

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, INCIDENCIA DE
FENÓMENOS EMBÓLICOS Y FACTORES DE RIESGO
DE MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA EN UNA COHORTE
DE PACIENTES OCTOGENARIOS INGRESADOS EN
UNA UNIDAD DE AGUDOS DE GERIATRÍA POR COVID-19
EN LA PRIMERA OLA PANDÉMICA.
ESTUDIO: OCTACOID-19”**

Autora

Isabel Lozano Montoya

Directores

Dra. Maribel Quezada Feijoó | Dr. Francisco Javier Gómez Pavón

.....

A mi madre, Pilar y a mi hermana, Lucía.

A mi padre, Joaquín, y a mis abuelos José Ramón y Dolores, in memoriam.

A todos los pacientes que, como mi abuela Dolores,
han fallecido por COVID-19. Y a sus familias.

.....

.....

“Todo hombre puede ser, si se lo propone, escultor de su propio cerebro”

Santiago Ramón y Cajal

“El resultado de tu doctorado no es tu tesis, eres tú”

Óscar Arias

.....

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría comenzar mi tesis doctoral dando las gracias y reconociendo el trabajo de todos los que me han ayudado en este camino, un punto de inflexión en mi carrera profesional.

Quiero dar las gracias, en primer lugar, a mis directores de tesis Maribel y Javier.

Muchas gracias, Maribel, por estos años de trabajo compartido, de pulir manuscritos hasta altas horas. Gracias por enseñarme el valor del trabajo riguroso y honesto. Por tener ganas en medio del caos pandémico de seguir aprendiendo, haciendo clínica e investigación en los pacientes mayores. Te importa la gente, y eso se nota.

Gracias Javier, por tu motivación constante. De ti he aprendido en esta ola dura de la pandemia el valor del trabajo incansable, la crítica constructiva, las ganas de avanzar y a no dejar a ningún paciente atrás. La importancia del trabajo en equipo, y siempre con una sonrisa.

Agradezco también a la Dra. Saleta Goñi su inestimable trabajo en la infografía de esta tesis. Gracias, Saleta, porque siempre sumas. Y Gracias Juan José de la Cruz Troca por la estadística.

No puedo dejar de darle las gracias también a todo el equipo de la Universidad Alfonso X el Sabio (UAX) por su ayuda a lo largo de estos tres años mediante formación, seguimiento y becas gracias a las cuales esta tesis se ha llevado a cabo. Gracias Cristina Peña por tu apoyo.

Este trabajo no hubiera sido posible sin la familia Cruz Roja de la que tengo suerte de formar parte. Gracias a todos mis compañeros geriatras, a los residentes de geriatría, a las enfermeras, trabajadoras sociales y terapeutas ocupacionales sin los cuales, nuestra especialidad entendida como una atención global al paciente mayor, no tendría sentido.

Gracias a mis compañeras de doctorado Blanca y Pamela, por la ayuda, el trabajo compartido y la motivación a lo largo de estos años. Gracias Javi J porque desde hace mucho tiempo siempre remas a favor y me sacas una sonrisa. Gracias Elena C por las comidas compartidas, el teatro, las confidencias y todo lo demás.

Quiero dar las gracias a los especialistas de mi hospital que trabajaron codo con codo esos meses con nosotros, aprendiendo una enfermedad nueva y dando lo mejor de sí mismos. Gracias cirujanos, traumatólogos (¡sí, traumatólogos!), oftalmólogos, etc.

Gracias a mis compañeras del Servicio de Farmacia de HUCR que siempre están al otro lado del 540 aportando atención farmacéutica de un inestimable valor. Y gracias, compañeros del Servicio de Preventiva, no hay palabras para describir vuestro trabajo. Gracias Claudia, por hacer que los números de esta tesis cuadren.

Especialmente importante es daros las gracias, a vosotros, a todos nuestros pacientes y a sus familiares. Gracias por vuestra confianza y vuestro cariño que nos mueven a ser mejores médicos.

También quiero dar las gracias a mi familia. A mi madre, Pilar, ejemplo de mujer, médico y docente y a mi hermana y amiga, Lucía. Gracias porque siempre estáis ahí, y por TODO. Gracias a mis Montoya: José, Deme, Charo, M. José, José Ramón, Javi, Pepe y Paloma. Y gracias a los que ya no están, pero estarán siempre en nuestros corazones. A mi padre, Joaquín, que hubiera sido feliz viendo la culminación de mi tesis doctoral. Ojalá hubiéramos tenido más tiempo. A mis abuelos José Ramón y Dolores. A Mari, Teresa, bisabuela Dolores y abuela Felisa y abuelo Joaquín, todos ellos la semilla de mi vocación por la geriatría.

Finalmente, pero no menos importante, quiero dar las gracias también a mi familia elegida: Elena, Neni, Esther, Isabela, Carlos A, Raúl, Gema, Marta, María Oviedo. Gracias Rocío R y a todos mis compañeros de este camino, que es la vida, por poner luz donde no la hay.

RESUMEN

TÍTULO: Características clínicas, incidencias de fenómenos embólicos y factores de riesgo de mortalidad intrahospitalaria de una cohorte de pacientes octogenarios ingresados en una Unidad de Agudos de Geriátrica por COVID-19 en la primera ola pandémica. Estudio: OCTACOV-19.

OBJETIVO: Determinar las características clínicas, la incidencia de fenómenos embólicos y los factores predictores de mortalidad intrahospitalaria en los pacientes de más edad ingresados por COVID-19 en la primera ola pandémica.

DISEÑO: Unicéntrico ambispectivo observacional.

LOCALIZACIÓN: Hospital Universitario Central de la Cruz Roja "San José y Santa Adela".

POBLACIÓN A ESTUDIO: Pacientes ≥ 75 años ingresados en la Unidad Geriátrica de Agudos por COVID-19 del 20 de marzo al 31 de mayo de 2020.

VARIABLES ESTUDIADAS: Se recogieron los siguientes datos de la historia electrónica al ingreso: datos demográficos, síndromes geriátricos (delirium, caídas, polifarmacia, situación funcional y cognitiva), comorbilidades, tratamientos al ingreso, características clínicas, analíticas, radiológicas y complicaciones clínicas durante el ingreso (respiratorias, infecciosas, cardiovasculares, embólicas) así como tratamientos durante la hospitalización. La incidencia de EP fue estimada como la proporción de nuevos casos en toda la muestra. El Índice de Youden se utilizó para establecer el punto de corte del D-dímero. Se realizó análisis univariante y multivariante mediante regresión de Cox para evaluar los factores asociados a la mortalidad intrahospitalaria y al riesgo de EP.

