



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



ORIGINAL

Factores de riesgo de mortalidad en pacientes mayores de 65 años hospitalizados por COVID-19



José Manuel Fernández Ibáñez^{a,*}, María del Carmen Morales Ballesteros^a,
María Ángeles Galindo Andúgar^b, Manuel José Fernández Anguita^c, Ángel Arias Arias^d
y José Ramón Barberá-Farré^b

^a Servicio de Medicina Interna, Sección Geriátría, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, España

^d Unidad de Investigación, Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de mayo de 2021

Aceptado el 28 de septiembre de 2021

On-line el 12 de noviembre de 2021

Palabras clave:

Factores de riesgo

COVID-19

Pacientes hospitalizados

Edad avanzada

Mortalidad hospitalaria

RESUMEN

Antecedentes y objetivo: COVID-19 es una enfermedad causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), que ha provocado una pandemia que sufrimos en la actualidad.

Objetivo: identificar factores asociados con la mortalidad en pacientes de 65 años o más hospitalizados por COVID-19.

Materiales y métodos: Estudio observacional retrospectivo. Incluimos pacientes de edad ≥ 65 años ingresados por COVID-19 entre el 5 y el 25 de marzo del 2020. Utilizamos el análisis bivariante y la regresión logística multivariante para determinar los factores de riesgo asociados a la mortalidad hospitalaria.

Resultados: Se incluyeron 277 pacientes en el presente estudio. El análisis bivariante mostró diferencias significativas ($p < 0,05$) entre fallecidos y supervivientes: edad, mayor dependencia y comorbilidad, antecedentes de cardiopatía isquémica, insuficiencia renal y neoplasias no hematológicas, insuficiencia cardíaca durante el ingreso, leucocitosis, valores elevados de creatinina, PCR, GOT y troponina Ic, linfopenia, y disminución de SatO_2 y pH sanguíneo. La regresión logística multivariante reveló que la edad ≥ 65 años [OR: 4,23 (IC 95%: 1,43-12,52); $p = 0,009$], linfopenia $< 1,000/\mu\text{l}$ [OR: 2,36 (IC 95%: 1,07-5,20); $p = 0,033$], creatinina $> 1,2$ mg/dl [OR: 3,08 (IC 95%: 1,37-6,92); $p = 0,006$], $\text{SatO}_2 < 90\%$ [OR: 2,29 (IC 95%: 1,01-5,21); $p = 0,049$] y la troponina Ic > 11 ng/ml [OR: 2,32 (IC 95%: 1,04-5,16); $p = 0,040$] se asociaron independientemente con mayor mortalidad hospitalaria.

Conclusiones: La edad avanzada, linfopenia, $\text{SatO}_2 < 90\%$, valores elevados de creatinina y troponina Ic se asociaron independientemente con mayor mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19, lo que podría ayudar a los médicos a identificar a los pacientes con mal pronóstico para su manejo y tratamiento.

© 2021 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Risk factors for mortality in patients over 65 years old hospitalized by COVID-19

ABSTRACT

Background and objective: COVID-19 is a disease caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and has caused a global pandemic that we are currently suffering from.

Objective: to identify factors associated with the death of patients aged 65 years or older hospitalized for COVID-19.

Materials and methods: Retrospective cohort study. We included patients aged 65 years or older who were hospitalized for COVID-19 and dead or discharged between March 5 and 25, 2020. We used univariable and multivariable logistic regression methods to explore the risk factors associated with in-hospital death.

Keywords:

Risk factors

COVID-19

Hospitalized patients

Older age

Hospital mortality

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmfernandez@sescam.jccm.es (J.M. Fernández Ibáñez).

Results: 277 patients were included in this study. The bivariate analysis showed significant differences ($p < 0.05$) between survivors and non survivors: age, increased dependence and comorbidity, history of ischemic heart disease, renal failure and non-hematological neoplasms, heart failure during admission, leukocytosis, elevated creatinine, PCR, GOT and troponin Ic values, lymphopenia, and decreased blood pH and SatO₂. Multivariate logistic regression revealed that age ≥ 65 years (OR: 4.23 (95% CI: 1.43-12.52; $p = 0.009$), lymphopenia $< 1000/\mu\text{L}$ (OR: 2.36 (95% CI: 1.07-5.20; $p = 0.033$), creatinine > 1.2 mg/dL (OR: 3.08 (95% CI: 1.37-6.92; $p = 0.006$), SatO₂ $< 90\%$ (OR: 2.29 (95% CI: 1.01-5.21; $p = 0.049$) and troponin Ic > 11 ng/mL (OR: 2.32 (95% CI: 1.04-5.16; $p = 0.040$) were independently associated with higher hospital mortality.

Conclusions: Older age, lymphopenia, SatO₂ $< 90\%$, elevated creatinine and troponin Ic values were independently associated with higher mortality in hospitalized patients with COVID-19, these factors could help clinicians to identify patients with poor prognosis.

