

Importancia del índice neutrófilo-linfocito en su asociación con mortalidad en pacientes con COVID-19: Experiencia en un centro de salud en Argentina

Importance of the neutrophil-lymphocyte ratio in its association with mortality in patients with COVID-19: Experience in a health center in Argentina

Matías Carreras¹, Camila Dasque¹, Mora Stolar¹, María Noel Parodi¹, Rocío Nahir Barrios², Yamila Estramiana¹, María Victoria Gastaldi¹, Carlos Mouse¹, José Luis Presas¹, Lorenzo Marovelli¹ e Ignacio Javier Gandino¹

¹División Clínica Médica, Hospital General de Agudos Juan A. Fernández, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

²División Promoción y Protección de la Salud, Hospital General de Agudos Juan A. Fernández, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Financiamiento: no hubo

Conflictos de Interés: ninguno

Recibido: 24 de mayo de 2021 / Aceptado: 17 de noviembre de 2021

Resumen

Antecedentes: El COVID-19 presenta una progresión a cuadros respiratorios graves que pueden culminar con la muerte. Al ser una pandemia, hay necesidad de herramientas de bajo costo que permitan determinar su evolución. El índice neutrófilo-linfocito (INL) es un marcador inflamatorio estudiado en diversas patologías. **Objetivo:** Estimar la asociación entre $INL > 3$ y mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID 19. **Pacientes y Métodos:** Se incluyeron pacientes con diagnóstico de COVID 19 que ingresaron a la sala de internación general de nuestro hospital, desde marzo hasta agosto de 2020. Los pacientes se dividieron en dos grupos: con $INL < 3$ y con $INL > 3$. Se realizó un modelo de regresión logística múltiple para estimar la asociación entre el $INL > 3$ y mortalidad. **Resultados:** Se incluyeron 711 pacientes con COVID-19. El modelo de regresión logística múltiple mostró asociación entre $INL > 3$ y mortalidad (OR 3.8; IC95% 1,05 a 13,7; $p < 0,04$) ajustado por edad, días de internación, traslados a terapia intensiva, neumonía grave, valores de proteína-C-reactiva, hipertensión arterial, y comorbilidad neurológica, renal crónica, cardíaca y oncológica previas. **Conclusión:** El INL es accesible en la evaluación inicial de los pacientes que se internan con COVID-19, habiéndose asociado en nuestra serie con mortalidad.

Palabras clave: COVID-19; índice neutrófilo-linfocito; mortalidad.

Abstract

Background: COVID-19 rapidly progresses to acute respiratory failure and mortality. A pandemic needs an urgent requirement for low-cost and easy-access tools that assess the infection evolution. The neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is an inflammatory biomarker used in several diseases. **Aim:** To estimate the association between $NLR > 3$ with mortality in hospitalized patients with COVID 19. **Methods:** NLR was analyzed in patients with COVID-19 seen at Hospital Fernandez between March and August 2020. Patients were grouped in those with $NLR < 3$ and those with $NLR > 3$. Clinical characteristics and mortality were analyzed and compared between groups. A multivariable regression model was used to estimate the association between $NLR > 3$ and mortality. **Results:** We included 711 patients with COVID-19. In a multivariable regression model, $NLR > 3$ associated with mortality (OR 3.8; 95% CI 1.05 to 13.7; $p < 0.04$) adjusting by age, days of hospitalization, intensive care requirement, severe pneumonia, C-reactive protein levels, arterial hypertension, and comorbidities. **Conclusion:** NLR was associated with mortality, and it is an accessible and easy tool to use in the first evaluation of hospitalized patients with COVID-19.

Keywords: COVID-19; neutrophil lymphocyte ratio; mortality.

Correspondencia a:

Ignacio Javier Gandino
ignaciojgandino@gmail.com

Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) fue detectada por primera vez en Wuhan China¹, y fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 12 de marzo de 2020². La mayoría de las personas con esta patología padecen cuadros clínicos leves (40%) o moderados (40%). El 15% presenta síntomas graves con requerimientos de oxígeno, y 5% sufren complicaciones críticas como *distress* respiratorio agudo del adulto, falla multiorgánica o fenómenos tromboembólicos³.

Los pacientes graves con esta enfermedad muestran un desbalance en su respuesta inmune, cursando con linfopenia, ascenso de neutrófilos, y aumento de la proteína C reactiva (PCR) como consecuencia de la tormenta de citoquinas proinflamatorias⁴.

