



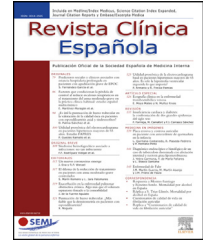
Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

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.



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL

Factores asociados con la mortalidad por SARS-CoV-2 en la población mayor de 75 años de la Comunidad de Madrid

J.M. Mostaza^{a,*}, M.A. Salinero-Fort^b, J. Cardenas-Valladolid^c, F. Rodríguez-Artalejo^d, M. Díaz-Almirón^e, P. Vich-Pérez^f, F.J. San Andrés-Rebollo^g, I. Vicente^h y C. Lahoz^a

^a Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital La Paz-Carlos III, Madrid, España

^b Fundación de Investigación Biosanitaria y de Innovación de Atención Primaria (FIIBAP), Instituto de Investigación del Hospital La Paz (IdIPAZ); Red de Investigación en pacientes crónicos (REDISSEC); Subdirección general de Investigación en Salud, Ministerio de Sanidad, Madrid, España

^c Dirección Técnica de Sistemas de Información Sanitaria, Gerencia Adjunta de Procesos Asistenciales, Gerencia Asistencial de Atención Primaria, Madrid, España

^d Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad Autónoma de Madrid-IdIPAZ, CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP) e IMDEA-Alimentación, CEI UAM + CSIC, Madrid, España

^e Unidad de Investigación, Instituto de Investigación Hospital La Paz, IdiPAZ, Madrid, España

^f Fundación de Investigación Biosanitaria y de Innovación de Atención Primaria (FIIBAP), Centro de Salud Los Alpes, Madrid, España

^g Fundación de Investigación Biosanitaria y de Innovación de Atención Primaria (FIIBAP), Centro de Salud Las Calesas, Madrid, España

^h Centro de Salud Monovar, Madrid, España

Recibido el 20 de febrero de 2022; aceptado el 4 de junio de 2022

Disponible en Internet el 14 de junio de 2022

PALABRAS CLAVE

COVID-19;
SARS-CoV-2;
Ancianos;
Factores de riesgo;
Mortalidad

Resumen

Objetivo: Diversos estudios han identificado factores asociados con el riesgo de muerte en pacientes infectados por SARS-CoV-2. Sin embargo, su tamaño muestral ha sido muchas veces limitado y sus resultados parcialmente contradictorios. Este estudio ha evaluado los factores asociados con la mortalidad por COVID-19 en la población madrileña mayor de 75 años, en los pacientes infectados y en los hospitalizados hasta enero de 2021.

Pacientes y métodos: Estudio de cohortes de base poblacional con todos los residentes de la Comunidad de Madrid nacidos antes del 1 de enero de 1945 y vivos a 31 de diciembre de 2019. Se obtuvieron variables demográficas y clínicas de la historia clínica electrónica de atención primaria (AP-Madrid), de los ingresos hospitalarios a través del conjunto mínimo básico de datos y de la mortalidad a través del Índice Nacional de Defunciones (INDEF). Se recogieron los datos de infección, hospitalización y muerte por SARS-CoV-2 entre el 1 de marzo de 2020 y el 31 de enero de 2021.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josemaria.mostaza@salud.madrid.org (J.M. Mostaza).

Resultados: De los 587.603 sujetos incluidos en la cohorte, 41.603 (7,1%) desarrollaron una infección confirmada por SARS-CoV-2. De ellos, 22.362 (53,7% de los infectados) se hospitalizaron y 11.251 (27%) murieron. El sexo masculino y la edad fueron los factores más asociados con la mortalidad, si bien también contribuyeron numerosas comorbilidades. La asociación fue de mayor magnitud en los análisis poblacionales que en los análisis con pacientes infectados u hospitalizados. La mortalidad en los hospitalizados fue menor en la segunda ola (33,4%) que en la primera ola (41,2%) de la pandemia.

Conclusión: La edad, el sexo y las numerosas comorbilidades se asocian con el riesgo de muerte por COVID-19. La mortalidad en los pacientes hospitalizados se redujo apreciablemente después de la primera ola de la pandemia.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

COVID-19;
SARS-CoV-2;
Aged;
Risk factors;
Mortality

Factors associated with mortality due to SARS-CoV-2 in the population over 75 years of age in the Community of Madrid

Abstract

Objective: Various studies have identified factors associated with risk of mortality in patients with SARS-CoV-2 infection. However, their sample size has often been limited and their results partially contradictory. This study evaluated factors associated with COVID-19 mortality in the population of Madrid over 75 years of age, in infected patients, and in hospitalized patients up to January 2021.

Patients and methods: This population-based cohort study analyzed all residents of the Community of Madrid born before January 1, 1945 who were alive as of December 31, 2019. Demographic and clinical data were obtained from primary care electronic medical records (PC-Madrid), data on hospital admissions from the *Conjunto Mínimo Básico de Datos* (CMBD, Minimum Data Set), and data on mortality from the *Índice Nacional de Defunciones* (INDEF, National Death Index). Data on SARS-CoV-2 infection, hospitalization, and death were collected from March 1, 2020 to January 31, 2021.

Results: A total of 587,603 subjects were included in the cohort. Of them, 41,603 (7.1%) had confirmed SARS-CoV-2 infection, of which 22,362 (53.7% of the infected individuals) were hospitalized and 11,251 (27%) died. Male sex and age were the factors most closely associated with mortality, though many comorbidities also had an influence. The associations were stronger in the analysis of the total population than in the analysis of infected or hospitalized patients. Mortality among hospitalized patients was lower during the second wave (33.4%) than during the first wave (41.2%) of the pandemic.

Conclusion: Age, sex, and numerous comorbidities are associated with risk of death due to COVID-19. Mortality in hospitalized patients declined notably after the first wave of the pandemic.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Introducción

El riesgo de infección por SARS-CoV-2 y su evolución clínica son poco predecibles, sin que se conozcan plenamente los factores que motivan una mayor susceptibilidad al contagio y una peor evolución de la enfermedad.

