

Factores asociados a la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19: un estudio de cohorte

Factors associated with mortality in patients hospitalized by COVID-19: a cohort study

Santiago Sánchez-Pardo^{1,*,a}, Rafael M. Matallana^{1,5,b}, Lina Ramírez-López^{1,5,c}, Diana C. Gómez-Pinilla^{1,%,d}, Sandra Milena-Feria^{1,%,e}, Yeison Santamaría^{2,8,f}

Resumen

Introducción: El área de la presente investigación comprende la infección pandémica denominada COVID 19, según estudios de varios países los factores asociados a presentación grave incluyen: edad superior a 65 años y comorbilidades como cáncer, asma, hipertensión y enfermedades cardíacas. **Objetivo:** Describir los factores de riesgo asociados a mortalidad en una cohorte de pacientes colombianos hospitalizados por COVID 19. **Materiales y Métodos:** Estudio retrospectivo, observacional, analítico de pacientes hospitalizados por COVID 19 que necesitaron uso de oxígeno suplementario y que presentaron marcadores inflamatorios elevados o de mal pronóstico, en los servicios de hospitalización y unidad de cuidado intensivo en un centro de tercer nivel en Bogotá (Colombia) durante el periodo de marzo a agosto de 2020. Se realizó análisis descriptivo y bivariado. **Resultados:** Se incluyeron 214 pacientes. La edad presentó una media de 58.2 años con una desviación estándar 15.29. El 60.2% fueron hombres y 39.7% mujeres. El 53.2% presentaban antecedentes personales como: Hipertensión arterial 37.8%, diabetes mellitus 21%, enfermedad pulmonar obstructiva Crónica 11.6%, infección por VIH 6%. Los factores de riesgo que se encontraron relacionados con mortalidad fueron: enfermedad renal crónica (OR 6.68 p=0.002 IC 2.0-22.2), diabetes mellitus (OR 4.6 p=0.000 IC 2.2 - 9.6), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (OR 4.0 p=0.002 IC 1.6-9.6) y el género masculino (OR 2.9 p=0.008 IC 1.2 - 6.4). **Conclusiones:** En Colombia de acuerdo al presente estudio se confirma al igual que en otros países la infección por COVID 19 tiene una elevada mortalidad a mayor edad y en pacientes con comorbilidades cardiovasculares (enfermedad renal crónica y diabetes).

Palabras clave: infecciones por coronavirus; virus del SARS; mortalidad; Enfermedades cardiovasculares (Fuente: DECS BIREME).

Abstract

Introduction: The area of this research includes the pandemic infection called COVID 19, according to studies from several countries the factors associated with severe presentation include age over 65 years and comorbidities such as cancer, asthma, hypertension and heart disease. **Objective:** to describe risk factors associated with mortality in a cohort of Colombian patients hospitalized for COVID 19. **Materials and Methods:** Retrospective, observational, analytical study of patients hospitalized for COVID 19 who required the use of supplemental oxygen and who presented high inflammatory markers or poor prognosis, in the Hospitalization and Intensive Care Unit services in a third level center in Bogotá (Colombia) during the period from March to August 2020. **Results:** 214 patients were included. The age presented a mean of 58.2 years standard deviation 15.29. 60.2% were men and 39.7% women. 53.2% had personal antecedents such as: Hypertension 37.8%, Diabetes mellitus 21%, Chronic obstructive pulmonary disease 11.6%, HIV infection 6%. The risk factors found to be related to mortality were: chronic kidney disease (OR 6.68 p = 0.002 CI 2.0-22.2), Diabetes Mellitus (OR 4.6 p = 0.000 CI 2.2 - 9.6), Chronic obstructive pulmonary disease (OR 4.0 p = 0.002 CI 1.6-9.6) and male gender (OR 2.9 p = 0.008 CI 1.2 - 6.4). **Conclusions:** In Colombia, according to the present study, as in other countries, infection by COVID 19 has a high mortality rate at an older age and in patients with cardiovascular comorbidities (chronic kidney disease and diabetes).

