54 4
Fever (≥38°C)	14	9. 2		7 (50.0)	7 (50.0)	0.25
Respiratory rate (<i>n</i> = 221)			26 (22-30)	24 (20-28)	28 (24-32)	<0.0 01
Tachypnea (≥22 RPM)	179	81		51 (28.5)	128 (71.5)	0.00 3
Tachypnea (≥30 RPM)	70	31 .7		13 (18.6)	57 (81.4)	0.00 2

TABLE 1: Continued.

Variables	n	%	Mean ± SD ¹ Median (p25-p75)	In-hospital death		P valu e
				Survivor n = 82 31.30%	Nonsurvivor n = 180 68.70%	
Heart rate (n = 248)			90 (80-106)	86 (79-94)	94 (83-110)	<0.0 01
Tachycardia (≥100 LPM)	8 2	33.1		11 (13.4)	71 (86.6)	<0.0 01
Tachycardia (≥120 LPM)	2 3	9.3		4 (17.4)	19 (82.6)	0.12 7
Oxygen saturation (%) (n = 251)			86 (75-90)	90 (87-93)	80 (70-88)	<0.0 01
<96%	23 6	94		73 (30.9)	163 (69.1)	0.20 5
<94%	22 6	90		65 (28.8)	161 (71.2)	0.00 1
<92%	20 3	80.9		52 (25.6)	151 (74.4)	<0.0 01
<90%	17 4	69.3		36 (20.7)	138 (79.3)	<0.0 01
<85%	11 7	46.6		11 (9.4)	106 (90.6)	<0.0 01
<80%	8 4	33.5		6 (7.1)	78 (92.9)	<0.0 01
Case definition and diagnosis						
Positive diagnosis (n = 219)						0.32 7
Rapid lateral flow test positive to IgG	1 2	5.5		4 (33.3)	8 (66.7)	
Rapid lateral flow test positive to IgM/IgG	17 8	81.3		55 (30.9)	123 (69.1)	
Rapid lateral flow test positive to IgM	2 2	10.1		5 (22.7)	17 (77.3)	
RT-PCR	7	3.2		0 (0)	7 (100)	
Case definition						0.10 2
Suspicious	4 3	16.4		18 (41.9)	25 (58.1)	
Confirmed	21 9	83.6		64 (29.2)	155 (70.8)	
Baseline laboratory markers						
Hemoglobin (g/dL) (n = 207)			13.3 (12.1- 14.1)	13.7 (12.1- 14.5)	13.3 (12.1- 14.0)	0.15 9
Leukocytes (cells/mm ³) (n = 262)			11.8 (8.5- 15.9)	8.7 (7.0- 12.7)	12.8 (9.5- 17.6)	<0.0 01
Leukocytosis (≥10.000 cells/mm ³)	16 7	63.7		34 (20.4)	133 (79.6)	<0.0 01
Neutrophils, cells/mm ³ (n = 262)			10.5 (7.3- 14.5)	7.4 (5.2- 11.7)	11.7 (8.7- 16.4)	<0.0 01
Lymphocytes (cells/mm ³) (n = 262)			0.8 (0.5-1.3)	0.9 (0.6- 1.4)	0.8 (0.5-1.1)	0.12 9
Lymphopenia (<0.8 cells/mm ³)	12 0	45.8		32 (26.7)	88 (73.3)	0.13 7
Platelets (cells/mm ³) (n = 262)			262 (196-357)	276 (199-365)	259 (194-356)	0.48 7
Thrombocytopenia (<150.000 cells/mm ³)	3 5	13.4		10 (28.6)	25 (71.4)	0.70 9
Creatinine (mg/dL) (n = 212)			0.78 (0.59- 1.07)	0.75 (0.58- 1.07)	0.79 (0.60- 1.07)	0.15

		0.97)	0.88)	1.03)	9
Time					
Length of hospital stay in days		5 (3-9)	9 (5-14)	4 (2-7)	<0.001
Medical requirements					
Admitted to ICU	7	2.7	0 (0)	7 (100)	0.07
High flow oxygen requirement (FiO ₂ ≥ 0.36)	19	80.6	23 (11.6)	176 (88.4)	<0.001
ICU requirement (FiO ₂ ≥ 0.80)	19	72.9	18 (9.4)	173 (90.6)	<0.001
	1				

Data expressed as mean ± standard deviation, median (interquartile range) or number (percentage). ¹SD: standard deviation; NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio; PLR: platelet-to-lymphocyte ratio; RT-PCR: reverse transcription polymerase chain reaction; ICU: intensive care unit.