El índice neutrófilo-linfocito (INL) es el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos. Esta relación es considerada un marcador de respuesta inflamatoria sistémica, muy utilizado en distintas enfermedades⁵. El mismo fue estudiado como factor pronóstico y de estratificación en pacientes con cáncer, como marcador de actividad en enfermedades autoinmunes, y como predictor de mortalidad en patologías infecciosas, hemorragias intracerebrales, y enfermedad coronaria⁶. El INL en las situaciones críticas es un indicador a corto y a mediano plazo de mortalidad⁷. En el contexto de la pandemia por COVID 19, identificarlo como parámetro asociado a mortalidad puede ser de utilidad, como herramienta de bajo costo y fácil acceso, para evaluar la gravedad clínica y ayudar en la toma de decisiones relacionadas al tratamiento⁸.

El objetivo principal de este estudio fue estimar la asociación entre $\text{INL} > 3$ y mortalidad en pacientes con COVID 19. En forma secundaria se estudió su asociación con el desarrollo de neumonía grave y correlación con el valor del National Early Warning Score 2 (NEWS2) en el día siete de la internación.

Pacientes y Métodos

Se incluyeron en forma retrospectiva todos los pacientes con diagnóstico de COVID 19 que ingresaron a la sala de internación general de la División Clínica Médica del Hospital Juan Antonio Fernández, desde el 13 de marzo hasta el 21 de agosto de 2020.

Se excluyeron los ingresos de otros servicios que no fueran la guardia externa y los pacientes bajo 16 años de edad. En todos los casos el diagnóstico de COVID 19 se efectuó mediante reacción de polimerasa en cadena con transcriptasa reversa (RT-PCR).

El INL se evaluó al momento del ingreso en la sala general. Todos los participantes incluidos en el trabajo fueron estudiados con un laboratorio el día de su admisión, que incluía un hemograma completo, necesario para el cálculo del INL.

Los pacientes se dividieron en dos grupos: aquellos con $\text{INL} \leq 3$ y con $\text{INL} > 3$, teniendo en cuenta los reportes previos sobre este parámetro, que demostraron que con este punto de corte se predeciría el desarrollo de enfermedad crítica⁹⁻¹³. Se compararon entre ambos grupos las características clínicas, el NEWS2 y la mortalidad.

El NEWS2 es un score que evalúa la gravedad de la afectación por COVID 19, mediante la frecuencia respiratoria, la saturación de oxígeno, el requerimiento de oxígeno, la presión arterial sistólica, la conciencia y la temperatura¹⁴. Se consideró edad avanzada a los mayores de 65 años e internación prolongada si se superaron los 7 días de internación. A los fines prácticos los valores de proteína C reactiva (PCR) se evaluaron en forma cuantitativa y utilizando un punto de corte $> 20 \text{ mg/dL}$, valor que consideramos apropiado según su distribución, por no tener una tendencia clara de linealidad. Su valor normal en nuestro laboratorio es $< 0,6 \text{ mg/dL}$. Se definió neumonía grave a aquellos pacientes que presentaban una frecuencia respiratoria igual o mayor a 30 respiraciones por minuto, o una saturación menor o igual a 92% al aire ambiente, medido por oxímetro de pulso o gases arteriales, con una imagen compatible, ya fuese por radiografía o tomografía de tórax¹⁵. Se evaluó la correlación entre el INL y el NEWS2 al séptimo día y el INL con los días de internación. En el grupo de inmunosuprimidos se incluyeron pacientes con infección por VIH con un recuento de linfocitos T CD4 $< 500/\text{mm}^3$, pacientes en tratamiento con inmunomoduladores, e individuos que recibían corticosteroides en forma crónica (al menos los últimos 14 días previos a la internación)¹⁶.

Las variables continuas se presentan como media y desvío estándar (DE) o mediana con su respectivo rango intercuartilo (RIC), dependiendo de la distribución de la variable. Las variables categóricas se expresan como número absoluto y porcentajes. Para analizar variables continuas se usó el T-Test o Wilcoxon Rank Sum. Para comparar las categóricas se utilizó el test de χ^2 o Fisher. Los análisis de correlación se efectuaron con el test de Pearson o Spearman según correspondiera. Con las variables que presentaron asociaciones estadísticamente significativas con mortalidad en el análisis univariado se construyó un modelo de regresión logística múltiple descriptivo para estimar la asociación entre el $\text{INL} > 3$ y mortalidad. Con el modelo obtenido se procedió a evaluar su calibración con la prueba de Pearson χ^2 y su capacidad de discriminación mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado significativo.