El porcentaje de pacientes con enfermedad grave que precisa de ingreso hospitalario y/o que fallece es muy elevado. Los factores que de forma sistemática se han asociado con una peor evolución de la infección son el sexo masculino y la edad avanzada¹⁻³.

En nuestro país, la mortalidad en los infectados mayores de 80 años fue del 4,6% y del 11,6%, en mujeres y

varones respectivamente, si se consideran muertes con un diagnóstico confirmado de COVID-19, elevándose al 6,5% y al 16,4%, si el cálculo de las muertes se basaba en el exceso de mortalidad⁴. En mayores de 75 años que precisaron de ingreso hospitalario, la letalidad alcanzó el 36%⁵.

Además de la edad y el sexo, diversos factores se han relacionado con una peor evolución de la enfermedad^{2,3,6,7}. Sin embargo, estos factores son en ocasiones contradictorios^{8,9}; pueden diferir en las personas de mayor edad, el segmento poblacional donde se concentra la mayor mortalidad, y podrían estar influidos por el tipo de población estudiada.

La identificación de segmentos de población con un peor pronóstico es importante para instaurar medidas diagnósticas tempranas, sugerir estrategias preventivas e iniciar de forma precoz diferentes tratamientos.

Desde el año 2015 disponemos de una cohorte de todos los residentes en la Comunidad de Madrid (CM) nacidos antes del 1 de enero de 1945, donde se recogen datos demográficos, clínicos y antropométricos, basales y durante el seguimiento. Esta cohorte nos ha permitido evaluar los factores asociados con la mortalidad por SARS-CoV-2 en la población madrileña mayor de 75 años, tanto a nivel poblacional como en los pacientes infectados y en los hospitalizados.

Métodos

Diseño del estudio

Los participantes del estudio proceden de una cohorte iniciada el 1 de enero de 2015 para evaluar los factores asociados con el desarrollo de la enfermedad cardiovascular en ancianos. En esta cohorte se incluyó a todos los residentes en la CM nacidos antes del 1 de enero de 1945. La CM proporciona asistencia al 100% de la población de su territorio a través de 3.881 médicos de atención primaria que trabajan en 424 centros de salud. Todos los residentes disponen de una historia clínica electrónica en atención primaria (AP-Madrid).

A fecha de 31 de diciembre de 2019, 587.603 participantes permanecían vivos; tenían al menos una entrada en su historia clínica electrónica durante los 2 años anteriores (activo), y son los que constituyen la población de este estudio.

Desde finales de febrero de 2020 hasta el 31 de enero de 2021, se recogieron datos sobre infección, hospitalización o muerte por SARS-CoV-2. Se consideraron casos de infección, durante la primera ola, todos aquellos que ocurrieron antes del 1 de julio de 2020 y, como segunda ola, los acontecidos de forma posterior a esta fecha.

El estudio fue aprobado por el Comité de ética e investigación clínica del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid.

VARIABLES Y DEFINICIONES

Los datos recogidos de la historia clínica en AP-Madrid fueron: la edad, el sexo, los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes mellitus, presencia de insuficiencia renal, tabaquismo e índice de masa corporal), y las enfermedades presentes a fecha de 31 de diciembre de 2019.

Se recogieron las analíticas sanguíneas y las medidas antropométricas realizadas entre el 1 de enero de 2015, fecha de inicio de la cohorte, y el 31 de diciembre de 2019. Para su análisis se consideró el último valor recogido en la historia.

Se obtuvo el índice de privación de la Sociedad Española de Epidemiología (IP2011), una medida del grado de privación económica de la población residente en cada sección censal, desde la Dirección General de Salud Pública. Este índice combina información de 6 indicadores socioeconómicos: porcentaje de población trabajadora manual,

porcentaje de población trabajadora eventual, porcentaje de población en desempleo, porcentaje de población con instrucción insuficiente, porcentaje de población joven con instrucción insuficiente y porcentaje de viviendas principales sin acceso a Internet. Los datos proceden del censo de 2011 y sirven para estimar desigualdades sociales en salud y en la atención sanitaria¹⁰.

Se consideró una infección por SARS-CoV-2 confirmada cuando se obtuvo una RT-PCR o una prueba de antígenos positiva.

La hospitalización por COVID-19 se definió como cualquier hospitalización en la que constara en la historia clínica la infección por SARS-CoV-2, o como cualquier ingreso producido en los 15 días posteriores a un diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2. En el caso de más de un ingreso con dicho diagnóstico se consideró únicamente el primero. Los ingresos se obtuvieron a partir del conjunto mínimo básico de datos al alta hospitalaria, proporcionado por la Consejería de Sanidad de la CM, solo en los hospitales públicos.

Se consideró la infección por SARS-CoV-2 como causa de muerte cuando quedó así reflejado en el informe clínico o cuando la muerte, obtenida del índice de defunciones (INDEF), se produjo en los 15 días posteriores a una infección confirmada por este virus.

Todos los registros estaban anonimizados en el momento de su inclusión en la base de datos. La validez de la historia clínica electrónica en atención primaria para estudios de investigación ya se ha demostrado previamente¹¹, y esta base de datos también se ha utilizado para diversos estudios de epidemiología^{12,13}.

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentan como media \pm desviación estándar, y las categóricas como porcentaje. Las comparaciones entre variables continuas se han realizado mediante la *t* de Student y, entre variables categóricas, mediante la χ^2 . El IP2011 del total de la población madrileña se ha utilizado categorizado en cuartiles. Para evaluar los factores asociados con la mortalidad se realizaron análisis de regresión logística en 3 grupos de participantes:

1. Un análisis de regresión logística multinomial para toda la población incluida en la cohorte (587.603 participantes), donde se consideró la mortalidad competitiva, analizando como variable dependiente la mortalidad considerada en 3 categorías: los 11.251 sujetos fallecidos por COVID-19, los 36.283 fallecidos por causas no inequívocamente atribuibles al COVID-19 y los que vivieron hasta el final del seguimiento, siendo esta última la categoría de referencia.
2. Un análisis de regresión logística binaria en los pacientes con un diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 (41.603 pacientes).
3. Un análisis de regresión logística binaria en los pacientes hospitalizados con un diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 (22.362 pacientes).

