

La fragilità: il maggior fattore prognostico indipendente di COVID-19 nel set delle Cure Primarie

Carlo Fabris¹, Denise Sief¹, Lucia Casatta¹, Pamela Marcuzzi¹, Alberto Fragali², Luigi Canciani³

¹ Medico di Medicina Generale, Distretto di Udine; ² Direttore SOC Area Adulti, Anziani e Cure Primarie, Distretto di Udine; ³ Direttore, Distretto di Udine - Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

Riassunto

La fragilità è un importante fattore predittivo in medicina. Scopo dello studio è stato valutare in Medicina Generale il ruolo della fragilità nel predire l'evoluzione COVID-19. In 653 pazienti con questa malattia (305 maschi, 348 femmine, età mediana 55 anni) sono stati raccolti i dati demografici e clinici comprensivi di Clegg e CSHA. CSHA > 3 è risultato il parametro più fortemente associato ($p < 0,001$) all'ospedalizzazione (N = 71) e al ricovero in ICU/decesso (N = 30), rispetto al permanere a domicilio (N = 552). La fragilità rappresenta il più importante fattore predittivo di evoluzione COVID-19.

Introduzione

Numerosi sono gli elementi che possono aggravare la prognosi di COVID-19. Il primo fattore prognostico è rappresentato dall'età, con malattia più severa con l'avanzare degli anni. La presenza di diabete, obesità e altre malattie come l'ipertensione sono patologie associate a prognosi peggiore¹⁻³. Gli studi esistenti riportano gli elementi in grado di influenzare la prognosi nel momento in cui il paziente è ricoverato, mentre poco si sa riguardo agli elementi che condizionano la prognosi al di fuori dell'ospedale. Una recente metanalisi condotta confrontando diversi studi di coorte ha evidenziato come la fragilità sia un elemento prognostico in grado di influenzare in modo determinante la mortalità di questi pazienti⁴.

La fragilità in Medicina Generale rappresenta un elemento ben noto al medico ma di difficile categorizzazione e quantificazione. Tuttavia, nel setting della Medicina Generale, riconoscere e quantificare in modo accurato la fragilità rimane un obiettivo di primaria importanza. Numerosissimi test e indici di fragilità sono stati proposti, con alterne fortune⁵⁻⁷. In particolare, appare evidente come sia necessario includere un numero importante di parametri demografici, clinici, terapeutici, assistenziali e sociali per avere una quantificazione abbastanza precisa della fragilità. L'elevato numero di variabili potenzialmente influenzanti lo stato di fragilità richiede pertanto l'analisi di casistiche molto numerose. Inoltre, in presenza di

evoluzioni cliniche non rapide, sono spesso richiesti tempi lunghi (diversi anni) per testare e per validare i vari test di fragilità. COVID-19, essendo un detonatore di fragilità, rappresenta una occasione irripetibile per studiarla e per meglio quantificarla. Numerosi lavori sono presenti in letteratura concernenti la relazione tra fragilità ed evoluzione della malattia COVID-19⁴. Tuttavia, i dati di questi studi concernono outcome ospedalieri^{8,9}, mentre poco o nulla è stato fatto nel campo della Medicina Generale, set di gestione della maggior parte dei pazienti con questa malattia. Non è noto se, anche per questa coorte di pazienti a domicilio, si possano applicare gli stessi parametri presi in considerazione nei pazienti ospedalizzati. Inoltre, gli studi in letteratura sono spesso

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Fabris C, Sief D, Casatta L, et al. La fragilità: il maggior fattore prognostico indipendente di COVID-19 nel set delle Cure Primarie. Rivista SIMG 2022;29(4):22-28.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

carenti di informazioni sullo stato socio-economico del paziente.

Scopo di questo studio è stato valutare in una coorte di pazienti afferenti alla Medicina Generale l'aspetto evolutivo della malattia COVID-19 in relazione, in particolare, alla fragilità testata tramite due indici largamente utilizzati, Clegg e CSHA.

