

Mortalidad en adultos con COVID-19

Mortality in adults with COVID-19

Ivonne A. Roy-García^{1a*}, Nicolás Rodríguez-Suasto^{2b}, José G. Serrano-Robles^{3c} y Rodolfo Rivas-Ruiz^{4d}

¹Sección de Posgrado, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México; ²Medicina Interna, Hospital General Regional No. 1 Dr. Carlos Mac Gregor Sánchez Navarro, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México; ³Posgrado, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac, Huixquilucan, Estado de México; ⁴División de Investigación Clínica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México. México

^a0000-0002-1859-3866; ^b0000-0002-7444-2261; ^c0000-0002-2926-219X; ^d0000-0002-5967-7222

RESUMEN: Objetivo: Determinar los predictores de mortalidad, clínicos, bioquímicos y de imagen, en pacientes con COVID-19. **Método:** Cohorte retrospectiva que incluyó a mayores de 19 años, hospitalizados, con diagnóstico de COVID-19. Se consideraron como predictores de mortalidad: antecedentes clínicos, marcadores bioquímicos y de imagen al momento del ingreso hospitalario. Se calcularon la razón de momios (RM) y su intervalo de confianza del 95% (IC95%) a partir de modelos de regresión logística múltiple. **Resultados:** Se incluyeron 604 pacientes, con una media de edad de 58.9 años y un tiempo de evolución de 18 días, con una mortalidad del 37.3%. Los predictores de mortalidad fueron la edad > 50 años (RM: 1.9; IC95%: 1.1-2.3), la enfermedad renal crónica (ERC) (RM: 2.4; IC95%: 1.2-4.8), la obesidad (RM: 1.6; IC95%: 1.0-2.5), el índice neutrófilo/linfocito (N/L) > 12 (RM: 2.0; IC95%: 1.3-3.2), la proteína C reactiva (PCR) > 10 (RM: 4.2; IC95%: 2.4-7.1), la deshidrogenasa láctica (DHL) > 250 (RM: 3.4; IC95%: 1.6-7.3), las plaquetas < 150 (RM: 2.8; IC95%: 1.5-5.4) y el puntaje de tomografía computarizada (TC) > 16 (RM: 3.4; IC95%: 2.1-5.4). **Conclusiones:** La edad > 50 años, la presencia de ERC, la obesidad, el índice N/L, la PCR > 10, la DHL > 250, las plaquetas < 150 y el puntaje de TC > 16 puntos son predictores de mortalidad en pacientes con COVID-19.

Palabras clave: COVID-19. Mortalidad. Factores de riesgo.

ABSTRACT: Objective: Determine the predictors of mortality, clinical, biochemical, and imaging, in patients with COVID-19. **Method:** A retrospective cohort was carried out, including hospitalized patients older than 19 years old, and diagnosed with COVID-19. Clinical history and biochemical markers at the time of hospital admission were considered as predictors of mortality. Multiple logistic regression models calculated the odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (95%CI). **Results:** 604 patients were included, with a mean age of 58.9 years, and an evolution time of 18 days. Mortality was 37.3%. Predictors of mortality were age > 50 years (OR: 1.9; 95%CI: 1.1- 2.3), chronic kidney disease (CKD) (OR: 2.4; 95%CI: 1.2-4.8), obesity (OR: 1.6; 95%CI: 1.0-2.5), neutrophil/lymphocyte (NL) index > 12 (OR: 2.0; 95%CI: 1.3-3.2), C-reactive protein (CRP) > 10 (OR: 4.2; 95%CI: 2.4, 7.1), lactate dehydrogenase (LHD) > 250 (OR: 3.4; 95%CI: 1.6-7.3), platelets < 150 (OR: 2.8; 95%CI: 1.5-5.4), and computed tomography (CT) score > 16 (OR: 3.4; 95%CI: 2.1-5.4). **Conclusions:** Age > 50, presence of CKD, obesity, N/L index, CRP > 10, LHD > 250, platelets < 150, and CT score > 16 are predictors of mortality in hospitalized patients.

Keywords: COVID-19. Mortality. Risk factors.