Keyword: coronavirus infections, SARS virus, mortality, cardiovascular diseases. (database: DECS BIREME).

¹Clínica Nueva Bogotá, Colombia

²Universidad de Antioquia, Colombia

⁴Especialista en Medicina Interna

⁵Grupo Soporte Nutricional

⁶Médico Urgencias, Grupo Soporte nutricional

⁸Especialista en medicina Interna, Fellow Reumatología

ORCID:

¹<https://orcid.org/0000-0003-3869-6907>

²<https://orcid.org/0000-0003-1764-2547>

⁴<https://orcid.org/0000-0002-5900-6402>

⁵<https://orcid.org/0000-0002-5367-0142>

⁶<https://orcid.org/0000-0002-5488-6826>

⁸<https://orcid.org/0000-0001-5607-3303>

Correspondencia a:

Santiago Sánchez Pardo

Dirección Postal: Clínica Nueva Bogotá, Colombia

Email: sasanchez21@hotmail.com

Fecha de recepción: 11 de marzo de 2021

Fecha de aprobación: 26 de mayo de 2021

Citar como: Sánchez-Pardo S, Matallana RM, Ramírez-López L, Gómez-Pinilla DC, Milena-Feria S, Santamaría Y. Factores asociados a la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19: un estudio de cohorte. Rev. Peru. Investig. Salud. [Internet]; 5(3): 189-194. Recuperado de: <http://revistas.unheval.edu.pe/index.php/repis/article/view/982>

2616-6097/©2021. Revista Peruana de Investigación en Salud. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC-BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>). Permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios.



Introducción

El área problema de la presente investigación comprende las enfermedades infecciosas, especialmente la infección pandémica denominada COVID 19, (Coronavirus Disease 2019, COVID 19) producida por el nuevo coronavirus SARS COV2 (severe respiratory acute syndrome 2, SARS-CoV-2) (1-6). La enfermedad fue detectada a finales de 2019, en pacientes que habían estado expuestos posiblemente a transmisión alimentaria desde animales salvajes en un mercado de la ciudad Wuhan, provincia de Hubei, China, siendo reconocida semanas después, en enero del 2020 (7-8).

La enfermedad es causada por un virus (SARSCoV-2), que hace parte de la subfamilia Orthocoronavirinae, en el cual se incluyen cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Deltacoronavirus y Gammacoronavirus (7-10). El

género Betacoronavirus, incluye al SARS-CoV-2, y a otros dos Betacoronavirus, el SARS-CoV, causante de epidemias en 2002-2003 en China y otros países dentro y fuera de Asia (del subgénero Sarbecovirus) y el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (Middle East Respiratory Syndrome, MERS-CoV) (del subgénero Merbecovirus) (10).

Los factores de riesgo asociados a un mal pronóstico o desenlace clínico desfavorable en adultos mayores en Madrid (España) según estudio de Mostaza et al. (11) incluyeron mayor edad, menor duración de los síntomas antes de la hospitalización, frecuencia cardíaca más rápida y niveles más altos de proteína C reactiva. Los factores asociados a la supervivencia fueron el sexo femenino, tratamiento previo con inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS), mayor saturación de oxígeno en urgencias y mayor recuento de plaquetas (12-14). En Wuhan la ciudad China en donde inicialmente se describió la enfermedad se han descrito factores de riesgo