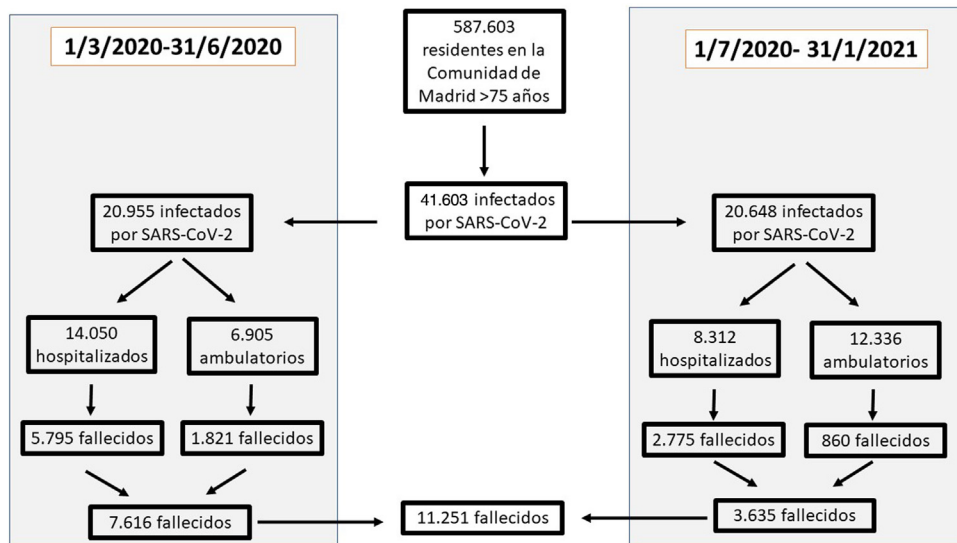


Figura 1 Flujo de pacientes mayores de 75 años de la Comunidad de Madrid, infectados, hospitalizados y fallecidos por SARS-CoV-2, durante la primera ola y la subsiguiente.

Los mismos análisis se realizaron de forma separada para la primera ola de la enfermedad (hasta el 1 de julio de 2020) y para las subsiguientes (a partir de esa fecha hasta el 31 de enero de 2021).

Se seleccionaron para el modelo multivariante los factores que tuvieron un valor de p inferior a 0,10 en el análisis univariante y aquellos que, por conocimientos teóricos o empíricos, se consideró que pudieran estar relacionadas con la variable dependiente. Se evaluó la validez del modelo mediante la estimación de su bondad de ajuste mediante la prueba de la χ^2 o el test de Hosmer-Lemeshow.

Se realizaron otros modelos de regresión exploratorios incluyendo el índice de masa corporal y los marcadores de la situación clínica general, como la concentración plasmática de albúmina. Dado que no todos los pacientes disponían de una determinación de peso, talla, o de los resultados analíticos en los últimos 5 años, el tamaño muestral en estos análisis fue inferior. Las asociaciones de estudio se resumen como *odds ratios* (OR) con sus respectivos intervalos de confianza (IC) 95%.

El análisis de los datos se realizó con SPSS para Windows, v.19.0; IBM Corp, Armonk, New York, EE. UU.

Resultados

De los 587.603 residentes en la CM nacidos antes del 1 de enero de 1945, vivos y activos a fecha de 31 de diciembre de 2019, 41.603 (7,1%) desarrollaron una infección confirmada por SARS-CoV-2: 20.955 durante la primera ola y 20.648 entre el 1 de julio de 2020 y el 31 de enero de 2021. La distribución temporal de las infecciones confirmadas puede verse en la [figura 1 del material adicional](#). Un 53,7% de los infectados (22.362 pacientes) fueron hospitalizados. En total, 11.251 fallecieron como consecuencia de la infección; un 1,9% del total de la población del estudio, un 27% del total de infectados y un 38,2% del total de hospitalizados ([fig. 1](#)).

Los datos demográficos y clínicos del total de la población, de los pacientes infectados y de los ingresados se

pueden ver en la [tabla 1](#). Con respecto a la población general, la edad, el porcentaje de varones y la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades fueron mayores en el grupo de pacientes infectados, y aún mayores en los sujetos hospitalizados. Una excepción fueron los pacientes con enfermedad de Alzheimer. En ellos, el porcentaje de ingresados fue menor que el de infectados. Los sujetos con un menor índice de privación, más representados en la población de nuestro estudio, redujeron su porcentaje entre los pacientes infectados y aún más entre los hospitalizados.

Las características diferenciales de los fallecidos en cada uno de los 3 grupos (población total, población infectada y población hospitalizada) se pueden ver en la [tabla 2](#). La mortalidad aumentó con la edad, y fue mayor en los varones y, en general, con la mayoría de comorbilidades ([tabla 2](#)). La mortalidad fue del 20,2% en los sujetos de 85 años o menores y del 33,1% en los mayores de 85 años.

En el análisis multivariante ([fig. 2 y tabla 1 del material adicional](#)), cuando se consideró al total de la población, se comprobó que la edad, el ser varón y todas las comorbilidades se asociaron con mayor mortalidad. En comparación con los que tenían menor privación socioeconómica, los que tenían niveles medios de privación presentaron la mayor mortalidad. En general, para la mayoría de las comorbilidades, la intensidad de su asociación con la mortalidad se fue reduciendo desde el total de la población, a los sujetos infectados y a los hospitalizados, llegando a perder, algunas enfermedades, su asociación con la mortalidad, como la hepatopatía crónica, la hipertensión, la artritis reumatoide o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Se repitieron los análisis forzando la entrada del índice de masa corporal, resultando este significativo (OR: 1,011; IC95%: 1,005-1,017 por cada unidad de kg/m²) sin modificaciones apreciables en el resto de las variables. Del mismo modo, la inclusión de la albúmina se asoció de forma inversa con la mortalidad (OR: 0,813; IC95%: 0,759-0,870 por cada mg/dL) sin afectar al resto de las variables.