*Correspondencia:
Ivonne A. Roy-García
E-mail: ivonne3316@gmail.com

Fecha de recepción: 15-02-2023
Fecha de aceptación: 07-04-2023

Disponible en internet: 14-09-2023
Rev Mex Med Fam. 2023;10:99-105
DOI: 10.24875/RMF.23000038

INTRODUCCIÓN

La pandemia originada por el SARS-CoV-2 ha provocado un exceso de mortalidad y ha requerido un esfuerzo de organización y planificación de los recursos para evitar el colapso de los sistemas de salud¹.

Si bien el 81% de los casos son leves, el 19% precisan hospitalización². La principal herramienta durante la atención de los pacientes es el juicio clínico, que en ocasiones puede llevar a una sub- o sobreestimación de su gravedad, lo cual puede hacer que casos leves sean hospitalizados y que algunos casos graves reciban acciones insuficientes de tratamiento. Durante la evaluación inicial del paciente con COVID-19 es necesario identificar y clasificar el riesgo de complicaciones para optimizar el sitio de atención y los recursos de salud necesarios para el tratamiento de cada paciente³⁻⁵.

La estimación de riesgo en el paciente se debe realizar al momento del ingreso hospitalario, por lo que es necesario identificar los indicadores clínicos⁶, de laboratorio y de imagen asociados a un mayor riesgo de mortalidad⁷⁻⁹.

El objetivo del presente estudio fue determinar los predictores de mortalidad clínicos, bioquímicos y de imagen en pacientes con COVID-19 al momento del ingreso hospitalario.

Método

El diseño del estudio corresponde a una cohorte retrospectiva.

Población de estudio

Pacientes hospitalizados por COVID-19 atendidos de marzo a agosto de 2020. Se incluyeron pacientes mayores de 19 años con diagnóstico de COVID-19 confirmado por prueba de reacción en cadena de la polimerasa para detección de RNA del SARS-CoV-2 realizada en el laboratorio del Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (INDRE) o en la Red Nacional

de Laboratorios Estatales de Salud Pública o en laboratorios de iniciativa privada reconocidos por el INDRE.

Definición del desenlace primario

Se consideró mortalidad hospitalaria la de aquellos pacientes que fallecieron durante su estancia hospitalaria, en los cuales se registró como causa de muerte la COVID-19.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo se evaluaron del registro en el expediente clínico o electrónico. Se consideró como variable independiente la exposición a factores de riesgo: edad, sexo, obesidad (índice de masa corporal > 30 kg/m²), comorbilidad, tipo de comorbilidad, tiempo de evolución de la sintomatología, saturación de oxígeno y presión arterial sistólica y diastólica. De las variables bioquímicas se consideraron los laboratorios al ingreso hospitalario y se consideraron como posibles factores predictores la glucosa en ayuno, las pruebas de función hepática, la proteína C reactiva (PCR), la deshidrogenasa láctica (DHL), la gamma-glutamil transferasa, las bilirrubinas, las transaminasas, los leucocitos totales, el índice neutrófilo/linfocito (N/L) y las plaquetas. Se recolectó la información de la tomografía computarizada (TC) de tórax realizada al ingreso del paciente y se clasificó la gravedad de acuerdo con el índice propuesto por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER); así, se categorizó a los pacientes en dos grupos: aquellos con puntaje de 16 (afección de más del 75% de los lóbulos pulmonares) y aquellos con puntajes de 15 o menos.

En la figura 1 se muestra el diseño arquitectónico del estudio.

Consideraciones éticas

Este proyecto fue sometido a evaluación por el Comité de Investigación en Salud, con número de registro institucional R-2021-3609-008; se considera una investigación sin riesgo.

¿Cuáles son los predictores de mortalidad clínicos, bioquímicos y de imagen en pacientes con COVID-19, al ingreso hospitalario?