Metodi

Sono stati reclutati 653 pazienti (305 maschi e 348 femmine, età mediana 55 anni) risultati positivi al tampone antigenico o molecolare per SARS-CoV-2, 490 (75,0%) del

Distretto di Udine e 163 (25,0%) del Distretto di San Daniele del Friuli. Il periodo di reclutamento va dal mese di marzo 2020 al mese di giugno del 2021. Tale periodo è stato suddiviso nelle tre ondate epidemiche, la prima dell'inverno-primavera del 2020 (111 pazienti, 17,0%), la seconda dell'autunno-inverno 2020-2021 (232 pazienti, 35,5%) e la terza dell'inverno-primavera 2021 (310 pazienti, 47,5%). Nessun paziente ha ricevuto terapia con anticorpi monoclonali a domicilio o il vaccino COVID-19. Per ogni paziente è stata compilata una scheda contenente elementi demografici, socioeconomici e

clinici comprensivi dei due indici di fragilità Clegg⁵ e CSHA⁶. Nella Tabella I sono riportati gli elementi costituenti di ambedue i test di fragilità. L'evoluzione clinica della malattia COVID-19 è stata suddivisa nel modo seguente: pazienti con gestione a domicilio (N = 552, 84,5%), pazienti che hanno necessitato ricovero in ospedale (N = 71, 10,9%), pazienti ricoverati in terapia intensiva (N = 8, 1,2%) e infine pazienti deceduti per COVID-19 (N = 22, 3,4%). Nei pazienti curati a domicilio e appartenenti alla seconda e terza ondata (N = 479), è stata effettuata una ulteriore classificazione: a) pazienti pau-

TABELLA I.

Elementi costitutivi e gradazione del punteggio degli indici di fragilità Clegg e CSHA. L'indice di Clegg è costituito da 36 voci comprensive di stati patologici, sintomi/segni, disabilità e un valore di laboratorio. Il punteggio può essere espresso direttamente come somma dei deficit o come rapporto tra la somma ottenuta e il totale possibile. Il CSHA stratifica i pazienti in nove categorie di progressiva maggior fragilità. Ambedue gli indici non necessitano della presenza del paziente.

Indice elettronico ¹ di Clegg (36 deficit)		
Stati patologici (20)		Sintomi/segni (8)
Artrite	Fibrillazione atriale	Poli-terapia
Malattia cerebrovascolare	Nefropatia cronica	Vertigini
Diabete mellito	Problemi ai piedi	Dispnea
Fratture da fragilità	Scompenso cardiaco	Cadute
Malattie valvole cardiache	Iperensione	Turbe del sonno
Ipotensione/sincope	Cardiopatia ischemica	Incontinenza urinaria
Osteoporosi	Parkinsonismi	Problemi cognitivi/della memoria
Ulcera peptica	Arteriopatia periferica	Calo di peso/anoressia
Malattie respiratorie	Ulcere cutanee	
Disabilità (7)		
Tireopatie		
Malattie vie urinarie	Deficit visivo	Deficit uditivo
	Costretto a casa	Vulnerabilità sociale
Valore di laboratorio (1)	Necessità di assistenza	Problemi di motilità
Anemia	Limitazioni di attività	
CSHA ² <i>Canadian Study of Health and Aging</i>		
1 = Molto in forma	2 = In forma	3 = Se la cava bene
4 = Se la cava abbastanza bene	5 = Leggermente fragile	6 = Moderatamente fragile
7 = Molto fragile	8 = Fragilità molto grave	9 = Malato terminale

¹ Viene denominato elettronico in quanto può essere desunto dall'analisi della cartella informatizzata del paziente.

² Si basa su una valutazione sintetica del medico di famiglia frutto della profonda conoscenza del paziente.

cisintomatici (N = 337, 70,4%) e pazienti con sintomatologia più severa (N = 142, 29,6%). I criteri tenuti in considerazione per classificare un paziente come severo a domicilio sono stati: la presenza per almeno tre giorni di uno fra febbre > 38°C, sintomi sistemici importanti (algie, nausea, profonda astenia, ecc.), iniziale de-saturazione (SpO₂ ≤ 93%). Tale classificazione riprende sostanzialmente i criteri della Circolare Ministero della Salute 0008676-26/04/2021-DGPROGS-MDS-P recante "Gestione domiciliare dei pazienti con infezione da SARS-CoV-2 aggiornata al

26 aprile 2021". Nella nostra realtà territoriale corrispondono ai criteri utilizzabili per l'attivazione a domicilio delle Unità Speciali di Continuità Assistenziale (USCA). Tutti i dati dei pazienti sono stati raccolti per il tramite del MMG di riferimento.

