

# Asociación entre el índice neutrófilos/ linfocitos y la mortalidad en pacientes con COVID-19 severo

Association between the neutrophil/ lymphocyte ratio and mortality in patients with severe COVID-19

Volumen 42 | N° 2 | Agosto 2024

Fecha de recepción: 07/04/2024

Fecha de aprobación: 25/06/2024

Fecha publicación: 06/08/2024

<https://doi.org/10.18537/RFCM.42.02.03>

1. Médico. Especialista en Medicina Interna. Hospital Geriátrico "Bolívar Arguello P". Riobamba, Chimborazo, Ecuador.
2. Médico. Especialista en Medicina Interna. Hospital "Darío Machuca Palacios", La Troncal, Cañar.
3. Médico. Especialista en Medicina Interna. Hospital General "Enrique Garcés", Quito-Pichincha-Ecuador

Artículo  
original

Original  
article

<https://orcid.org/0009-0007-1653-3695>

Correspondencia:  
yahyfer@hotmail.com

Dirección:  
Av. Canónigo Ramos y Av. Mons.  
Proaño

Código postal:  
060107

Celular:  
0984455864

Riobamba-Ecuador

## Membrete bibliográfico

Albán Y, Vintimilla A, Naranjo S. Asociación entre el índice neutrófilos/linfocitos y la mortalidad en pacientes con COVID-19 severo. Rev. Fac. Cienc. Méd. Univ. Cuenca, 2024(42)2:21-29. doi: 10.18537/RFCM.42.02.03

Albán Poma, Yahaira Fernanda<sup>1</sup>; Vintimilla Márquez, Andrés Marcelo<sup>2</sup>; Naranjo Serrano, Silvia Gabriela<sup>3</sup>

## Resumen

**Introducción:** el COVID-19, causado por el virus SARS-CoV-2, puede provocar enfermedades respiratorias que varían de leves a severas. Dada su alta prevalencia, es crucial identificar predictores de severidad, como el Índice Neutrófilos/Linfocitos (INL), que se obtiene fácilmente mediante una biometría hemática.

**Objetivo:** evaluar la asociación entre el Índice Neutrófilos/ Linfocitos y la mortalidad en pacientes con COVID-19 severo.

**Metodología:** estudio observacional de cohortes con una muestra de 324 pacientes diagnosticados con COVID-19 confirmado por PCR. Los datos fueron obtenidos de los registros clínicos de pacientes con COVID-19 severo ingresados en el Hospital "Pablo Arturo Suárez" durante el período de 2021 a 2022. Se analizaron las variables de sexo, edad e Índice Neutrófilos/Linfocitos. Se realizó un análisis descriptivo y se utilizó la prueba de Chi cuadrado ( $\chi^2$ ) para establecer asociaciones entre variables. La regresión logística se utilizó para evaluar la variabilidad del INL y su relación con la mortalidad, empleando el programa estadístico JASP versión 0.17.2.1.

**Resultados:** se estudiaron a 95 mujeres (29,3 %) y 229 hombres (70,7 %), con una edad promedio de 50,48 años. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial (15,1 %) y arritmias cardíacas (3,4 %). La variación del INL no mostró relación significativa con el sexo ( $p = 0,107$ ) ni con la edad ( $p = 0,162$ ). Un INL bajo se asoció con la supervivencia, mientras que un INL elevado se vinculó con la mortalidad ( $p < 0,001$ ). La tasa de mortalidad por COVID-19 fue del 39,8 %.

**Conclusiones:** los pacientes con COVID-19 severo fueron predominantemente hombres mayores de 50 años. Un incremento en el INL se asoció significativamente con la mortalidad. La presencia de comorbilidades no mostró una relación importante con la variación del INL.