© 2021 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En diciembre de 2019, una nueva enfermedad infecciosa, denominada neumonía COVID-19, causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), surgió en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, propagándose desde aquí a distintos países, convirtiéndose en un problema de salud pública internacional; el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud lo declaró como pandemia¹. En septiembre de 2021 el número de casos en el mundo ha superado los 218 millones, con más de 4 millones de muertos. En España, en septiembre de 2021 se han comunicado más de 4,8 millones de casos con más de 84.000 fallecidos².

Actualmente las evidencias disponibles para el tratamiento de los pacientes afectados por COVID-19 son limitadas. Remdesivir es el único tratamiento autorizado en Europa para esta indicación³. Se cree que la transmisión del SARS-CoV-2 ocurre principalmente a través de la exposición a gotitas respiratorias transmitidas de una persona infecciosa a otra, por lo que la mayoría de los países han recurrido a medidas de salud pública como el aislamiento, la cuarentena y la distancia social para evitar la propagación de la enfermedad⁴. También se han iniciado en la mayoría de los países los programas de vacunación colectiva. En el mes de septiembre del 2021, en España se ha administrado una dosis de la vacuna frente a COVID-19 a 36.533.328 de personas, habiendo 33.376.693 con la pauta completada⁵.

Las personas mayores con COVID-19 son un grupo especialmente vulnerable, habiéndose descrito en varios estudios una mayor severidad y mortalidad de esta enfermedad en comparación con los pacientes más jóvenes^{6,7}. Otros estudios realizados en este grupo de población encuentran la edad como un factor de riesgo independiente de mortalidad en los pacientes con COVID-19, además de otros factores de riesgo de carácter analítico como la linfopenia, el dímero D o la troponina⁸⁻¹².

El objetivo de este estudio es identificar aquellos factores asociados a mortalidad en pacientes mayores hospitalizados por COVID-19 durante la primera ola de la pandemia en el área sanitaria de Alcázar de San Juan.

Material y métodos

Diseño y participantes

Se realizó un estudio observacional de cohortes retrospectivo. Se incluyeron de forma consecutiva un total de 277 pacientes de 65 o más años de edad ingresados en el Hospital Mancha Centro con diagnóstico de COVID-19 y que fueron dados de alta o fallecieron entre el 5 y el 25 de marzo del 2020.

El Hospital Mancha Centro es un hospital general de segundo nivel con camas de UCI que está ubicado en Alcázar de San Juan,

Ciudad Real. Cuenta con un total de 343 camas hospitalarias para un área de 125.610 habitantes que viven en 21 municipios de las provincias de Ciudad Real, Cuenca y Toledo.

El diagnóstico de COVID-19 se confirmó mediante test PCR para coronavirus. También se incluyeron los pacientes con PCR negativa, indeterminada o en los que no se realizó la PCR pero que contaban con alta sospecha clínica y radiológica (posible: opacidades periféricas en vidrio deslustrado, patrón empedrado, patrón de daño alveolar difuso o de neumonía organizativa) de enfermedad.

Variables estudiadas

La principal variable de resultado fue la mortalidad intrahospitalaria. La supervivencia o el fallecimiento del paciente durante el ingreso fueron recogidos de la historia clínica electrónica de cada uno de los pacientes registrada según el formato estándar del hospital.

Se recogieron las siguientes variables de control al ingreso hospitalario en planta:

- 1) Variables sociodemográficas: edad, sexo, residencia (comunidad o población institucionalizada) y estar vacunado contra la gripe.
- 2) Variables funcionales: situación funcional basal según la escala de Barthel. Se ha categorizado en pacientes con un Barthel menor o igual a 60 (dependencia funcional moderada o grave) y pacientes con un valor mayor de 60 (dependencia leve o independientes)¹³.
- 3) Comorbilidad: grado de comorbilidad según el índice de Charlson¹⁴. Se agruparon en pacientes con un Charlson mayor o igual a 3 y pacientes con Charlson menor de 3. Se consideraron las siguientes comorbilidades crónicas: obesidad, enfermedades respiratorias crónicas, cardiopatía isquémica y/o insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica, hepatopatía crónica, neoplasias hematológicas, otras neoplasias, diabetes, hipertensión arterial, deterioro cognitivo y otras enfermedades neurológicas y depresión.
- 4) Datos de laboratorio: se incluyeron la hemoglobina, número de leucocitos y linfocitos, creatinina como parámetro de valoración de la función renal, PCR y ferritina como parámetros inflamatorios, saturación de oxígeno y pH obtenidas mediante gasometría arterial al ingreso, GOT y GPT como parámetros de función hepática, LDH, troponina ultrasensible (Ic) como enzima cardíaca, dímero D como marcador de fenómenos tromboembólicos. Los valores de albúmina, vitamina D, B12 y ácido fólico fueron recogidos al ingreso si estaban disponibles o en los 6 meses previos.
- 5) Otras variables: tratamiento crónico con algún fármaco inmunosupresor. También se incluyeron la insuficiencia cardíaca y todas las complicaciones cardiovasculares agudas durante el ingreso.

Análisis estadístico

Se ha realizado un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio. Las variables cuantitativas se han descrito mediante media o mediana y desviación estándar (DE) o rango intercuartílico (RIC) según si la variable sigue una distribución normal o no normal. Las variables cualitativas, mediante frecuencias absolutas y relativas.