Tabla 1 Características clínicas de la población mayor de 75 años residente en la Comunidad de Madrid, de los pacientes infectados y de los pacientes ingresados por SARS-CoV-2

	Población total	Pacientes infectados	Pacientes hospitalizados
	587.603	41.603	22.362
<i>Edad (años)</i>	83,5 ± 5,8	84,7 ± 5,9	84,7 ± 5,8
<i>Sexo (% varones)</i>	38,3	42,4	48,8
<i>Índice de privación (%)</i>			
Menor privación	28,4	25,8	22,5
Privación media-baja	23,2	25,1	24,9
Privación media-alta	25,1	24,8	26,3
Mayor privación	23,2	24,3	26,3
<i>Cáncer activo durante los últimos 5 años (%)</i>	5,2	5,8	6,5
<i>Hepatopatía crónica (%)</i>	1,0	1,1	1,3
<i>Hipertensión arterial (%)</i>	61,6	63,6	64,5
<i>Diabetes (%)</i>	23,7	27,8	30,0
<i>Fibrilación auricular (%)</i>	14,9	18,6	20,2
<i>Enfermedad tromboembólica previa (%)</i>	3,8	5,0	5,5
<i>Insuficiencia renal crónica (%)</i>	6,0	7,5	8,6
<i>Insuficiencia cardíaca (%)</i>	6,1	9,1	10,5
<i>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma (%)</i>	10,4	13,2	15,4
<i>Artritis reumatoide (%)</i>	3,4	3,8	3,9
<i>Enfermedad de Alzheimer (%)</i>	8,0	13,7	12,7
<i>Enfermedad cardiovascular (%)</i>			
Ictus (%)	5,9	8,1	8,5
Infarto de miocardio (%)	4,5	5,7	6,6
Angina (%)	4,5	5,5	6,1
Enfermedad arterial periférica (%)	4,3	5,8	6,7
<i>Consumo excesivo de alcohol (%)</i>	1,1	1,4	1,6
<i>Consumo de tabaco (%)</i>	4,9	4,8	5,4
<i>Índice de masa corporal (kg/m²)</i>	28,0 ± 4,7	28,2 ± 4,8	28,4 ± 4,9

De los 11.251 fallecidos, 7.616 pacientes (1,3% sobre el total de la población, un 36,3% sobre los infectados) lo hicieron durante la primera ola y 3.635 (0,6% sobre el total de la población, 17,6% sobre los infectados) en las subsiguientes (hasta el 31 de enero de 2021). Si bien las características de los pacientes hospitalizados no difirieron apreciablemente durante ambos períodos (tabla 2 del material adicional), la mortalidad hospitalaria fue superior en la primera ola. Durante esta ola, de los 14.050 sujetos hospitalizados, fallecieron 5.795, un 41,2%, y, durante las subsiguientes, de los 8.312 hospitalizados fallecieron 2.775, un 33,4%.

Los factores asociados con la mortalidad poblacional, la mortalidad de los sujetos infectados y de los hospitalizados, de forma separada para los 2 períodos, se puede ver en la figura 3 y en la tabla 3 del material adicional. Si bien las tendencias fueron similares, en la segunda parte del año, la mortalidad se asoció de forma más estrecha con la presencia de cáncer, hepatopatía, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica y, fundamentalmente, enfermedad de Alzheimer.

Discusión

Nuestros resultados demuestran que una de cada 53 personas mayores de 75 años, residentes en la CM, falleció

como consecuencia de la COVID-19 durante el año 2020 y hasta el 31 de enero de 2021. Indican, además, que fallecieron algo más de uno de cada 4 pacientes infectados y uno de cada 3 hospitalizados. Los datos no incluyen a aquellos pacientes que fallecieron en su domicilio o en residencias con una infección no confirmada, ni a los numerosos casos que sobrevivieron a la enfermedad sin ser esta confirmada.

Diversos estudios han evaluado la mortalidad por COVID-19 en la población general³, lo que recoge en la misma variable tanto el riesgo de infectarse como el de fallecer por dicha infección. Esta aproximación no permite diferenciar si la mayor mortalidad atribuible a un determinado factor de riesgo se debe a que los pacientes con ese factor se infectan con más facilidad, y, por tanto, sus probabilidades de morir derivan de ese mayor riesgo, o, si una vez infectado, la tasa de letalidad se incrementa en los que tienen ese factor en concreto. Del mismo modo, otros estudios han evaluado el riesgo de mortalidad en los pacientes ingresados⁸, centrándose en un segmento muy concreto de pacientes, aquellos con una evolución de la enfermedad ya grave, que excluye a las personas con enfermedad leve no candidata a hospitalización.

En nuestro estudio hemos analizado la mortalidad en diferentes poblaciones. Con los datos de toda la población

Tabla 2 Características de los pacientes fallecidos por COVID-19 con respecto al total de la población madrileña, a los pacientes infectados por SARS-CoV-2 supervivientes de la infección, y a los pacientes hospitalizados por dicha infección

	Población total ^a			Pacientes infectados			Pacientes hospitalizados		
	551.320			41.603			22.362		
	Vivos	Muertos	p	Vivos	Muertos	p	Vivos	Muertos	p
	540.069	11.251		30.392	11.251		13.828	8.534	
<i>Edad (años)</i>	83,1 ± 5,8	86,4 ± 5,9	< 0,0001	84,1 ± 5,8	86,4 ± 5,9	< 0,0001	83,9 ± 5,6	86,1 ± 5,8	< 0,0001
<i>Sexo (% varones)</i>	38	53,1	< 0,0001	38,5	53,1	< 0,0001	45,2	54,6	< 0,0001
<i>Índice de privación</i>			< 0,0001			< 0,0001			< 0,0001
Menor privación	28,5	24,3		26,3	24,3		22,7	22,2	
Privación media-baja	23,1	27,3		24,3	27,3		23,6	27,2	
Privación media-alta	25,1	25,5		24,5	25,5		26,0	26,8	
Mayor privación	23,3	22,9		24,9	22,9		27,8	23,9	
<i>Cáncer activo durante los últimos 5 años (%)</i>	5,2	7,4	< 0,0001	5,2	7,4	< 0,0001	5,9	7,4	< 0,0001
<i>Hepatopatía crónica (%)</i>	1,0	1,2	0,008	1,1	1,2	0,127	1,2	1,3	0,306
<i>Hipertensión arterial (%)</i>	61,5	63,1	< 0,0001	63,8	63,1	0,088	65	63,6	0,021
<i>Diabetes (%)</i>	23,5	30,7	< 0,0001	26,8	30,7	< 0,0001	29,1	31,4	< 0,0001
<i>Fibrilación auricular (%)</i>	14,7	23,6	< 0,0001	16,8	23,6	< 0,0001	18,0	23,7	< 0,0001
<i>Enfermedad tromboembólica (%)</i>	3,7	6,0	< 0,0001	4,6	6,0	< 0,0001	5,2	6,1	< 0,0001
<i>Insuficiencia renal crónica (%)</i>	6,0	9,6	< 0,0001	6,7	9,6	< 0,0001	7,9	9,8	< 0,0001
<i>Insuficiencia cardíaca (%)</i>	5,9	13,3	< 0,0001	7,7	13,3	< 0,0001	8,8	13,4	< 0,0001
<i>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma (%)</i>	10,3	15,0	< 0,0001	12,6	15,0	< 0,0001	15,3	15,6	0,293