**Palabras clave:** COVID-19; índice de severidad de la enfermedad; neutrófilos; registros de mortalidad.

## Abstract

**Introduction:** COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 virus, can result in respiratory illness ranging from mild to severe. Due to its high prevalence, it is important to identify predictors of severity, such as the Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR), which is easily obtained through blood biometry.

**Objective:** to estimate the association between the Neutrophil/Lymphocyte Ratio and mortality in severe COVID-19 patients.

**Methodology:** this was an observational cohort study. The sample included 324 subjects diagnosed with COVID-19 confirmed by PCR. Data were obtained from clinical records of severe COVID-19 patients admitted to Hospital "Pablo Arturo Suárez" during 2021 to 2022. Variables included sex, age, and Neutrophil/Lymphocyte Ratio. Descriptive analysis was performed, and the chi-square test ( $\chi^2$ ) was used to assess associations between variables. Logistic regression was applied to analyze NLR variability and mortality using the statistical program JASP version 0.17.2.1.

**Results:** of the sample, 95 were females (29,3 %) and 229 were males (70,7 %), with an average age of 50,48 years. The most common comorbidities were arterial hypertension (15,1 %) and cardiac arrhythmias (3,4 %). NLR variation was not significantly related to sex ( $p = 0,107$ ) or age ( $p = 0,162$ ). A lower NLR was associated with survival, whereas a higher NLR was associated with mortality ( $p < 0,001$ ). The COVID-19 mortality rate was 39,8 %.

**Conclusions:** severe COVID-19 patients were predominantly male and over 50 years old. An increased NLR was statistically significantly associated with mortality. The presence of comorbidities did not show a significant relationship with NLR variation.

**Keywords:** COVID-19, severity of illness index, neutrophils, mortality registries.

## Introducción

El 11 de febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la COVID-19 como una emergencia sanitaria global. En Ecuador, hasta el 1 de abril de 2020 se habían registrado 2 240 casos confirmados del virus, con un incremento rápido tanto en la cantidad de casos como en su tasa de letalidad<sup>1-2</sup>.

La COVID-19 es una enfermedad altamente contagiosa y con una tasa de mortalidad significativa. A nivel mundial, se han descrito complicaciones secundarias asociadas a un síndrome hiperinflamatorio sistémico, caracterizado por una respuesta inmune desregulada del huésped. Esta respuesta involucra la activación de células proinflamatorias y resulta en una elevación del Índice Neutrófilos/Linfocitos (INL), que se calcula dividiendo el número absoluto de neutrófilos entre el número absoluto de linfocitos<sup>3</sup>.

El Índice Neutrófilos/Linfocitos (INL) se utiliza como un indicador de gravedad en diversas enfermedades, y varios estudios han demostrado que un valor superior a 3 se asocia con un aumento en la mortalidad. Debido a su capacidad para predecir la severidad de la enfermedad, el INL se considera una herramienta útil para anticipar la necesidad de ingreso a una unidad de cuidados intensivos. Este índice es una prueba de laboratorio económica y de fácil obtención, basada en el análisis de una biometría hemática<sup>4</sup>.

En este contexto, la presente investigación se centra en estudiar la asociación entre el INL y la mortalidad en pacientes con COVID-19 severo que son atendidos en unidades de cuidados intensivos.

## Metodología

Se llevó a cabo un estudio observacional de cohortes históricas, con la participación de 324 pacientes diagnosticados con COVID-19 confirmado por PCR. Los datos fueron extraídos de la base del proyecto de investigación DI-22-COVID-19, y los pacientes estuvieron hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Pablo Arturo Suárez en Quito durante el período de 2021 a 2022.

Las variables cualitativas fueron sexo, comorbilidades, y condición de egreso hospitalario; las variables cuantitativas fueron edad, y variación

del INL. Se consideró como punto de corte de la variación del INL, un valor mayor a 3. Se calculó el cociente entre el valor absoluto de neutrófilos y linfocitos en una biometría hemática, considerando que un valor mayor a 3 tiene mayor riesgo de mortalidad<sup>5</sup>. Sin necesidad de utilizar otras escalas de predicción de mortalidad como *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation* (APACHE), *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS), o *Mortality Probability Models* (MPM).