Resultados

Se incluyeron 711 pacientes con hisopado nasofaríngeo positivo para COVID-19. La edad media de presentación fue de 48,2 años (DE 17,99) y 371 (52,2%) fueron hombres.

La mediana de días desde el comienzo de los síntomas hasta su internación en la sala general fue de 4 (RIC 5) días. La media de los signos vitales fue: presión arterial sistólica 121 (DE 15,7) mmHg, diastólica 74,5 (DE 10,4) mmHg, frecuencia cardíaca 89,7 (DE 14,8) latidos por minuto, y frecuencia respiratoria 20,5 (DE 4,6) respiraciones por minuto. Ciento-cuarenta y cinco (22,2%) pacientes tuvieron fiebre. Ninguno de estos parámetros se asoció de forma estadísticamente significativa con mortalidad.

El 53,9% tuvo un INL > 3. La Tabla 1 resume las características basales de los pacientes y su distribución de acuerdo al valor del INL. En la misma se puede observar que hubo más cantidad de óbitos en los que tenían el INL > 3 con respecto a los de valor ≤ 3, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (27 vs 4; $p < 0,001$).

El 21,7% padeció neumonía grave, siendo más frecuente en el grupo con el INL > 3 (117 vs 37; $p < 0,001$). Del total de la cohorte 24 (3,4%) pacientes fueron trasladados

a UTI, habiendo mayor proporción de éstos cuando el INL era > 3 (22 vs 2; $p < 0,001$).

La Figura 1 grafica el análisis de correlación entre INL y los días de internación y la Figura 2 con el score de NEWS2, mostrando una asociación lineal débil entre estas variables (r 0,18; $p < 0,001$ y r 0,19; p 0,008, respectivamente).

En el análisis univariado se encontró que la edad, los días de internación, el traslado de los pacientes a UTI, la enfermedad renal crónica, la hipertensión arterial (HTA), el compromiso neurológico y cardiovascular previos, el antecedente de neoplasia, los pacientes con neumonía grave y los niveles de PCR > 20 mg/dL se asociaron a mortalidad (Tabla 2).

En la Tabla 3 se describe el modelo de regresión logística múltiple que evidencia la asociación entre INL > 3 y mortalidad (OR 3,8; IC95% 1,05 a 13,7; p 0,04) ajustado por edad mayor a 65 años, más de 7 días de internación, traslado a UTI, neumonía grave, HTA, comorbilidad neurológica, renal crónica, cardíaca, y oncológica previa y los valores de PCR > 20 mg/dL. En este modelo, también se asociaron a mortalidad la edad mayor a 65 años, el traslado a UTI, los antecedentes neurológicos y oncológicos, los pacientes con neumonía grave, y los valores de PCR > 20 mg/dL (OR 6,4; 7; 8; 21,1; 2,6; 3,6, respectivamente).

Tabla 1. Características generales de los pacientes internados con COVID-19 según el INL

	Total (711)	INL ≤ 3 n = 328 (46,1%)	INL > 3 n = 383 (53,9%)	P valor
Sexo masculino, n (%)	371 (52,2)	149 (45,3)	222 (57,9)	0,001
Edad, media (DS)	48,2 (17,9)	45,4 (17,2)	50,6 (18,1)	<0,001
Días de internación, mediana (RIC)	8 (6)	7 (6)	8 (7)	0,001
Inmunosuprimidos, n (%)	31 (4,4)	12 (3,7)	19 (4,9)	0,39
Diabetes mellitus, n (%)	100 (14,2)	49 (14,9)	51 (13,3)	0,58
Obesidad, n (%)	143 (20,3)	72 (22)	71 (18,9)	0,3
Enfermedad neurológica, n (%)	47 (6,6)	16 (4,8)	31 (8,1)	0,08
Enfermedad renal crónica, n (%)	31 (4,4)	7 (2,1)	24 (6,4)	0,01
Tabaquismo, n (%)	72 (10,2)	32 (9,8)	40 (10,6)	0,71
Enfermedad respiratoria crónica, n (%)	49 (6,9)	22 (6,7)	27 (7,1)	0,86
Enfermedad cardíaca, n (%)	30 (4,2)	7 (2,1)	23 (6)	0,01
HTA, n (%)	147 (20,9)	53 (16,3)	94 (25)	0,005
Enfermedad oncológica, n (%)	13 (1,8)	4 (1,2)	9 (2,4)	0,25
Neumonía grave, n (%)	154 (21,7)	37 (11,3)	117 (30,6)	<0,001
PCR > 20 mg/dL, n (%)	160 (22,5)	32 (9,8)	128 (33,4)	<0,001
Pases a UTI, n (%)	24 (3,4)	2 (0,6)	22 (5,8)	<0,001
Óbitos, n (%)	31 (4,4)	4 (1,2)	27 (7,1)	<0,001