Concordantly, with the analysis of NLR and PLR as continuous variable, we found that the intermediate (cHR = 1.89; 95% CI: 1.29-2.78) and high tertiles of the NLR (cHR = 2.37; 95% CI: 1.62- 3.45) were associated with a higher hazard rate of mortality. Likewise, the intermediate (cHR = 1.47; 95% CI: 1.01-2.14) and high tertiles of PLR (cHR = 1.84; 95% CI: 1.28-2.65) were also associated with a higher mortality risk in older adults hospitalized for COVID-19. After controlling for the same set of predictors, higher NLR ($P = 0.017$) and PLR levels ($P = 0.004$) remained significantly associated with higher

mortality risk. Specifically, high NLR tertile had higher mortality risk than low tertile (aHR = 2.12; 95% CI: 1.43-3.14); and high PLR tertile had higher mortality risk than low tertile (aHR = 1.90; 95% CI: 1.30-2.79) in older adults hospitalized for COVID-19.

3.5. Prognostic Value of NLR and PLR to Predict 15-, 30-, and 60-Day Mortality. The AUC-ROC to predict mortality at time 15, 30, and 60 for NLR and PLR are shown in Figure S7. All AUC-ROC for NLR and PLR were significantly different of

TABLE 2: Descriptive and bivariate analysis of the treatment received according to in-hospital death in older adults hospitalized for COVID-19 ($n = 262$).

Variables	<i>n</i>	%	In-hospital death		<i>P</i> value
			Survivor <i>n</i> = 82 31.30%	Nonsurvivor <i>n</i> = 180 68.70%	
Received antibiotic therapy					0.939
No	3	1.1	1 (33.3)	2 (66.7)	
Yes	259	98	81 (31.3)	178	
Types of antibiotic therapy		.9		(68.7)	0.768
Azithromycin+cephalosporins	205	79	67 (32.7)	138	
Azithromycin	21	8.1	4 (19.1)	17	
Cephalosporins	13	5	5 (38.5)	8 (61.5)	
Azithromycin+carbapenems	16	6.2	4 (25.0)	12	
Carbapenems	3	1.2	1 (33.3)	2 (66.7)	
Azithromycin+others	1	0.4	0 (0)	1 (100)	
Received corticosteroids					0.445
No	81	30	28 (34.6)	53	
Yes	181	69	54 (29.8)	127	
Type of corticosteroids		.1		(70.2)	<0.001
Methylprednisolone	110	60	26 (23.6)	84	
Dexamethasone	56	30.9	26 (46.4)	30	
Hydrocortisone	13	7.2	0 (0)	13 (100)	
Prednisone	2	1.1	2 (100)	0 (0)	
Received hydroxychloroquine		1			0.978
No	70	26	22 (31.4)	48 (68.6)	
Yes	192	73	60 (31.3)	132	
Received ivermectin		.3		(68.7)	0.042
No	191	72	53 (27.7)	138	
		.9		(72.3)	

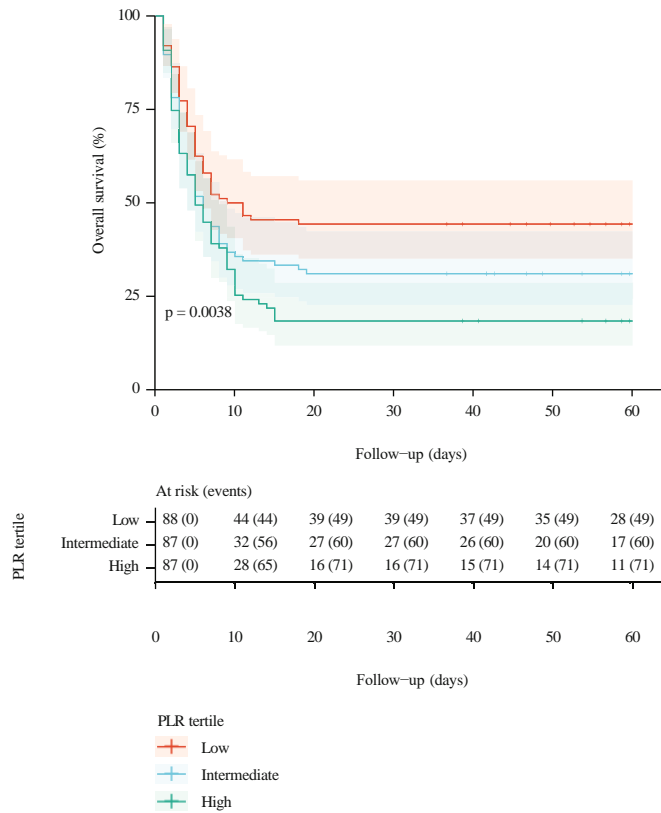
mortality. The maximum AUC-ROC values at 60 days of follow-up for NLR and PLR were 0.713 (95%CB: 0.627-0.800) and 0.697 (95%CB: 0.583-0.754), respectively. In general, PLR had AUC-ROC values lower than NLR, but these differences were not statistically significant. The optimal cut-off point for NLR according to Youden's index was 8.6. At this value, sensitivity and specificity to predict mortality until day 60 were 79.4% (95% CI: 73.5%-85.4%) and 55.4% (95% CI: 42.3%-68.4%), respectively (Table 4). Using the maximally selected rank statistics criterion, the optimal cut-off was achieved at 6.23 (Figure S8) with an estimated sensitivity of 90.6% (95% CI: 86.3%-94.85) and a specificity of 39.3% (26.5%-52.1%). Regarding PLR, Youden's index and maximally selected rank statistics criteria coincide in the optimal cut-off point of 34.2 (Figure S9) with an estimated