Posteriormente se ha realizado un análisis bivalente para identificar los posibles factores implicados en la mortalidad; para las variables cuantitativas se ha utilizado el test t de Student, mientras que para las variables cualitativas se ha utilizado el test χ^2 (o el test exacto de Fisher cuando fue necesario).

Por último, se ha realizado un análisis multivalente para identificar de forma independiente mediante análisis de regresión logística binaria los posibles factores de riesgo implicados en la mortalidad de los pacientes COVID-19 ingresados.

Todos los análisis han sido realizados mediante el programa estadístico SPSS v18 y se ha tomado un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Aspectos éticos

El presente estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de Investigación con medicamentos (CEIm) de la Gerencia de Atención Integrada de Alcázar de San Juan con el número de referencia: 182-C y se ha desarrollado siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki.

Resultados

Fueron incluidos en el estudio 277 pacientes. La edad media de los pacientes fue de 78,4 años, de los que el 48% (133) fueron hombres y el 52% (144) mujeres. El 11,2% (31) estaban institucionalizados. La escala de Barthel fue mayor de 60 en el 70,8% (196) de los casos y menor o igual a 60 en el 19,5% (54). El índice de Charlson fue menor de 3 en el 70,8% (196) de los pacientes y mayor o igual a 3 en el 29,2% (81) de los casos. Las enfermedades crónicas más prevalentes fueron la hipertensión arterial en el 77,6% (215) de los casos, las enfermedades neurológicas (incluyendo el deterioro cognitivo) en el 40,1% (111), las enfermedades respiratorias crónicas en el 39,7% (110), la diabetes en el 34,3% (95) y la obesidad en el 21,7% (60). El resultado del test PCR fue positivo en 240 pacientes (87%), negativo en 25 (9%), indeterminado en 5 (1,8%) y no se realizó en 7 (2,5%). Ingresaron en la UCI el 2,2% (6) de los pacientes y la mortalidad hospitalaria fue del 44,4% (123). La mortalidad fue mayor en los hombres que en las mujeres, aunque la diferencia no fue significativa (48,1% vs. 41%) (tabla 1). La mediana de tiempo hasta el fallecimiento fue de 4 días (RIC: 5, con un mínimo de 0 hasta 101 días).

Los principales factores asociados a la mortalidad fueron: *edad* ($p = 0,003$), observándose un aumento de mortalidad a medida que aumenta la edad, llegando al 62,3% de mortalidad en los pacientes mayores de 85 años; *Barthel ≤ 60* (57,4% de mortalidad vs. 39,3% en pacientes con un Barthel > 60 ; $p = 0,017$); *índice de Charlson ≥ 3* (58,5% vs. 38,8% en pacientes con Charlson < 3 ; $p = 0,003$), *antecedentes de cardiopatía isquémica/insuficiencia cardíaca* (58,3% vs. 41,5%; $p = 0,033$), *enfermedad renal crónica* (59,5% vs. 41,7%; $p = 0,032$), *antecedentes de neoplasias no hematológicas* (72% vs. 41,7%; $p = 0,004$). Otro factor de riesgo de mortalidad es la presencia de *insuficiencia cardíaca durante el ingreso* (89,5% vs. 41,1%; $p < 0,001$).

Las diferencias entre los pacientes fallecidos y no fallecidos según los datos de laboratorio se muestran en la tabla 2. Se asociaron con mortalidad, los valores alterados de leucocitos ($< 4.500/\mu\text{l}$

$y > 11.000/\mu\text{l}$) ($p = 0,048$), la linfopenia ($< 1.000/\mu\text{l}$) ($p < 0,001$), valores de creatinina $> 1,2$ mg/dl ($p < 0,001$), valores de PCR > 10 mg/dl ($p < 0,001$), saturación arterial de oxígeno $< 90\%$ ($p = 0,002$), pH sanguíneo $< 7,35$ ($p = 0,032$), GOT > 40 UI/l ($p = 0,003$) y troponina Ic > 11 ng/ml ($p < 0,001$).

Las variables estadísticamente significativas identificadas en el análisis bivalente fueron introducidas dentro de un modelo de regresión logística multivariable, asociándose de forma independiente con un incremento del riesgo de muerte las siguientes variables: la edad avanzada fue el factor que más fuertemente se asoció con mortalidad, que fue 4 veces superior en los pacientes mayores de 85 años respecto a los pacientes con edades comprendidas entre los 65 y 75 años [OR: 4,23 (IC 95%: 1,43-12,52); $p = 0,009$], la linfopenia ($< 1.000/\mu\text{l}$) [OR: 2,36 (IC 95%: 1,07-5,20); $p = 0,033$], un valor de creatinina mayor de 1,2 mg/dl [OR: 3,08 (IC 95%: 1,37-6,92); $p = 0,006$], una saturación de oxígeno menor del 90% [OR: 2,29 (IC 95%: 1,01-5,21); $p = 0,049$] y valores de troponina Ic mayores de 11 ng/ml [OR: 2,32 (IC 95%: 1,04-5,16); $p = 0,040$] (tabla 3).

