

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD POR COVID-19 EN
EL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE
ELDA EN PACIENTES CON FRAGILIDAD**



AUTOR: SANCHO GIL, EVA

Nº expediente: 1248

TUTOR: Pascual Pérez, Reyes

COTUTOR: Gil Guillén, Vicente

Departamento de Medicina Clínica

ÁREA: Medicina

Departamento de Elda. Servicio de Medicina Interna.

Curso académico 2021 - 2022

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. Resumen
2. Introducción
3. Justificación
4. Hipótesis
5. Objetivos
6. Material y métodos
 - 6.1 Diseño del estudio
 - 6.2 Población Diana/Población de estudio
 - 6.3 Fuente de datos /Tamaño de la muestral
 - 6.5 Criterios de selección
 - 6.6 Definición variables
 - 6.7 Análisis estadístico
 - 6.8 Aspectos éticos
7. Resultados
 - 7.1 Resultado del objetivo primario
 - 7.2 Resultados de los objetivos secundarios.
8. Discusión.
9. Conclusiones.
10. Bibliografía.
11. Anexos.

1.RESUMEN

Introducción y objetivos

El síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), que ha causado la pandemia por coronavirus 2019 (COVID-19), continúa propagándose por oleadas por todo el mundo y está asociado con altas tasas de mortalidad entre adultos mayores, aquellos con comorbilidades, y los que se encuentran en malos estados fisiológicos. Este estudio tiene como objetivo primario cuantificar la mortalidad por COVID -19 en pacientes con fragilidad y sin fragilidad en la primera y segunda ola. Como objetivos secundarios valorar si la situación de fragilidad ajustada por sexo, edad y otras variables independientes se asocia a mortalidad y conocer los factores asociados a mortalidad en pacientes ingresados por Covid-19.

Material y métodos: Diseño observacional descriptivo longitudinal de incidencia, de carácter retrospectivo. Se estudian a 185 pacientes seleccionados a través de una muestra aleatoria de un sistema de registro de historias clínicas de pacientes ingresados con infección por SARS-Cov-2 en el hospital general de Elda durante la pandemia en las dos primeras olas declarada por la OMS en el año 2020 desde Marzo hasta diciembre de 2020. Se utilizó la Clinical Frailty Scale para clasificar los niveles de fragilidad, se definió fragilidad cuando la puntuación fue igual o superior a 5. La estimación de la precisión con respecto al objetivo primario que se corresponde en la muestra estudiada es alrededor 6,5%. Se identifican 71 pacientes que cumplieron con los criterios de fragilidad. La fuente de información es el registro de medicina interna de historias clínicas de HGUE. Para valorar los factores asociados se realiza análisis multivariante por regresión logística binaria en donde para responder al primer objetivo secundario la variable dependiente es la fragilidad y en un segundo análisis la variable

dependiente es la mortalidad. Para valorar la capacidad discriminativa de los modelos multivariantes se calculan curvas ROC y sus áreas bajo la curva al 95%.

Resultados: De los 185 pacientes el 38,37% presentaron criterios de fragilidad, los cuales presentaron una mortalidad del 29,60% (IC 95% 18 - 41,2) frente a una mortalidad del 15,86% (IC 95% 4,2 - 15%) que presentaron los pacientes no frágiles ($p < 0,05$). El modelo multivariante obtenido tomando como variable dependiente fragilidad si/ No es muy significativo ($p < 0,001$) y entran 5 variables: sexo, edad, mortalidad, UCI y demencia. De las que fueron significativas cuatro: mortalidad ($p = 0,015$ OR = 3,46), edad ($p < 0,001$ OR = 1,071), UCI ($P = 0,020$ OR = 0,133) y demencia ($p < 0,001$ OR = 15,022). Se obtiene una Curva ROC con un área bajo la curva de 0,844 ($p = 0,000$, IC 95% 0,781 – 0,907).

En el análisis multivariante tomando como variable dependiente mortalidad y no mortalidad y como variable independiente la presencia o no de fragilidad, síntomas y complicaciones al ingreso. El modelo obtenido es muy significativo ($p < 0,001$) y entran 8 variables: sexo, edad, fragilidad, disnea, roncus, confusión, neumonía y UCI. De las que fueron significativas tres: fragilidad ($p = 0,035$ OR = 3,025), edad ($p = 0,017$ OR = 1,06)1, UCI $P < 0,01$ OR = 19,44. El área bajo la curva ROC fue de 0,833 ($P < 0,001$ IC 95% 0,770 – 0,896).

El modelo multivariante tomando como variable dependiente mortalidad y no mortalidad y como variable independiente la presencia o no de fragilidad y las complicaciones durante el seguimiento fue muy significativo ($p < 0,01$) y entraron 9 variables de las que fueron significativas: fragilidad ($p = 0,024$ OR = 9,363) y síndrome distrés respiratorio agudo cuando se compara no tener síndrome distrés respiratorio agudo cuando se compara con categoría leve ($p = 0,021$ OR = 10,328) y cuando se

incorpora la categoría severa ($p < 0,01$ OR 413,316). El área bajo la curva ROC fue 0,962 ($p < 0,01$ IC 0,922 – 1).

Conclusiones:

Alrededor de 3 de cada 10 pacientes ingresados con diagnóstico de fragilidad y COVID-19 fallecieron en el Hospital General universitario de Elda. Con respecto a los objetivos secundarios los modelos multivariantes presentan una exactitud moderada-alta en donde la fragilidad se asocia a mortalidad cuando se ajusta por otras variables independientes.

Palabras clave: Covid-19. Mortalidad. Fragilidad. Factores asociados.



ABSTRACT

Introduction and objectives

Severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2), which has caused the 2019 coronavirus pandemic (COVID-19), continues to spread in waves worldwide and is associated with high mortality rates among older adults, those with comorbidities, and those in poor physiological states. The primary objective of this study is to quantify COVID -19 mortality in frail and non-frail patients in the first and second waves. Secondary objectives are to assess whether frailty status adjusted for sex, age and other independent variables is associated with mortality and to determine the factors associated with mortality in patients admitted for Covid-19.

Material and methods: Retrospective longitudinal descriptive observational design of incidence. In a random sample on the register of medical records, we studied 185 patients admitted with SARS-Cov-2 infection in the general hospital of Elda during the first two waves of the pandemic declared by the WHO in 2020 from March to December 2020. The Clinical Frailty Scale was used to classify frailty levels, frailty was defined when the score was equal to or higher than 5. The estimated precision with respect to the primary objective that corresponds to the sample studied is around 6.5%. Seventy-one patients who met the frailty criteria were identified. The source of information is the internal medicine registry of HGUE medical records. To assess the associated factors, multivariate analysis was performed by binary logistic regression in which the dependent variable was frailty to respond to the first secondary objective and the dependent variable was mortality in a second analysis. To assess the discriminative capacity of the multivariate models, ROC curves and their areas under the 95% curve were calculated.

Results: Of the 185 patients, 38.37% presented frailty criteria, with a mortality of 29.60% (95% CI 18 - 41.2) compared to a mortality of 15.86% (95% CI 4.2 - 15%) in non-frail patients ($p < 0.05$). The multivariate model obtained taking frailty as the dependent variable was highly significant ($p < 0.001$) and included 5 variables: sex, age, mortality, ICU and dementia. Of these, four were significant: mortality ($P = 0.015$ OR = 3.46), age ($P < 0.001$ OR = 1.071), ICU ($P = 0.020$ OR = 0.133) and dementia ($P < 0.001$ OR 15.022). In the ROC Curve with an area under the curve of 0.844 ($P = 0.000$, 95% CI 0.781 - 0.907).

In the multivariate analysis, taking mortality and non-mortality as the dependent variable and the presence or absence of frailty, symptoms and complications on admission as the independent variable. The model obtained was highly significant ($p < 0.001$) and included 8 variables: sex, age, frailty, dyspnea, rhonchi, confusion, pneumonia and ICU. Of which three were significant: frailty ($p = 0.035$ OR = 3.025), age ($p = 0.017$ OR = 1.06), ICU $P < 0.01$ OR = 19.44. The area under the ROC curve was 0.833 ($P < 0.001$ 95% CI 0.770 - 0.896).