and 69.6% (95% CI: 57.6%-81.7%). In Figure S10, we showed that participants with a higher NLR and PLR categorized according to maximal selected rank statistics had a lower survival.

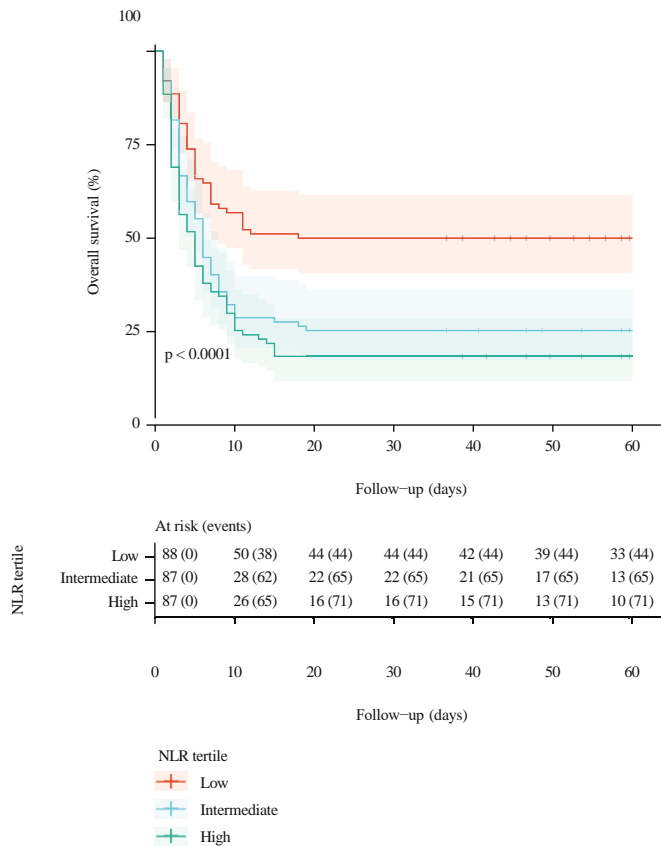
4. Discussion

4.1. Main Findings. In this study of 262 older adults hospitalized in three hospitals in Peru, we found that having a high NLR or PLR value was associated with a higher risk of mortality in older adults. This is one of the first studies to evaluate the prognostic role of NLR or PLR as biomarkers of mortality in older adults with COVID-19. Our results suggest that NLR and PLR could help in the identification of

older adults at higher risk of mortality. Further studies



(a)



(b)

Figure 2: Overall survival curves by (a) platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) tertiles and (b) neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) tertiles. Overall survival curves were estimated by Kaplan-Meier method and P values, by log-rank test.

TABLE 3: Cox regression analysis to assess the role of tertiles of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the platelet-to-lymphocyte count ratio as risk factors for mortality in adults hospitalized for COVID-19.

Variables	Crude model (n=262) cHR (95% CI)	P value	Adjusted model ¹ aHR (95% CI)	P value
Model 1: NLR		<0.001		0.017
Low tertile	Reference		Reference	
Intermediate tertile	1.89 (1.29-2.78)		1.35 (0.90-2.04)	
High tertile	2.37 (1.62-3.45)		2.12 (1.43-3.14)	
Model 2: PLR		0.004		0.004
Low tertile	Reference		Reference	
Intermediate tertile	1.47 (1.01-2.14)		1.29 (0.86-1.94)	
High tertile	1.84 (1.28-2.65)		1.90 (1.30-2.79)	
Model 3: logarithm of NLR	1.65 (1.37-1.98)	<0.001	1.56 (1.30-1.88)	<0.001
Model 4: logarithm of PLR	1.37 (1.15-1.53)	<0.001	1.42 (1.19-1.71)	<0.001

HR: hazard ratio; cHR: crude hazard ratio; aHR: adjusted hazard ratio; 95% CI: 95% confidence interval; NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio; PLR: platelet-to-lymphocyte ratio. ¹Models adjusted for: age (nonlinear form), sex, comorbidities, oxygen saturation (nonlinear form), and treatment with dexamethasone.

TABLE 4: Optimal cut-off points to predict 60-day mortality for NLR and PLR based on Youden's index and maximally selected rank statistics criteria.

