



Simposio Virtual de Atención al paciente grave y crítico con COVID-19. *SimpCovid2021*

Nomograma para la estratificación del riesgo en pacientes con COVID-19.

Nomogram for risk stratification in patients with COVID-19.

MsC. Carlos E. Herrera Cartaya. 1, 2 <http://orcid.org/0000-0002-3072-4275>
DrC. Agustín Lage Dávila.3 <http://orcid.org/0000-0001-9472-9158>
DrC. Julio Betancourt Cervantes. 2 <http://orcid.org/0000-0001-8515-8226>
MsC, Eligio E. Barreto Fiu.4 <https://orcid.org/0000-0003-1564-3992>
DrC. Lizet Sánchez Valdés.3 <https://orcid.org/0000-0002-6522-8810>

1 Departamento de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Arnaldo Milián Castro. Villa Clara. Cuba.

2Departamento de Medicina Intensiva. Hospital Universitario Manuel Fajardo. Villa Clara. Cuba.

3 Centro de Inmunología Molecular. La Habana. Cuba

4 Departamento de Bioestadística. Universidad Médica de Villa Clara. Cuba

RESUMEN:

Introducción: La COVID-19 puede progresar a formas clínicas de severidad con una elevada mortalidad, por lo que ha sido necesario identificar factores predictivos que permitan estratificar el riesgo en los enfermos.

Objetivo: Construir el nomograma para la estratificación del riesgo mediante los resultados de un modelo predictivo en pacientes con COVID-19.

Método: Se realizó un estudio retrospectivo analítico en una cohorte de 150 pacientes del hospital Manuel Fajardo de Villa Clara, en el periodo de marzo a junio de 2020. Con la información obtenida se construyó un índice pronóstico de severidad mediante un modelo de regresión logística binaria multivariada, en función del conjunto de variables que fueron identificadas como posibles predictores. Se utilizó el software R versión 4.0.2 (22-06-2020). Con los resultados se elaboró un índice pronóstico a través de una

ecuación matemática en la cual se sustenta el modelo. Para facilitar su interpretación se construyó el nomograma de predicción, que constituyó la salida principal de este estudio.

Resultados: Las variables con mayor poder predictivo, y con las cuales se construyó el nomograma fueron: edad ($p=0.049$), hipertensión arterial ($p=0.013$), índice neutrofilos/linfocitos ($p=0.004$), deshidrogenasa láctica ($p=0.039$) y saturación arterial de oxígeno ($p=0.044$). El resultado del test de Hosmer-Lemeshow fue $p=0.976$ y la capacidad discriminativa dada por el área bajo la curva ROC fue igual a 0.988. El punto de corte óptimo calculado fue 0.099.

Conclusiones: El nomograma constituye un instrumento para identificar precozmente los pacientes con riesgo de progresar a formas severas de COVID-19.

ABSTRACT:

Introduction: COVID-19 can progress to severe clinical forms with high mortality, so it has been necessary to identify predictive factors that allow risk stratification in patients.

Objective: To construct a risk stratification nomogram using the results of a predictive model in patients with COVID-19.

Methods: A retrospective analytical study was carried out in a cohort of 150 patients from Manuel Fajardo Hospital in Villa Clara, from March to June 2020. With the information obtained, a severity prognostic index was constructed by means of a multivariate binary logistic regression model, according to the set of variables that were identified as possible predictors. R software version 4.0.2 (22-06-2020) was used. With the results, a prognostic index was elaborated through a

mathematical equation on which the model is based. To facilitate its interpretation, a prediction nomogram was constructed, which constituted the main output of this study.

Results: The variables with the highest predictive power, and with which the nomogram was constructed, were: age ($p=0.049$), arterial hypertension ($p=0.013$), neutrophil/lymphocyte index ($p=0.004$), lactate dehydrogenase ($p=0.039$) and arterial oxygen saturation ($p=0.044$). The Hosmer-Lemeshow test result was $p=0.976$ and the discriminatory capacity given by the area under the ROC curve was equal to 0.988. The optimal cut-off point calculated was 0.099.

