

## ÍNDICE NEUTRÓFILO-LINFOCITO COMO FACTOR PRONÓSTICO DE COVID-19

LUIS BASBUS<sup>1</sup>, MARTÍN I. LAPIDUS<sup>1</sup>, IGNACIO MARTINGANO<sup>1</sup>, MARÍA CELESTE PUGA<sup>2</sup>, JAVIER POLLÁN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Clínica Médica, <sup>2</sup>Área de Investigación en Medicina Interna, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

**Resumen** En diciembre de 2019 un nuevo coronavirus se identificó como causa de un brote de neumonía y distrés respiratorio en Wuhan, China. En marzo de 2020 fue declarado pandemia. Resulta importante conocer predictores de mala evolución para optimizar estrategias de cuidados. El índice neutrófilo-linfocito (INL) constituye un novedoso marcador pronóstico en enfermedades cardiovasculares, oncológicas e infecciosas. Este trabajo analiza su valor pronóstico en COVID-19. Se evaluó una cohorte retrospectiva de 131 pacientes con COVID-19 confirmado, entre marzo y mayo de 2020. Se analizaron las características basales de la población, la asociación del INL  $\geq 3$  con COVID-19 grave y la tasa de mortalidad de la enfermedad. La mediana de edad fue de 52 años, 54% fueron hombres. En 21 pacientes se encontraron criterios de gravedad, 9 de ellos requirieron ventilación mecánica. Presentó INL  $\geq 3$  el 81% (18/21) de los pacientes graves y el 33% (36/110) de los pacientes leves (OR = 8.74. IC del 95%: 2.74-27.86;  $p < 0.001$ ). La edad y la hipertensión se asociaron con enfermedad grave. La mortalidad observada en la cohorte fue del 7% (9). En 7 de los 9 pacientes fallecidos se observó un INL  $\geq 3$  ( $p = 0.03$ ). El INL, en conjunto con otros predictores, podría usarse como un marcador pronóstico temprano dada la alta accesibilidad y el bajo costo de la prueba.

**Palabras clave:** COVID-19, índice neutrófilo-linfocito, factores pronósticos

**Abstract** *Neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker in COVID-19.* In December 2019, a new coronavirus was identified as the cause of an outbreak of pneumonia and respiratory distress in Wuhan, China. It was declared pandemic in March 2020. It is important to know predictors of poor outcomes in order to optimize the strategies of care in newly diagnosed patients. The neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) constitutes a novel prognostic marker for oncologic, cardiovascular and infectious diseases. We aimed to assess its prognostic value in COVID-19. We evaluated a retrospective cohort of 131 patients with COVID-19 from March to May 2020. We analyzed the association of an NLR  $\geq 3$  with severe COVID-19, baseline characteristics of the population and the mortality rate. The median age was 52 years, and 54% were men. 21 patients presented criteria of severe disease, 9 of them required mechanical ventilation. NLR  $\geq 3$  was found in 81% (18/21) of severe patients and in 33% (36/110) of mild patients (OR = 8.74. 95% CI 2.74-27.86;  $p < 0.001$ ). Age and hypertension were associated with severe disease. A mortality rate of 7% (9) was obtained. Seven of the 9 patients who died presented NLR  $\geq 3$ , with a significant association between mortality and NLR  $\geq 3$  ( $p = 0.03$ ). NLR could be used in conjunction with other predictors, as an early prognostic marker in COVID-19 given its accessibility and low cost.

**Key words:** COVID-19, neutrophil to lymphocyte ratio, prognostic factors

En diciembre de 2019 un nuevo coronavirus se identificó como causa de un brote de neumonía grave y síndrome de distrés respiratorio en Wuhan, China. Esta nueva entidad, denominada COVID-19, se diseminó al resto del mundo por lo que fue declarada pandemia por la OMS el 11 de marzo de 2020<sup>1</sup>. Al 30 de mayo del 2020, la pandemia cuenta con más de 6 570 500 pacientes infectados y aproximadamente 369 000 muertos<sup>2</sup>. En series publicadas de China, la incidencia de enfermedad grave

con requerimiento de internación en unidad de cuidados críticos se encuentra alrededor de 6.1% para la totalidad de infectados y 26% para los internados<sup>3, 4</sup>.

