

**- ESTUDIO PILOTO DE FACTORES PRONÓSTICOS DE
COMPLICACIONES Y MORTALIDAD EN LA
INFECCIÓN POR SARS-COV-2 EN EL PACIENTE
ANCIANO -**

MÁSTER EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y SALUD INTERNACIONAL

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ DE ELCHE

Curso académico 2020-2021

Convocatoria Julio



AUTOR: Torregrosa García, Andrea

TUTOR: Pascual Pérez, Reyes

COTUTOR: Gil Guillén, Vicente

Departamento de Salud de Elda. Servicio de Medicina Interna.

INDICE DE CONTENIDOS

Resumen/Abstract

1. INTRODUCCIÓN	5
2. JUSTIFICACIÓN	7
3. HIPÓTESIS	8
4. OBJETIVOS	9
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	9
5.2 MÉTODO DE MUESTREO Y TAMAÑO MUESTRAL.....	10
5.3 POBLACIÓN A ESTUDIO.....	10
5.4 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	11
5.5 CRONOGRAMA.....	11
5.6 METODOS ESTADÍSTICOS	11
5.7 ASPECTOS ÉTICOS	12
6. RESULTADOS	13
7. DISCUSIÓN	22
8. SEGOS Y LIMITACIONES	24
9. CONCLUSIONES	25
10. BIBLIOGRAFÍA	26
11. ANEXOS	28

RESUMEN

Introducción/Objetivos: La pandemia por SARS-CoV-2 declarada por la OMS en marzo de 2020 ha supuesto una emergencia sanitaria global y España se encuentra entre los países industrializados más afectados. Los pacientes ancianos son los más vulnerables a esta enfermedad ya que presentan una alta tasa de mortalidad. El objetivo de este estudio fue conocer qué factores al ingreso se asocian a complicaciones (incluyendo ingreso en UCI y mortalidad) en los pacientes ancianos, mayores de 80 años con infección por SARS-CoV-2.

Material y métodos: Estudio piloto observacional de cohorte retrospectivo de 108 pacientes mayores de 80 años ingresados por infección por SARS-CoV-2 en el Hospital General Universitario de Elda durante el año 2020. Registramos a través de las historias clínicas comorbilidades y variables clínicas y analíticas al ingreso. Como complicaciones registramos la presencia de eventos clínicos, ingreso en UCI y mortalidad. Para minimizar el sesgo de confusión utilizamos el análisis multivariante por regresión logística y para valorar la capacidad discriminativa del modelo se utiliza la curva ROC con el cálculo del área bajo la curva y su intervalo de confianza del 95%.

Resultados: De los 108 pacientes presentaron complicaciones el 64,8% (IC 95% 55,8 - 73,8). La mortalidad fue del 28,7% y sólo el 4,6% ingresó en UCI. En el modelo multivariante las variables que han obtenido significación estadística son la edad OR 1,237 (IC 95% 1,086-1,41), $p=0,001$, la creatinina OR 3,281 (IC 95% 1,38-7,799), $p=0,007$, la presencia de roncus al ingreso OR 18,091 (IC 95% 2,125-153,997), $p=0,008$, y la bronquitis crónica como antecedente OR 0,177 (IC 95% 0,034-0,93), $p=0,041$. Se obtuvo un área bajo la curva de 0,828 (IC 95% 0,751-0,905).

Conclusiones: Casi dos de cada tres pacientes mayores de 80 años con infección por SARS-CoV-2 presentaron complicaciones durante el ingreso con una mortalidad cercana al 30%. Con este estudio hemos obtenido un modelo multivariante explicativo con una buena capacidad discriminativa que incluye varios factores que pueden ser modificables al ingreso del paciente y que se relacionan con mayor número de complicaciones.

Palabras clave: SARS-CoV-2. Complicaciones. Factores pronósticos. Ancianos. Mayores de 80 años.

ABSTRACT

Introduction: The SARS-CoV-2 pandemic declared by the WHO in March 2020 has become a global health emergency and Spain is among the most affected industrialized countries.

Elderly patients are the most vulnerable to this disease as they have a high mortality rate.

Objectives: The aim of this study was to determine which factors at admission are associated with complications (including ICU admission and mortality) in elderly patients over 80 years old with SARS-CoV-2 infection.

Design: Observational retrospective cohort pilot study of 108 patients over 80 years old admitted for SARS-CoV-2 infection at the general university hospital of Elda during the year 2020. We recorded comorbidities, clinical and analytical variables on admission through medical records. To minimize confounding bias we used multivariate analysis by logistic regression and to assess the discriminative capacity of the model we used the ROC curve with calculation of the area under the curve and its 95% confidence interval.

Results: Of the 108 patients, 64.8% (95% CI 55.8 - 73.8) presented complications. Mortality was 28.7% and only 4.6% were admitted to the ICU. In the multivariate model, the variables that obtained statistical significance were age OR 1.237 (95% CI 1.086-1.41), $p=0.001$, creatinine OR 3.281 (95% CI 1.38-7.799), $p=0.007$, presence of rhonchi on admission OR 18.091 (95% CI 2.125-153.997), $p=0.008$, and chronic bronchitis OR 0.177 (95% CI 0.034-0.93), $p=0.041$. The area under the curve was 0.828 (95% CI 0.751-0.905),

Conclusion: Almost two out of three patients over 80 years of age with SARS-CoV-2 infection presented complications during admission, with a mortality rate close to 30%. With this study we have obtained an explanatory multivariate model with a moderate discriminative capacity that includes several factors that may be modifiable on admission and that are related to a higher number of complications.

Palabras clave: SARS-CoV-2. Complications. Prognostic factors. Elderly patients. Over 80 years old.

1. INTRODUCCIÓN

La pandemia por SARS-CoV-2 declarada por la OMS en marzo de 2020 ha supuesto una emergencia sanitaria a nivel global y España se encuentra entre los países industrializados más afectados por esta pandemia.

A nivel mundial se han reportado más de 170 millones de casos confirmados de esta enfermedad con alrededor de 3 millones de personas fallecidas (1).

En Europa los casos confirmados ascienden a 54.012.280 (1) y en España la cifra de afectados es de 3.619.848 con 79.502 muertes (2).

Este virus pertenece a la familia de los coronavirus. Estos patógenos producen infección en los humanos y animales tratándose de enfermedades zoonóticas. Aunque hasta la fecha no se ha demostrado, parece ser que el murciélago puede haber actuado como reservorio en el caso del SARS-CoV-2.

En la mayoría de los casos producen cuadros clínicos leves no obstante se han descubierto cepas altamente virulentas en los últimos años, capaces de provocar síndromes respiratorios severos como el SARS-CoV que apareció en 2002-2003 y MERS-CoV en 2012-2013.

Se trata de virus esféricos de 100-160 nm de diámetro con envoltura de ARN monocatenario. Presentan cuatro proteínas estructurales siendo la más importante la proteína S pues se encuentra en la membrana y contiene el dominio de unión con el receptor celular. Un aspecto fundamental del SARS-CoV-2 es que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) sirve como receptor funcional del virus uniéndose a la proteína S y por tanto presentando capacidad de replicación en los neumocitos, de ahí la sintomatología que presenta este virus a nivel respiratorio y sistémico. Sabemos que produce una alteración no sólo del sistema angiotensina si no que origina una activación masiva de macrófagos y granulocitos dando lugar a una tormenta de citoquinas con producción de mediadores pro-inflamatorios. Este mecanismo de entrada y esta alteración del sistema inmune pueden ser las responsables de la gran virulencia objetivada de este virus ya que ocasiona daño en el sistema microvascular, activación de la coagulación e inhibición de la fibrinólisis (3).

Así, se ha observado que los pacientes con infección por SARS-CoV-2 presentan niveles séricos elevados de diversos marcadores inflamatorios (IL-6, IFN- γ , PCR, MCP3, entre otros) y dicha elevación está relacionada con la gravedad de la enfermedad y la presencia de

síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) (3, 4). Esto ha dado lugar al planteamiento y uso de tratamientos que bloquean el sistema inmune y por tanto frenan este proceso de inflamación y liberación de citoquinas, mejorando el pronóstico en estos pacientes.

Sin embargo, a pesar de esta respuesta inmune descontrolada, también se ha objetivado un descenso importante en la población de linfocitos debido al agotamiento de los linfocitos TCD4 y TCD8, que además está asociado a peor pronóstico y gravedad de la enfermedad. No se sabe con exactitud la causa de esta linfopenia aunque se baraja la posibilidad de que estas poblaciones celulares se redistribuyan de la circulación general a los pulmones en pacientes con infección grave (5).

El mecanismo de transmisión del virus de los animales a los humanos todavía es desconocido. Probablemente esté en relación con el contacto con animales enfermos o sus secreciones. Respecto a la transmisión entre humanos, la vía principal es el contacto y la inhalación de gotas y aerosoles respiratorios de un paciente con infección por SARS-CoV-2 sobre todo durante un tiempo prolongado y en espacios sin ventilación. También se puede transmitir a través del contacto con objetos o superficies contaminadas (6).

