

Índices de inflamación como predictores de daño pulmonar en pacientes recuperados de COVID-19

Inflammation indices as predictors of lung damage in recovered COVID-19 patients

Lisania Reyes Espinosa,^I Agustín Lage Dávila,^I Consuelo Macías Abraham.^{II}

I, Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba.

II Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción. La pandemia del nuevo coronavirus 2019 (COVID-19), ha afectado a más de 40 millones de personas en todo el mundo. La fase aguda de la enfermedad ha sido ampliamente descrita, sin embargo, existen pocos estudios en la fase de recuperación. La tercera parte de los pacientes recuperados quedan con lesiones inflamatorias pulmonares que pueden llevar a una fibrosis irreversible. El presente estudio evalúa tres marcadores de inflamación en pacientes recuperados de COVID-19 con y sin daño pulmonar, así como el efecto del tratamiento en dichos marcadores. **Métodos.** Se realizó un estudio piloto longitudinal prospectivo en 49 pacientes recuperados de COVID-19, 20 de ellos con daño pulmonar y 29 sin daño. Se les realizó hemograma completo, obteniéndose el conteo absoluto de neutrófilos (N), linfocitos (L) y plaquetas (P), para el análisis de la razón neutrófilos/linfocitos (NLR), la razón plaquetas/linfocitos (PLR) y el índice de inflamación inmune sistémica (SII). **Resultados.** El PLR y el SII estuvieron aumentados en los pacientes con daño pulmonar. El PLR fue el mejor índice para predecir el daño, niveles

superiores o igual a 112.07, se asociaron con un incremento de 7 veces el riesgo. El tratamiento con prednisona disminuyó el PLR en los pacientes recuperados al mes de tratados. **Conclusiones.** El PLR y el SII son marcadores predictivos del daño pulmonar, siendo el PLR el que mejor discrimina a los pacientes con daño. Estos resultados sugieren que pudiera emplearse el tratamiento con prednisona en los pacientes recuperados con daño pulmonar y PLR superior o igual a 112.07.

Palabras clave: NLR; PLR; SII; plaquetas; recuperados de COVID-19; daño pulmonar

ABSTRACT

Introduction. The 2019 new coronavirus (COVID-19) pandemic has affected more than 40 million people around the world. The acute phase of the disease has been widely described, however, there are few studies in the recovery phase. A third of recovered patients are left with inflammatory lung lesions that can lead to irreversible fibrosis. The present study evaluates three inflammation markers in recovered COVID-19 patients with and without lung damage, as well as the effect of treatment on these markers. **Methods.** A prospective longitudinal pilot study was conducted in 49 recovered COVID-19 patients, 20 of them with lung damage and 29 without damage. A complete blood count was performed, obtaining the absolute count of neutrophils (N), lymphocytes (L) and platelets (P), for the analysis of the neutrophil / lymphocyte ratio (NLR), the platelet / lymphocyte ratio (PLR) and the index systemic immune inflammation (SII). **Results.** PLR and SII were increased in patients with lung damage. The PLR was the best index to predict the damage, levels greater than or equal to 112.07, it was associated with a 7-fold increase in risk. Treatment with prednisone decreased the PLR in patients recovered after one month of treatment. **Conclusions.** PLR and SII are predictive markers of lung damage, with PLR being the one that best discriminates between damaged patients. These results suggest that prednisone treatment could be used in recovered patients with lung damage and a PLR greater than or equal to 112.07.

Keywords NLR, (SII), the platelet / lymphocyte ratio (PLR), patients recovered, lung damage

INTRODUCCIÓN

La pandemia del nuevo coronavirus 2019 (COVID-19), causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS- CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) ha afectado a más de 40 millones de personas en todo el mundo, desde su comienzo en Wuhan en diciembre de 2019.¹ Esta enfermedad se caracteriza por una neumonía severa con fiebre, síntomas respiratorios y lesiones pulmonares en forma de opacidad en vidrio deslustrado, detectado en las TAC de tórax.² Desde el punto de vista inmuno-hematológico, se ha evidenciado una hiperinflamación pulmonar a expensas de neutrófilos y citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-10), con una marcada linfopenia (T CD4+ y TCD8+, y en algunos casos las células B) y disminución de células NK, cuya cinética correlaciona con el grado de severidad de los pacientes;³⁻⁶ además de un estado de hipercoagulabilidad dado por niveles de dímero D aumentado, tiempo de protrombina prolongado y plaquetopenia, que lleva a microtrombosis pulmonar.^{7,8} La fase aguda de la enfermedad ha sido ampliamente descrita; sin embargo, existen pocos estudios en la fase de recuperación.