Resulta importante conocer los predictores de mala evolución para optimizar la estrategia de cuidados en pacientes recién diagnosticados. La evidencia sugiere que un subgrupo de pacientes que desarrollan enfermedad grave por COVID-19 presentan una desregulación de la respuesta inmunitaria llevando a un estado hiperinflamatorio<sup>5</sup>. Es por esto que el rastreo de marcadores de inflamación al inicio de la enfermedad podría jugar un rol en el *triage* de los pacientes para decidir el sitio donde serán tratados (hoteles, sala general, unidades de cuidados críticos), así como la modalidad de seguimiento. Algunos marcadores como el dímero D, la ferritina y la proteína C reactiva se asociaron a enfermedad grave por COVID-19<sup>6</sup>.

Recibido: 11-IV-2020

Aceptado: 16-VI-2020

**Dirección postal:** Luis Basbus, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Tte. Gral. Juan D. Perón 4190, 1199 Buenos Aires, Argentina

e-mail: luis.basbus@hospitalitaliano.org.ar

El índice neutrófilo-linfocito (INL) es el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos y constituye un novedoso marcador de inflamación subclínica con valor pronóstico en enfermedades cardiovasculares, oncológicas e infecciosas<sup>7-9</sup>. El INL se puede obtener a partir de los datos del hemograma, lo cual representa un costo mucho menor con respecto a los otros marcadores conocidos.

Dos trabajos publicados recientemente sugieren que un aumento en el INL predice enfermedad grave por COVID-19. Si bien se tratan de análisis *post hoc* de trabajos retrospectivos realizados en población china, en dichos estudios utilizan el valor de INL con distintos puntos de corte y en distintos momentos de la enfermedad<sup>10,11</sup>. Hasta ahora, no encontramos trabajos publicados sobre INL y COVID-19 en nuestro medio.

El objetivo del estudio fue analizar la asociación entre un INL  $\geq 3$  y el desarrollo de un cuadro grave por COVID-19 en pacientes internados en el Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA).

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva de pacientes con diagnóstico de COVID-19 por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) *kit* comercial *Bosphore novel coronavirus (2019-nCov) Detection Kit V2* de *Anatolia Geneworks Bioars*, en el laboratorio central del HIBA, en el período comprendido entre el 12 de marzo y el 25 de mayo de 2020.

De acuerdo al protocolo vigente al 30 de mayo de 2020, definido por el Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, todo caso sospechoso debe permanecer aislado o internado hasta conocer resultado negativo del test, y todo caso confirmado debe permanecer internado para aislamiento. Por este motivo, todos los pacientes incluidos en el estudio se internaron en el HIBA, independientemente de la gravedad de su cuadro, incluso cuadros leves de habitual manejo ambulatorio.

El HIBA es un hospital universitario privado de alta complejidad de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Cuenta con un repositorio de información único de cada paciente que se centraliza a través de una Historia Clínica Electrónica (HCE), en la cual los pacientes, en todos los casos, han firmado de forma voluntaria y certificada el consentimiento informado para la utilización de sus datos con fines de investigación. Todos los datos del estudio fueron tratados con máxima confidencialidad de manera anónima. El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación.

A todos los pacientes atendidos en el HIBA que se testearon para COVID-19 se les efectuó exámenes de laboratorio al ingreso, con hemograma completo. Los médicos tratantes, según su criterio, podían agregar al pedido de laboratorio dosaje de ferritina, dosaje de dímero D y dosaje cuantitativo de proteína C reactiva ultrasensible (PCR-US).

Los pacientes ingresaron a la cohorte el día de la confirmación del diagnóstico de infección por COVID-19. Se incluyeron solo los mayores de 18 años con diagnóstico confirmado por RT-PCR. Fueron excluidos aquellos pacientes en cuyas historias clínicas no estuvieran consignados los datos del hemograma (necesario para el cálculo de INL).