Method of estimate cut-off point	Cut-off point	Sensitivity % (95% CI)	Specificity % (95% CI)
NLR			
Youden's index	8.6	79.4 (73.5 to 85.4)	55.4 (42.3 to 68.4)
Maximally selected rank statistics	6.23	90.6 (86.3 to 94.8)	39.3 (26.5 to 52.1)
PLR			
Youden's index	34.2	62.8 (55.7 to 69.9)	69.6 (57.6 to 81.7)
Maximally selected rank statistics	34.2	62.8 (55.7 to 69.9)	69.6 (57.6 to 81.7)

95% CI: 95% confidence interval; NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio; PLR: platelet-to-lymphocyte ratio.

which assess the added prognostic increment value of NLR and PLR into known preexisting models, such as 4C [20] or others [21], are necessary.

4.2. Comparison with Previous Studies. In the present study, we found that the NLR and the PLR were associated with a higher risk of mortality in older adults hospitalized for COVID-19. In a previous study conducted in 226 older Chinese adults, the NLR was reported to be a risk factor for severe or critical illness [12]. However, these authors did not assess all-cause mortality as an outcome and did not include the PLR, which has been described in the literature as a relevant biomarker for severity and mortality in COVID-19 disease [22]. On the other hand, the role of the NLR and the PLR as biomarkers of the risk of severity and mortality by COVID-19 has been described in previous systematic reviews and

meta-analyses [9, 14, 15, 23]. However, these review articles did not perform a subgroup analysis to assess the estimated risk of mortality for this important age group. Previous publications have studied the role of the NLR and the PLR in mortality in adults in Europe [24], the United States [25], Latin America [26], and even Peru [16]. However, while the study samples included older adults, they did not report an association measure exclusively for older adults, nor did they focus on this population group.

Peru was considered the world epicenter of the pandemic during the first wave [27, 28]; then, we could expect a high mortality incidence. Globally and also in Peru, the highest COVID-19 mortality was reported in older adults [29] because age is considered a risk factor for mortality in this disease [30]. In addition, Lambayeque was one of the regions with the highest seroprevalence [31]; then, we would expect higher mortality in older adults. A previous study found in-hospital mortality of 49.5% in Peruvian adults during the first wave; however, this study did not include exclusively older adults; therefore, it is totally plausible that mortality could be higher because we included only this group [32].

4.3. Interpretation of Results. The association between high values of both biomarkers and mortality might be explained by the role of inflammation. Inflammation has been described as part of the pathophysiology of COVID-19 and a key point to assess the prognosis of patients. Indeed, on the development of a respiratory infection, the immune system produces inflammatory markers such as granulocyte colony stimulating factor, tumor necrosis factor-alpha, interferon gamma, interleukin-6, and IL-8 by endothelial cells and lymphoid cells activating neutrophils and promoting their proliferation, thus, the hypothesis of the role of neutrophilia and lymphopenia in the death of patients with COVID-19 [33]. On the other hand, the increase in anti-inflammatory cytokines leads to

lymphocyte apoptosis, inducing lymphocytopenia [34–37]. Therefore, the NLR is elevated as a result of an increased neutrophil count and decreased lymphocyte count [33, 36, 38, 39] as we found in the tertiles described in our results. Likewise, lymphocytopenia is more frequently described as a finding in SARS-CoV-2 infection and could lead to an elevated PLR, compared to thrombocytopenia, as described in our PLR tertile findings. It is widely recognized that thrombocytopenia and lymphocytopenia are associated with an increased risk of adverse outcomes in patients with COVID-19 [40, 41]. Platelets play an important role in the inflammatory response of damaged epithelium and can be activated in response to proinflammatory cytokines [42, 43]. Also, the interaction between proinflammatory cytokines from platelets and circulating leukocytes leads to an increased release of cytokines [44]. Finally, SARS-CoV-2 viral infection could lead to pulmonary endothelial cell injury, then activating platelet aggregation in the lungs, producing the appearance of thrombus [41, 45], and an adverse outcome in COVID-19 patients.

The NLR has also been used as a marker of prognostic value for other pathologies such as cardiovascular diseases [46] and to determine the severity of community-acquired pneumonia [47] as well as in neoplastic diseases such as colorectal cancer [48]. On the other hand, the PLR has also been considered as a biomarker in other viral diseases such as dengue or hepatitis B. The diagnosis of these diseases has been found to be correlated with low PLR values [49]. In addition, a study conducted in China in 2018 analyzed the association between PLR, among other markers, and influenza A infection. The authors found that a low PLR was associated with this viral disease and was described as being useful for its diagnosis [50].

