



**DIVISIÓN CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
PROYECTO DE GRADO II**

MONOGRAFÍA PARA OPTAR AL TÍTULO DE MÉDICO

**EVALUACIÓN DE LOS FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS,
PARACLÍNICOS Y COMORBILIDADES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN
PACIENTES ADULTOS CON COVID-19**

**PRESENTADO POR: JANISSA DE LA HOZ CORONELL, SILVIA JULIANA
GÓMEZ REY, JUAN CAMILO HINOJOSA COTES Y MARA ALEJANDRA VERA
MORAN**

ASESOR METODOLÓGICO: DRA MARTHA PEÑUELA EPALZA


ASESOR CIENTÍFICO: DR JOSE ATILIO NUÑEZ RAMOS

**Barranquilla, Colombia
Noviembre 25 de 2021**

UNIVERSIDAD DEL NORTE
DIVISIÓN CIENCIAS DE LA SALUD
PROYECTO DE GRADO II

Barranquilla, Noviembre 25 de 2021.

Asesor Científico: Dr Jose Atilio Nuñez Ramos

Firma:  _____

Asesor Metodológico: Dra Martha Peñuela Epalza

Firma: Martha Peñuela Epalza _____

Jurado: Dr Jorge Luis Acosta Reyes

Firma:  _____

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	6
I. AGENTE ETIOLÓGICO SARS-COV-2	11
1.1. Definición	11
1.2. Epidemiología	12
1.3. Fisiopatología.....	13
1.4. Transmisión y contagio.....	14
1.5. Diagnóstico	15
1.6. Mortalidad	16
II. PREDICTORES DE MORTALIDAD ASOCIADOS A COVID-19	17
2.1. Predictores sociodemográficos de mortalidad por COVID-19	18
2.1.1. Edad	18
2.1.2. Sexo	19
2.2. Predictores clínicos de mortalidad por COVID-19.....	27
2.2.1. Disnea	27
2.2.2. Saturación de oxígeno.....	28
2.2.3. Alteración del estado de conciencia.....	29
2.3. Parámetros de laboratorio asociados a muerte por COVID-19	30
2.3.1. Hemograma	31
2.3.2. Proteína C reactiva (PCR).....	32
2.3.3. Creatinina.....	33
2.3.4. Lactato deshidrogenasa (LDH)	34
2.3.5. Dímero D	35
2.3.6. Ferritina	36
2.4. Comorbilidades: Predictores de mortalidad por COVID-19	38
2.4.1. Diabetes mellitus u obesidad.....	39
2.4.2. Enfermedad cardiovascular	40
2.4.3. Enfermedad Renal	41
2.4.4. Malignidad.....	43
2.5. Escalas asociadas a mortalidad.....	45
2.5.1. Escala de SOFA	45
2.5.2. Escala APACHE	46
CONCLUSIONES	49
RECOMENDACIONES	50
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51

LISTADO DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Flujograma PRISMA para la selección de artículos bibliográficos.....	9
Tabla 1. Características y resultados significativos de los artículos.....	22

RESUMEN

La COVID-19 fue declarada pandemia mundial por la OMS en marzo de 2020, alcanzando millones de casos infectados y fallecidos a nivel global. Este suceso llevó al análisis de diferentes variables que repercuten en el desenlace de esta enfermedad; algunos de ellos incluyen factores de riesgo asociados a la mortalidad de forma significativa, sin embargo, estos predictores siguen siendo pobremente comprendidos.

Por este motivo, el objetivo de esta monografía se centra en la identificación de los principales factores de riesgo con respecto a los predictores sociodemográficos, clínicos, de laboratorio y comorbilidades asociados a la muerte por COVID-19.

En esta revisión se encontró que la edad avanzada y el sexo masculino, la disnea, la saturación baja de oxígeno y la alteración de la conciencia se asociaron al evento mortal. En cuanto a los parámetros de laboratorio, se determinó correlación con la elevación de reactantes de fase aguda, creatinina, LDH, y dímero D. Asimismo, se evidenció que la elevación de ferritina sería uno de los principales parámetros predictores de mortalidad. Por último, las enfermedades como la hipertensión, diabetes, enfermedad renal y antecedentes de malignidad se vieron como comorbilidades relacionadas al desenlace de muerte por COVID-19.

En síntesis, se concluye que pacientes masculinos, de edad avanzada, con disnea, letargia y saturación de oxígeno alterada, además de PCR elevada, PaO₂/FiO₂ disminuida y comorbilidades como la diabetes, hipertensión, malignidad y enfermedad renal fueron asociados a un mayor riesgo de muerte por COVID-19. Sin embargo, es recomendable incentivar la realización de nuevos estudios observacionales que sirvan de soporte para establecer nuevas guías con el fin de brindar un manejo oportuno.

Palabras claves: factores de riesgo, mortalidad, COVID-19, revisión temática

INTRODUCCIÓN

En esta monografía, se abordó el análisis con respecto a los predictores de mortalidad por SARS-CoV 2, basándonos en los factores sociodemográficos, clínicos, paraclínicos y de comorbilidades asociados.

Desde su origen en Wuhan, China a finales de 2019, el nuevo virus conocido como SARS-CoV-2 ha seguido con ascendente prevalencia hacia finales del 2021, en distintos países del mundo. Este virus, causante de la enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19) ha sido responsable de un devastador número de infectados y fallecidos, cuyas cifras aún se han visto en aumento, a pesar de los intentos de las diferentes naciones por incorporar las medidas de vacunación en sus poblaciones. Por tanto, para optimizar la atención al paciente y desplegar adecuadamente los recursos de atención médica durante esta pandemia, es esencial el reconocimiento de los indicadores que con mayor riesgo pueden conllevar hacia un desenlace mortal.

En el contexto actual aún es limitada la información acerca de los factores que predisponen a un individuo a un mayor riesgo de mortalidad por COVID-19. No obstante, la necesidad de reunir información contundente en estos casos de crisis ha llevado a los investigadores a elaborar estudios para enfrentar la nueva pandemia.

Dentro de los más recientes reportes, el Ministerio de Salud de Colombia publicó en diciembre de 2020 una revisión sistemática rápida asociando los marcadores predictores y la mortalidad temprana en pacientes con COVID-19 (1). Sin embargo, aunque existen estas publicaciones, muchas otras revisiones se han centrado en la gravedad de la enfermedad más que en el resultado clínico de la mortalidad (2),(3), hallando características clínicas, de laboratorio y de imágenes particulares en sus presentaciones moderadas y severas (4). Estos estudios han aportado respuestas iniciales sobre las incertidumbres ante la evolución y resultados del COVID-19, así como también se han estudiado los factores de riesgo potenciales para el ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI). De hecho, ya se conoce que la vejez, el sexo

masculino, la disnea y las comorbilidades como el EPOC y las enfermedades cardiovasculares son predictores esenciales en el proceso de admisión a UCI (5),(6).

Hasta la fecha, varias revisiones importantes han incorporado la gravedad y la mortalidad de la enfermedad COVID-19 en asociación con comorbilidades específicas (7),(8), resultados de laboratorio (9) y el uso de ciertos medicamentos (10), aunque las evaluaciones de la mortalidad han sido limitadas en el tamaño de las muestras.

En este orden de ideas, y con el desarrollo de esta monografía se realizó una revisión de la literatura con el fin de encontrar información contundente con respecto al tema que buscamos dilucidar. De este modo, el objetivo radica en establecer los factores sociodemográficos, clínicos, paraclínicos y comorbilidades asociados a la mortalidad en los pacientes adultos con COVID-19. Con ello, nuestro propósito fue generar mayor conocimiento educativo tanto para la población a riesgo como para la comunidad médica a fin de brindar datos veraces que puedan ser útiles en el ámbito clínico.

Para la realización de esta monografía se indicaron ciertos criterios de inclusión y de exclusión de la información:

- Criterios de inclusión para la población: Las investigaciones deben haber sido realizadas en humanos de cualquier sexo, adultos y con diagnóstico confirmatorio de COVID-19.
- Criterios de inclusión para el desenlace: Se considera como desenlace principal el evento final de la mortalidad, sin especificación de tiempo.
- Criterios de inclusión para los estudios: Se consideran las investigaciones completas publicadas, sin restricciones de idioma, llevados a cabo en cualquier país.
- Criterios de exclusión: Se excluyeron estudios que no evaluaran la mortalidad, las publicaciones duplicadas, revisiones sistemáticas, metaanálisis, editoriales, informes de casos, estudios familiares y aquellos que informaron únicamente poblaciones específicas.

Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura entre el periodo de enero 2020 hasta agosto 2021 donde se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas; PubMed, Google Scholar, LILAC y SciELO.

La estrategia de búsqueda estuvo compuesta de vocabulario controlado (Medical Subject Headings [MeSH]), lenguaje libre, y la sintaxis se complementó mediante la utilización de operadores booleanos. Esta estrategia se realizó en inglés y español para obtener un mayor alcance de información y se adaptó a cada base de datos de la siguiente forma: a) (((((((risk factors [Title]) OR (predictors [Title])) AND (COVID-19 [Title])) OR (coronavirus [Title])) AND (mortality [Title])) OR (died [Title])) OR (survivor [Title])) OR (cured [Title])); b) COVID-19 OR SARS-CoV-2 AND clinical characteristics AND mortality; c) COVID-19 AND factors AND death OR survival; d) COVID AND factores AND riesgo mortalidad.

Los resultados de la búsqueda inicial fueron evaluados por relevancia de títulos por cuatro investigadores independientes en cada base de datos electrónica. Posteriormente, se realizó una revisión de los resúmenes, excluyendo aquellos estudios que cumplían con los criterios de diseño de estudio necesarios. Finalmente, se examinaron los textos completos para corroborar que se midieran los resultados a comparación de fallecidos y muertos, así como también se excluyeron duplicados, dejando un total de 68 estudios incluidos en la revisión final (figura 1).

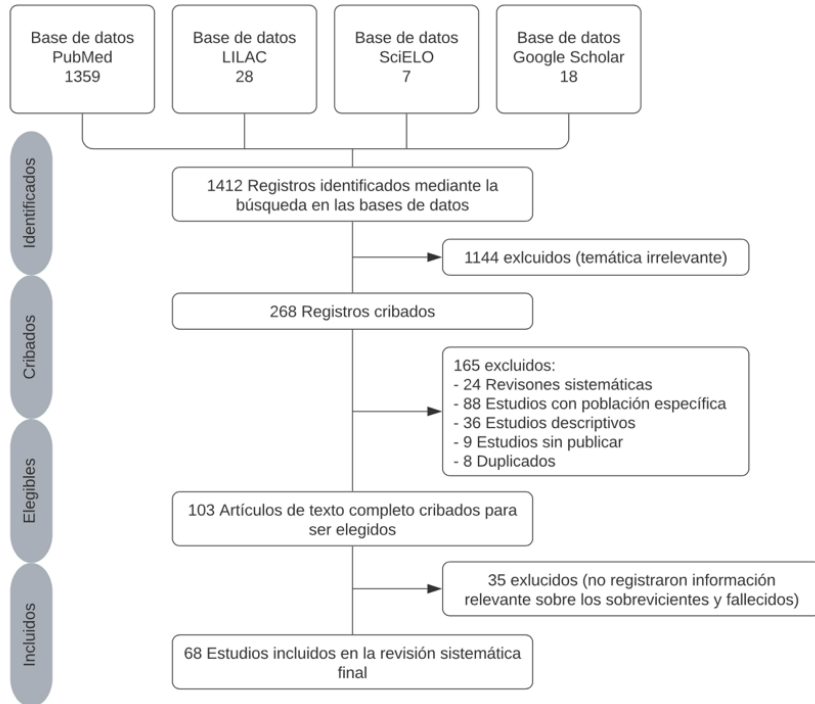


Figura 1. Flujograma PRISMA para la selección de artículos bibliográficos

Para proceder con la extracción de datos cada investigador tomó 17 artículos y mediante la implementación de tablas de Excel se anotaron los resultados que mostraron mayor significancia estadística con respecto a los factores de riesgo que se asociaron a la mortalidad. De esta manera se logró obtener una síntesis de esta información de forma sistematizada.

Con respecto al tamaño de la población se manejó un rango entre 66 y 331.298 pacientes en los diferentes estudios. En total se incluyeron 1.038.939 participantes, de los cuales 213.698 fallecieron (20.6%). La edad promedio fue de 59,7 años y en cuanto al género se le atribuyó un promedio de 53,1% para el masculino y 46,9% para el femenino. En general, el tipo de diseño de los estudios fue observacional retrospectivo y del total de estudios, los países más frecuentes fueron China y Estados Unidos, (23,5% y 16,2%, respectivamente), seguidos de Perú e Irán ambos con 8,8%, México (7,3%), Italia (5,9%), y Brazil (4,4%).

Esta monografía se desarrolló en 2 capítulos clasificados de la siguiente forma; En el primer capítulo se ahondó con respecto a la enfermedad por SARS-CoV 2. De esta manera, se abarcó toda la temática y problemática generada a nivel mundial que representa el COVID-19, resaltando temas como definición, seguido de epidemiología, transmisión, diagnóstico y mortalidad. Todo esto con el objetivo de introducir nuestro problema de investigación. Con respecto al segundo capítulo, entramos en materia en cuanto a la problemática de nuestro informe, el cual sería el hallazgo de los predictores de mortalidad en adultos hospitalizados por COVID-19. Este capítulo consiste en la división de 5 subtemas que abarcaran los distintos factores asociados a muerte como lo son los aspectos sociodemográficos, clínicos, paraclínicos, comorbilidades y escalas. De hecho, cada subtema plantea los parámetros con mayor correlación frente a la mortalidad, por lo que se resaltan las variables con mayor mención en los artículos revisados.

I. AGENTE ETIOLÓGICO SARS-COV-2

1.1. Definición

La COVID-19 es el nombre dado a la patología causada por la infección por el Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo o Grave tipo 2, originado en Wuhan, China a fines de 2019. Los coronavirus hacen parte de una extensa familia de virus que puede afectar tanto humanos como animales y la enfermedad es causada por el virus SARS-CoV-2 que hace parte de la subfamilia *Orthocoronavirinae* en el cual se incluyen cuatro géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus* (el cual incluye el SARS-CoV-2), *Deltacoronavirus* y *Gammacoronavirus* (11).

Aunque se desconoce el reservorio animal del SARS-CoV-2, se ha evidenciado que de las características genéticas del actual virus, este comparte tan solo un 79% y un 50% de su identidad con el SARS-CoV y MERS-CoV, respectivamente. De hecho, en una investigación de las características genómicas y epidemiológicas del coronavirus se estableció que este pertenece al subgénero *Sarbecovirus* y que es más similar a dos cepas de coronavirus derivadas de murciélagos (bat-SL-CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21), que a los coronavirus conocidos que infectan a los humanos, incluido el virus que causó el brote de SARS del 2003 (12).

Dentro de los principales hallazgos clínicos en los pacientes que padecen de esta enfermedad se ha evidenciado que la gran mayoría son asintomáticos (80%) aunque pueden ser contagiosos, o presentan cuadros leves con malestar general y tos ligera. Por otra parte, el 15% hace un cuadro moderado con fiebre, tos seca persistente, fatiga, sin neumonía, y el 5% hacen cuadros severos caracterizados por fiebre constante, tos, disnea severa, debido especialmente a la neumonía viral; daño cardiovascular, falla multiorgánica, y pueden fallecer entre 3 a 4% de los afectados (13).

1.2. Epidemiología

Antes de que el nuevo coronavirus se convirtiera en una emergencia mundial, este virus ya se había convertido en una epidemia letal extendiéndose desde su origen hacia todo el territorio chino. Posteriormente, tras haber dejado devastadoras consecuencias en el país asiático este alcanzó el continente europeo donde Francia detectó su primer caso de coronavirus el 25 de enero de 2020. Los casos iniciales se formaron en Francia, Alemania y otros países con un número relativamente bajo de casos. Sin embargo, el 21 de febrero se informó un gran brote en Italia, principalmente en el norte, cerca de Milán. Los casos crecieron rápidamente y el 13 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró a Europa el nuevo epicentro del virus después de que la situación mejoró en China. Desde esa fecha, el número de casos aumentó de forma exponencial y el continente americano comenzó a recibir nuevos infectados provenientes de estos países en Europa.

Así se diseminó hacia Colombia donde se reportó una joven procedente de Milán, Italia a la fecha del 6 de marzo de 2020, quien se convirtió en el primer caso diagnosticado del país. Sin embargo, un análisis de la Universidad del Rosario, con el apoyo del INS y el Icahn School of Medicine at Mount Sinai de Estados Unidos, analizó las mutaciones del genoma del virus SARS-CoV-2 en Colombia y encontró una cepa que habría entrado proveniente de Francia el 17 de febrero, un mes antes de reportarse el primer caso. (14).

Debido a que el SARS-CoV-2 es un virus relativamente nuevo en términos de información genética, la incidencia alrededor del mundo ha sido muy variable en cuestión de diez meses proporcionales a la fecha del caso “cero” y Colombia no ha sido la excepción. Hasta el 11 de mayo de 2020 se reportaron incidencias inciertas del COVID-19 en Colombia. Sin embargo, desde el 12 de mayo el INS registró un aumento progresivo de la misma, confirmando 659 casos nuevos ese día, y a esa fecha 12.272 confirmados alrededor del país. Un mes después vemos reportadas cifras de 40 contagios por cada 100.000 habitantes, y un aproximado de 46.858 casos de COVID-

19 confirmados. A fecha del 29 de julio de 2021 se confirmó un total de 4.766.829 contagios totales (15).

1.3. Fisiopatología

Varios estudios han sugerido que el SARS-CoV-2 tiene como vía de entrada a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), al igual que el SARS-CoV, con el fin de infiltrarse a las células diana. Los dos tipos principales de ECA logran encontrarse en el epitelio pulmonar, el miocardio y los riñones y se asocia a la conversión de angiotensina I en angiotensina 2, lo que libera efectos vasoconstrictores y de remodelación cardiaca (16). Sin embargo, para que el virus logre penetrar en las células, el coronavirus interactúa con la ECA2 y la serina-proteasas transmembrana tipo 2 (TMPRSS2) localizadas en la parte superficial de la célula huésped (17). Así mismo, mediante la proteína S1 (spike o pico) del virus, se produce una unión en el dominio catalítico de la ECA2 con una afinidad tan alta que sobrepasa las 10 a 20 veces la unión del SARS-CoV (18).