Discusión

Durante nuestro estudio se observó una mortalidad intrahospitalaria elevada mayor del 40%, lo que coincide con otros estudios similares desarrollados en España^{15,16}.

En este estudio los pacientes mayores de 65 años hospitalizados con COVID-19 fallecidos en comparación con los no fallecidos presentaron mayor dependencia funcional, mayor comorbilidad según el índice de Charlson, antecedentes de cardiopatía isquémica/insuficiencia cardíaca y neoplasias no hematológicas y se complicaron con insuficiencia cardíaca aguda durante el ingreso. La edad avanzada, la linfopenia, la saturación de oxígeno $< 90\%$ y los valores elevados de creatinina y de troponina Ic se asociaron de forma independiente con un aumento de la probabilidad de muerte, coincidiendo con otros estudios^{8,9}. Sin embargo, a diferencia de otros trabajos en población mayor, ni la dependencia funcional ni el deterioro cognitivo fueron factores predictores de mortalidad en el análisis multivariante¹⁶.

Nuestro estudio mostró que la edad avanzada es un potente predictor de mortalidad en los pacientes hospitalizados con COVID-19, apareciendo como factor de riesgo tanto en el análisis bivalente como en la regresión logística multivariante. Numerosos estudios encuentran la edad como un factor de riesgo independiente de mortalidad en los pacientes con COVID-19^{8,9,11,15,16}, lo que podría explicarse en relación con la inmunosenescencia. La inmunidad celular y humoral se deterioran con la edad. Los niveles de interferón, el número de células T, la quimiotaxis de los neutrófilos y la fagocitosis disminuyen con la edad¹⁷. Todo ello contribuiría a una falta de eficacia en el control del virus, el cual produciría un mayor daño tisular pulmonar, lo que activaría los macrófagos y granulocitos con la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias que daría lugar al síndrome de tormenta de citoquinas, que es una complicación potencialmente mortal en los pacientes SARS-CoV-2¹⁸⁻²⁰. En un interesante estudio Ho et al. muestran como la edad es un factor independiente de mortalidad en los pacientes COVID-19 en ausencia de otros factores de riesgo¹². Sin embargo, en otros trabajos en población muy mayor la edad no fue un predictor de mortalidad, lo que podría estar en relación con la selección de la muestra²¹.

La elevación de la troponina Ic en los pacientes COVID-19 podría indicar daño miocárdico, lo que es bastante común en pacientes con neumonía. La neumonía puede ser un factor de riesgo importante para la enfermedad cardiovascular, ya que afecta al endotelio vascular y vasos periféricos produciendo una respuesta a la hiperemia reactiva, un aumento de la resistencia vascular periférica. A nivel de miocardio se produce una depresión de la función

Tabla 1
Principales características de los pacientes incluidos en el estudio y diferencias entre fallecidos y altas hospitalarias