La infección por SARS-CoV-2 produce como síntomas más frecuentes fiebre, disnea, tos seca, astenia, mialgias, cefalea, mareo y en menor número también se pueden observar casos que cursan con síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. El espectro de la enfermedad es variable y observamos desde casos asintomáticos a pacientes que presentan neumonía con criterios de gravedad y fallo multiorgánico, presentando en éstos una alta mortalidad (7, 8, 9).

Como hallazgos de laboratorio destacan alteraciones en la coagulación con tiempos de protombina alargados y elevación del Dímero D. Además, alteraciones en el hemograma como linfopenia y altos niveles de lactato deshidrogenasa, todo ello en relación con el síndrome inflamatorio derivado de la tormenta de citoquinas que hemos mencionado anteriormente (7, 8, 9). Finalmente, con respecto al patrón radiológico, el más frecuente es el infiltrado alveolar.

Entre las complicaciones derivadas de la enfermedad destacan el SDRA, siendo ésta la complicación más grave. También, se han observado complicaciones cardíacas como arritmias y cardiomiopatía, enfermedad tromboembólica y fallo renal entre otras (7).

Al ser una enfermedad de reciente aparición, el conocimiento es difuso e incompleto y por tanto nos hemos tenido que enfrentar a algo desconocido sin experiencia previa. Tras la pandemia, sabemos que la edad y algunas comorbilidades como la hipertensión, la diabetes, la enfermedad renal crónica, el cáncer o la cardiopatía isquémica están asociadas a peor pronóstico y aumento de mortalidad (8). Según un estudio realizado en España, los pacientes que presentan la tríada consistente en disnea, tos y fiebre, tienen un peor pronóstico. Entre los parámetros analíticos asociados a peor evolución en este estudio cabe destacar la PaO₂ / FiO₂ (PAFI), recuento de linfocitos, PCR, LDH, ferritina, IL-6 y Dímero D similar a los estudios realizados en China (10, 11). Por otra parte, otro grupo español, ha demostrado que la hiperglucemia al ingreso en pacientes diabéticos y no diabéticos se ha constatado como factor independiente de riesgo de mortalidad, así como otras variables como ser dependiente (12).

Con todo lo mencionado anteriormente, y a pesar de todos los estudios, hoy en día no hay escalas de riesgo específicas que nos permitan identificar al paciente con infección por SARS-CoV-2 con peor pronóstico y riesgo de mortalidad y por tanto es preciso y necesario continuar realizando estudios y ampliando nuestro conocimiento en el manejo de esta enfermedad.

2. JUSTIFICACIÓN

Sabemos que la infección por SARS-CoV-2 afecta con mayor frecuencia a pacientes de edad más avanzada, presentando en estos un peor pronóstico y una alta tasa de mortalidad como se ha documentado en numerosos estudios (8, 9, 13, 14, 15). Debido a ello, debemos conocer qué factores son los que hacen más vulnerable a este grupo de edad tan importante dentro de nuestra pirámide poblacional.

Es conocido el concepto de inmunosenescencia. La disregulación del sistema inmune asociada a la edad predispone que las personas mayores sean más propensas a padecer infecciones, como el caso del virus influenza. En el caso del SARS-CoV-2 se ha visto que varias proteínas estructurales de este virus suprimen la respuesta del IFN1 y por tanto disminuye la capacidad de las células TCD8 de combatir el virus en los pacientes ancianos (3). No obstante se necesitan más estudios para valorar esta respuesta y ampliar el conocimiento en este grupo de edad.

Aunque los pacientes ancianos presentan en general síntomas típicos como el resto de la población, debemos tener en cuenta la presencia de sintomatología atípica como manifestación de infección por SARS-CoV-2 en este grupo de edad sobre todo delirium, deterioro del estado general y caídas (16, 17, 18).

Al igual que en el resto de los grupos de edad, los pacientes mayores con HTA, cardiopatía isquémica y niveles elevados de PCR o LDH al ingreso presentan un peor pronóstico (19, 20). Además, en los ancianos es de vital importancia como ocurre en otras patologías, la situación basal de estos pacientes. En varios estudios se ha objetivado que los pacientes con demencia y mayor grado de dependencia funcional presentaron una mayor mortalidad (16, 20). Existe un registro español, con un total de 2772 pacientes ancianos, mayores de 80 años, que muestra que la edad, el sexo masculino y el estadio funcional deficiente antes del ingreso, se asocian independientemente con la mortalidad hospitalaria (21). De igual modo, en una corte europea se objetiva que la fragilidad valorada a través de la escala CFS (Clinical Frailty Scale) es un buen predictor de mortalidad temprana e ingreso hospitalario prolongado (22).

No obstante, y a pesar de todo lo anterior no hay escalas pronósticas establecidas que nos permitan identificar con fiabilidad los factores pronósticos asociados a una peor evolución en los pacientes ancianos.

Creemos que es pertinente conocer estos datos en nuestro medio y entorno de trabajo para así poder intervenir de forma precoz y mejorar nuestra práctica clínica. Por tanto, realizamos este estudio con el objetivo de detectar y estratificar precozmente pacientes ancianos con peor pronóstico y mayor riesgo de mortalidad que ingresan por infección por SARS-CoV-2 en nuestro hospital.

Este trabajo forma parte de un estudio amplio de todos los pacientes que han ingresado en nuestro hospital por infección por SARS-CoV-2 con la idea de comparar grupos de edad y aprender de esta enfermedad que ha provocado un cambio en nuestra forma de vida en el último año.

3. HIPÓTESIS

Nuestra hipótesis es que existen diferentes variables que influyen en la evolución de la infección por SARS-CoV-2 y se relacionan con complicaciones y mortalidad en el paciente anciano.

Para responder a esta pregunta, realizaremos un contraste de hipótesis donde:

- H0: no existe asociación entre la variable exposición y desenlace.

- H1: existe asociación entre la variable exposición y desenlace.

Como variables exposición recogeremos la situación basal del enfermo, comorbilidades y variables clínicas y analíticas al ingreso. La variable desenlace (dependiente) será la aparición de complicaciones durante el ingreso (incluidas complicaciones clínicas, ingreso en UCI y mortalidad).

La respuesta a estos contrastes de hipótesis se realizará a través de las pruebas estadísticas y cálculos de intervalos de confianza al 95%.

Se rechazará la H0 y por tanto se aceptará la H1 cuando el valor de p sea $<0,05$ o los límites de confianza no compartan valores. El error tipo I o α vendrá dado por el valor de p. Cuando se acepta la H1, será porque $p > 0,05$ en la prueba estadística o porque los IC 95% comparten valores.

A posteriori se calculará el error tipo II o β , para valorar si hemos obtenido una potencia suficiente con el tamaño muestral analizado que nos permita encontrar diferencias estadísticamente significativas.

4. OBJETIVOS

- Objetivo primario:

Conocer que factores, incluyendo comorbilidades, variables clínicas y analíticas al ingreso, se asocian a complicaciones incluido ingreso en UCI y mortalidad en la población anciana que ingresa por infección por SARS-CoV-2 en el Hospital General Universitario de Elda.

- Objetivos secundarios:

- Describir el perfil de los pacientes mayores de 80 años ingresados por infección por SARS-CoV-2 en el Hospital General Universitario de Elda.

- Conocer la prevalencia de complicaciones en pacientes ingresados en este grupo de edad en nuestro hospital.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Para responder a nuestras preguntas hemos realizado un estudio piloto observacional de cohorte retrospectiva en el que se ha incluido una muestra de 108 pacientes extraída del total de los pacientes mayores de 80 años ingresados en nuestro hospital por infección por SARS-CoV-2 entre la primera y segunda ola.

A través de la historia clínica se recopilaban de forma retrospectiva las diferentes variables a estudio (comorbilidades y variables clínicas y analíticas a su ingreso) y la variable desenlace (complicaciones clínicas durante ingreso, ingreso en UCI y mortalidad).

5.2 MÉTODO DE MUESTREO Y TAMAÑO MUESTRAL

Muestra piloto de 108 pacientes diagnosticados de infección por SARS-CoV-2 ingresados en el Hospital General Universitario de Elda desde marzo de 2020 a diciembre de 2020.

No se realiza cálculo del tamaño muestral pues el objetivo es estudiar a toda la población ingresada mayor de 80 años en ese periodo. A posteriori, se calculará la potencia del estudio en base al tamaño poblacional obtenido.

El muestreo utilizado fue consecutivo iniciado a partir de marzo de 2020, recogiendo 26 pacientes de la primera ola y 82 pacientes de la segunda, considerada a partir de agosto de 2020.