Por otra parte, existe una vía alterna de entrada del virus a la célula huésped que no implica la activación de las TMPRSS2. En este caso, tras la unión del virus a la ECA2 se forma un endosoma dentro del cual la proteína S es clivada y activada por la cisteína-proteasa cathepsina L dependiente de pH, permitiendo la fusión de este a la membrana celular. Una vez dentro, el virus consigue la manera de iniciar su replicación viral dentro de las células alveolares y diseminarse por todo el pulmón (19). Luego de infectar un porcentaje grande de células alveolares, comienza a alterarse la actividad celular y se produce la acumulación progresiva de detritos y líquidos en los pulmones junto a lo que vendría siendo el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Debido a esta acumulación de detritos, puede llegar a existir una sobreinfección bacteriana, provocando sepsis e incluso un choque séptico.

De igual manera, se ha demostrado que de las características únicas del SARS-CoV-2 en comparación a los demás coronavirus es la existencia de un sitio de escisión de furina, la que probablemente sería el responsable de la alta patogenicidad de este virus en

particular (20). Otros estudios indican que la carga viral detectada en aquellos pacientes asintomáticos se asemeja a la carga viral en pacientes que manifiestan síntomas. No obstante, se detectó una mayor carga viral en pacientes con enfermedades graves en comparación con los pacientes con COVID-19 leve y moderado (21).

Ahora, con respecto al periodo de incubación, este varía de 2 a 14 días, en donde el tiempo promedio entre los primeros síntomas y un posible Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) es de aproximadamente 8 días. El síndrome de liberación de citocinas (SRC), también conocido como “tormenta de citocinas” se ha visto asociado a un mayor deterioro y exacerbación de la enfermedad, debido a una sobreproducción de células inmunes y citocinas, lo que genera consecuentemente una falla multiorgánica y daño tisular a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC), pulmones, riñones y corazón (22).

1.4. Transmisión y contagio

El SARS-CoV-2 es un microorganismo que tiene la capacidad de propagarse tanto por medios directos (gotas y transmisión persona-persona) como de forma indirecta (objetos contaminados y contagio aéreo). En este sentido, la propagación persona a persona ocurre principalmente mediante las gotas respiratorias en el momento en el que un sujeto tose, estornuda o incluso habla. Por lo general, las gotas no pueden atravesar más de dos metros y permanecer en el aire por un tiempo limitado. No obstante, el SARS-CoV-2 permanece intacto y es contagioso en gotas y puede suspenderse en el aire hasta por 3 horas (23). De igual manera, el COVID-19 puede transmitirse si una persona toca una superficie contaminada con la enfermedad y luego las manos entran en contacto directo con las mucosas como la boca, nariz u ojos (24). Por ello ha sido tan recomendable el adecuado lavado de manos con agua y jabón o desinfectantes.

Este virus se ha caracterizado por la falta de discriminación al momento de contagio entre personas, por lo que no es referente al sexo, edad, talla, estado socioeconómico,

por lo que puede infectar a cualquier persona. Sin embargo, vemos que la sintomatología puede variar dependiendo de la condición de salud de cada persona, aunque no hay información detallada (25).

1.5. Diagnóstico

La prueba recomendada tanto para el seguimiento epidemiológico como para la evaluación de pacientes en los ensayos de diagnóstico y de evaluación de intervenciones es la reacción en cadena de polimerasa (RT-PCR) basada en sondas TaqMan fluorescentes antes de los 10 días de síntomas. En casos de sospecha de SARS- CoV-2, las pruebas se clasifican en orden de importancia, iniciando por la amplificación de ácido nucleico (NAAT) como RT-PCR, seguida por estudios serológicos en caso de que los NAAT sean negativos. Estas pruebas deben ser pareadas tanto en la fase aguda como convaleciente (26).

Al momento de diagnosticar, estas pruebas pueden presentar falsos negativos por lo cual es importante conocer su rendimiento diagnóstico. En el caso de RT-PCR la prueba tiene una sensibilidad del 80% y especificidad del 99% y se ha observado que con el pasar del tiempo a partir del inicio de los síntomas, la probabilidad de detectar partículas virales en muestras respiratorias disminuye progresivamente en especial después del día 10. De esta manera, si el paciente tiene una sospecha clínica alta y el resultado salió negativo se recomienda repetir la prueba a las 48 horas (26).

Otra observación en respecto a la RT-PCR es que las muestras del tracto respiratorio inferior tienen mayor probabilidad de detectar partículas virales en comparación a muestras del tracto respiratorio superior. También se ha observado que hay una relación directamente proporcional entre la gravedad del cuadro clínico y la probabilidad de tener un resultado positivo de RT-PCR de muestra respiratoria (26).

En comparación a la prueba de RT-PCR, las pruebas serológicas IgM/ IgG ya sea por ELISA o inmunocromatográficas tiene una sensibilidad del 85% y una especificidad del 90% con márgenes de error del 3%. La prueba serológica debe ser por punción capilar

del dedo y tomada 14 días a partir del inicio de los síntomas. La combinación de estas pruebas con RT-PCR de SARS-CoV-2 aumentan la probabilidad de lograr un diagnóstico certero (26).

1.6. Mortalidad

Al igual que la incidencia, las tasas de mortalidad han ido aumentando progresivamente alrededor de los últimos meses, proporcional a la cantidad de infectados. De hecho, el centro de recursos de la Universidad Johns Hopkins en los Estados Unidos estima que, a finales de julio de 2021, la mortalidad por coronavirus sobrepasa los 4 millones de personas en al menos 180 países en lo que lleva más de un año y medio (27). Mientras tanto, en Colombia se han confirmado ya 4,766,829 casos y 120,126 muertes hasta el 29 de julio de 2021, según los datos proporcionados por el INS (28). La primera muerte reportada a causa del SARS-CoV-2 en Colombia fue el día 16 de marzo de 2020 en la ciudad de Cartagena, Bolívar (29). Posteriormente, el día 21 de julio de 2021 se reportó la mayor cantidad de muertos por día con una cifra total de 754 personas (30).

De esta manera, la pandemia global ha cobrado hasta dicha fecha, 29 de julio de 2021, un aproximado de 4,180,161 vidas a una tasa de mortalidad observada de al menos el 5,3% por 10 millones de habitantes, desde la primera muerte reportada en China en enero del 2020, además de una letalidad del 2.1% (31).

II. PREDICTORES DE MORTALIDAD ASOCIADOS A COVID-19

Considerando la gravedad de ciertos pacientes y la prevalencia de adultos hospitalizados asociados a muerte por COVID-19, la necesidad por querer esclarecer cuáles son los predictores de mortalidad para esta enfermedad es vital a la hora de querer clasificar a aquellos pacientes predisponentes a muerte.

Con respecto a los marcadores de gravedad, se ha encontrado que estos se ven reflejados por lo general en los pacientes con comorbilidades asociadas, sin embargo, no es patognomónico de ellos. En los estudios clínicos publicados se evalúan los siguientes predictores: dentro de los Indicadores de inflamación están la proteína C reactiva (PCR) mayor a 15 mg/dL, la cual se produce en el hígado y se envía al torrente sanguíneo en respuesta a una inflamación por lesión o infección (32) y la ferritina, que indica un buen almacenamiento de hierro para la conversión a glóbulos rojos para el transporte de oxígeno (un valor anormal es mayor a 1.000 ng/mL) (33). Los indicadores de coagulación incluyen el tiempo de protrombina, el tiempo de cefalina y el dímero D (34). Dentro de los parámetros de la función de filtración glomerular se comprenden a la cistatina C, creatinina, urea, de los cuales el primero se prefiere porque es aún más sensible que la creatinina y detecta alteraciones de la función renal precozmente (35).

En cuanto a la alteración de la fórmula leucocitaria tenemos la medición de linfocitos totales, neutrófilos totales, intentando buscar la linfopenia (menor a 800 mm³) y los neutrófilos totales que sirven para ver si hay algún grado de infección en el organismo (36). Otras pruebas evaluadas son el colesterol total, la isoenzima LDH la cual nos indica si hay algún tipo de afección en el sistema, manifestado mediante aumento de la misma en el torrente sanguíneo (37). Finalmente, se valoran las transaminasas AST y ALT que ayudan a medir la función hepática del paciente y a detectar si hay algún tipo de trastorno en éste (38).

2.1. Predictores sociodemográficos de mortalidad por COVID-19

Las características sociodemográficas de las poblaciones suelen determinar muchos aspectos en cuanto a la evolución y el desarrollo de ciertas enfermedades que como ya se ha encontrado previamente en la literatura, suelen destacarse como determinantes que pueden alterar las condiciones de los pacientes. Durante nuestra búsqueda de información se evidenció en 60 de los estudios revisados, con un porcentaje del 88,2%, una asociación entre predictores sociodemográficos y mortalidad por COVID-19, en donde los 60 artículos contienen la edad y 14 de estos contienen el sexo (Tabla 1).

2.1.1. Edad

Por su carácter natural, la frecuencia en la mortalidad suele variar en gran medida con base en la edad y esta variable muchas veces es indicativa sobre los efectos de los factores económicos y sociales que pueden influir en la muerte. En realidad es numerosa la cantidad de investigaciones que a lo largo del tiempo han intentado buscar asociaciones entre poblaciones de diferentes grupos etarios y el evento de mortalidad para diversas situaciones o condiciones. En el caso de pacientes infectados por el agente etiológico SARS-CoV-2 es indiscutible que hasta cierta medida se ha evidenciado que estas variables pueden predisponer a que estos pacientes alcancen el estado de fallecimiento.

En el reporte de Zhang J. et al. (39) los pacientes mayores (edad > 60 años) tenían una probabilidad significativamente mayor de morir en el hospital que aquellos \leq 60 años (p 0,004). De igual manera, Moradzadeh et al. (40) establecieron que la probabilidad de muerte en el grupo de edad > 60 fue 10,87 (IC 95%: 6,30, 18,75) veces más que el grupo de edad < 45 (p 0,001). En su estudio Merugu et al. (41), también mostraron que la edad > 63 años (p 0.0067) fue significativamente asociada a la mortalidad, al igual que Kokterk et al. (42) donde se estimó con una edad > 65 años. En el estudio de Parra-Bracamonte et al. (43) encontraron que la edad promedio de los no sobrevivientes fue 17 años mayor que la edad promedio de los sobrevivientes y el grupo de pacientes adultos entre 41 y 60 años (39,8%), junto con el grupo de edad

entre 61 y 80 años tuvo el mayor porcentaje (84,3%) de no supervivientes. Así mismo, en el análisis multivariado de Bepouka et al. (44), establecieron que la edad entre 40 y 59 años [cociente de riesgo ajustado (HRa): 4,07; IC del 95%: 1,16 - 8,30] y edad de al menos 60 años (aHR: 6,65; IC del 95%: 1,48-8,88), se asociaron de forma independiente y significativa con el riesgo de muerte.

Por otra parte, Rosenthal et al. (45) registraron que las probabilidades de muerte fueron 16,2 veces mayores en los pacientes hospitalizados de 80 años o más que en los de 18 a 34 años (razón de posibilidades [OR], 16,20; IC del 95%, 11,58-22,67; $p < 0,001$). Seguidamente, en el caso de Vences et al. (46) al evaluar la asociación mediante modelos de regresión de Poisson, se detectó que por cada 10 años que aumentaba la edad, el riesgo de morir se incrementó en 32% (RR: 1,32; IC 95%: 1,25 a 1,38).

2.1.2. Sexo

En la gran mayoría de países que disponen de estadísticas fehacientes, se logran apreciar notables divergencias en cuanto a la mortalidad para el sexo masculino y femenino que de misma forma habitan bajo las mismas condiciones generales y ambientales. A pesar de que es muy poco lo que se conoce sobre el porqué de estas discrepancias, es indiscutible que estas variables muchas veces puede predisponer en mayor medida a un género sobre el otro. En general, se ha encontrado que el ser mujer suele mostrar una situación ventajosa y de hecho en numerosos artículos se muestran datos recientes que tratan sobre la mejora en el estado de salud, lo que ha aumentado la esperanza de vida. De hecho, en el año 2019 se reportó que la esperanza de vida de las mujeres fue de 80,02 años, a diferencia de los hombres que fue de 74,53 años (47).

Al hablar del sexo como factor predisponente de mortalidad, encontramos que Rosenthal et al. (45) registraron que los pacientes masculinos hospitalizados tenían un 18% más de probabilidades de muerte que las mujeres (OR, 1,18; IC del 95%, 1,10-1,26; $P < 0,001$). Así mismo, en el estudio retrospectivo de Zhou F. et al. (48) hubo una

diferencia significativa en la distribución por sexo entre supervivientes y no supervivientes ($p < 0,001$) donde la mayoría de los no supervivientes correspondía al sexo masculino. Del mismo modo, Li M et al. (49) en su análisis univariable encontraron mayores probabilidades de muerte intrahospitalaria en pacientes de sexo masculino en comparación al sexo femenino.

En un estudio de casos y controles realizado en Nueva York, Estados Unidos, Andrade JA et al. reportaron que la mayoría de las características demográficas e iniciales fueron diferentes entre los no sobrevivientes y los sobrevivientes, señalando que los fallecidos eran más a menudo hombres ($p = 0.040$) (50). Además, en un análisis retrospectivo, Camara MC et al. incluyó datos de todos los pacientes consecutivos con COVID-19 en un hospital de Francia entre el 1 de marzo y el 31 de marzo de 2020, y en este se concluyó que los pacientes varones (OR 1,81 [IC 95% 1,02, 3,19]) tenían un mayor riesgo de muerte en su cohorte (51). Por su parte, Castro MC et al. (52) indicaron en el análisis logístico que las probabilidades de muerte intrahospitalaria fueron más altas para los pacientes que eran hombres igualmente, el análisis multivariable incluyó 168 936 registros (65 670 no sobrevivientes) que no tenían datos faltantes para las covariables y las probabilidades de muerte intrahospitalaria para los hombres fueron 1,23 veces mayores que las de las mujeres.

Por último, vemos que, en cuanto al artículo de Pareek M et al, la asociación entre el sexo masculino ($p < 0.03$) y muerte por COVID-19 fue ligeramente mayor al compararlo con el sexo femenino, en donde este último obtuvo un porcentaje de 47.4% y el masculino un porcentaje de 52.6%, por lo que, a pesar de contar con un resultado estadísticamente significativo, se evidencia una diferencia mínima en cuanto a ambos sexos (53).

En conclusión, se puede considerar que la evidencia soporta fuertemente la relación entre la edad más avanzada del paciente como un mayor factor predisponente a la mortalidad por este virus. De hecho, entre los 60 artículos revisados, en los cuales se incluye la variable de edad, se evidencia un total de 42 artículos cuyo edad

predominante como predictor de mortalidad es > 60 años, es decir, pacientes en edad avanzada, con un porcentaje de 70%. Asimismo, se halló una correlación entre mayor edad, mayor mortalidad, por lo que se podría decir que la edad es directamente proporcional a la mortalidad. En cuanto a la variable de sexo, vemos que, de los 15 artículos que contienen la variable, el 100% pertenece al sexo masculino como predictor asociado a mortalidad por COVID-19. Por lo que encontramos estadísticamente significativa ($p < 0,05$) la correlación entre edad avanzada, sexo masculino y mortalidad por COVID-19.