Conclusions: The nomogram constitutes a tool for early identification of patients at risk of progressing to severe forms of COVID-19.

Palabras clave: COVID-19, COVID-19 severo, pronóstico, riesgo, nomograma.

Key words: COVID-19, severe COVID-19, prognosis, risk, nomogram.



INTRODUCCIÓN:

La enfermedad por COVID-19 causada por el nuevo coronavirus, síndrome respiratorio agudo severo-coronavirus-2 (SARSCoV-2), ha sido un reto para la salud pública mundial. El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud anunciaba la COVID-19 como una pandemia global con un alcance impredecible y posibles consecuencias devastadoras para la humanidad ^(1,2)

La COVID-19 es una enfermedad que puede tener un curso leve o asintomático, pero en su evolución puede progresar a formas graves, e incluso enfermedad crítica, con una elevada mortalidad. Esta fase se caracteriza por la aparición de síndrome de distress respiratorio agudo y fallo múltiple de órganos. Está clara la necesidad de optimizar la atención médica de los pacientes en aras de la asignación racional de recursos, unido a una mayor efectividad de los tratamientos. Por lo tanto, ha sido necesario con urgencia identificar factores pronósticos, tanto clínicos como paraclínicos, que permitan estratificar el riesgo en los enfermos y controlar activamente la gravedad de la enfermedad. ⁽³⁾

En el ámbito médico ha existido un interés global en el desarrollo de modelos predictivos para la COVID-19. Estos incluyen investigaciones diseñadas con el objetivo de predecir el diagnóstico, así como el curso de la enfermedad. ⁽⁴⁾ La rápida, efectiva clasificación, y estratificación de los pacientes atendiendo a sus características, garantiza a los de mayor riesgo, una adecuada monitorización y manejo. Esta información permite realizar recomendaciones personalizadas sobre tratamientos en determinados grupos. Los modelos pronósticos pueden tener un valor adicional en dicha estratificación. ^(5,6)

Los modelos predictivos de severidad combinan diversas variables o características que permiten estimar en la población enferma el riesgo de un peor pronóstico durante la infección. Estos pueden asistir al equipo médico para clasificar los pacientes según sus riesgos, en aras de un adecuado resultado. Sistemas de escalas de puntuación, así como modelos de aprendizaje automático avanzado han sido propuestos en respuesta a la necesidad de investigación y divulgación de resultados relevantes sobre esta enfermedad; todo con el objetivo de contribuir a la necesidad de mejorar la atención e incrementar el número de vidas salvadas. ⁽⁷⁾

En nuestra experiencia la identificación precoz de pacientes con riesgo de evolucionar a formas severas de la COVID-19 nos ha facilitado una mejor estratificación, y dirigir determinados tratamientos hacia aquellos grupos con mayor probabilidad de agravarse. En tal sentido desarrollamos un modelo predictivo para la construcción de un nomograma, el cual clasifica la probabilidad de severidad.

METODO:

Se realizó un estudio retrospectivo analítico en una cohorte de 150 pacientes del hospital Manuel Fajardo de Villa Clara, Cuba, que ingresaron con el diagnóstico de COVID-19 según los resultados de la prueba de reacción a la polimerasa (PCR) en tiempo real. El período del estudio estuvo comprendido desde marzo a junio de 2020. Los pacientes fueron asignados a dos grupos; teniendo en cuenta la evolución clínica y el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos como criterio de severidad, fueron agrupados de la siguiente manera:

- Grupo no severo (n=124): Pacientes con evolución satisfactoria que no ingresaron en la unidad de cuidados intensivos (UCI).
- Grupo severo (n=26): Pacientes con necesidad de ingreso en la UCI.