4.4. Clinical Relevance of the Findings. Older adults are more susceptible to developing the most serious and critical condition of this disease leading to high mortality rates [51, 52], requiring biomarkers that can be used individually or jointly for early diagnosis and mortality prognosis. The NLR and the PLR can be calculated quickly based on the routine blood count on admission, allowing physicians to identify high-risk COVID-19 patients early, ensuring adequate clinical follow-up, and thereby reducing in-hospital mortality, especially in resource-limited settings [36, 53].

We found that the NLR and PLR have prognostic value, with an AUC greater than 0.5; however, by themselves, they are weak prognostic markers. For this reason, it is important to carry out future studies incorporating these two markers into preexisting models or designing new ones considering them. Likewise, NLR and PLR could be accessible, finding only 15% of missing values in our study sample. A previous study conducted in 210 Chinese older adults found a higher AUC (0.774) with a similar cut-off point (6.48) as a prognostic factor for severity [54]. On the other hand, various studies have suggested different NLR cut-off points (ranging from 2.97 to 4.80) for COVID-19 severity; however, these studies were not conducted in older adults [14].

It is well-known that both NLR and PLR are used as prognostic markers in different diseases. Thus, an NLR value greater than 5 has been described for colorectal cancer [55],

4.7 for melanoma [56], and 3.9 for preeclampsia [57]. On the other hand, a PLR value greater than 150 for colorectal cancer [55] and 109 for preeclampsia [57] has been described as a prognostic marker. It is also even expected to find variability between populations. All these results highlight the great variability between diseases that have these markers and justify the need to assess the cut-off point of these markers.

4.5. Limitations and Strengths. This study has limitations: (1) the study population corresponded only to older adults insured by EsSalud, who have particular sociodemographic characteristics, and does not represent all older Peruvian adults; however, EsSalud insures nearly a third of the Peruvian population [58]; (2) some of the variables included have missing values (as laboratory markers including neutrophils, lymphocytes, and platelets) because they were not measured at hospital admission; however, the adjusted regression model was developed considering only those with a percentage of missing values less than 20%; (3) we conducted this study with data collected during the first wave of COVID-19 in Peru, which could be relevant within the Peruvian context, in which not many articles have been published and these studies could help us better understand what happened during that pandemic period and be prepared for future pandemics; (4) this study was carried out during a prevaccine era; however, studies developed during the postvaccine distribution era described results similar to ours [59–61]; (5) among laboratory markers, some, which are considered relevant, such as cytokines, were not measured in this study; however, the variables most accessible and practical according to the literature were used. Despite these limitations, this study represents one of the first to evaluate the role of the NLR and the PLR as predictors of mortality in older adults with COVID-19 [12].

5. Conclusions

The NLR and the PLR are quick and practical markers for the identification of groups of older adults at high risk of mortality by COVID-19. The use of these biomarkers alone or into preexisting known models could improve the identification of who might benefit from earlier or more aggressive interventions (i.e., ICU admission). It is important to carry out future studies incorporating these two markers into preexisting models or designing new ones considering them. It should be noted that our findings correspond to patients evaluated and treated during the first wave of the COVID-19 pandemic in Peru. It is necessary to implement more timely care for older adults, as they are the most vulnerable group.

Data Availability

The datasets analyzed in this research article are not publicly available. Any request can be addressed to diego.urrunaga.pasator1@gmail.com.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Authors' Contributions

All authors participated in this research and contributed to the final version of the manuscript. All authors participated in concept design and supervising the study. Percy Soto-Becerra, Diego Urrunaga-Pastor, and Jorge L. Maguiña conducted the statistical analysis. In addition, all the authors participated in manuscript writing, editing, and final revision and have read and agreed on the submitted manuscript.

Acknowledgments

We thank the Universidad Científica del Sur for the article processing charge payment.

Supplementary Materials

Figure S1: univariable distribution of NLR and PLR in the population study. Figure S2: distribution of NLR and PLR according to death status at the last follow-up. Figure S3: adjusted relationship between NLR and PLR with mortality. Reference value for NLR was 1.875 and for PLR was 3.333. Figure S4: crude relationship between NLR and PLR with mortality. Reference value for NLR was 1.875 and for PLR was 3.333. Figure S5: adjusted relationship between age and oxygen saturation with mortality in model 3. Reference value for age was 60 and for oxygen saturation was 98%. Figure S6: adjusted relationship between age and oxygen saturation with mortality in model 4. Reference value for age was 60 and for oxygen saturation was 98%. Figure S7: area under the curve ROC and 95% confidence bands of (A) NLR and (B) PLR to predict mortality at 15, 30, and 60 days. Figure S8: determination of cut-off point for NLR using maximally selected rank statistics. Figure S9: determination of cut-off point for PLR using maximally selected rank statistics. Figure S10: K-M survival curves for NLR and PLR categorized according to maximal selected rank statistics. (*Supplementary Materials*)