Tabla 1. Características y resultados significativos de los artículos

Referencia del estudio	Número de participantes en el estudio	Tamaño de la muestra (Fallecidos/Sobrevivientes)	Diseño del estudio	País	Resultados Sociodemográficos	Resultados Clínicos	Resultados de Laboratorio	Resultados Comorbilidades	Escalas Complementarias
Zhang J, Wang X, Jia X, Li J, Hu K, et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. Clin Microbiol Infect. 2020; 26(6):767-772.	663	Fallecidos: n = 25 Sobrevivientes: n = 638	Estudio de cohorte retrospectivo	China	Edad > 60 años	Disnea e Inconsciencia	Aumento de PCR, Disminución de albúmina y Aumento de LDH	No reportados	No reportados
Mikami T, Miyashita H, Yamada T, Harrington M, Steinberg D, et al. Risk Factors for Mortality in Patients with COVID-19 in New York City. J Gen Intern Med. 2021; 36(1):17-26.	6493	Fallecidos: n = 858 Sobrevivientes: n = 5635	Estudio de cohorte retrospectivo	Estados Unidos	Edad > 50 años	PAS < 90 mmHg, FR > 24 por minuto y Saturación de oxígeno < 92%	TFG < 60 mL/min /1,73 m ² , IL-6 > 100 pg /mL, Dímero D > 2 mcg/mL y Troponina I > 0.03 ng/mL	No reportados	No reportados
Du RH, Liang LR, Yang CQ, Wang W, Cao TZ, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. Eur Respir J. 2020; 55(5).	179	Fallecidos: n = 21 Sobrevivientes: n = 158	Estudio prospectivo	China	No significativos	No reportados	Linfocitos T CD3 + CD8 + ≤75 linfocitos/μL y Troponina I cardíaca ≥0,05 ng/mL	No significativos	No reportados
Parra-Bracamonte GM, Lopez-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; 52:93-98.e2.	331298	Fallecidos: n = 38310 Sobrevivientes: n = 292988	Estudio retrospectivo	México	Edad 41-60 años, Edad 61-80 años y Sexo masculino	Pacientes hospitalizados	No reportados	Diabetes, Hipertensión y Obesidad	No reportados
Soares RCM, Mattos LR, Raposo LM. Risk Factors for Hospitalization and Mortality due to COVID-19 in Espírito Santo State, Brazil. Am J Trop Med Hyg. 2020; 103(3):1184-1190.	1152	Fallecidos: n = 456 Sobrevivientes: n = 696	Estudio de cohorte retrospectivo	Brasil	Edad > 60 años	Tos, Diarrea, Fiebre, Cefalea, Rinorrea, Disnea y Dolor de garganta	No reportados	Enfermedad cardiovascular y Diabetes	No reportados
Rosenthal N, Cao Z, Gundrum J, Sianis J, Safo S. Risk Factors Associated With In-Hospital Mortality in a US National Sample of Patients With COVID-19. JAMA Netw Open. 2020; 3(12):e2029058.	64781	Fallecidos: n = 7355 Sobrevivientes: n = 57426	Estudio de cohorte retrospectivo	Estados Unidos	Edad ≥80 años y Sexo masculino	No reportados	No reportados	Sepsis, Insuficiencia renal aguda, Hiperpotasemia, Acidosis, Daño hepático y Trastornos neurológicos	No reportados
Alamdari NM, Afaghi S, Rahimi FS, Tarki FE, Tavana S, et al. Mortality Risk Factors among Hospitalized COVID-19 Patients in a Major Referral Center in Iran. Tohoku J Exp Med. 2020; 252(1):73-84.	459	Fallecidos: n = 63 Sobrevivientes: n = 396	Estudio transversal retrospectivo	Irán	Edad	No reportados	Linfopenia, Hipomagnesemia, PCR elevada, y Creatinina elevada	IMC > 35, Enfermedad renal crónica, Cáncer de pulmón, Enfermedad inmunosupresora y Diabetes	No reportados
Bellan M, Patti G, Hayden E, Azolina D, Pirisi M, et al. Fatality rate and predictors of mortality in an Italian cohort of hospitalized COVID-19 patients. Sci Rep. 2020; 10(1):20731.	486	Fallecidos: n = 122 Sobrevivientes: n = 285	Estudio retrospectivo	Italia	Edad 58-80 años y Tabaquismo	No significativos	Relación PaO ₂ / FiO ₂ disminuida, Neutrofilia, Aumento de la creatinina sérica, PCR elevada, LDH elevada, Plaquetopenia y Linfocitopenia	Obesidad y Cáncer activo	No reportados
Xu J, Yang X, Yang L, Zou X, Wang Y, et al. Clinical course and predictors of 60-day mortality in 239 critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective study from Wuhan, China. Crit Care. 2020; 24(1):394.	239	Fallecidos: n = 147 Sobrevivientes: n = 92	Estudio retrospectivo	China	Edad ≥ 65 años	No significativos	Recuento de plaquetas < 125 × 10 ⁹ /L	Síndrome de dificultad respiratoria aguda y Lesión renal aguda	Puntuaciones APACHE II más altas y Puntuaciones SOFA más altas
Alharthy A, Aletreby W, Faqih F, Balhamar A, Alaklobi F, et al. Clinical Characteristics and Predictors of 28-Day Mortality in 352 Critically Ill Patients with COVID-19: A Retrospective Study. J Epidemiol Glob Health. 2021; 11(1):98-104.	352	Fallecidos: n = 113 Sobrevivientes: n = 239	Estudio retrospectivo	Arabia Saudita	Edad avanzada y Tabaquismo	No significativos	Aumento de lactato sérico y Aumento de niveles de dímero D (2.0 mcg/mL - 4.4 mcg/mL)	Embolismo Pulmonar	No reportados
Chilimuri S, Sun H, Alemam A, Mantri N, Shehi E, et al. Predictors of Mortality in Adults Admitted with COVID-19: Retrospective Cohort Study from New York City. West J Emerg Med. 2020; 21(4):779-784.	375	Fallecidos: n = 160 Sobrevivientes: n = 215	Estudio de cohorte retrospectivo	Estados Unidos	Edad avanzada	No reportados	Dímero D > 1000 g/mL, PCR > 200 mg/L y Linfopenia	No significativos	No reportados
Pascual-Gómez NF, Monge-Lobo I, Graner- Cremades I, Figuerola-Tejerina A, Ramasco-Rueda F, et al. Potenciales biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes COVID-19 en el Servicio de Urgencias. Rev Esp Quimioter. 2020; 33(4):267-273.	163	Fallecidos: n = 130 Sobrevivientes: 33	Estudio observacional retrospectivo	España	Edad > 75 años	No significativos	Leucocitos totales > 11.000 c6l/mm ³ , Glucosa > 126 mg/ dL y Creatinina >1,1 mg/dL	No reportados	No reportados
Zhao Y, Nie HX, Hu K, Wu XJ, Zhang YT, et al. Abnormal immunity of non-survivors with COVID-19: predictors for mortality. Infect Dis Poverty. 2020; 9(1):108.	539	Fallecidos: n = 125 Sobrevivientes: n = 414	Estudio observacional retrospectivo	China	Edad > 70 años	Saturación de oxígeno < 94.5%	Leucocitosis, Neutrofilia, Linfopenia y Menor recuento de plaquetas	Tumor maligno	No reportados

Novelli L, Raimondi F, Ghirardi A, Pellegrini D, Capodanno D, et al. At the peak of COVID-19 age and disease severity but not comorbidities are predictors of mortality: COVID-19 burden in Bergamo, Italy. Panminerva Med. 2021; 63(1):51-61.	508	Fallecidos: n = 171 Sobrevivientes: n = 337	Estudio observacional retrospectivo	Italia	Edad avanzada ≥78 años, Edad 70-77 años, Edad 60-69 años	No significativos	PaO2 / FIO2 < 200 en ingreso	No significativos	No reportados
Li L, Zhang S, He B, Chen X, Wang S, et al. Risk factors and electrocardiogram characteristics for mortality in critical inpatients with COVID-19. Clin Cardiol. 2020; 43(12):1624-1630.	130	Fallecidos: n = 50 Sobrevivientes: n = 63	Estudio observacional retrospectivo	China	Edad > 70 años	No reportados	Recuento inicial de neutrófilos > 6,5 × 10 ⁹ /L, PCR > 100 mg/L y LDH > 300 U/L	No reportados	No reportados
Cortés-Tellés A, López-Romero S, Mancilla-Ceballos R, Ortiz-Farías DL, Núñez-Caamal N, et al. Risk Factors for Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19: An Overview in a Mexican Population. Tuberc Respir Dis. 2020.	200	Fallecidos: n = 77 Sobrevivientes: n = 123	Estudio observacional de cohorte ambispectivo	México	Edad 18-40 años	No significativos	SpO2/FIO2 < 420, Relación de neutrófilos a linfocitos ≥ 9, Albúmina sérica < 3,5 g/dL y LDH ≥ 725 U/L	No significativos	Disnea mMRC ≥3y Puntuación qSOFA ≥2 puntos
Moon SS, Lee K, Park J, Yun S, Lee YS, et al. Clinical Characteristics and Mortality Predictors of COVID-19 Patients Hospitalized at Nationally-Designated Treatment Hospitals. J Korean Med Sci. 2020; 35(36):e328.	352	Fallecidos: n = 24 Sobrevivientes: n = 324	Estudio retrospectivo	Estados Unidos	Edad > 70 años	Temperatura corporal > 37,5 °C	No significativos	Enfermedades malignas y Diabetes	No reportados
Carrillo-Vega MF, Salinas-Escudero G, García-Peña C, Gutiérrez-Robledo LM, Parra-Rodríguez L. Early estimation of the risk factors for hospitalization and mortality by COVID-19 in Mexico. PLoS One. 2020; 15(9):e0238905.	10544	Fallecidos: n = 968 Sobrevivientes: n = 9576	Estudio retrospectivo	México	Edad 50-74 años, Edad > 75 años y Sexo masculino	No reportados	No reportados	Hipertensión, Diabetes y Obesidad	No reportados
Zhou S, Mi S, Luo S, Wang Y, Ren B, Cai L, Wu M. Risk Factors for Mortality in 220 Patients With COVID-19 in Wuhan, China: A Single-Center, Retrospective Study. Ear Nose Throat J. 2021.	220	Fallecidos: n = 52 Sobrevivientes: n = 168	Estudio retrospectivo	China	Edad y Sexo masculino	FR > 24 por minuto	Dímero D > 1 µg/mL, Recuento de plaquetas < 150 × 10 ⁹ /L, NT-proBNP > 222 pg/mL, Troponina cardiaca T > 0.014 ng/mL, ALT > 50 U/L, AST > 40 U/L y Creatinina > 97 µmol/L	Comorbilidad presente	Puntuación SOFA > 2
Li M, Cheng B, Zeng W, Chen S, Tu M, et al. Analysis of the Risk Factors for Mortality in Adult COVID-19 Patients in Wuhan: A Multicenter Study. Front Med (Lausanne). 2020; 7:545.	245	Fallecidos: n = 23 Sobrevivientes: n = 222	Estudio retrospectivo	China	Edad y Sexo masculino	No significativos	Dímero D> 1.000 ng / L, plaquetas <125 × 10 ⁹ / L y Niveles más altos de creatinina sérica	No significativos	No reportados
Islam MZ, Riaz BK, Islam ANMS, Khanam F, Akhter J, et al. Risk factors associated with morbidity and mortality outcomes of COVID-19 patients on the 28th day of the disease course: a retrospective cohort study in Bangladesh. Epidemiol Infect. 2021; 148:e263.	1016	Fallecidos: n = 25 Sobrevivientes: n = 991	Estudio de cohorte retrospectivo	Bangladesh	Edad ≥60 años	No reportados	No reportados	Comorbilidad presente, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Diabetes, Enfermedad coronaria, Hipertensión, Enfermedad renal crónica, Enfermedad hepática crónica y Enfermedades malignas	No reportados
Linli Z, Chen Y, Tian G, Guo S, Fei Y. Identifying and quantifying robust risk factors for mortality in critically ill patients with COVID-19 using quantile regression. Am J Emerg Med. 2021; 45:345-351.	192	Fallecidos: n = 50 Sobrevivientes: n = 142	Estudio retrospectivo	China	Edad	Saturación de Oxígeno < 95%	Recuento de leucocitos elevado, PCR elevada, Glucosa en sangre elevada y AST elevada	No reportados	No reportados
Chen L, Liu S, Tian J, Pan H, Liu Y, et al. Disease progression patterns and risk factors associated with mortality in deceased patients with COVID-19 in Hubei Province, China. Immun Inflamm Dis. 2020; 8(4):584-594.	792	Fallecidos: n = 68 Sobrevivientes: n = 724	Estudio retrospectivo	China	Edad	No significativos	No significativos	≥ a 2 comorbilidades preexistentes	Puntuación SOFA más altas
Luo M, Cao S, Wei L, Zhao X, Gao F, et al. Intubation, mortality, and risk factors in critically ill Covid-19 patients: A pilot study. J Clin Anesth. 2020; 67:110039.	41	Fallecidos: n = 31 Sobrevivientes: n = 10	Estudio piloto	China	No significativo	No reportados	NT-proBNP elevado e INR elevado	No significativos	Puntuación SOFA más altas y Puntuación APACHE II más altas
Atalla E, Zhang R, Shehadeh F, Mylona EK, Tsikala-Vafea M, et al. Clinical Presentation, Course, and Risk Factors Associated with Mortality in a Severe Outbreak of COVID-19 in Rhode Island, USA, April-June 2020. Pathogens. 2020; 10(1):8.	111	Fallecidos: n = 48 Sobrevivientes: n = 63	Estudio retrospectivo	Estados Unidos	No reportados	Perdida de apetito, Letargo, Alteración del estado mental, Diarrea, Fiebre > 38 y Dificultad respiratoria	No reportados	No reportados	No reportados
Chen F, Sun W, Sun S, Li Z, Wang Z, Yu L. Clinical characteristics and risk factors for mortality among inpatients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin Transl Med. 2020; 10(2):e40.	660	Fallecidos: n = 82 Sobrevivientes: n = 578	Estudio de cohorte retrospectivo	China	Edad avanzada	No significativos	PCR > 0,6 mg/dL y LDH > 245 U/L	Antecedentes de infarto cerebral	Puntuación SOFA más altas
Thompson JV, Meghani NJ, Powell BM, Newell I, Craven R, et al. Patient characteristics and predictors of mortality in 470 adults admitted to a district general hospital in England with Covid-19. Epidemiol Infect. 2020; 148:e285.	470	Fallecidos: n = 169 Sobrevivientes: n = 301	Estudio de cohorte retrospectivo observacional	Inglaterra	Edad avanzada	No significativos	PCR ≥ 100 µg/mL y Recuento de plaquetas < 150 × 10 ³ /µl	Hipertensión, Cáncer y Lesión renal aguda	No reportados
Chinnadurai R, Ogedengbe O, Agarwal P, Money-Coomes S, Abdurrahman AZ, et al. Older age and frailty are the chief predictors of mortality in COVID-19 patients admitted to an acute medical unit in a secondary care setting- a cohort study. BMC Geriatr. 2020; 20(1):409.	215	Fallecidos: n = 86 Sobrevivientes: n = 129	Estudio de cohorte observacional	Inglaterra	Edad avanzada y Fragilidad	No reportados	TFG disminuida	Enfermedad cardiovascular y Enfermedad pulmonar	No reportados

Javanian M, Bayani M, Shokri M, Sadeghi-Haddad-Zavareh M, Babazadeh A, et al. Risk factors for mortality of 557 adult patients with COVID 19 in Babol, Northern Iran: a retrospective cohort study. Bratisl Lek Listy. 2021;122(1):34-38.	557	Fallecidos: n = 121 Sobrevivientes: n = 436	Estudio de cohorte retrospectivo	Irán	Edad avanzada	Diarrea y Cefalea	Recuento de linfocitos aumentados	Lesión renal aguda	No reportados
Andrade JA, Muzykovsky K, Truong J. Risk factors for mortality in COVID-19 patients in a community teaching hospital. J Med Virol. 2021; 93(5):3184-3193.	284	Fallecidos: n = 95 Sobrevivientes: n = 189	Estudio de casos y controles retrospectivo	Estados Unidos	Edad > 65 años y Sexo masculino	No significativos	AST > 40 U/L, Bilirrubina total > 1,2 mg/dL y Creatinina > 1.5 mg/dL	Enfermedad coronaria, Diabetes y Falla renal	No reportados
Aksel G, İslam MM, Algin A, Eroğlu SE, Yaşar GB, et al. Early predictors of mortality for moderate to severely ill patients with Covid-19. Am J Emerg Med. 2021; 45:290-296.	168	Fallecidos: n = 53 Sobrevivientes: n = 115	Estudio prospectivo observacional	Turquía	Edad > 50 años	Disnea, Taquipnea y Saturación de oxígeno disminuida	Relación PaO2 / FIO2 disminuida, Creatinina > 1,33 mg/dL, ALT > 40 U/L, Procalcitonina > 0,5 ng/mL y Ácido láctico ≥ 2,0 mmol/L	Enfermedad coronaria, Falla cardíaca congestiva, Enfermedades malignas y Falla renal crónica	No reportados
Mustafić S, Jusufović E, Hukić F, Trnčević E, Divković A, Trnčević A. Early predictors of severity and mortality in COVID-19 hospitalized patients. Med Glas (Zenica). 2021; 18(2).	66	Fallecidos: n = 23 Sobrevivientes: n = 43	Estudio prospectivo	Bosnia y Herzegovina	No significativos	Saturación de oxígeno disminuida	Ferritina elevada	No significativos	No reportados
Albalawi O, Alharbi Y, Bakouri M, Alqhatani A, Alanazi T, Almutairi AZ, et al. Clinical characteristics and predictors of mortality among COVID-19 patients in Saudi Arabia. J Infect Public Health. 2021; 14(8):994-1000.	119	Fallecidos: n = 26 Sobrevivientes: n = 93	Estudio retrospectivo observacional	Arabia Saudita	Edad ≥ 65 años	No reportados	Recuento de glóbulos blancos × 10 ³ / μL disminuidos, Recuento de neutrófilos disminuidos, Creatinina MB disminuida, PCR elevada, Urea disminuida y LDH aumentada	Diabetes	No reportados
Khamis F, Memish Z, Bahrani MA, Dowaiqi SA, Pandak N, et al. Prevalence and predictors of in-hospital mortality of patients hospitalized with COVID-19 infection. J Infect Public Health. 2021; 14(6):759-765.	1002	Fallecidos: n = 257 Sobrevivientes: n = 745	Estudio de cohorte retrospectivo	Omán	Edad ≥ 65 años, Edad 50-64 años y Edad < 50 años	No reportados	Ferritina elevada	Diabetes, Hipertensión, Enfermedad cardíaca, Enfermedad respiratoria, Enfermedad hepática y Sepsis	No reportados
Moradzadeh R, Jamalian SM, Nazari J, Kamali A, Sadeghi B, et al. Age-standardized mortality rate and predictors of mortality among COVID-19 patients in Iran. J Educ Health Promot. 2021;10(1):169.	3050	Fallecidos: n = 208 Sobrevivientes: n = 2500	Estudio transversal	Irán	Edad 45-60 años o Edad > 60 años	Disnea, Dolor trágico y Cefalea	No Reportados	Diabetes	No reportados
Camara S, Dubois J, Haerrel E, Drouaine J, Kaiser J, Ongagna JC, Schieber- Pachart A, Kempf C; Centre Alsace COVID-19 Study Group. Predictors of mortality, ICU hospitalization, and extrapulmonary complications in COVID-19 patients. Infect Dis Now. 2021.	600	Fallecidos: n = 115 Sobrevivientes: n = 485	Estudio de cohorte retrospectivo	Francia	Edad > 75 años y Sexo masculino	Saturación de oxígeno disminuida	Creatinina > 50 μM, PCR > 50 mg/L. Niveles bajos de hemoglobina y Recuento de plaquetas disminuido	No Reportados	No reportados
Bahl A, Van Baalen MN, Ortiz L, Chen NW, Todd C, et al. Early predictors of in-hospital mortality in patients with COVID-19 in a large American cohort. Intern Emerg Med. 2020; 15(8):1485-1499.	1461	Fallecidos: n = 327 Sobrevivientes: n = 1134	Estudio de cohorte	Estados Unidos	Edad 18-50 años, Edad 50-65 años, Edad 65-80 años y Edad ≥ 80 años	Saturación de oxígeno disminuida	Creatinina > 1.33 mg/dL	Cancer, Enfermedad Cardíaca, Diabetes e Hipertension	No reportados
UIHaq Z, Shahzad M, Khattak MI, Fazid S, Ullah N, et al. Clinical Characteristics, Mortality and Associated risk factors in COVID-19 patients reported in ten major hospitals of Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2020;32(Suppl 1)(4):S633-S639.	179	Fallecidos: n = 52 Sobrevivientes: n = 127	Estudio retrospectivo	Pakistán	No significativos	Disnea y Saturación de oxígeno < 90%	No significativos	Múltiples comorbilidades	No reportados
Adham D, Habibzadeh S, Ghobadi H, Jajin SA, Abbasi-Ghahramanloo A, Moradi-Asl E. Epidemiological characteristics and mortality risk factors among COVID-19 patients in Ardabil, Northwest of Iran. BMC Emerg Med. 2021; 21(1):67.	5587	Fallecidos: n = 477 Sobrevivientes: n = 5110	Estudio retrospectivo	Irán	Edad ≥ 50 años	Disnea, Fiebre o escalofríos, Fatiga, Cefalea, Dolor osteomuscular, Rinorrea y Estancia en hospitalización o UCI	No reportados	No reportados	No reportados
Bepouka BI, Mandina M, Makolo JR, Longokolo M, Odio O, et al. Predictors of mortality in COVID-19 patients at Kinshasa University Hospital, Democratic Republic of the Congo, from March to June 2020. Pan Afr Med J. 2020;37:105.	141	Fallecidos: n = 40 Sobrevivientes: n = 101	Estudio de cohorte retrospectivo	Congo	Edad avanzada y Estado civil casado	Disnea	No significativos	Hipertension y Diabetes	No reportados
Cortes-Sanabria L, Mireles-Ramírez MA, Ramírez-Márquez JJ, Martínez-Gutiérrez PE, Ávila-Morán M, et al. Risk factors for mortality of adult patients with COVID-19 hospitalized in an emerging country: a cohort study. BMJ Open. 2021;11(7):e050321.	1010	Fallecidos: n = 386 Sobrevivientes: n = 618	Estudio de cohorte prospectivo	México	Edad	Disnea, Fiebre, Cefalea, Taquipnea y Saturación de oxígeno disminuida	PCR elevada	Enfermedad renal	No reportados
Zhang J, Wang Z, Wang X, Hu Z, Yang C, Lei P. Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patient Based on Clinical Course: A Single Center Retrospective Case- Control Study. Front Immunol. 2021; 12:581469.	208	Fallecidos: n = 26 Sobrevivientes: n = 182	Estudio retrospectivo	China	No significativos	No significativos	PT elevada, Células T disminuidas y C3 disminuido	No significativos	No reportados
Vogels Y, Pouwels S, van Oers J, Ramnarain D. Characteristics and Risk Factors Associated With Mortality in Critically Ill Patients With COVID-19. Cureus. 2021; 13(4):e14442.	114	Fallecidos: n = 31 Sobrevivientes: n = 83	Estudio retrospectivo	Italia	Edad avanzada	No significativos	Creatinina elevada y Lactato aumentado	Enfermedad cardiovascular y Accidente cerebro vascular	Puntuación SOFA más altas y Puntuación APACHE II más altas