En Cuba, más del 90% de los pacientes se recuperan de la enfermedad;⁹ sin embargo, la tercera parte de ellos quedan con lesiones inflamatorias pulmonares que pueden llevar a una fibrosis irreversible. Por este motivo, se desarrolló un ensayo clínico para evaluar el tratamiento con células madre o prednisona en los pacientes recuperados que quedaron con lesiones pulmonares, a fin de prevenir la fibrosis pulmonar; y resultó interesante identificar marcadores de inflamación que permitan predecir el daño pulmonar en los pacientes recuperados de COVID-19 e identificar los individuos de riesgo, en los cuales se debe intervenir para prevenir o minimizar el daño. Los índices de inflamación son marcadores fáciles de identificar, estudiados en diferentes tipos de cáncer,^{9,10} infecciones,¹¹ enfermedades autoinmunes e inflamatorias,^{12,13} EPOC,¹⁴ diabetes mellitus¹⁵ y más recientemente en la enfermedad COVID-19.¹⁶ En el presente estudio, nos propusimos evaluar el

comportamiento de los índices de inflamación en pacientes recuperados de COVID-19 con y sin daño pulmonar; determinar el mejor índice para predecir daño pulmonar en los pacientes recuperados; y evaluar el efecto del tratamiento en la inflamación de los pacientes con daño pulmonar.

MÉTODOS

Se realizó un estudio piloto longitudinal, prospectivo en 49 pacientes recuperados de COVID-19, 20 pacientes con daño pulmonar y 29 sin daño. Los 20 pacientes con daño provienen de un ensayo clínico, controlado y no aleatorizado, con el fin de tratar estas secuelas del coronavirus mediante la terapia regenerativa con células madre o el tratamiento con prednisona. Las células madre se administraron a 10 pacientes mediante infusión endovenosa en una sola dosis de 200×10^6 células mononucleares obtenidas de sangre periférica con al menos un 1% de células progenitoras CD34+, movilizadas previamente con el factor estimulador de colonias de granulocitos G-CSF (IOR® LEUKOCIM) a dosis de $40\mu\text{g}/\text{Kg}$ y la terapia con prednisona se administró a bajas dosis a los otros 10 pacientes. Los resultados de este ensayo clínico se publicarán próximamente. Los 29 pacientes recuperados que no tenían daño pulmonar no formaron parte del ensayo clínico, pero sí fueron incluidos en el presente estudio.

A los 49 pacientes se les realizó hemograma completo, obteniéndose el conteo absoluto de neutrófilos (N) y linfocitos (L) para el análisis del NLR (N/L), el conteo de plaquetas (P) para el análisis del PLR (P/L) y del SII (N^*P/L). Se compararon los índices de inflamación en los pacientes recuperados con daño pulmonar y sin daño pulmonar; en los pacientes con daño pulmonar, se compararon los índices en el grupo que recibió células madre y el grupo tratado con prednisona, en el momento inicial y al mes de tratamiento; y, por último, dentro de cada grupo de tratamiento, se compararon los índices en el momento inicial y al mes de tratados. En adición, se analizó cuál índice era mejor para predecir el daño pulmonar.

Se realizó prueba de Kolmogorox-Smirnov para determinar normalidad de las variables, comparaciones no paramétricas U de Mann-Whitney o test t-student

según la distribución de las variables analizadas. Se ajustaron curvas ROC para determinar los puntos de cortes óptimos para clasificación del daño pulmonar. Para determinar la importancia de los 3 índices en la clasificación del daño pulmonar, se aplicó regresión logística binaria paso a paso, tomando como variable dependiente el daño pulmonar. Todos los análisis estadísticos se desarrollaron en el software SPSS versión 25. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando $p < 0.05$.