A los fines del análisis, la muestra se dividió luego en dos grupos, según el valor de INL  $\geq 3$  o  $< 3$ , punto de corte ele-

gido según Akilli y col.<sup>9</sup>. Se utilizó el hemograma al momento de diagnóstico para el cálculo del INL. Todas las variables utilizadas en el estudio se recolectaron mediante la revisión sistemática de la HCE. Todos los pacientes fueron evaluados y seguidos de acuerdo a guías de cuidado para casos de infección por COVID-19, desarrolladas por el HIBA.

Se definió como caso COVID-19 grave al que presentara uno o más de los siguientes parámetros clínicos y/o analíticos: frecuencia respiratoria  $> 24$  ventilaciones por minutos, frecuencia cardíaca  $> 125$  latidos por minuto, saturación por pulso de oxígeno  $< 90\%$  aire ambiente, disnea progresiva refractaria, uso de músculos accesorios para ventilar y presión parcial de  $O_2 < 60$  mmHg.

Se obtuvieron los valores de sensibilidad y especificidad de los distintos marcadores para predecir enfermedad grave. Las variables categóricas se compararon mediante el test de Chi cuadrado y test exacto de Fisher cuando las frecuencias esperadas eran menores a 5. Las variables continuas se compararon mediante el test de Wilcoxon. Se utilizó un modelo de regresión logística para analizar factores asociados al desarrollo de un cuadro grave por COVID-19. Se consideró estadísticamente significativo un valor de *p* menor a 0.05. Se utilizó para el análisis estadístico el *software* STATA versión 15.

## Resultados

Durante el período evaluado se realizaron 3197 hisopados, de los cuales se confirmó el diagnóstico de COVID-19 en 146 pacientes, de los que ingresaron a la cohorte 131, ya que 13 fueron excluidos por ser pacientes pediátricos y 2 por no contar con análisis de sangre al momento de ingreso hospitalario. La mediana de edad fue de 52 años (rango intercuartil (RIC) 25-75% 36-77). Del total de pacientes, 71 (54%) fueron hombres. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 17 días (RIC 25-75% 7-25).

En 53 casos (40%) se observó un INL  $\geq 3$ . La Tabla 1 describe las características clínicas de los pacientes según INL  $\geq 3$  o  $< 3$ .

Del total de la cohorte, 21 enfermos (16%) presentaron uno o más de los criterios de gravedad por COVID-19, de los cuales 9 fueron tratados con asistencia ventilatoria mecánica. En la Tabla 2 se describen las características clínicas de los casos de COVID-19 según cuadro grave o leve.

Se encontró un valor de INL  $\geq 3$  en 17 de los 21 pacientes con enfermedad grave por COVID-19 y solo en 36 de los 110 con enfermedad leve: 81% vs. 33% (OR = 8.74. IC 95% = 2.74-27.86; *p* < 0.001).

Para el análisis de factores de riesgo de COVID-19 grave se realizó inicialmente un análisis univariado con potenciales variables predictoras: INL, edad, sexo, hipertensión, tabaquismo, asma, enfermedad oncológica y enfermedad coronaria. Aquellas variables que mostraron significancia estadística en el análisis univariado fueron elegidas como variables de ajuste para realizar el análisis multivariado. En dicho análisis el INL  $\geq 3$  se asoció al desarrollo de COVID-19 grave independientemente de la edad y de la presencia de hipertensión, OR = 8.64 (IC 95% = 2.22-33.6; *p* < 0.001) (Tabla 3).