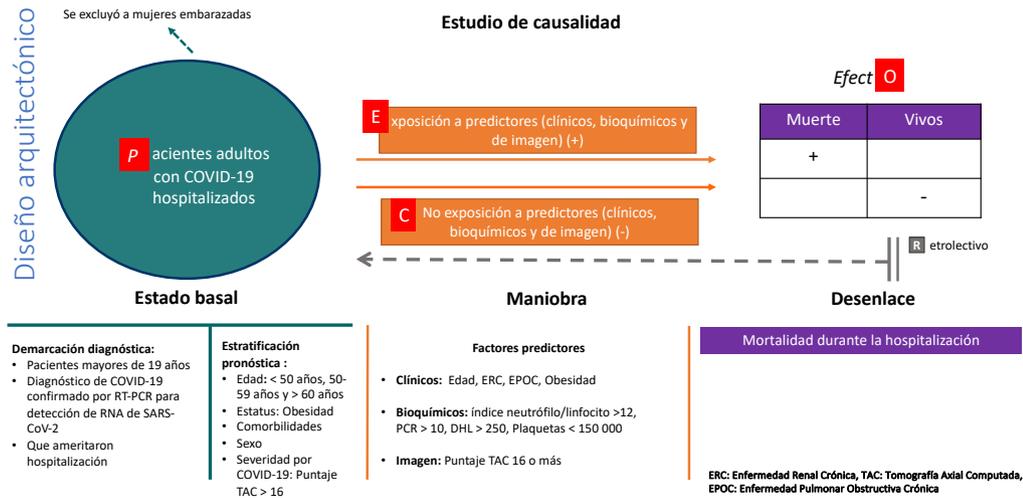


Figura 1. Diseño arquitectónico.

Análisis estadístico

Para contrastar las características entre los pacientes según la presencia del desenlace se utilizaron las pruebas de χ^2 para variables cualitativas, t de Student para variables de distribución normal y U de Mann Whitney para variables de libre distribución. Las variables que mostraron diferencias se consideraron como posibles factores predictores, por lo que se sometieron a modelos multivariados usando regresión logística múltiple y se calcularon la razón de momios (RM) y el intervalo de confianza del 95% (IC95%), así como la R^2 de cada factor de riesgo para elaborar los modelos. En 604 participantes y con 225 desenlaces, de acuerdo con la fórmula de eventos por variable para modelos multivariados, fue posible elaborar modelos multivariados ajustados hasta por 22 variables independientes.

RESULTADOS

Se incluyeron 604 participantes, de los cuales el 65.6% fueron hombres. La media de edad de los participantes fue de 58.9 años, el 20.2% tenían antecedente de tabaquismo y el 83.3% presentaban alguna comorbilidad. La media de tiempo de evolución de los

síntomas al momento de la hospitalización fue de 18 días y la mortalidad de la población estudiada fue del 37.3%.

Al contrastar las características basales de acuerdo con la presencia del desenlace se observaron diferencias en la variable edad: los pacientes que fallecieron eran 5.3 años mayores. En los pacientes que murieron se encontró una mayor frecuencia de hipertensión y de enfermedad renal crónica (ERC), sin encontrar diferencias para obesidad y diabetes tipo 2. El grupo de pacientes que fallecieron mostró mayores valores de glucosa, dímero D, PCR, DHL, TGP, leucocitos totales, índice N/L y plaquetas. La frecuencia de pacientes con un puntaje en la TC > 16 fue mayor en aquellos que fallecieron (Tabla 1).

En la tabla 2 se analizan las RM no ajustadas de los diferentes predictores de mortalidad; en este modelo sin ajuste, la variable obesidad no mostró significancia estadística.

En la tabla 3 se muestra un modelo de regresión logística múltiple para predecir la mortalidad, con una R^2 de 0.36. Las variables incluidas en el modelo que son predictoras de mortalidad son la edad > 50 años, la ERC, la obesidad, un índice N/L > 12, la PCR > 10, la DHL > 250, las plaquetas < 150,000 y un puntaje de TC > 16 (Fig. 2).