RESULTADOS

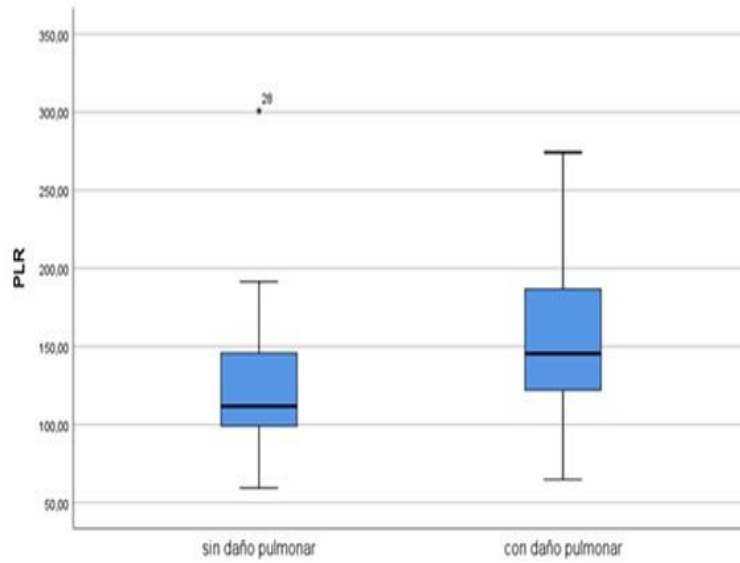
Características de los pacientes

Un total de 49 pacientes recuperados de COVID-19 fueron estudiados, con una mediana de edad de 52 años (21 a 75 años), el 53,1% de ellos del sexo femenino y el 65,3% habían sido reportados de cuidado durante la etapa activa de la enfermedad. El 71,9% de los pacientes que cursaron con formas leves de la enfermedad, no quedaron con lesiones pulmonares durante la recuperación; éstos representan el 79,3% del total de pacientes sin daño pulmonar de nuestra serie. De los pacientes con daño pulmonar, el 65% habían sido reportados en estado grave o crítico durante la fase aguda.

Índices de inflamación como predictores de daño pulmonar

Para analizar cada uno de los tres índices de inflamación y su relación con el daño pulmonar, se comparó el comportamiento del NLR, PLR y SII en los pacientes con daño pulmonar respecto a los que no tenían daño. En los tres casos, los índices fueron más altos en los pacientes con daño que en los que no quedaron con secuela, lo que pudiera sugerir que aún luego de la recuperación, persiste un importante componente inflamatorio que causa las lesiones en el pulmón, esta diferencia fue estadísticamente significativa en el PLR ($p = 0.031$) y el SII ($p = 0.02$) (**Figura 1**). Ver Anexo. En el caso del NLR, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos; no obstante, los pacientes con daño pulmonar tuvieron un NLR más alto.

A)



B)

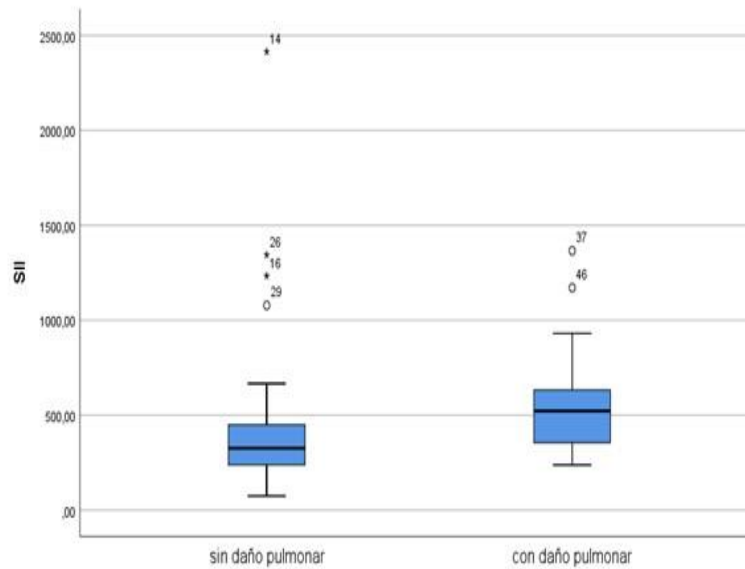


Figura 1. Gráfico de cajas que representa los niveles basales de PLR (A) y SII (B) en pacientes con y sin daño pulmonar. Se realizó test t-student para el análisis del PLR ($p=0.031$) y prueba de U-Mann Whitnet para el SII ($p=0.02$).