En este trabajo al estudiar una muestra piloto de 108 pacientes y presentar un 64% de complicaciones (n=69), se introduce en el modelo multivariante una variable por cada 10 complicaciones, por tanto se introducen 6 variables.

5.3 POBLACIÓN A ESTUDIO

La población del estudio incluye a 108 pacientes ingresados por infección por SARS-CoV-2 confirmada microbiológicamente en el Hospital General Universitario de Elda desde marzo a diciembre de 2020.

- Criterios de inclusión:
 - Edad \geq 80 años.
 - Infección por SARS-CoV-2 confirmada microbiológicamente mediante PCR, test antígeno rápido o serología positiva.
- Criterios de exclusión:
 - Edad $<$ 80 años
 - Pacientes sin diagnóstico microbiológico que demuestre infección por SARS-CoV-

2.

5.4 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

Dentro de las variables exposición hemos recogido datos demográficos como la edad y el sexo, la situación basal en base a escala de Charlson, índice de Barthel y el grado de fragilidad en base a la escala Clinical Frailty Scale y diversas comorbilidades incluidos factores de riesgo cardiovascular. También, hemos recogido la exploración física en base a la valoración subjetiva del médico que exploró al paciente en urgencias, sintomatología al ingreso y parámetros analíticos.

Con respecto a la variable dependiente hemos recogido diferentes tipos de complicaciones clínicas durante la hospitalización, necesidad de ventilación mecánica, ingreso en UCI y mortalidad durante el ingreso.

Dichas variables se han recogido en base a la experiencia clínica y bibliografía adjunta.

Anexo I. Variables y hoja recogida de datos.

Anexo II. Clinical Frailty Scale.

5.5 CRONOGRAMA

El trabajo se realiza en la Unidad de Medicina Interna-Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Elda. Los pasos a seguir han sido:

1. Revisión sistemática de la literatura, planteamiento del problema y del estudio piloto. Preparación de hoja de recogida de datos (Anexo I) y diseño de la base de datos.
2. Aprobación por el comité ético y de ensayos clínicos (CEIC) del Hospital General Universitario de Elda.
3. Recogida de datos.
4. Análisis de resultados del estudio piloto.

5.6 METODOS ESTADÍSTICOS

- Análisis descriptivo.

Se ha realizado un análisis descriptivo de todas las variables mediante cálculo de frecuencias para las variables cualitativas y valores mínimo, máximo, medio y desviación estándar para las cuantitativas. De las variables más relevantes se calcularon intervalos de confianza al 95%.

- Análisis bivariante.

En el análisis bivariante hemos utilizado pruebas paramétricas y no paramétricas en función de que la variable siga una distribución normal o no.

En este caso se han analizado los factores asociados a la presencia de complicaciones (variable dependiente cualitativa) mediante tablas de contingencia, aplicando el test exacto de Fisher para las variables cualitativas, y comparación de valores medios para las cuantitativas, aplicando el test de U de Mann-Whitney.

Para comparar una variable cualitativa con otra cuantitativa hemos utilizado la prueba T de Student. La significación estadística se fija $p < 0,05$.

- Análisis multivariante.

Para estimar las magnitudes de las asociaciones con presencia de complicaciones se han ajustado modelos logísticos multivariantes.

Como la variable dependiente es cualitativa hemos utilizado el análisis multivariante por pasos y por regresión logística binaria. Como medida de asociación se han estimado los Odds Ratios (OR), junto con sus intervalos de confianza al 95%. Se ha realizado un procedimiento de selección de variables stepwise basado en el criterio AIC (Akaike Information Criterium). Se muestran indicadores de bondad de ajuste e indicadores predictivos como la curva ROC.

Los análisis se han realizado mediante el programa SPSSv.26 y el programa R v.4.0.2.

5.7 ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se ha realizado según las normas de buena práctica clínica y cumpliendo con la legislación vigente, respetando la ley de protección de datos (Ley Orgánica 15/1999 de 23 de diciembre de Protección de Datos de carácter personal).

Ha sido presentado y aprobado por el CEIC del Hospital General Universitario de Elda.

Al tratarse de un estudio en el que sólo se analizan los datos de forma retrospectiva y no se realiza ningún tipo de intervención no precisa consentimiento informado.

En todo momento se ha preservado la privacidad de los pacientes incluidos asignando a cada uno de ellos un número, sin reflejar ningún dato identificativo del mismo. Esta codificación encriptada sólo ha sido conocida por el investigador principal.

6. RESULTADOS

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se recopilaron un total de 108 pacientes para la realización del estudio piloto, de los cuales 56 (51,9%) eran hombres y 52 (48,1%) eran mujeres. La edad media de la muestra fue de 86,2 años.

Con respecto a la situación basal y factores de riesgo cardiovascular el 80,4% de los pacientes tienen HTA, el 28,7% DM y el 54,6% DLP. El 38,6% son obesos considerando como tal la presencia de un IMC > o igual a 30 kg/m².

Casi la mitad de los pacientes, un 57,4%, según la puntuación obtenida en la escala de Barthel son independientes o levemente dependientes y el 42,6% presentan una dependencia moderada o grave. Por otra parte, el 56,4% presentan una puntuación > o igual a 4 en la Clinical Frailty Scale y por tanto presentan criterios de fragilidad.

En cuanto a la variedad de los síntomas a su ingreso, el 55,6% presentan fiebre o febrícula, 54,7% disnea y el 56,1% presentan tos. El 28,7% acuden a urgencias por otra sintomatología a destacar en este grupo de edad la presencia de síncope y desorientación.

Tabla 1. Características descriptivas de la muestra. Variables cualitativas.

		n	%
Sexo	Varón	56	51,9%
	Mujer	52	48,1%
Tabaquismo	Nunca ha fumado	72	68,6%
	Exfumador	33	31,4%
Grado de dependencia	Independiente o leve	62	57,4%
	Dependencia Moderada	23	21,3%
	Dependencia grave	23	21,3%
HTA	No	21	19,6%
	Si	86	80,4%
DLP	No	49	45,4%
	Si	59	54,6%
Fibrilación auricular	No	92	85,2%
	Si	16	14,8%
Obesidad	No	54	61,4%
	Si	34	38,6%
Enfermedad neurodegenerativa	No	85	78,7%
	Si	23	21,3%
Infarto de miocardio	No	92	85,2%
	Si	16	14,8%
Insuficiencia cardiaca	No	98	90,7%
	Si	10	9,3%
EPOC	No	93	86,1%
	Si	15	13,9%
Bronquitis crónica	No	97	89,8%
	Si	11	10,2%

Asma	No	98	90,7%
	Si	10	9,3%
Accidente isquémico transitorio	No	95	88,0%
	Si	13	12,0%
Demencia	No	83	76,9%
	Si	25	23,1%
Neoplasia	No	93	86,1%
	Si	15	13,9%
Diabetes mellitus sin lesión órgano diana	No	83	76,9%
	Si	25	23,1%
Tos	No	47	43,9%
	Seca	32	29,9%
	Con expectoración	28	26,2%
Artromialgias	No	93	86,1%
	Si	15	13,9%
Astenia	No	60	55,6%
	Si	48	44,4%
Anorexia	No	94	87,0%
	Si	14	13,0%
Fiebre	No	48	44,4%
	Febrícula	19	17,6%
	Fiebre	41	38,0%
Disnea	No	46	42,6%
	Si	62	57,4%
Diarrea	No	92	85,2%
	Si	16	14,8%
Confusión	No	95	88,8%
	Si	12	11,2%
Taquipnea	No	88	82,2%
	Si	19	17,8%
Crepitantes	No	59	54,6%
	Si	49	45,4%
Sibilantes	No	98	90,7%
	Si	10	9,3%
Roncus	No	89	82,4%
	Si	19	17,6%
Condensación en Rx tórax	No	44	40,7%
	Unilateral	25	23,1%
	Bilateral	39	36,1%
Evento cardiovascular	No	60	55,6%
	Si	48	44,4%
DM con/sin lesión órgano diana	No	77	71,3%
	Si	31	28,7%
Neoplasia	No	85	78,7%
	Si	23	21,3%
Fragilidad	No	44	43,6%
	Si	57	56,4%
Otros síntomas	No	77	71,3%
	Si	31	28,7%
Ola	Ola 1	26	24,1%
	Ola 2	82	75,9%

Tabla 2. Características descriptivas de la muestra. Variables cuantitativas.

	n	Mínimo	Máximo	Media	DE
Edad	108	79,5	98,3	86,2	4,4

Charlson	107	0,0	9,0	2,0	1,9
Charlson corregido por edad	107	3,0	15,0	6,3	2,1
TAS	108	54,0	200,0	131,9	24,7
TAD	108	30,0	112,0	70,2	14,9
FC	108	34,0	133,0	82,8	16,1
Temperatura	108	35,5	39,5	37,0	0,8
SpO2	108	61,0	99,0	92,1	6,5
Hemoglobina	108	7,3	17,2	12,5	2,0
Plaquetas	108	63000,0	442000,0	198916,7	81383,8
Leucocitos	108	800,0	24800,0	7450,0	4015,1
Linfocitos absolutos	108	200,0	3900,0	906,5	529,9
PCR	108	0,5	347,0	90,5	72,8
Creatinina	108	0,5	9,0	1,5	1,1
LDH	98	111,0	644,0	269,4	100,4
GOT	105	11,0	247,0	40,2	28,2
GPT	107	5,0	122,0	24,5	18,7
Sodio	108	121,0	172,0	137,9	5,9
Potasio	107	2,5	6,7	4,4	0,6
Glucemia	108	65,0	667,0	144,8	70,2
PCT	103	0,0	5,8	0,4	0,9
Dímero D	100	189,0	77842,0	2465,3	8025,7

Respecto al **objetivo primario** de nuestro estudio, destaca que de los 108 pacientes incluidos en nuestro estudio piloto el 64,8% han presentado algún tipo de complicación durante su estancia hospitalaria (IC 95% 55,8 - 73,8).