Tabla 1. Características generales de la población

Variables	Muertos n = 225 (37.3%)	Vivos n = 379 (62.7%)	p
Sexo masculino, n (%)	153 (68)	243 (64.1)	0.331 ^a
Edad, años, media (± DE)	61.5 ± 10.3	56.2 ± 12.1	< 0.001 ^b
Tabaquismo, n (%)	48 (21.3)	74 (19.5)	0.593 ^a
Comorbilidad, n (%)	190 (84.4)	313 (82.6)	0.554 ^a
Hipertensión arterial sistémica, n (%)	118 (52.4)	167 (44.1)	0.046 ^a
Diabetes tipo 2, n (%)	112 (49.8)	162 (42.7)	0.093 ^a
Obesidad, n (%)	77 (34.2)	129 (34.0)	0.963 ^a
EPOC, n (%)	17 (7.6)	14 (3.7)	0.038 ^a
ERC, n (%)	33 (14.7)	33 (8.7)	0.023 ^a
Tiempo de evolución, días, media (± DE)	17.4 ± 4.5	18.5 ± 4.8	< 0.001 ^b
IMC, media, DE (kg/m ²) (± DE)	29.8 ± 3.5	30.6 ± 6.3	0.250 ^b
PAS, mmHg, media (± DE)	124.9 ± 19.0	112.3 ± 18.6	0.454 ^b
PAD, mmHg, media (± DE)	73.7 ± 8.4	72.0 ± 12.4	< 0.001 ^b
Saturación de oxígeno (%), mediana (RIC)	90.5 (80.7-93.7)	92.0 (86.0-97.5)	< 0.001 ^c
Glucosa, mg/dl, mediana (RIC)	124 (101.2-170.2)	102.5 (91.7-124.2)	< 0.001 ^c
Dímero D, µg/ml, mediana (RIC)	1.07 (0.58-2.1)	0.83 (0.42-1.2)	< 0.001 ^c
Proteína C reactiva, mg/dl, mediana (RIC)	19.1 (13.7-55.0)	12.2 (4.2-26.6)	< 0.001 ^c
Deshidrogenasa láctica, U/l, mediana (RIC)	423.5 (386.0-551.5)	311.5 (222.7-393.0)	< 0.001 ^c
Gamma-glutamil transferasa, U/l, mediana (RIC)	87.0 (45.2-181.5)	81.5 (53.2-137.0)	0.932 ^c
Transaminasa glutámico pirúvica, U/l, mediana (RIC)	27.9 (23.2-36.0)	37.9 (12.0-73.0)	< 0.001 ^c
Transaminasa glutámico oxalacética, U/l, mediana (RIC)	39.1 (32.6-70.5)	36.3 (17.7-65.4)	0.668 ^c
Leucocitos totales, miles/ml, mediana (RIC)	8.5 (4.3-10.9)	7.4 (5.2-12.3)	< 0.001 ^c
Índice neutrófilos/linfocitos, mediana (RIC)	10.0 (6.5-17.1)	7.5 (4.7-11.6)	< 0.001 ^c
Plaquetas, miles/ml, media (± DE)	170.7 ± 52.5	253 ± 113.7	0.018 ^b
TC > 16 puntos, n (%) ^d	154 (77.4)	170 (47.1)	< 0.001 ^a

DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; RIC: rango intercuartil 25-75; TC: tomografía computarizada.

^aLos datos se muestran como frecuencias y porcentajes, χ^2 .

^bLos datos se muestran como media y DE, t de Student.

^cLos datos son presentados en mediana y RIQ 25-75, U de Mann Whitney.

^dDatos faltantes en 44 pacientes (7.3%).

DISCUSIÓN

Al analizar las características de la población hospitalizada se encontró una media de edad de 58 años, con una mortalidad del 37.3%, mayor que la reportada en el ámbito nacional¹⁰. Albarrán et al.¹¹ reportan una mortalidad del 34%, que es ligeramente menor que la encontrada en nuestra población y por Artero et al.¹² en España. La mayor mortalidad puede ser atribuible a la alta prevalencia de comorbilidad (83.3%)¹⁰ y al momento de la