INL: índice neutrófilo-linfocito; n: número; DS: desvío estándar; RIC: rango intercuartilo; HTA: hipertensión arterial; PCR: proteína C reactiva.

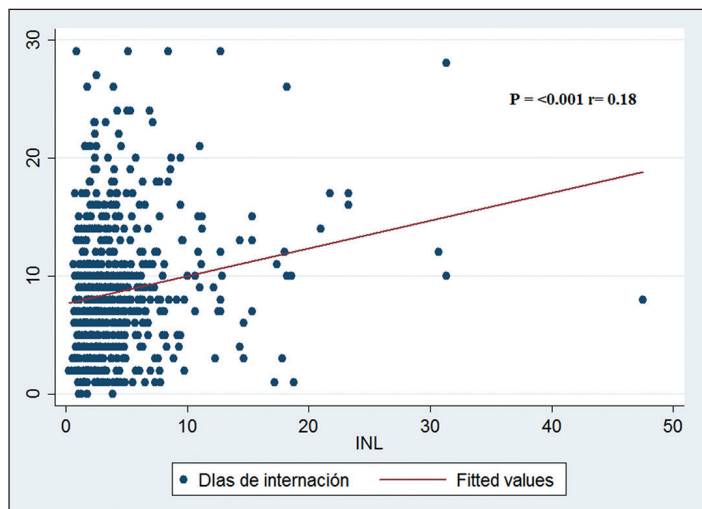


Figura 1. Correlación lineal entre INL y días de internación. INL: índice neutrófilo-linfocito.

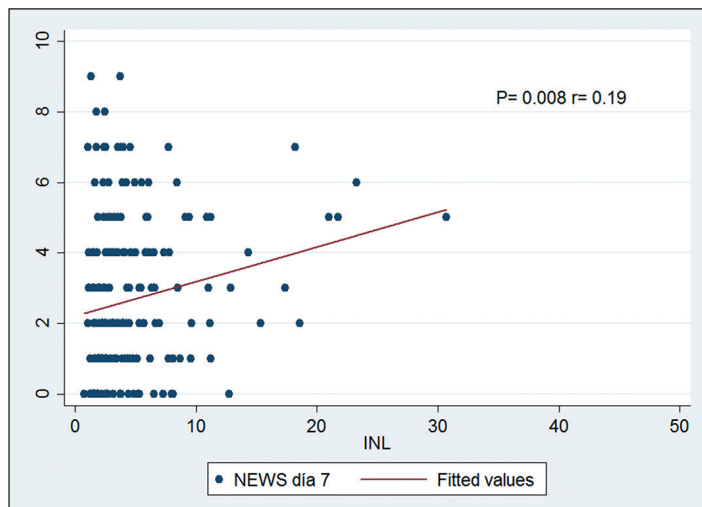


Figura 2. Correlación lineal entre INL y NEWS2 del día siete. INL: índice neutrófilo-linfocito; NEWS2: National Early Warning Score 2.

El modelo demostró calibrar y discriminar apropiadamente (p 0,09 y p 0,91, respectivamente).

Discusión

Este estudio evaluó las características demográficas, la gravedad del cuadro clínico y la mortalidad de 711 pacientes, internados en sala general, con COVID-19 según el valor del INL. Como hemos mencionado previamente, el rol pronóstico de este índice fue documentado en numerosos trabajos en otras enfermedades^{5,17-23}.

