



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

Mortalidad y factores pronósticos asociados en pacientes ancianos y muy ancianos hospitalizados con infección respiratoria COVID-19



Daniel Águila-Gordo^{a,*}, Jorge Martínez-del Río^a, Virginia Mazoterías-Muñoz^b,
Martín Negreira-Caamaño^a, Patricia Nieto-Sandoval Martín de la Sierra^c y Jesús Piqueras-Flores^a

^a Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

^b Servicio de Geriátría, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

^c Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de julio de 2020

Aceptado el 23 de septiembre de 2020

On-line el 11 de noviembre de 2020

Palabras clave:

Anciano

Muy anciano

COVID-19

R E S U M E N

Introducción: La población de mayor edad infectada por COVID-19 presenta una peor evolución clínica, siendo más susceptible a desarrollar manifestaciones graves. Las diferencias entre la población anciana y muy anciana, la mortalidad y los factores pronósticos asociados a la infección por SARS-CoV-2 no han sido suficientemente estudiados.

Métodos: Registro observacional de 416 pacientes ancianos ingresados de forma consecutiva por infección respiratoria COVID-19 entre el 1 de marzo y el 30 de abril de 2020 en el Hospital General Universitario de Ciudad Real. Se registraron variables clínicas y analíticas, intervenciones terapéuticas y desarrollo de eventos durante el ingreso y tras el alta hasta el 15 de junio de 2020, con el objetivo de analizar la mortalidad y factores pronósticos asociados.

Resultados: La edad media fue de $84,43 \pm 5,74$ años. Los pacientes ancianos (entre 75 y 84 años) constituyeron un 50,2% de la muestra y los muy ancianos (≥ 85 años) el 49,8% restante. En el modelo de regresión de Cox multivariante, el riesgo de mortalidad fue mayor en pacientes muy ancianos (HR = 2,58; IC95%: 1,23-5,38; $p = 0,01$), hipertensos (HR = 3,45; IC95%: 1,13-10,5; $p = 0,03$) y con enfermedad renal crónica (HR = 3,86; IC95%: 1,3-11,43; $p = 0,02$). En cambio, la prescripción de calcioantagonistas (HR = 0,27; IC95%: 0,12-0,62; $p = 0,002$) y la terapia anticoagulante durante la hospitalización (HR = 0,26; IC95%: 0,08-0,83; $p = 0,02$) se asociaron con mayor tiempo libre de mortalidad.

Conclusiones: Los pacientes muy ancianos, hipertensos y con enfermedad renal crónica presentaron mayor riesgo de mortalidad por infección respiratoria COVID-19. En cambio, el empleo de anticoagulación terapéutica y calcioantagonistas durante el ingreso se asociaron con mayor probabilidad de supervivencia en el seguimiento a corto plazo.

© 2020 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Mortality and associated prognostic factors in elderly and very elderly hospitalized patients with respiratory disease COVID-19

A B S T R A C T

Introduction: Elderly patients with COVID-19 has a worse clinical evolution, being more susceptible to develop serious manifestations. The differences between the elderly and very elderly population, mortality and associated prognostic factors of SARS-CoV-2 infection have not been enough studied yet.

Methods: An observational study of 416 elderly patients admitted consecutively to Hospital General Universitario de Ciudad Real for COVID-19 respiratory infection from March 1st to April 30th, 2020. Data were collected including patient demographic information, medical history, clinical characteristics, laboratory data, therapeutic interventions and clinical outcomes during the hospitalization and after discharge, until June 15, 2020 with the aim of analyzing mortality, and associated prognostic factors.

Keywords:

Aged

Oldest old

COVID-19

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: danielaguilagordo@gmail.com (D. Águila-Gordo).

Results: The mean age was 84.43 ± 5.74 years old; elderly patients (75–84 years) were 50.2% of the sample and very elderly (≥ 85 years) the remaining 49.8%. In Cox regression model, mortality rate was higher in very elderly group (HR = 2.58; 95% CI: 1.23–5.38; $P = .01$), hypertensive (HR = 3, 45; 95% CI: 1.13–10.5; $P = .03$) and chronic kidney disease patients (HR = 3.86; 95% CI: 1.3–11.43; $P = .02$). In contrast, calcium antagonists (HR = 0.27; 95% CI: 0.12–0.62; $P = .002$) and anticoagulant therapy during hospitalization (HR = 0.26; 95% CI: 0.08–0.83; $P = .02$) were associated with a longer time free of mortality.

Conclusions: Mortality rate was higher in very elderly patients compared with elderly; and in hypertensive and chronic kidney disease patients. Anticoagulation therapy and calcium channel blockers treatment during hospitalization were associated with a higher survival in the short-term follow-up in patients hospitalized with COVID-19.

© 2020 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La infección por el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) denominada COVID-19 (*coronavirus infectious disease*) constituye una emergencia sanitaria a nivel mundial. Los primeros casos reportados fueron notificados en China el 31 de diciembre de 2019; desde entonces, los contagios y muertes se han multiplicado, alcanzando la actual categoría de pandemia, decretada por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo de 2020^{1–3}.

Las manifestaciones clínicas de la COVID-19 son variadas y principalmente implican al aparato respiratorio; los síntomas más frecuentes son fiebre, tos, disnea, dolor de garganta y rinorrea. Sin embargo, la afectación más grave es el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)^{2–4}. Además de las manifestaciones respiratorias, la infección grave por COVID-19 puede tener importantes implicaciones cardiovasculares. De hecho, se ha señalado que los pacientes con enfermedad cardiovascular o hipertensión arterial presentan peor pronóstico^{3–5}. Asimismo, se ha asociado a complicaciones tales como daño miocárdico agudo, arritmias y enfermedad tromboembólica^{2,6}.

Aunque la relación existente entre la infección por coronavirus y la enfermedad cardiovascular es controvertida, podría ser atribuible a la relación que hay entre el SARS-CoV-2 y la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2)⁷. Se postula que el SARS-CoV-2 utiliza a la proteína ECA2, presente en la superficie de las células pulmonares, como puerta de entrada en la infección. Así, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)/antagonistas del receptor de angiotensina 2 (ARA2) producen un aumento de la expresión de la ECA2, lo que a nivel de las células pulmonares favorecería la entrada del virus, propiciando y agravando la infección^{5,8,9}. Sin embargo, otras publicaciones apuntan a un probable papel beneficioso o, al menos, no perjudicial de estos fármacos^{10–12}, existiendo actualmente la recomendación de no suspenderlos^{10–14}.

España ha sido un país fuertemente castigado por la COVID-19; a 24 de junio de 2020 Castilla-La Mancha, con 17.965 casos y 3022 muertes, constituye la comunidad autónoma española con mayor tasa de mortalidad (145,6 muertos/100.000 habitantes), destacando la situación de Ciudad Real, que con 200,9 decesos por cada 100.00 habitantes representa la provincia con mayor tasa de mortalidad ajustada por población, datos notablemente superiores a la tasa nacional (60,8/100.000)¹⁵.