similares a otras latitudes que incluyen edad avanzada, la hipertensión, los niveles altos de citocinas (IL-2R, IL-6, IL-10 y TNF- α) y los niveles altos de lactato deshidrogenasa (LDH) con cuadros graves de pacientes hospitalizados (15, 16). Para Sur América existen algunas descripciones como en Brasil donde se han relacionado factores como la edad avanzada [OR] = 3,95, P <0,001) y la dificultad para respirar (OR = 3,55, P <0,001) se asociaron con un aumento de las probabilidades de muerte por COVID 19 en pacientes hospitalizados y la edad avanzada, el sexo masculino, asiático, indígena o de raza desconocida, las comorbilidades como (tabaquismo, enfermedad renal, obesidad, enfermedad pulmonar, diabetes y enfermedad cardiovascular), así como la fiebre y la dificultad para respirar aumentaron el riesgo de hospitalización (17), un estudio en México encontró como única comorbilidad que confirmó un mayor riesgo de letalidad exclusivamente para COVID 19 en comparación con no COVID 19 fue la obesidad (HR 1,261, IC 95% 1,109-1,433) (18, 19).

Se han descrito factores relacionados con mortalidad en las poblaciones asiáticas y europeas en donde se presentó primero la epidemia, sin embargo hasta el momento no se ha realizado una descripción de las variables que condicionan mortalidad en nuestro país (Colombia) en la literatura médica consultada; Por lo anterior el objetivo del presente estudio fue describir los factores de riesgo asociados a mortalidad en una cohorte de pacientes colombianos hospitalizados por COVID 19.

Materiales y métodos

Estudio retrospectivo, observacional, analítico, de tipo cohorte con revisión de 495 historias clínicas de pacientes hospitalizados por COVID 19. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de COVID 19 confirmado por prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o de antígeno. Además, se consideraron a los pacientes que necesitaron el uso de oxígeno suplementario y que presentaron marcadores inflamatorios elevados o de mal pronóstico, atendidos en los servicios de hospitalización y unidad de cuidado intensivo de un centro de atención de tercer nivel en Bogotá (Colombia) durante el periodo de marzo a agosto de 2020.

No se consideraron las historias clínicas de mujeres embarazadas y menores de 18 años y además de aquellos pacientes que requirieron manejo ambulatorio. Se analizaron los factores de riesgo considerados en la muestra como las comorbilidades cardiovasculares o las variables de laboratorio que se han descrito como parámetros inflamatorios, mediante un muestreo no probabilístico.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación de la institución donde se realizó con el número de acta 0010-2020.

Análisis Estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante un análisis descriptivo de cada una de las variables a estudio. Para las variables continuas se estimaron medidas de tendencia central y dispersión según la distribución de cada variable, para las variables categóricas se estimaron proporciones. Se realizó análisis de las variables determinantes de la variable dependiente principal mortalidad, usando test de Fisher o Chi cuadrado para las variables cualitativas y test de Wilcoxon o t de Student para las variables cuantitativas.

Se realizó análisis de asociación entre la variable dependiente principal (mortalidad) y las variables independientes usando una regresión logística. Se utilizó el paquete estadístico STATA 13.0.

Resultados

Se revisaron un total de 495 historias clínicas con 214 pacientes incluidos finalmente para el análisis. La edad presentó una media de 58.2 años desviación estándar (DE) 15.29. El 60.2% fueron hombres y 39.7% mujeres. El 53.2% presentaban antecedentes personales distribuidos así: Hipertensión arterial 37.8%, diabetes mellitus 21%, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) 11.6%, infección por VIH 6%. El 95.7% de los pacientes recibieron antibióticos para el manejo de neumonía. Se usaron esteroides (dexametasona a las dosis aprobadas por el estudio RECOVERY, 6 mg día) en el 40.6%, se utilizó hidroxiquina en el 2.8%, colchicina en el 2.8%, lopinavir/ritonavir en el 3.27%. El 33.6% requirió estancia en unidad de cuidado intensivo (UCI) y 28.5% requirieron ventilación mecánica invasiva con una mortalidad general del 19.6%. Con una mortalidad mayor en hombres con 78,5% y en mujeres 21.4% con diferencias estadísticamente significativas ($p=0.008$) (Tabla 1).

Las variables clínicas y de laboratorio se muestran en la Tabla 1 dentro de las cuales algunas de ellas se presentaron en Medias y RIQ y otras en porcentajes. Estas se recolectaron durante el transcurso de la hospitalización.