Risultati

Predizione dell'evoluzione clinica di COVID-19

Nella Tabella II sono riportati i parametri demografici, socioeconomici e clinici stra-

tificati in base alla evoluzione di COVID-19 nei tre gruppi: a domicilio, ospedalizzati e terapia intensiva/decesso. Appare evidente una associazione fortemente significativa fra la gravità di evoluzione e alcuni parametri demografici e clinici. In particolare, l'aumentare dell'età appare associarsi fortemente a una evoluzione peggiore di COVID-19, segnatamente ricovero in terapia intensiva o decesso (Fig. 1). Una evoluzione della malattia in ospedale o il decesso sono risultati più frequenti con valori di BMI progressivamente più elevati: ≤ 25 kg/m²

TABELLA II.

Associazione fra i parametri demografici, clinici e socioeconomici e l'evoluzione COVID-19 nella popolazione studiata. I dati sono espressi in frequenze (%). L'analisi statistica è stata effettuata tramite il test del chi quadrato per trend lineare.

Pazienti COVID-19 N = 653 (%)	Domicilio N = 552 (84,5)	Ospedale N = 71 (10,9)	ICU - Morte N = 30 (4,6)	p =
Genere maschile: N = 305 (46,7)	253 (45,8)	36 (50,7)	16 (53,3)	0,287
Età paziente > 65 anni: N = 193 (29,6)	132 (23,9)	36 (50,7)	25 (83,3)	< 0,001
Etnia non caucasica: N = 17 (2,6)	14 (2,5)	3 (4,2)	0 (0,0)	0,841
BMI > 25 kg/m ² : N = 310 (47,5)	251 (45,5)	40 (56,3)	19 (63,3)	0,014
Storia di fumo: N = 136 (20,8)	115 (20,8)	11 (15,5)	10 (33,3)	0,476
Patologia CVS*: N = 100 (15,3)	65 (11,8)	18 (25,4)	17 (56,7)	< 0,001
Iperensione arteriosa: N = 202 (30,9)	142 (25,7)	36 (50,7)	24 (80,0)	< 0,001
Diabete mellito: N = 54 (8,3)	34 (6,2)	11 (15,5)	9 (30,0)	< 0,001
Patologia respiratoria**: N = 88 (13,5)	76 (13,8)	11 (15,5)	1 (3,3)	0,288
BPCO: N = 15 (2,3)	8 (1,4)	3 (4,2)	4 (13,3)	< 0,001
Neoplasia: N = 63 (9,6)	45 (8,2)	14 (19,7)	4 (13,3)	0,014
Malattia reumatica: N = 38 (5,8)	29 (5,3)	8 (11,3)	1 (3,3)	0,429
Malattia renale cronica: N = 25 (3,8)	14 (2,5)	6 (8,5)	5 (16,7)	< 0,001
Epatopatia cronica: N = 23 (3,5)	17 (3,1)	5 (7,0)	1 (3,3)	0,313
Malattia neurologica: N = 59 (9,0)	48 (8,7)	7 (9,9)	4 (13,3)	0,390
Malattia psichiatrica: N = 63 (9,6)	52 (9,4)	9 (12,7)	2 (6,7)	0,924
Demenza: N = 34 (5,2)	15 (2,7)	10 (14,1)	9 (30,0)	< 0,001
ADL < 6: N = 33 (5,1)	12 (2,2)	7 (9,9)	14 (46,7)	< 0,001
Risorse economiche -: N = 82 (12,6)	60 (10,9)	15 (21,1)	7 (23,3)	0,003
Risorse ambientali -: N = 96 (14,7)	72 (13,0)	15 (21,1)	9 (30,0)	0,003
Struttura +: 7 (1,1)	1 (0,2)	1 (1,4)	5 (16,7)	< 0,001

ICU: terapia intensiva; BMI: indice di massa corporea; CVS: cardiovascolare; BPCO: bronchite cronica ostruttiva; ADL: attività della vita quotidiana.

* No ipertensione. ** No BPCO.

FIGURA 1.

Associazione fra l'età dei pazienti (≤ 65 anni, $> 65/\leq 75$ anni, > 75 anni) e l'evoluzione della malattia COVID-19 (decorso a domicilio, ricovero in ospedale esclusa la terapia intensiva, ricovero in terapia intensiva o decesso). L'analisi statistica è stata effettuata tramite il test del chi quadrato.