| | Global (n=277) | No fallecidos (n=154) | Fallecidos (n=123) | p |
|---|----------------------|--------------------------|-----------------------|------------------|
| Edad media en años (DE; rango) | 78,4 (7,8; 65 - 100) | 76,8 (7,1) | 80,4 (8,1) | <0,001 |
| Edad por grupos | | | | 0,003 |
| Entre 65 y 75 años | 103 (37,2%) | 67 (65%) | 36 (35%) | |
| Entre 75 y 85 años | 113 (40,6%) | 64 (56,6%) | 49 (43,4%) | |
| Más de 85 años | 61 (21,9%) | 23 (37,7%) | 38 (62,3%) | |
| Sexo | | | | 0,232 |
| Hombre | 133 (48%) | 69 (51,9%) | 64 (48,1%) | |
| Mujer | 144 (52%) | 85 (59%) | 59 (41%) | |
| Barthel | | | | 0,017 |
| >60 | 196 (70,8%) | 119 (60,7%) | 77 (39,3%) | |
| ≤60 | 54 (19,5%) | 23 (42,6%) | 31 (57,4%) | |
| No disponible | 27 (9,7%) | - | - | |
| Charlson | | | | 0,003 |
| ≥3 | 81 (29,2%) | 34 (42%) | 47 (58%) | |
| <3 | 196 (70,8%) | 120 (61,2%) | 76 (38,8%) | |
| Comorbilidades | | | | |
| Obesidad | | | | 0,916 |
| Sí | 60 (21,7%) | 33 (55%) | 27 (45%) | |
| No | 217 (78,3%) | 121 (55,8%) | 96 (44,2%) | |
| Enfermedad respiratoria crónica | | | | 0,969 |
| Sí | 110 (39,7%) | 61 (55,5%) | 49 (44,5%) | |
| No | 167 (60,3%) | 93 (55,7%) | 74 (44,3%) | |
| Cardiopatía isquémica/insuficiencia cardiaca | | | | 0,033 |
| Sí | 48 (17,3%) | 20 (41,7%) | 28 (58,3%) | |
| No | 229 (82,7%) | 134 (58,5%) | 95 (41,5%) | |
| Insuficiencia renal | | | | 0,032 |
| Sí | 42 (15,2%) | 17 (40,5%) | 25 (59,5%) | |
| No | 235 (84,8%) | 137 (58,3%) | 98 (41,7%) | |
| Hepatopatía crónica | | | | >0,999 |
| Sí | 3 (1,1%) | 2 (66,7%) | 1 (33,3%) | |
| No | 274 (98,9%) | 152 (55,5%) | 122 (44,5%) | |
| Neoplasia hematológica | | | | 0,492 |
| Sí | 7 (2,5%) | 3 (42,9%) | 4 (57,1%) | |
| No | 270 (97,5%) | 151 (55,9%) | 119 (44,1%) | |
| Otras neoplasias | | | | 0,004 |
| Sí | 25 (9%) | 7 (28%) | 18 (72%) | |
| No | 252 (91%) | 147 (58,3%) | 105 (41,7%) | |
| Diabetes | | | | 0,763 |
| Sí | 95 (34,3%) | 54 (56,8%) | 41 (43,2%) | |
| No | 182 (65,7%) | 100 (54,9%) | 82 (45,1%) | |
| HTA | | | | 0,463 |
| Sí | 215 (77,6%) | 117 (54,4%) | 98 (45,6%) | |
| No | 62 (22,4%) | 37 (59,7%) | 25 (40,3%) | |
| Deterioro cognitivo | | | | 0,906 |
| Sí | 42 (15,2%) | 23 (54,8%) | 19 (45,2%) | |
| No | 235 (84,8%) | 131 (55,7%) | 104 (44,3%) | |
| Otras enfermedades neurológicas | | | | 0,509 |
| Sí | 69 (24,9%) | 36 (52,2%) | 33 (47,8%) | |
| No | 208 (75,1%) | 118 (56,7%) | 90 (43,3%) | |
| Síndrome depresivo | | | | 0,183 |
| Sí | 47 (17%) | 22 (46,8%) | 25 (53,2%) | |
| No | 230 (83%) | 132 (57,4%) | 98 (42,6%) | |
| Insuficiencia cardiaca durante el ingreso | | | | <0,001 |
| Sí | 19 (6,9%) | 2 (10,5%) | 17 (89,5%) | |
| No | 258 (93,1%) | 152 (58,9%) | 106 (41,1%) | |
| Evento cardiovascular durante ingreso | | | | 0,199 |
| Sí | 2 (0,7%) | 0 | 2 (100%) | |
| No | 273 (99,3%) | 152 (55,7%) | 121 (44,3%) | |
| Tratamiento inmunosupresor | | | | >0,999 |
| Sí | 10 (3,6%) | 6 (60%) | 4 (40%) | |
| No | 267 (96,4%) | 148 (55,4%) | 119 (44,6%) | |
| Institucionalizado | | | | 0,104 |
| Sí | 31 (11,2%) | 13 (41,9%) | 18 (58,1%) | |
| No | 246 (88,8%) | 141 (57,3%) | 105 (42,7%) | |
| Ingreso UCI | | | | 0,581 |
| Sí | 6 (2,2%) | 4 (66,7%) | 2 (33,3%) | |
| No | 271 (97,8%) | 150 (55,4%) | 121 (44,6%) | |
| Vacunación antigripal | | | | 0,092 |
| Sí | 181 (65,3%) | 94 (51,9%) | 87 (48,1%) | |
| No | 96 (34,7%) | 60 (62,5%) | 36 (37,5%) | |

En negrita se muestran los valores de p<0.05 (estadísticamente significativos).

Tabla 2
Principales valores analíticos de los pacientes incluidos en el estudio y diferencias entre fallecidos y altas hospitalarias