Esta enfermedad ha afectado en enorme medida a la población anciana, constituyendo una verdadera emergencia geriátrica¹⁵, algo que no es baladí, sobre todo si tenemos en cuenta que nuestro país es uno con una población más envejecida (aproximadamente 3.328.334 personas son mayores de 75 años)¹⁶. No en vano, la Organización de las Naciones Unidas sitúa a España como el país más envejecido del mundo para 2050¹⁷, cuando se espera que la población octogenaria llegue a los 4 millones

de habitantes, y hasta un 30% de la población sea mayor de 65 años^{17,18}.

La evidencia acerca del impacto por COVID-19 en la población muy anciana es reducida. Se ha identificado la edad como predictor independiente de mortalidad, incrementado de manera importante el riesgo de muerte en los pacientes septuagenarios y casi triplicándolo en los pacientes octogenarios^{3,19}. Estos resultados pueden atribuirse a la elevada comorbilidad, la alta prevalencia de demencia y síndromes geriátricos, la mayor fragilidad y la menor reserva fisiológica y funcional¹⁸. La población anciana es un colectivo muy vulnerable y heterogéneo, sin embargo, no está justificado emplear la edad como único criterio en la toma de decisiones. A este respecto, tanto el informe del Ministerio de Sanidad sobre los aspectos éticos en situaciones de pandemia SARS-CoV-2 del 2 de abril 2020 como la *European Geriatric Medicine Society* recuerdan que la edad avanzada no debe ser un criterio para excluir a pacientes de unidades hospitalarias especializadas y, en ningún caso, debe considerarse como criterio único para denegar o limitar la asistencia sanitaria^{20,21}.

El presente trabajo pretende evaluar la evolución clínica del COVID-19 en población anciana (75–84 años) y muy anciana (≥ 85 años) en términos de mortalidad y factores pronósticos asociados (comorbilidad, parámetros clínicos y analíticos y tratamiento recibido).

Métodos

Diseño del estudio y población

Se trata de un estudio unicéntrico de carácter observacional de cohorte retrospectivo de pacientes ingresados por COVID-19 en el Hospital General Universitario de Ciudad Real entre el 1 de marzo y el 30 de abril de 2020.

Se incluyeron a los pacientes, con edad ≥ 75 años, ingresados en planta de hospitalización del Hospital General Universitario de Ciudad Real entre el 1 de marzo y el 30 de abril de 2020 con resultado positivo de la prueba de «reacción en cadena de la polimerasa» para el SARS-COV-2 y semiología clínica y/o radiológica de afectación respiratoria. Se excluyeron a los pacientes ingresados en dicho centro que, con resultado positivo, ingresasen sin afectación clínica ni radiológica a nivel respiratorio.

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité ético de investigación clínica del hospital. Se obtuvo el consentimiento informado para el uso de los datos, y la confidencialidad de estos se garantizó según la Ley de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, realizando una base de datos anonimizada y disociada. En aquellos pacientes en los que por determinadas circunstancias no se pudo recabar el consentimiento informado para el uso de datos de forma directa, se obtuvo de forma indirecta a partir de familiares de primer grado.

Recogida de datos

A partir de la historia clínica digitalizada se recogieron las variables demográficas (sexo y edad), clínicas (motivo de consulta e ingreso, constantes vitales, exploración física) y las principales comorbilidades previas al ingreso, tales como factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, hábito tabáquico activo); enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma; enfermedad renal crónica, a partir del estadio G3a (filtrado glomerular $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$); cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular. Del mismo modo, se registró la mortalidad durante el ingreso, la mortalidad total y la tasa de reingreso hospitalario hasta el final del seguimiento. Los resultados de las variables analíticas (hemograma, coagulación y bioquímica) se obtuvieron del sistema informatizado de pruebas complementarias. El tratamiento domiciliario previo al ingreso se consultó en el registro electrónico de prescripción del Sistema de Salud de Castilla La Mancha; de igual modo, la medicación administrada durante el ingreso se obtuvo del registro electrónico de farmacia hospitalaria. Se registraron las terapias administradas frente COVID-19, así como el tratamiento antihipertensivo (IECA, ARA2, calcioantagonistas, diuréticos, betabloqueantes y fármacos alfabloqueantes con indicación cardiovascular) durante el ingreso y previo al mismo.

Definiciones

La variable resultado principal fue la mortalidad por cualquier causa asociada a la infección por SARS-CoV-2 en la población anciana durante el ingreso hospitalario y en el seguimiento hasta el 15 de junio de 2020. Por otro lado, se analizaron las diferencias en la evolución entre pacientes ancianos (75-84 años) y muy ancianos (≥ 85 años) y las diferencias con respecto a la prescripción previa al ingreso de antihipertensivos, así como los tratamientos empleados durante la hospitalización.

Se consideró como fecha de inicio de seguimiento la fecha de ingreso hospitalario y como fecha fin de seguimiento, el fallecimiento, o en caso de no producirse, el 15 de junio de 2020.

Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software Statistics (Versión 26.0, IBM, Armonk, Nueva York, Estados Unidos). Las variables cualitativas se presentan como frecuencias y porcentajes. Las variables cuantitativas como estadísticos de tendencia central (media aritmética o mediana) y estadístico de dispersión (desviación típica o rango intercuartílico)

Inicialmente, se llevó a cabo un estudio descriptivo, valorando la distribución de frecuencias absolutas y porcentajes de todas las variables estudiadas. Posteriormente, se llevó a cabo el estudio analítico en el que se compararon los grupos de ancianos frente a muy ancianos (tabla 1) y los pacientes que fallecieron frente aquellos que sobrevivieron (tabla 2). Para la comparación de variables dicotómicas o politómicas se empleó la prueba de chi-cuadrado y, si los valores esperados de al menos el 80% de las celdas en una tabla de contingencia eran menores de 5, se empleó la prueba exacta de Fisher. En el caso de las variables cuantitativas, en primer lugar, se contrastó la normalidad de las distribuciones mediante el test de Kolmogorov-Smirnov; en el caso de tratarse de una distribución normal se empleó la prueba de T de Student para muestras independientes, y como test no paramétrico en aquellas variables de distribución no normal, se utilizó el test de U de Mann-Whitney.

El tiempo hasta los eventos se analizó siguiendo curvas de Kaplan-Meier, empleando como estadístico la prueba de log-rank (ver tabla A2 del material adicional). Finalmente, también se calculó un modelo de regresión de Cox univariado (crudo) y multivariado

(ajustado) a través del método incluir (tabla 3). Las variables incluidas en el modelo de la regresión de Cox multivariante fueron aquellas que mostraron significativamente un riesgo elevado de mortalidad en el análisis univariado así como las variables de tratamiento y aquellas que en la literatura aparecen relacionadas con mortalidad. Para todos los contrastes se seleccionó un riesgo alfa del 5% (asumiendo significación estadística si $p < 0,05$). Todos los intervalos se muestran con un grado de confianza del 95%.