En la tabla 2 se presentan los factores de riesgo relacionados con el desenlace mortalidad se encontraron la enfermedad renal crónica (OR 6.68 $p=0.002$ IC 2.0-22.2), diabetes Mellitus (OR 4.6 $p=0.000$ IC 2.2 – 9.6), EPOC (OR 4.0 $p=0.002$ IC 1.6-9.6) y el género masculino (OR 2.9 $p=0.008$ IC 1.2 - 6.4).

Los pacientes que fallecieron predominantemente se presentaron en UCI, para los pacientes que sobrevivieron se determinó su condición hasta el alta hospitalaria, el grupo de investigación desconoce si presentaron algún desenlace fatal debido a otras causas o complicaciones secundarias a la infección por COVID 19 en el domicilio.

Tabla 1. Variables clínicas y de laboratorio en la población general

	Mediana (Mínimo) (RIQ)	Mediana (máximo) (RIQ)
leucocitos, cels/mm ³ (VR: 4000-11000)	5820·9 (4250 - 7030)	11902 (7315 - 14395)
Linfocitos, cels/mm ³ (VR: 1000-4000)	815 (380 - 1140)	1602 (1070 - 2045)
Hemoglobina, g/dl (VR: 12-16)	13·2 (11·6 - 15)	15·7 (14·2 - 17·1)
Plaquetas, x10 ³ (VR: 150000-450000)	204909·9 (151000 - 254000)	338066 (251000 - 409000)
PCR, mg/dl (VR: <6)	66·3 (10·26 - 80·2)	208·1 (79·7 - 268)
LDH, U/L (VR: 140-240)	287·4 (212 - 331)	444·6 (306 - 535)
Ferritina, ng/ml (VR: 15-300)	1056 (414 - 1440)	2226·6 (733 - 2741)
Dímero D, FEU/ml (VR: < 500)	548·5 (276 - 612)	2440 (471 - 3626)
Creatinina, mg/dl (VR: 0·5-1·1)	0·8 (0·65 - 1·0)	1·04 (0·85 - 2·21)
Mediana		
Troponina, ng/L (VR: < 40)	48·2 (40 - 56·4)	
Estancia hospitalaria en días	10·2 (5 - 12)	
Estancia en UCI en días	11·6 (7 - 15)	

PCR=Proteína C reactiva; FEU=Unidades equivalentes de fibrina; UCI=Unidad de cuidado intensivo; RIQ=rango intercuartílico; LDH=Deshidrogenasa láctica; VR= valor de referencia.

Tabla 2. Variables que presentaron una relación estadísticamente significativa con el desenlace de Mortalidad

Variable	OR	Valor de P	IC
ERC	6,68	0,002	2,0 - 22,2
Diabetes Mellitus	4,6	0,000	2,2 - 9,6
EPOC	4	0,002	1,6 - 9,6
Hipertensión Arterial	3,9	0,000	1,9 - 7,9
Genero Hombre	2,9	0,009	1,3 - 6,4
Edad mayor de (55 años)	1	0,000	1,02 - 1,08
leucocitos Mínimo	1	0,000	1,0003 - 1,0006
leucocitos Máximo	1	0,000	1,0001 - 1,0003
proteína C Reactiva Máximo	1	0,015	1,0004 - 1,0043
(LDH) Máximo	1	0,000	1,005 - 1,01
Ferritina Máximo	1	0,516	0,99 - 1,0001
Dímero D Máximo	1	0,000	1,0001 - 1,0004
linfocitos Mínimo	0,99	0,000	0,993 - 0,997
Creatinina Máximo	0,99	0,685	0,98 - 1,007
Cualquier Antecedente Personal o Comorbilidad	0,086	0,000	0,04 - 0,17
Hemoglobina mínimo	0,99	0,176	0,97 - 1,0
Plaquetas mínimo	0,99	0,000	0,99 - 0,99

ERC= Enfermedad Renal Crónica; EPOC= Enfermedad pulmonar Obstructiva Crónica; LDH=Deshidrogenasa láctica.

