

NEUMONÍA

Definición

Inflamación de los pulmones, causada por la infección de un virus o una bacteria, que se caracteriza por la presencia de fiebre alta, escalofríos, dolor intenso en el costado afectado del tórax, tos y expectoración.

Etiología

Streptococcus pneumoniae: la causa más común de neumonía bacteriana en niños; *Haemophilus influenzae* de tipo b (Hib): la segunda causa más común de neumonía bacteriana; El virus sincitial respiratorio es la causa más frecuente de neumomía vírica.

Factores de riesgo

A continuación, detallamos los factores de riesgo más comunes que pueden derivar en una neumonía:

- Tabaquismo.
- Enfermedades crónicas o patologías pulmonares previas: diabetes mellitus, hepatopatías, cardiopatías, enfermedad renal, cáncer, enfermedad pulmonar crónica, SIDA.
- Enfermedad por coronavirus (COVID-19).
- Malnutrición.
- Exceso de peso.
- Demencia.
- Edad (los niños menores de dos años y las personas de más de 50 años, sobre todo a partir de 65, son los más susceptibles de contraer neumonía).

- Esplenectomía (pacientes a los que se les ha extirpado el bazo) y, en general, pacientes con bajo nivel de inmunidad.
- Alcoholismo.
- Tratamientos inmunosupresores o con corticoides de manera crónica que debiliten el sistema inmune.
- Residentes en centros de enfermos crónicos o de tercera edad.
- Estar ingresado en un hospital, sobre todo en una UCI, sedado o con requerimiento de ventilación mecánica.
- Exposición a drogas por vía parenteral.
- Exposición a humos tóxicos, contaminantes o determinados químicos.

Epidemiología

En México, se diagnosticaron 117 mil 731 casos nuevos de neumonía en 2018. En 2017, 21 mil 563 personas fallecieron por neumonía e influenza, de los cuales el 65% eran adultos mayores de 65 años

Fisiopatología

La neumonía es consecuencia de la proliferación de microorganismos a nivel alveolar y la respuesta contra ellos desencadenada por el hospedador. Los microorganismos llegan a las vías respiratorias bajas en varias formas. La más frecuente es la aspiración desde la orofaringe.

Cuadro clínico

Los signos y síntomas de la neumonía pueden incluir lo siguiente: Dolor en el pecho al respirar o toser. Desorientación o cambios de percepción mental (en adultos de 65 años o más) Tos que puede producir flema.

Diagnóstico: estudios laboratoriales y de gabinete

Primero, el médico te hará preguntas sobre tu historia clínica y, luego, te realizará una exploración física en la que, entre otras cosas, te escuchará los pulmones con un estetoscopio para detectar cualquier sonido anormal de burbujeo o crepitación que sugiera la presencia de neumonía.

Si existe una sospecha de neumonía, el médico puede recomendarte los siguientes exámenes:

- **Análisis de sangre.** Los análisis de sangre se usan para confirmar una infección e intentar identificar el tipo de organismo que está causando la infección. Sin embargo, la identificación precisa no siempre es posible.
- **Radiografía torácica.** Esta ayuda al médico a diagnosticar la neumonía y a determinar la extensión y la ubicación de la infección. No obstante, tu médico no puede saber por medio de una radiografía qué tipo de germen está causando la neumonía.
- **Pulsioximetría.** En esta prueba, se mide el nivel de oxígeno de la sangre. La neumonía puede hacer que los pulmones no sean capaces de pasar una suficiente cantidad de oxígeno al torrente sanguíneo.
- **Prueba de esputo.** Se toma una muestra de líquido de los pulmones (esputo) que se obtiene haciendo toser profundamente al paciente; luego, se analiza la muestra para ayudar a identificar la causa de la infección.

Tratamiento

El tratamiento para la neumonía implica la cura de la infección y la prevención de complicaciones. Las personas que presentan neumonía adquirida en la comunidad normalmente pueden recibir tratamiento en sus hogares con medicamentos. A pesar de que la mayoría de los síntomas se alivian en unos pocos días o semanas, la sensación de cansancio puede perdurar durante un mes o más.