| | Global | No fallecidos (n = 154) | Fallecidos (n = 123) | p |
|---------------------------------------|-------------------|----------------------------|-------------------------|------------------|
| <i>Hb (DE), n = 276</i> | 13,4 ± 1,9 | 13,5 ± 1,8 | 13,4 ± 1,9 | 0,645 |
| ≥ 12 g/dl | 217 (78,6%) | 122 (56,2%) | 95 (43,8%) | 0,786 |
| < 12 g/dl | 59 (21,4%) | 32 (54,2%) | 28 (45,8%) | |
| <i>Leucocitos (DE), n = 276</i> | 8.206,9 ± 4.437,7 | 7.836,4 ± 3.847,7 | 8.674,6 ± 5.063,8 | 0,131 |
| Leucopenia (< 4.500/μl) | 30 (10,9%) | 14 (46,7%) | 16 (53,3%) | 0,048 |
| Normal (4.500-11.000/μl) | 195 (70,7%) | 118 (60,5%) | 77 (39,5%) | |
| Leucocitosis (> 11.000/μl) | 51 (18,5%) | 22 (43,1%) | 29 (56,9%) | |
| <i>Linfocitos (DE), n = 274</i> | 940,9 ± 494,6 | 1.031,9 ± 475,5 | 824,2 ± 496 | 0,001 |
| ≥ 1.000/μl | 119 (43,4%) | 82 (68,3%) | 38 (31,7%) | <0,001 |
| < 1.000/μl | 155 (56,6%) | 72 (46,5%) | 83 (53,5%) | |
| <i>Albumina (DE), n = 106</i> | 3,7 ± 0,6 | 3,76 ± 0,5 | 3,58 ± 0,5 | 0,127 |
| ≥ 3,5 g/dl | 63 (59,4%) | 43 (67,2%) | 21 (32,8%) | 0,233 |
| < 3,5 g/dl | 43 (40,6%) | 24 (55,8%) | 19 (44,2%) | |
| <i>Creatinina (DE), n = 276</i> | 1,2 ± 0,9 | 1,15 ± 1,2 | 1,32 ± 0,7 | 0,151 |
| > 1,2 mg/dl | 85 (30,8%) | 30 (35,3%) | 55 (64,7%) | <0,001 |
| ≤ 1,2 mg/dl | 191 (69,2%) | 124 (64,6%) | 68 (35,4%) | |
| <i>PCR (DE), n = 275</i> | 15,9 ± 12,5 | 12,7 ± 9,8 | 20,1 ± 14,3 | <0,001 |
| > 10 mg/dl | 150 (54,5%) | 68 (45,3%) | 82 (54,7%) | <0,001 |
| ≤ 10 mg/dl | 125 (45,5%) | 86 (68,8%) | 39 (31,2%) | |
| <i>SatO₂ (DE), n = 263</i> | 89,8 ± 8,5 | 91,05 ± 7,4 | 88,4 ± 9,5 | 0,014 |
| ≥ 90% | 166 (63,1%) | 103 (62%) | 63 (30%) | 0,002 |
| < 90% | 97 (36,9%) | 41 (42,3%) | 63 (38%) | |
| <i>Ph (DE), n = 264</i> | 7,44 ± 0,06 | 7,45 ± 0,05 | 7,43 ± 0,06 | 0,022 |
| > 7,45 | 124 (47%) | 78 (62,95) | 46 (37,1%) | 0,032 |
| Entre 7,35 y 7,45 | 129 (48,9%) | 63 (48,5%) | 67 (51,5%) | |
| < 7,35 | 11 (4,2%) | 4 (36,4%) | 7 (63,6%) | |
| <i>GOT (DE), n = 244</i> | 47,4 ± 53,2 | 39,4 ± 36,3 | 57,9 ± 68,1 | 0,012 |
| > 40 UI/l | 85 (34,8%) | 37 (43,5%) | 48 (56,5%) | 0,003 |
| ≤ 40 UI/l | 159 (65,2%) | 101 (63,5%) | 58 (36,5%) | |
| <i>GPT (DE), n = 270</i> | 30,3 ± 35,9 | 30,1 ± 37,1 | 30,6 ± 34,4 | 0,903 |
| > 40 UI/l | 50 (18,5%) | 26 (52%) | 24 (48%) | 0,558 |
| ≤ 40 UI/l | 220 (81,5%) | 125 (56,6%) | 96 (43,4%) | |
| <i>LDH (DE), n = 96</i> | 799,2 ± 382,3 | 683,3 ± 277,4 | 1.080,8 ± 455,2 | <0,001 |
| > 480 UI/l | 82 (85,4%) | 55 (66,3%) | 28 (33,7%) | 0,058 |
| ≤ 480 UI/l | 14 (14,6%) | 13 (92,9%) | 1 (7,1%) | |
| <i>Ferritina (DE), n = 64</i> | 1.133,5 ± 721,4 | 1.038,3 ± 682,6 | 1.396,5 ± 780,5 | 0,079 |
| > 400 ng/ml | 54 (84,4%) | 39 (72,2%) | 15 (27,8%) | > 0,999 |
| ≤ 400 ng/ml | 10 (15,6%) | 8 (80%) | 2 (20%) | |
| <i>Troponina (DE), n = 149</i> | 82,8 ± 501,9 | 15,7 ± 17,7 | 165,1 ± 743 | 0,105 |
| > 11 pg/ml | 77 (51,7%) | 52 (72,2%) | 20 (27,8%) | <0,001 |
| ≤ 11 pg/ml | 72 (48,3%) | 30 (39%) | 47 (61%) | |
| <i>Dímero D (DE), n = 206</i> | 2,78 ± 4,56 | 2,3 ± 3,9 | 3,4 ± 5,3 | 0,094 |
| > 1 μ/ml | 125 (60,7%) | 70 (56%) | 55 (44%) | 0,242 |
| ≤ 1 μ/ml | 81 (39,3%) | 52 (64,2%) | 29 (35,8%) | |
| <i>Vitamina D (DE), n = 118</i> | 20,4 ± 11,7 | 20,1 ± 10,7 | 20,8 ± 12,8 | 0,721 |
| ≥ 30 ng/ml | 24 (20,3%) | 11 (45,8%) | 13 (54,2%) | 0,520 |
| < 30 ng/ml | 94 (79,7%) | 50 (53,2%) | 44 (46,8%) | |
| <i>Vitamina B12 (DE), n = 105</i> | 448,3 ± 224,9 | 429,8 ± 183,2 | 465,7 ± 258,7 | 0,417 |
| ≥ 200 pg/ml | 97 (92,4%) | 48 (49%) | 50 (51%) | 0,717 |
| < 200 pg/ml | 8 (7,6%) | 3 (37,5%) | 5 (62,5%) | |
| <i>Ácido fólico (DE), n = 76</i> | 7 ± 4,1 | 7,9 ± 4,8 | 6,1 ± 3 | 0,059 |
| ≥ 3 ng/ml | 69 (90,8%) | 34 (48,6%) | 36 (51,4%) | 0,438 |
| < 3 ng/ml | 7 (9,2%) | 2 (28,6%) | 5 (71,4%) | |