The multivariate model took mortality and non-mortality as the dependent variable and the presence or absence of frailty and complications during follow-up as independent variables. The model obtained was highly significant ($p < 0.01$) and 9 variables were significant: frailty ($p = 0.024$ OR 9.363) and acute respiratory distress syndrome when comparing the mild category with no acute respiratory distress syndrome ($p = 0.021$ OR 10.328) and when the severe category was included ($p < 0.01$ OR 413.316). The area under the ROC curve was 0.962 ($p < 0.01$ CI 0.922 - 1).

Conclusions:

About 3 out of 10 patients admitted with a diagnosis of frailty and COVID-19 died at the General University Hospital of Elda. With respect to the secondary objectives, the multivariate models show a moderate-high accuracy in which frailty is associated with mortality when adjusted for other independent variables.

Keywords: Covid-19. Mortality. Fragility. Associated factors.



2. INTRODUCCIÓN

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre un agrupamiento de 27 casos de neumonía de etiología desconocida, de los cuales siete eran graves, en común tenían la exposición a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identifican como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia Coronaviridae, que denominan SARS-CoV-2. Su secuencia genética fue compartida por las autoridades chinas el 12 de enero. El Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional (RSI, 2005) declara el brote como una Emergencia de Salud Pública el 30 de enero de 2020 (5).

La infección por SARS CoV-2 produce como síntomas más frecuentes fiebre, disnea, tos seca, astenia, mialgias, cefalea, mareo y en menor medida síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, náuseas, vómitos o diarrea. El espectro de la enfermedad es amplio, desde casos asintomáticos a pacientes que presentan neumonía grave y fallo multiorgánico, en estos casos con una alta mortalidad. Entre las complicaciones producidas por la enfermedad destaca el SDRA, como la más grave, aunque también se han observado complicaciones cardíacas como arritmias y cardiomiopatía, enfermedad tromboembólica o fallo renal (7)

En cuanto a la tasa de mortalidad de Covid-19 se estima en aproximadamente el 3,4% a nivel mundial según la OMS. Sin embargo, la tasa de mortalidad de Covid-19 es más alta en poblaciones especiales con enfermedades comórbidas como el cáncer,

hipertensión, enfermedad respiratoria crónica, diabetes y enfermedad cardiovascular (15).

Actualmente ha llegado a afectar a más de 330 millones de personas en 188 países y más de 5,5 millones de defunciones. En España hasta el momento se han notificado 8.975.458 casos confirmados y 91.741 fallecidos. La preocupación mundial fue tener un tratamiento efectivo intentando evitar la mayor morbilidad y mortalidad posibles (4).

Los primeros fármacos que comenzaron a prescribirse eran conocidos por sus cualidades antivirales en otras enfermedades, como influenza, o las pandemias de SARS y MERS donde se inició la prescripción de los inhibidores de neuraminidasas (oseltamivir, peramivir), otros fármacos contra virus de la familia herpesviridae (aciclovir, valganciclovir), fármacos antihepatitis (ribavirina, interferón) y antirretrovirales prescritos en el VIH/SIDA (lopinavir/ritonavir, darunavir, emtricitabina-tenofovir); posteriormente, macrólidos (azitromicina) y antimaláricos (cloroquina, hidroxicloroquina), que solos o en combinación prometían buenos resultados. Por otro lado, los primeros fármacos que prometieron beneficio en pacientes con neumonía grave e hipoxia fueron los esteroides (dexametasona y metilprednisolona), y todavía gozan de indicación y beneficio. Otros fármacos se implementaron al conocerse la etapa de hiperinflamación fueron los antagonistas de los receptores de IL-6 como tocilizumab. Efectividad aislada en duda, pero la terapia combinada con remdesivir podría tener beneficios. Así, remdesivir es de los pocos antivirales que han tenido efectos positivos que junto al Favipiravir y paxlovid; han mostrado acortar el curso clínico y disminuir la progresión de la enfermedad a formas severas, además de mejorar el pronóstico. Posteriormente aparecieron otros fármacos como tofacitinib o baricitinib, que mediante inhibición señalización de citocinas vía (JAK), logran disminuir la respuesta inmunitaria. Sin embargo, causan

inmunosupresión, provocando, sobre todo infecciones micóticas. Otros fármacos son anakinra, que es un antagonista del receptor de IL-1 que inhibe la respuesta hiperinmunitaria, la pirfenidona, con acción antifibrótica pulmonar, con otras ventajas, como inhibir la apoptosis, regulación negativa de la expresión de los receptores ACE2, disminución de la inflamación y el estrés oxidativo, lo que llevaría a la protección de los neumocitos y otras células afectadas por SARS-CoV-2. Por otro lado, tenemos el anticuerpo monoclonal sotrovimab que en pacientes con covid-19 no grave, pero solo para aquellos con mayor riesgo de hospitalización, cuyo uso ya estaba aprobado en Reino Unido y que parece ser eficaz contra la variante ómicron (1)(19).

Continuamente se van describiendo nuevas variantes. La información sobre la prevalencia de las distintas variantes se obtiene a partir de la secuenciación del genoma y pruebas de cribado mediante PCR capaces de detectar una o varias mutaciones específicas que permiten hacer una identificación. La variante Ómicron, que comprende los linajes BA.1 (muy mayoritario), BA.2 y BA.3 es considerada como VOC (Variant of Concern). Esta variante presenta más de treinta mutaciones en el gen de la espícula y numerosas mutaciones en otras regiones del genoma. De estas mutaciones, varias se han relacionado con un aumento de la transmisibilidad o con un cierto grado de escape a la respuesta inmune. Además, se apunta a menor virulencia y parece que el grado de protección frente a infección grave en personas convalecientes y vacunadas es alto.

Para mejorar el manejo clínico de los pacientes, es fundamental identificar los factores de riesgo para desarrollar neumonía severa y otras complicaciones y conocer las características epidemiológicas y clínicas relacionadas con un mal pronóstico y mortalidad. Dada la elevada mortalidad global asociada con el SARS-CoV-2, debemos mejorar nuestro conocimiento sobre los factores de riesgo, para identificarlos cuanto antes y mejorar el curso de la enfermedad (4).

Por otro lado, podemos definir fragilidad como un estado o condición fisiopatológica de mayor vulnerabilidad a los factores de estrés, que resultan de la disminución de las reservas fisiológicas o la disfunción de múltiples sistemas fisiológicos homeostáticos. Por tanto, se trata de una desregulación fisiológica, asociada a la enfermedad o la edad. La fragilidad es señalada por distintos autores como un predictor de discapacidad, hospitalización, caídas, pérdida de la movilidad y enfermedad cardiovascular, siendo los individuos frágiles más vulnerables a los episodios adversos. Se encuentra influenciada por factores genéticos y acelerada por enfermedades crónicas y agudas, hábitos tóxicos, desuso y condicionantes sociales y asistenciales. Su importancia radica en que puede ser susceptible de intervención. (7)

Además, el paciente frágil presenta un aumento de la vulnerabilidad ante la presencia de estresores, como consecuencia de la disminución o la alteración de sus reservas fisiológicas. La prevalencia de la fragilidad en sujetos de 65 o más años sin discapacidad que viven en la comunidad (no institucionalizados) oscila entre el 4 y 14% entre los distintos países europeos, y llega en España hasta el 21%. (5)

Aunque no existe consenso, existen distintos instrumentos para medir fragilidad, entre ellas contamos con la Clinical Frailty Scale en la que se basan los estudios consultados, que otorga un grado de fragilidad según su actividad física y grado de dependencia (9).

3. JUSTIFICACIÓN

Los últimos años han estado muy marcados por la pandemia de COVID19. Este hecho junto con la alta tasa de mortalidad global que ha significado nos ha llevado a plantearnos cómo ha podido afectar dicha pandemia en los pacientes frágiles. Así, en el año 2020 se publicó un estudio europeo donde se incluyeron 1.564 pacientes aplicando la Frailty Scale, el cual encontró una prevalencia de fragilidad alrededor del 50% y una alta proporción de mortalidad, casi 30%.

4. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

Los pacientes con fragilidad ingresados por Covid-19 en la primera y segunda ola en el Hospital General Universitario de Elda presentan una mayor mortalidad. Esta hipótesis se sustenta en que la fragilidad es un estado o condición que antecede a la discapacidad y que origina vulnerabilidad a estresores entre ellos el ingreso hospitalario de causa infecciosa.

5. OBJETIVOS

Objetivo primario: Cuantificar la mortalidad por COVID -19 en pacientes con fragilidad y sin fragilidad en la primera y segunda ola.