Para identificar cuál de los tres índices constituyó un marcador predictivo de daño pulmonar se analizaron de dos maneras: como variables continuas y como variables dicotómicas.

En el modelo teniendo en cuenta las variables continuas, la variable seleccionada fue PLR con la que se logró un 67,3% de buena clasificación: seleccionó correctamente al 89,7% de los que no tenían daño pulmonar, pero sólo al 35% de los que tuvieron daño. La inclusión de los otros 2 índices no aportó incremento en la clasificación de los pacientes.

Para el análisis de los índices como variables dicotómicas, tabla 1, primeramente, se aplicaron análisis de curvas ROC para encontrar puntos de corte de NLR, PLR y SII que permitieran diferenciar los pacientes con o sin daño pulmonar.

Tabla 1. Puntos de corte determinados a partir de curvas ROC

| Índice de inflamación | Punto de corte | Sensibilidad | Especificidad | Area bajo la curva |
|-----------------------|----------------|--------------|---------------|--------------------|
| NLR | 1.54 | 0.85 | 0.552 | 0.64 |
| PLR | 112.07 | 0.85 | 0.552 | 0.702 |
| SII | 340.82 | 0.8 | 0.552 | 0.698 |

Se muestran los puntos de corte, su sensibilidad y especificidad, así como el área bajo la curva para NLR, PLR y SII.

Dicotomizando los 3 índices según los puntos de corte, se obtuvo relación estadísticamente significativa entre los índices altos (por encima del punto de corte) y la presencia de daño pulmonar, lo cual sugiere que mientras más alto sea el índice, mayor será la posibilidad de tener daño pulmonar, tabla 2.

Tabla 2. Relación de los índices con el daño pulmonar

| Índice | Con daño pulmonar | Sin daño pulmonar | Total | p |
|-------------------|-------------------|-------------------|-------|-------|
| NLR \geq 1.54 | 17 | 13 | 30 | 0.005 |
| | 85,0% | 44,8% | 61,2% | |
| PLR \geq 112.07 | 17 | 13 | 30 | 0.005 |
| | 85,0% | 44,8% | 61,2% | |
| SII \geq 340.82 | 16 | 13 | 29 | 0.014 |
| | 80,0% | 44,8% | 59,2% | |

Se muestra la cantidad de pacientes con índices de inflamación alto en los grupos con daño pulmonar y sin daño pulmonar y en el total de pacientes. Los datos están mostrados en No y %. La p representa la significación estadística de la diferencia entre los pacientes con y sin daño pulmonar. Se aplicó regresión logística binaria, tomando como variable dependiente el daño pulmonar.

Al analizar la capacidad predictiva del daño, en el caso del PLR se obtuvo un 67.3 % de buena clasificación como variable dicotómica. El 85% de los pacientes que tuvieron daño pulmonar fueron bien clasificados, y solo el 55,2% de los que no lo tuvieron. Niveles de PLR superiores o iguales a 112.07, se asociaron con un incremento de casi 7 veces el riesgo, tabla 3.

Tabla 3. PLR como variable dicotómica para predecir el daño pulmonar

| Observed | Predicted | | Percentage Correct |
|--------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| | sin daño pulmonar | con daño pulmonar | |
| sin daño pulmonar | 16 | 13 | 55,2 |
| con daño pulmonar | 3 | 17 | 85,0 |
| Overall Percentage | | | 67,3 |
| RR 6,974 | | | |

Se muestra el N°. observado y el predictivo de pacientes con y sin daño pulmonar, el porcentaje de clasificación correcta, el porcentaje global y el riesgo relativo (RR). Se aplicó regresión logística binaria, tomando como variable dependiente el daño pulmonar.

Si se incluyen PLR y NLR, se obtuvo un 73,5% de buena clasificación. Se seleccionan correctamente el 80% de los pacientes que tuvieron daño pulmonar y el 69% de los que no lo tuvieron. El riesgo de tener daño de un paciente con valor de PLR superior a 112.07 y NLR superior a 1.54 es casi 4 veces mayor que el que tenga PLR inferior.

El SII no arrojó una buena clasificación por sí solo, ni en combinación con ninguno de los otros dos índices.