TABLA 1.– Características de la población según valor de índice neutrófilo-linfocito (n = 131)

Características	INL ≥ 3 (n = 53)	INL < 3 (n = 78)	p
Edad años, mediana (RIC 25-75%)	62 (47-77)	53 (32-68)	0.02
Sexo masculino n (%)	27 (50)	44 (56)	0.53
EPOC n (%)	2 (4)	1 (1)	0.35
Hipertensión arterial n (%)	22 (41)	18 (23)	0.03
Infarto agudo de miocardio n (%)	4 (7)	2 (3)	0.21
Tabaquismo n (%)	7 (13)	10 (13)	0.90
Asma n (%)	3 (6)	2 (2)	0.41
Enfermedad oncológica activa n (%)	2 (4)	5 (6)	0.72
Diabetes n (%)	5 (10)	4 (5)	0.48

INL: índice neutrófilo-linfocito; RIC: rango intercuartil; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

TABLA 2.– Características de la población y parámetros inflamatorios según gravedad de infección por COVID-19 (n = 131)

Características	COVID 19 grave (n = 21)	COVID 19 leve (n = 110)	p
Edad años, Mediana (RIC 25-75%)	77 (74-94)	47 (32-69)	< 0.001
18-40	0	42 (38)	
41-60	2 (9)	31 (28)	
61-80	9 (43)	20 (18)	
Mayor de 80	10 (48)	17 (15)	
Sexo masculino n (%)	13 (62)	58 (53)	0.44
EPOC n (%)	2 (10)	1 (1)	0.06
HTA n (%)	16 (76)	24 (21)	0.001
Enf. coronaria n (%)	2 (10)	4 (3)	0.24
Tabaquismo n (%)	3 (14)	14 (13)	0.84
Asma n (%)	2 (10)	3 (3)	0.18
Enfermedad oncológica n (%)	2 (10)	5 (5)	0.31
Diabetes n (%)	3 (14)	6 (5)	0.15
INL ≥ 3 n (%)	18 (81)	36 (33)	0.001
PCR-US > 20 mg/l n (%)	12/17 (70)	22/88 (25)	0.001
Ferritina >150 ng/ml n (%)	8/8 (100)	21/46 (46)	0.008
Dímero D > 1000 ng/ml n (%)	7/16 (43)	10/92 (10)	0.03

RIC: rango intercuartil; HTA: hipertensión arterial; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; INL: índice neutrófilo-linfocito; PCR-US: proteína C reactiva ultrasensible

La sensibilidad (S) del INL para predecir gravedad fue del 81% (IC 95% = 58-95%) y la especificidad (E) del 67% (IC 95% = 58-66), siendo el valor predictivo negativo (VPN) del 95% y el valor predictivo positivo (VPP) 32% (IC95% = 20-46). El índice de probabilidad positiva (LR+) 2.47 (IC 95% = 1.76-3.47) y el índice de probabilidad negativa (LR-) 0.28 (IC95% = 0.12-0.69).

Con respecto a los marcadores de inflamación conocidos, éstos fueron solicitados según criterio del médico tratante, por lo que no contamos con el dato en todos los pacientes. Se evaluó la PCR-US en 105 (80%) pacientes. La mediana del valor de PCR-US fue de 7 mg/l (RIC 25-75% 2-32). Dicho test presentó una S del 70% y una E del 92% para predecir gravedad.

Se realizó dosaje de ferritina en 54 pacientes (41%) arrojando una S del 100% y E 54%. Se solicitó dosaje de dímero D a 109 (83%) de los enfermos y se utilizó como punto de corte un valor mayor a 1000 ng/ml; este test presentó una S baja, del 41%, y una E del 90%. En la tabla 4 se describen la S, E, VPP, LR+ de los distintos marcadores.

La mortalidad observada en la cohorte fue del 7%. En 7 de los 9 pacientes fallecidos se observó un INL  $\geq 3$  (OR = 5.78, IC95% = 1.15-29; p = 0.03)

En la Tabla 5 se describen los desenlaces clínicos y marcadores de inflamación según valor de INL.

## Discusión

En nuestro estudio observamos que un INL elevado ( $\geq 3$ ) se asoció a una evolución desfavorable en pacientes con COVID-19. Esto evidencia su potencial utilidad como marcador pronóstico en nuestro medio, en concordancia con lo observado en otros estudios con pacientes de China<sup>10, 11</sup>.