Objetivo secundario: 1. Valorar si la situación de fragilidad se asocia a mortalidad una vez ajustada por sexo, edad y otras variables independientes. (11)

2. Conocer los factores asociados a mortalidad en pacientes ingresados por Covid-19.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Diseño: se plantea un estudio observacional, descriptivo, longitudinal, de incidencias y de carácter retrospectivo.

6.2 Población Diana/Población de estudio: pacientes ingresados con diagnóstico de Covid-19 en el Hospital de Elda durante la primera y segunda ola.

6.3 Fuente de datos: historias clínicas de pacientes ingresados por Covid19 en el hospital general universitario de Elda durante la primera y segunda ola en el año 2020.

6.4 Muestreo: poblacional no probabilístico.

Tamaño de la muestra: al final del estudio son incluidos, 185 pacientes, seleccionados de una muestra aleatoria sobre registro de historias clínicas. Con este tamaño podemos calcular la estimación de la precisión asumiendo la variabilidad más desfavorable ($p \times q = 0,25$ o mortalidad del 50%, ello se corresponde con una q del 50%). Con un nivel de confianza al 95%, la precisión o estimación es alrededor del 6,5%.

6.5 Criterios de selección:

Inclusión: pacientes que hayan sido diagnosticados e ingresados en el Hospital Universitario de Elda por infección por SARS-CoV-2.

Exclusión: no existe criterio de exclusión por trabajar con fuente de datos secundaria y todos los pacientes diagnosticados por COVID presentaron PCR positiva.

6.6 Definición de variables:

- Variable Mortalidad. variable cualitativa dicotómica.
- Variable fragilidad. Variable cualitativa dicotómica. Considerando al paciente como frágil cuando se le asigna una puntuación de cinco o superior según la clasificación recogida en el estudio COPE (8) y paciente no frágil cuando presenta una puntuación inferior a 5.

La interpretación de la Escala Clínica de Fragilidad se realiza en función de 9 situaciones clínicas que van de mejor a peor situación. Tal como se observa en la siguiente tabla los pacientes pueden ser catalogados de muy buena forma o situación 1 o paciente terminal o situación 9, conforme se observa en la Figura 1.

Figura 1. Escala Clínica de Fragilidad.(12)

Tabla 1: ESCALA CLINICA DE FRAGILIDAD:

	1) En forma: Gente robusta, activa, con energía y motivación. Esta gente realiza ejercicios de forma regular. Son los más aptos físicamente para su edad (están entre los más fuertes para su edad).
	2) Bien de salud: Gente que no tiene enfermedad aguda ni síntomas de enfermedades crónicas pero que realiza menos actividad física que los anteriores. Ocasionalmente hacen ejercicio físico adecuado, por ejemplo, dependiendo de la temporada.
	3) Adecuado manejo: Gente cuyos problemas médicos están controlados pero que no realizan actividad física salvo dar paseos.
	4) Vulnerable: No necesitan ayuda de otras personas para las actividades básicas de la vida diaria, pero los síntomas de sus enfermedades frecuentemente les limitan sus actividades. La queja común es que se sienten muy lentos o cansados durante el día.
	5) Levemente frágil: Gente que habitualmente presenta una evidente marcha lenta y que precisan ayuda para actividades instrumentales de la vida diaria (finanzas, transportes, actividades domésticas pesadas, administración de fármacos). Progresivamente van teniendo dificultad para salir solos, realizar compras, preparación de las comidas y actividades domésticas.
	6) Moderadamente frágil: Gente que necesita ayuda para realizar actividades fuera del domicilio y el cuidado del hogar. Habitualmente requieren ayuda para subir escaleras, ducharse. Precisan ayuda mínima o supervisión para vestirse.
	7) Gravemente frágil: Completamente dependiente de un cuidador ya sea por limitación física o cognitiva. Se encuentran estables y sin alto riesgo de mortalidad a los 6 meses.
	8) Muy gravemente frágil: Gravemente dependiente y que se acerca al final de su vida. Dificilmente recuperables ante una enfermedad menor
	9) Enfermedad terminal: Se encuentra en el final de sus días y con una expectativa de vida menor de 6 meses

El resto de variables (Anexo I) para responder a los objetivos secundarios serán; en cuanto a variables cualitativas, el Sexo, HTA, Dislipemia, Fibrilación auricular , Obesidad, Eventos cardiovasculares, Diabetes mellitus, Neoplasias, Epoc, Ola,

Charlson, tos, fiebre, disnea, diarrea, confusión, taquipnea, crepitantes, condensaciones, roncus, astenia, neumonía, síndrome respiratorio agudo (leve con una PaO₂/ Fio entre 201 y 300 mmHg, moderada entre 101 y 200 mmHg y grave si es menor o igual a 100mmHg), insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal , sepsis, necesidad de ingreso en UCI, infarto agudo miocardio, accidente vascular isquémico, demencia y otras complicaciones.

En cuanto a variables cuantitativas descritas tenemos: la edad, la situación basal en base a escala de Charlson, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, saturación de O₂, temperatura, frecuencia cardiaca, PCR, linfocitos, dímero D, glucosa basal y la procalcitonina.

Las variables han sido seleccionadas en base experiencia clínica, docente e investigadora de los tutores que codirigen nuestro estudio.

6.7 Análisis estadístico:

Análisis descriptivo según el tipo de variable: variable cualitativa cálculo de las proporciones y variable cuantitativa, medidas de tendencia central y de dispersión. Se calcularán los límites de confianza al 95% para las variables más relevantes.

Análisis Bivariante: si las variables siguen una distribución de normalidad, se usarán las pruebas paramétricas. Chi² para comparar dos proporciones y t-student para comparar medias. Si la distribución no es de normalidad, se usarán pruebas no paramétricas. La significación estadística se marca para “P” menor 0,05.

Análisis Multivariante: como la variable dependiente es cualitativa, se utiliza el análisis multivariable por regresión logística binaria y por pasos. Se calcularán los odds ratios con límites de confianza al 95%. Para valorar la capacidad discriminativa del modelo obtenido se calculan las curvas ROC y su área bajo la curva al 95%.

Para responder a los objetivos secundarios se plantean tres análisis multivariantes. Cuando la variable dependiente es mortalidad se realiza el análisis multivariante con la situación basal al ingreso en donde se valoran síntomas, signos y pruebas complementarias y un análisis multivariante en el seguimiento donde se valoran las complicaciones. Cuando la variable dependiente es fragilidad, las variables que se introducen en el análisis multivariante aparte de sexo y edad son las variables que obtuvieron significación estadística en el análisis multivariante de morbilidad (11).

6.8 Aspectos éticos: el estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital General Universitario de Elda. Al ser un estudio de práctica clínica habitual, con datos retrospectivos y no se realiza ningún tipo de intervención, no es necesario consentimiento informado.

7. RESULTADOS

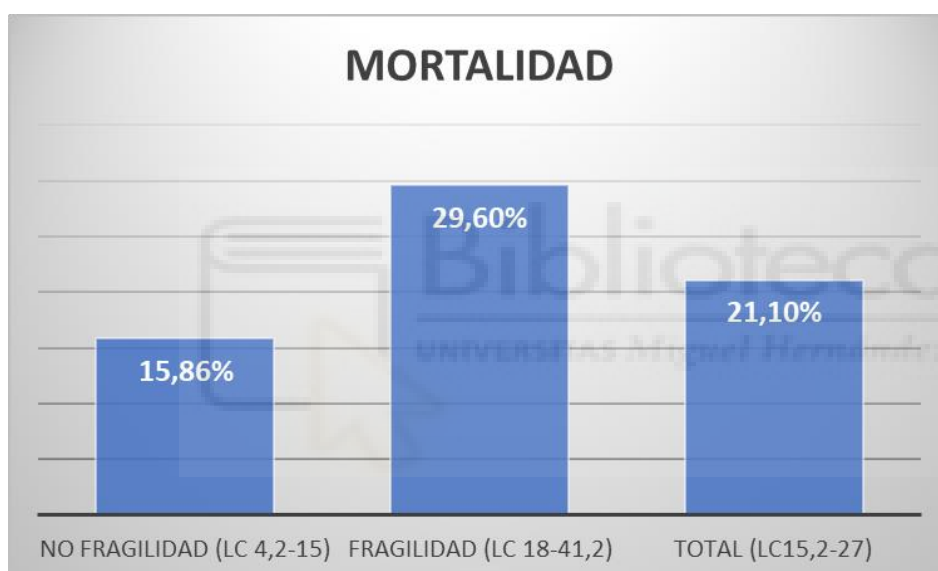
7.1 RESULTADOS DEL OBJETIVO PRIMARIO

En la tabla 1 se observan los resultados de mortalidad en población con fragilidad, no fragilidad y total. El análisis estadístico realizado con los límites de confianza al 95% obtiene una significación estadística ($P < 0,05$) de mayor mortalidad en la población con fragilidad. Con respecto a la mortalidad global el 21,1% de la muestra estudiada fallecieron siendo su límite de confianza 15,2 - 27 %.