Asociación entre índices de inflamación y el tratamiento

Para estudiar el efecto de los tres índices de inflamación en la eficacia del tratamiento de los pacientes con daño pulmonar, se compararon los tratamientos CM vs P y no hubo diferencias significativas al mes de tratado en ninguno de los 3 índices.

Para evaluar el efecto del tratamiento en la inflamación de los pacientes con daño pulmonar, se analizó cada índice de inflamación al mes de tratamiento, en comparación con el del momento inicial, cuando aún los pacientes no habían sido tratados. El PLR disminuyó en los pacientes al mes de tratados con prednisona ($p=0.047$) (Figura 2), efecto que no fue estadísticamente significativo en el grupo tratado con células madre, no obstante, en este grupo se evidenció una disminución del PLR de 150,92 (mediana previa al tratamiento) a 128,61 (mediana posterior al tratamiento). El NLR y el SII no mostraron diferencias significativas al mes de tratamiento ni con células madre ni con prednisona.

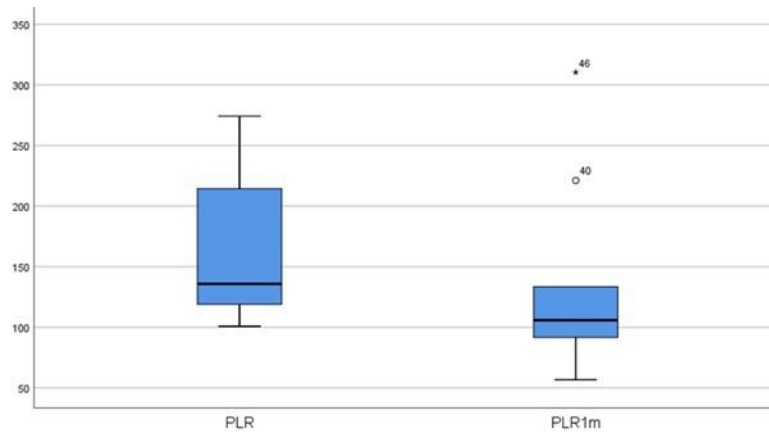


Figura 2. Gráfico de cajas que representa los niveles PLR previo al tratamiento de los pacientes y al mes de tratados con prednisona. Se realizó prueba de Wilcoxon ($p=0.047$).

DISCUSIÓN

En este trabajo se evaluaron tres índices de inflamación en la etapa de recuperación de la enfermedad por COVID-19, que ha sido menos estudiado que la fase aguda. Nuestro set de pacientes presentó una distribución etérea y características clínicas similares a lo que se ha descrito mundialmente, que corrobora que la edad menor de 60 años, la presencia de comorbilidades, y la gravedad de los síntomas son factores determinantes en la recuperación de los pacientes.^{2,6,17,18,19} En este estudio, el 71,9 % de los pacientes que cursaron con formas leves de la enfermedad, no quedaron con lesiones pulmonares durante la recuperación; éstos representan el 79,3% del total de pacientes sin daño pulmonar de nuestra serie. De los pacientes con daño pulmonar, el 65% habían sido reportados en estado grave o crítico durante la fase aguda. Estos datos sugieren que mientras peor sea el estado de salud del paciente durante la etapa aguda de la enfermedad, mayor posibilidad tendrá de quedar con lesiones pulmonares en la etapa de recuperación.

El PLR y el SII se comportaron como predictores del daño pulmonar, no siendo así en el caso del NLR, que a pesar de ser un marcador pronóstico y predictor de mortalidad fundamental durante toda la enfermedad aguda, en estos pacientes recuperados no fue significativo, dado que los valores de neutrófilos y linfocitos se

encontraban dentro de los rangos normales en la mayoría de los pacientes. Esto pudiera explicarse porque durante la enfermedad por coronavirus la hiperinflamación mediada por los neutrófilos como parte de los mecanismos de defensa del hospedero contra el virus, conlleva a una infiltración pulmonar masiva de neutrófilos, causante del daño alveolar difuso, además de la marcada linfopenia dada por la migración de linfocitos T CD4+ y TCD8+ hacia el pulmón para combatir la infección, así como el agotamiento de los mismos.^{20,21,3} Partiendo de estos antecedentes, se planteó la hipótesis que cuando el paciente supera la enfermedad, disminuye el infiltrado de neutrófilos y se revierte la hiperinflamación pulmonar, además de disminuir la demanda de linfocitos hacia el pulmón, por lo que pueden normalizarse sus cifras en sangre periférica, por esto el NLR no es un marcador relevante en la fase de recuperación. Resultados similares obtuvieron Zhao y cols al estudiar 47 pacientes recuperados de COVID-19, donde las cifras de neutrófilos y linfocitos se encuentran dentro de los límites normales para su población.²²