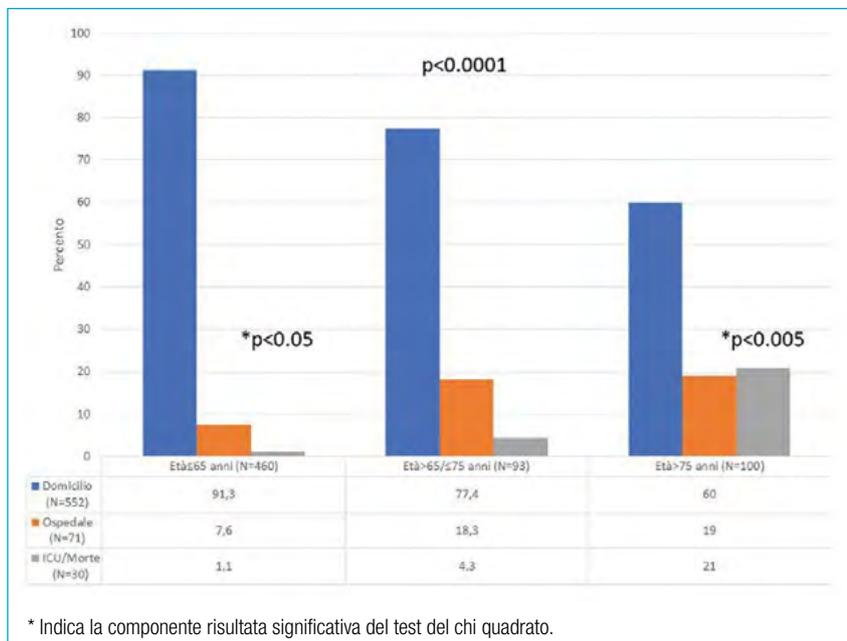
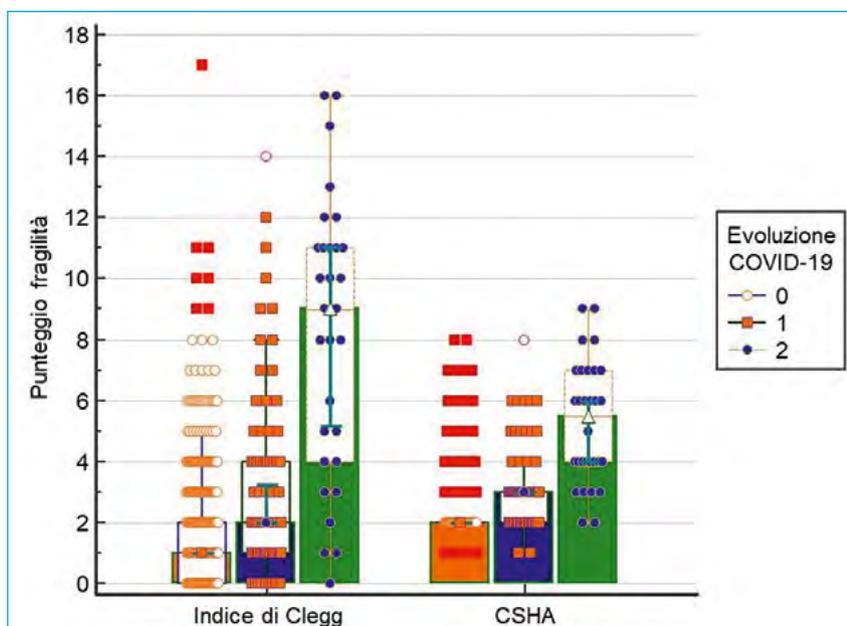


FIGURA 2.

Risultati dell'indice di fragilità Clegg e CSHA in relazione alla evoluzione della malattia COVID-19. 0 = decorso a domicilio, 1 = ricovero in ospedale esclusa la terapia intensiva, 2 = ricovero in terapia intensiva o decesso del paziente. L'analisi statistica è stata effettuata tramite il test di Kruskal-Wallis (ANOVA non parametrica). Indice di Clegg: $p < 0,0001$; 0 vs 1 $p < 0,05$, 0 vs 2 $p < 0,05$, 1 vs 2 $p < 0,05$; trend test $p < 0,0001$. CSHA: $p < 0,0001$; 0 vs 1 $p < 0,05$, 0 vs 2 $p < 0,05$, 1 vs 2 $p < 0,05$; trend test $p < 0,0001$.