Discusión

Se reconocen las debilidades del estudio por ser un estudio de carácter retrospectivo, la modalidad de la recolección de los datos y los posibles sesgos de selección e información que se pudieron presentar durante el análisis de los datos por ser un estudio que toma información de historias clínicas. Sin embargo, es una aproximación a la realidad de la enfermedad en Colombia lo cual no se ha realizado hasta el momento dentro de la literatura consultada. Meta análisis recientes (20) han encontrado a la diabetes y la hipertensión arterial como factores relacionados con mortalidad por COVID 19. Sin embargo, en nuestro estudio estas dos comorbilidades ocuparon el 2 y 4 lugar. Estos resultados se asemejan a lo reportado en poblaciones asiáticas y europeas según se ha descrito en la literatura, siendo la única diferencia la edad evaluada en dichos estudios en donde la población era mucho mayor (13, 15, 19).

Dentro de las poblaciones latinoamericanas, Bello-Chavolla et al (18) han descrito a la diabetes y la obesidad como dos grandes factores relacionados con la mortalidad por COVID 19. Resultados similares al presente estudio comparativamente con la diabetes, pero desafortunadamente los parámetros de IMC y perímetro abdominal no se tuvieron en cuenta en este estudio por lo cual no se pudo determinar si la obesidad juega un rol fundamental para la mortalidad por esta enfermedad. Se considera que esta variable se debe incluir en futuros estudios de carácter prospectivo teniendo en cuenta el estado pro inflamatorio que produce la obesidad y su posible relación con cuadro severos de enfermedades respiratorias de etiología viral (21-25).

De forma importante en el estudio de Hashim et al. (12) en donde se estimó la mortalidad por COVID 19 en 93 países y sus factores relacionados, se encontró la enfermedad de Alzheimer con una relación incluso mayor que las enfermedades cardiovasculares sin embargo estas poblaciones nuevamente fueron mucho mayores comparativamente con la nuestra en donde el promedio de edad fue de 58 años y estas condiciones son menos prevalentes.

En general se han descrito los factores de riesgo asociados a las comorbilidades, la edad y el género lo cual también se ha descrito en otras latitudes por ejemplo en Israel (26) en donde la tasa de recuperación en días comparado por género fue mucho mayor en hombres que en mujeres y en donde la infección también presentó mayor severidad en hombres sobre todo en mayores de 30 años. Estos resultados permiten concluir que los individuos más jóvenes, además de tener menos probabilidades de presentar síntomas graves de COVID-19 tienen menor requerimiento de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos

e incluso recuperación más rápido de la infección por SARS-CoV-2 sobre todo el género femenino.

Un estudio realizado en Brasil (17) muestra que los pacientes de edad avanzada son generalmente más propensos a ser hospitalizados y tener un desenlace fatal. El riesgo de hospitalización aumentó 3.40 veces en pacientes de 60 años o más. El riesgo de muerte fue casi cuatro veces mayor en pacientes mayores hospitalizados.

Al igual que en los estudios previamente citados la mayoría de las comorbilidades comunes de los pacientes con COVID 19 son enfermedades cardiovasculares y diabetes, también hay que tener en cuenta las limitaciones en los recursos de salud para el acceso y control de estas patologías de base, estadísticas que podrían tener resultados similares a nuestra población en países con similar poder adquisitivo.

En España Mostaza et al. (11), encontraron una mortalidad elevada en una población mayor de 75 años, lo cual difiere de nuestro estudio en donde la edad fue un poco menor, sin embargo con una mortalidad importante. En este estudio (11) se encontró una proporción mucho mayor de parámetros inflamatorios como niveles de PCR y trombocitopenia, sin embargo en dicho estudio se propuso que la mortalidad por COVID 19 estaba relacionada con la mayor edad y no con las comorbilidades por algunos sesgos de los demás estudios y no ajustar en sus análisis por variables como la edad, sin embargo nuestros resultados confirman lo que se ha encontrado en China en donde inicialmente se realizó la descripción de la enfermedad (3, 13, 14) y en donde también las comorbilidades cardiovasculares y la edad fueron determinantes para el incremento de la mortalidad por COVID 19.