Tabla N.º 1 Mortalidad por COVID en pacientes con fragilidad, no fragilidad y total.

	n/N	mortalidad	IC 95%	p
Fragilidad	21/71	29,6%	(18 - 41,2%)	p<0,05
No fragilidad	18/114	15,8%	(4,2 - 15%)	
Total	39/185	21,10%	(15,2 - 27%)	

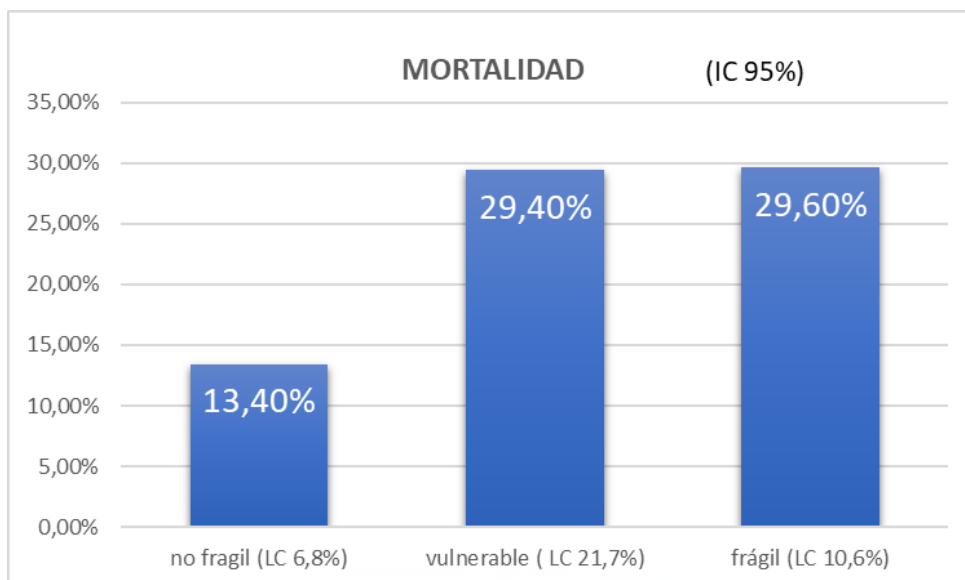
Figura 2 Histograma mortalidad en pacientes frágiles y no frágiles ingresados por COVID- 19.



Interpretación de la fragilidad según los resultados de la Clinical Frailty Scale.

En la figura 3 se observa el histograma del análisis de la mortalidad según la Clinical Frailty Scale agrupando no fragilidad, vulnerabilidad y fragilidad. (12). Encontramos que en las 3 primeras categorías con 97 pacientes clasificadas como no frágil la mortalidad es del 13,4 % (LC al 95% 6,8, 6,6 - 20,2), de los 17 pacientes clasificados en la categoría 4 como vulnerables la mortalidad fue del 29,4% (LC al 95% 21,7, 7,7-51,1) y en los 71 pacientes de las categorías 5 a 9 clasificados como frágiles la mortalidad fue del 29,6 %. (LC 95% 10,6, 19-40,2).

Figura 3. Histograma de mortalidad según agrupación categorías Clinical Frailty Scale.



7.2 RESULTADOS DE LOS OBJETIVOS SECUNDARIOS.

7.2.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y BIVARIANTE.

PRIMER OBJETIVO SECUNDARIO. SITUACIÓN DE LA FRAGILIDAD QUE SE ASOCIA A MORTALIDAD UNA VEZ AJUSTADA POR SEXO, EDAD Y OTRAS VARIABLES INDEPENDIENTES.

Tabla N.º 2. Análisis descriptivo y bivariante de fragilidad de las variables cualitativas.

Variables	Categoría	%	N	Fragilidad		No Fragilidad		P
				n	%	n	%	
Sexo	Varón	56,75	105	36	50,70	69	60,53	0,223
	Mujer	43,24	80	35	49,30	45	39,47	
Uci	No	88,65	164	69	97,18	95	83,33	0,004
	Sí	11,35	21	2	2,82	19	16,67	
Mortalidad	No	79	146	50	70,42	96	84,21	0,04
	Sí	21	39	21	29,58	18	15,79	
Demencia	No	85,9	159	48	67,6	111	97,4	p<0,01
	Sí	14,1	26	23	32,4	3	2,6	

El análisis de las variables cualitativas se destaca como variables con diferencias significativas:

- El ingreso en UCI, 2,82 % de pacientes frágiles ingresaron vs 16,67 % de pacientes no frágiles (P=0,004).
- La mortalidad, 29,58 % en pacientes frágiles vs 15,79 % mortalidad de los no frágiles (P=0,04).

Figura N.º 4. Diagrama de barras de variables cualitativas con significación estadística en el análisis bivariante.

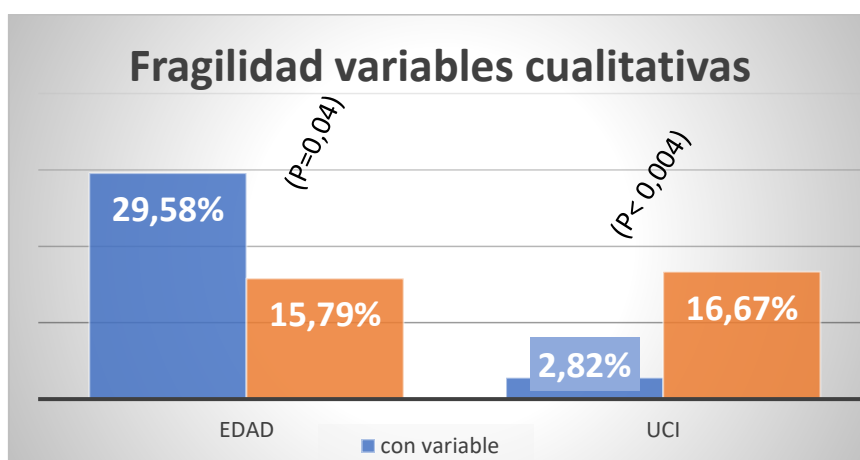


Tabla N.º 3. Análisis descriptivo bivariante de fragilidad de las variables cuantitativas.

Variables	N	Fragilidad			No Fragilidad			P
		n	\bar{X}	sd (+/-)	n	\bar{X}	sd (+/-)	
Edad (años)	185	71	82,9	11	114	72,2	13,4	<0,001

En el análisis de las variables cuantitativas destaca como con diferencias significativas:

- edad con media superior en los pacientes frágiles 82,9 años vs 72,2 años de los pacientes no frágiles (P<0,001)

SEGUNDO OBJETIVO SECUNDARIO. FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD.

Tabla 4 Análisis descriptivo y bivariante de mortalidad de las variables cualitativas.