Los elementos que determinaron el ingreso en la UCI fueron:

1. Dificultad respiratoria sostenida, aumento del trabajo respiratorio, con necesidad de suplemento de oxígeno y/o alteraciones de la mecánica ventilatoria.
2. Compromiso del estado de oxigenación mantenido a pesar de los tratamientos iniciales.
3. Radiografía de tórax con infiltrados multilobares asociados a los trastornos de la oxigenación.

Presencia de disfunciones orgánicas graves.

Se tuvieron en cuenta variables demográficas, clínicas, de laboratorio, gasométricas y radiológicas. Estas fueron obtenidas en estado basal de los pacientes luego del ingreso en el hospital.

Los datos fueron obtenidos a partir de la información de las historias clínicas y los resultados de los exámenes radiológicos y de laboratorio.

Se construyó un índice pronóstico de severidad mediante la utilización de un modelo de regresión logística binaria multivariada, en el que se expresó la probabilidad de que el paciente evolucionara hacia el estado de severidad en función del conjunto de variables que fueron identificadas como predictores del evento de salud de interés (severidad).

Para el resumen de los datos y la aplicación de las pruebas de hipótesis se utilizó el software libre R versión 4.0.2 (22-06-2020).

El análisis estadístico se realizó de la siguiente manera:

- Medición de la asociación entre cada una de las variables con diferencias significativas entre los grupos y la severidad de la enfermedad. Se determinó como medida de asociación, la razón de oportunidades u *Odds Ratio*



- Reducción de la dimensionalidad de los datos correspondientes a variables con OR significativa mediante el uso de la regresión LASSO (*Least Absolute Shrinkage and Selection Operator*) y el método de selección automática hacia atrás (*Backward.*) Ambos procedimientos fueron aplicados en el contexto de una regresión logística binaria multivariada.
- Construcción del nomograma.

Para evaluar el rendimiento de este índice se realizó la validación aparente, la que se obtuvo a partir del test de Hosmer-Lemeshow y la determinación de su poder de discriminación según el área bajo la curva ROC (*receiver operating characteristic curve*) y el punto de corte óptimo.

Con los resultados finales se elaboró un índice pronóstico a través de una ecuación matemática en la cual se sustenta el modelo. Para facilitar su interpretación se construyó el nomograma de predicción, que constituyó la salida principal de este estudio.

RESULTADOS:

En la tabla 1 se muestra para cada variable independiente o posible variable predictiva, el valor estimado de la OR, con su significación (p) asociado al contraste cuya hipótesis nula se plantea como (Ho: OR=1), interpretado como falta de asociación. También se muestra el intervalo de confianza para la OR.

Tabla 1. Resultados de la regresión logística binaria simple.

Variable	OR	P	IC (95%)
Edad	1.09	<0.0001	1.06 - 1.13
HTA	7.18	<0.0001	2.77 - 18.62
Diabetes mellitus	7.12	<0.0001	2.57 - 19.78
Demencia	7.14	0.0026	1.99 - 25.62
EPOC	7.33	0.0126	1.53 - 35.05
Cáncer	2.44	0.4734	0.21 - 27.96
Polipnea (fr ≥ 22 rpm)	24.14	<0.0001	8.40 - 69.32
Diarreas	7.12	0.0002	2.57 - 19.78
Quick SOFA ≥ 1	25.65	<0.0001	8.94 - 73.61
Leucocitos x 10 ⁹ /L	1.39	0.0002	1.17 - 1.65
Neutrófilos %	1.24	<0.0001	1.14 - 1.34
Linfocitos %	0.78	<0.0001	0.70 - 0.86
INL	1.83	<0.0001	1.48 - 2.27
Hb g/dL	0.56	<0.0001	0.43 - 0.73
Glicemia mmol/L	1.01	0.7269	0.96 - 1.07
LDH U/L	1.01	<0.0001	1.01 - 1.01
Dímero D ug/L	3.67	0.0021	1.60 - 8.42
Lactato mmol/L	12.87	0.0012	2.73 - 60.66
PrCR positiva	3.69	0.0049	1.49 - 9.14
Calcio mmol/L	0.003	0.0132	0.00 - 0.29
PaCO ₂ mmHg	0.85	0.0075	0.76 - 0.96
PaO ₂ mmHg	0.91	0.0018	0.86 - 0.97
SaO ₂ %	0.35	< 0.0001	0.23 - 0.52
Consolidación pulmonar	32.29	< 0.0001	6.43 - 162.21
Infiltrado pulmonar	13.66	< 0.0001	5.14 - 36.29