RESULTADOS: Se incluyeron 300 pacientes de forma consecutiva: 62,7% mujeres, de edad media $86,3 \pm 6,6$ años. El Índice de Barthel fue < 60 en 127 pacientes (42,8%) y 126 (42,0%) presentaron un Índice de Charlson ≥ 3 . La mayoría de los pacientes (216; 72,7%) fueron frágiles (Clinical Frailty Scale ≥ 5) y 134 pacientes (45,1%) presentaron demencia en algún estadio. La tasa global de mortalidad intrahospitalaria fue del 37%. Los factores que se asociaron con un incremento de la mortalidad intrahospitalaria en el análisis multivariante fueron: escala CURB-65=3-5 (HR 7,99, IC 95% 3,55-19,96, $p=0,001$), demencia (HR 3,01, IC 95% 1,37-6,705, $p=0,017$) y delirium incidente (HR 1,72, IC 95% 1,10-2,70, $p=0,017$). Factores protectores fueron el uso durante la hospitalización de IECAs (HR 0,42, IC 95% 0,25-0,72, $p=0,002$) y la prescripción de hidroxocloroquina (HR 0,37 IC 95% 0,22-0,62, $p<0,001$). La incidencia de EP fue del 5,6%. Valores del D-dímero por encima de 2,59 mg/L demostraron una sensibilidad de 82,4% y una especificidad del 73,8% para discriminar EP. En el análisis multivariante los factores asociados a EP fueron los antecedentes oncológicos y los niveles del D-dímero.

CONCLUSIÓN: la escala CURB-65=3-5 y la valoración de los síndromes geriátricos pueden ser herramientas útiles para establecer el pronóstico de los pacientes mayores ingresados por COVID-19. La incidencia de EP fue del 5,6%. Los factores asociados a EP fueron los antecedentes oncológicos y los niveles plasmáticos del D-dímero.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, mortalidad, embolia pulmonar.

TITLE: Clinical characteristics, incidence of embolic disease and risk factors associated with in-hospital mortality in a cohort of oldest old patients admitted to an Acute Geriatric Unit with COVID-19 in the first pandemic wave. Study: OCTACOVID-19.

OBJETIVES: To determine the clinical characteristics, incidence of embolic disease and predictors of in-hospital mortality in oldest old patients admitted to hospital with COVID-19 in the first pandemic wave.

DESIGN: Single-centre ambispective observational.

SETTING: Hospital Universitario Central de la Cruz Roja "San José y Santa Adela".

STUDY POPULATION: Patients ≥ 75 years admitted to the Geriatric Acute Unit with COVID-19 from 20 March to 31 May 2020.

MEASUREMENTS: The following data were collected from the electronic medical records on admission: demographic data, geriatric syndromes (delirium, falls, polypharmacy, functional and cognitive status), comorbidities, treatment at hospital admission, clinical, analytical and radiological characteristics, clinical complications (respiratory, infectious, cardiovascular and embolic disease) and treatment during admission. Univariate and multivariate analysis was performed using Cox regression to assess in-hospital mortality. The incidence rate of PE was estimated as the proportion of new cases within the whole sample. Youden's index was used to assess the cutoff point of D-dimer. To select factors associated with the risk of PE, time-to-event analyses were performed using cause-specific hazard models.

RESULTS: Three hundred patients were consecutively included (62.7% females, mean age of 86.3 ± 6.6 years). Barthel Index (BI) was < 60 in 127 patients (42.8%) and 126 (42.0%) had Charlson Index $CI \geq 3$. Most patients (216; 72.7%) were frail (Clinical Frailty Scale ≥ 5) and 134 patients (45.1%) had dementia. The overall in-hospital mortality rate was 37%. The following factors were associated with higher in-hospital mortality in a multi-variant analysis: CURB-65 score = 3–5 (HR 7.99, 95% CI 3.55–19.96, $p < 0.001$), dementia (HR 3.01, 95% CI 1.37–6.705, $p = 0.017$) and incident delirium (HR 1.72, 1.10–2.70, $p = 0.017$). Protective factors were concurrent use of angiotensin-converting enzyme inhibitors (HR 0.42, 95% CI 0.25–0.72, $p = 0.002$) or prescription of hydroxychloroquine (HC 0.37 95% CI 0.22–0.62, $p < 0.001$) treatment during admission. The PE incidence was 5.6%. The cutoff value of a D-dimer level over 2.59 mg/L showed a sensitivity of 82.4% and specificity of 73.8% in discriminating a PE diagnosis. In the multivariate analysis, the factors associated with PE were previous oncological events and D-dimer levels.

CONCLUSION: The CURB-65 score and the recognition of geriatric syndromes may be useful tools to help clinicians establish the prognosis of oldest-old patients admitted to hospital with COVID-19. The PE incidence was 5.6% and major risk factors for PE were oncological antecedents and increased plasma D-dimer levels.

Key words: COVID-19; SARS-CoV-2, mortality, pulmonary embolism.

ABREVIATURAS

ABVD: Actividades básicas de la vida diaria

ACOD: Anticoagulantes Orales de acción Directa

Angio-TAC: Angiografía por Tomografía Computarizada de las Arterias Pulmonares

CDC: Centros para el control y la prevención de enfermedades

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica

CFS: Clinical Frailty Scale

DM: Diabetes Mellitus

Dosis profilácticas de anticoagulación: dosis indicada en ficha técnica para la prevención de ETV en pacientes médicos

Dosis intermedias de anticoagulación: el doble de la dosis estándar de anticoagulación para pacientes médicos

Dosis terapéuticas/anticoagulantes: la dosis autorizada de anticoagulación utilizada para tratar la ETEV confirmada

ECV: Enfermedad cerebrovascular crónica

EP: Embolia Pulmonar

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

ETEV: Enfermedad tromboembólica venosa

GDS: Global Deterioration Scale

HBPM: Heparinas de Bajo Peso Molecular

HTA: Hipertensión arterial

HUCR: Hospital Universitario Central de la Cruz Roja "San José y Santa Adela"

IB: Índice de Barthel modificado

IC: Insuficiencia cardiaca

ICC: Índice Comorbilidad de Charlson

NIH: National Institutes of Health

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds Ratio

PDIA: prueba diagnóstica de infección activa. Incluye pruebas basadas en la detección de antígenos y pruebas basadas en la detección de ARN viral (mediante una RT-PCR o una técnica molecular equivalente).

RR: Riesgo Relativo.

TVP: Trombosis venosa profunda

UGA: Unidad Geriátrica de Agudos

ÍNDICE

JUSTIFICACIÓN	1
1. INTRODUCCIÓN	
1.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS CORONAVIRU ANTECEDENTES HISTÓRICOS Y ORIGEN DE LA PANDEMIA	6
1.2 SITUACIÓN DE LA COVID-19 EN EL MUNDO Y EN ESPAÑA. PASADO Y PRESENTE	
1.2.1 Situación actual de la COVID-19.....	7
1.2.2 Situación por la COVID-19 en España hasta mayo 2020.....	8
1.3 CARACTERÍSTICAS DEL SARS-CoV-2	8
1.4 FISIOPATOLOGÍA GENERAL DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2	11
1.4.1 Fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2 en el paciente de más edad.....	13
1.5 CLÍNICA DE LA COVID-19	15
1.6 DATOS DE LABORATORIO	16
1.7 HALLAZGOS RADIOLÓGICOS	
1.7.1 Radiografía de tórax.....	17
1.7.2 Tomografía axial computarizada de tórax (TAC).....	17
1.8 CLASIFICACIÓN DE LA COVID-19	17
1.9 CURSO CLÍNICO Y COMPLICACIONES	18
1.10 MORTALIDAD	18
1.11 FACTORES PREDICTORES DE MORTALIDAD	
1.11.1 Edad.....	21
1.11.2 Sexo masculino.....	22
1.11.3 Comorbilidad.....	22
1.11.4 Parámetros analíticos.....	23
1.11.5 Variables radiológicas.....	24
1.11.6 Variables de gravedad.....	24
1.11.7 Síndromes geriátricos.....	24
1.12 DIAGNÓSTICO	25
1.13 TRATAMIENTO	26
1.13.1 Tratamientos antivirales.....	27
1.13.2 Tratamientos inmunomoduladores.....	30
1.13.3 Tratamiento anticoagulante.....	31
1.13.4 Tratamientos concomitantes.....	32
1.14 IMPACTO ECONÓMICO ASOCIADO A LA HOSPITALIZACIÓN POR COVID-19 EN ESPAÑA	32
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	
2.1 HIPÓTESIS	38
2.2 OBJETIVOS	
2.2.1 Objetivos principales.....	38
2.2.2 Objetivos secundarios.....	38