Tabla 3. Características descriptivas de las complicaciones.

Complicación			n	%
		No	Si	38
			70	64,8%
Posición prono	No		102	94,4%
	Si		6	5,6%
VMNI	No		104	96,3%
	Si		4	3,7%
VMI	No		103	95,4%
	Si		5	4,6%
Gafas nasales alto flujo	No		106	98,1%
	Si		2	1,9%
ECMO	No		99	100,0%
	Si		0	0,0%
Neumonía	No		96	88,9%
	Si		12	11,1%

SDRA	No	76	70,4%
	Leve	4	3,7%
	Moderado	10	9,3%
	Severo	18	16,7%
Insuficiencia cardíaca	No	76	70,4%
	Si	32	29,6%
Arritmias	No	102	95,3%
	Si	5	4,7%
Infarto miocardio	No	107	99,1%
	Si	1	0,9%
Miocarditis	No	108	100,0%
	Si	0	0,0%
Crisis comiciales	No	108	100,0%
	Si	0	0,0%
Ictus	No	108	100,0%
	Si	0	0,0%
Shock	No	102	94,4%
	Si	6	5,6%
Insuficiencia renal	No	81	75,0%
	Si	27	25,0%
Sepsis	No	99	91,7%
	Si	9	8,3%
CID	No	108	100,0%
	Si	0	0,0%
Enfermedad tromboembólica	No	108	100,0%
	Si	0	0,0%
Fallo multiorgánico	No	103	95,4%
	Si	5	4,6%
Enfermedad arterial periférica	No	108	100,0%
	Si	0	0,0%
Otras complicaciones	No	94	87,0%
	Si	14	13,0%
UCI	No	103	95,4%
	Si	5	4,6%
Motivo del alta	Mejoría: domicilio	77	71,3%
	Convalecencia: centro de apoyo	0	0,0%
	Exitus	31	28,7%

Centrándonos en el tipo de complicaciones solamente el 4,6% de los pacientes ha ingresado en UCI y podemos observar que el 28.7% de los enfermos ha fallecido durante el ingreso. Analizando otro tipo de complicaciones hemos observado en nuestro estudio que el 29,7% de los pacientes han desarrollado síndrome de distrés respiratorio (3,7% leve, 9,3% moderado y 16,7% grave) y el 3,7% han necesitado ventilación mecánica no invasiva (BIPAP o CPAP). El 29,6% cuadro de descompensación de insuficiencia cardíaca, 25% fracaso renal agudo y el 8,3% han presentado como complicación una sepsis. Por último, el 5,6% han presentado un cuadro compatible con shock y el 4,6% fracaso multiorgánico.

ANÁLISIS BIVARIANTE

A continuación, se muestran los resultados del análisis bivariante.

Tabla 4. Análisis bivariante. Variables cualitativas.

		Complicación No n %	Complicación Si n %	p- valor
Sexo	Varón	22 39,3%	34 60,7%	0,422
	Mujer	16 30,8%	36 69,2%	
Tabaquismo	Nunca ha fumado	22 30,6%	50 69,4%	0,085
	Exfumador	16 48,5%	17 51,5%	
Grado de dependencia	Independiente o leve	27 43,5%	35 56,5%	0,102
	Dependencia Moderada	5 21,7%	18 78,3%	
	Dependencia grave	6 26,1%	17 73,9%	
HTA	No	9 42,9%	12 57,1%	0,454
	Si	29 33,7%	57 66,3%	
DLP	No	18 36,7%	31 63,3%	0,840
	Si	20 33,9%	39 66,1%	
Fibrilación auricular	No	36 39,1%	56 60,9%	0,048*
	Si	2 12,5%	14 87,5%	
Obesidad	No	15 27,8%	39 72,2%	0,246
	Si	14 41,2%	20 58,8%	
Enfermedad neurodegenerativa	No	33 38,8%	52 61,2%	0,147
	Si	5 21,7%	18 78,3%	
Infarto de miocardio	No	33 35,9%	59 64,1%	0,785
	Si	5 31,3%	11 68,8%	
Insuficiencia cardiaca	No	36 36,7%	62 63,3%	0,489
	Si	2 20,0%	8 80,0%	
EPOC	No	34 36,6%	59 63,4%	0,568
	Si	4 26,7%	11 73,3%	
Bronquitis crónica	No	31 32,0%	66 68,0%	0,049*
	Si	7 63,6%	4 36,4%	
Asma	No	34 34,7%	64 65,3%	0,739
	Si	4 40,0%	6 60,0%	
Accidente isquémico transitorio	No	35 36,8%	60 63,2%	0,537
	Si	3 23,1%	10 76,9%	
Demencia	No	33 39,8%	50 60,2%	0,095
	Si	5 20,0%	20 80,0%	
Neoplasia	No	31 33,3%	62 66,7%	0,385
	Si	7 46,7%	8 53,3%	
DM sin lesión órgano diana	No	27 32,5%	56 67,5%	0,342
	Si	11 44,0%	14 56,0%	
Tos	No	14 29,8%	33 70,2%	0,500
	Seca	12 37,5%	20 62,5%	
	Con expectoración	12 42,9%	16 57,1%	
Artromialgias	No	29 31,2%	64 68,8%	0,042*
	Si	9 60,0%	6 40,0%	
Astenia	No	20 33,3%	40 66,7%	0,689
	Si	18 37,5%	30 62,5%	
Anorexia	No	34 36,2%	60 63,8%	0,766
	Si	4 28,6%	10 71,4%	
Fiebre	No	20 41,7%	28 58,3%	0,415
	Febrícula	5 26,3%	14 73,7%	
	Fiebre	13 31,7%	28 68,3%	
Disnea	No	17 37,0%	29 63,0%	0,839
	Si	21 33,9%	41 66,1%	
Diarrea	No	30 32,6%	62 67,4%	0,256
	Si	8 50,0%	8 50,0%	
Confusión	No	37 38,9%	58 61,1%	0,052
	Si	1 8,3%	11 91,7%	

Taquipnea	No	35	39,8%	53	60,2%	0,064
	Si	3	15,8%	16	84,2%	
Crepitantes	No	19	32,2%	40	67,8%	0,546
	Si	19	38,8%	30	61,2%	
Sibilantes	No	35	35,7%	63	64,3%	1,000
	Si	3	30,0%	7	70,0%	
Roncus	No	37	41,6%	52	58,4%	0,003*
	Si	1	5,3%	18	94,7%	
Condensación en Rx Tórax	No	13	29,5%	31	70,5%	0,380
	Unilateral	8	32,0%	17	68,0%	
	Bilateral	17	43,6%	22	56,4%	
Evento cardiovascular	No	24	40,0%	36	60,0%	0,311
	Si	14	29,2%	34	70,8%	
DM con/sin lesión órgano diana	No	27	35,1%	50	64,9%	1,000
	Si	11	35,5%	20	64,5%	
Neoplasia	No	29	34,1%	56	65,9%	0,806
	Si	9	39,1%	14	60,9%	
Fragilidad	No	23	52,3%	21	47,7%	0,012*
	Si	15	26,3%	42	73,7%	
Otros síntomas	No	27	35,1%	50	64,9%	1,000
	Si	11	35,5%	20	64,5%	
Ola	Ola 1	7	26,9%	19	73,1%	0,355
	Ola 2	31	37,8%	51	62,2%	

* $p < 0,05$

Tabla 5. Análisis bivariante. Variables cuantitativas.