Tabla 2 (continuación)

	Población total ^a			Pacientes infectados			Pacientes hospitalizados		
	551.320			41.603			22.362		
	Vivos	Muertos	p	Vivos	Muertos	p	Vivos	Muertos	p
<i>Artritis reumatoide (%)</i>	3,4	3,7	0,032	3,9	3,7	0,157	3,9	3,7	0,264
<i>Alzheimer (%)</i>	7,8	17,0	< 0,0001	12,5	17,0	< 0,0001	10,8	15,7	< 0,0001
<i>Enfermedad cardiovascular (%)</i>	19,0	23,7	< 0,0001	19,0	26,9	< 0,0001	21,4	27,2	< 0,0001
<i>Ictus (%)</i>	5,9	10,3	< 0,0001	7,2	10,3	< 0,0001	7,4	10,2	< 0,0001
<i>Infarto de miocardio (%)</i>	4,5	7,3	< 0,0001	5,1	7,3	< 0,0001	6,0	7,4	< 0,0001
<i>Angina (%)</i>	4,5	6,5	< 0,0001	5,2	6,5	< 0,0001	5,7	6,6	0,004
<i>Enfermedad arterial periférica (%)</i>	4,3	7,8	< 0,0001	5,0	7,8	< 0,0001	5,9	7,9	< 0,0001
<i>Consumo excesivo de alcohol (%)</i>	1,1	1,6	< 0,0001	1,3	1,6	0,006	1,6	1,6	0,485
<i>Consumo de tabaco (%)</i>	4,8	5,4	0,003	4,5	5,4	< 0,0001	5,3	5,6	0,161
<i>Índice de masa corporal (kg/m²)</i>	28,1 ± 4,7	28,1 ± 5,0	0,025	28,2 ± 4,8	28,1 ± 5,0	0,172	28,5 ± 4,9	28,2 ± 5,0	< 0,0001

^a Se han excluidos los 36.283 pacientes que, a lo largo de 2020 y enero de 2021, fallecieron por causas no inequívocamente atribuibles a la COVID-19.

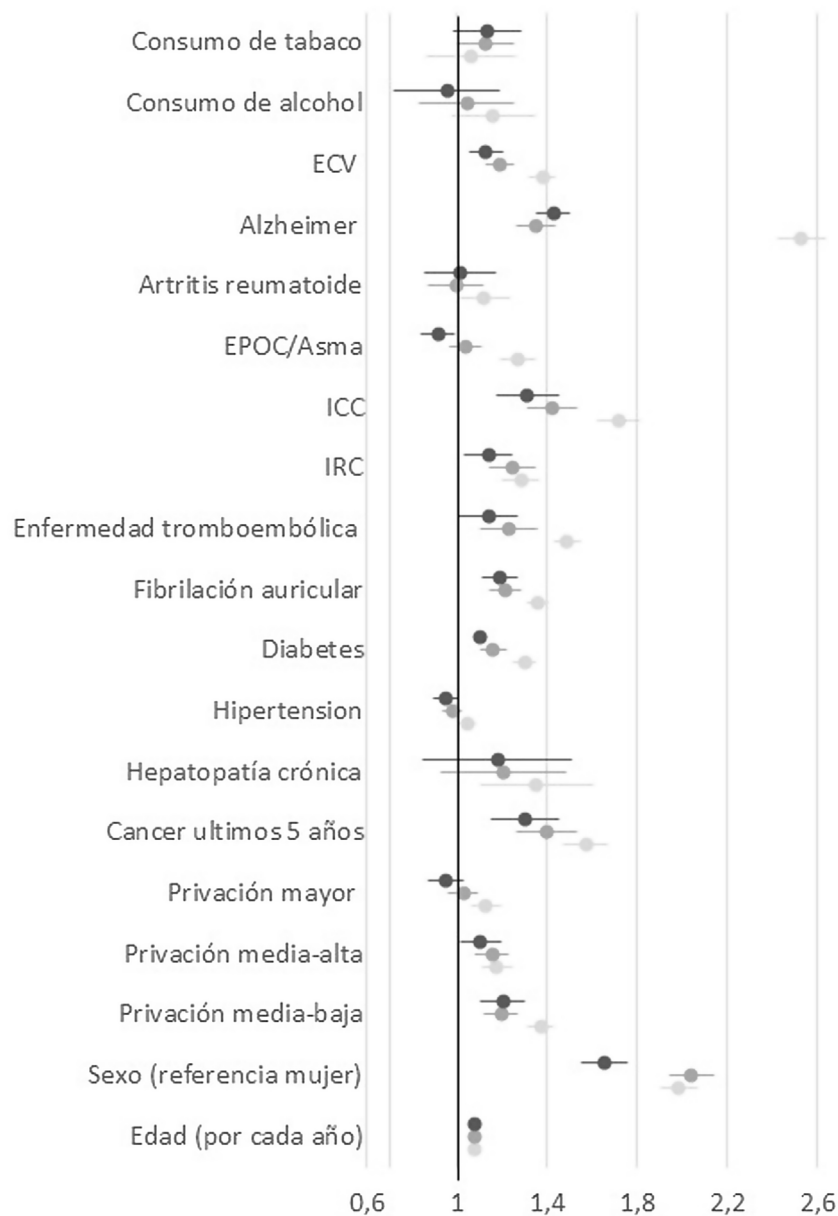


Figura 2 Análisis de regresión logística multinomial (población mayor de 75 años de la Comunidad de Madrid [gris claro]) y regresión logística binaria (pacientes infectados [gris oscuro] y hospitalizados [negro]), de los factores asociados con la mortalidad por SARS-CoV-2, OR (IC95%).