Los tratamientos específicos dependen del tipo y la gravedad de la neumonía, tu edad y tu estado de salud general. Las opciones incluyen las siguientes:

- **Antibióticos.** Estos medicamentos se usan para el tratamiento de la neumonía bacteriana. Puede llevar un tiempo identificar el tipo de bacterias que causan la neumonía y elegir el mejor antibiótico para tratarla. Si los síntomas no mejoran, el médico puede recomendarte un antibiótico diferente.
- **Medicamentos para la tos.** Estos medicamentos pueden usarse para calmar la tos a fin de que puedas descansar. Debido a que el toser ayuda a aflojar y mover los fluidos de los pulmones, es bueno no eliminar la tos completamente. Además, debes saber que en muy pocos estudios se ha examinado si los medicamentos para la tos de venta libre disminuyen la tos causada por la neumonía. Si quieres probar un supresor de la tos, usa la dosis más baja que te ayude a descansar.
- **Antifebriles/analgésicos.** Posiblemente tomes estos según lo necesites para aliviar la fiebre y el malestar. Estos incluyen medicamentos como la aspirina, el ibuprofeno (Advil, Motrin IB, otros) y el paracetamol (Tylenol, otros).

Pronóstico

El pronóstico de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) se determina por tres factores principales: edad del paciente, estado general de salud (presencia de comorbilidades) y la severidad o gravedad en cómo se presenta la neumonía.

En general, la tasa de mortalidad en pacientes tratados ambulatorios es inferior al 1%, mientras que en los pacientes hospitalizados la tasa de mortalidad oscila entre el 5% y el 15%, pero aumenta entre el 20% y 50% en los pacientes que requieren ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos

COVID-19

Definición

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) es una enfermedad infecciosa provocada por el virus SARS-CoV-2.

Etiología

El SARS-CoV-2 causa una infección respiratoria aguda como en el caso de SARS-CoV y MERS-CoV, con fiebre, tos y disnea; la neumonía es una manifestación grave que puede progresar rápidamente a SDRA. Los coronavirus constituyen una familia de virus ARN, monocatenario y de cadena positiva, envueltos.

Factores de riesgo

De modo similar a los adultos, los niños con obesidad, diabetes, asma o enfermedad pulmonar crónica, enfermedad de células falciformes o inmunodepresión también pueden tener mayor riesgo de enfermarse gravemente a causa del COVID-19.

Epidemiología

Hasta el 21 de julio 2021, fueron notificados 191.281.182 casos acumulados confirmados de COVID-19 a nivel global, incluyendo 4.112.538 defunciones, de los cuales 39% de los casos y 48% de las defunciones fueron aportadas por la región de las Américas.

En junio de 2021, la subregión de América del Sur continuó contribuyendo con el mayor número de casos y defunciones, aportando 4.076.310 casos y 108.331 defunciones. Estas cifras representan 84% y 81% de los casos y defunciones notificados, respectivamente, en la Región de las Américas durante este mes.

Hasta el 21 de julio del 2021, Argentina, Aruba, Brasil, Canadá, Chile, Costa Rica, los Estados Unidos de América, Guayana Francesa, Guadalupe, Martinica, México, y Puerto Rico han detectado las cuatro variantes de preocupación.

Entre los pueblos indígenas de 18 países de las Américas, se notificaron 617.326 casos, incluyendo 14.646 defunciones.

Un total de 24 países y territorios notificaron 6.681 casos confirmados acumulados de Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes (SIM-P) que coincide cronológicamente con la COVID-19, incluidas 135 defunciones.

Con relación a los trabajadores de la salud, 37 países y territorios notificaron 1.763.315 casos, incluidas 10.278 defunciones.

Fisiopatología

Mecanismo de entrada celular tropismo celular

Las proteínas estructurales principales que se encuentran en la superficie de la membrana de las partículas virales de SARS-CoV-2 son: Spike (S), de membrana (M) y de envoltura (E); mientras que, entre las accesorias están: hemaglutinina esterasa (HE), la 3, la 7a, entre otras). Estas son las encargadas del anclaje y entrada de esos microorganismos a las células del hospedador.⁽⁸⁾

Particularmente, el dominio de anclaje al receptor SARS-CoV-2 se encuentra localizado en la proteína S de la membrana.⁽⁹⁾ Lo que resulta similar en SARS-CoV en lo relativo a la afinidad con el receptor de la célula huésped, que en ambos casos es el ACE2.^(10,11)

El receptor ACE2 es de membrana tipo I. En condiciones normales, su función principal es la escisión proteolítica de la angiotensina 1 en angiotensina 1-9; mientras que, en condiciones patológicas es el sitio de unión de la proteína . de diversos coronavirus.⁽¹²⁾