Tabla 2 Análisis univariado considerando mortalidad como variable dependiente de los pacientes internados con COVID-19

	Altas n = 680 (95,6%)	Óbitos n = 31 (4,4%)	P valor
Sexo masculino, n (%)	355 (52,2)	16 (51,6)	0,95
Edad, media (DS)	47,2 (17,2)	71,3 (17,8)	< 0,001
Días de internación, mediana (RIC)	8 (6)	12 (16)	< 0,001
Pases a UTI n (%)	19 (2,8)	5 (16,1)	< 0,001
Inmunosuprimidos n (%)	30 (4,4)	1 (3,2)	0,99
Diabetes mellitus n (%)	92 (13,7)	8 (25,8)	0,06
Obesidad n (%)	138 (20,5)	5 (16,1)	0,55
Enfermedad neurológica n (%)	33 (4,8)	14 (45,2)	<0,001
Enfermedad renal crónica n (%)	27 (4)	4 (12,9)	0,02
Tabaquismo n (%)	69 (10,3)	3 (9,7)	0,99
Enfermedad respiratoria crónica, n (%)	49 (7,2)	0	0,26
Enfermedad cardíaca, n (%)	23 (3,4)	7 (22,6)	< 0,001
HTA, n (%)	133 (19,3)	14 (45,2)	0,001
Enfermedad oncológica, n (%)	9 (1,3)	4 (13,3)	0,001
Neumonía grave, n (%)	137 (20,2)	17 (54,8)	< 0,001
PCR > 20 mg/dl, n (%)	146 (21,5)	14 (45,2)	0,002

n: número; DS: desvío estándar; RIC: rango intercuartilo; HTA: hipertensión arterial; PCR: proteína C reactiva.

Tabla 3. Modelo de regresión logística múltiple considerando mortalidad como variable dependiente ajustado por INL y las características clínicas de los pacientes con COVID-19

	OR	IC 95%	P valor
Edad > 65 años	6,4	2,13 19,2	0,001
INL >3	3,8	1,05 13,7	0,04
PCR > 20 mg/dL	3,6	1,4 9,1	0,01
Días de internación (> 7)	1,4	0,5 3,8	0,45
Pase a UTI	7	1,8 28	0,01
NAC grave	2,6	1,04 6,3	0,04
HTA	0,8	0,3 2,1	0,65
Enfermedad renal crónica	0,8	0,2 3,6	0,86
Enfermedad cardíaca	2	0,56 7,4	0,28
Enfermedad oncológica	21,1	4,7 94,9	<0,001
Enfermedad neurológica	8	2,6 24,9	< 0,001

INL: índice neutrófilo-linfocito; UTI: unidad de terapia intensiva; NAC: neumonía adquirida en la comunidad; HTA: hipertensión arterial; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

Distintos puntos de corte se han utilizado para evaluar el INL, siendo los más empleados 3-3,13 y 3,3. En el caso de COVID-19, al igual que nuestros hallazgos, se reportó que los pacientes con INL por encima de estos valores presentaban una mayor probabilidad de tener enfermedad grave o de progresar de formas leves a graves⁹⁻¹³. De la misma manera, encontramos asociación entre la elevación de la PCR con mortalidad, y de la PCR con los valores del INL > 3, sustentando lo encontrado en estudios previos acerca del rol pronóstico de estos parámetros en esta entidad^{12,13,24,25}. Una desventaja de este trabajo con respecto a esto es que no pudimos incluir en el análisis a la ferritina y el dímero D por ser datos que se encontraban en pocos pacientes de la muestra.

Evidenciamos una mortalidad en nuestra serie de 4,4%, similar a lo registrado en el resto de las publicaciones^{9,17,24,26}. Al igual que en otros estudios, observamos asociación del INL elevado con mortalidad, edad avanzada, compromiso cardíaco, enfermedad renal crónica, neumonía grave, traslado a UTI y días de internación^{9-13,17,24-26}. Una particularidad de nuestra serie, con respecto a otras, es que los pacientes con obesidad, diabetes mellitus y enfermedades respiratorias crónicas no se relacionaron con mortalidad. Posiblemente, en parte, la explicación de este fenómeno radique en que los individuos incluidos fueron los internados inicialmente en clínica médica, lo cual podría estar sesgado por la mayor necesidad de cuidados intensivos que podrían requerir al inicio de la patología las comorbilidades mencionadas.