42/343 (12,2%), $> 25/\leq 30$ kg/m² 38/218 (17,4%), > 30 kg/m² 21/92 (22,8%) ($p = 0,007$ per trend lineare). Nella Figura 2 sono riportati i valori degli indici di fragilità Clegg e CSHA nella popolazione in esame. La regressione multinomiale per step è stata eseguita allo scopo di identificare le variabili associate in modo indipendente all'ospedalizzazione esclusa la terapia intensiva ($N = 71$), e al ricovero in ICU o decesso ($N = 30$), rispetto alla permanenza a domicilio ($N = 552$). Nell'analisi sono state inserite tutte le variabili demografiche, socio ambientali, cliniche e gli indici di fragilità inclusi in questo studio. CSHA > 3 è risultato il parametro più fortemente associato a una evoluzione peggiore ($p < 0,001$), seguito dalla presenza di ipertensione arteriosa ($p < 0,001$), di ADL < 6 ($p = 0,020$) e da un indice di Clegg > 3 ($p = 0,064$).

Indici di fragilità ed evoluzione clinica di COVID-19

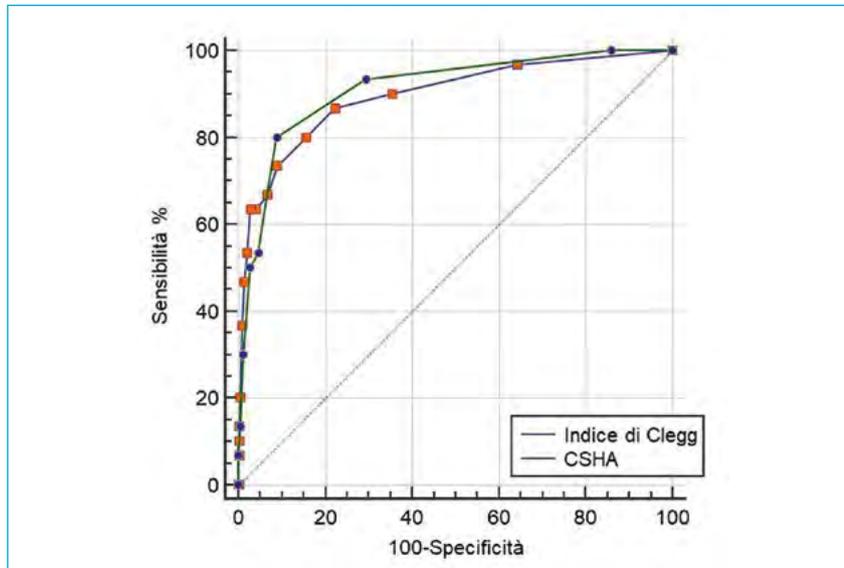
Tramite le curve ROC Clegg e CSHA si sono dimostrati in grado di discriminare molto bene i pazienti con evoluzione particolarmente grave (ICU o decesso) da tutti gli altri (domicilio o ospedale non ICU) (Fig. 3). La capacità di discriminare l'ospedalizzazione/decesso ($N = 101$) dalla permanenza a domicilio ($N = 552$) è risultata leggermente inferiore: indice di Clegg AUC = 0,767, SE = 0,027, 95% IC = 0,732-0,798; CSHA AUC = 0,792, SE = 0,024, 95% IC = 0,759-0,822.

Evoluzione COVID-19 nei pazienti a domicilio

I pazienti appartenenti alla seconda e terza ondata rimasti a domicilio ($N = 479$) sono stati classificati in base al quadro clinico come lievi/paucisintomatici ($N = 337$, 70,4%) o severi ($N = 142$, 29,6%). Sia l'indice di Clegg ($p < 0,0001$) che il CSHA ($p < 0,0001$) sono risultati statisticamente più elevati nei pazienti severi a domicilio rispetto ai paucisintomatici. La regressione logistica per step ha evidenziato come un valore dell'indice di Clegg > 3 fosse il fattore indipendente più significativo nell'identificare i pazienti severi a domicilio ($p < 0,001$). Tuttavia, la presenza di ipertensione arteriosa ($p < 0,001$),

FIGURA 3.

Curve ROC dell'indice di Clegg e di CSHA nel discriminare i pazienti COVID-19 con evoluzione particolarmente grave ($N = 30$, ricovero in terapia intensiva o decesso) da tutti gli altri con evoluzione non grave ($N = 623$, ricovero esclusa la terapia intensiva o decorso a domicilio). Indice di Clegg: $AUC = 0,895$, $SE = 0,035$, $95\% IC = 0,869-0,918$. CSHA: $AUC = 0,912$, $SE = 0,027$, $95\% IC = 0,887-0,932$.