ECV: enfermedad cardiovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ICC: insuficiencia cardíaca; IRC: insuficiencia renal crónica.

de Madrid, los infectados y los hospitalizados hemos podido evaluar la mortalidad en estos 3 grupos de población, lo que nos permite comparar nuestros datos con la mayoría de los estudios que han evaluado la mortalidad en alguno de estos segmentos. Otra característica importante de nuestro estudio es que los factores de riesgo, las enfermedades y los datos antropométricos se obtuvieron meses antes de producirse la infección.

La prevalencia de enfermedades crónicas y de factores de riesgo fue mayor en los pacientes infectados y hospitalizados que en la población general, lo que permite especular con diversas posibilidades. La primera y más obvia es que estos pacientes tuvieran más riesgo de infectarse y de desarrollar

una infección más grave por el hecho de padecer patologías crónicas, bien porque estas oscurecieran la evolución de la infección, bien porque la infección descompensara su enfermedad. Sin embargo, no puede descartarse que estos pacientes acudieran con más premura al hospital al sentirse vulnerables y que los propios médicos así lo consideraran, favoreciendo su ingreso. En este sentido, cabe destacar el menor porcentaje de pacientes con enfermedad de Alzheimer ingresados con respecto a los infectados. Es posible que muchos de ellos fallecieran antes de su traslado al hospital o que fueran transferidos a centros sociosanitarios en lugar de hospitalarios para su manejo durante las primeras olas de la enfermedad.

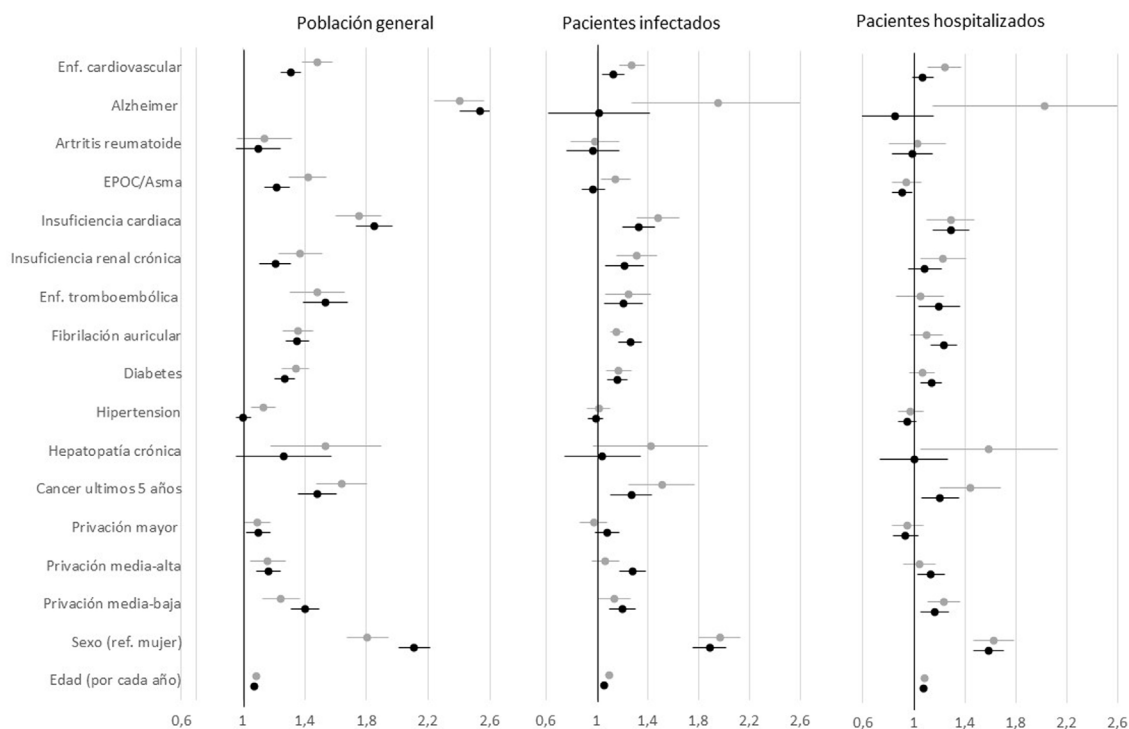


Figura 3 Factores asociados con la mortalidad durante la primera ola (antes del 1 de julio de 2020, 7.466 muertes [color negro]) y subsiguientes (1 de julio 2020 a 31 de enero 2021, 3.588 muertes [color gris]), en el total de la población madrileña mayor de 75 años (587.603 sujetos), en 41.603 sujetos con infección confirmada por SARS-CoV-2 y en 22.362 pacientes hospitalizados por esta infección.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La edad y el sexo masculino se asociaron de forma muy importante con la mortalidad, tanto a nivel poblacional como en los pacientes infectados e ingresados. La asociación entre sexo y mortalidad se ha encontrado de forma consistente en todas las grandes series de infección por COVID-19³. Se ha atribuido tanto a diferencias relacionadas con el sexo como a una distinta prevalencia de algunos factores de riesgo, como el tabaquismo, o de enfermedades, como la EPOC o la enfermedad coronaria, si bien no existe ningún estudio que haya definido claramente la causa. Nuestro estudio, en el que los análisis se ajustaron por muchas enfermedades crónicas, muestra que el exceso de mortalidad por COVID-19 en los hombres no se debió solo a su mayor morbilidad.