Díaz-Vélez C, Urrunaga-Pastor D, Romero-Cerdán A, Peña-Sánchez ER, Fernández Mogollón JL, et al. Risk factors for mortality in hospitalized patients with COVID-19 from three hospitals in Peru: a retrospective cohort study. F1000Res. 2021; 10:224.	493	Fallecidos: n = 297 Sobrevivientes: n = 196	Estudio de cohorte retrospectivo	Perú	Edad > 60 años	Saturación de oxígeno 80-85% o < 85%	INL entre tercil intermedio y alto	≥ a 2 Comorbilidades	No reportados
Gao J, Zhong L, Wu M, Ji J, Liu Z, et al. Risk factors for mortality in critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective case-control study. BMC Infect Dis. 2021; 21(1):602.	325	Fallecidos: n = 55 Sobrevivientes: n = 270	Estudio de cohorte retrospectivo	China	Edad	No significativos	PaO2 / FIO2 < 200, Recuento de linfocitos < 0,8 × 10 ⁹ /L, IL-6 > 120 pg/mL y PCR > 52 mg / L	No significativos	Puntuación SOFA > 3, Puntuación APACHE II > 7
Azarkar G, Osmani F. Clinical characteristics and risk factors for mortality in COVID-19 inpatients in Birjand, Iran: a single-center retrospective study. Eur J Med Res. 2021; 26(1):79.	360	Fallecidos: n = 62 Sobrevivientes: n = 298	Estudio retrospectivo	Irán	Edad > 60 años	Disnea y Saturación de oxígeno disminuida	Recuento de plaquetas < 100 10 ⁹ /L, Albúmina sérica < 35 g/L, Niveles de 25-hidroxivitamina D y Nitrógeno ureico sérico > 8 mmol/L	Hipertension y Diabetes	No reportados
Zhang XB, Hu L, Ming Q, Wei XJ, Zhang ZY, et al. Risk factors for mortality of coronavirus disease-2019 (COVID-19) patients in two centers of Hubei province, China: A retrospective analysis. PLoS One. 2021; 16(1): e0246030.	432	Fallecidos: n = 23 Sobrevivientes: n = 410	Estudio retrospectivo	China	Edad	Disnea	Recuento Linfocitos disminuidos, Hemoglobina disminuida y Plaquetas disminuidas	Hipertension, Diabetes y Enfermedad cardiovascular	No reportados
Merugu GP, Nesheiwat Z, Balla M, Patel M, Fatima R, et al. Predictors of mortality in 217 COVID-19 patients in Northwest Ohio, United States: A retrospective study. J Med Virol. 2021; 93(5):2875-2882	217	Fallecidos: n = 23 Sobrevivientes: n = 194	Estudio retrospectivo	Estados Unidos	Edad > 63 años	No reportados	Plaquetas bajas, INR elevado y AST elevado	Shock séptico y Síndrome de distrés respiratorio agudo	No reportados
Safari M, Faradmal J, Bashirian S, Soltanian AR, Khazaei S, Roshanaei G. Identifying the Risk Factors for Mortality in Patients with Cancer and COVID-19 in Hamadan, the West of Iran. J Gastrointest Cancer. 2021.	66	Fallecidos: n = 25 Sobrevivientes: n = 41	Estudio de cohorte retrospectivo	Irán	No significativos	Nauseas y Hospitalización en UCI	No significativos	No significativos	No reportados
Cattel F, Di Perri G, Ciccone G, Lupia T, Corcione S. Risk Factors for Mortality in COVID-19 Hospitalized Patients in Piedmont, Italy: Results from the Multicenter, Regional, CORACLE Registry. J Clin Med. 2021; 10(9):1951.	1538	Fallecidos: n = 422 Sobrevivientes: n = 1116	Estudio mixto	Italia	Edad y Tabaquismo	Fiebre, Disnea, Mialgias, Tos y Diarrea	Linfocitos disminuidos, LDH aumentada, Dímero D aumentado y PCR elevada	Diabetes, Hipertension, Demencia, Enfermedad Cardiovascular y Enfermedad pulmonar	No reportados
Castro MC, Gurzenda S, Macário EM, França GVA. Characteristics, outcomes and risk factors for mortality of 522 167 patients hospitalised with COVID-19 in Brazil: a retrospective cohort study. BMJ Open. 2021.	522167	Fallecidos: n = 156650 Sobrevivientes: 365 517	Estudio de cohorte retrospectivo	Brasil	Edad ≥ 80 años, Raza negra y Sexo masculino	Admisión en UCI	No reportados	No significativos	No reportados
Padmaprakash KV, Vardhan V, Thareja S, Muthukrishnan J, Raman N, et al. Clinical characteristics and clinical predictors of mortality in hospitalised patients of COVID 19 : An Indian study. Med J Armed Forces India. 2021.	1536	Fallecidos: n = 76 Sobrevivientes: n = 146	Estudio de cohorte retrospectivo	India	Edad > 60 años y Sexo masculino	Alteración del sensorio	No reportados	Diabetes y Malignidad	No reportados
Kokturk N, Babayigit C, Kul S, Duru Cetinkaya P, Atis Nayci S, et al. The predictors of COVID-19 mortality in a nationwide cohort of Turkish patients. Respir Med. 2021; 183:106433.	1500	Fallecidos: n = 67 Sobrevivientes: n = 1433	Estudio de cohorte retrospectivo	Turquía	Edad > 65 años , Sexo masculino y Tabaquismo	No significativos	Albumina disminuida , PCT elevada y Dímero D elevado	Neumonía severa, Disfunción multiorgánica, Malignidad, Sepsis y Enfermedad pulmonar intersticial	No reportados
Baggio JAO, Machado MF, Carmo RFD, Armstrong ADC, Santos ADD, et al. COVID-19 in Brazil: spatial risk, social vulnerability, human development, clinical manifestations and predictors of mortality - a retrospective study with data from 59695 individuals. Epidemiol Infect. 2021; 149:e100.	59695	Fallecidos: n = 1602 Sobrevivientes: n = 58093	Estudio observacional retrospectivo	Brasil	Edad avanzada > 60 años y Sexo masculino	No significativos	No reportados	Enfermedad cardiovascular, Diabetes, Enfermedad respiratoria crónica, Hipertension, Obesidad y Enfermedad renal crónica	No reportados
Pareek M, Singh A, Vadlamani L, Eder M, Pacor J, et al. Relation of Cardiovascular Risk Factors to Mortality and Cardiovascular Events in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (from the Yale COVID-19 Cardiovascular Registry). Am J Cardiol. 2021; 146:99-106.	586	Fallecidos: n = 82 Sobrevivientes: n = 504	Estudio mixto	Estados Unidos	Edad > 65 años y Sexo masculino	Alteracion de la conciencia, Hemoptisis y Disnea	PCR elevada, Albumina disminuida y Troponina T elevada	Arritmia ventricular	No reportados
Ahmad S, Kumar P, Shekhar S, Saha R, Ranjan A, et al. Epidemiological, Clinical, and Laboratory Predictors of In-Hospital Mortality Among COVID-19 Patients Admitted in a Tertiary COVID Dedicated Hospital, Northern India: A Retrospective Observational Study. J Prim Care Community Health. 2021.	1448	Fallecidos: n = 159 Sobrevivientes: n = 1289	Estudio observacional retrospectivo	India	No significativos	Temperatura elevada y Taquipnea	Recuento total de leucocitos más alto y Niveles altos de urea en sangre	Enfermedad renal crónica	No reportados
Mahendra M, Nuchin A, Kumar R, Shreedhar S, Mahesh PA. Predictors of mortality in patients with severe COVID-19 pneumonia - a retrospective study. Adv Respir Med. 2021; 89(2):135-144.	560	Fallecidos: n = 306 Sobrevivientes: n = 254	Estudio retrospectivo	India	Edad > 50 años	Duración de síntomas > 4 días y FR > 23 por minuto	SpO2/FiO2 < 400 y Ferritina sérica > 450 µg/L	Diabetes, Hipertension y Enfermedad renal crónica	No reportados
Zheng T, Liu X, Wei Y, Li X, Zheng B, et al. Laboratory Predictors of COVID-19 Mortality: A Retrospective Analysis from Tongji Hospital in Wuhan. Mediators Inflamm. 2021; 2021:6687412.	1149	Fallecidos: n = 216 Sobrevivientes: n = 933	Estudio de analisis retrospectivo	China	Edad > 60 años y Sexo masculino	No reportados	IL-6 > 150 pg/mL, TNF alfa > 100, Acido urico > 400 mmol/L, Ferritina > 400 ng/mL y Albumina < 35 g/L	No reportados	No reportados

Bhargava A, Sharma M, Akagi E, Szpunar SM, Saravolatz L. Predictors for in-hospital mortality from coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection among adults aged 18-65 years. <i>Infect Control Hosp Epidemiol.</i> 2021; 42(6):772-775.	265	Fallecidos: n = 51 Sobrevivientes: n = 214	Estudio de cohorte retrospectivo	Estados Unidos	Edad > 50 años	No significativos	Trombocitopenia	Hipertensión	CWIC score y Puntuación qSOFA > 0
Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. <i>Lancet.</i> 2020; 395(10229):1054-1062.	191	Fallecidos: n = 54 Sobrevivientes: n = 137	Estudio de cohorte retrospectivo	China	Edad > 60 años	Taquipnea	Dímero D > 1 µg/mL y Ferritina sérica > 300 µg/L	Enfermedad coronaria, Diabetes, e Hipertensión	Puntuación SOFA más altas
Vences M, Pareja-Ramos J, Otero P, Veramendi-Espinoza L, Vega-Villafana M, et al. Factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19: cohorte prospectiva en un hospital de referencia nacional de Perú. <i>Medwave</i> 2021; 21(6):e8231.	813	Fallecidos: n = 377 Sobrevivientes: n = 436	Estudio de cohorte prospectivo	Perú	Edad > 60 años	Disnea y Tos	PCR elevada, LDH > 350, Dímero D > 1 mcg/mL, Ferritina > 750 ng/mL, Linfopenia severa (< 500 cel/ mL), Leucocitosis y Albumina disminuida	No significativos	No reportados
León-Álvarez L, Calderón-Martínez M, Gutiérrez-Rojas A. Análisis de mortalidad y comorbilidad por Covid-19 en Cuba. <i>Rev Cubana Méd.</i> 2021.	5490	Fallecidos: n = 124 Sobrevivientes: n = 5366	Estudio de análisis retrospectivo	Cuba	Edad > 60 años	No reportados	No reportados	Enfermedad renal crónica, Cardiopatía isquémica, Insuficiencia cardíaca, Hipertensión, Diabetes, Enfermedad pulmonar obstructiva, Obesidad y Cáncer	No reportados
Rodríguez-Zúñiga M, Quintana-Aquehua A, Díaz-Lajo V, Charaja-Coata K, Becerra-Bonilla W et al. Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes adultos con neumonía por SARS-CoV-2 en un hospital público de Lima, Perú. <i>Acta Méd Peru.</i> 2020.	122	Fallecidos: n = 45 Sobrevivientes: n = 77	Estudio de cohorte retrospectivo	Perú	Edad	No significativos	Pao2/FiO2 disminuida	Hipertensión	No reportados
Valenzuela-Casquino K, Espinoza-Venero A, Quispe-Galvez A. Mortalidad y factores pronósticos en pacientes hospitalizados por COVID-19 en la Unidad de Cuidados Intermedios de un hospital público de Lima, Perú. <i>Horiz Méd.</i> 2021.	71	Fallecidos: n = 51 Sobrevivientes: n = 20	Estudio observacional de cohorte retrospectivo	Perú	Edad > 60 años	Saturación de oxígeno < 80%	No reportados	No reportados	No reportados
Albarrán-Sánchez A, González-Ríos R, Alberti-Minutti P, Noyola-García M, Contreras-García C, et al. Asociación de los índices neutrófilo/linfocito y linfocito/proteína C reactiva con mortalidad por COVID-19. <i>Gac Méd Mex.</i> 2021.	242	Fallecidos: n = 82 Sobrevivientes: n = 160	Estudio transversal analítico	México	Edad > 65 años	No reportados	Leucocitos > 12.000 células/mL, Dímero D > 1 mcg/mL, Creatinina > 1.2 mg/dL, Albumina < 3.5 gr/dL, LDH > 300 U/L, PCR > 21, Procalcitonina > 1.2, INL > 12 y ILR < 0.03	Diabetes, Hipertensión y Cardiopatía	No reportados
Murrugarra-Suarez S, Lora-Loza M, Cabrejo-Paredes J, Mucha-Hospinal L, Fernandez-Cosavalente H. Factors associated with mortality in Covid-19 patients in a Hospital in northern Peru. <i>Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almazor Aguinaga Asenjo.</i> 2020; 13(4): 378-385.	208	Fallecidos: n = 96 Sobrevivientes: n = 112	Estudio descriptivo de relación causal y carácter explicativo	Perú	Edad > 65 años	No reportados	No reportados	Diabetes, Hipertensión y Obesidad	No reportados
Navarrete-Mejía P, Lizaraso-Soto F, Velasco-Guerrero J, Loro-Chero L. Diabetes mellitus and arterial hypertension as a risk factor of mortality in patients with Covid-19. <i>Rev Cuerpo Méd. HNAAA.</i> 2020. 13(4),	1947	Fallecidos: n = 653 Sobrevivientes: n = 1294	Estudio de cohorte prospectivo	Perú	Edad 60 - 79 años y Sexo masculino	Taquicardia, Taquipnea, Fiebre y Saturación de oxígeno disminuida	No reportados	Diabetes e Hipertensión	No reportados
Lino K, Guimarães GMC, Alves LS, Oliveira AC, Faustino R, et al. Serum ferritin at admission in hospitalized COVID-19 patients as a predictor of mortality. <i>Braz J Infect Dis.</i> 2021; 25(2):101569.	97	Fallecidos: n = 44 Sobrevivientes: n = 53	Estudio retrospectivo	Estados Unidos	Edad > 60 años	No reportados	Ferritina ≥ 1873 ng/mL	No reportados	No reportados

2.2. Predictores clínicos de mortalidad por COVID-19

La importancia de las variables clínicas trasciende a lo largo de la medicina y mucho más a la hora de hablar respecto a la historia natural de la enfermedad. No solo útil frente a las características de una enfermedad sino que, en el caso de infecciones como COVID-19, encamina al profesional de la salud hacia un diagnóstico y un bienestar del paciente. En este caso, esclarece los predictores de mortalidad que hoy en día deben tenerse en cuenta a la hora de evaluar al paciente con SARS-CoV 2.

En cuanto al número total de artículos asociados a factores clínicos relacionados a mortalidad, vemos que 40 artículos, es decir, el 58,8% de los estudios revisados contaban con una fuerte relación de los factores clínicos asociados a mortalidad por COVID-19, en donde se determinó que las variables con mayor predisposición a muerte fueron disnea, baja saturación de oxígeno y alteración del estado de conciencia, cada una con 45%, 42.5% y 10%, respectivamente. Dicho esto, se determina a continuación las variables clínicas asociadas a predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19.

2.2.1. Disnea

El consenso de la American Thoracic Society define la disnea como un término utilizado para caracterizar una experiencia subjetiva de malestar respiratorio que se compone de sensaciones cualitativamente distintas que varían en intensidad (54). En cuanto a su papel en COVID-19, este parámetro es uno de los que mayor aproximación nos genera a la hora de diagnosticar un paciente infectado, no debido a su frecuencia en pacientes cuya enfermedad es leve, sino para aquellos que se clasifican como enfermedad moderada y grave por COVID-19.