Resultados

Población de estudio

Durante el periodo del estudio ingresaron 1086 pacientes en nuestro centro con sospecha de infección por SARS-CoV-2, de los cuales 498 fueron pacientes de 75 o más años. Se excluyeron 58 pacientes con infección por SARS-CoV-2, pero sin afectación clínica ni radiológica a nivel respiratorio (fig. 1). Finalmente, obtuvimos una muestra de 416 pacientes, de los cuales 209 tenía una edad comprendida entre los 75-84 años y 207 de 85 o más años, siendo la edad media de $84,4 \pm 5,7$ años y el rango de edad 75-103 años. El 52,2% fueron mujeres. Respecto a las características basales de la población cabe destacar la alta prevalencia de hipertensión arterial, presente en el 82,2% de la muestra, así como el uso ampliamente extendido de IECA/ARA2 como fármaco antihipertensivo, prescrito en el 57,7%. La duración media de la permanencia hospitalaria fue de $8,1 \pm 5,5$ días. La mediana de seguimiento fue de 54 días (rango intercuartílico 6,2-71). El resto de las características basales aparecen en la tabla 1.

La distribución de hombres y mujeres fue homogénea en ambos grupos de edad. La distribución de factores de riesgo cardiovascular fue similar, salvo una mayor prevalencia de diabetes mellitus en el grupo más joven. Respecto al resto de variables clínicas, el grupo más anciano presentó un peor índice $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ al ingreso, si bien esto no se tradujo en una peor puntuación en la escala CURB-65 ni en una mayor incidencia de SDRA moderado-grave durante su estancia hospitalaria. La mayoría de los pacientes ingresados presentaron una neumonía bilateral, sin diferencias entre grupos de edad. Analíticamente, cabe destacar la mayor concentración de fibrinógeno en el grupo más joven. Respecto al tratamiento antihipertensivo empleado, no se observaron diferencias en la prescripción de IECA/ARA2 ni ACA antes ni durante su estancia hospitalaria. No obstante, en el tratamiento frente al COVID-19, el grupo de 75-84 años recibió tratamiento con hidroxicloquina y lopinavir/ritonavir más frecuentemente que los pacientes más ancianos (tabla 1).

Eventos durante el seguimiento

Durante el seguimiento, 198 pacientes (47,6%) fallecieron; la mayoría, 176 (42,3%) durante el ingreso. En total, tras el alta se produjo un total de 34 reingresos (14,2%) y 22 defunciones (9,2%). El análisis bivariado mostró una mayor mortalidad en los pacientes muy ancianos (tabla 1).

Los pacientes que fallecieron eran más ancianos, presentaban mayor elevación de parámetros inflamatorios, más leucocitosis y linfopenia más acusada, una peor puntuación en la escala CURB-65 y el desarrollo de un SDRA más severo. Sin embargo, no observaron diferencias en el patrón radiológico. Aquellos pacientes que fueron anticoagulados durante su hospitalización bien con heparina de bajo peso molecular en dosis terapéuticas, antagonistas de la vitamina K o anticoagulantes de acción directa, presentaron menor mortalidad, independientemente de la gravedad del cuadro clínico y el motivo de su anticoagulación (fibrilación auricular vs. otros motivos). En cambio, estas diferencias no se observaron en

Tabla 1
Características clínicas basales, manejo intrahospitalario e incidencia de eventos en función de la edad

	Población del estudio (n = 416)	75-84 años (n = 209) [50,2%]	≥ 85 años (n = 207) [47,8%]	Valor de p
Edad (años)	84,43 ± 5,74	79,7 ± 2,8	89,2 ± 3,5	
Sexo, n (%)				
Varón	199 (47,85)	107 (51,2)	92 (44,4)	0,17
Antecedentes personales, n (%)				
Hipertensión arterial	342 (82,2)	171 (81,8)	171 (82,6)	0,83
Diabetes mellitus	110 (26,4)	67 (32,1)	44 (21,3)	0,01
Tabaquismo	53 (12,7)	30 (14,4)	23 (11,1)	0,45
Obesidad	58 (13,9)	36 (17,2)	22 (10,6)	0,52
EPOC	43 (10,3)	23 (11)	19 (9,2)	0,54
Asma	9 (2,2)	3 (1,4)	6 (2,9)	0,34
SAHS	29 (7)	19 (9,1)	10 (4,8)	0,09
ERC	83 (20)	35 (16,7)	48 (23,2)	0,1
Cardiopatía isquémica	49 (11,8)	23 (11)	26 (12,6)	0,62
Insuficiencia cardiaca	61 (14,7)	27 (12,9)	34 (16,4)	0,31
Fibrilación auricular	78 (18,8)	32 (15,3)	46 (22,2)	0,71
Tratamiento antihipertensivo previo, n (%)				
IECA/ARA2	240 (57,7)	112 (58,4)	118 (57)	0,78
ACA	84 (20,2)	41 (19,6)	43 (20,8)	0,77
Diurético de asa	117 (28,1)	45 (21,5)	72 (34,8)	0,003
Betabloqueantes	117 (28,1)	61 (30,6)	53 (25,6)	0,25
Alfabloqueantes	32 (7,7)	17 (8,1)	15 (7,2)	0,73
PaO₂/FiO₂ al ingreso, Me (RIQ) [n]	349 (285-386) [411]	353,5 (291-390) [208]	340 (283-376) [203]	0,04
Patrón radiológico al ingreso, n (%)				
Sin infiltrados	3 (0,7)	2 (1)	1 (0,5)	0,86
Infiltrado unilateral	84 (20,1)	43 (20,6)	41 (19,8)	
Infiltrados bilaterales	308 (73,7)	156 (74,6)	152 (73,4)	
Escala CURB-65, n (%)				
0-1	125 (32,6)	71 (34)	54 (26,1)	0,2
2-3	223 (58)	99 (47,3)	124 (59,9)	
4-5	36 (9,4)	17 (8,1)	19 (9,1)	
Parámetros analíticos en el ingreso, Me (RIQ) [n]				
Leucocitos máximos (10 ³ /μL)	8,6 (7-11) [405]	8,3 (6,8-11,3) [203]	8,6 (6,7-11,2) [202]	0,91
Linfocitos mínimos (10 ³ /μL)	0,7 (0,4-1) [403]	0,7 (0,5-1,1) [202]	0,6 (0,4-1) [201]	0,07
IL-6 (pg/mL)	82,1 (9-524) [6]	83,7 (22,8-1362) [4]	53,78 (5,8-53,8) [2]	0,36
Ferritina (ng/mL)	468 (299-1033) [322]	471 (366-1136,8) [115]	466,8 (255-913) [117]	0,25
Dímero D (μg/mL)	1,3 (0,8-2,2) [324]	1,2 (0,7-2,4) [163]	1,43 (0,87-2,2) [161]	0,3
Fibrinógeno (mg/dL)	651 (544-758) [379]	674 (581-778,5) [189]	626 (530-725,7) [190]	0,01
PCR (mg/dL)	12,67 (5,5-19,7) [396]	13 (5,5-20,7) [197]	12,4 (5,5-19,3) [199]	0,44
Pico de troponina I ultrasensible (ng/L)	33,55 (16,2-94,9) [34]	29,7 (18,4-62,4) [15]	40,7 (16-124,4) [19]	0,44
LDH (UI/L)	455,5 (324-632) [388]	466 (327,5-653) [192]	452,5 (322,5-619,5) [196]	0,68
Creatinina (mg/dL)	1,2 (0,8-1,7) [407]	1,14 (0,8-1,6) [204]	1,27 (0,9-1,74) [203]	0,57
SDRA, n (%)				
Leve (PaO ₂ /FiO ₂ 201-300)	83 (20)	38 (18,2)	45 (21,7)	0,27
Moderado (PaO ₂ /FiO ₂ 101-200)	116 (39,3)	84 (40,2)	79 (38,2)	
Grave (PaO ₂ /FiO ₂ < 100)	82 (19,8)	36 (17,2)	46 (22,2)	
Tratamiento antihipertensivo en el ingreso, n (%)				
IECA/ARA2	107 (19,5)	49 (23,4)	58 (28)	0,28
ACA	178 (42,9)	93 (44,5)	85 (41,1)	0,5
Betabloqueantes	110 (26,4)	56 (26,8)	54 (26,1)	0,87
Diuréticos de asa	138 (33,2)	56 (26,8)	82 (39,6)	0,01
Alfabloqueantes	21 (5)	15 (7,2)	6 (2,9)	0,04
Tratamientos frente al COVID-19 durante el ingreso, n (%)				
Hidroxicloroquina	346 (83,4)	183 (87,6)	163 (78,7)	0,02
Lopinavir/Ritonavir	101 (24,3)	68 (32,5)	33 (15,9)	<0,0001
Azitromicina	256 (61,5)	126 (60,3)	130 (62,8)	0,6
Anticoagulación profiláctica	273 (65,3)	141 (67,5)	132 (63,8)	0,37
Anticoagulación terapéutica	95 (22,8)	44 (21)	51 (24,6)	0,38
Por FA	41 (9,8)	16 (7,6)	25 (12,1)	0,7
Por otro motivo	54 (13)	28 (13,4)	26 (12,5)	0,9
Corticoides	219 (52,6)	106 (50,7)	113 (54,6)	0,43
Tratamiento biológico	9 (2,2)	7 (3,3)	2 (1)	0,95
Eventos intrahospitalarios, n (%)				
Mortalidad durante el ingreso	176 (42,3)	79 (37,8)	97 (46,9)	0,06
Eventos al alta, n (%)				
Reingresos	34 (14,2)	19 (14,6)	15 (13,6)	0,85
Mortalidad tras el alta hospitalaria	22 (9,2)	8 (6,2)	20 (18,2)	0,07
Eventos totales, n (%)				
Mortalidad total	198 (47,6)	87 (41,6)	111 (53,6)	0,01
Estancia hospitalaria (días)	8,16 ± 5,5	8,3 ± 5,5	8,1 ± 5,4	0,71
Tiempo medio de seguimiento (días)	41,8 ± 3,5	46,6 ± 31,2	36,8 ± 31,8	0,002