	Complicaciones	n	Media	DE	p-valor
Edad	No	38	84,5	3,4	0,005*
	Si	70	87,2	4,6	
Charlson	No	38	1,8	1,6	0,415
	Si	69	2,2	2,0	
Charlson corregido por edad	No	38	5,7	1,7	0,074
	Si	69	6,6	2,2	
TAS	No	38	135,2	16,8	0,149
	Si	70	130,1	28,0	
TAD	No	38	69,9	12,8	0,854
	Si	70	70,3	16,1	
FC	No	38	80,1	13,2	0,199
	Si	70	84,2	17,4	
Temperatura	No	38	36,9	0,9	0,277
	Si	70	37,0	0,7	
SpO2	No	38	93,0	4,4	0,913
	Si	70	91,6	7,4	
Hemoglobina	No	38	12,8	2,0	0,261
	Si	70	12,4	2,0	
Plaquetas	No	38	199500,0	82133,6	0,905
	Si	70	198600,0	81567,7	
Leucocitos	No	38	6339,5	2359,7	0,074
	Si	70	8052,9	4578,8	
Linfocitos absolutos	No	38	850,0	469,5	0,375
	Si	70	937,1	560,8	
PCR	No	38	80,1	64,5	0,425
	Si	70	96,1	76,8	
Creatinina	No	38	1,1	0,4	0,016*
	Si	70	1,7	1,3	
LDH	No	38	262,9	93,8	0,790

	Si	60	273,4	104,9	
GOT	No	37	35,5	15,9	0,281
	Si	68	42,8	32,8	
GPT	No	38	21,9	16,0	0,176
	Si	69	26,0	20,0	
Sodio	No	38	137,3	4,1	0,575
	Si	70	138,2	6,7	
Potasio	No	37	4,4	0,5	0,575
	Si	70	4,5	0,6	
Glucemia	No	38	140,8	40,5	0,371
	Si	70	147,0	82,1	
PCT	No	37	0,3	0,9	0,020*
	Si	66	0,5	0,9	
Dímero D	No	37	3472,4	12850,8	0,453
	Si	63	1873,8	2449,6	

* $p < 0,05$

Las variables cualitativas que han obtenido significación estadística en el análisis bivariante son las siguientes:

- Los pacientes que tenían fibrilación auricular presentaron más complicaciones respecto a los que no padecían dicha enfermedad (87,5% vs 60,9%, $p=0,048$).

- Los pacientes con bronquitis crónica presentaron sin embargo menos tasa de complicaciones (36,4% vs 68%, $p=0,049$).

- La ausencia de artromialgias. Los pacientes que no presentaron artromialgias como síntoma al ingreso tuvieron mayor porcentaje de complicaciones respecto a las personas que sí las presentaban (68,8% vs 50%, $p=0,042$).

- Siguiendo una tendencia significativa, aunque sin alcanzar la significación cabe destacar la confusión. Los pacientes confusos a su ingreso presentaron una tasa de complicaciones mayor (91,7% vs 61,1%, $p=0,052$).

- La presencia de ronus en la auscultación pulmonar se relaciona con un mayor porcentaje de complicaciones durante el ingreso (94,7% vs 58,4%, $p=0,003$).

- Como parte de la situación basal del paciente, la presencia de fragilidad al ingreso valorada mediante la escala CFS (Clinical Frailty Scale) también tiene una relación estadísticamente significativa con una peor evolución (73,7% complicaciones vs 47,7%, $p=0,012$).

Respecto a variables cuantitativas podemos observar las siguientes asociaciones:

- La edad. A mayor edad más complicaciones (87,2 vs 84,5, $p=0,005$).

- Los pacientes que tuvieron complicaciones tenían un valor medio de creatinina al ingreso mayor que los que no tuvieron complicaciones (1,7 vs 1,1, $p=0,016$).

- Finalmente, los pacientes que tuvieron complicaciones tenían un valor medio de procalcitonina al ingreso mayor que los que no tuvieron (0,5 vs 0,3, $p=0,020$).

Figura 1. Variables cualitativas que obtuvieron significación estadística en el análisis bivariante.

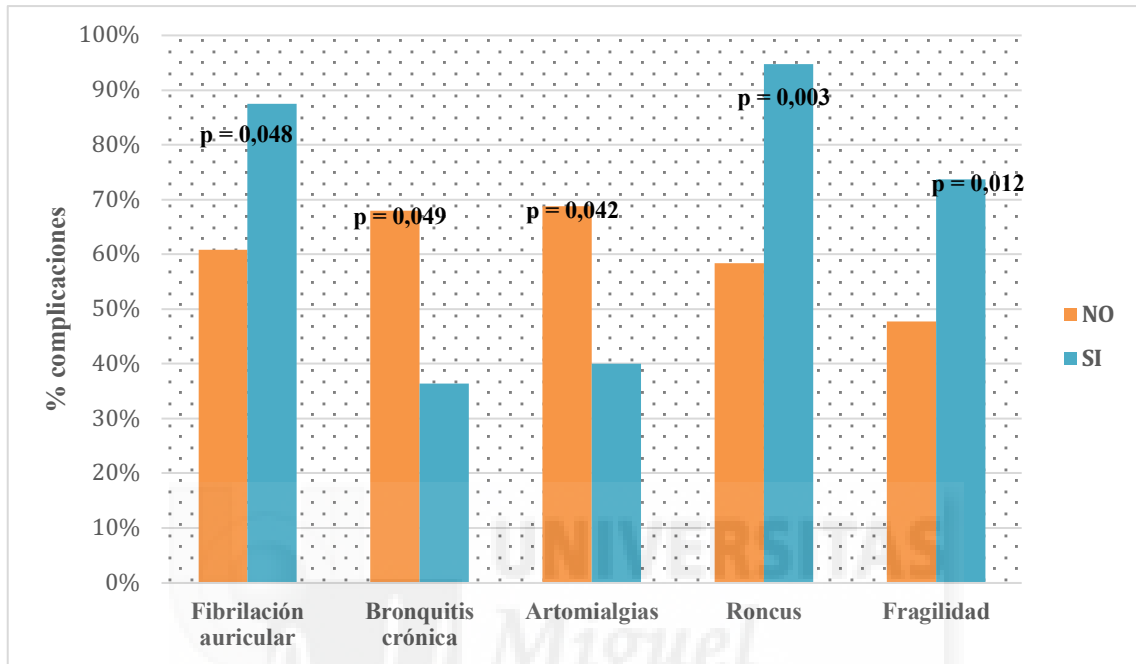
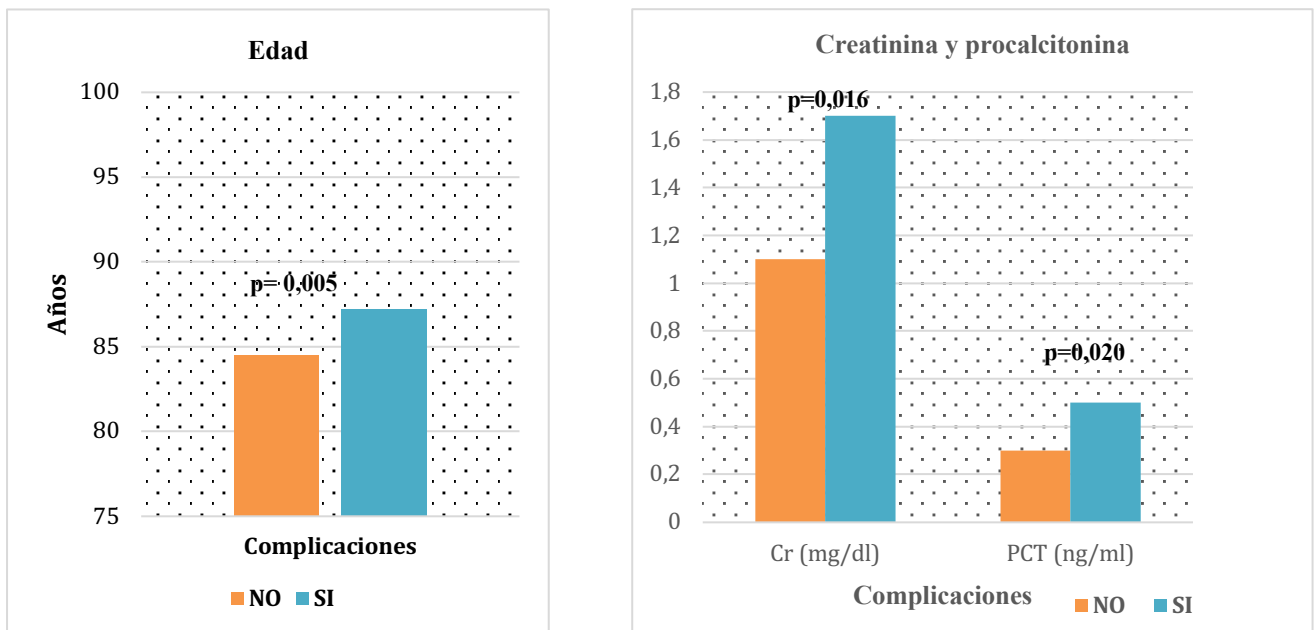


Figura 2. Variables cuantitativas que obtuvieron significación estadística en el análisis bivariante.



ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En el módulo multivariante obtuvimos cuatro variables con resultado estadísticamente significativo, a destacar:

- Antecedente de bronquitis crónica obtuvo una OR 0,177 (IC 95% 0,034-0,93), $p=0,041$, actuando como factor protector de complicaciones, es decir, los pacientes sin bronquitis crónica tienen 5,6 veces más posibilidad de presentar complicaciones en este estudio.

- Presencia de roncus en la auscultación pulmonar al ingreso obtuvo una OR 18,091 (IC 95% 2,125-153,997), $p=0,008$. Actúa como factor de riesgo, de este modo los pacientes con roncus al ingreso presentan 18 veces más posibilidades de complicaciones respecto a los pacientes con auscultación normal.

- La edad obtuvo una OR 1,237 (IC 95% 1,086-1,41), $p=0,001$. Con respecto a la edad, por cada año de edad a partir de los 80 años los pacientes presentan 1,237 veces más tasa de complicaciones.

- Valor de Cr al ingreso obtuvo una OR 3,281 (IC 95% 1,38-7,799), $p=0,007$. El aumento de un mg de creatinina aumenta la posibilidad de complicaciones 3,281 veces más.

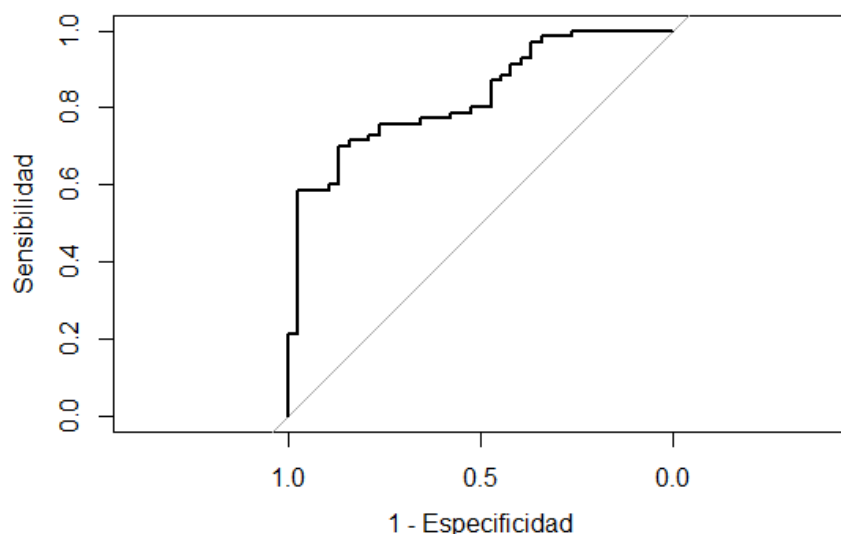
Así, los factores asociados a más complicaciones son la presencia de roncus, la edad y el aumento de Cr al ingreso.

Tabla 6. Análisis multivariante.

	OR	IC 95%	p-valor
Bronquitis crónica Si	0,177	(0,034-0,93)	0,041
Roncus Si	18,091	(2,125-153,997)	0,008
Edad	1,237	(1,086-1,41)	0,001
Creatinina	3,281	(1,38-7,799)	0,007

$n = 108$; n Complicaciones = 70; LRT = 39,0 ($p < 0,001$); are ROC = 0,828 (0,751-0,905)

Figura 3. Curva ROC.



El análisis multivariante de las cuatro variables (bronquitis crónica, roncus, edad y creatinina), obtuvo un área bajo la curva de 0,828 (IC 95% 0,751-0,905), por lo que este modelo presenta una buena capacidad discriminativa.

7. DISCUSIÓN

La pandemia por SARS-CoV-2 ha provocado un cambio global tanto a nivel sanitario como en nuestra forma de vida. En el último año nos hemos enfrentado a una enfermedad infecciosa desconocida hasta la fecha que ha sobrecargado nuestro sistema de salud y de la cual hemos tenido que aprender día a día.

Conocer qué factores se asocian a un peor pronóstico en la población anciana nos permitirá mejorar nuestra práctica clínica y realizar un mejor abordaje en el manejo de estos enfermos.

De los 108 pacientes incluidos en nuestro estudio piloto hemos observado que el 64,8% presenta algún tipo de complicación durante su ingreso, incluidas complicaciones clínicas, ingreso en UCI y mortalidad. Ésta última con un porcentaje del 28,7%. El porcentaje de pacientes con ingreso en UCI en nuestro estudio es muy bajo, sólo un 4,6%, ya que la mayoría de los pacientes por situación basal, edad y comorbilidades no son candidatos a medidas agresivas.

La mayoría de los pacientes han presentado sintomatología típica (fiebre, disnea y tos). No obstante, el 28,7% acudieron a urgencias por otros síntomas, a destacar la presencia de síncope y desorientación, similar a la literatura (16, 17, 18).

Con respecto a las complicaciones clínicas más frecuentes hemos objetivado la presencia de SDRA moderado-severo en un 26% así como fracaso renal agudo en un 25% de los pacientes, similar al resto de estudios (7, 8, 9, 12, 23).

Al realizar el análisis bivalente, los factores que han obtenido la significación estadística en relación con mayor número de complicaciones han sido la fibrilación auricular, la ausencia de artromialgias, los pacientes sin bronquitis crónica, la presencia de roncus, la fragilidad (basada en la CFS), la edad y el aumento de creatinina y procalcitonina al ingreso.

En el análisis multivariante y con significación estadística hemos objetivado como factores asociados a la presencia de complicaciones la edad y como factores modificables los roncus y los niveles de creatinina al ingreso. Como factor protector destaca la presencia de bronquitis crónica.

Como en otros estudios realizados desde el inicio de la pandemia y en diferentes países hemos constatado que la edad es un factor muy importante en esta enfermedad y aunque no lo podemos modificar sí lo debemos tener en cuenta, pues a mayor edad más posibilidades de presentar una evolución tórpida (8, 9, 13, 14, 15). Por tanto, en los pacientes ancianos con infección por SARS-CoV-2, debemos estar especialmente atentos a la posibilidad de una mala evolución.

La presencia de roncus al ingreso puede sugerir una mayor afectación pulmonar y síndrome de distrés respiratorio incipiente, pues como hemos dicho anteriormente es la principal complicación que se ha objetivado en estos enfermos. Esto nos puede permitir identificar mejor a los pacientes con mayor afectación pulmonar al inicio y pautar un tratamiento específico precozmente (7, 8, 9, 12).

Por otro lado, y también en línea con otras publicaciones, se ha constatado el aumento de creatinina al ingreso como factor de peor pronóstico y posibilidad de complicaciones. Aunque no está establecida la causa y asociación con peor pronóstico, se ha descrito daño directo del SARS-CoV-2 en la nefrona y daño renal secundario a la tormenta de citoquinas. No obstante se tiene que tener en cuenta que una proporción importante de pacientes cursan como síntoma principal diarrea y vómitos lo que puede originar un fracaso renal de origen prerrenal más acentuado en pacientes de edad avanzada (23).

Por último, en el análisis multivariante ha tenido significación estadística actuando como factor protector de complicaciones la presencia de bronquitis crónica como comorbilidad al ingreso. Al igual que en otros estudios la prevalencia de pacientes con bronquitis crónica en nuestro trabajo es llamativamente baja, un 10.2% (13, 20, 24). No obstante, al contrario que

en nuestro trabajo, en otros estudios la presencia de enfermedad pulmonar como el EPOC se ha asociado a un peor curso clínico y más mortalidad (24, 25, 26, 27). Los resultados de nuestro estudio y la baja prevalencia podrían explicarse por un posible infradiagnóstico de los pacientes con bronquitis crónica o por un mejor cumplimiento de las medidas de aislamiento social por parte de estos enfermos. Además, no se puede descartar que el uso domiciliario de broncodilatadores pueda tener un papel protector (24, 27). Aunque estas demostraciones precisan más estudios, se ha visto que la combinación de glicopirronio, formoterol y budesonida inhiben la expresión de receptores de SARS-CoV-2 y por tanto podrían actuar como moduladores de la respuesta inflamatoria, explicando estos resultados (28). Otro aspecto importante sería el efecto de los corticoides inhalados. En estudios in vitro se ha visto que además de reducir la expresión de receptores ACE2 y TMPRSS2 fundamentales para la entrada del virus, reducen la replicación del SARS-CoV-2 en las células epiteliales de las vías respiratorias (29). En un ensayo clínico realizado en Reino Unido, se ha objetivado que la budesonida inhalada reduce la gravedad de la sintomatología respiratoria producida por el SARS-CoV-2 pautada de forma precoz y disminuye la necesidad de atención médica urgente (29).