Significación (p). Intervalo de confianza (IC) 95% de confiabilidad. HTA: Hipertensión arterial. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. fr: frecuencia respiratoria. Rpm: respiraciones por minuto. INL: Índice neutrófilos/linfocitos. LDH: Lactato deshidrogenasa. PrCR: Proteína C reactiva. PaCO₂: Presión arterial de dióxido de carbono. PaO₂: Presión arterial de Oxígeno. SaO₂: Saturación arterial de oxígeno

En la tabla 2 se muestran los valores estimados de los coeficientes en la ecuación del modelo logístico binario multivariado a través del método de regularización o contracción LASSO.

Resultaron con estimación de coeficientes igual a cero las variables: sexo, diabetes mellitus, demencia, EPOC, fiebre, leucocitos, lactato, proteína C reactiva, calcio, PaCO₂, PaO₂, e infiltrado pulmonar. Por lo tanto, estas



variables salen del modelo predictivo. Se excluyeron del modelo el dímero D por tener un número de datos faltantes superior al 7% de la muestra, y el Quick SOFA por ser una escala (Singer *et al.*, 2016), que mide variables que coinciden con otras que se analizan en el modelo

Tabla II. Estimaciones de los coeficientes de la regresión logística LASSO.

Variables	Coficiente
Edad	0.0094
Sexo	.
HTA	0.6683
Diabetes mellitus	.
Demencia	.
EPOC	.
Fiebre (temp $\geq 37.3^{\circ}\text{C}$)	.
Polipnea (fr ≥ 22 rpm)	0.7211
Diarreas	0.5611
Leucocitos $\times 10^9/\text{L}$.
INL	0.2821
Hb g/dL	-0.1193
LDH U/L	0.0015
Lactato mmol/L	.
PrCR positiva	.
Calcio mmol/L	.
PaCO ₂ mm Hg	.
PaO ₂ mm Hg	.
SaO ₂ %	-0.3543
Consolidación pulmonar	0.7260
Infiltrado pulmonar	.
Intercepto	30.6427

HTA: Hipertensión arterial. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. fr: frecuencia respiratoria. rpm: respiraciones por minuto. INL: Índice neutrófilos/linfocitos. LDH: Lactato deshidrogenasa. PrCR: Proteína C reactiva. PaCO₂: Presión arterial de dióxido de carbono. PaO₂: Presión arterial de Oxígeno. SaO₂: Saturación arterial de oxígeno

La tabla 3 representa los resultados del método de selección automática de variables Backward. Las variables que definitivamente quedan en el modelo son: edad (p=0.049), HTA (p=0.013), INL (p=0.004), LDH (p=0.039) y SaO₂ (p=0.044).

Tabla 3. Resultados del método de selección automática de variables Backward.