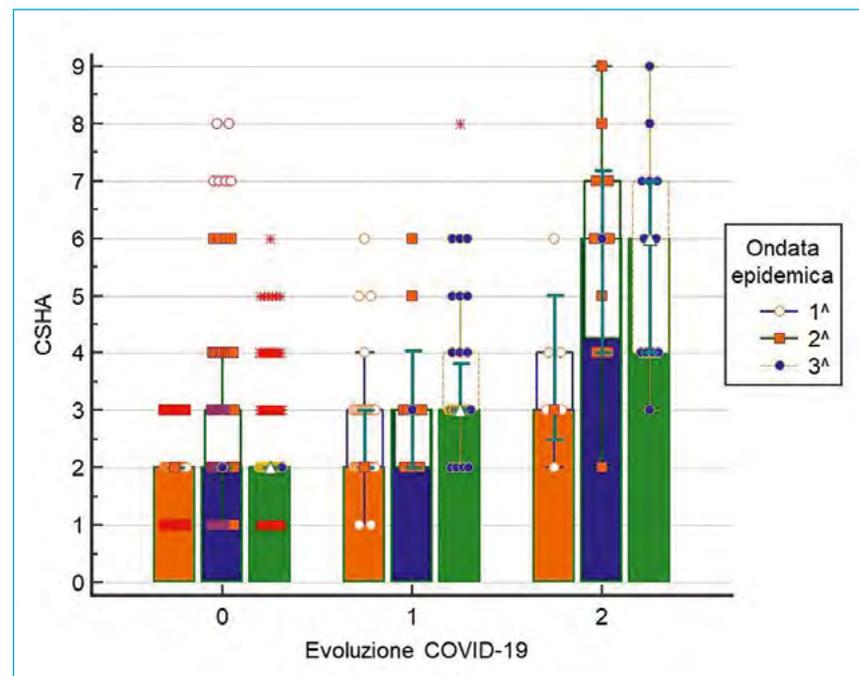
di malattia psichiatrica ($p < 0,001$), di nefropatia cronica ($p < 0,001$), di malattia reumatica ($p = 0,006$) o variabili cliniche quali $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ ($p = 0,003$) o disabilità ($p = 0,012$) si sono pure associate in modo indipendente all'evoluzione a domicilio.

Differenze fra le tre ondate epidemiche di COVID-19

La percentuale di pazienti ricoverati in ospedale (no ICU o decesso) è risultata significativamente superiore nella prima ondata rispetto alle altre due ondate: 1^a 31/111 (27,9%) vs 2^a 10/232 (4,3%) vs 3^a 30/310 (9,7%) $p < 0,001$. Nella Figura 4 è illustrata l'analisi della varianza a due vie dei punteggi di CSHA: 1^a via evoluzione COVID-19 (domicilio, ospedalizzazione, ICU/decesso), 2^a via (prima, seconda, terza ondata epidemica). In generale una evoluzione più grave di COVID-19 si accompagnava a punteggi più elevati di fragilità; tuttavia, i pazienti della prima ondata presentavano punteggi di fragilità, a parità di evoluzione, significativamente inferiori rispetto a quelli

FIGURA 4.

Risultati di CSHA in relazione alla evoluzione della malattia COVID-19 e l'appartenenza alla 1^a, 2^a, 3^a ondata epidemica. L'analisi statistica è stata effettuata tramite l'analisi della varianza a due vie. 0: evoluzione a domicilio, 1: ricovero in ospedale esclusa terapia intensiva, 2: ricovero in terapia intensiva o decesso. Evoluzione COVID-19 $p < 0,001$, 0 vs 1 $p < 0,001$, 0 vs 2 $p < 0,001$, 1 vs 2 $p < 0,001$. Ondata epidemica $p < 0,001$, 1^a vs 2^a $p < 0,001$, 1^a vs 3^a $p < 0,001$, 2^a vs 3^a $p = 1,000$. Interazione $p < 0,001$.