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	42
3.2 SELECCIÓN DE LOS PACIENTES	42
3.2.1 Criterios de inclusión y exclusión.....	43
3.3 LUGAR DE ESTUDIO	43
3.4 RECOGIDA DE DATOS	44
3.4.1 Variables recogidas al ingreso hospitalario	
3.4.1.1 Variables de identificación y demográficas.....	45
3.4.1.2 Variables geriátricas.....	45
3.4.1.3 Variables clínicas.....	47
3.4.1.4 Variables analíticas y biomarcadores.....	48
3.4.1.5 Variables radiológicas.....	49
3.4.1.6 Variables del tratamiento médico habitual.....	49
3.4.1.7 Variables de gravedad clínica al ingreso.....	49
3.4.2 Variables recogidas durante el ingreso	
3.4.2.1 Variables del tratamiento médico.....	50
3.4.2.2 Variables de complicaciones cardíacas.....	51
3.4.2.3 Variables de complicaciones no cardíacas.....	51
3.4.2.4 Variables de complicaciones tromboembólicas.....	51
3.4.3 Variables recogidas al alta hospitalaria y al mes del alta hospitalaria	52
3.5 ASPECTOS ÉTICOS	52
3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	53

4. RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES INCLUIDOS. PREVALENCIA DE LOS SÍNDROMES GERIÁTRICOS AL INGRESO HOSPITALARIO	57
4.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANALÍTICAS Y RADIOGRÁFICAS AL INGRESO	59
4.3 TRATAMIENTO AL INGRESO Y DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN	61
4.4 COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN	62
4.5 COMPLICACIONES NO CARDIACAS DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN	63
4.6 COMPARACIÓN EN LAS CARACTERÍSTICAS BASALES ENTRE PACIENTES DE RESIDENCIA Y DE LA COMUNIDAD	63
4.7 COMPARACIÓN ENTRE SUPERVIVIENTES Y NO SUPERVIVIENTES	65
4.7.1 Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a la mortalidad intrahospitalaria.....	66
4.8 COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS DURANTE EL INGRESO HOSPITALARIO: Cohorte OCTACOVID-TEP	68
4.8.1 Características basales, geriátricas, clínicas, analíticas, radiográficas y de tratamiento de la población a estudio.....	68
4.8.2 Incidencia de enfermedad tromboembólica intrahospitalaria.....	72
4.8.3 Diferencias en las características basales en los pacientes con EP y sin EP.....	72
4.8.4 Puntos de corte del D-Dímero.....	73

4.8.5 Factores de riesgo asociados a EP en pacientes con COVID-19.....	74
4.8.6 Riesgo de sangrado durante la hospitalización en pacientes anticoagulados por cualquier causa.....	75
4.8.7 Mortalidad intrahospitalaria en relación con la anticoagulación.....	75

4.9 Mortalidad y causa de reingreso a los 30 días del alta hospitalaria	76
--	----

5. DISCUSIÓN

DISCUSIÓN GLOBAL	81
5.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS BASALES Y PREVALENCIA DE LOS SÍNDROMES GERIÁTRICOS EN LA COHORTE OCTA-COVID-19	82
5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANALÍTICAS Y RADIOGRÁFICAS AL INGRESO	84
5.3 TRATAMIENTO AL INGRESO Y DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN	85
5.4 COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN	85
5.5 COMPLICACIONES NO CARDIACAS DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN	86
5.6 COMPARACIÓN EN LAS CARACTERÍSTICAS BASALES ENTRE PACIENTES DE RESIDENCIA Y DE LA COMUNIDAD	87
5.7 COMPARACIÓN ENTRE SUPERVIVIENTES Y NO SUPERVIVIENTES	87
5.8 COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS DURANTE EL INGRESO HOSPITALARIO: Cohorte OCTACOVID-TEP	97
5.8.1 Características basales, geriátricas, clínicas, analíticas, radiográficas y de tratamiento de la población a estudio.....	97
5.8.2 Incidencia de enfermedad tromboembólica intrahospitalaria.....	97
5.8.3 Diferencias en las características basales en los pacientes con EP y sin EP.....	98
5.8.4 Puntos de corte del DD.....	99
5.8.5 Factores de riesgo asociados a EP en pacientes con COVID-19.....	99
5.8.6 Riesgo de sangrado durante la hospitalización en pacientes anticoagulados por cualquier causa.....	101
5.8.7 Mortalidad intrahospitalaria en relación con la anticoagulación.....	102
5.9 MORTALIDAD Y CAUSA DE REINGRESO A LOS 30 DÍAS DEL ALTA HOSPITALARIA	102
LIMITACIONES Y FORTALEZAS	104

6. CONCLUSIONES	109
------------------------------	-----

7. BIBLIOGRAFÍA	112
------------------------------	-----

8. ANEXOS

8.1 Anexo I FRAGILIDAD: CLINICAL FRAILTY SCALE	124
8.2 Anexo II APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO	125
8.3 Anexo III DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	126
8.4 Anexo IV PROTOCOLO MANEJO COVID-19 HUCR PRIMERA OLA	132
8.5 Anexo V PUBLICACIONES	142
8.6 Anexo VI COMUNICACIONES A CONGRESOS	204
8.7 Anexo VII PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN	208

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Síntomas de la COVID-19.....	16
Tabla 2 Clasificación de la COVID-19.....	17
Tabla 3 Tasa de mortalidad por COVID-19 en diferentes series.....	19
Tabla 4 Defunciones observadas, estimadas y exceso de defunciones por todas las causas, para toda la población, por sexo y por grupos de edad.....	20
Tabla 5 Comorbilidades más frecuentes asociadas a fallecimiento por COVID-19 en 2020.....	23
Tabla 6 Parámetros analíticos asociados con mortalidad por COVID-19.....	23
Tabla 7 Instrumentos diagnósticos para al COVID-19.....	26
Tabla 8 Recomendaciones actuales de tratamiento de la COVID-19 actuales.....	33
Tabla 9 Dosis recomendadas de los tratamientos actuales.....	33
Tabla 10 Tratamiento de la COVID-19 en la primera ola de la pandemia.....	34
Tabla 11 Características basales de la población incluida y diferencias en la mortalidad intrahospitalaria.....	57
Tabla 12 Variables clínicas, analíticas y radiográficas al ingreso Diferencias en la mortalidad intrahospitalaria.....	59
Tabla 13 Tratamiento al ingreso y durante la hospitalización.....	61
Tabla 14 Complicaciones no cardíacas durante la hospitalización.....	63
Tabla 15 Diferencias entre procedentes de domicilio y residencias.....	64
Tabla 16 Análisis de factores asociados a mortalidad intrahospitalaria.....	68
Tabla 17 Características basales de los pacientes y diferencias en relación al Embolia Pulmonar.....	69
Tabla 18 Diferencias de las variables radiológicas y de tratamiento específico del COVID 19 entre los pacientes con y sin embolia pulmonar.....	71
Tabla 19 Análisis de la Embolia Pulmonar asociada a la COVID-19.....	74
Tabla 20 Causa de reingreso (30 días después del alta hospitalaria).....	76