La intensidad de la asociación para cada uno de los factores de riesgo se fue reduciendo en los pacientes infectados y en los hospitalizados, frente a la observada en la población general. Los pacientes infectados y hospitalizados tienen una mayor prevalencia de comorbilidades, las cuales diluirían el efecto de una enfermedad concreta, reduciendo la fuerza de la asociación. En este sentido merece la pena destacar que, si bien casi cualquier enfermedad crónica se asoció con mayor mortalidad a nivel poblacional, la hipertensión, la hepatopatía crónica, la artritis reumatoide o la EPOC no se asociaron a una mayor mortalidad entre los sujetos infectados u hospitalizados. La mayor mortalidad de los pacientes con EPOC se ha cuestionado en algún estudio y, en otros, se ha demostrado que no es significativa en pacientes de edad avanzada^{8,14-16}. Por otro lado, se ha descrito que la utilización de corticoides inhalados^{17,18}, frecuente en

la EPOC, o de antiinflamatorios sistémicos^{19,20}, habituales en las enfermedades reumatológicas, podrían reducir la mortalidad al reducir la respuesta inflamatoria exagerada típica de esta enfermedad, si bien los datos no han sido concluyentes.

La menor mortalidad de la población con menor privación, es decir, con mayor nivel socioeconómico ya se ha descrito²¹. Los sujetos con menor privación estuvieron más representados en el total de la población, pero este porcentaje se fue reduciendo cuando se consideraron únicamente los pacientes infectados y hospitalizados. Por el contrario, los sujetos con mayor privación incrementaron su porcentaje entre los infectados y hospitalizados, indicando una mayor tasa de infección y de hospitalización. Al corregir por los diferentes factores de riesgo, las diferencias se redujeron, si bien se mantuvo significativa una menor mortalidad en las poblaciones de mayor nivel socioeconómico, indicando que las diferencias no se deben a una diferente carga de las enfermedades crónicas. Las diferencias en la mortalidad se redujeron en los pacientes hospitalizados, lo que indica que una vez ingresados el pronóstico es menos dependiente del nivel socioeconómico y tiende a igualarse.

La mortalidad fue mayor durante la primera parte de la pandemia, a pesar de no haberse consignado muchas muertes al no haber disponibilidad de pruebas diagnósticas que confirmaran la infección. Esto impide comparar la mortalidad poblacional y la tasa de letalidad entre ambos periodos. Sin embargo, sí es posible comparar la mortalidad en los pacientes ingresados, que fue inferior durante la segunda ola (41,2 vs. 33,4%). No puede descartarse que la presión asistencial menor, el pico máximo de ingresos fue 14.000 en

la primera ola frente a 3.500 en la segunda²², condicionara un mayor número de ingresos de pacientes menos graves en el segundo período. Sin embargo, este hecho parece improbable dado que el perfil de los pacientes ingresados no difirió apreciablemente entre ambos períodos. Es probable que el mejor manejo clínico en esta segunda parte de la pandemia condicionara un mejor pronóstico. Del mismo modo, durante la primera ola hubo también una mayor mortalidad fuera del hospital, que traduce la mortalidad en residencias y en los centros sociosanitarios que se habilitaron para el cuidado de estos pacientes.

Limitaciones del estudio

Las limitaciones del estudio proceden de las dificultades para establecer un diagnóstico de infección durante la primera fase de la pandemia. Muchos pacientes fallecieron fuera del hospital sin confirmarse su diagnóstico, lo que hizo que la tasa de mortalidad quedara subestimada. A su vez, muchos pacientes que padecieron la infección de forma leve no fueron diagnosticados al no estar disponible las pruebas de PCR salvo a nivel hospitalario, por lo que la incidencia de infección también resultó subestimada. Al menos durante la primera ola de la pandemia, la mayoría de los pacientes que se diagnosticaron fueron los que acudieron al hospital, el único lugar donde había disponibilidad de PCR, por lo que los casos de COVID reflejan los casos más graves. Por último, nuestros resultados se refieren exclusivamente a los procedentes del sistema público de salud.

Datos procedentes del programa nacional de seroprevalencia del año 2020 indicaban que la tasa global de la población madrileña con anticuerpos IgG frente al SARS-CoV-2 era del 18,6%, superior en mujeres (19,9%) que en hombres (17,1%), pero sin diferencias apreciables en cuanto al segmento de edad. Ello implica que debería haber habido aproximadamente 110.000 sujetos, 38.800 varones y 72.000 mujeres, infectados a finales de 2020, una cifra muy superior a los 41.000 casos confirmados en el estudio²³. Es evidente que muchos casos son asintomáticos y que, en otras muchas ocasiones, los pacientes no acudieron al médico por las dificultades inherentes al comienzo de la pandemia.

Los factores encontrados en nuestro estudio son referidos a las primeras olas de la infección, y podrían modificarse con la vacunación y con la llegada de nuevas variantes del virus.

La fortaleza de este estudio procede de su gran tamaño muestral, lo que permite obtener conclusiones comparativas válidas de los factores asociadas con el riesgo de infección, hospitalización y muerte, y de que los casos incluidos son casi la totalidad de los acaecidos en la CM durante 2020.

Concluimos que la mortalidad en los sujetos mayores de 75 años de la CM durante el primer año de pandemia ha sido muy elevada. La edad, el sexo masculino y las numerosas comorbilidades se asociaron con el riesgo de muerte por COVID-19. La mortalidad en los pacientes hospitalizados se redujo apreciablemente durante la segunda parte del año.

Financiación

El estudio ha recibido financiación de la Sociedad Española de Arteriosclerosis y de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid a través de fondos

procedentes del Ministerio de Sanidad (Fondo COVID-19, Orden HAC/667/2020, del 17 julio).

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores presenta ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.rce.2022.06.002](https://doi.org/10.1016/j.rce.2022.06.002).