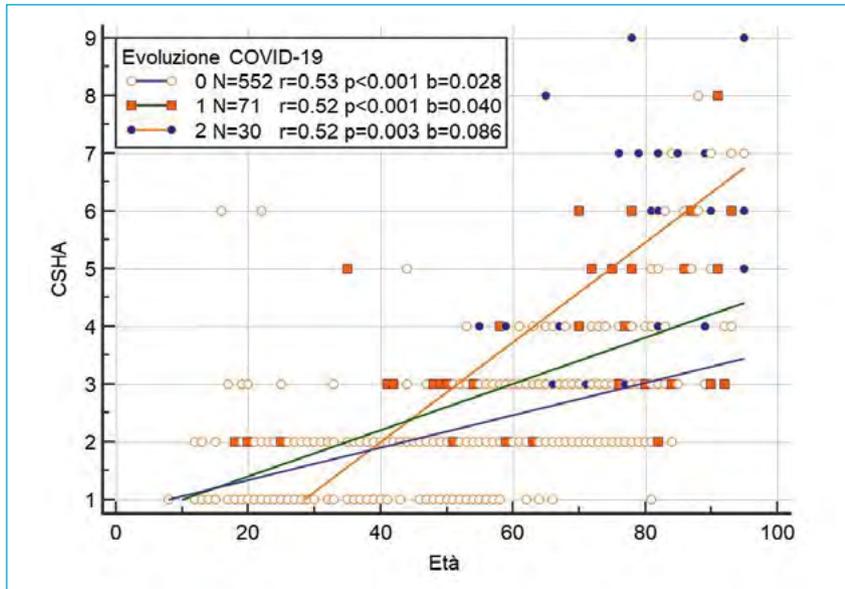
propri dei pazienti della seconda e terza ondata. Inoltre, questa evenienza era più evidente nei pazienti con evoluzione più grave. L'indice di fragilità di Clegg ha fornito risultati simili.

Età e fragilità

Si è osservata una associazione fortemente significativa tra l'età dei pazienti e i valori di CSHA. In particolare, stratificando la correlazione separatamente nei pazienti a domicilio, negli ospedalizzati e infine nei ricoverati in ICU o deceduti si sono ottenute tre rette di regressione lineare con coefficiente angolare incrementante in modo significativo dalla retta del primo gruppo a quella del terzo gruppo. In sostanza, a parità di età si osservava una associazione con valori crescenti di fragilità partendo dai pazienti a domicilio, arrivando agli ospedalizzati (no ICU) e infine ai ricoverati in ICU o deceduti (Fig. 5). Clegg ha fornito risultati simili.

FIGURA 5.

Correlazione fra l'età dei pazienti e i valori di CSHA: $N = 653$, $r = 0,58$, $p < 0,0001$. L'analisi è stata inoltre effettuata suddividendo i pazienti nei tre gruppi: 0 = a domicilio, 1 = ricoverati in ospedale (no ICU), 2 ICU/decesso. Analisi della varianza dei coefficienti angolari: $p < 0,0001$.



Discussione

In questo lavoro si è confermato come la maggioranza dei pazienti COVID-19 sia stata gestita a domicilio. Per quanto riguarda i pazienti con evoluzione più severa si è osservata una maggiore frequenza di soggetti con età e BMI progressivamente più elevati e con patologie quali ipertensione arteriosa, patologie cardiovascolari, diabete mellito e broncopneumopatia cronica ostruttiva. Inoltre, in questo studio si può vedere come risorse economiche scarse e poco supporto familiare correlino con una peggiore evoluzione di COVID-19. I nostri dati in effetti si accordano molto bene con quanto riportato recentemente in uno studio condotto in Messico: condizioni di sovraffollamento, di povertà e di scarso accesso ai servizi sanitari si sono dimostrati fattori predittivi di evoluzione sfavorevole della malattia COVID-19¹⁰. Scopo centrale di questo lavoro è stato quello di valutare il ruolo della fragilità nell'influenzare la prognosi di COVID-19. Diversi studi pongono infatti la fragilità come elemento fondamentale che correla con la diversa gravità di evoluzione della malattia^{4,8,9} e pongono l'interrogativo su

quali possano essere gli indici migliori per misurarla e poter così predire l'outcome della patologia. Si è osservata una forte relazione tra il grado di fragilità dei soggetti e la diversa evoluzione di malattia. Clegg possiede una lieve migliore performance nel discriminare evoluzioni meno gravi di malattia mentre un valore di CSHA > 3 si è fortemente associato alle evoluzioni più severe. CSHA, pur nella sua apparente semplicità, si è dimostrato in numerosi lavori un indice molto potente, in particolare per predire la mortalità intraospedaliera dei pazienti affetti da COVID-19 e con età maggiore di 65 anni¹¹. Questi risultati concernenti la Medicina Generale sembrerebbero suggerire un uso sistematico di CSHA nella valutazione del paziente con COVID-19 e più in generale nella pratica clinica relativa in particolare alle persone più anziane. Tuttavia, rimane un quesito ancora non risolto: è la fragilità un fattore da considerare indipendente rispetto all'età e alle co-morbidità o è strettamente intersecato con esse e pertanto non valutabile separatamente? In effetti in letteratura si è dimostrato come la fragilità si associ in modo indipendente, nei pazienti