Los participantes incluidos fueron mayores de 18 años, con biometría hemática, información completa y consistente y prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) positiva para COVID-19. A su vez, fueron excluidos pacientes hospitalizados en la unidad de terapia intensiva con sospecha epidemiológica de COVID-19, desarrollo de esta patología durante su estancia hospitalaria, gestantes, prueba de PCR negativa para COVID-19.

Se realizó un análisis descriptivo en donde las variables cuantitativas se presentan como frecuencias y porcentajes; las variables cuantitativas, se presentan como promedios y medianas, con su respectivo desvío estándar.

Se calculó regresión logística para la variabilidad del INL y mortalidad. Además, se utilizó análisis de correlación de *Pearson* o *Spearman* para valor del INL al ingreso y egreso hospitalario, según el comportamiento de los datos con intervalos de confianza al 95%, y valores p menores de 0,05 para reportar como diferencia con significancia estadística.

Para estimar asociación entre variables cualitativas, se utilizó la prueba de Chi cuadrado, valores p menores de 0,05 para significancia estadística. Se consideró pertinente, según los hallazgos, el cálculo del Riesgo Relativo (RR) con intervalos de confianza al 95 % y valores p menores de 0,05 para significancia estadística.

Se utilizó el programa estadístico JASP versión 0.17.2.1.

## Resultados

En la Tabla 1 se muestra que, entre los hombres, el INL disminuyó en 130 casos (56,8 %), al igual que en 60 mujeres (63,2 %). Estas variaciones no alcanzaron significación estadística ( $p > 0,05$ ). El coeficiente de correlación fue  $r = 0,059$ , lo que confirma que no existe correlación entre estas variables.

**Tabla 1.** Relación entre la variación del INL y sexo

| Variación del INL    | Masculino  | Femenino  | p     | r     |
|----------------------|------------|-----------|-------|-------|
|                      | n=229      | % n=95    | %     |       |
| Aumentó/<br>no varió | 99 (43,3)  | 35 (36,9) | 0,287 | 0,059 |
| Disminuyó            | 130 (56,8) | 60 (63,2) |       |       |

En la Tabla 2 se observa que, entre los pacientes de 65 años o más, se produjo una reducción del INL (51,9 %), mientras que, entre los menores de 65 años, se redujo en el 59,9 %. No hubo significación estadística en estas variaciones por grupo de edad. El coeficiente de correlación fue  $r = 0,060$ , lo que confirma que no existe correlación entre estas variables.

**Tabla 2.** Relación entre la variación del INL y la edad

| Variación del INL    | Edad (n; %) | p          | r     |       |
|----------------------|-------------|------------|-------|-------|
|                      | ≥ 65 años   | < 65 años  |       |       |
| Aumentó/<br>no varió | 25 (48,1)   | 109 (40,1) | 0,282 | 0,060 |
| Disminuyó            | 27 (51,9)   | 163 (59,9) |       |       |

Se presentan los valores del INL al ingreso y al egreso en los pacientes vivos y fallecidos. En ambas mediciones, se observó que los pacientes que sobrevivieron tuvieron un INL significativamente inferior en comparación con aquellos que fallecieron. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) (Figura 1).