El 3,4% de los pacientes requirió traslado a UTI, siendo un porcentaje menor a lo reportado en otras series^{9,17,24,26}. Si bien no tenemos en claro el motivo de este hallazgo, tal vez el uso temprano de ventilación no invasiva en nuestro hospital podría haber disminuido los requerimientos de UTI con respecto a otros centros en las fases iniciales de la pandemia²⁷.

Observamos que cuanto mayor es el INL al ingreso a la sala de internación general, mayor es la cantidad de días de internación, y mayor es el resultado de NEWS2 al séptimo día. Estos hallazgos, si bien no demostraron una fuerte correlación, son similares a los planteados por otros autores, proponiendo que incluir el INL, entre otros

parámetros, al *score* de NEWS2 mejora su capacidad predictora^{28,29}.

Nuestro estudio, al igual que otros, aporta evidencia de que probablemente el INL tenga aplicabilidad a otras etnias y no solamente a la población china, que es donde se han realizado la mayoría de las publicaciones con respecto a este parámetro. Una posible limitación que presenta este trabajo es que los individuos incluidos eran sólo los internados en clínica médica inicialmente, lo que podría no ser extrapolable a otras circunstancias. Por último, aunque hemos ajustado por potenciales confundidores, es posible que factores no conocidos no hayan sido tenidos en cuenta.

Hasta el momento, a nuestro conocimiento, esta es una de las series más extensas que valoró el INL en pacientes con COVID-19, confirmando los resultados encontrados en series más pequeñas²⁹. Es de suma importancia conocer los marcadores de mala evolución de estos pacientes para optimizar las conductas terapéuticas en los enfermos recientemente internados. Si bien se han documentado otros predictores de gravedad, como la PCR, el dímero D y la ferritina, la ventaja que presenta el uso de INL es su bajo costo y fácil accesibilidad, dado que solo usa los valores del hemograma^{13,24,30,31}.

El INL obtenido al ingreso en la sala de internación general asociado a las manifestaciones clínicas, comorbilidades y otros estudios complementarios, como la PCR, podría usarse para establecer una aproximación temprana del pronóstico de estos pacientes. Trabajos prospectivos y multicéntricos permitirán dilucidar el verdadero rol de este índice en COVID-19, con el objetivo de contribuir a la toma de decisiones terapéuticas tempranas para evitar la enfermedad grave, que no sólo conlleva un alto costo en salud sino también el riesgo de saturar las unidades de terapia intensiva.

Conclusión

El INL en nuestra serie se ha asociado con mortalidad, pudiendo ser una herramienta muy útil en nuestro medio dada su accesibilidad, bajo costo y rápida disponibilidad en la evaluación inicial de los pacientes que se internan por COVID-19.

Referencias bibliográficas

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395 (10223): 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic. <https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situationreports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf>; Consultado el 21-agosto-2020.
- Wiersinga W J, Rhodes A, Cheng A C, Peacock S J, Prescott H C. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) A review. *JAMA*. 2020; 324(8): 782-93. doi: 10.1001/jama.2020.12839.
- Sinha P, Matthay M A, Calfee C S. Is a "Cytokine Storm" relevant to COVID-19? *JAMA Intern Medicine* 2020;180(9): 1152-4. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3313.
- Faria S S, Fernandes P C Jr, Barbosa Silva M J, Lima V C, Fontes W, Freitas-Junior R, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *Eccancermedicallscience*. 2016; 10: 702. doi: 10.3332/ecancer.2016.702.
- Howard R, Kanetsky P A, Egan K M. Exploring the prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in cancer. *Sci Rep* 2019; 9(1):