Variables	Categoría	%	N	Mortalidad		No Mortalidad		P
				n	%	n	%	
sexo	Varón	56,76	105	22	20,95	83	79,05	0,961
	Mujer	43,24	80	17	21,25	63	78,75	
hta	No	31,89	59	8	13,56	51	86,44	0,086
	Sí	68,11	126	31	24,60	95	75,40	
dislip	No	54,59	101	20	19,80	81	80,20	0,640
	Sí	45,41	84	19	22,62	65	77,38	
fauri	No	89,73	166	34	20,48	132	79,52	0,555
	Sí	10,27	19	5	26,32	14	73,68	
fragilidad	No	61,62	114	18	15,82	96	84,21	0,025
	Sí	38,38	71	21	29,58	50	70,42	
obesid	No	66,06	109	26	23,85	83	76,15	0,326
	Sí	33,94	56	8	14,29	48	85,71	
eventcv	No	67,57	125	24	19,20	101	80,80	0,365
	Sí	32,43	60	15	25,00	45	75,00	
dm	No	76,22	141	27	19,15	114	80,85	0,249
	Sí	23,78	44	12	27,27	32	72,73	
neop	No	83,78	155	31	20,00	124	80,00	0,413

Variables	Categoría	%	N	Mortalidad		No Mortalidad		P
				n	%	n	%	
	Sí	16,22	30	8	26,67	22	73,33	
epoc	No	90,81	168	32	19,05	136	80,95	0,033
	Sí	9,19	17	7	41,18	10	58,82	
ola	1	17,30	32	9	28,13	23	71,88	0,283
	2	82,70	153	30	19,61	123	80,39	
charlson	0	30,60	56	6	10,71	50	89,29	0,006
	1	23,50	43	8	18,60	35	81,40	
	2	22,95	42	10	23,81	32	76,19	
	3	12,57	23	7	30,43	16	69,57	
	4	2,73	5	1	20,00	4	80,00	
	5	2,19	4	0	0,00	4	100,00	
	6	2,19	4	2	50,00	2	50,00	
	7	0,55	1	1	100,00	0	0,00	
	8	1,09	2	2	100,00	0	0,00	
	9	1,64	3	2	66,67	1	33,33	
tos	No	43,78	81	20	24,69	61	75,31	0,539
	Seca	33,51	62	12	19,35	50	80,65	
	Con_expectoración	22,70	42	7	16,67	35	83,33	
artromialgia	No	70,81	131	31	23,66	100	76,34	0,18
	Sí	29,19	54	8	14,81	46	85,19	
fiebre	No	34,05	63	15	23,81	48	76,19	0,176
	Febrícula	17,84	33	3	9,09	30	90,91	
	Fiebre	48,11	89	21	23,60	68	76,40	
disnea	No	51,35	95	14	14,74	81	85,26	0,03
	Sí	48,65	90	25	27,78	65	72,22	
diarrea	No	78,38	145	33	22,76	112	77,24	0,287
	Sí	21,62	40	6	15,00	34	85,00	
confusión	No	88,65	164	30	18,29	134	81,71	0,009
	Sí	11,35	21	9	42,86	12	57,14	
taquipnea	No	83,24	154	30	19,48	124	80,52	0,234
	Sí	16,76	31	9	29,03	22	70,97	
crepitantes	No	60,54	112	25	22,32	87	77,68	0,608
	Sí	39,46	73	14	19,18	59	80,82	
condensaciones	No	43,78	81	17	20,99	64	79,01	0,965
	Unilateral	21,62	40	9	22,50	31	77,50	
	Bilateral	34,59	64	13	20,31	51	79,69	
roncus	No	85,87	158	29	18,35	129	81,65	0,02
	Sí	14,13	26	10	38,46	16	61,54	
astenia	No	48,65	90	22	24,44	68	75,56	0,275
	Sí	51,35	95	17	17,89	78	82,11	
neumonía	No	89,73	166	28	16,87	138	83,13	< 0,001

Variables	Categoría	%	N	Mortalidad		No Mortalidad		P
				n	%	n	%	
	Sí	10,27	19	11	57,89	8	42,11	
SDRA	No	67,57	125	3	2,40	122	97,60	< 0,001
	Sí	32,44	60	36	60	24	40	
Insuficiencia cardíaca	No	80,00	148	24	16,22	124	83,78	0,001
	Sí	20,00	37	15	40,54	22	59,46	
Insuficiencia renal	No	82,70	153	19	12,42	134	87,58	< 0,001
	Sí	17,30	32	20	62,50	12	37,50	
sepsis	No	91,35	169	28	16,57	141	83,43	< 0,001
	Sí	8,65	16	11	68,75	5	31,25	
Otras complicaciones	No	89,73	166	33	19,88	133	80,12	0,236
	Sí	10,27	19	6	31,58	13	68,42	
uci	No	88,65	164	26	15,85	138	84,15	< 0,001
	Sí	11,35	21	13	61,90	8	38,10	
Infarto agudo miocardio	No	99,46	183	38	20,77	145	79,23	0,053
	Sí	0,54	1	1	100,00	0	0,00	
demencia	No	85,95	159	30	18,87	129	81,13	0,068
	Sí	14,05	26	9	34,62	17	65,38	
Accidente vascular isquémico	No	97,84	181	38	20,99	143	79,01	0,846
	Sí	2,16	4	1	25,00	3	75,00	

En la tabla 4, en las columnas 3 y 4 se observa el análisis descriptivo de la muestra de las que se destaca que un 56,76% fueron hombres, un 39,94% eran obesos, un 48,11% presentaron fiebre, un 48,65% disnea, un 11,35% confusión, un 39,46% crepitantes, un 10,27% neumonía, un 14,04% demencia. Las variables que obtuvieron diferencias significativas en el bivalente fueron:

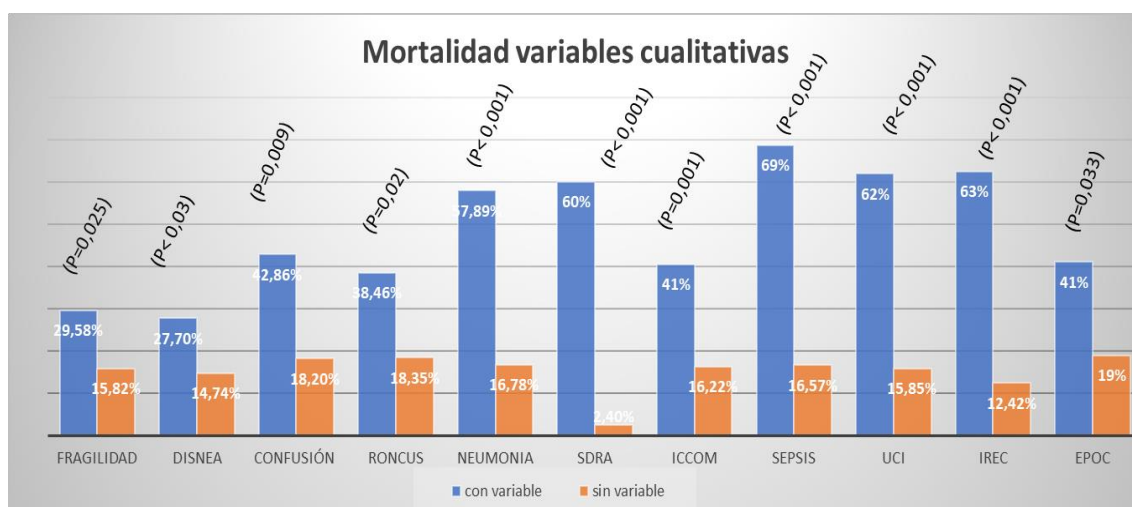
- la fragilidad, 29,58% mortalidad vs 15,82% mortalidad en pacientes que no la presentaban (p= 0,025).
- la EPOC, 41% mortalidad vs 19,05% mortalidad en pacientes que no presentaban epoc (p= 0,033)
- escala Charlson, en donde a mayor número de criterios Charlson mayor porcentaje mortalidad (p = 0,006).

- disnea, 27,78% mortalidad vs a 14,74% mortalidad en pacientes sin disnea ($p < 0,03$).
- confusión 42,86% mortalidad vs 18,2% si no presentaban confusión ($p=0,009$).
- roncus 38,46% mortalidad vs 18,35% si no lo presentaban ($p=0,02$).
- neumonía 57,89% mortalidad vs 16,87% de mortalidad si no la presentaban ($p < 0,001$).
- SDRA 60% mortalidad vs 2,4 % mortalidad si no presentaban SDRA ($p < 0,001$).
- insuficiencia cardiaca 40,54% mortalidad vs 16,22% mortalidad si no la presentaban ($p=0,001$)
- insuficiencia renal crónica 62,50% mortalidad vs 12,42% si no presentaban ($p < 0,001$).
- sepsis 68,75% mortalidad vs 16,57% mortalidad si no presentaban ($p < 0,001$).
- ingreso en UCI 61,90 % mortalidad vs 15,85% mortalidad si no precisaban ($p < 0,001$).