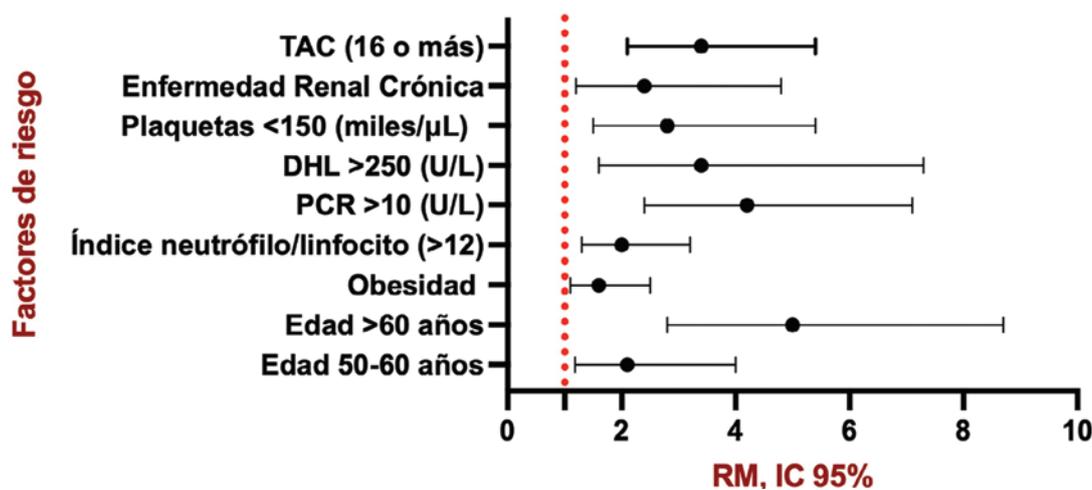
pandemia en el cual se llevó a cabo el estudio, pues al realizarse en los primeros meses la población no se encontraba vacunada.

Al analizar las diferencias entre los pacientes que fallecieron respecto a los que se egresaron vivos del hospital se encontró una mayor frecuencia de ERC y de hipertensión, sin observar diferencias en la frecuencia de diabetes tipo 2, lo cual coincide con lo reportado por Qin et al.¹³ en su estudio. La edad > 50 años se presenta como un factor

Tabla 2. Marcadores clínicos y de laboratorio predictores de mortalidad en pacientes con COVID-19. Modelo sin ajuste

Variable	RM	IC95%	p	R ²
Edad > 60 años	3.5	2.4-4.9	< 0.001	0.11
EPOC	2.1	1.0-4.4	0.042	0.09
ERC	1.8	1.0-3.0	0.025	0.01
HAS	1.4	1.0-1.9	0.046	0.09
Obesidad	1.0	0.7-1.4	0.963	0.01
Saturación < 90%	2.4	1.7-3.4	< 0.001	0.05
PCR > 10 mg/dl	4.8	3.0-7.7	< 0.001	0.11
Dímero D > 1.0 (µg/ml)	2.2	1.6-3.1	< 0.001	0.05
DHL > 250 (U/L)	3.3	1.9-5.9	< 0.001	0.04
Índice N/L > 12	2.2	1.5-3.2	< 0.001	0.04
Plaquetas < 150	2.0	1.2-3.3	0.003	0.01
TC > 16 puntos	3.8	2.6-5.6	< 0.001	0.11

DHL: deshidrogenasa láctica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; HAS: hipertensión arterial sistémica; IC95%: intervalo de confianza del 95%; N/L: neutrófilos/linfocitos; PCR: proteína C reactiva; RM: razón de momios; TC: tomografía computarizada.

**Figura 2.** Factores clínicos y bioquímicos predictores de mortalidad en pacientes con COVID-19. Modelo de regresión logística múltiple. DHL: deshidrogenasa láctica; IC95%: intervalo de confianza del 95%; PCR: proteína C reactiva; RM: razón de momios; TAC: tomografía computarizada.

predictor de mortalidad, la cual se incrementa aún más en los mayores de 60 años¹⁴, lo que puede explicarse por una disfunción del sistema inmunitario, específicamente en la maduración de las células dendríticas, principales presentadoras de antígenos, y una deficiente activación de linfocitos T¹⁵.

Los pacientes que fallecieron tuvieron mayores valores de glucosa y de marcadores inflamatorios como la PCR, el dímero D y la DHL. Al analizar los componentes de la biometría hemática se encontró un mayor índice

N/L y una menor cantidad de plaquetas. Al analizar la gravedad por TC, el 77.4% de los pacientes que fallecieron mostraron un puntaje de 16-25 (afección de más del 75%), frente al 47.1% de los que sobrevivieron, lo cual coincide con lo reportado por Yuan et al.¹⁶ en su estudio.