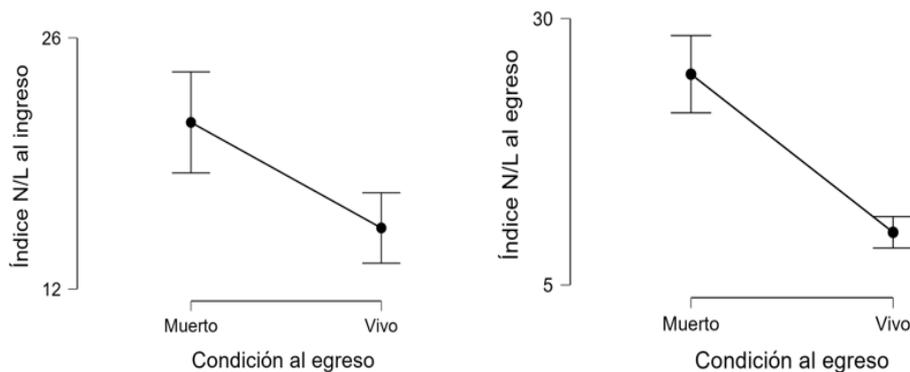


Figura 1. INL al ingreso y al egreso según el estado al alta de UCI.

En los pacientes que sobrevivieron se produjo una reducción del INL en comparación con el valor inicial ( $p < 0,001$ ), mientras que los pacientes que fallecieron, hubo un incremento o no varió el índice N/L en comparación con el valor inicial ( $p < 0,001$ ). (Figura 2).

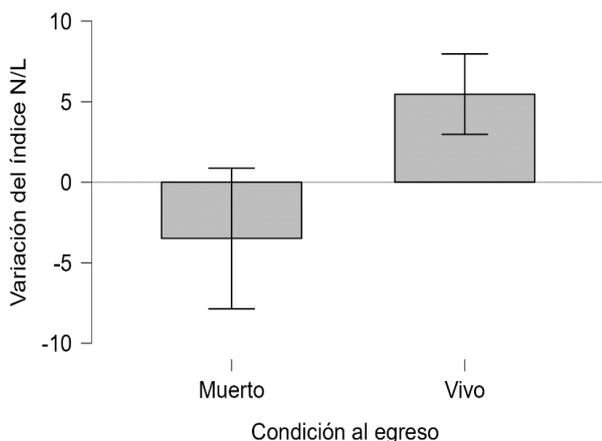


Figura 2. Variación del Índice N/L según el estado al alta.

## Discusión

Actualmente, el INL se utiliza como un marcador confiable y de fácil acceso para evaluar la respuesta inmune a diversos estímulos, tanto infecciosos como no infecciosos, en casi todas las disciplinas médicas<sup>7-10</sup>. El rango normal de INL en adultos es 1-2 U/L; los valores mayores de 3,0 U/L son patológicos<sup>11-14</sup>; en el rango de 2,3-3,0 puede servir como una señal de advertencia temprana de un estado o proceso patológico que curse con inflamación<sup>15-18</sup>.

La infección por la COVID-19 induce a la producción de linfocitos T y B, provocando una liberación descontrolada de citoquinas, sin embargo se ha evidenciado linfopenia, ya que los linfocitos TCD4 junto al subtipo Th2 (T helper 2, células inmunitarias que estimulan las células T citotóxicas, los macrófagos y las células B para que produzcan respuestas inmune), inhiben la respuesta inflamatoria, dando lugar a una retroalimentación negativa que termina en la linfopenia observada en pacientes con cuadros severos, y una elevación de neutrófilos secundaria a una respuesta inflamatoria, lo que induce a que el INL sea más elevado y se correlacione con gravedad y daño endotelial<sup>4-19</sup>.

El daño endotelial es importante porque favorece la liberación de óxido nítrico y tiene un impacto directo en el incremento del INL<sup>20-22</sup>.

En México, Albarrán y colaboradores<sup>23</sup> reportaron una mortalidad de 34 % en pacientes adultos con COVID-19 grave, identificando que un valor mayor a 8 está asociado con mortalidad a diferencia de aquellos que sobrevivieron, en donde presentaron valores menores (17,66 U/L vs 8,31 U/L). Estos valores son comparables a los encontrados en esta investigación, donde el INL al egreso fue de 18,6 U/L en los pacientes fallecidos y de 6,9 U/L en los pacientes vivos.