19673. doi: 10.1038/s41598-019-56218-z.
- 7.- Yang A P, Liu J P, Tao W Q, Li H M. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* 2020; 84: 106504. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106504.
- 8.- Tatum D, Taghavi S, Houghton A, Stover J, Toraih E, Duchesne J. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and outcomes in Louisiana Covid-19 patients. *Shock* 2020; 10.1097/SHK.0000000000001585. doi: 10.1097/SHK.0000000000001585.
- 9.- Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med.* 2020; 18(1): 206. doi: 10.1186/s12967-020-02374-0.
- 10.- Lagunas-Rangel F A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol* 2020; 10.1002/jmv.25819. doi: 10.1002/jmv.25819.
- 11.- Ciccullo A, Borghetti A, Zileri Dal Verme L, Tosoni A, Lombardi F, Garcovich M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and clinical outcome in COVID-19: a report from the Italian front line. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 56(2): 106017. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106017.
- 12.- Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wanget HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect.* 2020; 81(1): e6-e12. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.002.
- 13.- Basbus L, Lapidus M I, Martingano I, Puga M C, Pollán J. Neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker in COVID-19. *Medicina (B Aires)* 2020; 80 Suppl 3: 31-6. PMID: 32658845.
- 14.- Myrstad M, Ihle-Hansen H, Tveita A A, Andersen E L, Nygård S, Tveit A, et al. National Early Warning Score 2 (NEWS2) on admission predicts severe disease and in-hospital mortality from Covid-19 - a prospective cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2020; 28(1): 66. doi: 10.1186/s13049-020-00764-3.
- 15.- WHO Manejo clínico de la infección respiratoria aguda grave en caso de sospecha de COVID 19. 13 de marzo de 2020. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331660/WHO-2019-nCoV-clinical-20_20.4-spa.pdf Consultado el 18/08/2020.
- 16.- Rubin L G, Levin M J, Ljungman P, Graham Davies E, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014; 58(3): 309-18. doi: 10.1093/cid/cit816.
- 17.- 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 (Albany NY).* 2020; 12(14): 13849-59. doi: 10.18632/aging.103582.
- 18.- Akilli N B, Yortanlı M, Mutlu H, Günaydin Y K, Koylu R, Akca H S, et al. Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: short- and long-term outcomes. *Am J Emerg Med* 2014; 32(12): 1476-80. doi: 10.1016/j.ajem.2014.09.001.
- 19.- Tamhane U U, Aneja S, Montgomery D, Rogers E K, Eagle K A, Gurm H S. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008; 102: 653-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.05.006.
- 20.- Azab B, Zaher M, Weiserbs K, Estelle T. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short and long term mortality after non-ST elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2010; 106: 470-6. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.03.062.
- 21.- Zhang F, Ren Y, Fu W, Wang Y, Qian J, Tao C, et al. Association between neutrophil to lymphocyte ratio and blood glucose level at admission in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Sci Rep.* 2019; 9: 15623. doi: 10.1038/s41598-019-52214-5.
- 22.- Deng Y, Fan X, Ran Y, Xu X, Lin L, Cui B, Hou L, et al. Prognostic impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio in cirrhosis: a propensity score matching analysis with a prespecified cut-point. *Liver Int.* 2019; 39: 2153-63. doi: 10.1111/liv.14211.
- 23.- Bartlett E K, Flynn J R, Panageas K S, Ferraro R A, Sta Cruz J M, Postow M A, et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is associated with treatment failure and death in patients who have melanoma treated with PD-1 inhibitor monotherapy. *Cancer.* 2020; 126: 76-85. doi: 10.1002/cncr.32506.
- 24.- 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; 323(11): 1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- 25.- Guan W J, Ni Z, Hu Y, Liang W H, Ou C Q, He J X, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- 26.- Kong M, Zhang H, Cao X, Mao X, Lu Z. Higher level of neutrophil-to-lymphocyte is associated with severe COVID-19. *Epidemiol Infect.* 2020; 148: e139. doi: 10.1017/S0950268820001557.
- 27.- Vega M L, Montiel G, Colaanni N, Calegari E, Haedo S, Previgliano I. Preliminary results of a non-invasive ventilatory support unit in SARS-COVID-2. *Medicina (B Aires)* 2020; 80 Suppl 6: 1-8. PMID: 33481726.
- 28.- Carr E, Bendayan R, Bean D, Stammers M, Wang W, Zhang H, et al. Evaluation and improvement of the National Early Warning Score (NEWS2) for COVID-19: a multi-hospital study. *BMC Med.* 2021; 19(1): 23. doi: 10.1186/s12916-020-01893-3.
- 29.- Tuncer G, Surme S, Bayramlar O F, Karanalbant H K, Copur B, Yazla M, et al. National Early Warning Score 2 and laboratory predictors correlate with clinical deterioration in hospitalized patients with COVID-19. *Biomark Med.* 2021; 15(11): 807-20. doi: 10.2217/bmm-2021-0061. Epub 2021 Jul 21.
- 30.- Simadibrata D M, Calvin J, Wijaya A D, Abiyyu Ibrahim N A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission to predict the severity and mortality of COVID-19 patients: A meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2021; 42: 60-9. doi: 10.1016/j.ajem.2021.01.006.
- 31.- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.