Al realizar el modelo multivariado, las variables que se mostraron significativas fueron la edad > 50 años (con un mayor incremento en el riesgo en los pacientes mayores de 60 años), la obesidad y la ERC. Estos resultados

Tabla 3. Marcadores clínicos y de laboratorio predictores de mortalidad en pacientes con COVID-19. Modelo de regresión logística múltiple

Variable	RM	IC95%	p
Edad			
< 50 años	1	Ref.	
50-60 años	2.1	1.1-4.0	0.012
> 60 años	5.0	2.8-8.7	< 0.001
ERC	2.4	1.2-4.8	0.009
Obesidad	1.6	1.0-2.5	0.028
Índice N/L > 12	2.0	1.3-3.2	0.001
PCR > 10 mg/dL	4.2	2.4-7.1	< 0.001
DHL > 250 U/l	3.4	1.6-7.3	0.001
Plaquetas < 150,000/ml	2.8	1.5-5.4	0.001
Puntaje TC 16 y más	3.4	2.1-5.4	< 0.001

R²: 0.366; AUC 0.81; IC95%: 0.77-0.85.

AUC: área bajo la curva; DHL: deshidrogenasa láctica; ERC: enfermedad renal crónica; IC95%: intervalo de confianza del 95%; N/L: neutrófilos/linfocitos; PCR: proteína C reactiva; RM: razón de momios; TC: tomografía computarizada.

concuerdan con lo mostrado en otros estudios^{4,5,14}. Es posible que el mecanismo para una mayor vulnerabilidad en los pacientes con obesidad sea la disminución en la capacidad funcional y en el volumen de reserva espiratoria, lo cual los coloca en un mayor riesgo de requerir asistencia mecánica ventilatoria invasiva¹⁷. La enfermedad renal y el requerimiento dialítico pueden condicionar un estado de inmunodepresión y una disregulación de la respuesta inmunitaria^{18,19}.

Al analizar los paraclínicos encontramos que la PCR > 10, la DHL > 250, el índice N/L > 12 y la disminución en las plaquetas < 150,000 son predictores de mortalidad. La DHL es un reflejo de daño y destrucción tisular pulmonar ocasionado por la infección por SARS-CoV-2²⁰, mientras que la PCR es un reactante de fase aguda que se eleva ante padecimientos inflamatorios^{9,10}.

El índice N/L > 12 es un factor predictor de mortalidad, lo cual es posible que sea reflejo de una depleción de linfocitos en los casos graves de COVID-19, que a su vez son el blanco del virus a través de la expresión de la enzima convertidora de la angiotensina^{21,22}. Por otra parte, un incremento en los neutrófilos puede encontrarse

asociado a sobreinfección bacteriana. La trombocitopenia es posible que se deba a una coagulopatía por consumo, que es más frecuente en pacientes con formas graves de la enfermedad²³.

Las limitaciones del estudio son la recolección de información de forma retrospectiva y que se llevó a cabo previo a la vacunación; la R² del modelo multivariado explica solo un 36% del desenlace con las variables predictoras incluidas. Las fortalezas del estudio se derivan de la calidad de las mediciones y del tamaño de la muestra. El modelo de regresión revela un área bajo la curva de 0.81 (0.77-0.85), mayor que la encontrada en el 4C (*Coronavirus Clinical Characterisation Consortium*) *Mortality Score* de la Organización Mundial de la Salud, que es de 0.77²⁴.

CONCLUSIONES

La edad > 50 años, la presencia de ERC, la obesidad, el índice N/L, la PCR > 10, la DHL > 250, las plaquetas < 150,000 y un puntaje de TC > 16 son predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados. En los hospitales donde existe una gran cantidad de ingresos

es fundamental distinguir a los pacientes críticos que requerirán atención en terapia intensiva de aquellos que pueden atenderse en hospitalización general o de manera ambulatoria, a partir de predictores de fácil acceso durante la evaluación inicial del paciente.