Este estudio, aunque con un número limitado de pacientes y de carácter retrospectivo, confirma que la infección por COVID 19 continúa teniendo una elevada mortalidad en pacientes con comorbilidades. Es decir, se confirma que a pacientes de mayor edad y varones presentan mas probabilidad de muerte al igual que se ha descrito en otros países. Algunas diferencias y similitudes en cuanto a qué factor o que comorbilidad da más peso a la hora del análisis estadístico por lo cual se deberán realizar esfuerzos en caracterizar de mejor forma nuestra población y así determinar qué posibles intervenciones realizar de forma temprana una vez se conozca el diagnóstico o que poblaciones deberán tener mayor cuidado a la hora de enfrentar la enfermedad.

Para limitar el impacto devastador que estas pandemias pueden tener en la salud humana y los sistemas de salud, nuestras únicas opciones son estar mejor preparados para tales eventos. Un componente esencial de esta preparación es haber establecido políticas para futuras pandemias. La

identificación temprana, las pruebas, el rastreo de contactos y el aislamiento son principios fundamentales de salud pública que deben implementarse, continuar en el control de las enfermedades crónicas no transmisibles es algo que debe seguir como política fundamental y así evitar la mortalidad asociada a esta enfermedad y a otras infecciones respiratorias.

Una de las principales fortalezas del estudio es que aporta datos locales sobre el comportamiento clínico de los pacientes hospitalizados por COVID 19. Además identifica las variables asociadas con mortalidad, que si bien habían sido descritas en otras poblaciones, era necesario establecer este hallazgo en nuestra población.

A pesar de las ventajas mencionadas, el estudio presenta algunas debilidades. Al tener una naturaleza retrospectiva puede haber sesgo de información, el cual se intentó minimizar con el entrenamiento adecuado de los recolectores de datos. Así mismo, el tamaño muestral pudo no haber sido suficiente para encontrar diferencias que realmente existieran. Se deberán replicar estudios con enfoques metodológicos diferentes que permitan validar estos resultados y obtener nuevos hallazgos.

Conclusión

Este es el primer estudio en nuestro medio (Colombia) en caracterizar una población de pacientes hospitalizados por COVID 19, en donde se confirma al igual que en otros países que la enfermedad tiene una elevada mortalidad en aquellos pacientes con comorbilidades especialmente las enfermedades cardiovasculares crónicas como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus. Se necesitan estudios de carácter prospectivo que permitan determinar cual es el factor de riesgo mas importante para la mortalidad asociada a la COVID 19.

Fuente de financiamiento

Los autores declaran no tener fuentes de financiación para la realización del presente manuscrito.

Contribución de los autores

Los tres autores contribuyeron en partes iguales a la autoría del artículo.

Conflicto de Interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés para la realización del presente manuscrito.