Coficientes	Estimación	Error estándar	Z	p
Intercepto	79.59	46.58	1.71	0.087
Edad	0.08	0.04	1.96	0.049
HTA	4.49	1.81	2.49	0.013
Polipnea (fr ≥ 22 rpm)	1.73	1.07	1.62	0.105
INL	0.85	0.29	2.91	0.004
LDH U/L	0.01	0.01	2.07	0.039
SaO ₂ %	-1.03	0.51	-2.01	0.044

HTA: Hipertensión arterial. fr: frecuencia respiratoria. rpm: respiraciones por minuto. INL: Índice neutrófilos/linfocitos. LDH: Lactato deshidrogenasa. SaO₂: Saturación arterial de oxígeno

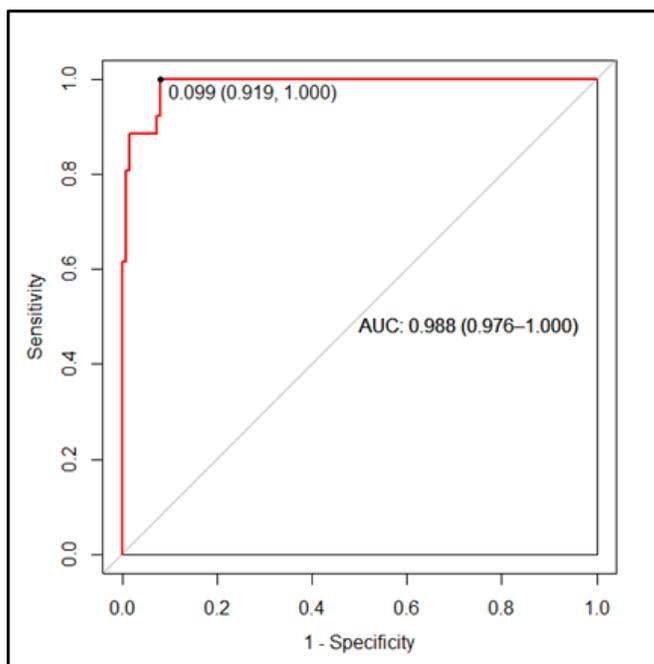
A partir de los resultados que se presentan se elaboró un índice pronóstico sustentado en la siguiente expresión aritmética



$$robabilidad(severidad) = \frac{1}{1 + e^{-(79.59 + 0.08Edad + 4.49HTA + 0.85INL + 0.01LDH - 1.03SaO_2)}}$$

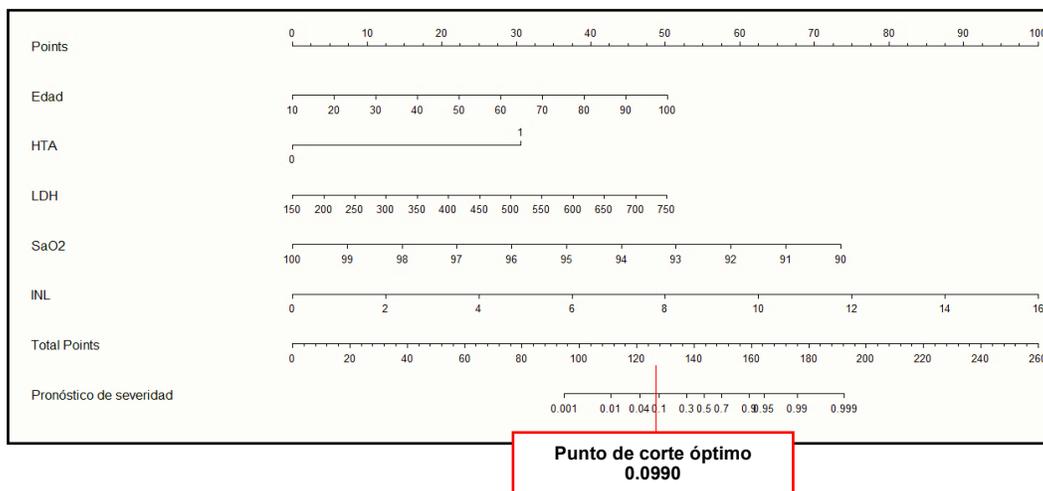
El resultado del estadígrafo del test de Hosmer-Lemeshow fue $p = 0.976$ y la capacidad discriminadora dada por el área bajo la curva ROC (receiver operating characteristic curve) fue igual a 0.988 (AUC: 0.9882, 95% CI: 0.9756-1). El punto de corte óptimo fue 0.099. (Figura 1)

Figura 1. Curva ROC para el modelo predictivo de severidad de la COVID-19



En la figura 2 se muestra el nomograma de predicción de severidad para pacientes con COVID-19, compuesto por las 5 variables que resultaron con mayor poder predictivo.