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Coronavirus a lo largo de la historia.....	6
Figura 2. Casos acumulados globales de COVID-19 por 100000 habitantes.....	7
Figura 3 Distribución porcentual de casos y defunciones por grupo de edad. Casos de COVID-19 notificados a la RENAVE.....	8
Figura 4 Estructura típica del SARS-CoV-2.....	9
Figura 5 Infección por el virus SARS-CoV-2.....	9
Figura 6 Ciclo infeccioso del SARS-CoV-2.....	10
Figura 7 Filogenética del SARS-CoV-2.....	11
Figura 8 Fase inicial de infección por SARS-CoV-2.....	12
Figura 9 Fase tardía de infección por SARS-CoV-2.....	12
Figura 10 Cambios en el sistema inmunológico asociados a la edad.....	14
Figura 11 Respuesta a la infección por SARS-CoV-2 en pacientes jóvenes y en pacientes mayores.....	15
Figura 12 Mortalidad por todas las causas observada y esperada en España desde diciembre 2019 hasta 28 de mayo de 2020.....	20
Figura 13 Distribución porcentual de casos y defunciones por grupo de edad.....	22
Figura 14 Tratamiento de la COVID-19 según la fase de enfermedad.....	27
Figura 15 Evolución de los principales tratamientos para la COVID-19.....	27
Figura 16 Diseño del estudio con muestra a estudio y selección de los pacientes.....	43
Figura 17 Diagrama de flujo. Selección de pacientes y muestra del estudio.....	56
Figura 18 Diagnóstico de la Infección por SARS-CoV-2 en la primera ola pandémica.....	56
Figura 19 Tratamiento recibido durante la hospitalización.....	62
Figura 20 Complicaciones cardiovasculares durante el ingreso.....	62
Figura 21 Curva de supervivencia Kaplan-Meier: Delirium.....	66
Figura 22 Curva de supervivencia Kaplan-Meier: escala CURB- 65.....	67
Figura 23 Evolución del diagnóstico de la EP y la mortalidad.....	72
Figura 24 Curva ROC para los niveles de D-dímero como parámetro predictor de EP en la cohorte OCTACOVID-TEP.....	73
Figura 25 Mortalidad intrahospitalaria en relación con la anticoagulación.....	76

JUSTIFICACIÓN

A principios del 2020 se identificó al virus SARS-CoV-2 como responsable de una serie de casos de neumonía atípica que se iniciaron en la provincia de Wuhan, China. Posteriormente estos casos se extendieron a todo el planeta de forma que, en marzo 2020, la COVID-19, esto es, la enfermedad producida por el virus SARS-CoV-2, fue declarada pandemia por la Organización Mundial Salud (OMS). Actualmente se han detectado más de setecientos millones y medio de casos en todo el mundo y casi siete millones de muertes de forma global. España es uno de los países más afectados del mundo con cerca de 14 millones de casos y más de ciento veinte mil fallecimientos, sobre todo en la población de más edad. En la primera ola pandémica, la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) estableció que la mortalidad de los mayores de 70 años por COVID-19 fue del 87%¹.

Durante los meses siguientes a la declaración de la pandemia nuestro hospital junto con el resto de los hospitales de España y del mundo se convirtieron en centros dedicados exclusivamente al manejo de la COVID-19, desplazando al resto de patologías médicas y quirúrgicas. Nos enfrentábamos entonces a una patología nueva con un importante impacto en la morbimortalidad en los pacientes que tratamos, los pacientes de más edad. El desconcierto inicial fue absoluto.

La presentación clínica de las enfermedades en los pacientes mayores es, con frecuencia, atípica. Nos preguntamos si esto era así en la COVID-19, es decir si los pacientes no presentaban fiebre, tos ni disnea (síntomas de cribado hasta ese momento), lo que podía suponer un riesgo de infradiagnóstico de la enfermedad con el consiguiente retraso en la instauración de tratamiento.

El manejo de los pacientes con COVID-19 fue cambiante durante estos primeros meses de la pandemia a medida que se conocía a la eficacia o, más bien, la falta de ella, de los tratamientos iniciales (cuya evidencia se basaba sobre todo en estudios in vitro). Con los meses también fuimos dándonos cuenta de la prevalencia y la gravedad de las complicaciones, sobre todo tromboembólicas.

La razón de realizar esta tesis doctoral ha sido estudiar una patología, la COVID-19, hasta entonces desconocida, con efectos devastadores en la población mayor. El objetivo ha sido conocer la clínica, el manejo, la evolución, las complicaciones y la mortalidad que se asocian a ella en los pacientes más vulnerables: los pacientes mayores, pluripatológicos y frágiles que tratamos en un hospital de segundo nivel.

El objetivo de este trabajo también ha sido conocer qué factores se asocian a la mortalidad y si los síndromes geriátricos (demencia, delirium, fragilidad, etc.) y determinadas condiciones tales como la institucionalización pueden influir en eventos adversos en salud en relación con la COVID-19. Conocer estos factores es importante ya que permite la priorización de intervenciones tales como la instauración de medidas preventivas y el tratamiento precoz, además de incrementar el conocimiento sobre la biología de la enfermedad.

En mayo 2023 la OMS declaró el fin de la emergencia sanitaria global por la COVID-19, sin embargo, sigue siendo una enfermedad prioritaria para la salud pública internacional. Debemos preservar lo aprendido e integrarlo a medida que evoluciona la afectación por este virus, el SARS-CoV-2, que ha venido para quedarse.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS CORONAVIRUS. ANTECEDENTES HISTÓRICOS Y ORIGEN DE LA PANDEMIA

Los coronavirus pertenecen a la familia Coronaviridae (orden Nidovirales). Se trata de virus esféricos de ARN monocatenario de polaridad positiva que se dividen en cuatro géneros: alpha, beta, gamma, y delta coronavirus. El SARS-CoV-2 pertenece a los betacoronavirus y es el séptimo subtipo de coronavirus identificado que provoca infecciones en el ser humano¹.

En el siglo XX se identificaron cuatro subtipos de coronavirus: HCoV-229 E (alpha), HCoV-NL63 alpha, HCoV-OC43 (beta), HCoV-HKU1 (beta) responsables de infecciones respiratorias leves.

El siglo XXI se caracterizó por la aparición de dos coronavirus SARS-CoV y MERS-CoV responsables de brotes epidémicos de infecciones respiratorias graves en 2002 y 2012 respectivamente. El SARS-CoV (beta) se originó en China en 2002 y afectó a más de 8.000 personas de 32 países con un 10% de mortalidad. El MERS-CoV (beta) originó aproximadamente 2500 casos de 27 países de Oriente Medio y Arabia Saudí, con una mortalidad del 35%^{2,3}.