Dicho esto, vemos como Adham et al. (55) reportaron qué síntomas como la tos y disnea fueron los más comunes en pacientes hospitalizados. Asimismo, encontraron que los síntomas como la fiebre o escalofríos, dificultad para respirar, fatiga, dolor de cabeza, secreción nasal, dolor músculo esquelético, la hospitalización (OR = 5,66) y la hospitalización en UCI (OR = 5,12) fueron factores independientemente asociados

con mortalidad al ajustarse con otras variables. No obstante, entre estos síntomas, la dificultad respiratoria tuvo el efecto más fuerte sobre la mortalidad.

Con respecto a Bepouka BI et al (44), nuevamente vemos una asociación a mortalidad pero esta vez, en lugar de referirnos a factores sociodemográficos, encontramos que presentan una fuerte asociación con aspectos clínicos tales como la disnea. Con un total de 141 pacientes incluidos en el estudio, el 50% de estos ingresaron por enfermedad moderada y severa por COVID-19. Dicho esto, se encontró que dentro de los 41 fallecidos, el 87% padecía de disnea y distrés respiratorio ($p < 0.001$).

Por otro lado, en un estudio de cohorte retrospectivo en China por Zhang J et al. (39), el 61.7% de los pacientes ingresaron con diagnóstico severo y crítico por COVID-19, de los cuales la tasa de mortalidad fue del 3.7%. Al comparar las poblaciones de pacientes muertos y supervivientes, los únicos dos síntomas que mostraron diferencias significativas fueron disnea ($p = 0,019$) e inconsciencia ($p < 0,001$), por lo que se evidencia a ambos como predictores de mortalidad ante COVID-19.

Incluso en el estudio de Moradzadeh et al. (40) se encontró que la disnea hacía parte de los principales factores clínicos asociados a mortalidad. Para determinar los factores relacionados con la muerte por COVID-19 en el análisis univariado, se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre tener disnea ($p < 0,001$), cefalea ($p = 0,003$) y tener dolor torácico al ingreso ($p = 0,019$).

2.2.2. Saturación de oxígeno

Con respecto a la saturación de oxígeno, se evidenció su influencia en mortalidad por lo que, de las revisiones atribuibles a predictores clínicos, el 42.5% de las revisiones señalaban su correlación a muertes por covid en adultos hospitalizados.

De esta manera, UIHaq et al. (56) señalaron en su análisis que la saturación de oxígeno $< 90\%$ (OR 9,6; IC 95% 3,1; 9,1; valor $p < 0,001$) tenía un riesgo significativamente mayor de muerte por COVID-19, mientras que para Díaz-Vélez et

al. (57) fueron significativos valores entre 85-80% (HR = 2.52; 95% CI: 1.58-4.02), o menos del 80% (HR = 4.59; 95% CI: 3.01-7.00). Asimismo, artículos como el de Linli Z et al. (58) y Castro MC et al. (52) encontraron relevancia con respecto a la disminución de la saturación de oxígeno < 95% asociado a muerte ($p < 0.001$ en ambos), mientras que Mikami et al. (59) determinó una asociación a mortalidad en pacientes con saturación de oxígeno < 92% ($p < 0.001$).

Por último, vemos que el parámetro de saturación de oxígeno disminuida se encuentra correlacionada a la mortalidad por COVID-19 en demás estudios revisados, más no concluyen ni mencionan por debajo de qué porcentaje se evidencia dicho patrón de mortalidad. Estos son los casos de autores como Mustafic S et al. ($p 0.04$) (60), Cortes-Sanabria et al. ($p 0.009$) (61), Azarkar G et al. ($p < 0.001$) (62), entre otros.

2.2.3. Alteración del estado de conciencia

En la alteración del estado de conciencia, vimos que este factor se presenta en 4 artículos de los 40 que involucran aspectos clínicos. No obstante, al percibir la alteración del estado de conciencia como un criterio de severidad, no sólo en pacientes con COVID-19 sino también en las cualquier clase de patología, decidimos incluir esta variable como predictor de mortalidad asociado a SARS-CoV 2.

Dicho esto, Zhang J. et al. mencionan, además de la disnea, a la inconsciencia ($p < 0,001$), como los únicos 2 predictores de mortalidad por COVID-19 (39). Por otro lado, en un estudio de cohorte retrospectivo de 1536 participantes, Padmaprakash KV. et al. observaron que los pacientes fallecidos tenían una prevalencia significativamente mayor de alteración del sensorio (14,5% versus 0,1%) ($p 0,024$) al ingreso en comparación con los que sobrevivieron (63). Además, Pareek M. et al. encontró que los no sobrevivientes presentaban con mayor frecuencia alteración del estado mental ($p 0,04$), hemoptisis ($p 0,04$) y disnea ($p < 0,001$) (53).

Por último, vemos cómo en algunos estudios logran encontrarse más de un solo predictor clínico, por lo que, en estos casos, existe un mayor porcentaje de

predisposición a muerte por covid. De hecho, Atalla et al. (64) encontraron que el curso de la enfermedad iniciaba con una pérdida de apetito y letargo en los pacientes que fallecieron, y que adicionalmente hubo mayor incidencia de fiebre superior a 38 ° C, estado mental alterado, diarrea y dificultad respiratoria. Asimismo, se evidenció mayor mortalidad en aquellos pacientes con hipoxemia severa ($SpO_2 < 75\%$) en comparación con aquellos sobrevivientes, además de un mayor requerimiento de oxígeno en aquellos fallecidos (66% vs 27%, $p < 0,001$), por lo que se evidencian los 3 predictores clínicos de mortalidad.

En cuanto a demás parámetros clínicos no mencionados previamente, Mikami et al. establecieron que la presión arterial sistólica < 90 mmHg (HR 1,38, IC 1,06-1,80) se asociaba a mortalidad (59), mientras que Chinnadurai R. et al. evidenciaron que la influencia de la edad y la fragilidad sobre la mortalidad existía. Los puntajes de fragilidad indicaron que solo el 16% de aquellos con un puntaje de < 5 murieron, mientras que la mortalidad en aquellos con puntajes de fragilidad de 5, 6, 7/8 combinados y 9 fue 42, 67, 62 y 100%, respectivamente ($p < 0,001$) (65).

Como conclusión, se considera que la evidencia encontrada respecto a dichos predictores es fuerte en cuanto a disnea, saturación de oxígeno baja, alteración del estado de conciencia y mortalidad por covid. No obstante, vemos mayor predominio en la disnea como criterio tanto de severidad como de mortalidad, con un 45% de asociación dentro de los 40 artículos reportados con predictores clínicos de mortalidad.

2.3. Parámetros de laboratorio asociados a muerte por COVID-19

La utilidad del laboratorio en la clínica es fundamental en el diagnóstico de una amplia cantidad de patologías, para ver los cambios en la salud del paciente, y así mismo para establecer un tratamiento específico que demuestre la mejoría del paciente al igual que el seguimiento del mismo o inclusive diagnósticos diferenciales, entre otras funciones. Así pues, se refleja el verdadero estado basal del paciente y como el virus está afectando a nivel orgánico, prediciendo el estado de gravedad que puede llevar el paciente a su muerte (66).

En cuanto a su relación con mortalidad por COVID-19, de los 68 artículos recopilados (Tabla 1), se evidenció la correlación entre mortalidad y parámetros de laboratorio en 47 de estos, con un total del 69.1% de asociación a muerte, resaltando los más acertados como predictores de mortalidad. De esta manera, encontramos que en los 47 artículos, 40 (85%) se asoció a alteraciones en las alguna o varias de las tres líneas celulares, 16 (34%) tienen PCR elevada, 14 (29.8%) tienen creatinina elevada, 11 (23.4%) son aumento de la LDH, 11 (23.4%) tienen elevación del dímero D y 7 (14.9%) tienen elevación de la ferritina.

2.3.1 Hemograma

Como bien se ha dicho, la detección de resultados anormales en el hemograma en pacientes con COVID-19 se ha visto como uno de los hallazgos más frecuentes a la hora de hacer énfasis a los estudios revisados asociados a mortalidad, por lo que los parámetros del hemograma pueden ser vitales para predecir el pronóstico de dichos pacientes. En el caso de las variables registradas en los estudios de laboratorio de hemograma, se exponen los diversos resultados como posibles predictores asociados a la mortalidad por COVID-19.

En el estudio observacional retrospectivo por Li L et al., encontraron que la curva de supervivencia de los que tenían un recuento inicial de neutrófilos $> 6,5 \times 10^9 / L$ fue menor que la de los pacientes con un recuento inicial de neutrófilos $< 6,5 \times 10^9 / L$ ($p < 0,001$)(67). Así mismo, vemos como dicha neutrofilia también se asocia a demás alteraciones en la serie blanca y plaquetas, como sucede con Zhao Y. et al (68), en donde, en comparación con los supervivientes, los no supervivientes tenían un recuento de glóbulos blancos más alto (7,85 frente a $5,07 \times 10^9 / L$) ($p < 0,001$), un recuento de neutrófilos más elevado (6,41 frente a $3,08 \times 10^9 / L$) ($p < 0001$), un recuento de linfocitos más pequeño (0,69 frente a $1,20 \times 10^9 / L$) ($p < 0,001$) y menor recuento de plaquetas (172 frente a $211 \times 10^9 / L$) ($p < 0,001$).

En el estudio de Bhargava A. et al, sugieren el tener trombocitopenia (OR 3,5, IC 95% 1,5-8,0, p 0,003) en pacientes críticos como indicador de disfunción orgánica grave. Así pues, se añade que, del total de artículos utilizados, el 15,5% contaron con esta variable similar como predictora de mortalidad (69), mientras que Gao et al, establecieron como uno de sus predictores de mortalidad, nuevamente, el recuento de linfocitos $< 0,8 \times 10^3/L$ (HR 0,373, IC 95% 0,148-0,944, p 0,037). Además, plantearon que los linfocitos son directamente infectados y destruidos por la infección del SARS-CoV 2, por lo que obtuvieron como resultado en los no sobrevivientes un recuento de linfocitos mucho más bajo que los sobrevivientes (70), siendo un 37,2% la cantidad de fallecidos con linfocitos disminuidos presentes, es decir, que el 29,3% de los artículos presentes en el estudio, mostraron la variable linfocitos disminuidos como predictor de mortalidad.

Por último, vemos alteración de las tres líneas celulares en Zhang XB. et al, los cuales encontraron, en comparación con los resultados en el grupo de sobrevivientes, recuento de linfocitos ($p < 0,0001$), linfocitos T CD4 + y linfocitos T CD8 + ($p < 0,0001$), disminución de la hemoglobina ($p 0.001$) y recuento de plaquetas disminuidas ($p 0,01$) en el grupo de los fallecidos (71).

2.3.2. Proteína C reactiva (PCR)

En cuanto a los diferentes reactantes de fase aguda, la proteína C reactiva (PCR) es una de las principales a la hora de determinar signos de inflamación sistémica. De hecho, es de los principales reactantes de fase aguda a tener en consideración a la hora de abordar un paciente por COVID-19. Así pues y considerando la fisiopatología del SARS-CoV 2, este será un parámetro fundamental en asociación al pronóstico del COVID.

En el análisis de los estudios se logró determinar un aumento significativo en la proteína C reactiva; así mismo en el estudio de Zhang J. et al. (39), realizado en la provincia de Wuhan, China, comprobaron la asociación entre la muerte y la proteína C

reactiva elevada (OR = 4,693, IC = 3,099-7,107, $p < 0,0001$) en la infección por SARS-CoV 2, en donde el 100 de las personas fallecidas presentaron la elevación del mismo.

Por otro lado, distintos artículos revisados se basan en diferentes cantidades para clasificar a la PCR como un predictor de mortalidad. Dicho esto, Chen F. et al. evidencian, de acuerdo a su análisis de regresión logística multivariable, que niveles de proteína C reactiva $> 0,6$ mg/dL ($p < 0,0001$) y niveles de lactato deshidrogenasa > 245 U/L ($p < 0,0001$) al ingreso aumentaron significativamente las probabilidades de muerte intrahospitalaria (72), mientras que para Thompson JV. et al, uno de los factores de riesgo independientes de muerte fue la proteína C reactiva ≥ 100 μ g / ml (OR 1,68; IC del 95%: 1,05-2,68) (73).

De igual manera, Chilimuri et al. (74), en su estudio realizado en Nueva York, encontraron que el 100% de los pacientes fallecidos presentaron un valor de proteína C reactiva mayor a 200 mg/L (OR 2,43, 95% IC, 1,36-4,34, $p 0,0028$), demostrando así, que el 27,9% de los artículos seleccionados presentaron un valor alterado elevado de la proteína C reactiva la cual fue significativamente asociada como predictor de mortalidad para la COVID-19 ($p < 0,05$).

2.3.3. Creatinina

La creatinina es un compuesto orgánico resultado de los procesos de producción de energía de los músculos. Normalmente los riñones sanos son capaces de filtrar la creatinina de la sangre, saliendo del cuerpo como desecho en la orina, es decir, la medición de éste en sangre u orina ayuda a determinar el funcionamiento renal. Un resultado de creatinina elevada puede indicar enfermedad renal, entre otras patologías renales, por lo que normalmente se espera niveles de creatinina inferiores a 1,1 mg/dL (75).

Con respecto al COVID-19, el parámetro creatinina como predictor de mortalidad específicamente aumentada estuvo presente en el 20,6% del total de artículos revisados, incluyendo en el de Pascual-Gómez et al. en el que se demostró la

asociación de la variable creatinina como factor de riesgo temprano de mortalidad donde se destaca el valor de creatinina mayor a 1,1 mg/dL ($p < 0,001$). No obstante, a pesar de tener este valor elevado en la totalidad de los artículos estudiados con la variable presente como riesgo de mortalidad, este valor varía entre 1,1 y 1,5 mg/dL (76). De hecho, Andrade JA. et al. también encontraron correlación con este rango, considerando que uno de los hallazgos pertinentes a los parámetros basales de laboratorio e inflamatorios fue que los no sobrevivientes tenían creatinina $> 1,5$ mg/dL ($p < 0,001$) (50), mientras que para Albarran-Sanchez A. et al, la creatinina $\geq 1,2$ mg/dL ($p < 0,001$) fue el rango elegido como uno de los principales factores de riesgo en los pacientes que fallecieron en el análisis univariado (77).

Por último, en un estudio de cohorte de 1461 participantes, Bahl et al. encontraron que de los 327 fallecidos, 195 pacientes, es decir, el 59,6% de los fallecidos presentaron niveles de creatinina $> 1,33$ mg/dL (HR 1,41, 95% IC 1,08-1,85) ($p < 0,001$) (78).

2.3.4. Lactato deshidrogenasa (LDH)

El lactato deshidrogenasa ó deshidrogenasa del ácido láctico, es una proteína también conocida como enzima que ayuda a la producción de energía en el cuerpo y se encuentra en la mayoría de tejidos del cuerpo. Cuando se produce daño en los tejidos, inflamación, infección, entre otros procesos (79) es liberada al torrente sanguíneo, lo que al momento de cuantificar nos está indicando la cantidad de lesión que se podría llegar a tener en el organismo (80).

En cuanto al parámetro registrado de lactato deshidrogenasa se reportó un aumento significativo como predictor de mortalidad por la COVID-19 ($p < 0,05$), tanto así, que el 19,12% de los 68 estudios registrados reportó aumento del mismo. Destacando así este parámetro como predictor de mortalidad en comparación a los que no lo presentaron.

Sin embargo, en cada estudio se registró el predictor como univariable, y en el 100% de los casos expuestos hubo algún otra alteración en los parámetros de laboratorio, como lo expone el artículo de Albalawi et al. publicado en 2021 en Arabia Saudi, en dónde encontramos que el 21,8% fallecieron con los niveles de lactato deshidrogenasa elevados (OR = 1,00, 95% IC 1,00-1,01, p 0,020) (81), mientras que en el estudio realizado por Chen F. et al. en la ciudad de Wuhan, China, el 60,8% de las personas fallecidas presentaron elevación en la LDH > 245 U/L (p < 0,0001) (72).

De hecho, Zheng T et al. encontraron asociación entre el LDH y muerte por covid a niveles de LDH más elevados. De esta manera, vemos como de los 216 fallecidos, 123 personas, es decir el 60%, presentaron niveles de LDH > 450 U/L, por lo que se podría decir que existe una significancia estadística (p < 0,05) entre LDH elevada y mortalidad por COVID-19 (82).

2.3.5. Dímero D

El dímero D en la cascada de coagulación es el producto final de la degradación de fibrina, una proteína presente en sangre lo cual nos sirve como marcador serológico de la activación de la coagulación (83).

Con respecto a los resultados de Alharthy A. et al. , nos muestra que la elevación del dímero D (OR: 2,54, IC 95% 1,57-3,12, p 0,001) específicamente con un rango entre 2.0 mcg/mL y 4.4 mcg/mL, se asoció a mal pronóstico en pacientes críticamente enfermos y, acompañado de lactato elevado, a un mal pronóstico en cuanto a ventilación mecánica (84). No obstante, en el estudio de Chilimuri S. et al. en la ciudad de Nueva York del año 2020, se concluyó como predictor de mortalidad los niveles altos de dímero D es decir, > 1000 g/mL, (OR 3,16, IC 95% 1,75-5,73, p < 0,0001) al ingreso de los pacientes. Además, el anterior marcador representó una alteración en la cascada de coagulación incluyendo una enfermedad microembólica severa (74).

Por otro lado, en el estudio de Zhou S. et al. lograron precisar en los pacientes fallecidos el dímero D (p < 0,001) como factor de riesgo de mortalidad, por lo que un

dímero D > 1 µg/mL es indicativo según este estudio como un factor de muerte. Asimismo, Albarran-Sanchez et al. también encontraron niveles de dímero D como uno de los principales factores de riesgo en los pacientes que fallecieron en el análisis univariado al dímero D ≥ 1,0 µg/mL (p 0,004) (77).