Figura 2. Nomograma de predicción de severidad de la COVID-19.



DISCUSION:

En esta investigación las variables que resultaron con mayor poder predictivo fueron: edad, HTA, LDH, INL y SaO_2 ; las cuales fueron representadas en el nomograma de predicción de riesgo. EL modelo se constituye por variables que representan diferentes condicionales del paciente y sus características al ingreso: demográficas (edad), comorbilidad (HTA), biomarcadores de la inflamación (INL, LDH) y estado de oxigenación (SaO_2). Otros modelos predictivos han sido construidos en la COVID-19. Ji D.⁽⁸⁾ propuso la puntuación CALL (acrónimo en inglés) que analiza cuatro variables en el score: comorbilidad, edad, LDH y recuento de linfocitos; y construyeron un nomograma. Este nomograma a diferencia del anterior representa las variables cualitativas de manera continua, permitiendo tener en el gráfico una localización exacta de los valores determinados para cada una de ellas.



Zhou ⁽⁹⁾ desarrolló un modelo predictivo basado en la construcción de un modelo predictivo donde se incluyeron varios predictores: temperatura corporal, tos, disnea, HTA, enfermedad cardiovascular, insuficiencia hepática crónica y enfermedad renal crónica. En esta investigación se incluyeron variables de laboratorio, gasométricas, y radiológicas.

Liang ⁽¹⁰⁾ realizó una investigación con la cual desarrolló una escala clínica para predecir enfermedad crítica en pacientes con COVID-19. Diez variables resultaron predictores y fueron incluidas en la escala de riesgo: anomalías en la radiografía de tórax, edad, hemoptisis, disnea, alteración de la consciencia, número de comorbilidades, historia de cáncer, INL, LDH, y bilirrubina directa.

En la COVID-19 todos los grupos de edad pueden contraer la enfermedad, sin embargo en el caso de las personas de edad avanzada el riesgo de mortalidad o de enfermar gravemente es significativamente mayor, nuestro modelo incluye la edad como una de las variables que predice severidad en pacientes con COVID-19.

Cecconi ⁽¹¹⁾ e Imam ⁽¹²⁾ se han referido a la edad como variable demográfica muy asociada a la severidad y como predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19, motivo por lo cual ha sido propuesta para formar parte de varias escalas clínicas de severidad.

Varios modelos predictivos tienen incluida la comorbilidad como variable de análisis. Según nuestros resultados la HTA fue la comorbilidad con mayor poder predictivo en la cohorte de pacientes estudiados.

Los datos estadísticos en la COVID-19 refieren que la hipertensión arterial es una de las comorbilidades predominantes en los pacientes. Kamyshnyi ⁽¹³⁾ objeta que el hecho de padecer esta enfermedad puede empeorar el curso de la enfermedad y aumentar el riesgo de ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

Guan en un estudio que incluyó 1590 pacientes, concluyó que la hipertensión arterial era la comorbilidad más prevalente (16,9%), seguida de diabetes (8,2%), las enfermedades cardiovasculares (3,7%), las enfermedades cerebrovasculares (1,9%), la EPOC (1,5%) y la malignidad (1,1%).⁽¹⁴⁾

Diversas anomalías de laboratorio han sido descritas como asociadas a una evolución no favorable en pacientes con COVID-19. La respuesta inflamatoria, la tormenta de citoquinas y la evasión viral a la respuesta celular inmune juegan un rol central en la progresión y severidad.⁽¹⁵⁾

En esta investigación la LDH y el INL fueron las variables de laboratorio con mayor poder predictivo, ambas como expresión de la respuesta inflamatoria y daño tisular que se produce durante la infección por COVID-19.