En negrita se muestran los valores de p < 0,05 (estadísticamente significativos).

ventricular izquierda, miocarditis y aumento de troponinas; a nivel de las arterias coronarias, posibles cambios inflamatorios en las placas ateroscleróticas y posible vasoconstricción coronaria, aumentando el riesgo de infarto agudo de miocardio y arritmias cardiacas²²⁻²⁴. Se cree que el SARS-CoV-2 también causa daño al miocardio, aunque los mecanismos específicos son inciertos. Los pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente e infección por SARS-CoV-2 tienen un pronóstico adverso^{25,26}. Por lo tanto, se debe prestar especial atención a la protección cardiovascular durante el tratamiento de COVID-19.

Coincidiendo con otros autores, en nuestro estudio los valores elevados de creatinina en relación con el desarrollo de insuficiencia renal aguda o la reagudización de enfermedad renal crónica se asoció de forma independiente con un aumento de mortalidad respecto a los pacientes con unos valores de creatinina normales. En

algunos estudios la mortalidad hospitalaria en los pacientes COVID-19 que presentan insuficiencia renal aguda es del 50%, coincidente con el 59,5% de nuestra serie^{27,28}.

El tratamiento crónico con inmunosupresores, como en otros estudios, no aumentó la mortalidad de los pacientes^{29,30}.

Este estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, al ser un estudio retrospectivo algunas determinaciones analíticas no fueron realizadas en todos los pacientes, por lo que su papel como predictores de mortalidad puede estar infraestimado. En segundo lugar, se ha utilizado el índice de Charlson para la evaluación de comorbilidades pudiendo existir otros índices más específicos para valorar comorbilidades en adultos mayores. Algunas de estas comorbilidades han sido recogidas sin identificar su tipología y/o grado, como en el caso de enfermedades respiratorias crónicas, enfermedad renal crónica o deterioro cognitivo. En tercer lugar, no hemos

Tabla 3

Principales variables identificadas como factores de riesgo para mortalidad mediante análisis multivariante por regresión logística

| | OR (IC 95%) | p |
|-----------------------------|-------------------|-------|
| <i>Edad</i> | | |
| Entre 65 y 75 años | Ref. | - |
| Entre 75 y 85 años | 1,91 (0,77-4,70) | 0,161 |
| Más de 85 años | 4,23 (1,43-12,52) | 0,009 |
| Troponina > 11 pg/ml | 2,32 (1,04-5,16) | 0,040 |
| Linfocitos < 1.000/μl | 2,36 (1,07-5,20) | 0,033 |
| Creatinina > 1,2 mg/dl | 3,08 (1,37-6,92) | 0,006 |
| Saturación de oxígeno < 90% | 2,29 (1,01-5,21) | 0,049 |

tenido en cuenta los hallazgos radiológicos ni síntomas. Los distintos tratamientos utilizados durante el ingreso de los pacientes tampoco se han incluido, debido a la heterogeneidad de los mismos por el escaso nivel de evidencia de su efectividad en los estudios publicados^{31,32}. Por último, la situación epidemiológica puede haber condicionado los criterios de ingreso y la disponibilidad de camas, lo que puede haber influido en los resultados de mortalidad.

Las fortalezas de nuestro estudio han sido que la gran mayoría de los casos de COVID-19 fueron confirmados por laboratorio y se han recogido de manera sistemática todos los datos de los pacientes incluidos en el estudio, por lo que creemos que nuestra muestra es representativa de los casos COVID-19 diagnosticados y tratados en nuestra área, lo que hace que las conclusiones sean sólidas.

Conclusiones

En este estudio hemos identificado que la edad avanzada, la linfopenia, la saturación de oxígeno <90% y los valores elevados de creatinina y de troponina Ic se asociaron de forma independiente con un aumento de la mortalidad en los pacientes mayores de 65 años hospitalizados con COVID-19, lo que podría ayudar a los médicos a identificar a los pacientes con mal pronóstico para su manejo y tratamiento.

Consideraciones éticas

El presente estudio ha sido aprobado por el comité ético de referencia y se ha desarrollado según los principios de la Declaración de Helsinki.

Financiación

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización del presente estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.regg.2021.09.004](https://doi.org/10.1016/j.regg.2021.09.004).