La proteína S posee dos subunidades: S1 y S2, la primera es la que se une al receptor de la célula huésped al poseer el dominio de anclaje SARS-CoV-

2.⁽¹⁰⁾ Al romperse la estabilidad del de la proteína S, se forma un enlace fuerte entre el la subunidad S2 y el receptor ACE2.⁽¹²⁾

Ese fuerte enlace une la totalidad de la membrana SARS-CoV-2 con la membrana de la célula huésped, ingresando a esta por medio de endocitosis. Las partículas virales liberan su ARN que se une al ADN viral, iniciando el ciclo de replicación viral, las que salen de la célula huésped por medio de exocitosis.⁽⁸⁾

El SARS-CoV-2 no tiene afinidad por otro receptor diana clásico de otros coronavirus como la aminopeptidasa N o el dipeptidil peptidasa 4.^(11,12) Su afinidad por el receptor ACE2 es peculiar, siendo de diez a veinte veces más fuerte que SARS-CoV,^(12,13) lo que explica su alto poder de contagio.⁽¹⁴⁾

Las células con mayor capacidad receptora son las ACE2, las que están presentes en los humanos independientemente de la edad o género. Estas se distribuyen a lo largo del organismo, pudiéndose hallar en: los neumocitos tipo II del alveolo pulmonar, las células epiteliales estratificadas del esófago, los enterocitos con capacidad de absorción del íleon y del colon, los colangiocitos, las células miocárdicas, las células epiteliales del túbulo proximal renal y las células uroteliales de vejiga. Ante la sospecha de infección por SARS-CoV-2, la sintomatología en esos aparatos debe ser tenida en cuenta.^(15,16,17)

Tormenta de citoquinas

Una vez que el ARN de las partículas de SARS-CoV-2 inicia su traducción y transcripción, se generan dos procesos: el primero relacionado con la elevada demanda de fabricación de proteínas virales provocando estrés celular que termina en apoptosis de las células diana; mientras que en el segundo, el ARN viral actúa en un patrón molecular asociado a patógenos, que lo lleva a ser reconocido por las células del sistema inmune, iniciándose la cascada de citoquinas, la activación y migración de neutrófilos.

La respuesta inmune induce la producción incontrolada de citoquinas proinflamatorias (el factor de necrosis tumoral α , interleucina 1β , interleucina 6, interleucina 8, interleucina 12, la proteína 10 inducible por interferón gamma, proteína inflamatoria de macrófagos 1-alfa y la proteína

quimioatrayente de monocitos 1. Este fenómeno se le denomina tormenta de citoquinas y se ha vinculado con la génesis de síndrome de distrés respiratorio agudo y de la falla multiorgánica.

En los primeros 99 casos confirmados de COVID-19 se relacionó con la tormenta de citoquinas con pacientes en estado de severidad, hallándose en el 17% de los pacientes con distrés respiratorio agudo y en el 11% de los pacientes con fallo multiorgánico. Sin generar daño tisular extensivo únicamente, también se ha asociado con una coagulación intravascular diseminada.

El proceso por el cual se produce la tormenta de citoquinas es complejo. La primera línea de defensa que reacciona es dentro de la vía respiratoria, donde el sistema inmune innato está compuesto principalmente por macrófagos alveolares y células dendríticas; las que son presentadoras de antígeno y las encargadas de defender al cuerpo contra las partículas virales.

Existen dos vías por las cuales, las células presentadoras de antígeno adquieren partículas virales: una, mediante la fagocitosis de células apoptóticas con partículas de SARS-CoV-2 en su interior y la otra, por medio de una infección directa de partículas virales a través de receptores ACE2.

Independientemente de la vía por la cual las células presentadoras de antígeno obtienen las proteínas virales SARS-CoV-2, su objetivo final es la activación de linfocitos durante la producción de anticuerpos que comienza una semana posterior al inicio de la sintomatología en el caso de linfocitos B. Por otra parte, la activación de los linfocitos T se refleja por el aumento de expresión de CD69, CD38 y CD44; marcadores específicos de activación de linfocitos T CD4. y CD8.

Los linfocitos T son activados por las citoquinas: interleucina 1 β , proteína 10, interferón gamma y la proteína quimioatrayente de monocitos 1. Una vez que estos se encuentran en el intersticio del órgano el subtipo T CD4. comienzan a liberar de manera descontrolada interleucina 6 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF); mientras que, el subtipo T CD8. mantiene solo secreción constante de GM-CSF. La elevación de GM-CSF lleva al reclutamiento de células inflamatorias

especialmente de monocitos CD14.CD16. que a su vez potencian la liberación de GM-CSF y la liberación de interleucina 6.