Por otra parte, resulta interesante que, durante la infección, el conteo de plaquetas es muy bajo (y consecuentemente el PLR), asociado con riesgo de severidad y mortalidad. Xu y cols. atribuyen esta trombocitopenia a que el daño en el tejido pulmonar y en las células endoteliales pulmonares, podría activar las plaquetas en los pulmones, resultando en una agregación y formación de microtrombos, incrementando así el consumo de plaquetas y disminuyendo su producción.²³ Además de esta hipótesis, Liu y cols. plantean la posibilidad de que los pulmones sean el sitio de liberación de las plaquetas provenientes de los megacariocitos maduros, y la inflamación y el tratamiento con oxígeno prolongado también resultan en un daño alveolar extensivo, que puede alterar morfológicamente los capilares pulmonares, afectando aún más la megacariocitopoyesis.⁸ En los pacientes que rebasaron la enfermedad, el conteo de plaquetas se encontró dentro de límites normales, lo cual pudiera sugerir que el consumo de plaquetas ha disminuido y logra compensar la producción; sin embargo, cuando comparamos el PLR y el SII en los pacientes recuperados con o sin daño pulmonar, ambos índices se encuentran significativamente más aumentados en los pacientes que quedaron con lesiones pulmonares luego de pasada la enfermedad. Diversas investigaciones han

sustentado el rol dinámico de las plaquetas como células capaces de sentir y responder a infecciones y señales inmunológicas, actuando como células inmunitarias e inflamatorias efectoras. Las plaquetas regulan la función y la integridad de la barrera endotelial así como la permeabilidad vascular en el pulmón, que son las primeras respuestas en la inflamación; regulan la linfangiogénesis e intervienen en la integridad de los vasos linfáticos, lo cual influye en el balance del fluido alveolar y la resolución del edema pulmonar, siendo una respuesta central en la infección y la inflamación crónica de la vía aérea; contienen receptores de trombina y colágeno que activan vías de señalización como la del NFκB que regula la expresión de genes de inflamación; expresan receptores tipo Toll (TLR 4,9,2), CD40L, receptores de Fc (FcαRI, FcγRIIa) y del complemento que les permiten reconocer señales inflamatorias y derivadas de patógenos; contienen gránulos de histamina, serotonina, nucleótidos, glicosidasas, fosfatasas, y lisosomas, que constituyen mediadores de la inflamación pulmonar;²⁴ liberan especies reactivas de oxígeno que contribuyen al daño tisular;²⁵ y moléculas proinflamatorias como interleucina (IL) 1, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa.²⁰ Todos estos mecanismos pudieran contribuir a la inflamación pulmonar, lo cual pudiera explicar el aumento significativo del PLR y el SII en los pacientes con daño pulmonar.

Partiendo de la necesidad de contar con un marcador que permita discriminar los pacientes con mayor riesgo de tener daño pulmonar como secuela de la enfermedad, a fin de darles un tratamiento diferenciado que prevenga estas secuelas, se realizaron análisis de curvas ROC con los tres índices, y se determinó que el PLR fue el marcador que mejor clasificó a los pacientes con daño pulmonar, siendo los individuos con $PLR \geq 112.07$ los de mayor riesgo. Este resultado se sustenta por las evidencias que identifican a las plaquetas como células dinámicas que participan en la inflamación ante infecciones u otro daño al hospedero.^{7, 24, 25, 26} Tras este análisis, sugerimos al PLR como el mejor índice para predecir el daño pulmonar en los pacientes recuperados de COVID-19, pues, aunque permitamos un mayor error (falsos positivos), es el que mejor discrimina a este tipo de pacientes, en los cuales deberíamos intervenir para prevenir o minimizar el daño. El riesgo de

tener daño de un paciente con valor de PLR superior o igual a 112.07 es casi 7 veces mayor que el que tenga PLR inferior.