Existen varios estudios en marcha en relación con estos tratamientos. Así mismo, en estudios preliminares in vitro se ha objetivado que la ciclesonida, un corticoide, podría suprimir la replicación del virus con una eficacia similar a lopinavir y siendo un potencial candidato a tratamiento del virus (24, 30).

Para terminar, las fortalezas de nuestro trabajo giran en torno a la idea clínica en la que se basa nuestro objetivo primario. Con nuestro estudio hemos podido observar el porcentaje de complicaciones en este grupo de edad, así como conocer aquellas más frecuentes, tasa de ingreso en UCI y mortalidad. Con el análisis multivariante hemos obtenido un modelo explicativo con una aceptable capacidad discriminativa y que puede ser utilizado en la práctica clínica para identificar si un paciente ingresado mayor de 80 años con infección por SARS-CoV-2 puede presentar o no complicaciones.

En un futuro realizaremos una comparación de los factores pronósticos y complicaciones en pacientes mayores y menores de 80 años ingresados por SARS-CoV-2 en nuestro hospital.

8. SESGOS Y LIMITACIONES

La principal limitación de nuestro estudio es que se trata de una cohorte retrospectiva, esto nos permite generar un modelo explicativo y no predictivo. Para generar un modelo predictivo deberemos realizar un estudio de cohorte prospectivo.

Por otro lado, debido al tamaño de la muestra hay que asumir un intervalo de confianza amplio a la hora de estimar el valor en la población.

Podemos asumir la presencia de sesgo de selección, pues al analizar los pacientes de un registro de datos, puede haber pacientes ancianos que por error hayan estado ingresados y no hayan sido registrados.

Al recoger los datos de la historia clínica del paciente puede haber dado lugar a sesgo de información pues podemos asumir pérdida de datos al no estar registrados.

El sesgo de confusión lo hemos minimizado con la realización del análisis multivariante.

Por último, debido a cuestiones de tiempo, hemos recogido mayor número de pacientes de la segunda ola con respecto a la primera, por ello, no podemos valorar la diferencia de resultados entre las mismas. No obstante, estas diferencias no han sido un objetivo en este trabajo.

El objetivo es continuar con la investigación aumentando el tamaño muestral y por tanto la precisión del estudio y por otro lado comparar los datos obtenidos con estudios de cohorte prospectivo que nos permitan realizar modelos multivariantes predictivos en nuestro entorno.

9. CONCLUSIONES

- Casi dos de cada tres pacientes mayores de 80 años con infección por SARS-CoV-2 han presentado algún tipo de complicación durante su ingreso hospitalario en el Hospital General Universitario del Elda durante el año 2020.
- La mortalidad durante el ingreso en nuestro estudio piloto ha sido cercana a un 30%.
- Se han encontrado 4 variables con significación estadística en el análisis multivariante. La edad, la presencia roncus en la auscultación pulmonar y el aumento de creatinina al ingreso se relacionan con la aparición de un mayor número de complicaciones. Como factor protector en nuestro estudio y con significación estadística cabe destacar la presencia de bronquitis crónica al ingreso.
- Es necesario continuar con este estudio ampliando el tamaño muestral para aumentar nuestra potencia estadística.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. COVID-19 situation update worldwide, as of week 23, updated 17 June 2021 [Internet]. Europa.eu. [citado 21 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>
2. España SEN. Actualización nº . Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 18.05.2021 datos consolidados a las 14:00 horas del 18.05.2021 [Internet]. Gob.es. [citado 21 de junio de 2021]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_377_COVID-19.pdf
3. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev.* 2021;65(101205):101205
4. Lagunas-Rangel FA, Chávez-Valencia V. High IL-6/IFN- γ ratio could be associated with severe disease in COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92(10):1789-90.
5. Sánchez-Cerrillo I, Landete P, Aldave B, Sánchez-Alonso S, Sánchez-Azofra A, Marcos-Jiménez A, et al. COVID-19 severity associates with pulmonary redistribution of CD1c+ DCs and inflammatory transitional and nonclassical monocytes. *J Clin Invest.* 2020;130(12):6290-300.
6. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A review of viral, host, and environmental factors. *Ann Intern Med.* 2021;174(1):69-79.
7. 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(11):1061-9.
8. 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(10229):1054-62.
9. 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.* 2020;220(8):480-94.
10. Rubio-Rivas M, Corbella X, Mora-Luján JM, Loureiro-Amigo J, López Sampalo A, Yera Bergua C, et al. Predicting clinical outcome with phenotypic clusters in COVID-19 pneumonia: An analysis of 12,066 hospitalized patients from the Spanish Registry SEMI-COVID-19. *J Clin Med.* 2020;9(11):3488.
11. Du R-H, Liang L-R, Yang C-Q, Wang W, Cao T-Z, 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(5):2000524.
12. Carrasco-Sánchez FJ, López-Carmona MD, Martínez-Marcos FJ, Pérez-Belmonte LM, Hidalgo-Jiménez A, Buonaiuto V, et al. Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. *Ann Med.* 2021;53(1):103-16
13. Chen T, Dai Z, Mo P, Li X, Ma Z, Song S, et al. Clinical characteristics and outcomes of older patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: A single-centered, retrospective study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020;75(9):1788-95.
14. CDC COVID-19 Response Team. Severe outcomes among patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(12):343-6
15. Sun H, Ning R, Tao Y, Yu C, Deng X, Zhao C, 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(6):E19-23.
16. Gutiérrez Rodríguez J, Montero Muñoz J, Jiménez Muela F, Guirola García-Prendes C, Martínez Rivera M, Gómez Armas L. Variables asociadas con mortalidad en una población de pacientes mayores de 80 años y con

algún grado de dependencia funcional, hospitalizados por COVID-19 en un Servicio de Geriátría. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2020;55(6):317-25.

17. Godaert L, Proye E, Demoustier-Tampere D, Coulibaly PS, Hequet F, Dramé M. Clinical characteristics of older patients: The experience of a geriatric short-stay unit dedicated to patients with COVID-19 in France. *J Infect*. 2020;81(1):e93-4

18. Bianchetti A, Rozzini R, Guerini F, Boffelli S, Ranieri P, Minelli G, et al. Clinical presentation of COVID19 in dementia patients. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(6):560-2

19. Martos Pérez F, Luque Del Pino J, Jiménez García N, Mora Ruiz E, Asencio Méndez C, García Jiménez JM, et al. Comorbilidad y factores pronósticos al ingreso en una cohorte COVID-19 de un hospital general. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2020; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.017>

20. 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 ≥ 80 years. *Geriatr Gerontol Int*. 2020;20(7):704-8.

21. Ramos-Rincon J-M, Buonaiuto V, Ricci M, Martín-Carmona J, Paredes-Ruíz 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(3):e28-37.

22. 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(8):e444-51.

23. Tarragón B, Valdenebro M, Serrano ML, Maroto A, Llópez-Carratalá MR, Ramos A, et al. Acute kidney failure in patients admitted due to COVID-19. *Nefrol (Engl Ed)*. 2021;41(1):34-40.

24. Figueira Gonçalves JM, Golpe R, García-Talavera I. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica e infección por SARS-CoV-2. ¿Qué sabemos hasta ahora? *Arch Bronconeumol*. 2020;56 Suppl 2:5-6.

25. Ma C, Gu J, Hou P, Zhang L, Bai Y, Guo Z, et al. Incidence, clinical characteristics and prognostic factor of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis [Internet]. *bioRxiv*. 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.17.20037572>

26. Jain V, Yuan J-M. Systematic review and meta-analysis of predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 infection [Internet]. *bioRxiv*. 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.15.20035360>

27. Gómez Antúnez M, Muiño Míguez A, Bendala Estrada AD, Maestro de la Calle G, Monge Monge D, Boixeda R, et al. Clinical characteristics and prognosis of COPD patients hospitalized with SARS-CoV-2. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:3433-45.

28. Yamaya M, Nishimura H, Deng X, Sugawara M, Watanabe O, Nomura K, et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respir Investig*. 2020;58(3):155-68.

29. Ramakrishnan S, Nicolau DV Jr, Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2021; Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00160-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00160-0)

30. Matsuyama S, Kawase M, Nao N, Shirato K, Ujike M, Kamitani W, et al. The inhaled corticosteroid ciclesonide blocks coronavirus RNA replication by targeting viral NSP15 [Internet]. *bioRxiv*. 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.11.987016>

11. ANEXOS

Anexo I. Variables a estudio. Hoja de recogida de datos.

- Datos epidemiológicos:
 - Fecha de ingreso
 - Ola: primera 0 (desde marzo hasta Julio 2020) / segunda 1 (desde agosto a diciembre 2020)
 - Edad:
 - Sexo: Varón 0 / Mujer 1

- Antecedentes personales:
 - Historia de tabaquismo: Nunca ha fumado 0 / Exfumador 1 / Fumador 2
 - Situación basal: Grado de dependencia (índice de Barthel): independiente o leve (100-91 puntos) 0/ Dependencia moderada (90-61 puntos) 1/ Dependencia grave (<60 puntos) 2.