También hallamos asociación entre la elevación de los marcadores inflamatorios ya conocidos (PCR-US, ferritina y dímero D) y el desarrollo de enfermedad grave por COVID-19, al igual que en los estudios previamente publicados<sup>3, 4</sup>. Resulta importante conocer el rédito diag-

TABLA 3.– Análisis univariado y multivariado de factores de riesgo asociados a COVID-19 grave

	Análisis univariado (OR crudos)		Análisis multivariado (OR ajustados)*	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
INL	8.73 (2.73-27.85)	<0.01	8.57 (2.24 -33.52)	< 0.01
Edad	1.06 (1.03- 1.09)	<0.01	1.06 (1.01- 1.10)	< 0.01
HTA	14.33 (4.3- 46.89)	<0.01	2.38 (0.56-10)	0.24
EPOC	11.5 (0.99 -132)	0.06		
Asma	3.96 (0.61-25.39)	0.14		
Enf. coronaria	2.79 (0.48-16)	0.28		
Tabaquismo	1.14 (0.3-4)	0.84		
Diabetes	2.89 (0.66-12)	0.16		
Enf. oncológica	2.21 (0.4-12)	0.39		

INL: índice neutrófilo-linfocito; HTA: hipertensión arterial; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. \*Las variables utilizadas para el ajuste fueron INL, edad e HTA.

TABLA 4.– Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo e índice de probabilidad positiva de los distintos marcadores inflamatorios

	INL $\geq 3$	PCR-US	Dímero D	Ferritina
Sensibilidad	0.81	0.71	0.44	1
Especificidad	0.67	0.75	0.89	0.63
VPP	0.32	0.35	0.41	0.28
LR+	2.47	2.9	4	2.7
Graves/Total	21/131	17/105	8/64	16/108

INL: índice neutrófilo-linfocito; PCR-US: proteína C reactiva ultrasensible; VPP: Valor Predictivo Positivo; LR+: índice de probabilidad positiva;

Graves/Total: número de pacientes con COVID-19 graves sobre número total de pacientes

TABLA 5.– Desenlaces clínicos y marcadores pronósticos según valor de índice neutrófilo-linfocito

	INL $\geq$ 3 (n = 53)	INL < 3 (n = 78)	p
Pacientes graves n (%)	17 (32%)	4 (5%)	0.001
Requerimiento de ARM n (%)	8 (15%)	1 (1%)	0.004
Muerte n (%)	7 (13%)	2 (3%)	0.018
Ferritina >150 ng/ml n (%)	14 (26%)	15 (19%)	0.13
Dímero D >1000 ng/ml n (%)	10 (19%)	7(9%)	0.08
PCR-US > 20 mg/l n (%)	17 (32%)	17(22%)	0.24

INL: índice neutrófilo-linfocito, PCR-US: proteína C reactiva ultrasensible

nóstico de cada uno de ellos a los fines de hacer un uso apropiado de los mismos en la práctica médica.

La solicitud de análisis complementarios fue a criterio del médico tratante, por lo que no todos los pacientes tuvieron dosaje de otros parámetros inflamatorios. Sin embargo, en los que sí se pudieron analizar, contemplando los posibles sesgos de selección el INL resultó tener una mayor sensibilidad que el dímero D y que la PCR-US. Por su parte la ferritina presentó una sensibilidad de 100%. Es importante mencionar que la ferritina fue dosada en solo 8 de los pacientes graves por lo que resulta difícil sacar conclusiones robustas en esta muestra.

A pesar de contar con el dosaje de ferritina en un número reducido de pacientes, en concordancia con la bibliografía, observamos que la misma constituye un marcador sensible de gravedad al ingreso hospitalario de pacientes con COVID-19, aunque muy poco específico, de mucho mayor costo y menor accesibilidad que el INL<sup>6</sup>.