En los pacientes con daño pulmonar tratados con prednisona, el PLR disminuyó al mes de tratamiento, efecto que no fue estadísticamente significativo en el grupo tratado con células madre. El uso de glucocorticoides disminuye la producción de citocinas proinflamatorias como la IL-1 y la IL-6 que estimulan la producción y el reclutamiento de neutrófilos, además de estimular citosinas antiinflamatorias, por lo que disminuyen la inflamación.²⁷ Sin embargo, su empleo en el tratamiento de diversas infecciones ha sido controversial, dado que algunos autores plantean que en pacientes con H1N1 exacerba las infecciones respiratorias agudas y el riesgo de enfermedad crítica o muerte.^{28,29} Por otro lado, en pacientes con Herpes zoster, se ha descrito que su empleo junto al aciclovir disminuye considerablemente el dolor.³⁰ En el caso del coronavirus, los resultados obtenidos por Russell y cols no sustentan su empleo en el daño pulmonar causado por la COVID-19;³¹ al contrario de Shang y cols que tuvieron experiencias positivas con su empleo;³² mientras que Galimberti y cols. aconsejan su uso en los casos más severos.²⁷ La Organización Panamericana de la Salud recomienda el empleo de esteroides a bajas o moderadas dosis en pacientes con formas graves de la enfermedad, basándose en la evidencia aportada por diez estudios, donde disminuyó la mortalidad y el requerimiento de ventilación mecánica, aceleró la resolución de los síntomas, y no incrementó significativamente el riesgo de eventos adversos.³³ El hecho de que la prednisona disminuyó el nivel de plaquetas al mes de tratados los pacientes, sugiere que pudiera emplearse el tratamiento con este esteroide en los individuos recuperados de la enfermedad con lesiones pulmonares y con PLR mayor que 112.07.

El PLR y el SII estuvieron aumentados en los pacientes con daño pulmonar, siendo el PLR el mejor índice para predecir el daño en los pacientes recuperados; niveles superiores a 112.07, se asociaon con un incremento de 7 veces el riesgo. El tratamiento con prednisona disminuyó el PLR en los pacientes recuperados al mes de tratados.

CONCLUSIONES

El PLR y el SII son marcadores predictivos del daño pulmonar, siendo el PLR el que mejor discrimina a los pacientes con daño. Estos resultados sugieren que pudiera emplearse el tratamiento con prednisona en los pacientes recuperados con daño pulmonar y PLR superior o igual a 112.07.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. COVID-19 Weekly Epidemiological Update.
<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20201020-weekly-epi-update-10.pdf>. Accessed October 21, 2020.
2. Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, et al. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Invest Radiol* 2020;55: 00–00
3. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cellular & Molecular Immunology* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2>
4. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine* 55 (2020) 102763. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102763>
5. Fan Wang, Jiayan Nie, Haizhou Wang, Qiu Zhao, Yong Xiong, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *JID* 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184346/pdf/jiaa150.pdf>

6. Wan S, Yi Q, Fan Sh, Lv J, Zhang X, et al. Relationships among Lymphocyte Subsets, Cytokines, and the Pulmonary Inflammation Index in Coronavirus (COVID-19) Infected Patients. *British Journal of Haematology* 2020: 189,428–437. doi: 10.1111/bjh.16659
7. Francesca Salamanna, Melania Maglio, Maria Paola Landini & Milena Fini. Platelet functions and activities as potential hematologic parameters related to Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *Platelets* 2020, 31:5, 627-632, DOI: 10.1080/09537104.2020.1762852
8. Yanli Liu, Wenwu Sun, Yanan Guo, Liangkai Chen, Lijuan Zhang, et al. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. *Platelets* 2020, DOI: 10.1080/09537104.2020.1754383
9. Lolli C, Caffo O, Scarpi E, Aieta M, Conteduca V, Maines F et al. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts the Clinical Outcome in Patients with mCRPC Treated with Abiraterone. *Front. Pharmacol* 2016; 7:376. doi: 10.3389/fphar.2016.00376
10. Howard R, Kanetsky P.A, Egan K.M. Exploring the prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in cancer. *Scientific Reports* 2019; 9:19673. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56218-z>
11. Takada T, et al. Added value of inflammatory markers to vital signs to predict mortality in patients suspected of severe infection. *American Journal of Emergency Medicine*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2019.11.030>