La infección por SARS-CoV-2 ha supuesto una elevada morbimortalidad en los pacientes mayores de 65 años en España y a lo largo de todo el mundo¹.

A comienzos de enero de 2020, se identificó el SARS-CoV-2 como el virus responsable de un número de casos de neumonía atípica diagnosticadas en diciembre de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei, China⁴. El 11 de marzo de 2020 la OMS declaró la situación de pandemia mundial por la COVID-19, enfermedad producida por el coronavirus-19 o el virus SARS-CoV-2³.

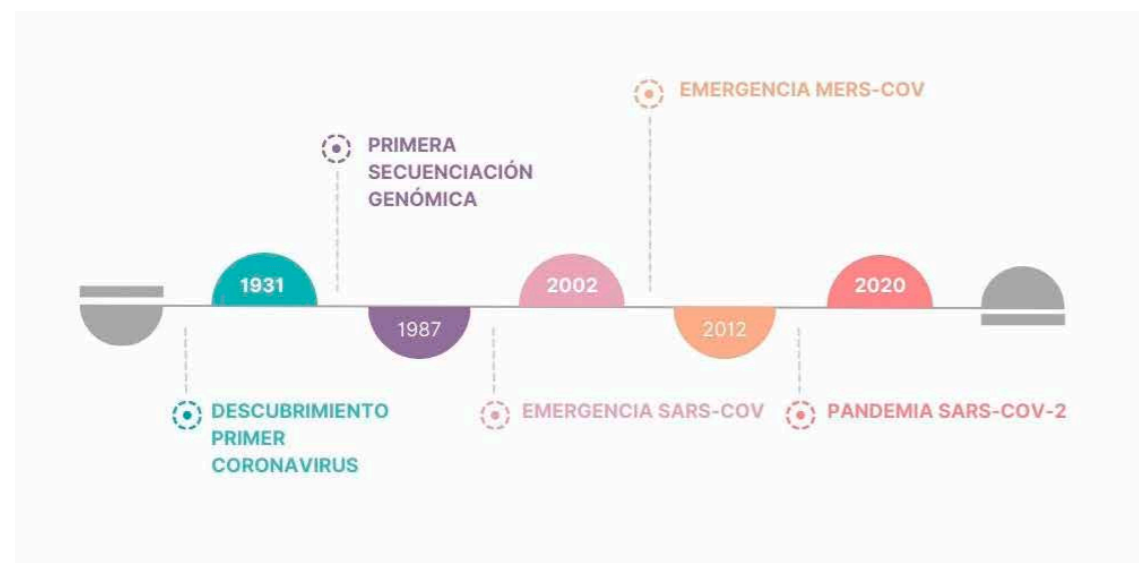


Figura 1. Coronavirus a lo largo de la historia

El reservorio natural de los coronavirus es el murciélago y de ahí se transmite a un hospedador intermedio, que suele ser un mamífero, para posteriormente transmitir la infección al ser humano. Se ha teorizado la posible implicación del pangolín como hospedador intermedio del SARS-CoV-2 a partir del cual la transmisión se sucedería de humano a humano³.

La transmisión de persona a persona del SARS-CoV-2 se produce bien por vía directa, por contacto, a través de aerosoles y durante procedimientos médicos tales como la aplicación de nebulizaciones. La tos, los estornudos, la inhalación de gotas, el contacto con las mucosas orales, nasales y oculares son los modos más comunes de contagio, sobre todo en personas a menos de dos metros de distancia. La diseminación del virus se produce en las vías respiratorias, la saliva, las heces y la orina, lo que da lugar a otras fuentes de propagación del virus menos frecuente⁵.

1.2 SITUACIÓN DE LA COVID-19 EN EL MUNDO Y EN ESPAÑA. PASADO Y PRESENTE

1.2.1 Situación actual de la COVID-19

Hasta julio 2023 se han contabilizado 767.972.197 casos en todo el mundo con 6.950.642 millones de muertes siendo la mayor emergencia sanitaria global tras la pandemia de gripe de 1918.

España es uno de los países del mundo con más casos notificados por la COVID-19. Hasta julio 2023 se han notificado 13.980.340 casos confirmados, lo que supone 28767,1 casos por 100.000 habitantes. El número de muertes atribuidas a la infección por SARS-CoV-2 en nuestro país es de 121.852 en julio 2023⁶.

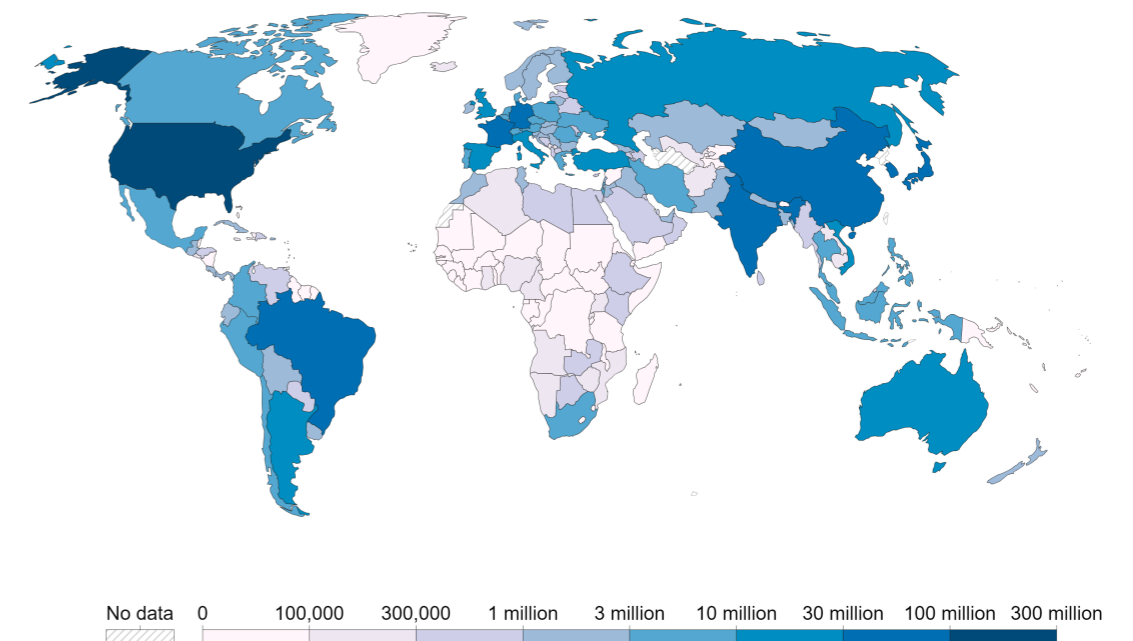


Figura 2. Casos acumulados globales de COVID-19 desde el inicio de la pandemia⁷

1.2.2 Situación por la COVID-19 en España hasta mayo 2020

Desde el inicio de la alerta por SARS-CoV-2 hasta el 29 de mayo de 2020 fueron confirmados 250.273 casos de COVID-19 (fecha de diagnóstico antes del 11 de mayo 2020), el 56,6% de ellos fueron en mujeres (mediana de edad 60 años). Los pacientes mayores de 80 años presentaron más riesgo de infección, hospitalización y muerte que cualquier otro grupo poblacional¹.