affetti da COVID-19, all'età e alla presenza di BPCO¹². D'altra parte, è anche vero che "anziano" non vuol dire necessariamente "fragile" e "fragile" non è necessariamente sinonimo di "anziano". I dati di questo studio confermerebbero questa ultima ipotesi: a parità di età una maggiore fragilità condiziona una prognosi di COVID-19 peggiore. In ogni caso la misurazione della fragilità si sta dimostrando sempre più importante nei percorsi diagnostico-terapeutici sia in ambito ospedaliero che, ancor di più nella medicina territoriale. Un aspetto nuovo di questo studio è quello relativo alla stratificazione effettuata della malattia COVID-19 nei pazienti gestiti a domicilio. Gli elementi che si sono associati in maniera significativa a un'evoluzione più grave a domicilio sono analoghi a quelli predittivi di ospedalizzazione, ICU o decesso. Sia l'indice di Clegg che il CSHA sono risultati statisticamente più elevati nei pazienti severi a domicilio rispetto ai paucisintomatici. In particolare, l'indice di Clegg è stato selezionato per primo come fattore predittivo indipendente. Per quanto riguarda il confronto tra le tre ondate, si appalesa la maggior percentuale di pazienti ospedalizzati riscontrata nel corso della prima ondata. In particolare, durante la terza ondata epidemica, il ricovero in ospedale o una evoluzione grave e/o sfavorevole si sono associate a una fragilità nettamente superiore rispetto a quella riscontrata durante le prime due ondate. Commentare questo dato non è facile. Si può ipotizzare un diverso potere patogenetico del virus, più alto nelle fasi iniziali della pandemia. Tuttavia, questo dato potrebbe anche essere spiegato dalle conoscenze scarse o nulle sul nuovo virus con conseguente inesperienza nella gestione della malattia nelle fasi iniziali della epidemia. Ciò avrebbe comportato un facile ricorso al ricovero ospedaliero e un decorso grave anche in persone non particolarmente fragili. In conclusione, la fragilità, in particolare misurata dall'indice CSHA, rappresenta il più importante fattore predittivo indipendente di evoluzione COVID-19 nel set della Medicina Generale.

Bibliografia

- 1 Zhou F, Yu T, Du R, 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.
- 2 Ciceri F, Castagna A, Rovere-Querini P, et al. Early predictors of clinical outcomes of COVID-19 outbreak in Milan, Italy. *Clin Immunol* 2020;217:1-8.
- 3 Katzenschlager S, Zimmer AJ, Gottschalk C et al. Can we predict the severe course of COVID-19 - a systematic review and meta-analysis of indicators of clinical outcome? *PLoS ONE* 2021;16:1-19.
- 4 Saragih ID, Advani S, Saragih IS, et al. Frailty as a mortality predictor in older adults with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Geriatric Nursing* 2021;42:983-92.
- 5 Clegg A, Bates C, Young J, et al. Development and validation of an electronic frailty index using routine primary care electronic health record data. *Age Ageing* 2016;45:353-60.
- 6 Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005;173:489-95.
- 7 Charlson M, Pompei P, Ales K, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
- 8 Blomaard LC, van der Linden CMJ, van der Bol JM, et al. Frailty is associated with in-hospital mortality in older hospitalised COVID-19 patients in the Netherlands: the COVID-OLD study. *Age Ageing* 2021;50:631-40.
- 9 Yang Y, Luo K, Jiang Y, et al. The impact of frailty on COVID-19 outcomes: a systematic review and meta-analysis of 16 cohort studies. *J Nutr Health Aging* 2021;25:702-9.
- 10 Ríos V, Denova-Gutiérrez E, Barquera S, et al. Association between living in municipalities with high crowding conditions and poverty and mortality from COVID-19 in Mexico. *PLoS ONE* 2022;17:1-15.
- 11 Jachymek M, Cader A, Ptak M, et al. The Value of Clinical Frailty Scale (CFS) as a Prognostic Tool in Predicting Mortality in COVID-19—A Retrospective Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19: 1-15.
- 12 McGovern J, Al-Azzawi Y, Kemp O, et al. The relationship between frailty, nutritional status, co-morbidity, CT-body composition and systemic inflammation in patients with COVID-19. *J Translational Med* 2022;20:1-8.