Montalvo<sup>24</sup> también describe el valor del INL en la predicción de mortalidad en pacientes adultos con COVID-19 grave, con una sensibilidad de 72,8 % y especificidad de 80 %, con un punto de corte de 10,35 U/L, que también es superior a los valores obtenidos en esta investigación.

En Argentina, Basbus y colaboradores<sup>4</sup> determinaron que el INL tenía una sensibilidad de 81 % y una especificidad de 67 % en la predicción de mortalidad, en una serie de 131 pacientes adultos con COVID-19 grave; argumentando que, el INL podría desempeñar un papel importante como indicador de la gravedad potencial en pacientes con COVID-19, ya que un valor de INL  $\geq 3$  U/L aumentaría la probabilidad de desarrollar un cuadro grave de la enfermedad, constituyéndose en herramienta valiosa, que cuando se combina con estudios clínicos y funcionales puede proporcionar un pronóstico según el valor del primer resultado de laboratorio obtenido. En este punto, es fundamental considerar que el INL  $\geq 3$  U/L no tiene un valor diagnóstico por sí solo, ya que los valores predictivos positivos, la sensibilidad y la especificidad fueron discretos. Por lo tanto, deben ser utilizados en conjunto con la clínica y otros marcadores de severidad<sup>25-30</sup>.

Del Carpio y colaboradores<sup>31</sup> describen resultados similares en los que enfatizan que, aunque no es fácil establecer un punto de corte, se demostró que, a mayor INL, existía mayor probabilidad de mal pronóstico y mortalidad, una manifestación de la respuesta inmune a la inflamación sistémica que representa un cuadro de COVID-19 grave. Adicionalmente, obtuvieron una asociación estadísticamente significativa entre el INL  $\geq 3$  U/L y la mortalidad en pacientes adultos con COVID-19 grave (OR: 3,8; IC 95 % 1,05-13,7); por lo que consideran que puede ser utilizado como un biomarcador de mal pronóstico.

Estos autores también encontraron que un INL elevado se relacionaba con la edad, las comorbilidades y la gravedad del cuadro clínico. Sin embargo, en esta investigación no se observó dicha relación, probablemente debido a que la mayoría de los pacientes eran jóvenes y no presentaban enfermedades crónicas. La evidencia sugiere que un grupo de pacientes con COVID-19 severo puede experimentar una respuesta hiperinflamatoria subyacente, que provoca una liberación masiva de citocinas, llevando a una falla multiorgánica y, en última instancia, a la muerte<sup>23</sup>.

La población analizada se caracterizó por un predominio del sexo masculino (70,7 %), con una edad promedio de 50,4 años. La mortalidad por COVID-19 en esta población fue 39,8 %. Estas características coinciden con otras series de casos de COVID-19 grave<sup>32-33</sup>, por ejemplo, Montiel<sup>34</sup> en

Paraguay, describe datos que también coinciden con los resultados de esta investigación. En una serie de 393 pacientes con COVID-19 grave, los hombres, con una media de edad de 59 años, representaron el 59 % del total de casos, y la mortalidad fue de 30,3 %, que es inferior a la observada en este trabajo.

En este contexto, Graselli y colaboradores<sup>35</sup> en Italia identificaron que los factores asociados a un peor pronóstico en casos graves de COVID-19 incluyen el sexo masculino (79,9 %) y la edad (promedio de 63 años), así como la presencia de al menos una comorbilidad ( $p < 0,05$ ). Al igual que en este estudio, la comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial (42,1 %). La mortalidad por COVID-19 grave reportada por estos autores fue del 48,3 %, lo cual puede deberse a la diferencia en el tamaño de la muestra, que en su investigación incluyó a 3 988 pacientes.