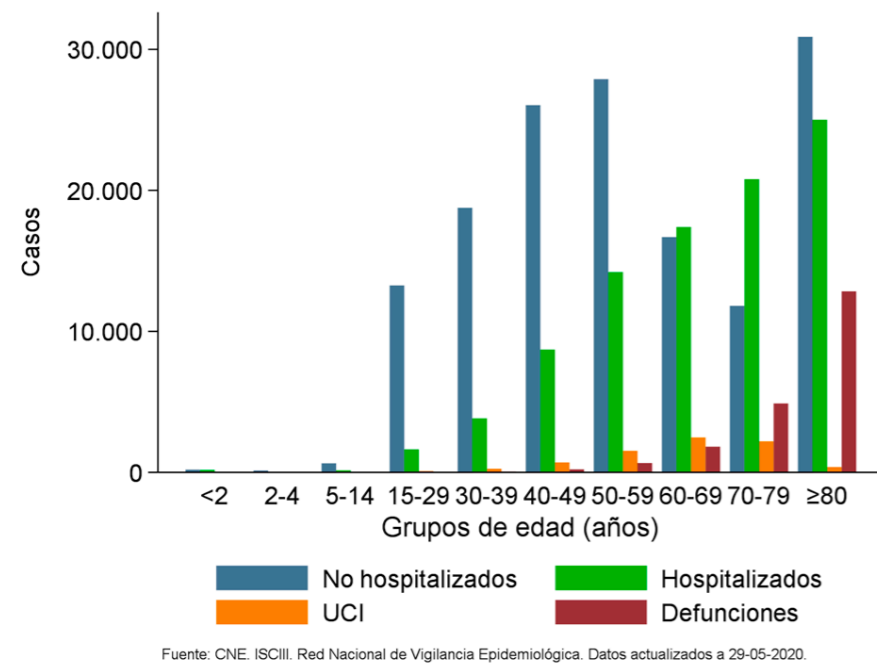


Figura 3. Distribución porcentual de casos y defunciones por grupo de edad. Casos de COVID-19 notificados a la RENAVE

Los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 fueron significativamente mayores que los que no presentan neumonía (67 vs 53 años, respectivamente). La edad, el sexo masculino y determinadas comorbilidades asociadas (enfermedad cardiovascular, respiratoria o diabetes) se asociaron significativamente al desarrollo de neumonía¹.

1.3 CARACTERÍSTICAS DEL SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 es un coronavirus esférico de 80-120nm de diámetro que contiene ARN monocatenario de polaridad positiva. El genoma del virus SARS-CoV-2 codifica cuatro proteínas estructurales: proteína S (spike protein), proteína E (envelope), proteína M (membrane) y la proteína N (nucleocapsid). Los genes ORF1a y ORF1b se encargan de sintetizar la proteasa y la RNA polimerasa RNA dependiente. El gen S sintetiza la espícula de la membrana⁸. La proteína N se localiza en el interior del virión asociada al RNA viral mientras que las proteínas E, M y S se sitúan en la envuelta viral.

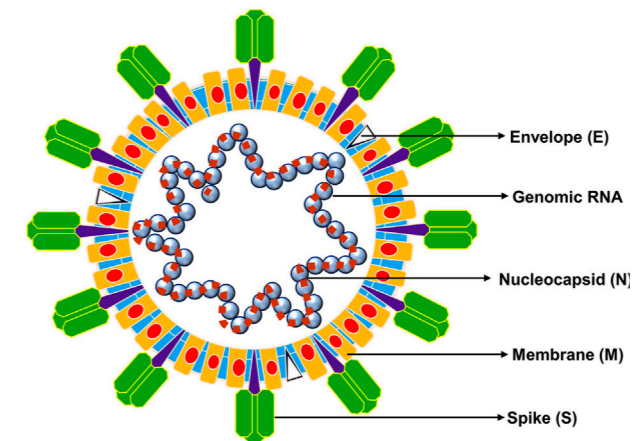


Figura 4. Estructura típica del SARS-CoV-2⁸

La proteína S determina el tropismo del virus mediante la unión al receptor celular, la fusión de la membranas viral y celular y la consiguiente inoculación del genoma viral en las células. A su vez está conformada por dos subunidades⁹. La subunidad S1 es la responsable de la unión con el receptor. La subunidad S2 se une a otro co-receptor para que se produzca la fusión de la membrana del virus con la membrana de la célula a infectar y su posterior entrada en el citosol^{8,9}.

Las partículas de coronavirus se unen a los receptores celulares (enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2) que, junto a factores del huésped (serin proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2) promueven la absorción y la fusión viral en la membrana celular o endosoma. La ACE2 está distribuida en los pulmones que es la vía de entrada de la infección el organismo, pero también está presente en el corazón y endotelio vascular, intestino, hígado, riñones y testículos. La TMPRSS2 se expresa en diferentes tejidos especialmente en pulmón, mucosa nasal e intestino delgado. La TMPRSS2, presente en la célula huésped, promueve la captación viral mediante la escisión de la ACE2 y con la activación de la proteína S del SARS-CoV-2, que media la entrada del coronavirus en las células huésped^{8,10}.

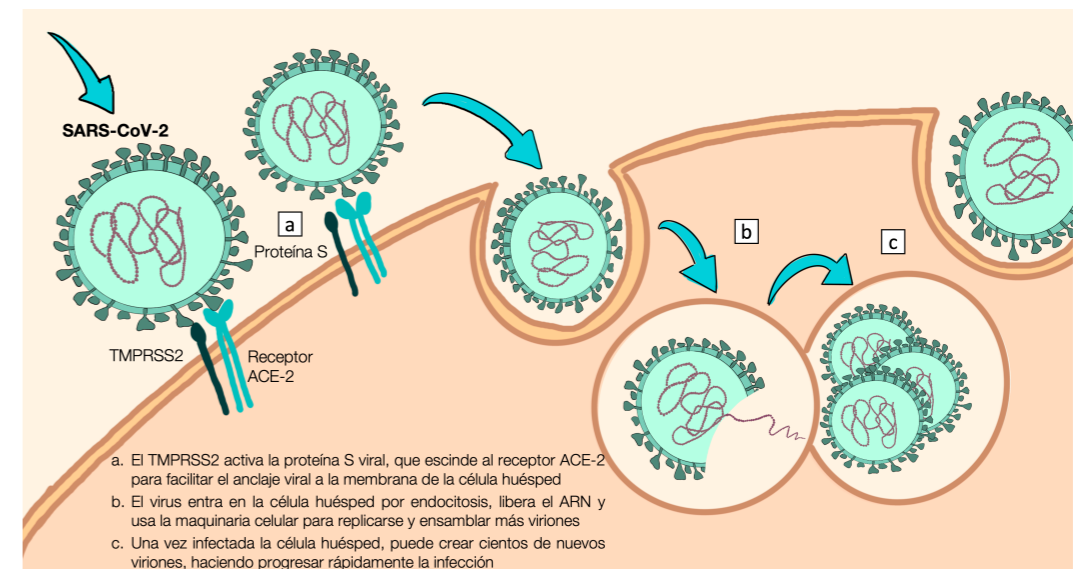


Figura 5. Infección por el virus SARS-CoV-2 (Modificado de Wiersinga et al.¹⁰ por Saleta Goñi)

En el citosol el RNA va a generar poliproteínas que serán seccionadas por la proteasa para producir posteriormente RNA genómico. Los demás componentes estructurales se sintetizarán a través del aparato de Golgi y el retículo endoplasmático produciendo vesículas dentro del citosol que posteriormente se liberarán de la célula infectada como se pone de manifiesto en la figura 6. El SARS-CoV-2 es un virus con alta infectividad ($R_0=3$) mientras que la gripe es ($R_0=1,3$)¹¹.