Posteriormente, se reclutan neutrófilos por la liberación de interleucina 8 y 6 a partir de las células epiteliales pulmonares infectadas por partículas de SARS-CoV-2 y por el aumento de los niveles de interleucina 6 desde los linfocitos T y monocitos. El resultado final es la migración de grandes cantidades de células inmunes y liberación de grandes cantidades de citoquinas a nivel local. Aunque, este mecanismo tiene la función de reclutar células para atacar y eliminar partículas virales, el exceso de neutrófilos, linfocitos T y monocitos generan daño tisular inflamatorio. Así, las mismas citoquinas promueven el daño tisular incluso llegando a inducir estados de fibrosis como en el caso de la interleucina 6 y 1β .

Es probable encontrar linfopenia en sangre periférica con predominio de los linfocitos T, lo que contrasta con la activación y migración de esos linfocitos hacia los órganos afectados. Esto puede explicarse en los diversos subtipos de linfocitos T CD4. activados. El subtipo Th2 está encargado de inhibir la respuesta inflamatoria, por lo que se encuentra elevado también en pacientes con la COVID-19, pudiendo generar una retroalimentación negativa que termina en la linfopenia observada en pacientes con cuadros severos. Inicialmente los linfocitos incrementan su migración y potencian la respuesta celular encontrada en los órganos afectados.

Hipercoagulabilidad y endotelopatía

Los pacientes en estado crítico por la COVID-19 padecen estados de trombosis macrovascular y microvascular. Al respecto, se han reportado: tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, trombosis relacionada al catéter, enfermedad cerebrovascular isquémica, acrosíndromes y síndrome de fuga capilar en órganos como pulmones, riñones y corazón.

Datos de exámenes complementarios de laboratorio clínico señalan la presencia de un incremento de dímero D, la prolongación del tiempo de protrombina y una disminución modesta del recuento de plaquetas. Esos cambios forman parte de la génesis del fallo multiorgánico y constituye la

causa por la que la coagulopatía en pacientes con la COVID-19 se convierta en un factor que aumenta el riesgo de muerte.

Una de las explicaciones radica en el tropismo por los receptores ACE2 que poseen las partículas de SARS-CoV-2, los que se han observado en el endotelio de las venas, arterias y células musculares lisas arteriales del cerebro. Esto produce disfunción e inflamación de la microvasculatura que altera el flujo vascular y da inicio a la activación plaquetaria formando trombos.

La hipoxia causa vasoconstricción que reduce el flujo y aumenta el daño endotelial. Además, promueve la alteración de gen de la proteína de respuesta de crecimiento temprano 1, cambiando el fenotipo del endotelio hacia un estado pro inflamatorio y pro coagulante.

El ambiente pro inflamatorio causado por la hipoxia libera el factor tisular (FT) junto a multímeros ultra largos de factor Willebrand, activando a las plaquetas circundantes que junto a los neutrófilos y monocitos circundantes secretan trampas extracelulares de plaquetas, iniciando una cascada de coagulación por la vía FT/FVIIa.

Cuadro clínico

La COVID-19 afecta de distintas maneras en función de cada persona. La mayoría de las personas que se contagian presentan síntomas de intensidad leve o moderada, y se recuperan sin necesidad de hospitalización.

Los síntomas más habituales son los siguientes:

- Fiebre
- Tos
- Cansancio
- Pérdida del gusto o del olfato

Los síntomas menos habituales son los siguientes:

- Dolor de garganta
- Dolor de cabeza
- Molestias y dolores
- Diarrea
- Erupción cutánea o pérdida del color de los dedos de las manos o los pies
- Ojos rojos o irritados

Los síntomas serios son los siguientes:

- Dificultad para respirar o disnea
- Pérdida de movilidad o del habla o sensación de confusión
- Dolor en el pecho

Diagnóstico: estudios laboratoriales y de gabinete

Actualmente existen 3 pruebas para el diagnóstico de COVID 19, éstas son sus diferencias: Prueba PCR. Prueba de antígenos. Prueba de anticuerpos IgG e IgM.

Tratamiento

Científicos de todo el mundo están trabajando en la búsqueda y el desarrollo de tratamientos para combatir la COVID-19.