Henry en una revisión sistemática y un meta análisis determinó la analizó 1532 pacientes con el objetivo de evaluar la asociación entre los niveles elevados de LDH determinados precozmente, y la evolución durante el ingreso hospitalario. Encontró que los valores elevados de LDH estuvieron asociados con un incremento de 6 y 16 veces con la probabilidad de severidad y mortalidad respectivamente.⁽¹⁶⁾

Zahorec identificó la relación neutrófilos/linfocitos como un marcador de inflamación en pacientes críticos.⁽¹⁷⁾ Desde entonces se ha venido estudiando su utilidad en diversas enfermedades incluyendo la sepsis, siendo su aplicación en otras enfermedades cada vez más extendida.

Según Kermali ⁽¹⁸⁾ y Zhou ⁽¹⁹⁾ en la COVID-19 el índice neutrófilos/linfocitos (INL) junto a otros biomarcadores, es un indicador considerado como predictor de severidad. Ambos postulan que este índice elevado al ingreso, es un factor de riesgo a corto plazo de progresión a neumonía severa.

Tatum en su investigación concluyó que este índice se relaciona con el riesgo de ingreso en la UCI, uso de soporte ventilatorio y mortalidad hospitalaria, determinando un punto de corte óptimo de 4.94 según el área bajo la curva ROC.⁽²⁰⁾

CONCLUSIONES:

El nomograma constituye un instrumento de gran utilidad para identificar precozmente los pacientes con riesgo de progresar a formas severas de COVID-19. De esta manera, facilita una mejor estratificación y adecuación de tratamientos oportunos, capaces de frenar la progresión de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Ji W, Wang W, Zhao X, Zai J, Wong K. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. 2020. Journal of medical virology, 92: 433- 440. <https://doi.org/10.1002/jmv.25682>
2. Lu, H., Stratton, C. & Tang, Y., 2020. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. Journal of medical virology, 92(4): 401-402. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.25678>.
3. Vélez, M., Velásquez Salazar, P., Acosta-Reyes, J., Vera-Giraldo, C., Franco, J. and Jiménez, C., 2020. Factores clínicos pronósticos de enfermedad grave y mortalidad en pacientes con COVID-19. [ebook] Antioquia: Unidad de Evidencia y Deliberación para la Toma de Decisiones (UNED), p.6. Disponible en: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/COVID-19/udea-uned_sintesisrapida_covid-19_pronostico_22abril2020.pdf