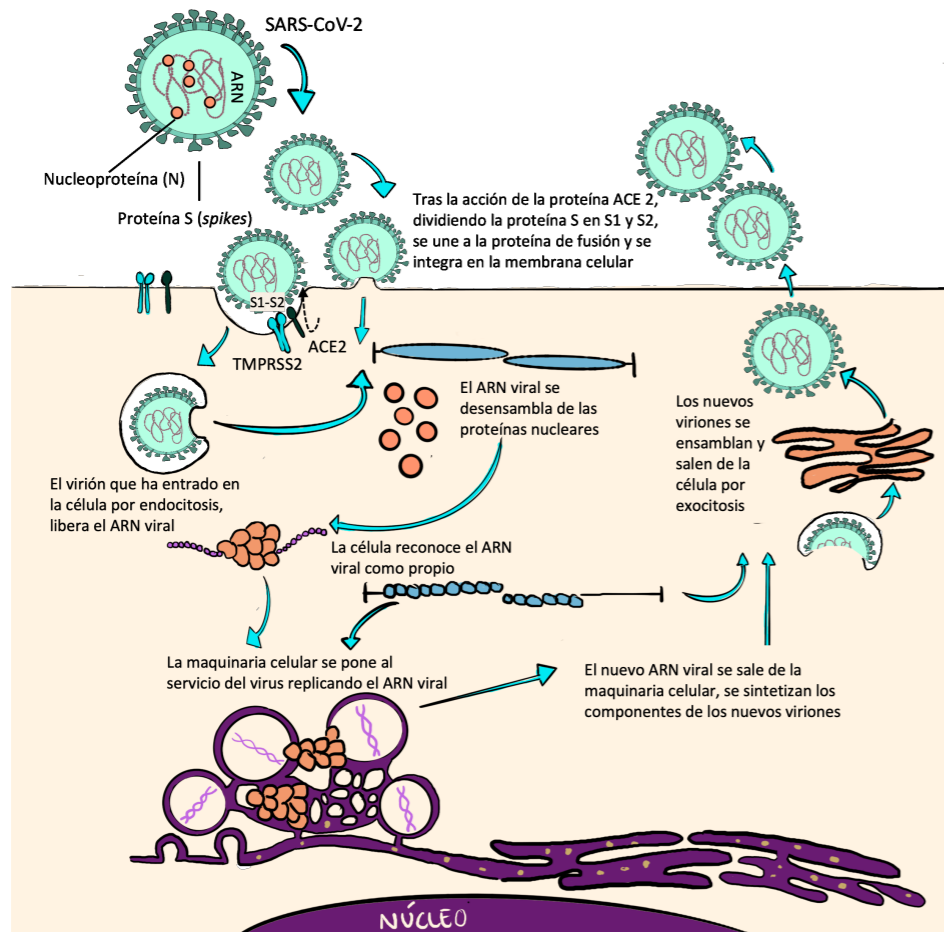


Figura 6. Ciclo infeccioso del SARS-CoV-2 (Modificado de V'kovski et al.^{11,12} por Saleta Goñi)

Variantes de preocupación y variantes de interés

Se han aislado diferentes variantes genéticas del SARS-CoV-2 a lo largo de la pandemia.

Se definen variantes de preocupación aquellas con mayor transmisibilidad, gravedad, escape a la respuesta inmune (natural o vacunas) o aquellas con menor sensibilidad a los métodos diagnósticos o menor respuesta al tratamiento¹³.

Hasta el momento la OMS ha identificado cinco variantes de preocupación:

- Alpha (B.1.1.7): descrita por primera vez en UK a finales de diciembre 2020
- Beta (B.1.351): descrita por primera vez en Sudáfrica diciembre 2020

- Gamma (P.1): descrita por primera vez en Brasil a principios de enero de 2021
- Delta (B.1.617.2): descrita por primera vez en India en diciembre 2020
- Omicron (B.1.1.529): descrita por primera vez en Sudáfrica en noviembre de 2021
- Se define variantes de interés a aquellas mutaciones con transmisión comunitaria.

La tasa de mutación del SARS-CoV-2 es similar al resto de virus del orden Nidovirales, pero menor que otros virus ARN como la gripe.

La secuenciación genómica de virus SARS-CoV-2 ha sido de gran importancia a lo largo de la pandemia para identificar cambios en la transmisión y la patogenicidad del virus y conocer su comportamiento a lo largo de los diferentes brotes epidémicos. La evolución filogenética del virus desde diciembre 2019 a enero del 2022 se muestra en la siguiente figura¹⁴.