La asociación entre INL y comorbilidades, en este trabajo no tuvieron significancia estadística, sin embargo, para Jimeno<sup>15</sup> el incremento del INL puede ser un indicador de disfunción del endotelio vascular, lo que podría facilitar el daño celular y, en última instancia, llevar a la apoptosis celular endotelial debido a la infección viral. En este escenario, las personas con una disfunción endotelial previa (que suele asociarse con comorbilidades como la hipertensión, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares, lo que implica un estado inflamatorio basal más activo) podrían experimentar una progresión más complicada de la enfermedad, requerir hospitalización más temprana y mostrar indicadores de gravedad alterados, como una menor oximetría de pulso<sup>36-38</sup>.

Por otra parte, un hallazgo importante en este trabajo fue, que existieron diferencias estadísticamente significativas en el IMC de pacientes vivos y fallecidos con un IMC menor que los pacientes que sobrevivieron (29 kg/m<sup>2</sup> vs 31 kg/m<sup>2</sup>). Esto pudiera explicarse porque, al ser en su mayoría hombres, pudiera estar relacionado con tener una mayor reserva pulmonar, a pesar del sobrepeso u obesidad. Otra posible explicación para esto es que, en esta serie de casos, solamente el 13% de la población estaba en la categoría de peso normal o bajo, con un claro predominio de los pacientes con sobrepeso u obesidad, o que la mayor parte de la población era joven.

## Conclusiones

Los pacientes con COVID-19 grave, atendidos en el hospital centinela en Quito entre 2021 y 2022, fueron en su mayoría hombres, mayores de 50 años. Estas características no se asociaron con la variación del INL.

En esta investigación, la mortalidad por COVID-19 fue de 39,8 %, lo que es similar a otros reportes consultados.

La presencia de comorbilidades no tuvo una relación estadísticamente significativa con la variación del INL.

El valor elevado del INL al ingreso y su incremento durante la hospitalización tuvieron una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad de los pacientes, lo que confirma la hipótesis de esta investigación.

## Aspectos bioéticos

El presente estudio respeta los principios fundamentales de la bioética: no maleficencia, beneficencia, justicia y autonomía; se utilizaron datos anonimizados desde el origen, por tanto, no representa ningún riesgo para los participantes, custodios de la información o terceros indirectos. La investigación fue aprobada por un Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Universidad Central del Ecuador, con el número 018-CEISH-UCE-2021.

## Información de los autores

Albán Poma, Yahaira Fernanda. Médico. Especialista en Medicina Interna. Hospital Geriátrico “Bolívar Arguello P”. Riobamba, Chimborazo, Ecuador. **e-mail:** yahyfer@hotmail.com **ORCID:** <https://orcid.org/0009-0007-1653-3695>

Vintimilla Márquez, Andrés Marcelo. Médico. Especialista en Medicina Interna. Hospital Darío Machuca Palacios, La Troncal, Cañar. **e-mail:** marcelovintimilla.0@gmail.com **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0222-9549>

Naranjo Serrano, Silvia Gabriela. Médico. Especialista en Medicina Interna. Hospital General “Enrique Garcés”, Quito, Pichincha, Ecuador **e-mail:**

gaabi.naranjo@gmail.com **ORCID:** <https://orcid.org/0009-0008-7492-0092>

## Contribución de los autores

Albán Y: elaboración del tema, recolección de datos, análisis de la información, revisión del manuscrito. Participación en la aprobación de la versión final, previo a su publicación.

Vintimilla M: elaboración de tema de estudio, recolección, tabulación y análisis de los datos. Diseño y redacción del manuscrito. Participación en la aprobación de la versión final, previo a su publicación.

Naranjo G: participación en el diseño, redacción y análisis del manuscrito. Participación en la aprobación de la versión final, previo a su publicación.

## Conflicto e intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Fuentes de financiamiento

Este estudio fue autofinanciado.