ACA: calcioantagonista; ARA2: antagonista del receptor de angiotensina 2; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; FA: fibrilación auricular; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; IECA: inhibidor de la enzima convertora de angiotensina; IL-6: interleucina 6; LDH: lactato deshidrogenasa; PaO₂: presión arterial de oxígeno; Me: mediana; PCR: proteína C reactiva; RIQ: rango intercuartílico; SAHS: síndrome apnea-hipopnea del sueño; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

Datos expresados como número absoluto (porcentaje) en las variables cualitativas, como mediana (rango intercuartílico) [número absoluto] para las variables cuantitativas que no se ajustan a la normalidad y como media ± desviación típica que se ajustan a la normalidad.

Valor de p: comparación de ambos grupos de edad. Comparación de variables cuantitativas de distribución no normal: test U de Mann-Whitney.

En negrita, los resultados estadísticamente significativos.

Tabla 2
Comparación de las características clínicas basales, analíticas y terapéuticas en función de la mortalidad

	Muerte por cualquier causa (n = 198)	No muerte (n = 218)	Valor de p
Edad	85,3 ± 5,7	83,6 ± 5,6	0,003
Sexo, n (%)			
Varón	96 (48,5)	103 (47,2)	0,8
Antecedentes personales, n (%)			
Hipertensión arterial	160 (80,8)	182 (83,5)	0,48
Diabetes mellitus	45 (22,7)	66 (30,3)	0,08
Tabaquismo	30 (15,2)	23 (10,6)	0,37
Obesidad	29 (14,6)	29 (13,3)	0,69
EPOC	21 (10,6)	21 (9,6)	0,74
Asma	4 (2,5)	5 (1,8)	0,63
SAHS	18 (9,1)	11 (5)	0,1
ERC	55 (27,8)	28 (12,8)	<0,0001
Cardiopatía isquémica	19 (9,6)	30 (13,8)	0,19
Insuficiencia cardiaca	27 (13,6)	34 (15,6)	0,57
Fibrilación auricular	41 (20,7)	37 (17)	0,33
Tratamiento antihipertensivo previo, n (%)			
IECA/ARA2	101 (51)	139 (63,8)	0,009
ACA	37 (18,7)	47 (21,6)	0,47
Diurético de asa	64 (32,3)	53 (24,3)	0,07
Betabloqueantes	56 (28,3)	61 (28)	0,95
Alfabloqueantes	17 (8,6)	15 (6,9)	0,52
PaO₂/FiO₂ al ingreso, Me (RIQ) [n]	321 (197-375) [196]	369 (316-390) [215]	<0,0001
Patrón radiológico al ingreso, n (%)			
No infiltrados	0 (0)	3 (1,4)	
Infiltrado unilateral	36 (18,2)	48 (22)	0,145
Infiltrado bilateral	152 (80,8)	156 (71,6)	
Escala CURB-65, n (%)			
1	29 (14,6)	96 (44)	
2-3	124 (62,7)	99 (45,4)	<0,0001
4-5	30 (15,1)	6 (2,8)	
Parámetros analíticos en el ingreso, Me (RIQ) [n]			
Leucocitos máximos (10 ³ /μL)	9,2 (7,4-12,3) [190]	8 (6,5-10,8) [215]	0,006
Linfocitos mínimos (10 ³ /μL)	0,6 (0,4-1) [191]	0,7 (0,5-1,1) [212]	0,02
IL-6 (pg/mL)	105 (101,7-1781) [3]	9,5 (5,8-56) [3]	0,05
Ferritina (ng/mL)	727 (405-1282) [72]	434,3 (256-795,4) [160]	0,001
Dímero D (μg/mL)	5,7 ± 11,4	1,1 (0,7-2) [179]	0,001
Fibrinógeno (mg/dL)	662 (557-761) [173]	646 (534-757) [206]	0,46
PCR (mg/dL)	16,9 (9,4-23,9) [186]	9,5 (4-15) [210]	<0,0001
Pico de troponina I ultrasensible (ng/L)	54 (26-149) [22]	23 (7,6-32) [12]	0,02
LDH (U/L)	465 (329-704) [179]	448 (313-595) [209]	0,047
Creatinina (mg/dL)	1,4 (0,9-2,2) [191]	1 (0,8-1,4) [216]	<0,0001
SDRA, n (%)			
Leve (PaO ₂ /FIO ₂ 201-300)	17 (8,6)	66 (30,3)	
Moderado (PaO ₂ /FIO ₂ 101-200)	102 (51,8)	61 (28)	<0,0001
Grave (PaO ₂ /FIO ₂ <100)	70 (35,4)	12 (5,5)	
Tratamiento antihipertensivo en el ingreso, n (%)			
IECA/ARA2	48 (24,2)	59 (27,1)	0,51
ACA	62 (31,3)	116 (53,2)	<0,0001
Betabloqueantes	54 (27,3)	56 (25,7)	0,71
Diuréticos de asa	75 (37,9)	63 (28,9)	0,05
Alfabloqueantes	12 (6,1)	9 (4,1)	0,37
Tratamientos frente al COVID-19 durante el ingreso, n (%)			
Hidroxiclороquina	151 (76,3)	195 (89,4)	<0,001
Lopinavir/Ritonavir	42 (21,2)	59 (27,1)	0,16
Azitromicina	107 (54)	149 (68,3)	0,003
Anticoagulación profiláctica	131 (66,2)	139 (63,8)	0,68
Anticoagulación terapéutica	33 (16,7)	62 (28,4)	0,001
Por FA	17 (8,6)	24 (11)	0,039
Por otro motivo	16 (8,1)	38 (17,4)	0,007
Corticoides	105 (53)	114 (52,3)	0,88
Tratamientos biológicos	6 (3)	3 (1,4)	0,25