2.3.6. Ferritina

Otro parámetro de laboratorio importante es la ferritina, la cual es una proteína que almacena hierro en las células, lo cual es necesario para la producción de glóbulos rojos, ya que estos transportan el oxígeno de los pulmones al resto del organismo. Entre otras de sus principales funciones; por lo cual el exceso o insuficiencia de hierro pueden ocasionar problemas graves de salud (86).

Los niveles de ferritina elevados principalmente se deben a causas de inflamación aguda o crónica, enfermedades hepáticas, insuficiencia renal, entre otras cosas, mientras que un nivel por debajo de lo normal indica que las reservas de hierro están bajas en el organismo, lo que denota un posible estado anémico por déficit de hierro. La prueba de ferritina en sangre se usa para cuantificar los niveles de hierro (87).

Con respecto a los estudios revisados, Mustafic et al. demostraron que la ferritina (IC 95% 0,5288-0,8221, p 0,03249) estuvo elevada en el control de los pacientes críticamente enfermos, siendo está individualmente asociada con mayor riesgo de progresiva crítica de la enfermedad y junto con la caída de la saturación de oxígeno (IC 95% 0,5498-0,8179, p 0,01168), se asociaron con mayor riesgo de mortalidad (60). No obstante, en el estudio realizado en Muscat, Omán, por Khamis et al. , dentro de los parámetros de laboratorio evaluados, la ferritina (OR 1,00, IC 95% 1,00-1,00, p 0,006) elevada fue el único valor alterado asociado a riesgo de mortalidad por la COVID-19 (88).

Asimismo, en el estudio de Mahendra et al. se tuvo un resultado similar respecto a la elevación de la ferritina > 450 µg/L (p 0,0001) y su asociación independientemente con el riesgo de mortalidad (89), mientras que para Zheng T et al. (82) y Zhou F. et al.

(48) la elevación de los niveles fueron de Ferritina > 400 ng/mL ($p < 0,0001$) y > 300 $\mu\text{g/L}$ ($p 0.0008$), respectivamente.

Por otro lado, el estudio propuesto por Vences et al. demostraron que, del total de pacientes presentados en su estudio, el 83% presentaron elevación de ferritina > 750 ng/mL (RR 1.24, IC 95% 1.05-1.48, $p 0,010$), y de estos el 41% fallecieron, siendo así la asociación entre la ferritina y mortalidad por la COVID-19 en el artículo (46). Por último, encontramos en el estudio retrospectivo de Lino K. et al. que la edad ≥ 60 años tuvo un odds ratio (OR) de 10,5 (IC del 95% = 1,8-59,5; $p 0,008$) y la ferritina $\geq 1873,0$ ng/ml tuvo un OR de 6,0 (IC del 95% = 1,4-26,2; $p 0,016$), ambos asociados de forma independiente con la mortalidad según el análisis de regresión logística (90).

Para finalizar esta sección, podemos darnos cuenta cómo los distintos parámetros de laboratorio mencionados se encuentran estadísticamente correlacionados ($p < 0,05$) a la mortalidad por el SARS-CoV 2. Dentro de las alteraciones a nivel hematológico se logra evidenciar, no solo la alteración de una línea celular, sino la probabilidad de hallar más de una serie celular alterada. De hecho, se pudo evidenciar alteración en las tres líneas celulares, en donde el 52,5% involucraron a la serie blanca.

Por otro lado, la proteína C reactiva también fue uno de los criterios asociados a mortalidad que con mayor frecuencia se mencionó en la totalidad de los artículos, por lo que se podría asociar la alteración de este reactante de fase aguda, no solo con la cascada de citocinas generada por la fisiopatología del covid que promueve un ambiente proinflamatorio, sino también a mayor mortalidad entre los adultos hospitalizados por este virus. En el caso de la creatinina, no solo encontramos que está se asociaba a mortalidad por covid sino también que demás parámetros renales tenían cierta asociación a esto, como se ve en Mikami T. et al. quienes encontraron correlación entre una TFG < 60 mL/min /1,73 m² ($p < 0,001$) y predisposición a muerte por covid (59). De hecho, esta podría ser también una razón por la cual comorbilidades como la enfermedad renal se encuentra igualmente asociada a mortalidad por covid, no obstante, esto se mencionara más adelante.

En cuanto a la LDH, dímero D y ferritina, encontramos igualmente la fuerte asociación existente entre estos aspectos y mortalidad. Vimos como el LDH tiene que ver con el proceso inflamatorio e infeccioso evidenciado por covid, por lo que encontramos que, dentro de los 47 artículos relacionados a predictores de laboratorio, 11 (23,4%) son los artículos relacionados a una LDH elevada. Por otra parte, dentro del total de estudios revisados, el 17,6% presentaron como predictor de mortalidad al dímero D elevado, mientras que para la ferritina sólo el 11,76% del total de artículos presentados reportó niveles de ferritina elevados.

Otros parámetros importantes a destacar, no mencionados anteriormente, fueron la relación PaO₂/FiO₂, la cual fue significativamente menor en los pacientes fallecidos que en los supervivientes, lo que identificó una insuficiencia respiratoria más grave al inicio del estudio ($p < 0,001$) de Bellan et al. (91). De igual manera, Novelli et al. (92) mostraron que los niveles significativos de PaO₂/FiO₂ se encontrarían < 200 en presentación (3,50 [1,70-7,20], $p < 0,001$) en aquellos pacientes fallecidos, mientras que para Zheng T, et al, uno de los parámetros que también se relaciono con mortalidad por COVID-19 fue la elevación de las transaminasas, en donde en el análisis univariado, los pacientes que murieron por COVID-19 tenían marcadores de hiperinflamación más altos que los pacientes que sobrevivieron, destacándose aspartato aminotransferasa (AST) (OR: 5,08, 95% IC: 3,67-7,05; $p < 0,0001$) y alanina aminotransferasa (ALT, OR: 1,52, IC del 95%: 1,07-2,14; $p < 0,018$) (82).

2.4. Comorbilidades: Predictores de mortalidad por COVID-19

Se sabe que el riesgo de padecer enfermedad grave por COVID-19 se ha visto asociado a pacientes con comorbilidades, por lo que reconocer a los individuos con mayor riesgo es vital a la hora de clasificar la gravedad del paciente hospitalizado por COVID-19. Eso gracias en gran parte a que las comorbilidades se constituyen como un fenómeno clínico que con frecuencia alteran el estado metabólico e inmune basal de los órganos que se ven afectados por la patología. Es así, como durante nuestra

revisión de artículos, se evidenciaron 47 artículos asociados a comorbilidades presentes (Tabla 1), por lo que el 69,1% de los estudios mostraron su relevancia. Así pues, encontramos de las 47 revisiones 31 (66%) relacionadas a enfermedades cardiovasculares, 26 (55,3%) relacionadas a diabetes u obesidad, 18 (38,3%) relacionados a nefropatías y 13 (17,7%) relacionadas a malignidad.

2.4.1 Diabetes mellitus u obesidad

La obesidad y la diabetes son cada día más problemáticas de salud en todo el mundo, y se han considerado factores de riesgo críticos para diversas infecciones, complicaciones post infecciones y mortalidad por infecciones graves. Se ha demostrado que tanto la obesidad como la diabetes tienen efectos nocivos sobre la inmunidad del huésped, que principalmente aumentan el riesgo de susceptibilidad infecciosa y gravedad. La diabetes generalmente empeora el pronóstico de la infección, y estos pacientes muestran una mayor morbi-mortalidad por sepsis en comparación con la población general. Se ha demostrado que la obesidad afecta la función pulmonar de múltiples formas, relacionadas con mecanismos mecánicos y aspecto inflamatorio, lo que hace que los obesos sean más propensos a sufrir síntomas respiratorios y progresar a insuficiencia respiratoria (93).

En cuanto a su relación con los estudios revisados, vemos que el estudio retrospectivo realizado al suroeste de Corea por Moon SS. et al. en dónde se tuvo la participación de 352 personas de las cuales el 7,4% de las personas falleció, y se observó como variable de factor de riesgo en mortalidad la diabetes mellitus (p 0,038) en los 57 individuos que la presentaron (94). También, la revisión de Andrade JA. et al. en un hospital comunitario de la ciudad de Nueva York reportó la incidencia de personas diabéticas (p 0,003) estudiadas con la infección por SARS-CoV 2, y se encontró que, de las 284 personas participantes del estudio, el 43,8% presentaron diabetes y así mismo, el 52,6% de ese porcentaje falleció (50).

Por otra parte, Murrugarra-Suarez S, et al. mostraron que del total de pacientes COVID-19 atendidos entre marzo a julio del 2020 en un Hospital del norte de Perú, un

46,2% fallecieron, de los cuales un 10,1% presentaron Diabetes Mellitus II y obesidad. De esta manera, los resultados de la prueba de chi-cuadrado de independencia evidenciaron que tanto los factores de riesgo, principalmente la hipertensión arterial, obesidad y diabetes mellitus II, presentes en un 74,50 % y el estado de salud fueron uno de los factores de riesgo que se relacionaron significativamente ($p \leq 0,05$) con la mortalidad COVID-19 (95). Asimismo, Parra-Bracamonte GM, et al. señalaron 2 de las comorbilidades más frecuentes de los pacientes COVID-19 positivos fueron obesidad ($p < 0,0001$) y diabetes ($p < 0,0001$), con 19,20% y 16,2%, respectivamente. Las muertes asociadas con estas comorbilidades fueron 24,8% y 37,3%, respectivamente. Las tasas de letalidad para estas comorbilidades fueron 24,8%, 15,0% y 26,6%, respectivamente (43).

Por último, vemos qué la diabetes mellitus se acompaña en 5 ocasiones en nuestros artículos revisados, más sin embargo está suele en su mayoría presentarse sin necesidad de estar acompañada por obesidad. Estos son los casos de artículos como Albalawi O et al. (81), Moradzadeh R et al. (40), Azarkar G et al. (62), entre otras. No obstante, vemos qué la obesidad tan solo se encuentra aislada de la diabetes en un único artículo y este es el de Bellan M et al., en donde encontraron en el análisis multivariable que la edad avanzada, el tabaquismo, la obesidad y la presencia concomitante de cáncer activo resultaron predictores independientes de mortalidad (91).

2.4.2. Enfermedad cardiovascular

Existe una asociación entre patología cardiovascular y mala evolución de la infección por SARS-CoV-2. De hecho, estudios publicados en diferentes países muestran que la hipertensión, la diabetes, la enfermedad cerebrovascular y la cardiopatía isquémica son marcadamente más frecuentes en los pacientes que requieren cuidados críticos o fallecen por COVID-19. Un posible nexo causal sería el daño y la disfunción miocárdica producidos por el SARS-CoV-2, evidenciado en los frecuentes hallazgos de elevación de la troponina y anormalidades electrocardiográficas (96).

Así es como en Soares MCR et al. resaltan en su cohorte retrospectiva que las enfermedades cardiovasculares (23,7%) ($p < 0,001$) fueron una de las dos enfermedades crónicas más frecuentes entre los 10.713 pacientes incluidos, siendo diabetes mellitus la otra, con un 10.3% (97). Vogels Y et al. también clasificó a la enfermedad cardiovascular como un predictor de mortalidad asociado a COVID-19, especialmente tras evidenciar que hubo una tasa significativamente más alta de daño miocárdico entre los no sobrevivientes (83,9% vs 40,8%, $p < 0,001$) (98).

Similarmente, en la revisión Aksel G et al., los pacientes se dividieron en dos grupos según el resultado de mortalidad. En el análisis univariado, se encontró que parámetros como la enfermedad arterial coronaria ($p < 0,018$), e insuficiencia cardíaca congestiva ($p < 0,012$) se asociaron estadísticamente con la mortalidad, por lo que vemos que la mortalidad se podría asociar a varias enfermedades cardiovasculares (99).

Con respecto a la hipertensión arterial, Parra-Bracamonte GM et al. señalan que la comorbilidad más frecuente de los pacientes COVID-19 positivos fue hipertensión, con 20,0% ($p < 0,0001$). Las muertes asociadas con esta comorbilidad fue 42,8%, mientras que la tasa de letalidad fue 24,8% (43). Además, en el estudio de cohorte retrospectivo de 122 participantes, Rodríguez-Zúñiga M et al. tan sólo identificaron a la hipertensión arterial ($p < 0,017$) como la única en su grupo asociada a mortalidad por COVID-19 (100), mientras que Albarrán-Sánchez A et al. evidenciaron que las principales comorbilidades en ambos grupos fueron diabetes (36,5 %), hipertensión (48,4 %) y cardiopatía (20,6 %) y que, en su efecto, los pacientes que fallecieron tenían más de 10 años de diagnóstico de hipertensión ($p < 0,047$) (77).

2.4.3 Enfermedad Renal

La pandemia del SARS-CoV-2 es una emergencia sanitaria mundial y necesitamos saber más al respecto. Los pacientes con riesgo cardiovascular y riesgo renal previo han sido identificados como especialmente vulnerables a una mayor morbilidad y mortalidad cuando padecen COVID-19. Una proporción considerable de pacientes

puede desarrollar una lesión vascular en el contexto de la enfermedad que conlleva una mayor letalidad. Las complicaciones cardiovasculares y renales representan un problema y, probablemente en un futuro cercano, pueden representar una amenaza para los pacientes que han sobrevivido al COVID-19 (101).

En la investigación de Xu J et al. destacaron al síndrome de dificultad respiratoria aguda (HR 1,67, IC del 95% 1,05-2,64], p 0,029) y la lesión renal aguda (HR 2,06, IC 95% 1,36 a 3,10, p 0,001) en un estudio realizado a 239 pacientes críticamente enfermos dónde encontró este último parámetro en el 67,4% de individuos fallecidos como predictores independientes de mortalidad a 60 días (102). Igualmente, en el estudio de cohorte retrospectivo realizado en el Norte de Irán por Javanian et al, nos destacan entre los predictores de mortalidad significativos a la lesión renal aguda (aRR 1,45, IC 95% 1,12-3,76, p 0,021) (103).

Asimismo, de acuerdo con el estudio de Alamdari et al, resaltaron como resultados el índice de masa corporal > 35 (p 0,0003) y la enfermedad renal crónica (p 0,002), entre otros, como factores significativos de riesgo de mortalidad independientes para la COVID-19, dónde el 50,3% de los pacientes fallecieron debido a esta causa (104), en comparación con Ahmad S et al, quienes realizaron un análisis bivariado para evaluar los factores de riesgo asociados con la mortalidad hospitalaria, en donde antecedentes de enfermedad renal crónica (p 0,008) tuvieron asociación estadísticamente significativa en la mortalidad hospitalaria, donde el 22,6% de los pacientes fallecidos se relacionaron a esta causa (105).

Por otro lado, en un estudio retrospectivo realizado en un hospital de la ciudad de Nueva York realizado por Andrade JA et al., se demostró en una regresión logística multivariable la asociación entre el desarrollo de insuficiencia renal (p < 0,001) y el riesgo de mortalidad intrahospitalaria, dónde el 36,6% de participantes fallecidos la desarrolló (50).

2.4.4. Malignidad

En la mayoría de los casos la gravedad de la enfermedad está asociada con la edad y con enfermedades preexistentes que comprometen la inmunidad, como el cáncer. Numerosos informes sugieren que las personas con cáncer pueden tener un mayor riesgo de enfermedades graves y muertes relacionadas por COVID-19. Por lo tanto, la gestión de la atención del cáncer bajo esta pandemia es un desafío y requiere un enfoque multidisciplinario colaborativo para la atención óptima de los pacientes con cáncer en entornos hospitalarios (106).

De esta manera, Bellan M et al. evaluaron la prevalencia de comorbilidades subyacentes entre pacientes fallecidos y sobrevivientes, en donde una de las principales comorbilidades asociadas a muerte en la regresión logística multivariable fue el cáncer activo durante la estancia hospitalaria (p 0,009), concomitante con obesidad (p 0,005), edad (p < 0,001) y el tabaquismo (p 0,031) (91). En cuanto a Zhao Y et al, el análisis de regresión logística univariable indicó que la vejez (p < 0,001), la comorbilidad del tumor maligno (p 0,023), la neutrofilia (p 0,022), la linfocitopenia (p 0,003), entre otros se asociaron a muerte (68).

Una particularidad interesante respecto a Alamdari et al. fue que señalaron que la tasa de letalidad había sido notablemente mayor entre los pacientes que padecían enfermedades concomitantes como neoplasia maligna (p 0,008), especificando los tipos de cánceres con mayor asociación a mortalidad por COVID-19. De hecho, el cáncer de pulmón (9,5%), el cáncer de próstata (6,3%) y el cáncer de mama (3,2%) fueron los tipos más comunes de cánceres en el grupo de fallecidos, destacando al cáncer de pulmón por ser significativamente mayor en el grupo fallecido (p 0,007) (104).

Por otra parte, nos damos cuenta que, de todas las variables mencionadas, son muy pocas las que se encuentran como única comorbilidad asociada a mortalidad, por lo que vemos como en un análisis de regresión multivariante, Moon SS et al. (94) mostraron que el antecedente de malignidad (p 0,021) y diabetes (p 0,038) eran

factores de riesgo significativos de mortalidad ($p < 0,05$). De manera similar, Padmaprakash et al. en el modelo ajustado de riesgos proporcionales de Cox para la mortalidad, también consideraron la diabetes mellitus ($p 0,049$) y la malignidad ($p < 0,001$) como mayor riesgo (63).

Incluso podríamos decir que León-Álvarez L et al. es el único de los 47 artículos que se asocia a comorbilidades como predictores de mortalidad a COVID-19 y que incluye estos 4 mencionados previamente, por lo que los pacientes fallecidos en relación con los recuperados tenían más probabilidad de tener hipertensión arterial (OR 10,8 (7,4-15,5)), diabetes mellitus (OR 14,3(9,3-21,9)), enfermedad renal crónica (OR 37,8(18,3-77,9)), obesidad (OR 12,7(5,4-30,1)), enfermedad cardiovascular (OR 20,2(8,0-49,5)), insuficiencia cardíaca (OR 32,1(10,0-102,8)), cáncer (OR 23,1(11,6-46,0)), entre otros (107).