## Referencias bibliográficas

1. Guo Y, Cao Q, Hong Z, Tan Y, Chen S, Jin H, et. al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Med Res.* 2020;7:11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
2. Datosmacro. Ecuador - COVID-19 - Crisis del coronavirus 2023. Disponible en: <https://datosmacro.expansion.com/otros/coronavirus/ecuador>
3. Montalvo M, González C. Índice neutrófilos/linfocitos: un predictor de mortalidad en paciente con infección por SARS-CoV-2. *Med Crit.* 2021;35(3):130-13. doi: 10.35366/100001
4. Basbus L, Lapidus M, Martingano I, Puga M, Pollán J. Índice neutrófilo-linfocito como factor pronóstico de COVID-19. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2020;80 (Supl. III): 31-36. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802020000500005&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802020000500005&lng=es).

5. Deschamps R, Peralta M, Pérez P, Deschamps M, Lagunes T, Bolívar L, Portilla M. Índice Neutrófilos/Linfocitos, el biomarcador desconocido. 2023;18(1):43-47. Disponible en: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=117889>
6. Scarlatto B, García V, Aramendi I, Manzanares W. Marcadores inflamatorios como predictores de mortalidad y ventilación mecánica invasiva en pacientes adultos críticos con COVID-19. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. 2024;24:19-26. doi: 10.1016/j.acci.2023.10.002
7. Liu W, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang H, 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
8. Anurag A, Jha P, Kumar A. Differential white blood cell count in the COVID-19: A cross-sectional study of 148 patients. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):2099-102. doi: 10.1016/j.dsx.2020.10.029
9. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S, et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med*. 2021;29(1):20-36. Disponible en: [https://www.infezmed.it/media/journal/Vol\\_29\\_1\\_2021\\_3.pdf](https://www.infezmed.it/media/journal/Vol_29_1_2021_3.pdf)
10. Javanmard S, Vaseghi G, Manteghinejad A, Nasiriam M. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio as a potential biomarker for disease severity in COVID-19 patients. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020;22:862-863. doi: 10.1016/j.jgar.2020.07.029
11. Janssen N, Grondman I, de Nooijer A, Boahen C, Koeken V, Matzaraki V, et al. Dysregulated innate and adaptive immune responses discriminate disease severity in COVID-19. *J Infect Dis*. 2021;223(8):1322-1333. doi: 10.1093/infdis/jiab065
12. Gustine J, Jones D. Immunopathology of Hyperinflammation in COVID-19. *Am J Pathol*. 2021;191(1):4-17. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.08.009
13. 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*. 2020;97(8):772-6. doi: 10.1002/cyto.a.24172
14. Bastug A, Bodur H, Erdogan S, Gokcinar D, Kazancioglu S, Kosovali B, et al. Clinical and laboratory features of COVID-19: Predictors of severe prognosis. *Int Immunopharmacol*. 2020;88:106950. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106950
15. Jimeno S, Ventura P, Castellano J, García-Adasme I, Miranda M, Touza P, et al. Prognostic implications of neutrophil-lymphocyte ratio in COVID-19. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(1):e13404. doi: 10.1111/eci.13404
16. Zhang B, Zhou X, Zhu C, Song Y, Feng F, Qiu Y, et al. Immune Phenotyping Based on the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and IgG Level Predicts Disease Severity and Outcome for Patients With COVID-19. *Front Mol Biosci*. 2020;7. doi: 10.3389/fmolb.2020.00157
17. 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
18. 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 Lond Engl*. 2020;24(1):647. doi: 10.1186/s13054-020-03374-8
19. Imran M, Ahmad U, Usman U, Ali M, Shaukat A, Gul N. Neutrophil/lymphocyte ratio—A marker of COVID-19 pneumonia severity. *Int J Clin Pract*. 2021;75(4):e13698. doi: 10.1111/ijcp.13698
20. 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