4. Wynants, L., Van Calster, B., Collins, G. S., Riley, R. D., Heinze, G., Schuit, E., Bonten, M., Dahly, D. L., Damen, J., Debray, T., de Jong, V., De Vos, M., Dhiman, P., Haller, M. C., Harhay, M. O., Henckaerts, L., Heus, P., Kammer, M., Kreuzberger, N., Lohmann, A., ... & Smeden, M. (2020). Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ (Clinical research ed.)*, 369, m1328. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1328>
5. Beigel, J. H., Tomashek, K. M., & Dodd, L. E. (2020). Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. Reply. *The New England journal of medicine*, 383(10): 994. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2022236>
6. Horby, P., Lim, W. S., Emberson, J. R., Mafham, M., Bell, J. L., Linsell, L., Staplin, N., Brightling, C., Ustianowski, A., Elmahi, E., Prudon, B., Green, C., Felton, T., Chadwick, D., Rege, K., Fegan, C., Chappell, L. C., Faust, S. N., Jaki, T., ... Landray, M. J. (2021). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*, 384(8): 693-704. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
7. Lipsitch, M., Swerdlow, D. L., & Finelli, L. (2020). Defining the Epidemiology of Covid-19 - Studies Needed. *The New England journal of medicine*, 382(13): 1194-1196. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMp2002125>
8. Ji, D., Zhang, D., Xu, J., Chen, Z., Yang, T., Zhao, P., Chen, G., Cheng, G., Wang, Y., Bi, J., Tan, L., Lau, G., & Qin, E. (2020). Prediction for Progression Risk in Patients With COVID-19 Pneumonia: The CALL Score. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(6); 1393-1399. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa414>
9. Zhou, Y., He, Y., Yang, H., Yu, H., Wang, T., Chen, Z., Yao, R., & Liang, Z. (2020). Development and validation a nomogram for predicting the risk of severe COVID-19: A multi-center study in Sichuan, China. *PloS one*, 15(5): e0233328. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233328>
10. Liang, W., Liang, H., Ou, L., Chen, B., Chen, A., Li, C., Li, Y., Guan, W., Sang, L., Lu, J., Xu, Y., Chen, G., Guo, H., Guo, J., Chen, Z., Zhao, Y., Li, S., Zhang, N., Zhong, N., He, J., ... China Medical Treatment Expert Group for COVID-19 (2020). Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA internal medicine*, 180(8): 1081-1089. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2033>
11. Cecconi, M., Piovani, D., Brunetta, E., Aghemo, A., Greco, M., Ciccarelli, M., Angelini, C., Voza, A., Omodei, P., Vespa, E., Pugliese, N., Parigi, T. L., Folci, M., Danese, S., & Bonovas, S. (2020). Early Predictors of Clinical Deterioration in a Cohort of 239 Patients Hospitalized for Covid-19 Infection in Lombardy, Italy. *Journal of clinical medicine*, 9(5): 1548. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm9051548>
12. Imam, Z., Odish, F., Gill, I., O'Connor, D., Armstrong, J., Vanood, A., Ibironke, O., Hanna, A., Ranski, A., & Halalau, A. (2020). Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *Journal of internal medicine*, 288(4): 469-476. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/joim.13119>
13. Kamyshnyi, A., Krynytska, I., Matskevych, V., Marushchak, M., & Lushchak, O. (2020). Arterial Hypertension as a Risk Comorbidity Associated with COVID-19 Pathology. *International journal of hypertension*, 2020, 8019360. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2020/8019360>
14. Guan, W. J., Liang, W. H., Zhao, Y., Liang, H. R., Chen, Z. S., Li, Y. M., Liu, X. Q., Chen, R. C., Tang, C. L., Wang, T., Ou, C. Q., Li, L., Chen, P. Y., Sang, L., Wang, W., Li, J. F., Li, C. C., Ou, L. M., Cheng, B., Xiong, S., ... China Medical Treatment Expert Group for COVID-19 (2020a). Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *The European respiratory journal*, 55(5): 2000547. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>
15. Lippi, G., & Plebani, M. (2020). Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 58(7): 1131-1134. Disponible en: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>
16. Henry, B. M., Aggarwal, G., Wong, J., Benoit, S., Vikse, J., Plebani, M., & Lippi, G. (2020). Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *The American journal of emergency medicine*, 38(9): 1722-1726. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.073>.
17. Zahorec R. (2001). Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavske lekarske listy*, 102(1): 5-14. PMID: 11723675.
18. Kermali, M., Khalsa, R. K., Pillai, K., Ismail, Z., & Harky, A. (2020). The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review. *Life sciences*, 254, 117788. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117788>.
19. Zhou, Y., Yang, Z., Guo, Y., Geng, S., Gao, S., Ye, S., Hu, Y., and Wang, Y. (2020). A New Predictor of Disease Severity in Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *medRxiv*. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042119>



20. Tatum, D., Taghavi, S., Houghton, A., Stover, J., Toraih, E., & Duchesne, J. (2020). Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Outcomes in Louisiana COVID-19 Patients. Shock (Augusta, Ga.), 54(5): 652-658. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001585>.