Para proporcionar unos cuidados óptimos, se necesita oxígeno para los pacientes que se encuentran más graves y aquellos que corren el riesgo de desarrollar una enfermedad severa. En el caso de los pacientes críticos, se requieren métodos de asistencia respiratoria más avanzados, como respiradores.

La dexametasona es un corticoide que contribuye a reducir el tiempo que los pacientes están conectados a un respirador y que puede salvar la vida de los que se encuentran en estado grave y crítico.

Pronóstico

Mortalidad

La principal causa de muerte es la insuficiencia respiratoria por el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

- La tasa global de mortalidad agrupada por SDRA en los pacientes de COVID-19 es del 39%; sin embargo, esta tasa varía significativamente entre los países (p. ej., China 69%, Irán 28%, Francia 19%, Alemania 13%).
- No hay evidencias que sugieran peores resultados (es decir, días sin ventilación mecánica, duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos o en el hospital, o mortalidad) para los pacientes con SDRA relacionado con COVID-19, en comparación con la población general de SDRA.
- Los factores de riesgo de insuficiencia respiratoria son la edad avanzada, el sexo masculino, las enfermedades cardiovasculares, los marcadores de laboratorio (como la deshidrogenasa láctica, el recuento de linfocitos y la proteína C-reactiva) y una carga viral elevada al ingreso.
- Otras causas frecuentes de muerte son la sepsis o el shock séptico, el fallo multiorgánico asociado a sepsis, las coinfecciones bacterianas o víricas, la tromboembolia venosa y el fallo cardíaco.

La tasa de mortalidad depende de la edad y de la presencia de enfermedades subyacentes.

- Las personas de menos de 65 años de edad presentan un riesgo muy leve de muerte incluso en los epicentros de las pandemias, y las muertes

en personas de menos de 65 años de edad sin ninguna afección subyacente son infrecuentes.

- Las muertes en niños y jóvenes son infrecuentes. Según datos de un estudio de preimpresión (no revisados por pares) del primer año de pandemia en Inglaterra, murieron 25 niños y jóvenes, lo que equivale a una tasa de mortalidad por infección de 5 por 100,000 y una tasa de mortalidad de 2 por millón. Esto indica que >99-995% de los niños se recuperan de la infección. Los niños que murieron tenían principalmente más de 10 años y eran de etnia asiática y de raza negra.
- Aproximadamente, el 99% de los pacientes que murieron de COVID-19 tenían al menos una afección de salud subyacente en un estudio de cohorte de Estados Unidos. Los factores de riesgo de muerte más marcados fueron la obesidad, los trastornos relacionados con la ansiedad y el miedo, y la diabetes, así como el número total de enfermedades subyacentes.

Las tasas de mortalidad son elevadas en los pacientes en estado crítico.

- La mortalidad global por todas las causas era del 35% en la unidad de cuidados intensivos y del 32% en el hospital para los pacientes en estado crítico para el año 2020. Sin embargo, las tasas de mortalidad varían según las regiones. Por ejemplo, la mortalidad llegó a ser del 48% en el sudeste asiático y del 15% en América.

Las tasas de mortalidad han disminuido con el tiempo, a pesar de la estabilidad de las características de los pacientes.

- La mortalidad intrahospitalaria se redujo del 32.3% al 16.4% entre marzo y agosto de 2020 en un estudio de cohorte del Reino Unido con más de 80,000 pacientes. La mortalidad disminuyó en todos los grupos de edad, en todos los grupos étnicos, en hombres y mujeres, y en pacientes con y sin comorbilidades, por encima de las contribuciones de la disminución de la gravedad de la enfermedad.

- Las tasas de mortalidad disminuyeron bruscamente en los EE.UU. durante los primeros 6 meses de la pandemia. La mortalidad intrahospitalaria se redujo del 10.6% al 9.3% entre marzo y noviembre de 2020 en un estudio de cohorte estadounidense de más de 500,000 pacientes en 209 hospitales de cuidados intensivos. Entre los pacientes con enfermedades críticas ingresados en una unidad de cuidados intensivos de un sistema sanitario académico de EE.UU., la tasa de mortalidad disminuyó del 43.5% al 19.2% durante el periodo de estudio.
- Esto puede reflejar el impacto de los cambios en la estrategia hospitalaria y los procesos clínicos, así como una mejor adherencia a las terapias estándar de atención basadas en la evidencia para la enfermedad crítica a lo largo del tiempo, como el uso de corticosteroides, el oxígeno nasal de alto flujo para evitar la intubación, la posición en decúbito prono y la disminución del uso de la ventilación mecánica. Se requieren más estudios para confirmar estos resultados e investigar los mecanismos causales.