Referencias

1. Millan-Oñate J, Rodríguez-Morales AJ, Camacho-Moreno G, Mendoza-Ramírez H, Rodríguez-Sabogal IA, Álvarez-Moreno C. A new emerging zoonotic virus of concern: the 2019 novel Coronavirus (COVID-19). *Infectio* 2020; 24: 187-192. DOI:doi.org/10.22354/in.v24i3.848
2. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020. DOI 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020; 395:497-506.
4. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382:1199-1207 DOI: 10.1056/NEJMoa2001316
5. Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, van Riel D, de Wit E. A Novel Coronavirus Emerging in China - Key Questions for Impact Assessment. *N Engl J Med*. 2020; 382:692-94.
6. Colombian consensus recommendations for diagnosis, management and treatment of the infection by SARS-COV-2/ COVID-19 in health care facilities - Recommendations from expert's group based and informed on evidence *Infectio*, 2020; 1-153. DOI: <http://dx.doi.org/10.22354/in.v24i3.851>.
7. Salata C, Calistri A, Parolin C, Palu G. Coronaviruses: a paradigm of new emerging zoonotic diseases. *Pathog Dis*. 2019;77: 1-5. DOI: 10.1093/femspd/ftaa006
8. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) - Situation report - 7 - 27 January 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situationreports/20200127-sitrep-7-2019-ncov.pdf?sfvrsn=98ef79f5_2020_2020.
9. World Health Organization. Pneumonia of unknown cause – China. <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/>. 2020
10. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020; 92(4): 418-423. DOI: 10.1002/jmv.25681
11. Mostaza JM, García-Iglesias F, González-Alegre T, Blanco F, Varas M, Hernández-Blanco C, et al; Carlos III COVID Working Group. Clinical course and prognostic factors of COVID-19 infection in an elderly hospitalized population. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020 Jul 27;91:104204. DOI: 10.1016/j.archger.2020.104204.
12. Hashim JM, Alsuwaidi AR, Khan G. Population Risk Factors for COVID-19 Mortality in 93 Countries, *Journal of Epidemiology and Global Health*, 2020, 10(3): 204–208. DOI:

- <https://doi.org/10.2991/jegh.k.200721.001>
13. Leung C. Risk factors for predicting mortality in elderly patients with COVID-19: A review of clinical data in China, *Mechanisms of Ageing and Development* 188 (2020) DOI: 111255. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2020.111255>.
 14. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study, *Lancet* 2020; 395: 1054–62. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
 15. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Jul; 146 (1):110-118. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.006.
 16. Xu PP, Tian RH, Luo S, Zu ZY, Fan B, Wang XM. Risk factors for adverse clinical outcomes with COVID-19 in China: a multicenter, retrospective, observational study. *Theranostics.* 2020 May 15;10(14):6372-6383. DOI: 10.7150/thno.46833.
 17. 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. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0483.
 18. Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, González-Díaz A, Márquez-Salinas A, et al. Predicting Mortality Due to SARS-CoV-2: A Mechanistic Score Relating Obesity and Diabetes to COVID-19 Outcomes in Mexico. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020, 1;105(8):dgaa346. DOI: 10.1210/clinem/dgaa346.
 19. Targher G, Mantovani A, Wang XB, Yan HD, Sun QF, Pan KH, Byrne CD, Zheng KI, Chen YP, Eslam M, George J, Zheng MH. Patients with diabetes are at higher risk for severe illness from COVID-19. *Diabetes Metab.* 2020 Sep;46(4):335-337. doi: 10.1016/j.diabet.2020.05.001. Epub 2020 May 13. PMID: 32416321; PMCID: PMC7255326
 20. Anderson M, Mckee M, Mossialos E. Covid-19 exposes weaknesses in European response to outbreaks. *BMJ.* 2020 Mar 18;368:m1075. DOI: 10.1136/bmj.m1075.
 21. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring).* 2020. DOI:10.1002/oby.22831
 22. Van Kerkhove MD, Vandemaële KAH, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Koukounari A, Donnelly CA, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med.* 2011;8: e1001053. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001053
 23. Luzi L, Radaelli MG. Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic. *Acta Diabetol.* 2020;57(6):759-764. DOI:10.1007/s00592-020-01522-8
 24. Dietz W, Santos-Burgoa C. Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality. *Obesity (Silver Spring).* 2020;28(6):1005. DOI: 10.1002/oby.22818
 25. Moore BJB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 2020; eabb8925. DOI:10.1126/science.abb8925
 26. Voinsky I, Baristaite G, Gurwitz D. Effects of age and sex on recovery from COVID-19: Analysis of 5769 Israeli patients. *J Infect.* 2020;81(2):e102-e103. DOI:10.1016/j.jinf.2020.05.026