ACA: calcioantagonista; ARA2: antagonista del receptor de angiotensina 2; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; FA: fibrilación auricular; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; IL-6: interleucina 6; LDH: lactato deshidrogenasa; PaO₂: presión arterial de oxígeno; Me: mediana; PCR: proteína C reactiva; RIQ: rango intercuartílico; SAHS: síndrome apnea-hipopnea del sueño; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

Datos expresados como número absoluto (porcentaje) en las variables cualitativas, como mediana (rango intercuartílico) [número absoluto] para las variables cuantitativas que no se ajustan a la normalidad y como media ± desviación típica que se ajustan a la normalidad.

Comparación de variables cuantitativas de distribución no normal: test U de Mann-Whitney.

En negrita, los resultados estadísticamente significativos.

Tabla 3
Regresión multivariante de Cox. Factores predictores de mortalidad

	HR crudo (IC95%)	Valor de p	HR ajustado (IC95%)	Valor de p
Grupo de edad	1,43 (1,08-1,89)	0,013	2,58 (1,23-5,38)	0,01
Sexo				
Varón	0,94 (0,72-1,25)	0,69	0,8 (0,38-1,72)	0,58
Antecedentes personales				
Hipertensión arterial	0,89 (0,63-1,27)	0,55	3,45 (1,13-10,5)	0,03
Diabetes mellitus	0,77 (0,55-1,07)	0,13	0,42 (0,17-1,07)	0,07
Tabaquismo	1,25 (0,91-1,72)	0,17	1,01 (0,42-2,46)	0,95
Obesidad	1,06 (0,71-1,56)	0,78	2,59 (0,91-7,35)	0,08
EPOC	1,04 (0,66-1,64)	0,85	1,79 (0,58-5,54)	0,31
SAHS	1,62 (0,99-2,64)	0,05	1,61 (0,16-2,46)	0,49
ERC	1,78 (1,31-2,43)	<0,0001	3,86 (1,3-11,43)	0,02
Tratamiento antihipertensivo previo				
IECA/ARA2	0,72 (0,54-0,95)	0,02	0,6 (0,25-1,3)	0,59
ACA	0,86 (0,6-1,23)	0,42	1,9 (0,78-4,9)	0,15
Diurético de asa	1,27 (0,94-1,71)	0,11	0,61 (0,23-1,61)	0,32
Betabloqueantes	0,99 (0,73-1,35)	0,96	0,52 (0,16-1,68)	0,27
Alfabloqueantes	1,1 (0,67-1,81)	0,7	0,63 (0,16-2,4)	0,51
Parámetros analíticos en el ingreso				
Leucocitos máximos (10 ³ /μL)	1,01 (1,01-1,02)	0,007	1 (0,99-1)	0,68
Linfocitos mínimos (10 ³ /μL)	0,99 (0,99-1)	0,28	1 (0,99-1)	0,08
Ferritina (ng/mL)	1 (1-1,01)	<0,0001	1 (0,99-1)	0,97
Dímero D (μg/mL)	1 (1-1,01)	0,03	1 (0,99-1)	0,06
PCR (mg/dL)	1,05 (1,04-1,07)	<0,001	1,05 (1,01-1,09)	0,01
LDH (U/L)	1,01 (1-1,01)	0,002	1,02 (1,01-1,03)	<0,001
CURB-65	1,85 (1,61-2,12)	<0,001	1,79 (1,2-2,6)	0,002
SDRA	2,72 (2,29-3,2)	<0,0001	2,7 (1,69-4,3)	<0,001
Tratamiento antihipertensivo en el ingreso				
IECA/ARA2	0,88 (0,64-1,22)	0,47	1,21 (0,56-2,61)	0,63
ACA	0,51 (0,37-0,68)	<0,0001	0,27 (0,12-0,62)	0,002
Betabloqueantes	1,01 (0,74-1,39)	0,91	1,47 (0,45-4,81)	0,51
Diuréticos de asa	1,25 (0,94-1,66)	0,13	2,18 (0,94-5,05)	0,07
Alfabloqueantes	1,25 (0,7-2,25)	0,45	1,5 (0,14-16,12)	0,72
Tratamientos frente al COVID-19 durante el ingreso				
Hidroxicloroquina	0,55 (0,39-0,77)	<0,0001	0,33 (0,09-1,23)	0,1
Lopinavir/Ritonavir	0,12 (0,54-1,07)	0,12	0,82 (0,36-1,86)	0,63
Azitromicina	0,67 (0,51-0,89)	0,006	1,19 (0,52-2,71)	0,67
Anticoagulación profiláctica	1,12 (0,84-1,51)	0,43	0,81 (0,36-1,87)	0,42
Anticoagulación terapéutica	0,58 (0,4-0,84)	0,004	0,26 (0,08-0,83)	0,02
Corticoides	0,98 (0,74-1,31)	0,93	0,55 (0,27-1,09)	0,08

ACA: calcioantagonista; ARA2: antagonista del receptor de angiotensina 2; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; HR: Hazard Ratio; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; IC95%: intervalo de confianza al 95%; LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva; SAHS: síndrome apnea-hipopnea del sueño; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo. En negrita, los resultados estadísticamente significativos.