De hecho, estos autores, León-Álvarez L et al. evidenciaron, además de estas comorbilidades como individuales, que hubo también asociación al combinar ciertas comorbilidades entre ellas mismas en un mismo paciente. Con una comorbilidad (25,8 vs 7,2 %, OR: 16,5, IC 95 %: 9,9-27,3), con dos comorbilidades (21,8 % vs 3,2 %, OR: 22,9, IC 95 %: 13,4-39,2), con tres comorbilidades (19,4 % vs 0,9 %, OR: 72,5, IC 95 %: 39,8-132,1) y con más de tres (7,2 % vs 0,3 %, OR: 88,9, IC 95 %: 36,2-217,8). Siendo las combinaciones de comorbilidades más frecuentes en los fallecidos frente a los recuperados, HTA con DM (17,7 % frente al 1,9 %), HTA con ERC (8,1 % frente al 0,2 %) y HTA con IC (1,6 % frente al 0,1%) (107).

En resumen, logramos ver como estas comorbilidades se asocian fuertemente a mortalidad por SARS-CoV 2 y a su vez a un peor pronóstico a la hora de abordar al adulto hospitalizado por el virus. Dicho esto, vemos como para las enfermedades cardiovasculares la hipertensión arterial es la principal comorbilidad asociada a mortalidad con un 77,4% de mención en los 31 artículos relacionados a cardio o vasculopatías. En cuanto a diabetes mellitus y obesidad, vemos que hay 5 artículos en los cuales hay presencia tanto de diabetes como obesidad, por lo que se evidencia

una correlación entre ambas. Asimismo, vemos que de las 26 revisiones que contienen estas comorbilidades, 25 artículos (96,2%) involucran a la diabetes mellitus y 9 (35%) involucra a la obesidad. En el caso de la enfermedad renal, como resultado final se obtuvo que de los 68 artículos revisados, el 27,94% presentaron algún tipo de nefropatía, de la cual el tipo enfermedad renal crónica tuvo una mayor incidencia, con un 55,6% respecto a los 18 artículos que mencionan enfermedad renal. Finalizando con la malignidad, nos percatamos de cómo esta comorbilidad logra atribuirle importancia a la inmunodeficiencia y así, el riesgo de muerte en pacientes infectados por covid. Así pues, encontramos que cualquier tipo de antecedente de malignidad o malignidad activa puede ser letal a la hora de relacionarse con este virus, no obstante, se le atribuye mayor importancia al cáncer de pulmón en el artículo de Alamdari et al (104).

2.5. Escalas asociadas a mortalidad

La importancia de estas escalas radica en la implementación de este método con el fin de poder pronosticar el estado del paciente. Por un lado, vemos como la escala de SOFA nos permite identificar la disfunción orgánica o el fracaso de órganos fundamentales, es decir, la predisposición a una sepsis. Por el otro lado, la escala de APACHE es una escala muy ampliamente utilizada en UCI, con el propósito de clasificar la severidad del paciente, en orden de predecir la existencia o no de mortalidad objetivamente.

Es así como vemos que ambas escalas se mencionan a la hora de realizar nuestra revisión temática, puesto que encontramos de los 68 artículos (Tabla 1), 10 artículos (14,7%) que guardan una relación entre dichas escalas y la mortalidad por COVID-19. De las 10 revisiones, encontramos que 10 (100%) hacen mención al SOFA y 4 (40%) hacen mención a la escala APACHE.

2.5.1. Escala de SOFA

La escala de SOFA, nombrada por sus siglas en inglés, es la evaluación de la insuficiencia orgánica relacionada con la sepsis, dónde dentro de sus parámetros

vemos la evaluación del sistema nervioso central con la escala de glasgow, el sistema renal midiendo la creatinina sérica y la diuresis, la función hepática con la medición de la bilirrubina sérica, el sistema sanguíneo midiendo la coagulación y el nivel de plaquetas, el sistema respiratorio midiendo la presión arterial de oxígeno sobre la fracción inspirada de oxígeno y finalmente con el sistema cardiovascular tomando la medida de la tensión arterial media, y con todos estos parámetros lograr identificar la disfunción o fracaso orgánico fundamental (108).

Como resultado a esto, en un estudio multicéntrico retrospectivo de casos y controles realizado en tres ciudades de la provincia China por Gao J et al. (70), vemos que en el artículo se incluyó un total de 325 pacientes, donde el 24% del total de pacientes obtuvieron valores de la Escala SOFA > 3.0 puntos ($p < 0,001$). Esto indicó aumento en el riesgo de mortalidad por la COVID-19. Por otro lado, el estudio realizado en Holanda por Vogels Y et al. nos señaló a la Escala SOFA ($p < 0,001$) como variable independiente predictora de mortalidad a los 28 días en pacientes con la COVID-19 (98).

Así mismo, Chen L et al. indicaron que los pacientes fallecidos mostraron un patrón de deterioro progresivo en la puntuación SOFA con la progresión de la enfermedad ($p < 0,001$), donde un aumento más marcado en la puntuación SOFA ocurrió después del día 13 desde el inicio de la enfermedad, sugiriendo una exacerbación de la disfunción multiorgánica (109), mientras que Cortés-Tellés et al. hicieron una distinción al introducir escalas complementarias asociadas al riesgo de muerte, donde una puntuación ≥ 3 de disnea mMRC (razón de posibilidades [OR], 3,59; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,51-8,52), o una puntuación de qSOFA > 2 puntos (OR, 3,46; IC del 95%, 1,04-11,58), hicieron parte de los resultados finales para este reporte (110).

2.5.2. Escala APACHE

En cuanto a la escala APACHE, está es denominada así por sus siglas en inglés, y traducida como evaluación de la fisiología aguda y crónica de la salud, lo cual es un

sistema de clasificación de severidad u/o gravedad de enfermedades usado en la unidad de cuidados intensivos (UCI), principalmente fue usado para evaluar la función pancreática principalmente para mayores de 15 años, así mismo, describiendo un mayor riesgo de mortalidad (111).

Vemos en su relación con el covid, en cuanto al objetivo del estudio realizado en Holanda por Vogels Y et al., como se menciona la descripción de los principales factores de riesgo de mortalidad para la COVID-19, dentro de los cuales encontramos la Escala APACHE con un puntaje elevado de 54 versus 43 ($p < 0,001$) (98), Mientras que en el estudio de Luo M et al., de un total de 41 pacientes registrados para el estudio, 31 fallecieron y se obtuvo un resultado de la escala APACHE de 22,0 vs 11,0 ($p < 0,001$) los cuales al inicio de la ventilación mecánica, se consideraron como mayor riesgo de mortalidad para la COVID-19 (112).

De igual forma, si comparamos con el estudio multicéntrico retrospectivo de casos y controles realizado en tres ciudades de China, Gao J et al. encontraron que la asociación entre mortalidad por covid y las escalas era acertada, con un puntaje de la escala de APACHE > 7 ($p < 0.001$) indicando un peor pronóstico o poca probabilidad de supervivencia dónde nos muestran en los resultados muerte en el 41% de los participantes (70).

Incluso podemos ver que todas las escalas de APACHE vienen acompañadas con la escala SOFA, por lo que Xu J et al. evidencian en su análisis univariado que, en comparación con los supervivientes, los no supervivientes tenían puntuaciones APACHE II más altas (15 [IQR, 13-17] en 90 pacientes frente a 13 [IQR, 11-15] en 74 pacientes, $p 0,006$) y puntuaciones SOFA más altas (5 [IQR, 5– 7] en 90 pacientes frente a 5 [IQR, 5-6] en 74 pacientes, $p 0,0163$), por lo que de está manera fortalecemos la idea de asociar dichas escalas a la mortalidad por COVID-19 (113).

En síntesis frente a lo planteado, vemos que las escalas asociadas a mortalidad por el COVID resaltan a la de SOFA y APACHE como las principales. Por un lado, vimos que

en el análisis del estudio se determinó que el 10,29% de los 68 artículos totales presentaron la puntuación de Escala SOFA como predictor de mortalidad por COVID-19, por lo que vimos que SOFA fue incluida en todas las menciones relacionadas a las escalas relacionadas con mortalidad por el virus. En cuanto a la escala APACHE, su mención fue vista en 4 de las relacionadas con mortalidad, es decir, un 5,9% de los 68 artículos totales presentaron la puntuación de escala APACHE como predictor de mortalidad por COVID-19.

CONCLUSIONES

En síntesis, se realizó una revisión temática de la literatura de artículos publicados entre enero de 2020 y agosto de 2021. Se incluyeron 68 artículos de los cuales se extrajeron los datos relacionados a los tipos de variables que se pretendieron estudiar. De acuerdo con los hallazgos, pudimos concluir que los pacientes infectados por el virus probablemente tendrán una evolución fatal si estos hacen parte de un grupo de edad más avanzado y pertenecen al sexo masculino. Por otra parte, los determinantes clínicos como la disnea, la saturación de oxígeno baja y la alteración del sensorio al ingreso también se concluyeron como factores predisponentes de muerte, por lo que se considera importante enfatizar en el seguimiento de estos pacientes con dificultad respiratoria. Adicionalmente, los parámetros de laboratorio que mostraron mayor significancia ($p < 0.05$) en las investigaciones fueron la elevación de reactantes de fase aguda, creatinina, LDH, y dímero D; además, se evidenció los niveles aumentados de ferritina también como factor predictor de muerte. Por último, aquellos pacientes con comorbilidades, tales como hipertensión, diabetes, enfermedad renal y antecedentes de malignidad se vieron asociados fuertemente a este evento.

No obstante, sería interesante examinar otros aspectos determinantes en la evolución de esta enfermedad como los factores farmacológicos en estos pacientes con mayor riesgo y en terapia con tratamientos crónicos (p. Ej., los medicamentos hipertensivos) para determinar su impacto positivo o negativo en el curso de la infección por coronavirus y su asociación o no con el aumento en la mortalidad.

RECOMENDACIONES

En el marco de la pandemia actual y posibles pero indeseables epidemias futuras, es indispensable contar con estrategias y acciones en salud pública que permitan identificar la población con mayor riesgo de mortalidad para esta enfermedad. Es por tanto que es pertinente evaluar los diferentes hallazgos que la literatura propone con el fin de proporcionar un seguimiento especial en la atención integral de los pacientes más vulnerables. En este sentido se insta al sistema de salud a disponer de medidas estratégicas donde se identifiquen las determinantes de alto riesgo para dar priorización a aquellos pacientes que así lo requieran y lograr disminuir de manera efectiva y oportuna el riesgo que estos presentan frente a la muerte por COVID-19.

Ahora bien, si tomamos en consideración las limitaciones de esta monografía, vemos que actualmente aún no se encuentra un amplio portafolio de estudios que busquen asociaciones directas con el fallecimiento en COVID-19. Por tal razón, se incentiva la realización de estudios epidemiológicos de tipo cohorte retrospectiva ya que con ellos se lograría acceder a datos que suelen estar fácilmente disponibles, pues solo se necesita hacer la recolección y el posterior análisis. Del mismo modo, a diferencia de los estudios prospectivos, los retrospectivos suelen ser de costos menores y no se requiere una muestra demasiado grande para ser factible. Sin embargo, es importante resaltar que con este tipo de estudios se debe tener especial cuidado para evitar fuentes de sesgo y confusión.

De manera similar, a pesar de que se encuentran investigaciones realizadas en países de Latinoamérica como Perú o Brasil, siguen siendo prevalentes los reportes llevadas a cabo en Asia y Europa, por lo que se incentiva a la comunidad científica a proponer estudios en diferentes poblaciones. Por último, consideramos que se necesitará información adicional para alcanzar una comprensión actual de la epidemiología del COVID-19 en nuestro país cuando se dispongan de estos datos clínicos. Así como también la evaluación de estos factores en poblaciones como niños y maternas, en quienes se podría obtener tal vez.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de salud. Evaluación de los factores clínicos, paraclínicos y sociodemográficos asociados a mortalidad temprana en COVID-19. MinSalud. 2020.
2. Plasencia-Urizarri Thais M., Aguilera-Rodríguez Raúl, Almaguer-Mederos Luis E.. Comorbilidades y gravedad clínica de la COVID-19: revisión sistemática y meta-análisis. *Rev Haban Cienc Méd.* 2020;19(Suppl 1): e3389.
3. Zhang T, Huang W, Guan W, Hong Z, Gao J, Gao G et al. Risk factors and predictors associated with the severity of COVID-19 in China: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Thorac Dis.* 2020;12(12):7429-7441.
4. Wu X, Liu L, Jiao J, Yang L, Zhu B, Li X. Characterisation of clinical, laboratory and imaging factors related to mild vs. severe covid-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2020;52(7):334-344.
5. Jain V, Yuan J. Systematic review and meta-analysis of predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 infection. *Int J Public Health.* 2020.
6. Jain V, Yuan J. Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Int J Public Health.* 2020;65(5):533-546.
7. Huang I, Lim M, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):395-403.
8. Zhao X, Gang X, He G, Li Z, Lv Y, Han Q et al. Obesity Increases the Severity and Mortality of Influenza and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol.* 2020;11.
9. Setiati S, Harimurti K, Safitri ED, Ranakusuma RW, Saldi SRF, et al. Risk factors and laboratory test results associated with severe illness and mortality in

- COVID-19 patients: A systematic review. *Acta Med Indones.* 2020;52(3):227-245.
10. Zhang X, Yu J, Pan L, Jiang H. ACEI/ARB use and risk of infection or severity or mortality of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.*2020;158:104927.
 11. Asociación Colombiana de Infectología. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/Covid-19 en establecimientos de atención de la salud. [Internet]. 2020 [citado 2021 Jul 29]. Disponible en: <http://www.iets.org.co/Archivos/853-2765-1-PB.pdf>
 12. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565–74.
 13. Maguiña Vargas Ciro, Gastelo Acosta Rosy, Tequen Bernilla Arly. El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19. *Rev Med Hered.* 2020; 31(2): 125-131.
 14. Universidad del Rosario, Instituto Nacional de Salud, Ichan School of Medicine et Mount Sinai. Coronavirus COVID-19 Habría Llegado Al País En Febrero, Un Mes Antes Que El Primer Caso Registrado. [Internet]. Periódico Nova Et Véteria - Universidad del Rosario. 2020 [citado 2021 Jul 29]. Disponible en: <https://www.urosario.edu.co/Periodico-NovaEtVetera/Salud/Coronavirus-COVID-19-habria-llegado-al-pais-en-feb/>
 15. Expansión. Colombia - Covid-19 - Crisis del coronavirus. [Internet]. Expansión.com. 2020 [citado 2021 Jul 29]. Disponible en: <https://datosmacro.expansion.com/otros/coronavirus/colombia#:~:text=Colombia%20contabiliza%2C%201.093.256%20personas,m%C3%A1s%20que%20el%20d%C3%ADa%20anterior.&text=En%20la%20siguiente%20tabla%20puedes%20ver%20la%20evoluci%C3%B3n%20del%20coronavirus%20en%20Colombia>.
 16. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, Van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004 Jun;203(2):631–7.

17. Danser A.H.J, Epstein M, Battlle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic. *Hypertension*. 2020 Jun;75(6):1382–5.
18. Wrapp D, Wang N, Corbett K.S, Goldsmith J.A, Hsieh C.L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* (80-). 2020 Mar 13;367(6483):1260–3.
19. Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, Liepold T, Jahn O, Pohlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 Cleave ACE2 Differentially and Only Proteolysis by TMPRSS2 Augments Entry Driven by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein. *J Virol*. 2014 Jan 15;88(2):1293–307.
20. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*. 2020 Jun;215:108427.
21. da Silveira Cespedes M, Rosa Pires de Souza J. Sars-CoV-2: A clinical update - II. *Scielo*. 2020.
22. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020 Jun;80(6):607–13.
23. Lotfi M, Hamblin M.R, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta*. 2020;508:254–66.
24. McIntosh K, Hirsch M.S, Bloom A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *UpToDate*. 2020;5.
25. Organización Mundial de la Salud. Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por coronavirus (Covid-19). [Internet]. Who.int. 2020. [citado 2021 Jul 29]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses>
26. Asociación Colombiana de Infectología. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/Covid-19 en establecimientos de atención de la salud. [Internet]. 2020 [citado 13 de septiembre de 2020]. Disponible en: <http://www.iets.org.co/Archivos/853-2765-1-PB.pdf>
27. Home - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. 2021 [citado 2021 Jul 29]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

28. Instituto Nacional de Salud. Casos Covid-19 en Colombia. [Internet]. Ins.gov.co. 2021 [citado 2021 Jul 29]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Coronavirus.aspx>
29. Ministerio de Salud y Protección Social. Colombia confirma primera muerte por coronavirus. [Internet]. Minsalud.gov.co. 2020 [citado 2021 Jul 29]. <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Colombia-confirma-primera-muerte-por-coronavirus.aspx>
30. Instituto Nacional de Salud. Panorama Covid-19 en Colombia. [Internet]. Ins.gov.co. 2021 [citado 2021 Jul 29]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Noticias/paginas/coronavirus.aspx>
31. Instituto Nacional de Salud. Casos Covid-19 en Colombia, situación por millón de habitantes | Américas. [Internet]. Ins.gov.co. 2021 [citado 29 de julio 2021]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/coronavirus-casos.aspx>
32. Rady Children 's Hospital-San Diego. Análisis de sangre: proteína C reactiva. Rchsd.org. 2011.
33. Kids Health from Nemours. Análisis de sangre: ferritina (hierro). Kidshealth.org. 2014.
34. Sociedad Interamericana de Cardiología. Coagulopatía y Covid-19. [Internet]. Siacardio.com. 2020. [citado 2021 Jul 29]. Disponible en: <http://www.siacardio.com/novedades/covid-19/coagulopatia-y-covid-19/>
35. Fernández M, Coll E, Ventura S, Bermudo C, Cárdenas M, Cortés M, et al. Cistatina C en la evaluación de la función renal. Rev del La Clin. 2011;4(1):50-62.
36. Red de Salud de Cuba. Valores normales adultos. Sld.cu. 2018.
37. Kids Health from Nemours. Análisis de sangre: lactato deshidrogenasa. Kidshealth.org. 2014.
38. Revista Española de Enfermedades Digestivas. Pruebas de función hepática: B, AST, ALT, FA y GGT. Scielo.isciii.es. 2015.
39. Zhang J, Wang X, Jia X, Li J, Hu K, Chen G, Wei J, Gong Z, Zhou C, Yu H, Yu M, Lei H, Cheng F, Zhang B, Xu Y, Wang G, Dong W. Risk factors for disease

- severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(6):767-772.
40. Moradzadeh R, Jamalian SM, Nazari J, Kamali A, Sadeghi B, Hosseinkhani Z, Sofian M, Zamanian M. Age-standardized mortality rate and predictors of mortality among COVID-19 patients in Iran. *J Educ Health Promot.* 2021;10(1):169.
 41. Merugu GP, Nesheiwat Z, Balla M, Patel M, Fatima R, Sheikh T, Kotturi V, Bommana V, Pulagam G, Kaminski B. Predictors of mortality in 217 COVID-19 patients in Northwest Ohio, United States: A retrospective study. *J Med Virol.* 2021;93(5):2875-2882.
 42. Kokturk N, Babayigit C, Kul S, Duru Cetinkaya P, Atis Nayci S, et al. The predictors of COVID-19 mortality in a nationwide cohort of Turkish patients. *Respir Med.* 2021;183:106433.
 43. Parra-Bracamonte GM, Lopez-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; 52:93-98.e2.
 44. Bepouka BI, Mandina M, Makulo JR, Longokolo M, Odio O, et al. Predictors of mortality in COVID-19 patients at Kinshasa University Hospital, Democratic Republic of the Congo, from March to June 2020. *Pan Afr Med J.* 2020;37:105.
 45. Rosenthal N, Cao Z, Gundrum J, Sianis J, Safo S. Risk Factors Associated With In-Hospital Mortality in a US National Sample of Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2020; 3(12):e2029058.
 46. Vences M, Pareja-Ramos J, Otero P, Veramendi-Espinoza L, Vega-Villafana M, et al. Factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19: cohorte prospectiva en un hospital de referencia nacional de Perú. *Medwave* 2021; 21(6):e8231.
 47. Colombia - Esperanza de vida al nacer 2019 [Internet]. *datosmacro.com.* 2019 [citado 2021 Jul 29]. Disponible en: <https://datosmacro.expansion.com/demografia/esperanza-vida/colombia>

48. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, 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(10229):1054-1062.
49. Li M, Cheng B, Zeng W, Chen S, Tu M, et al. Analysis of the Risk Factors for Mortality in Adult COVID-19 Patients in Wuhan: A Multicenter Study. *Front Med*. 2020; 7:545.
50. Andrade JA, Muzykovsky K, Truong J. Risk factors for mortality in COVID-19 patients in a community teaching hospital. *J Med Virol*. 2021; 93(5):3184-3193.
51. Camara S, Dubois J, Haerrel E, Drouaine J, Kaiser J, et al. Predictors of mortality, ICU hospitalization, and extrapulmonary complications in COVID-19 patients. *Infect Dis Now*. 2021.
52. Castro MC, Gurzenda S, Macário EM, França GVA. Characteristics, outcomes and risk factors for mortality of 522 167 patients hospitalised with COVID-19 in Brazil: a retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2021.
53. Pareek M, Singh A, Vadlamani L, Eder M, Pacor J, et al. Relation of Cardiovascular Risk Factors to Mortality and Cardiovascular Events in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (from the Yale COVID-19 Cardiovascular Registry). *Am J Cardiol*. 2021; 146:99-106.
54. Richard M, Talmadge E, Helen H. Approach to the patient with dyspnea. *Uptodate*. 2021.
55. Adham D, Habibzadeh S, Ghobadi H, Jajin SA, Abbasi-Ghahramanloo A, Moradi-Asl E. Epidemiological characteristics and mortality risk factors among COVID-19 patients in Ardabil, Northwest of Iran. *BMC Emerg Med*. 2021;21(1):67. doi:
56. UIHaq Z, Shahzad M, Khattak MI, Fazid S, Ullah N, et al. Clinical Characteristics, Mortality and Associated risk factors in COVID-19 patients reported in ten major hospitals of Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2020;32(Suppl 1)(4):S633-S639.
57. Díaz-Vélez C, Urrunaga-Pastor D, Romero-Cerdán A, Peña-Sánchez ER, Fernández Mogollon JL, Cossio Chafloque JD, Marreros Ascoy GC, Benites-

- Zapata VA. Risk factors for mortality in hospitalized patients with COVID-19 from three hospitals in Peru: a retrospective cohort study. *F1000Res.* 2021; 10:224.
58. Linli Z, Chen Y, Tian G, Guo S, Fei Y. Identifying and quantifying robust risk factors for mortality in critically ill patients with COVID-19 using quantile regression. *Am J Emerg Med.* 2021; 45:345-351.
59. Mikami T, Miyashita H, Yamada T, Harrington M, Steinberg D, Dunn A, Siau E. Risk Factors for Mortality in Patients with COVID-19 in New York City. *J Gen Intern Med.* 2021;36(1):17-26.
60. Mustafić S, Jusufović E, Hukić F, Trnačević E, Divković A, Trnačević A. Early predictors of severity and mortality in COVID-19 hospitalized patients. *Med Glas (Zenica).* 2021; 18(2).
61. Cortes-Sanabria L, Mireles-Ramírez MA, Ramírez-Márquez JJ, Martínez-Gutiérrez PE, Ávila-Morán M, De-Dios-Pérez RI, Acosta-Ramírez C, Hernández-García HR. Risk factors for mortality of adult patients with COVID-19 hospitalised in an emerging country: a cohort study. *BMJ Open.* 2021;11(7):e050321.
62. Azarkar G, Osmani F. Clinical characteristics and risk factors for mortality in COVID-19 inpatients in Birjand, Iran: a single-center retrospective study. *Eur J Med Res.* 2021; 26(1):79.
63. Padmaprakash KV, Vardhan V, Thareja S, Muthukrishnan J, Raman N, et al. Clinical characteristics and clinical predictors of mortality in hospitalised patients of COVID 19 : An Indian study. *Med J Armed Forces India.* 2021.
64. Atalla E, Zhang R, Shehadeh F, Mylona EK, Tsikala-Vafea M, et al. Clinical Presentation, Course, and Risk Factors Associated with Mortality in a Severe Outbreak of COVID-19 in Rhode Island, USA, April-June 2020. *Pathogens.* 2020;10(1):8.
65. Chinnadurai R, Ogedengbe O, Agarwal P, Money-Coomes S, Abdurrahman AZ, Mohammed S, Kalra PA, Rothwell N, Pradhan S. Older age and frailty are the chief predictors of mortality in COVID-19 patients admitted to an acute medical unit in a secondary care setting- a cohort study. *BMC Geriatr.* 2020; 20(1):409.

66. V. Pérez Valero. El laboratorio clínico en el sistema asistencial. Servicio Laboratorio. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga, España. ELSEVIER. 2011.
67. Li L, Zhang S, He B, Chen X, Wang S, Zhao Q. Risk factors and electrocardiogram characteristics for mortality in critical inpatients with COVID-19. *Clin Cardiol*. 2020;43(12):1624-1630.
68. Zhao Y, Nie HX, Hu K, Wu XJ, Zhang YT, et al. Abnormal immunity of non-survivors with COVID-19: predictors for mortality. *Infect Dis Poverty*. 2020; 9(1):108.
69. Bhargava A, Sharma M, Akagi E, Szpunar SM, Saravolatz L. Predictors for in-hospital mortality from coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection among adults aged 18-65 years. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021; 42(6):772-775.
70. Gao J, Zhong L, Wu M, Ji J, Liu Z, Wang C, Xie Q, Liu Z. Risk factors for mortality in critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective case-control study. *BMC Infect Dis*. 2021; 21(1):602.
71. Zhang XB, Hu L, Ming Q, Wei XJ, Zhang ZY, Chen LD, Wang MH, Yao WZ, Huang QF, Ye ZQ, Cai YQ, Zeng HQ. Risk factors for mortality of coronavirus disease-2019 (COVID-19) patients in two centers of Hubei province, China: A retrospective analysis. *PLoS One*. 2021; 16(1): e0246030.
72. Chen F, Sun W, Sun S, Li Z, Wang Z, Yu L. Clinical characteristics and risk factors for mortality among inpatients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Transl Med*. 2020; 10(2):e40
73. Thompson JV, Meghani NJ, Powell BM, Newell I, Craven R, Skilton G, Bagg LJ, Yaqoob I, Dixon MJ, Evans EJ, Kambele B, Rehman A, Ng Man Kwong G. Patient characteristics and predictors of mortality in 470 adults admitted to a district general hospital in England with Covid-19. *Epidemiol Infect*. 2020.
74. Chilimuri S, Sun H, Alemam A, Mantri N, Shehi E, et al. Predictors of Mortality in Adults Admitted with COVID-19: Retrospective Cohort Study from New York City. *West J Emerg Med*. 2020; 21(4):779-784.

75. Análisis de creatinina. [Internet]. Mayo clinic. 2021. [citado 2021 Jul 29]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/tests-procedures/creatinine-test/about/pac-20384646>
76. Pascual-Gómez NF, Monge Lobo I, Granero Cremades I, Figuerola Tejerina A, Ramasco Rueda F, et al. Potenciales biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes COVID-19 en el Servicio de Urgencias. Rev Esp Quimioter. 2020; 33(4):267-273.
77. Albarrán-Sánchez A, González-Ríos R, Alberti-Minutti P, Noyola-García M, Contreras-García C, et al. Asociación de los índices neutrófilo/linfocito y linfocito/proteína C reactiva con mortalidad por COVID-19. Gac Méd Mex. 2021.
78. Bahl A, Van Baalen MN, Ortiz L, Chen NW, Todd C, Milad M, Yang A, Tang J, Nygren M, Qu L. Early predictors of in-hospital mortality in patients with COVID-19 in a large American cohort. Intern Emerg Med. 2020; 15(8):1485-1499.
79. Jiménez VI, Azkutia MA, Cuesta M. Elevación persistente de lactato deshidrogenasa de etiología incierta en enfermedad de Graves. ELSEVIER. Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España. 2018.
80. Prueba de lactato deshidrogenasa (LDH). [Internet]. Medline Plus. 2020. [citado 2021 Jul 29]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/prueba-de-lactato-deshidrogenasa-ldh/>
81. Albalawi O, Alharbi Y, Bakouri M, Alqahtani A, Alanazi T, Almutairi AZ, Alosaimi B, Mubarak A, Choudhary RK, Alturaiki W. Clinical characteristics and predictors of mortality among COVID-19 patients in Saudi Arabia. J Infect Public Health. 2021; 14(8):994-1000.
82. Zheng T, Liu X, Wei Y, Li X, Zheng B, et al. Laboratory Predictors of COVID-19 Mortality: A Retrospective Analysis from Tongji Hospital in Wuhan. Mediators Inflamm. 2021; 2021:6687412
83. López-Salvio Y, Herrera-Rodríguez L, Guzmán-Silahua S, Nava-Zavala A, Rubio-Jurado B. Dímero D: papel en patología trombótica. Medigraphic. 2018.
84. Alharthy A, Aletreby W, Faqih F, Balhamar A, Alaklobi F, et al. Clinical Characteristics and Predictors of 28-Day Mortality in 352 Critically Ill Patients

- with COVID-19: A Retrospective Study. *J Epidemiol Glob Health*. 2021; 11(1):98-104.
85. Zhou S, Mi S, Luo S, Wang Y, Ren B, Cai L, Wu M. Risk Factors for Mortality in 220 Patients With COVID-19 in Wuhan, China: A Single-Center, Retrospective Study. *Ear Nose Throat J*. 2021
86. Prueba de sangre de ferritina. [Internet] Medline Plus. 2020. [citado 2021 Jul 29]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/prueba-de-sangre-de-ferritina/>
87. ¿Cómo interpretar los aumentos de la ferritina sérica?. *Intramed: Guia para el médico práctico*. [Internet] 2015. [citado 2021 Jul 29]. Disponible en: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=87426>
88. Khamis F, Memish Z, Bahrani MA, Dowaiqi SA, Pandak N, Bolushi ZA, Salmi IA, Al-Zakwani I. Prevalence and predictors of in-hospital mortality of patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Infect Public Health*. 2021; 14(6):759-765.
89. Mahendra M, Nuchin A, Kumar R, Shreedhar S, Mahesh PA. Predictors of mortality in patients with severe COVID-19 pneumonia - a retrospective study. *Adv Respir Med*. 2021; 89(2):135-144
90. Lino K, Guimarães GMC, Alves LS, Oliveira AC, Faustino R, et al. Serum ferritin at admission in hospitalized COVID-19 patients as a predictor of mortality. *Braz J Infect Dis*. 2021; 25(2):101569.
91. Bellan M, Patti G, Hayden E, Azzolina D, Pirisi M, et al. Fatality rate and predictors of mortality in an Italian cohort of hospitalized COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2020; 10(1):20731.
92. Novelli L, Raimondi F, Ghirardi A, Pellegrini D, Capodanno D, et al. At the peak of COVID-19 age and disease severity but not comorbidities are predictors of mortality: COVID-19 burden in Bergamo, Italy. *Panminerva Med*. 2021; 63(1):51-61.
93. Yue Z, Jingwei C, Wenshan Lv, Yangang W. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020.

94. Moon SS, Lee K, Park J, Yun S, Lee YS, et al. Clinical Characteristics and Mortality Predictors of COVID-19 Patients Hospitalized at Nationally-Designated Treatment Hospitals. *J Korean Med Sci.* 2020; 35(36):e328.
95. Murrugarra-Suarez S, Lora-Loza M, Cabrejo-Paredes J, Mucha-Hospinal L, Fernandez-Cosavalente H. Factors associated with mortality in Covid-19 patients in a Hospital in northern Peru. *Rev Cuerpo Méd Hosp Nac Almanzor Aguinaga Asenjo.* 2020; 13(4): 378-385.
96. Salazar M, Barochiner J, Espeche W, Ennis I. COVID-19, hipertensión y enfermedad cardiovascular. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2020.
97. Soares RCM, Mattos LR, Raposo LM. Risk Factors for Hospitalization and Mortality due to COVID-19 in Espírito Santo State, Brazil. *Am J Trop Med Hyg.* 2020; 103(3):1184-1190.
98. Vogels Y, Pouwels S, van Oers J, Ramnarain D. Characteristics and Risk Factors Associated With Mortality in Critically Ill Patients With COVID-19. *Cureus.* 2021; 13(4):e14442.
99. Aksel G, İslam MM, Algın A, Eroğlu SE, Yaşar GB, Ademoğlu E, Dölek ÜC. Early predictors of mortality for moderate to severely ill patients with Covid-19. *Am J Emerg Med.* 2021; 45:290-296.
100. Rodríguez-Zúñiga M, Quintana-Aquehua A, Díaz-Lajo V, Charaja-Coata K, Becerra-Bonilla W et al. Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes adultos con neumonía por SARS- CoV-2 en un hospital público de Lima, Perú. *Acta Méd Peru.* 2020.
101. V Pallares Carratala, C Gorriz-Zambrano, C Morillas Ariño, J L Llisterri Caro, J L Górriz. COVIS-19 and cardiovascular and kidney disease: Where are we? Where are we going?. *Semergen.* 2020.
102. Xu J, Yang X, Yang L, Zou X, Wang Y, et al. Clinical course and predictors of 60-day mortality in 239 critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective study from Wuhan, China. *Crit Care.* 2020; 24(1):394.
103. Javanian M, Bayani M, Shokri M, Sadeghi-Haddad-Zavareh M, Babazadeh A, et al. Risk factors for mortality of 557 adult patients with COVID

- 19 in Babol, Northern Iran: a retrospective cohort study. *Bratisl Lek Listy*. 2021;122(1):34-38.
104. Alamdari NM, Afaghi S, Rahimi FS, Tarki FE, Tavana S, et al. Mortality Risk Factors among Hospitalized COVID-19 Patients in a Major Referral Center in Iran. *Tohoku J Exp Med*. 2020; 252(1):73-84.
105. Ahmad S, Kumar P, Shekhar S, Saha R, Ranjan A, et al. Epidemiological, Clinical, and Laboratory Predictors of In-Hospital Mortality Among COVID-19 Patients Admitted in a Tertiary COVID Dedicated Hospital, Northern India: A Retrospective Observational Study. *J Prim Care Community Health*. 2021.
106. Pathania A, Prathipati P, Abdul B, Chava S, Katta S. COVID-19 and cancer comorbidity: Therapeutic Opportunities and Challenges. *Theranostics*. 2021.
107. León-Álvarez L, Calderón-Martínez M, Gutiérrez-Rojas A. Análisis de mortalidad y comorbilidad por Covid-19 en Cuba. *Rev Cubana Méd*. 2021.
108. Fernández D, Iracema R, González A, Ruiz H, Anabel, et al. Valor pronóstico de la escala de SOFA en pacientes quirúrgicos graves. *Rev Arch Méd Camaguey*. 2015.
109. Chen L, Liu S, Tian J, Pan H, Liu Y, Hu J, Wang M, Hou X. Disease progression patterns and risk factors associated with mortality in deceased patients with COVID-19 in Hubei Province, China. *Immun Inflamm Dis*. 2020; 8(4):584-594.
110. Cortés-Tellés A, López-Romero S, Mancilla-Ceballos R, Ortíz-Farías DL, Núñez-Caamal N, et al. Risk Factors for Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19: An Overview in a Mexican Population. *Tuberc Respir Dis*. 2020.
111. Almirall Solsona, Leiva Rus, Gabasa Puig. La escala APACHE III: un factor pronóstico en la aparición de úlceras por presión en una Unidad de Cuidados Intensivos. *Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital General de Vic. Vic. Barcelona, España. ELSEVIER*. 2009.

112. Luo M, Cao S, Wei L, Zhao X, Gao F, Li S, Meng L, Wang Y. Intubation, mortality, and risk factors in critically ill Covid-19 patients: A pilot study. *J Clin Anesth.* 2020; 67:110039.
113. Xu J, Yang X, Yang L, Zou X, Wang Y, et al. Clinical course and predictors of 60-day mortality in 239 critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective study from Wuhan, China. *Crit Care.* 2020; 24(1):394.