Tasa de letalidad por infección (TLI)

- Se define como la proporción de muertes entre todas las personas infectadas, incluidos los casos confirmados, los casos no diagnosticados (p. ej., los casos asintomáticos o ligeramente sintomáticos) y los casos no informados. La TLI proporciona una imagen más precisa de la letalidad de una enfermedad, en comparación con la tasa de letalidad.
- Se ha calculado que a fecha de febrero de 2021 se han producido aproximadamente entre 1500 y 2000 millones de infecciones en todo el mundo, con una tasa de infección **global estimada del 0.15%**. Existen diferencias sustanciales en la propagación de la IFR y la infección entre continentes, países y lugares.
- La mejor estimación actual de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de EE.UU. sobre la tasa de mortalidad infantil, según la edad (a partir del 19 de marzo de 2021):
 - 0 a 17 años – 0.002%

- 18 a 49 años – 0.05%
 - 50 a 64 años – 0.6%
 - ≥65 años – 9%.
- Sobre la base de estas cifras, la tasa de mortalidad infantil global para las personas de menos de 65 años es de aproximadamente el 0.2%.
 - Entre las personas a bordo del crucero Diamond Princess, una situación única en la que se ha podido realizar una evaluación precisa de la TLI en una población en cuarentena, la TLI fue del 0.85%. Sin embargo, todas las muertes se produjeron en pacientes de más de 70 años de edad y la tasa en una población más joven y saludable podría ser mucho más baja.
 - Estas estimaciones presentan limitaciones y es probable que cambien a medida que surjan más datos en el curso de la pandemia.

Tasa de letalidad de casos (TL)

- Se define como el número total de muertes informadas dividido por el número total de casos detectados informados. La TL está sujeta a un sesgo de selección, ya que es probable que se prueben los casos más graves/hospitalarios.
- La estimación actual de la Organización Mundial de la Salud sobre la tasa de letalidad de casos (TL) mundial es del 2% (a 10 de octubre de 2021). La tasa de mortalidad combinada en la población general en una revisión sistemática y un metanálisis fue del 1%. Esta es mucho más baja que la tasa de mortalidad de los coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS), que fue del 10%, y del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), que fue del 37%.
- La TL varía considerablemente de un país a otro.
 - En China, se ha informado que la tasa de mortalidad infantil general se encuentra entre el 1.4% y el 2.3% (0.9% en pacientes sin comorbilidades).
- La TL aumenta con la edad.

- En los EE.UU., la mayoría de las muertes se produjeron en pacientes de ≥ 65 años. La TL fue más elevada entre los pacientes de ≥ 85 años (10% a 27%), seguida de los de 65 a 84 años (3% a 11%), posteriormente los de 55 a 64 años (1% a 3%), y finalmente los de 20 a 54 años ($< 1\%$).
- En China, la mayoría de las muertes se produjeron en pacientes de ≥ 60 años. La TL fue más elevada entre los pacientes de ≥ 80 años (13,4%), seguida de los de 60 a 79 años (6,4%), y posteriormente los de menos de 60 años (0,32%).
- En Italia, la TL fue más elevada entre los pacientes de ≥ 80 años (52,5%), seguida de los de 70 a 79 años (35,5%), y posteriormente los de 60 a 69 años (8,5%).
- Las muertes son infrecuentes en los niños. En un estudio, el 70% de las muertes se produjeron en personas de 10 a 20 años, el 20% en personas de 1 a 9 años y el 10% en niños menores de 1 año
- La TL aumenta con la presencia de comorbilidades.
 - En China, la mayoría de las muertes se produjeron en pacientes que presentaban afecciones de salud subyacentes preexistentes (10.5% por enfermedades cardiovasculares, 7.3% por diabetes, 6.3% por enfermedades respiratorias crónicas, 6% por hipertensión y 5.6% por cáncer).
- La TL aumenta con la gravedad de la enfermedad.
 - La tasa de mortalidad combinada en los pacientes hospitalizados fue del 13%. La TL es más elevada en los pacientes con enfermedades críticas, entre el 26% y el 67% en los estudios.