References

- [1] "WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard WHO coronavirus (COVID-19) dashboard with vaccination data," 2021 <https://covid19.who.int/>.
- [2] Pan American Health Organization/World Health Organization, *Actualización epidemiológica: Enfermedad por Coronavirus (COVID-19)*, PAHO/WHO, Washington, D.C., 2021, https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53824/EpiUpdate14April2021_spa.pdf?sequence=2&isAllowed=y.
- [3] Grupo de las Naciones Unidas para el Desarrollo Sostenible, "Resumen de políticas: El impacto de COVID-19 en América Latina y el Caribe," 2021 <https://unsdg.un.org/es/resources/resumen-de-politicas-el-impacto-de-covid-19-en-america-latina-y-el-caribe>.
- [4] Informe de política: El impacto del COVID-19 en las personas mayores - OPS / OMS, "Organización Panamericana de la Salud," 2021 <https://www.paho.org/en/documents/policy-brief-impact-covid-19-older-persons>.
- [5] X. Wang, X. Li, Y. Shang et al., "Ratios of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte predict all-cause mortality in inpatients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a retrospective cohort study in a single medical centre," *Epidemiology and Infection*, vol. 148, article e211, 2020.
- [6] E. V. Kryukov, A. V. Ivanov, V. O. Karpov et al., "Plasma S-adenosylmethionine is associated with lung injury in COVID-19," *Disease Markers*, vol. 2021, Article ID 7686374, 10 pages, 2021.
- [7] J. Zhou, L. Huang, J. Chen et al., "Clinical features predicting mortality risk in older patients with COVID-19," *Current Medical Research and Opinion*, vol. 36, no. 11, pp. 1753–1759, 2020.
- [8] A. P. Yang, J. Liu, W. Q. Tao, and H. M. Li, "The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients," *International Immunopharmacology*, vol. 84, p. 106504, 2020.
- [9] A. A. A. M. M. Alkhatip, M. G. Kamel, M. K. Hamza et al., "The diagnostic and prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19: a systematic review and meta-analysis," *Expert Review of Molecular Diagnostics*, vol. 21, no. 5, pp. 505–514, 2021.
- [10] E. Biyikli, A. E. Kayipmaz, and C. Kavalci, "Effect of platelet-lymphocyte ratio and lactate levels obtained on mortality with sepsis and septic shock," *The American Journal of Emergency Medicine*, vol. 36, no. 4, pp. 647–650, 2018.
- [11] C. O. Ramos-Peñañiel, B. Santos-González, E. N. Flores-López et al., "Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte, monocyte-to-lymphocyte and lymphocyte-to-platelet ratios for the prognosis of COVID-19-associated complications," *Gaceta médica de México*, vol. 156, no. 5, pp. 413–419, 2020.
- [12] J. Lian, C. jin, S. Hao et al., "High neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with progression to critical illness in older patients with COVID-19: a multicenter retrospective study," *Aging*, vol. 12, no. 14, pp. 13849–13859, 2020.
- [13] D. M. Simadibrata, J. Calvin, A. D. Wijaya, and N. A. A. Ibrahim, "Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: a meta-analysis," *The American Journal of Emergency Medicine*, vol. 42, pp. 60–69, 2021.
- [14] J. R. Ulloque-Badaracco, W. Ivan Salas-Tello, A. Al-Kassab-Córdova et al., "Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis," *International Journal of Clinical Practice*, vol. 75, no. 11, article e14596, 2021.
- [15] X. Li, C. Liu, Z. Mao et al., "Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis," *Critical Care*, vol. 24, no. 1, p. 647, 2020.
- [16] C. Díaz-Vélez, D. Urrunaga-Pastor, A. Romero-Cerdán et al., "Risk factors for mortality in hospitalized patients with COVID-19 from three hospitals in Peru: a retrospective cohort study," *F1000Research*, vol. 10, 2021 <https://f1000research.com/articles/10-224>.
- [17] P. Royston and W. Sauerbrei, *Multivariable model-building: a pragmatic approach to regression analysis based on fractional polynomials for modelling continuous variables*, John Wiley, Chichester, England Hoboken, NJ, 2008.
- [18] A. N. Kamarudin, T. Cox, and R. Kolamunnage-Dona, "Time-dependent ROC curve analysis in medical research: current methods and applications," *BMC Medical Research Methodology*, vol. 17, no. 1, p. 53, 2017.
- [19] B. Lausen and M. Schumacher, "Maximally selected rank sta-