FINANCIAMIENTO

Los autores declaran que la presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

BIBLIOGRAFÍA

- Ibarra-Nava I, Cardenas-de la Garza JA, Ruiz-Lozano RE, Salazar-Montalvo RG. Mexico and the COVID-19 response. *Disaster Med Public Health Prep.* 2020;14:e17-8.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323:1239-42.
- Clift AK, Coupland CAC, Keogh RH, Díaz-Ordaz K, Williamson E, Harrison EM, et al. Living risk prediction algorithm (QCOVID) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus 19 in adults: national derivation and validation cohort study. *BMJ.* 2020;371:1-20.
- Parra-Bracamonte GM, López-Villalobos N, Parra-Bracamonte FE. Clinical characteristics and risk factors for mortality of patients with COVID-19 in a large data set from Mexico. *Ann Epidemiol.* 2020;52:93-8.
- 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.
- Földi M, Farkas N, Kiss S, Dembrowszky F, Szakács Z, Balaskó M, et al. Visceral adiposity elevates the risk of critical condition in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring).* 2021;29:521-8.
- Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020;369:1-12.
- Lu L, Zhong W, Bian Z, Li Z, Zhang K, Liang B, et al. A comparison of mortality-related risk factors of COVID-19, SARS, and MERS: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81:e18-e25.
- Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1763-70.
- Hernández-Galdamez DR, González-Block MA, Romo-Dueñas DK, Lima-Morales R, Hernández-Vicente IA, Lumbreras-Guzmán M, et al. Increased risk of hospitalization and death in patients with COVID-19 and pre-existing noncommunicable diseases and modifiable risk factors in Mexico. *Arch Med Res.* 2020;51:683-9.
- Albarrán-Sánchez A, González-Ríos RD, Alberti-Minutti P, Noyola-García ME, Contreras-García CE, Anda-Garay JC, et al. Asociación de los índices neutrófilo/linfocito y linfocito/proteína C reactiva con mortalidad por COVID-19. *Gac Med Mex.* 2020;156:553-8.
- Artero A, Madrazo M, Fernández-Garcés M, Muiño Miguez A, González García A, Crestelo Vieitez A, et al. Severity scores in COVID-19 pneumonia: a multicenter, retrospective, cohort study. *J Gen Intern Med.* 2021;36:1338-45.
- Qin W, Bai W, Liu K, Liu Y, Meng X, Zhang K, et al. Clinical course and risk factors of disease deterioration in critically ill patients with COVID-19. *Hum Gene Ther.* 2021;32:310-5.
- Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical and mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81:e16-e25.
- Zhao J, Zhao J, Legge K, Perlman S. Age-related increases in PGD 2 expression impair respiratory DC migration, resulting in diminished T cell responses upon respiratory virus infection in mice. *J Clin Invest.* 2011;121:4921-30.
- Yuan M, Yin W, Tao Z, Tan W, Hu Y. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *PLoS One.* 2020;15:1-10.
- Hendren NS, De Lemos JA, Ayers C, Das SR, Rao A, Carter S, et al. Association of body mass index and age with morbidity and mortality in patients hospitalized with COVID-19: results from the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *Circulation.* 2021;143:135-44.
- Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review. *Allergy.* 2021;76:428-55.
- Pecly IMD, Azevedo RB, Muxfeldt ES, Botelho BG, Albuquerque GG, Diniz PHP, et al. COVID-19 and chronic kidney disease: a comprehensive review. *Brazilian J Nephrol.* 2021;43:383-99.
- Bartziokas K, Kostikas K. Lactate dehydrogenase, COVID-19 and mortality. *Med Clin (Barc).* 2021;156:37.
- Bastug A, Bodur H, Erdogan S, Gokcinar D, Kazancioglu S, Kosovali BD, et al. Clinical and laboratory features of COVID-19: predictors of severe prognosis. *Int Immunopharmacol.* 2020;88:106950.
- Lakkireddy M, Gadiga SG, Malathi RD, Karra ML, Raju ISSVPM, Ragini, et al. Impact of daily high dose oral vitamin D therapy on the inflammatory markers in patients with COVID 19 disease. *Sci Rep.* 2021;11:1-8.
- Maquet J, Lafaurie M, Sommet A, Moulis G. Thrombocytopenia is independently associated with poor outcome in patients hospitalized for COVID-19. *Br J Haematol.* 2020;190:e276-9.
- Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM, et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterization Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ.* 2020;370:m3339.