21. Fu J, Kong J, Wang W, Wu M, Yao L, Wang Z, et al. The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. *Thromb Res.* 2020;192:3-8. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.006
22. Yang A, Liu J, Tao W, Li H. 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
23. Albarrán-Sánchez A, González-Ríos R, Alberti-Minutti P, Noyola-García M, Contreras-García C, Anda-Garay J, et al. Asociación de los índices neutrófilo/linfocito y linfocito/proteína C reactiva con mortalidad por COVID-19. *Gac Med Mex.* 2020;156:563-568. doi: 10.24875/GMM.20000525
24. Reyes-Gálvez J, Gracida-Mancilla N, Enríquez-Santos D, Carrillo-Esper R. Índice neutrófilos-linfocitos como predictor de gravedad y mortalidad en pacientes con sepsis abdominal. *Med Int Méx.* 2016 ene;32(1):41-47. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2016/mim161h.pdf>
25. Blanco S, Yanez L Medina J. Índice neutrófilo linfocitario, corazón y COVID-19. *Rev Cuba Cardiol Cir Cardiovasc.* 2020;26(4):1014. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8130520>
26. Tahto E, Jadric R, Pojskic L, Kicic E. Neutrophil-to-lymphocyte Ratio and Its Relation with Markers of Inflammation and Myocardial Necrosis in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Med Arch Sarajevo Bosnia Herzeg.* 2017;71(5):312-5. doi: 10.5455/medarh.2017.71.312-315
27. Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. *Bratisl Lek Listy.* 2021;122(7):474-488. doi: 10.4149/BLL\_2021\_078
28. Barnes B, Adrover J, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford J, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med.* 2020;217(6):e20200652. doi: 10.1084/jem.2020065
29. Golonka R, Saha P, Yeoh B, Chattopadhyay S, Gewirtz A, Joe B, et al. Harnessing innate immunity to eliminate SARS-CoV-2 and ameliorate COVID-19 disease. *Physiol Genomics.* 2020;52(5):217-21. doi: 10.1152/physiolgenomics.00033.2020
30. Laforge M, Elbim C, Frère C, Hémadi M, Massaad C, Nuss P, et al. Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(9):515-6. doi: 10.1038/s41577-020-0407-1
31. del Carpio-Orantes L, García-Méndez S, Hernández-Hernández SN. Índices neutrófilo/linfocito, plaqueta/linfocito e inmunidad/inflamación sistémica en pacientes con neumonía por COVID-19. *Gaceta médica de México.* 2020;156(6):537-41. doi: 10.24875/gmm.20000485
32. Carreras M, Dasque C, Stolar M, Parodi MN, Barrios RN, Estramiana Y, et al. Importancia del índice neutrófilo-linfocito en su asociación con mortalidad en pacientes con COVID-19: Experiencia en un centro de salud en Argentina. *Revista chilena de infectología.* 2021; 38(6):768-73. [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0716-10182021000600768&lng=es&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0716-10182021000600768&lng=es&nrm=iso&tlng=pt).
33. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc.* 2020;22(2):95-97. doi: 10.51893/2020.2.pov2
34. Montiel D, Torres E, Acosta A, Sobarzo P, Pérez H, Ávalos D, et al. Características clínicas, laboratoriales y predictores de mortalidad de pacientes con COVID-19 internados en el Hospital Nacional. *Rev. cient. cienc. Salud.* 2021;3:1. doi: 10.53732/rccsalud/03.01.2021.26
35. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.*

2020;180(10):1345-55. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3539.

36. Copin M, Parmentier E, Duburcq T, Poissy J, Mathieu D, Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1124-6. doi: 10.1007/s00134-020-06057-8
37. Yu W, Rohli K, Yang S, Jia P. Impact of obesity on COVID-19 patients. *J Diabetes Complications.* 2021;35(3):107817. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107817
38. Sanchis-Gomar F, Lavie C, Mehra M, Henry B, Lippi G. Obesity and Outcomes in COVID-19: When an Epidemic and Pandemic Collide. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(7):1445-53. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.05.006