- [20] S. R. Knight, A. Ho, R. Pius et al., "Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score," *The BMJ*, vol. 370, 2020.
- [21] L. Wynants, B. V. Calster, G. S. Collins et al., "Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal," *The BMJ*, vol. 369, 2020.
- [22] A. S. Chan and A. Rout, "Use of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in COVID-19," *Journal of Clinical Medical Research*, vol. 12, no. 7, pp. 448–453, 2020.
- [23] X. Feng, S. Li, Q. Sun et al., "Immune-inflammatory parameters in COVID-19 cases: a systematic review and meta-analysis," *Frontiers in Medicine*, vol. 7, p. 301, 2020.
- [24] L. Basbus, M. I. Lapidus, I. Martingano, M. C. Puga, and J. Pollán, "Neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker in COVID-19," *Medicina*, vol. 80, Supplement 3, pp. 31–36, 2020.
- [25] D. Tatum, S. Taghavi, A. Houghton, J. Stover, E. Toraih, and J. Duchesne, "Neutrophil-to-lymphocyte ratio and outcomes in Louisiana COVID-19 patients," *Shock*, vol. 54, no. 5, pp. 652–658, 2020.
- [26] A. Maldonado-Cabrera, A. Angulo-Molina, U. Haque et al., "Acute inflammatory mediators in young adult patients with COVID-19 in Mexico," *Pathogens*, vol. 10, no. 8, p. 1056, 2021.
- [27] B. Fraser, "COVID-19 strains remote regions of Peru," *The Lancet*, vol. 395, no. 10238, p. 1684, 2020.
- [28] L. Taylor, "Covid-19: why Peru suffers from one of the highest excess death rates in the world," *BMJ*, vol. 372, p. n611, 2021.
- [29] L. Sempé, P. Lloyd-Sherlock, R. Martínez, S. Ebrahim, M. McKee, and E. Acosta, "Estimation of all-cause excess mortality by age-specific mortality patterns for countries with incomplete vital statistics: a population-based study of the case of Peru during the first wave of the COVID-19 pandemic," *The Lancet Regional Health – Americas*, vol. 2, p. 100039, 2021.
- [30] C. Bonanad, S. García-Blas, F. Tarazona-Santabalbina et al., "The effect of age on mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis with 611,583 subjects," *Journal of the American Medical Directors Association*, vol. 21, no. 7, pp. 915–918, 2020.
- [31] C. Díaz-Vélez, V. E. Failoc-Rojas, M. J. Valladares-Garrido et al., "SARS-CoV-2 seroprevalence study in Lambayeque, Peru. June–July 2020," *Peer J*, vol. 9, article e11210, 2021.
- [32] F. Mejía, C. Medina, E. Cornejo et al., "Oxygen saturation as a predictor of mortality in hospitalized adult patients with COVID-19 in a public hospital in Lima, Peru," *Plos one*, vol. 15, no. 12, article e0244171, 2020.
- [33] A. Waris, M. Din, A. Khalid et al., "Evaluation of hematological parameters as an indicator of disease severity in Covid-19 patients: Pakistan's experience," *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, vol. 35, no. 6, article e23809, 2021.
- [34] A. J. Rodríguez-Morales, J. A. Cardona-Ospina, E. Gutiérrez-Ocampo et al., "Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis," *Travel Medicine and Infectious Disease*, vol. 34, p. 101623, 2020.
- [35] D. Wang, B. Hu, C. Hu et al., "Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China," *The JAMA*, vol. 323, no. 11, pp. 1061–1069, 2020.
- [36] Y. Liu, X. Du, J. Chen et al., "Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19," *The Journal of Infection*, vol. 81, no. 1, pp. e6–12, 2020.
- [37] J. Cao, W. J. Tu, W. Cheng et al., "Clinical features and short-term outcomes of 102 patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 71, no. 15, pp. 748–755, 2020.
- [38] W. Huang, J. Berube, M. McNamara et al., "Lymphocyte subset counts in COVID-19 patients: a meta-analysis," *Cytometry. Part A*, vol. 97, no. 8, pp. 772–776, 2020.
- [39] N. Reusch, E. De Domenico, L. Bonaguro et al., "Neutrophils in COVID-19," *Frontiers in Immunology*, vol. 952, 2021.
- [40] S. Sarkar, S. Kannan, P. Khanna, and A. K. Singh, "Role of platelet-to-lymphocyte count ratio (PLR), as a prognostic indicator in COVID-19: a systematic review and meta-analysis," *Journal of Medical Virology*, vol. 94, no. 1, pp. 211–221, 2022.
- [41] D. Bashash, F. S. Hosseini-Baharanchi, M. Rezaie-Tavirani et al., "The prognostic value of thrombocytopenia in COVID-19 patients; a systematic review and meta-analysis," *Archives of Academic Emergency Medicine*, vol. 8, no. 1, article e75, 2020.
- [42] M. Hamilos, S. Petousis, and F. Parthenakis, "Interaction between platelets and endothelium: from pathophysiology to new therapeutic options," *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, vol. 8, no. 5, pp. 568–580, 2018.
- [43] C. N. Morrell, A. A. Aggrey, L. M. Chapman, and K. L. Modjeski, "Emerging roles for platelets as immune and inflammatory cells," *Blood*, vol. 123, no. 18, pp. 2759–2767, 2014.
- [44] M. Eickmann, U. Gravemann, W. Handke et al., "Inactivation of three emerging viruses – severe acute respiratory syndrome coronavirus, Crimean–Congo haemorrhagic fever virus and Nipah virus – in platelet concentrates by ultraviolet C light and in plasma by methylene blue plus visible light," *Vox Sanguinis*, vol. 115, no. 3, pp. 146–151, 2020.
- [45] P. Xu, Q. Zhou, and J. Xu, "Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients," *Annals of Hematology*, vol. 99, no. 6, pp. 1205–1208, 2020.
- [46] D. Martínez-Urbistondo, A. Beltrán, O. Beloqui, A. Huerta, and D. Martínez-Urbistondo, "The neutrophil-to-lymphocyte ratio as a marker of systemic endothelial dysfunction in asymptomatic subjects," *Nefrología*, vol. 36, no. 4, pp. 397–403, 2016.
- [47] J. L. Che-Morales and A. Cortes-Telles, "Índice neutrófilo/linfocito como biomarcador sérico asociado con neumonía adquirida en comunidad," *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, vol. 56, no. 6, pp. 537–543, 2019.
- [48] G. I. Urrejola, C. E. Bambs, M. A. Espinoza et al., "Un índice neutrófilo/linfocito elevado se asocia a peor pronóstico en cáncer de colon etapa II resecado," *Revista Médica de Chile*, vol. 141, no. 5, pp. 602–608, 2013.
- [49] T. Y. Rini, S. Abadi, S. Katu et al., "Association of bacterial/viral infections with neutrophil-lymphocyte ratio, monocyte-lymphocyte ratio, and platelet-lymphocyte ratio in patients presenting with fever," *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, vol. 7, no. 3, pp. 1500–1509, 2020.
- [50] Y. Fei, H. Zhang, and C. Zhang, "The application of lymphocyte*platelet and mean platelet volume/platelet ratio in influenza A infection in children," *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, vol. 33, no. 9, article e22995, 2019.
- [51] T. Guo, Q. Shen, W. Guo et al., "Clinical characteristics of elderly patients with COVID-19 in Hunan Province, China: a multicenter, retrospective study," *Retrospective Study. Gerontology*, vol. 66, no. 5, pp. 467–475, 2020.
- [52] Q. Li and C. Zhao, "A review of the current status of clinical management of COVID-19 in the elderly," *Medical Science*

Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research, vol. 27, article e930278, 2021.

- [53] H. Yildiz, D. Castanares-Zapatero, G. Pierman et al., "Validation of neutrophil-to-lymphocyte ratio cut-off value associated with high in-hospital mortality in COVID-19 patients," *International Journal of General Medicine*, vol. 14, pp. 5111–5117, 2021.
- [54] S. Gao, F. Jiang, W. Jin et al., "Risk factors influencing the prognosis of elderly patients infected with COVID-19: a clinical retrospective study in Wuhan, China," *Aging*, vol. 12, no. 13, pp. 12504–12516, 2020.
- [55] J. Zhang, H. Y. Zhang, J. Li, X. Y. Shao, and C. X. Zhang, "The elevated NLR, PLR and PLT may predict the prognosis of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis," *Oncotarget*, vol. 8, no. 40, pp. 68837–68846, 2017.
- [56] M. Capone, D. Giannarelli, D. Mallardo et al., "Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and derived NLR could predict overall survival in patients with advanced melanoma treated with nivolumab," *Journal for Immunotherapy of Cancer*, vol. 6, no. 1, p. 74, 2018.
- [57] D. Mannaerts, S. Heyvaert, C. De Cordt, C. Macken, C. Loos, and Y. Jacquemyn, "Are neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR), and/or mean platelet volume (MPV) clinically useful as predictive parameters for pre-eclampsia?," *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, vol. 32, no. 9, pp. 1412–1419, 2019.
- [58] J. E. Alcalde-Rabanal, O. Lazo-González, and G. Nigenda, "Sistema de salud de Colombia," *Salud Pública México*, vol. 53, no. 5, pp. 354–369, 2011.
- [59] C. Citu, F. Gorun, A. Motoc et al., "The predictive role of NLR, d-NLR, MLR, and SIRI in COVID-19 mortality," *Diagnostics*, vol. 12, no. 1, p. 122, 2022.
- [60] N. Perera, A. de Silva, M. Kumbukage, R. Rambukwella, and J. Indrakumar, "Proporción de linfocitos de neutrófilos como marcador de deterioro hospitalario en COVID-19: observaciones desde un entorno de restricción de recursos," *Journal of Clinical Pathology*, vol. 15, 2022.
- [61] E. Yılmaz, R. Ak, and F. Doğanay, "Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting the severity of COVID-19 patients: a retrospective cohort study," *São Paulo Medical Journal*, vol. 140, pp. 81–86, 2022.