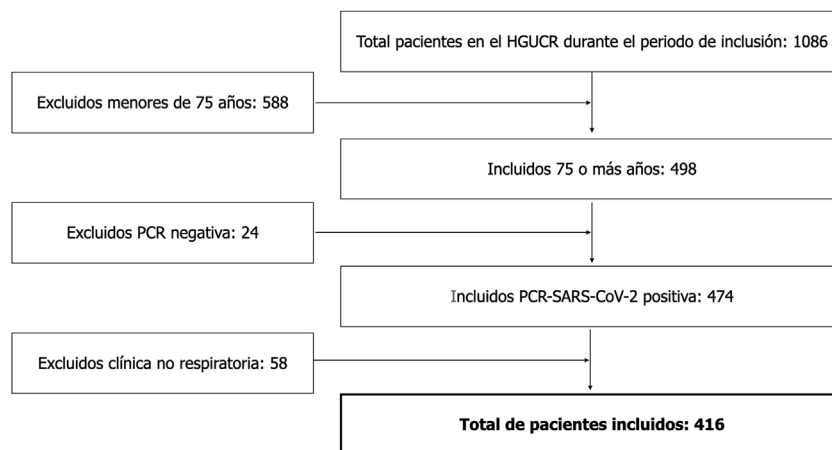


Figura 1. Flujograma con los pacientes incluidos y excluidos.

aquellos anticoagulados de forma profiláctica con heparina de bajo peso molecular (tabla 2).

Respecto al tratamiento antihipertensivo, el tratamiento con ACA durante el ingreso se asoció a una menor mortalidad (tabla 2).

Inhibición del sistema renina-angiotensina y eventos en la evolución

No se registraron diferencias de edad entre el grupo con tratamiento previo con IECA/ARA2 y el resto; sin embargo, fue más frecuente entre los pacientes que tenían prescritos IECA/ARA2 la presencia de hipertensión y diabetes mellitus. No hubo diferencias en el resto de comorbilidades registradas ni tampoco en los parámetros analíticos o gravedad del cuadro clínico. La terapia frente al COVID-19 fue similar en ambos grupos. Tanto el tratamiento ambulatorio previo al ingreso con IECA/ARA2 como durante la hospitalización tuvieron un efecto neutro sobre la mortalidad durante el seguimiento a corto plazo. Las diferencias entre IECA y ARA2 previos y durante el ingreso con respecto a la mortalidad aparecen reflejadas en la tabla A1 del material adicional).

Análisis de supervivencia

Se construyó un modelo de regresión de Cox univariado (crudo) y multivariado (ajustado) (tabla 3). En este último, se observó mayor riesgo de mortalidad más temprana en pacientes muy ancianos, hipertensos y enfermos renales crónicos. Igualmente, la presencia de SDRA, la puntuación en la escala de CURB-65 y la elevación de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) o lactato deshidrogenasa también se asociaron a una mortalidad más precoz. En cambio, la terapia anticoagulante y el tratamiento hospitalario con ACA se mostraron como factores asociados con mayor supervivencia en el seguimiento (fig. 2).

Discusión

El presente estudio evalúa las diferencias clínicas y pronósticas del COVID-19 entre la población anciana y muy anciana. Pertenecer al grupo pacientes muy ancianos, la hipertensión arterial y la enfermedad renal crónica se asociaron a mayor riesgo de muerte. Por otro lado, los pacientes que recibieron tratamiento con anticoagulación terapéutica y ACA durante el ingreso mostraron menor riesgo de mortalidad.

A pesar de que actualmente no resulta fácil tener datos fiables acerca de cuál es la tasa de mortalidad global por COVID-19, distintas investigaciones la sitúan entre el 2 y el 5%^{3,22}. En cualquier caso, se puede afirmar que la edad se asocia a un mayor riesgo de muerte. Así, diversos estudios realizados en cohortes chinas sitúan la tasa de letalidad en un 8% en pacientes de 70 a 79 años, y entre un 14,8-18,8% en mayores de 80 años^{3,23}. En nuestro país, en el análisis de los casos de COVID-19 notificados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) hasta el 10 de mayo, se comunicó una tasa de mortalidad del 14% en pacientes entre 70-79 años y del 21,8% en pacientes > 80 años²⁴. En el presente estudio, se registró una tasa de mortalidad del 47,6%, cifra muy superior pero que, a diferencia de las previas, se ha calculado únicamente sobre pacientes ingresados y, por ello, con presumible peor situación basal y pronóstico.

Si bien el sexo masculino se ha asociado con mayor riesgo de muerte en algunos registros²⁵, otros registros en población geriátrica no han observado estas diferencias^{26,27}. Por otro lado, la hipertensión arterial, la diabetes y la enfermedad renal crónica se han asociado en algunos trabajos con mayor mortalidad^{3,28}; el presente estudio identificó la hipertensión y la enfermedad renal crónica como factores de riesgo independientes de mortalidad. Por

el contrario, no se observaron diferencias entre los pacientes no diabéticos y diabéticos, aunque se advirtió una tendencia de mayor riesgo en estos últimos.

En el presente registro, casi el 20% de la muestra sufrió SDRA grave sin existir diferencias entre grupos etarios, de forma similar a otras investigaciones que sitúan el desarrollo de formas graves de enfermedad en ancianos entre el 22,2 y 23,6%^{27,29}. Asimismo, el presente estudio, al igual que otros en población anciana, relaciona las formas graves de enfermedad y la elevación de reactantes de fase aguda tales como la PCR y lactato deshidrogenasa con una mortalidad más precoz durante el seguimiento²⁷⁻³⁰.

Por otro lado, cabe destacar el alto porcentaje de pacientes hipertensos en la muestra (82,2%), muy superior al recogido en otras series de pacientes ancianos, donde oscilaba entre el 40-48%^{23,31}. La mayoría de los pacientes recibían como tratamiento ambulatorio IECA/ARA2. Al comparar a estos pacientes con el resto, no se observó peor puntuación en la escala CURB-65 ni mayor desarrollo de SDRA moderado-grave, tampoco se registró mayor elevación de marcadores inflamatorios ni depleción linfocitaria más acusada en la analítica, ni se observaron diferencias en el tratamiento recibido frente a la infección por SARS-CoV-2. El efecto del tratamiento con IECA/ARA2 previo y durante el ingreso presentó un efecto neutro sobre la mortalidad durante el seguimiento.

Desde que se descubrió que el SARS-Cov-2 emplea la ECA2 como puerta de entrada a nuestro organismo, el papel de la hipertensión y, sobre todo, el de su tratamiento con IECA/ARA2, ha estado en constante revisión⁷⁻¹². Inicialmente se relacionó el empleo de estos fármacos con un peor pronóstico, dado que al alterar la expresión y disponibilidad de ECA2 se podría favorecer la entrada del virus^{5,9,10}. Las últimas publicaciones, sin embargo, no relacionan el antecedente de toma de IECA/ARA2 con un aumento de mortalidad por la infección.