El rol que podría tener el INL como predictor de gravedad, radica en el aumento de la probabilidad post test de presentar un curso grave de COVID-19 con un INL  $\geq$  3. Esto hace al INL una herramienta potencialmente útil, ya que en conjunto con la clínica, comorbilidades y otros estudios complementarios, podría emplearse para establecer un pronóstico al momento del diagnóstico, teniendo en cuenta que utilizamos el valor del primer resultado de laboratorio obtenido.

Cabe remarcar que tanto el INL  $\geq$  3 como los otros marcadores inflamatorios elevados, no presentan valor diagnóstico *per se*, dado que los valores predictivos positivos, la sensibilidad y la especificidad fueron relativamente bajos en todos ellos.

Con respecto a la especificidad del INL, la misma fue superior a la de la ferritina y menor que la del dímero D y la PCR-US. Observamos que un INL < 3 posee un alto valor predictivo negativo (95%) para enfermedad grave por COVID-19, por lo que el mismo podría ser una buena herramienta para descartar al momento del diagnóstico la posibilidad de evolucionar desfavorablemente.

Con relación a la evolución clínica de nuestra cohorte, la mayoría de los pacientes presentó cuadros leves y solo un 16% presentó uno o más criterios de enfermedad grave; los factores de riesgo para dicha presentación fueron la edad y las comorbilidades previas. Estos datos son similares a aquellos presentados en cohortes de pacientes internados de China<sup>3,4,6</sup>.

En el análisis multivariado, los pacientes con INL  $\geq$  3 mostraron un *odds* 8 veces mayor de desarrollar un cuadro grave por COVID-19 que aquellos con un INL < 3 independientemente de la edad y del antecedente de hipertensión.

Finalmente, encontramos que en pacientes añosos la mortalidad fue mayor en la cohorte evaluada, dato que también se replica en otros trabajos<sup>3,4</sup>.

Como limitaciones del estudio podemos mencionar, entre otras, que se incluyeron pacientes internados en un único centro perteneciente al sistema privado de salud, por lo que los resultados obtenidos podrían no ser extrapolables a otras poblaciones.

Además contamos con un menor número de pacientes en comparación a otras publicaciones (en poblaciones orientales). El estudio del INL, otros marcadores y factores de riesgo conocidos en cohortes de mayor tamaño, podría servir para desarrollar *scores* predictivos en nuestra población. Para este propósito se deberían realizar cohortes multicéntricas, teniendo en cuenta el número de infectados en Argentina.

En nuestro estudio se evaluaron los datos del hemograma al momento del diagnóstico, momento clave para el *triage* y la decisión de la complejidad que requerirá el paciente para su tratamiento y seguimiento. No se consideró la variación longitudinal del INL en función del tiempo y la evolución clínica. A partir de este trabajo, se podrían realizar estudios prospectivos que evaluaran los cambios en el INL en relación al curso evolutivo y de esta forma, conocer mejor la utilidad del índice en otros escenarios.

A partir de los hallazgos encontrados, consideramos que el INL podría ser utilizado entre los marcadores

pronósticos en COVID-19, tanto para predecir gravedad utilizado en conjunto con otros factores, como para descartar mala evolución en estadios tempranos. Dado su alta accesibilidad y bajo costo podría incorporarse a la evaluación inicial de los pacientes COVID-19 en nuestro medio.

**Conflicto de Interés:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic. En: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf>; consultado mayo 2020.
2. Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). En: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>; consultado mayo 2020.
3. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-20.
4. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061-9.
5. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Intergovernmental Panel on Climate Change, ed. *Clin Infect Dis* 2020; 5:1-30.
6. Zhou F, Yu T, Du R, 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.
7. Afari ME, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016; 14: 573-7.
8. Faria SS, Fernandes PC Jr, Silva MJB, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *Ecancermedicalscience* 2016; 10: 702.
9. Akilli NB, Yortanlı M, Mutlu H, et al. Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: short- and long-term outcomes. *Am J Emerg Med* 2014; 32: 1476-80.
10. Lagunas-Rangel FA. 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. Liu J, Liu Y, Xiang P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med* 2020;18: 206