Como variables que quedaron cerca de la significación estadística (entre 0,05 y 0,1) nos encontramos con:

- IAM 100% mortalidad vs 20,77% mortalidad si no habían presentado ($p=0,053$).
- HTA 24,60% mortalidad vs 13,56% mortalidad si no padecían HTA ($p=0,086$)
- y la demencia con una mortalidad 34,62% vs 18,87% de mortalidad si no la presentaban ($p=0,068$).

Figura 5. Variables cualitativas en diagrama de barras con significación estadística en el análisis bivalente.



En la tabla 5 se observa el análisis descriptivo bivalente de las variables cuantitativas de la población entre mortalidad y no mortalidad junto con los valores obtenidos de “p” de las pruebas estadísticas.

Tabla 5. Análisis descriptivo bivalente de mortalidad de las variables cuantitativas.

Variables	N	Mortalidad			No Mortalidad			P
		n	\bar{x}	sd (+/-)	n	\bar{x}	sd (+/-)	
edad (años)	185	39	81,31	10,53	146	74,97	13,94	<0,001
charlson (ptos)	183	39	2,72	2,56	144	1,42	1,53	<0,001
TAS (mmHg)	185	39	130,08	26,28	146	131,26	20,98	0,244
TAD (mmHg)	185	39	72,03	18,06	146	73,93	13,80	0,014
temperatura (°C)	185	39	37,12	0,89	146	36,93	0,77	0,350
spo2 (%)	185	39	89,90	8,86	146	93,99	3,76	0,866
Frecuen cardíaca (lat/min)	185	39	88,26	15,93	146	83,42	15,29	0,312
PCR (mg/L)	185	39	105,00	80,69	146	77,45	66,13	0,912
leucocitos (mm3)	185	39	8148,72	4586,8	146	6300,69	2993,94	0,094
Dinero D (ng/ml)	175	34	1783,53	1725,7	141	1763,48	6813,07	0,542
Glucemia basal (mg/dl)	185	39	152,08	55,12	146	132,89	50,28	0,327
procalcitonina (ng/ml)	165	36	0,65	0,99	129	0,24	0,65	0,017

En el análisis de las variables cuantitativas destacamos como variables con diferencias significativas:

- la edad, mortalidad superior a mayor media de edad con 81,31 años los fallecidos vs 74,97 años de los no fallecidos ($p < 0,001$),
- escala Charlson mortalidad, superior cuantos más puntos obtenidos con 2,72 de media vs 1,42 puntos de media en los no fallecidos ($p < 0,001$),
- tensión arterial diastólica mortalidad, superior con media más baja de 72,03 mmHg vs 73,93 mmHg de media en los que no fallecieron ($p = 0,014$)
- y los niveles de procalcitonina mortalidad, más elevada con media más alta 0,65 ng/ml vs 0,24 ng/ml en los que no fallecieron ($p = 0,017$).

7.2.2. ANALISIS MULTIVARIANTE

SITUACIÓN DE LA FRAGILIDAD QUE SE ASOCIA A MORTALIDAD UNA VEZ AJUSTADA POR SEXO, EDAD Y OTRAS VARIABLES INDEPENDIENTES.

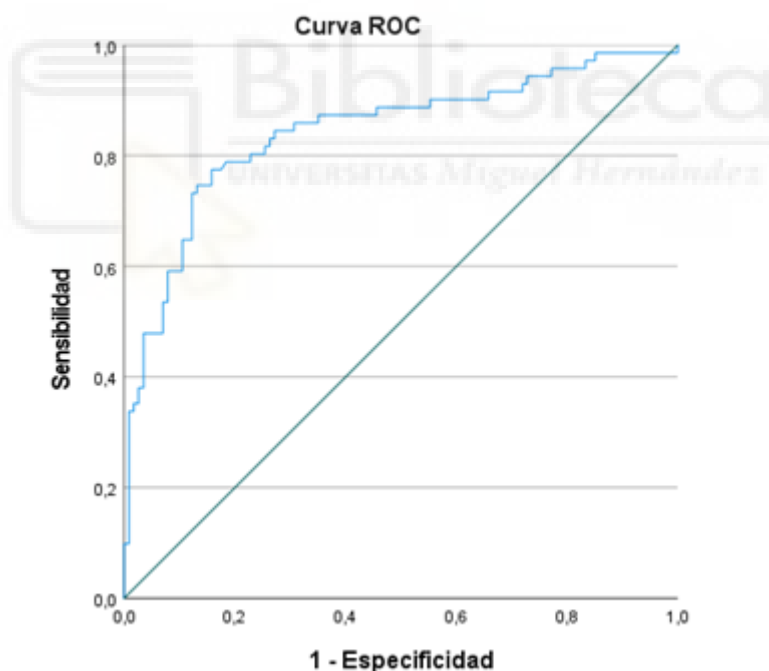
En la tabla 6 se observa el análisis multivariante tomando como variable dependiente fragilidad y no fragilidad. El modelo obtenido es muy significativo ($p < 0,001$) y entran 5 variables: sexo, edad, mortalidad, UCI y demencia. De las que fueron significativas tres: mortalidad ($p = 0,015$ OR = 3,46), edad ($p < 0,001$ OR= 1,071), UCI ($P = 0,020$ OR =0,133) y demencia ($p < 0,001$ OR15,022).

Tabla 6. Análisis multivariante de fragilidad.

Variable	Sig.	OR	Límite inf.	Límite sup.
Edad (años/frágil)	0,001	1,056	1,022	1,092
Uci (si/frágil)	0,009	0,068	0,009	0,512
Mortalidad (Si/frágil)	0,040	2,929	1,051	8,163
Demencia (Sí/frágil)	< 0,001	15,022	3,789	59,566
Sexo (Mujer/frágil)	0,671	1,171	,566	2,421

En la Figura 6 se presenta la Curva ROC con un área bajo la curva de 0,844 (p= 0,000, IC 95% 0,781 – 0,907).

Figura 6. Curva ROC análisis multivariante de fragilidad.



FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD.

Análisis multivariante de mortalidad. Fragilidad, síntomas y complicaciones al ingreso.

En la tabla 7 se observa el análisis multivariante tomando como variable dependiente mortalidad y no mortalidad y como variable independiente la presencia o no de

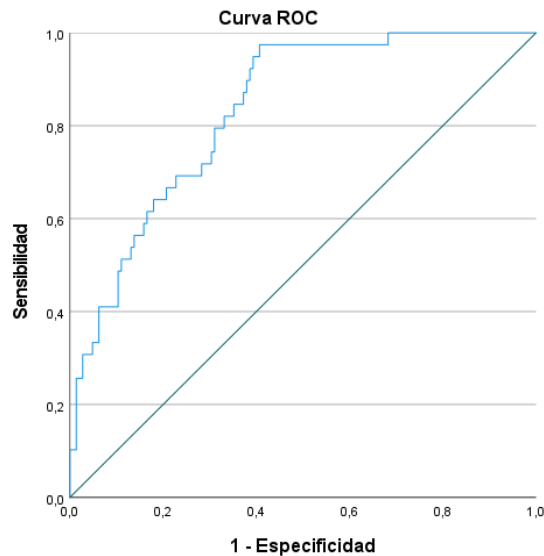
fragilidad, síntomas y complicaciones al ingreso. El modelo obtenido es muy significativo ($p < 0,001$) y entran 8 variables: sexo, edad, fragilidad, disnea, roncus, confusión, neumonía y UCI. De las que fueron significativas tres: fragilidad ($p = 0,035$ OR = 3,025), edad ($p = 0,017$ OR = 1,061), UCI ($P < 0,01$ OR = 19,44).

Tabla 7. Análisis multivalente de mortalidad. Fragilidad, síntomas y complicaciones al ingreso

Variable	Sig.	OR
Sexo	0,802	0,896
Fragilidad	0,035	3,027
Edad	0,017	1,061
Disnea	0,167	1,872
Roncus	0,200	2,031
Confusión	0,371	1,760
Neumonía	0,289	2,053
Uci	< 0,001	19,442

La capacidad discriminativa de este modelo obtenido a través de curva ROC que se observa en figura 7 su área bajo la curva fue de 0,833 ($P < 0,001$ IC 95% 0,770 – 0,896).