El papel que desempeñan otros antihipertensivos, como los calcioantagonistas, no ha sido tan bien estudiado. Los datos experimentales que relacionan el Ca²⁺ y SARS-CoV-2 son insuficientes. Sin embargo, algunos estudios recientes sobre otros coronavirus (con genoma análogo) como el SARS-CoV o el MERS-CoV, han destacado que en ambos casos el Ca²⁺ desempeña un papel fundamental en su capacidad infectiva. Los virus suelen secuestrar los canales y bombas de calcio de la célula huésped para liberar más Ca²⁺ intracelular participando activamente en el inicio y propagación de la infección³². En este sentido, el presente estudio apunta en la misma dirección que otros en población general y población anciana que relacionan el empleo de calcioantagonistas con un mejor pronóstico en la infección por COVID-19^{33,34}. Sin embargo, es probable que, en nuestra muestra, parte del beneficio clínico observado no se deba al efecto bloqueante de los calcioantagonistas, sino a que no fueron administrados en pacientes con hipotensión, la cual se asocia a estados más graves de enfermedad y complicaciones como la insuficiencia cardíaca avanzada o la sepsis.

El tratamiento de nuestra cohorte frente al SARS-CoV-2 fue similar al realizado por los pacientes del mayor registro nacional de hospitalizados por COVID-19 hasta la fecha. El porcentaje de pacientes tratados con hidroxiquina, azitromizina, o anticoagulación tanto en dosis profilácticas como terapéuticas fue parecido, sin embargo, en nuestra muestra el tratamiento con lopinavir/ritonavir y corticoterapia sistémica fue menor³⁵.

La alteración en los parámetros de la coagulación, sobre todo la elevación de dímero D, se han asociado a peor pronóstico, relacionándose con mayor riesgo trombótico y de mortalidad, por lo que el tratamiento anticoagulante se plantea como una opción terapéutica válida en pacientes hospitalizados por COVID^{36,37}. Si bien la decisión de iniciar una terapia anticoagulante en el paciente anciano debe ser sopesada ante el riesgo de sangrado que puede suponer, el efecto protector de la anticoagulación detectado en el presente trabajo indica que este tratamiento es una alternativa eficaz frente

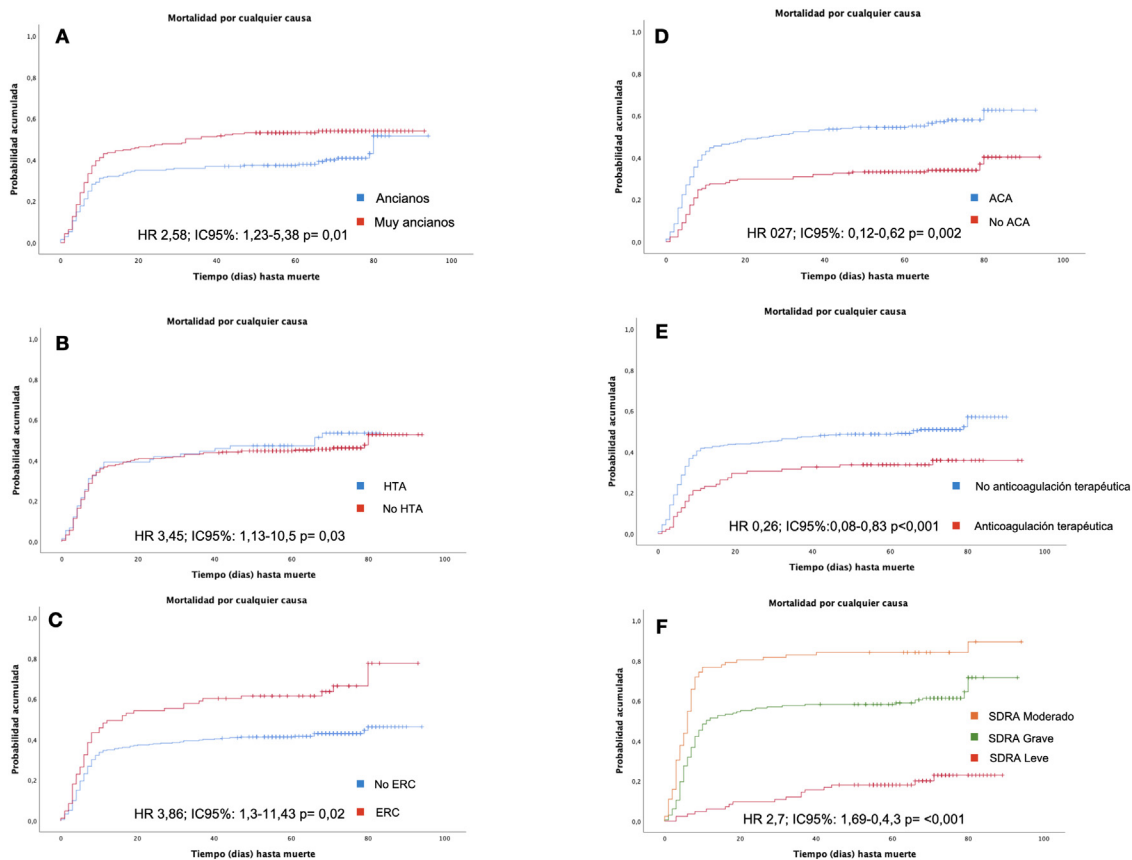


Figura 2. Curvas de supervivencia. A: pacientes ancianos vs. pacientes muy ancianos; B: pacientes hipertensos vs. pacientes no hipertensos; C: pacientes con enfermedad renal crónica vs. pacientes sin enfermedad renal crónica; D: pacientes con tratamiento con ACA durante el ingreso hospitalario vs. pacientes sin tratamiento con ACA durante el ingreso; E: pacientes con SDRA leve, moderado y grave; F: pacientes con anticoagulación terapéutica durante la hospitalización vs. resto de pacientes. ACA: antagonistas del calcio; ERC: enfermedad renal crónica; HR: Hazard Ratio; HTA: hipertensión arterial; IC95%: intervalo de confianza al 95%; SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo.

a la coagulopatía derivada de la infección tal y como se ha reportado en otros estudios en población general³⁸.

A pesar de constituir el colectivo más afectado y vulnerable, los estudios realizados en pacientes ancianos y muy ancianos son escasos, siendo este uno de los que reúne mayor número de pacientes hospitalizados, y el primero que explora el impacto del tratamiento con inhibidores del eje renina-angiotensina en la población geriátrica española hospitalizada por COVID-19. Los principales resultados obtenidos son concordantes con la mayoría de las publicaciones realizadas hasta la fecha. Sin embargo, el presente estudio no está exento de limitaciones siendo la principal de ellas su carácter observacional. Por otro lado, la incapacidad para garantizar una correcta adherencia terapéutica al tratamiento ambulatorio con IECA/ARA2, el carácter unicéntrico del estudio y la imposibilidad de reportar la valoración funcional de los pacientes son sesgos que amenazan la validez de nuestros resultados. Posiblemente motivado por la sobresaturación del sistema sanitario y la necesidad de atención médica por especialidades no geriátricas no ha sido posible realizar una adecuada recogida de variables como la carga de comorbilidad, la demencia moderada-severa o el grado de fragilidad, las cuales han demostrado desempeñar un papel importante en el impacto pronóstico del paciente geriátrico afectado por COVID-19³⁹.