Bibliografía

- Yordanov Y, Dinh A, Bleibtreu A, Mensch A, Lescure FJ, Debus E, et al., AP-HP/Universities/Inserm COVID-19 research collaboration. Clinical characteristics and factors associated with hospital admission or death in 43 103 adult outpatients with coronavirus disease 2019 managed with the Covidom telesurveillance solution: A prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:1158–66.
- Gude-Sampedro F, Fernández-Merino C, Ferreiro L, Lado-Baleato Ó, Espasandín-Domínguez J, Hervada X, et al. Development and validation of a prognostic model based on comorbidities to predict COVID-19 severity: A population-based study. *Int J Epidemiol.* 2021;50:64–74.
- Ge E, Li Y, Wu S, Candido E, Wei X. Association of pre-existing comorbidities with mortality and disease severity among 167,500 individuals with COVID-19 in Canada: A population-based cohort study. *PLoS One.* 2021;16:e0258154.
- Pastor-Barriuso R, Pérez-Gómez B, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, Yotti R, Oteo-Iglesias J, et al., ENE-COVID Study Group. Infection fatality risk for SARS-CoV-2 in community dwelling population of Spain: Nationwide seroepidemiological study. *BMJ.* 2020;371:m4509.
- Mostaza JM, García-Iglesias F, González-Alegre T, Blanco F, Varas M, Hernández-Blanco C, et al., Carlos III COVID Working Group. Clinical course and prognostic factors of COVID-19 infection in an elderly hospitalized population. *Arch Gerontol Geriatr.* 2020;91:104204.
- Ho FK, Celis-Morales CA, Gray SR, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, Hastie C, et al. Modifiable and non-modifiable risk factors for COVID-19, and comparison to risk factors for influenza and pneumonia: Results from a UK Biobank prospective cohort study. *BMJ Open.* 2020;10, e040402.
- Gimeno-Miguel A, Bliet-Bueno K, Poblador-Plou B, Carmona-Pérez J, Poncel-Falcó A, González-Rubio F, et al., PRECOVID Group. Chronic diseases associated with increased likelihood of hospitalization and mortality in 68,913 COVID-19 confirmed cases in Spain: A population-based cohort study. *PLoS One.* 2021;16, e0259822.
- Ramos-Rincon JM, Buonaiuto V, Ricci M, Martín-Carmona J, Paredes-Ruiz D, Calderón-Moreno F, et al., SEMI-COVID-19 Network. 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.
- Phelps M, Christensen DM, Gerds T, Fosbøl E, Torp-Pedersen C, Schou M, et al. Cardiovascular comorbidities as predictors for severe COVID-19 infection or death. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2021;7:172–80.
- Duque I, Domínguez-Berjón MF, Cebrecos A, Prieto-Salceda MD, Esnaola S, Calco-Sánchez M, et al., Grupo de Determinantes Sociales de la Salud, iniciativa contexto de la Sociedad Española

- de Epidemiología. índice de privación en España por sección censal en 2011. *Gac Sanit.* 2021;35:113–22.
11. de Burgos-Lunar C, Salinero-Fort MA, Cárdenas-Valladolid J, Soto-Díaz S, Fuentes-Rodríguez CY, Abánades-Herranz JC, et al. Validation of diabetes mellitus and hypertension diagnosis in computerized medical records in primary health care. *BMC Med Res Methodol.* 2011;11:146.
 12. Mostaza JM, Salinero-Fort MA, Cardenas-Valladolid J, Rodriguez-Artalejo F, Díaz-Almiron M, Vich-Pérez P, et al. Pre-infection HDL-cholesterol levels and mortality among elderly patients infected with SARS-CoV-2. *Atherosclerosis.* 2022;341:13–9.
 13. Salinero-Fort MA, Mostaza-Prieto JM, Lahoz-Rallo C, Vicente Díez JI, Cárdenas-Valladolid J. Population-based cross-sectional study of 11 645 Spanish nonagenarians with type 2 diabetes mellitus: Cardiovascular profile, cardiovascular preventive therapies, achievement goals and sex differences. *BMJ Open.* 2019;9, e030344.
 14. Puebla Neira DA, Watts A, Seashore J, Duarte A, Nishi SP, Polychronopoulou E, et al. Outcomes of patients with COPD hospitalized for coronavirus disease 2019. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2021;8:517–27.
 15. Jeong JS, Kim JS, You YS, Yeom SW, Lee YC. COPD is a risk factor for COVID-19, but does not confer increased severity of the disease. *Respir Med.* 2021;189:106640.
 16. Kim Y, An TJ, Park YB, Kim K, Cho DY, Rhee C.K, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is not associated with a poor prognosis in COVID-19. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 85 2022n. 74-79.
 17. Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, Hayward G, Saville BR, Gbiniqie O, et al., PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): A randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet.* 2021;398:843–55.
 18. Halpin DMG, Faner R, Sibila O, Badia JR, Agusti A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8:436–8.
 19. Reese JT, Coleman B, Chan L, Blau H, Callahan TJ, Cappelletti L, et al. NSAID use and clinical outcomes in COVID-19 patients: A 38-center retrospective cohort study. *Viol J.* 2022;19:84.
 20. Drake TM, Fairfield CJ, Pius R, Knight SR, Norman L, Girvan M, et al., ISARIC4C Investigators. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and outcomes of COVID-19 in the ISARIC Clinical Characterisation Protocol UK cohort: A matched, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2021 Jul;3:e498–506.
 21. Politi J, Martín-Sánchez M, Mercuriali L, Borrás-Bermejo B, López-Contreras J, Vilella A, et al. Epidemiological characteristics and outcomes of COVID-19 cases: Mortality inequalities by socio-economic status, Barcelona, Spain, 24 February to 4 May 2020. *Euro Surveill.* 2021;26, 2001138.
 22. Servicio de epidemiología. Subdirección General de Vigilancia en Salud Pública Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad. Informe epidemiológico vigilancia de covid-19 infección por SARS-CoV-2. Red de Vigilancia Epidemiológica SEMANA 18. Martes, 10 de mayo de 2022.
 23. Estudio ene-covid: cuarta ronda. Estudio nacional de sero-epidemiología de la infección por SARS-CoV-2 en España. 15 de diciembre de 2020. Disponible en: 15.12151220163348113.pdf.(sanidad.gob.es).