Bibliografía

- WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020. [Online] [consultado 13 May 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>
- COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Online] [consultado 4 Ene 2021]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Therapies [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines [consultado 2 Sep 2021]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/>
- Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VCC, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020. [http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa478](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa478).
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Profesionales - Estrategia de vacunación COVID-19 en España [Online] [consultado 25 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/vacunacovid19.htm>
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intens Care Med*. 2020;46:846–8. [http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x](https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x).
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061–9. [http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585).
- 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. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- Sun H, Ning R, Tao Y, Deng X, Zhao X, Meng S, et al. Risk Factors for Mortality in 244 Older Adults With COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Study. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68:E19–23. [http://dx.doi.org/10.1111/jgs.16533](https://doi.org/10.1111/jgs.16533).
- Du RH, Liang LR, Yang CQ, Wang W, Cao TZ, Li M, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2020;55:2000524. [http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00524-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.00524-2020).
- Poblador-Plou B, Carmona-Pérez J, Iloakeim-Skoufa I, Poncel-Falcó A, Blied-Bueno K, Cano-Del Pozo M, et al. Baseline chronic comorbidity and mortality in laboratory-confirmed COVID-19 cases: Results from the PRE-COVID study in Spain. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:1–14. [http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17145171](https://doi.org/10.3390/ijerph17145171).
- Ho FK, Petermann-Rocha F, Gray SR, Jani BD, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, et al. Is older age associated with COVID-19 mortality in the absence of other risk factors? General population cohort study of 470,034 participants. *PLoS One*. 2020;15:e0241824. [http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0241824](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241824).
- Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;14:61–5.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–83. [http://dx.doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8).
- Águila-Gordo D, Martínez-del Río J, Mazoteras-Muñoz V, Negreira-Caamaño M, Nieto-Sandoval Martín de la Sierra P, Piqueras-Flores J. [Mortality and associated prognostic factors in elderly and very elderly hospitalized patients with respiratory disease COVID-19]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2021;56:59–267. [http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2020.09.006](https://doi.org/10.1016/j.regg.2020.09.006).
- Ramos-Rincon JM, Buonaiuto V, Ricci M, Martín-Carmona J, Paredes-Ruiz D, Calderón-Moreno M, et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality in very old patients hospitalized with COVID-19 in Spain. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021;76:e28–37. [http://dx.doi.org/10.1093/geronola/glaa243](https://doi.org/10.1093/geronola/glaa243).
- Sharma G, Goodwin J. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clin Interv Aging*. 2006;1:253–60. [http://dx.doi.org/10.2147/cia.2006.1.3.253](https://doi.org/10.2147/cia.2006.1.3.253).
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395:1033–4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
- Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9:727–32. [http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199](https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199).
- Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020;92:424–32. [http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25685](https://doi.org/10.1002/jmv.25685).
- Lozano-Montoya I, Quezada-Feijoo M, Jaramillo-Hidalgo J, Garmendia-Prieto B, Lisette-Carrillo P, Gómez-Pavón FJ. Mortality risk factors in a Spanish cohort of oldest-old patients hospitalized with COVID-19 in an acute geriatric unit: the OCTA-COVID study. *Eur Geriatr Med*. 2021. [http://dx.doi.org/10.1007/s41999-021-00541-0](https://doi.org/10.1007/s41999-021-00541-0). En prensa.
- Corrales-Medina VF, Musher DM, Shachkina S, Chirinos JA. Acute pneumonia and the cardiovascular system. *Lancet*. 2013;381:496–505. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61266-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61266-5).
- Blackburn R, Zhao H, Pebody R, Hayward A, Warren-Gash C. Laboratory-confirmed respiratory infections as predictors of hospital admission for myocardial infarction and stroke: Time-series analysis of English data for 2004–2015. *Clin Infect Dis*. 2018;67:8–17. [http://dx.doi.org/10.1093/cid/cix1144](https://doi.org/10.1093/cid/cix1144).
- Ramirez J, Aliberti S, Mirsaeidi M, Peyrani P, Filardo G, Amir A, et al. Acute myocardial infarction in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008;47:182–7. [http://dx.doi.org/10.1086/589246](https://doi.org/10.1086/589246).
- Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020;323:1612–4. [http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4326](https://doi.org/10.1001/jama.2020.4326).
- Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:259–60. [http://dx.doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5](https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5).
- Cheng Y, Luo R, Wang X, Wang X, Zhang N, Zhang M, et al. The incidence, risk factors, and prognosis of acute kidney injury in adult patients with coronavirus disease 2019. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15:1394–402. [http://dx.doi.org/10.2215/CJN.04650420](https://doi.org/10.2215/CJN.04650420).

28. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S, et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32:151–60, <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2020050615>.
29. Andersen KM, Mehta HB, Palamuttam N, Ford D, Garibaldi BT, Auwaerter PG, et al. Association between chronic use of immunosuppressive drugs and clinical outcomes from coronavirus disease 2019 (COVID-19) hospitalization: a retrospective cohort study in a large US Health System. *Clin Infect Dis*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1488>. En prensa.
30. Fung M, Babik JM. COVID-19 in immunocompromised hosts: what we know so far. *Clin Infect Dis*. 2021;72:340–50, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa863>.
31. Song Y, Zhang M, Yin L, Wang K, Zhou Y, Zhou M, et al. COVID-19 treatment: close to a cure? A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56:106080, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106080>.
32. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Nuñez T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8:267–76, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30417-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30417-5).