Conclusiones

Los pacientes muy ancianos presentaron mayor riesgo de mortalidad. La hipertensión, la enfermedad renal crónica, la presencia de SDRA, la puntuación en la escala de CURB-65 y la elevación de

PCR y lactato deshidrogenasa fueron identificadas como factores predictores independientes de mortalidad. En cambio, el empleo de anticoagulación terapéutica y tratamiento con ACA durante el ingreso se asociaron con mayor supervivencia en el seguimiento a corto plazo.

Financiación

No se ha percibido ningún tipo de financiación para la elaboración del presente trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores del presente documento declaran la ausencia de cualquier conflicto de interés relacionado con la publicación de este manuscrito.

Agradecimientos

En primer lugar, queremos dar las gracias por el esfuerzo realizado y por su ayuda para la realización del presente estudio a Cristina Mateos Gómez, a Daniel Salas Bravo y a Marta Rodríguez Martínez. Por otro lado, por su labor y trabajo durante la pandemia de COVID-19, a Lourdes Porras Leal y a Francisco Javier González Gasca, responsables de la unidad de Enfermedades Infecciosas del servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario de Ciudad Real. Además, queremos agradecer la gestión, esfuerzo y trabajo por parte de la Dirección Médica, de Enfermería y la Dirección de la Gerencia de Atención Integral de Ciudad Real. Finalmente,

damos las gracias a los compañeros de Geriátrica, Medicina Interna y, en general, a todos los que participaron en la asistencia de pacientes con infección COVID-19.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.regg.2020.09.006](https://doi.org/10.1016/j.regg.2020.09.006).

Bibliografía

- WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020 [nota de prensa]. Marzo 2020.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*. 2020;395:497–506.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323:1239–42.
- 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.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8:e54.
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8:475–81.
- Brojakowska A, Narula J, Shimony R, Bander J. Clinical implications of SARS-CoV-2 interaction with renin angiotensin system: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:3085–95.
- Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? *J Hypertens*. 2020;38:781–2.
- Sommerstein R, Gräni C. Preventing a COVID-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal COVID-19. *BMJ*. 2020;368:m810-m810. [Internet] [acceso 26 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m810/r-2/>.
- Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin J-J, Xie J, et al. Association of inpatient use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin ii receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res*. 2020;126:1671–81.
- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JVV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:1653–9.
- Gao C, Cai Y, Zhang K, Zhou L, Zhang Y, Zhang X, et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: A retrospective observational study. *Eur Heart J*. 2020;41:2058–66.
- Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers [nota de prensa]. Marzo 2020.
- A statement from the International Society of Hypertension on COVID-19. [nota de prensa]. Marzo 2020.
- Instituto Nacional de Estadística. Cifras de población y censos demográficos. [Internet] [acceso 25 Jun 2020] Disponible en: <https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/categoria.htm?c=Estadistica.P&cid=1254735572981/>.
- Situación de COVID-19 en España. Ministerio de Sanidad [Internet] [acceso 24 Jun 2020] Disponible en: <https://covid19.isciii.es/>.
- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division World Population Ageing 2019: Highlights (ST/ESA/SER.A/430). [Internet] [acceso 26 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf/>.
- Bonadad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina FJ, Díez-Villanueva P, Ayesta A, Sanchis Forés J, et al. Coronavirus: the geriatric emergency of 2020. Joint document of the Section on Geriatric Cardiology of the Spanish Society of Cardiology and the Spanish Society of Geriatrics and Gerontology. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;73:569–76.
- Porcheddu R, Serra C, Kelvin D, Kelvin N, Rubino S. Similarity in Case Fatality Rates (CFR) of COVID-19/SARS-COV-2 in Italy and China. *J Infect Dev Ctries*. 2020;14:125–8.
- European Geriatric Medicine. Statement of the EuGMS Executive Board on the COVID-19 epidemic. [Internet] [acceso 25 Jun 2020] Disponible en: <https://www.eugms.org/news/read/article/489.html>.
- Informe del Ministerio de Sanidad sobre los aspectos éticos en situaciones de pandemia: El SARS-CoV-2 02.04.2020 [Internet] [acceso 15 Ago 2020]. Disponible en <https://www.isciii.es/>.
- Wu Y-C, Chen C-S, Chan Y-J. The outbreak of COVID-19: An overview. *J Chin Med Assoc*. 2020;83:217–20.
- Niu S, Tian S, Lou J, Kang X, Zhang L, Lian H, et al. Clinical characteristics of older patients infected with COVID-19: A descriptive study. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020;89:104058.
- Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Análisis de los casos de COVID-19 notificados a la RENAVE hasta el 10 de mayo en España: informe 33 [Internet] [acceso 27 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.isciii.es/>.
- Jin J-M, Bai P, He W, Wu F, Liu X-F, Han D-M, et al. Gender differences in patients with COVID-19: Focus on severity and mortality. *Front Public Health*. 2020;8:152.
- Leung C. Risk factors for predicting mortality in elderly patients with COVID-19: A review of clinical data in China. *Mech Ageing Dev*. 2020;188:111255.
- Covino M, de Matteis G, Santoro M, Sabia L, Simeoni B, Candelli M, et al. Clinical characteristics and prognostic factors in COVID-19 patients aged \geq 80 years. *Geriatr Gerontol Int*. 2020;20:704–8.
- Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97:829–38.
- Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect*. 2020;80:e14–8.
- Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, Yuan Y-D, Yang Y-B, Yan Y-Q, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75:1730–41.
- Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect*. 2020;80:639–45.
- Danta CC. Calcium channel blockers: A possible potential therapeutic strategy for the treatment of Alzheimer's dementia patients with SARS-CoV-2 infection. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11:2145–8.
- Zhang L, Sun Y, Zeng H-L, Peng Y, Jiang X, Shang W-J, et al. Calcium channel blocker amlodipine besylate is associated with reduced case fatality rate of COVID-19 patients with hypertension. *medRxiv [Internet]*. 2020;1, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.2020> [acceso 14 Ago 2020], Disponible en: <http://medrxiv.org/content/early/2020/04/14/2020.04.08.20047134>. Abstract.
- Solaimanzadeh I. Nifedipine and amlodipine are associated with improved mortality and decreased risk for intubation and mechanical ventilation in elderly patients hospitalized for COVID-19. *Cureus*. 2020;12:e8069.
- Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2020. S0014-2565(20)30206-X.
- Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:122–4.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:844–7.
- Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, Chang HL, Moreno P, Pujadas E, et al. Anticoagulation, mortality, bleeding and pathology among patients hospitalized with COVID-19: A single health system study. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2020;26, 27631 [acceso 14 Ago 2020]. Disponible en: <http://www.onlinejacc.org/content/early/2020/08/24/j.jacc.2020.08.041.abstract>.
- Hewitt J, Carter B, Vilches-Moraga A, Quinn TJ, Braude P, Verduri A, et al. The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): A multicentre, European, observational cohort study. *Lancet Public Health*. 2020;5:e444–51.