12. Kucuk H, Tecer D, Goker B, et al. Platelet/lymphocyte ratio and mean platelet volume in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Advances in Rheumatology* 2020; 60:4 <https://doi.org/10.1186/s42358-019-0110-8>
13. Çetinkaya ÖA, Çelik SU, Terzioğlu SG, Eroğlu A. The Predictive Value of the Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Recurrent Idiopathic Granulomatous Mastitis. *Eur J Breast Health* 2020; 16(1): 61-65.
14. Paliogiannis P, Fois A G, Sotgia S, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and clinical outcomes in COPD: recent evidence and future perspectives. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 170113 [<https://doi.org/10.1183/16000617.0113-2017>]
15. Palella E, Cimino R, Pullano S A, et al. Laboratory Parameters of Hemostasis, Adhesion Molecules, and Inflammation in Type 2 Diabetes Mellitus: Correlation with Glycemic Control. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, 17, 300; doi:10.3390/ijerph17010300
16. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Severe Illness Patients with 2019 Novel Coronavirus in the Early Stage. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021584>
17. Tao Chen, Di Wu, Huilong Chen, Weiming Yan, Danlei Yang, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020; 368:m1091. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1091>

18. Xiong Q, Xu M, Li J, Liu Y, Zhang J, Xu Y, Dong W, Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study, *Clinical Microbiology and Infection*, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.023>.
19. Liu BM, Yang QQ, Zhao LY, Xie W, Si XY (2020). Epidemiological characteristics of COVID-19 patients in convalescence period. *Epidemiology and Infection* 148, e108, 1–9. <https://doi.org/10.1017/S0950268820001181>
20. Xuetao Cao. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nature reviews* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0308-3>
21. Geng Li, Yaohua Fan, Yanni Lai, Tiantian Han, Zonghui Li, et al. Coronavirus Infections and Immune Responses. *J Med Virol* 2020; 92:424–432. doi: 10.1002/jmv.25685.
22. Zhao G, Su Y, Sun X, et al. A comparative study of the laboratory features of COVID-19 and other viral pneumonias in the recovery stage. *J Clin Lab Anal.* 2020;00:e23483. <https://doi.org/10.1002/jcla.23483>
23. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol.* 2020;1–4.
24. Middleton EA, Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets in pulmonary immune responses and inflammatory lung diseases. *Physiol Rev* 96: 1211–1259, 2016. Published August 3, 2016; doi:10.1152/physrev.00038.2015
25. Germolec DR, Shipkowski KA, Frawley RP, Evans E. Markers of Inflammation. *Immunotoxicity Testing: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*, 2018: 1803(5) 57-77. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8549-4_5

26. Wang Q, Ma J, Jiang Z, Ming I. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Int Angiol* 2018;37:4-11. DOI: 10.23736/S0392-9590.17.03848-2)
27. Fabrizio Galimberti, Jeffrey McBride, Megan Cronin, Yumeng Li, Joshua Fox, et al. Evidence-based best practice advice for patients treated with systemic immunosuppressants in relation to COVID-19. *Clinics in dermatology* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2020.05.003>
28. Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL. Infection risk and safety of corticosteroid use. *Rheum Dis Clin N Am* 2016; 42:157-176. ix-x.
29. Xing X, Hu S, Chen M, et al. Severe acute respiratory infection risk following glucocorticosteroid treatment in uncomplicated influenza-like illness resulting from pH1N1 influenza infection: a case control study. *BMC Infect Dis* 2019;19, 1080.
30. Stankus SJ, Dlugopolski M, Packer D. Management of Herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. *Am Fam Physician* 2000; 61:2437.
31. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet Lond Engl* 2020; 395:473-475.
32. Shang L, Zhao J, Hu Y, et al. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet Lond Engl* 2020; 395:683-684.
33. Pan American Health Organization. Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: Summary of Rapid Systematic Reviews. RAPID REVIEW, 22 September 2020. www.paho.org/coronavirus.

Recibido:14 de enero de 2021

Aceptado: 26 de febrero de 2021

Lisania Reyes Espinosa: I. Centro de Inmunología Molecular- La Habana Cuba.