Figura 7. Curva ROC análisis multivariante de mortalidad. Fragilidad, síntomas y complicaciones al ingreso



Análisis multivariante de mortalidad, fragilidad y complicaciones durante el seguimiento

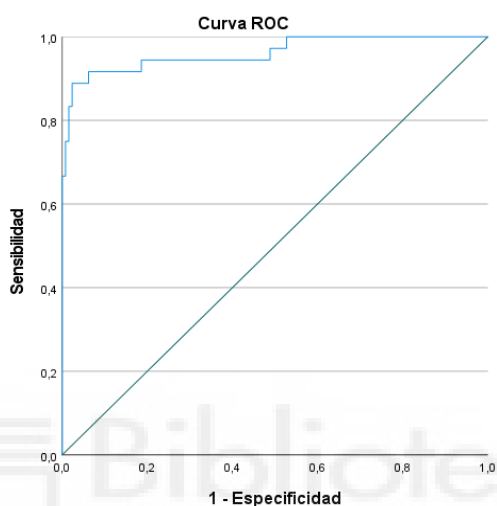
En el análisis multivariante se han utilizado como variable dependiente mortalidad y no mortalidad y como variables independientes la fragilidad y las complicaciones surgidas en el seguimiento. El modelo multivariante obtenido fue muy significativo ($P < 0,01$) entraron 9 variables de las que fueron significativas: fragilidad ($p = 0,024$ OR 9,363) y síndrome distrés respiratorio agudo cuando se compara categoría leve con no tener síndrome distrés respiratorio agudo ($p = 0,021$ OR 10,328) y cuando se incorpora la categoría severa ($p < 0,01$ OR 413,316).

Tabla 8 Análisis multivariante de mortalidad, fragilidad y complicaciones durante el seguimiento

Variable	Sig.	OR
Sexo	0,218	0,336
Neumonía	0,407	0,372
SDRA (0)	< 0,001	
SDRA (1)	0,021	10,328
SDRA (2)	0,998	179419147765,775
SDRA (3)	< 0,001	413,316
Insuficiencia cardíaca	0,323	0,332
Insuficiencia Renal	0,670	1,503
Uci	0,622	1,817
Procalcitonina	0,755	1,165
Spo2	0,259	0,906
Fragilidad (1)	0,024	9,363

En la figura 5 se observa la curva ROC. Su área bajo la curva fue 0,962 $p < 0,01$ y su límite de confianza oscila de 0,922 a 1 por lo que este modelo presenta una capacidad discriminativa del 96%

Figura 8 Curva ROC análisis multivariante de mortalidad, fragilidad y complicaciones durante el seguimiento.



8. DISCUSIÓN

En nuestro estudio un 38,4% son pacientes con fragilidad y muestran una mortalidad de 29,6% y un 61,6% son no frágiles, y muestran una mortalidad del 15,8%. Por lo tanto, la mortalidad en frágiles casi duplica a la de no frágiles.

Por otro lado, según las categorías del Clinical Frailty Scale, al extraer del grupo de no frágiles los que obtienen puntuación 4, clasificados como vulnerables o prefrágiles que son un 9% se obtiene una mortalidad parecida a la de la población con fragilidad. Se necesitan más estudios para corroborar el resultado encontrado.

Al comparar los resultados de nuestro estudio con los de otros estudios, nosotros hemos obtenido una mortalidad del 29,6% para los adultos frágiles cuyas cifras son similares a las de otros estudios donde la mayoría han demostrado una asociación positiva entre la

mortalidad relacionada con COVID-19 y la fragilidad(8) En el año 2020 se publicó un estudio europeo (12) donde se incluyeron 1.564 pacientes aplicando la Frailty Scale, el cual encontró una alta proporción de mortalidad, casi del 30% en los pacientes frágiles. Similares resultados se obtuvieron en una revisión sistemática y metaanálisis (2) realizado que incluyó a 924 520 pacientes de un total de 22 estudios, con el objetivo de evaluar el impacto agregado de la fragilidad en los resultados clínicos entre los adultos mayores con COVID-19. Se encontró que el porcentaje de mortalidad entre los adultos mayores frágiles con COVID-19 fue del 44 %.

Nuestros resultados de mortalidad en pacientes con fragilidad coinciden por tanto con la mortalidad obtenida en el estudio europeo (12) y es ligeramente inferior a la mortalidad obtenida en el metaanálisis y ello sea debido a que la muestra de este último se hizo sobre población muy añosa, donde nuestros resultados han indicado que a mayor envejecimiento mayor mortalidad, concretamente en nuestro estudio por cada año aumenta en un 6,1% la mortalidad.

En nuestro estudio, en cuanto a la asociación de la fragilidad con mortalidad, cuando la variable dependiente es la fragilidad, los pacientes frágiles presentan una mortalidad casi tres veces mayor, la edad afecta aumentando el riesgo de fragilidad en un 5,6% (OR 1,056) por cada año que pasa, en cuanto al ingreso en UCI, ser frágil reduce en un 7% las probabilidades de ingreso (OR 0,068) y en cuanto a la demencia los frágiles presentan 15 veces más (OR 15,022).

Respecto a UCI la disminución del ingreso viene justificada por los criterios de ingreso existentes en un momento de abrumador desequilibrio entre necesidades y recursos (17), donde la existencia de 2 o más de estos criterios, como las pluripatologías, un mal estado basal o deterioro cognitivo (frecuentes en pacientes frágiles) eran causas excluyentes de

ingreso. Se adjuntan como anexo. Por otro lado, cuando la variable dependiente es mortalidad nos indica que el ingreso en UCI incrementa la mortalidad debido a las condiciones de gravedad que supone la entrada al mismo en un paciente frágil que tiene implícita una condición fisiopatológica de mayor vulnerabilidad a los factores de estrés por su disminución de las reservas fisiológicas y disfunción sistemas fisiológicos homeostáticos.

En cuanto a la asociación de demencia con incremento de fragilidad se explica por la mayor complejidad de estos pacientes que presentan en mayor medida estados de malnutrición, aumento de riesgo de aspiración, falta movilidad y riesgo de caídas o mayor riesgo de infección de tracto urinario o bucodentales.

Por otro lado, investigamos los factores que se pueden asociar con la mortalidad, a través de dos análisis multivariantes. Un primero modelo considerando como variable dependiente la mortalidad y como independientes, presencia o no de fragilidad y variables de situación clínica al ingreso del paciente. Muestra que los pacientes frágiles mueren 3 veces más que los no frágiles (OR=3,027), por cada año que pasa la mortalidad aumenta un 6,1 % (OR=1,061), y los pacientes ingresados en la UCI mueren 19,44 veces más (OR=19,44).

Un segundo modelo considerado en el análisis multivariante como variable dependiente la mortalidad y como variables independientes, presencia o no de fragilidad y complicaciones durante el seguimiento del paciente. Resultó que los pacientes con fragilidad presentan una mortalidad más de 9 veces superior (OR 9,363), los pacientes que desarrollan SDRA leve mueren 10 veces más (OR 10,328) y los que desarrollan SDRA severo, 413 veces más (OR 413,316). Esta asociación con el SDRA se debe a la gravedad clínica que supone esta complicación que puede por si misma presentar una mortalidad de hasta 63% según diversos estudios (18).

Los modelos multivariantes obtenidos presentaron una capacidad discriminativa con una exactitud moderada-alta tanto cuando la variable dependiente es fragilidad como cuando la variable dependiente es mortalidad.

En nuestro estudio obtenemos una mortalidad mayor en pacientes frágiles que se corresponde con la hipótesis planteada que se sustenta en el hecho de que la fragilidad es un estado o condición que antecede a la discapacidad y que origina vulnerabilidad a estresores entre ellos el ingreso hospitalario de causa infecciosa.

SESGOS Y LIMITACIONES

Fortalezas: la principal fortaleza es la idea clínica, es decir, cuantificar la mortalidad en pacientes que cumplan criterios de fragilidad ingresados por COVID19 en el Hospital General Universitario de Elda y conocer qué factores asocia. Nos servirá para priorizar e implementar intervenciones en este tipo de pacientes que disminuyan la mortalidad.

Limitaciones: la primera limitación es el diseño del estudio, ya que al ser descriptivo longitudinal no podemos establecer relación causa-efecto. Con respecto al error aleatorio, se minimiza al calcular la precisión de la estimación. Con respecto al sesgo de medición, se asume Infra registro de datos al ser la fuente de información del estudio las Historias Clínicas. En lo que respecta al sesgo de selección, los pacientes se seleccionan a través de un registro de Medicina Interna. El tipo de muestreo ha sido consecutivo sobre el registro de pacientes. Con respecto al sesgo de confusión, se minimiza con el análisis multivariante.