- Antecedentes médicos:
 - HTA: No 0 / Si 1
 - Dislipemia: No 0 / Si 1
 - Evento cardiovascular (FA, Ictus, IC, Enf vascular periférica): No 0/ Si 1
 - Fibrilación auricular: No 0/ Si 1
 - Obesidad (IMC > o igual a 30 kg/m²): No 0 / Si 1
 - Diálisis: No 0 / Hemodiálisis 1/ Diálisis peritoneal 2
 - Cardiopatía isquémica: No 0 / Si 1
 - Angor: No 0/ Si 1
 - Insuficiencia cardíaca: No 0 / Si 1
 - EPOC: No 0 / Si 1
 - Bronquitis crónica: No 0/ Si 1
 - Asma: No 0 / Si 1
 - Accidente isquémico transitorio o ictus isquémico sin secuelas: No 0 / Si 1
 - Accidente isquémico o hemorrágico con secuelas: No 0 / Si 1
 - Hemiplejía o paraplejía: No 0 / Si 1
 - Demencia: No 0 / Si 1
 - Enfermedad vascular periférica: No 0 / Si 1
 - Hepatopatía crónica leve: No 0 / Si 1
 - Hepatopatía crónica moderada-severa: No 0 / Si 1
 - Insuficiencia renal crónica moderada-severa: No 0 / Si 1
 - Neoplasia (sólida sin y con metástasis, linfoma, leucemia): No 0/ Si 1
 - Diabetes sin lesión órgano diana: No 0/ Si 1
 - Diabetes con/sin lesión órgano diana: No 0/Si 1
 - Enfermedad del tejido conectivo: No 0/ Si 1
 - Lupus eritematoso sistémico: No 0 / Si 1
 - Artritis reumatoide: No 0 / Si 1
 - Úlcera gastroduodenal: No 0 / Si 1

- SIDA (con criterios definitorios): No 0 / Si 1
- Infección por VIH conocida previa (con o sin criterios de SIDA): No 0 / Si 1
- Síndrome de apnea-hipoapnea del sueño: No 0 / Si 1

- Índice de Charlson:
- Índice de Charlson corregido por edad:

- Grado de fragilidad en base a Clinical frailty scale (CFS): en muy buena forma/en forma/en buen estado/vulnerable/levemente frágil/moderamente frágil/con fragilidad grave/con fragilidad muy grave/enfermo terminal.
- Fragilidad (> o igual a 4 puntos CFS): No 0/Si 1

- Síntomas al ingreso:
 - Tos: No 0 / Si, seca 1/ Si, con expectoración 2
 - Artromialgias: No 0 / Si 1
 - Ageusia: No 0 / Si 1
 - Anosmia: No 0 / Si 1
 - Astenia: No 0 / Si 1
 - Anorexia: No 0 / Si 1
 - Molestias-dolor faríngeo: No 0 / Si 1
 - Cefalea: No 0 / Si 1
 - Fiebre o febrícula: No 0 / Febrícula (menos de 38°C) 1/ Fiebre (38°C o más) 2
 - Disnea: No 0 / Si 1
 - Diarrea: No 0 / Si 1
 - Náuseas: No 0 / Si 1
 - Vómitos: No 0 / Si 1
 - Dolor abdominal: No 0 / Si 1
 - Otros síntomas: No 0/Si 1

- Exploración física inicial:
 - Confusión: No 0/ Si 1
 - Taquipnea (más de 20 rpm): No 0/ Si 1
 - TAS (mmHg):
 - TAD (mmHg):
 - FC (lpm):
 - T^a:
 - Auscultación pulmonar: crepitantes No 0- Si 1/ Sibilancias No 0 – Si 1/ Roncus No 0 / Si 1

- Pulsioximetría y gasometría arterial basal al ingreso:
 - Sat O2 pulsioximetría (%):
 - pO2 (mmHg):

- pO₂/FiO₂ al ingreso (mmHg) (pO₂xFiO₂ (%) x100):
-
- Análisis sanguíneo al ingreso:
 - PCR (mg/L):
 - Creatinina (mg/dl):
 - Sodio (mmol/L):
 - Potasio (mmol/L):
 - LDH (U/L):
 - GOT-AST (U/L):
 - GPT-ALT (U/L)
 - Glucemia basal (mg/dl):
 - Ferritina sérica (mcg/L):
 - Lactato (mmol/L):
 - Procalcitonina (ng/ml):
 - Hemoglobina (gr/dl):
 - Plaquetas (x10⁶/L):
 - Recuento de leucocitos (x10⁶/L):
 - Recuento absoluto de linfocitos (x10⁶/L):
 - Dímero (ng/ml):
 - Fibrinógeno (mg/dl):
- Radiografía de tórax al ingreso:
 - Condensación: No 0 / Unilateral 1/ Bilateral 2
 - Infiltrado intersticial/video deslustrado: No 0 / Unilateral 1/ Bilateral 2
 - Derrame pleural: No 0/ Unilateral 1/ Bilateral 2
- Complicaciones (clínicas, ingreso en UCI, mortalidad durante ingreso): No 0/ Si 1
- Complicaciones clínicas:
 - Neumonía bacteriana: No 0/ Si
 - Síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA): No 0 / Leve 1/ Moderado 2/ severo 3
 - Insuficiencia cardíaca: No 0/ Si 1
 - Arritmias cardíacas: No 0/ Si 1
 - Infarto de miocardio: No 0/ Si
 - Miocarditis: No 0/ Si 1
 - Crisis comiciales: No 0 / Si 1
 - Ictus: No 0/ Si 1
 - Shock: No 0/ Si 1
 - Insuficiencia renal aguda: No 0 / Si 1
 - Sepsis: No 0/ Si 1
 - Coagulación intravascular diseminada: No 0 / Si 1
 - Enfermedad tromboembólica venosa: no 0 /TVP 1/TEP 2/TVP+TEP 3
 - Fallo multiorgánico: No 0/ Si 1

- Enfermedad arterial periférica aguda: No 0 /Si 1
- Ventilación mecánica no invasiva en planta: No 0 / Si 1
- Otras complicaciones: No 0/ Si 1

- Necesidad de ingreso en UCI:
 - Ingreso en UCI: No 0/ Si 1
 - Posición prono: No 0/ Si 1
 - Ventilación mecánica no invasiva: No 0/ Si 1
 - Ventilación mecánica invasiva: No 0/ Si 1
 - Cánulas nasales de alto flujo: No 0/ Si 1

-Mortalidad:

- Motivo alta: mejoría 0 /convalecencia: centro de apoyo 1/exitus 2

Anexo II. Clinical Frailty Scale (CFS)

Clinical Frailty Scale*

	<p>1 Very Fit – People who are robust, active, energetic and motivated. These people commonly exercise regularly. They are among the fittest for their age.</p>		<p>7 Severely Frail – Completely dependent for personal care, from whatever cause (physical or cognitive). Even so, they seem stable and not at high risk of dying (within ~ 6 months).</p>
	<p>2 Well – People who have no active disease symptoms but are less fit than category 1. Often, they exercise or are very active occasionally, e.g. seasonally.</p>		<p>8 Very Severely Frail – Completely dependent, approaching the end of life. Typically, they could not recover even from a minor illness.</p>
	<p>3 Managing Well – People whose medical problems are well controlled, but are not regularly active beyond routine walking.</p>		<p>9 Terminally Ill - Approaching the end of life. This category applies to people with a life expectancy <6 months, who are not otherwise evidently frail.</p>
	<p>4 Vulnerable – While not dependent on others for daily help, often symptoms limit activities. A common complaint is being “slowed up”, and/or being tired during the day.</p>	<p>Scoring frailty in people with dementia</p> <p>The degree of frailty corresponds to the degree of dementia. Common symptoms in mild dementia include forgetting the details of a recent event, though still remembering the event itself, repeating the same question/story and social withdrawal.</p> <p>In moderate dementia, recent memory is very impaired, even though they seemingly can remember their past life events well. They can do personal care with prompting.</p> <p>In severe dementia, they cannot do personal care without help.</p>	
	<p>5 Mildly Frail – These people often have more evident slowing, and need help in high order IADLs (finances, transportation, heavy housework, medications). Typically, mild frailty progressively impairs shopping and walking outside alone, meal preparation and housework.</p>		
	<p>6 Moderately Frail – People need help with all outside activities and with keeping house. Inside, they often have problems with stairs and need help with bathing and might need minimal assistance (cuing, standby) with dressing.</p>		

* 1. Canadian Study on Health & Aging, Revised 2008.
2. K. Rockwood et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005;173:489-495.