9.CONCLUSIONES

Respecto al objetivo principal concluimos que alrededor de 3 de cada 10 pacientes ingresados con diagnóstico de fragilidad y Covid-19 fallecen en el hospital Universitario de Elda. Siendo la mortalidad mayor en estos pacientes con respecto a los pacientes que no presentaban fragilidad en el ingreso hospitalario.

En cuanto al primer objetivo secundario, la situación de fragilidad en pacientes ingresados por COVID se asoció a mortalidad, mayor edad, menor ingreso en UCI y a demencia. El modelo multivariante obtenido presento una exactitud moderada- alta.

En cuanto al segundo objetivo secundario, la mortalidad cuando se valora la presencia o no de fragilidad, síntomas y complicaciones al ingreso se asoció a la situación de fragilidad, mayor edad e ingreso en UCI. El modelo multivariante obtenido presento una exactitud moderada- alta.

En el objetivo secundario la mortalidad cuando se valora la presencia o no de fragilidad y las complicaciones durante el seguimiento la mortalidad se asoció a fragilidad y síndrome de distrés respiratorio agudo. El modelo multivariante obtenido presento una exactitud muy alta.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Del Carpio-Orantes L. La evolución del tratamiento farmacológico contra COVID-19. *Med Int Méx.* 2021; 37 (5): 842-845.
2. Ita Daryanti S, Shailesh A, Ice Septriani S, Ira Suarilah, Irwan S, Chia-Ju L, Frailty as a mortality predictor in older adults with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of cohort studies, *Geriatric Nursing*, Volume 42, Issue 5, 2021, Pages 983-992, ISSN 0197-4572, <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2021.06.003>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0197457221002202>)
3. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=Cj0KCQiAosmPBhCPARIsAH0en-MGeS2mEyVLu-abJk3mHajUGvegp94X3OvglS-dfn0K2tzrmXU2aEaArOKEALw_wcB
4. MINISTERIO DE SANIDAD. <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm>
5. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;324:782-93.
6. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MMG, Spijker R, Hoo% L, Emperador D, Domen J, Horn SRA, Van den Bruel A. Signs and Symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 2. Art.No.: CD013665. DOI: 10.1002/14651858.CD013665.pub2.





7. Oliveira FMRL, Barbosa KTF, Rodrigues MMP, Fernandes MGM. Frailty syndrome in the elderly: conceptual analysis according to Walker and Avant. *Rev Bras Enferm.* 2020;73(Suppl 3):e20190601. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0601r/>.
8. Ramos-Rincon JM, Moreno-Perez O, Pinargote-Celorio H, Leon-Ramirez JM, Andres M, Reus S, Herrera-García C, Martí-Pastor A, Boix V, Gil J, Sanchez-Martinez R, Merino E; COVID-19 ALC Research Group. Clinical Frailty Score vs Hospital Frailty Risk Score for predicting mortality and other adverse outcome in hospitalised patients with COVID-19: Spanish case series. *Int J Clin Pract.* 2021 Oct;75(10):e14599. doi: 10.1111/ijcp.14599. Epub 2021 Jul 16. PMID: 34227196; PMCID: PMC8420333.
9. P. Díez-Villanueva, A. Arizá-Solé María, T. Vidán, C. Bonanad, V. Ruiz Ros, M. Sanmartín Fernández et al. Recomendaciones de la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología para la valoración de la fragilidad en el anciano con cardiopatía. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72(1):63–71. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.06.015>
10. Cosco TD, Best J, Davis D, Bryden D, Arkill S, van Oppen J, Riadi I, Wagner KR, Conroy S. ¿Cuál es la relación entre las puntuaciones de fragilidad validadas y la mortalidad para adultos con COVID-19 en atención hospitalaria aguda? Una revisión sistemática. *Envejecimiento por edad.* 5 de mayo de 2021; 50 (3): 608-616. doi: 10.1093 / envejecimiento / afab008. PMID: 33951151; PMCID: PMC7929406.
11. Irene Fernández, Trinidad Sentandreu-Mañó, Jose M. Tomas. Impacto del estatus de fragilidad sobre la salud y calidad de vida en personas mayores españolas. Volume 52, Issue 10,2020, Pages 731-737, ISSN 0212-6567. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2019.11.006>.
12. Hewitt J, Carter B, Vilches -Moraga A, Quinn J, 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*. Agosto 2020; Vol 5 (8):444-451.
Doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30146-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30146-8)
13. Rockwood et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005; 173: 489-495.
 14. SINC. La ciencia es noticia. <https://www.agenciasinc.es/Noticias/La-OMS-recomienda-dos-nuevos-medicamentos-para-tratar-la-covid-19>.
 15. Kenneth McIntosh, MD. COVID-19: Clinical features. https://www-uptodate-com.publicaciones.umh.es/contents/covid-19-clinical-features?search=mortalidad%20en%20Covid%2019&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
 16. Tornero Molina F, Portilla Franco ME, Tornero Romero FJ, Herrero Calvo J. Nefrología al día. Fragilidad y Sarcopenia en la Enfermedad Renal Crónica. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/356>
 17. Bombon-Alban P., Duque-Penailillo, L., Nuñez-Herrera A. T.Consideraciones éticas sobre COVID-19 y pacientes frágiles con demencia. *Rev Ecuat Neurol* [online]. 2021, vol.30, n.2, pp.13-15. ISSN 2631-2581. <https://doi.org/10.46997/revecuatneurol30200013>.
 18. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*. 2016;315(8): 788-800.

Anexo I

Clinical Frailty Scale (CFS) (12)

Clinical Frailty Scale

	1 Very Fit – People who are robust, active, energetic and motivated. These people commonly exercise regularly. They are among the fittest for their age.		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).
	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.		8 Very Severely Frail – Completely dependent, approaching the end of life. Typically, they could not recover even from a minor illness.
	3 Managing Well – People whose medical problems are well controlled, but are not regularly active beyond routine walking.		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.
	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.		
	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.		
	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.		

Scoring frailty in people with dementia

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.

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.

In **severe dementia**, they cannot do personal care without help.

Anexo II

VARIABLES A ESTUDIO. Hoja de recogida de datos.

- Grado de fragilidad --> Clinical frailty scale: en muy buena forma (1)/en forma(2)/en buen estado(3)/vulnerable(4)/levemente frágil(5)/moderadamente frágil(6)/con fragilidad grave(7)/con fragilidad muy grave(8)/enfermo terminal(9).
- Fragilidad (> o igual a 4 puntos CFS): No 0/Si 1

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

- 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
 - Cardiopatía isquémica: No 0 / Si 1
 - Insuficiencia cardiaca: No 0 / Si 1
 - EPOC: No 0 / Si 1
 - Accidente isquémico transitorio o ictus isquémico : No 0 /Si 1

- Demencia: 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 : No 0/ Si 1
- Índice de Charlson.

- Síntomas al ingreso:
 - Tos: No 0 / Si, seca 1/ Si, con expectoración 2
 - Artromialgias: No 0 / Si 1
 - Astenia: No 0 / Si 1
 - Cefalea: No 0 / Si 1
 - Fiebre : No 0 // Fiebre (38°c o más) 2
 - Disnea: No 0 / Si 1
 - Diarrea: 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):
 - Auscultación pulmonar: crepitantes No 0- Si 1/Roncus No 0 / Si 1

- Pulsioximetría y gasometría arterial basal al ingreso:
 - pO2 (mmHg):

- Análisis sanguíneo al ingreso:
 - PCR (mg/L):
 - Glucemia basal (mg/dl):
 - Procalcitonina (ng/ml):
 - Recuento de leucocitos ($\times 10^6/L$):
 - Dímero (ng/ml):

- Radiografía de tórax al ingreso:
 - Condensación: 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 cardiaca: No 0/ Si 1
 - Insuficiencia renal aguda: No 0 / Si 1
 - Sepsis: No 0/ Si 1
 - Otras complicaciones: No 0/ Si 1

- Necesidad de ingreso en UCI:
 - Ingreso en UCI: No 0/ Si 1

- Mortalidad:
 - Motivo alta: mejoría 0 /exitus 1

Anexo III

CRITERIOS DE INCLUSIÓN EN UCI HOSPITAL UNIVERSITARIO DE ELDA.