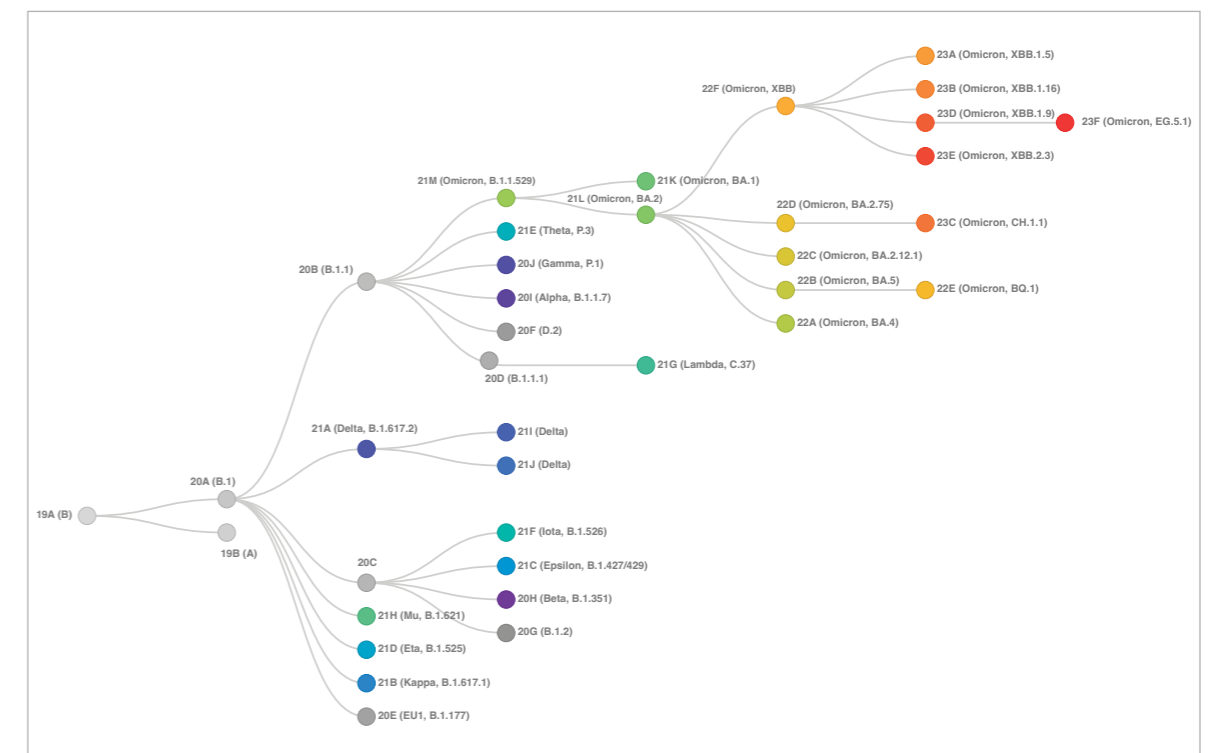


Figura 7. Filogenética del SARS-CoV-2¹⁴

1.4 FISIOPATOLOGÍA GENERAL DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

La diana del SARS-CoV-2 son los receptores ACE2 de los neumocitos tipo II en el alveolo pulmonar. En fases tempranas se puede encontrar una elevada carga viral en el tracto respiratorio superior. Se produce entonces una liberación de moléculas inflamatorias sobre todo IL-1, pero también TNF- α e IL-6 por parte de las células infectadas, macrófagos, linfocitos T, monocitos y neutrófilos¹⁰.

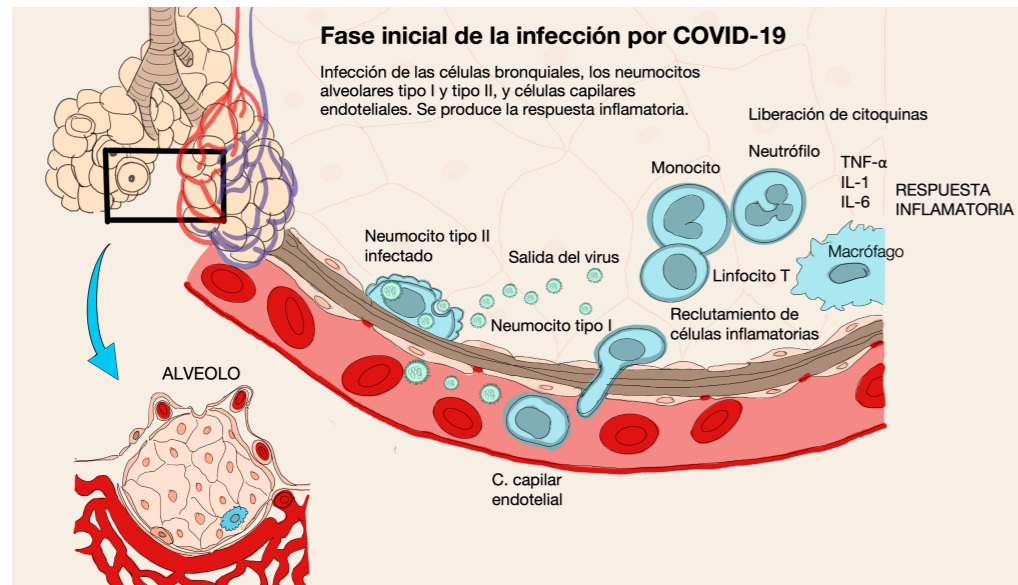


Figura 8. Fase inicial de infección por SARS-CoV-2 (Modificado de Wiersinga et al.¹⁰ por Saleta Goñi)

Posteriormente se compromete la integridad de la barrera epitelial-endotelial. El SARS-CoV-2 también afecta las células endoteliales de los capilares pulmonares. Se produce entonces un aumento de la permeabilidad vascular, una inflamación del endotelio vascular y un engrosamiento del intersticio alveolar. Además, se desarrollan infiltrados inflamatorios de monocitos y neutrófilos, así como edema pulmonar que puede llenar los espacios alveolares con formación de membrana hialina desarrollando un Síndrome del Distress respiratorio del Adulto (SDRA). En la COVID-19 grave se produce una activación de la cascada de coagulación que contribuye a la formación de microtrombos pulmonares. Lo que en primer lugar es una afección pulmonar puede culminar con un fallo multiorgánico¹⁰.

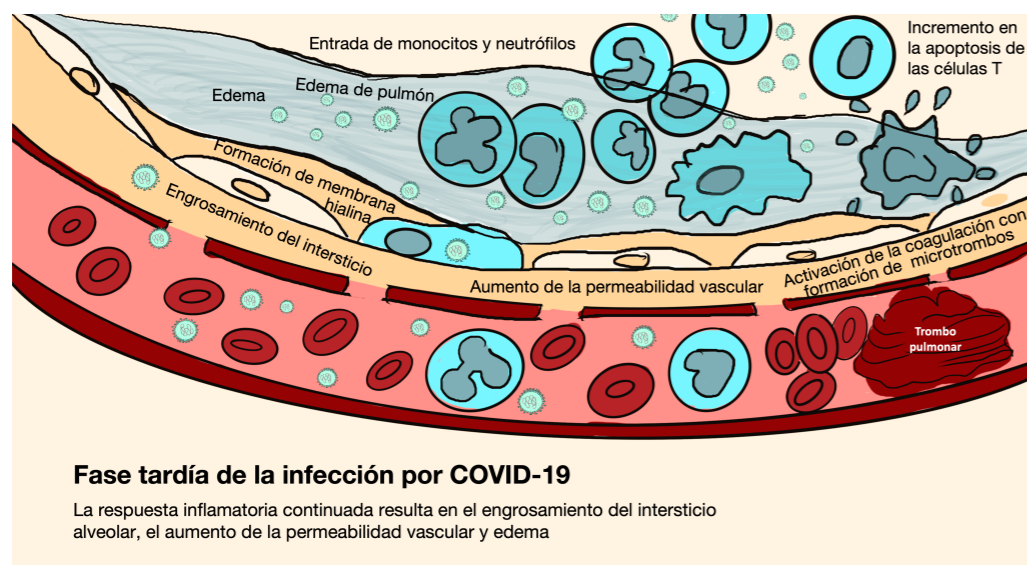


Figura 9. Fase tardía de infección por SARS-CoV-2 (Modificado de Wiersinga et al.¹⁰ por Saleta Goñi)

Como resumen de lo anterior, una respuesta inmune patogénica o disregulada se caracteriza por una replicación viral intensa, una elevada respuesta inflamatoria con infiltración de monocitos macrófagos y neutrófilos, una elevación de quimocinas y citoquinas pro inflamatorias IL 1 β , IL 6, IFN γ , lo que da lugar a una apoptosis de células epiteliales y endoteliales incrementada, un aumento de la permeabilidad vascular, una respuesta inmunológica innata y adaptativa (linfocitos T y B) subóptima así como una alteración de la eliminación del virus. Todo ello puede favorecer que una lesión pulmonar inicial se convierta en un SDRA con una elevada morbimortalidad.

1.4.1 Fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2 en el paciente de más edad

Cambios en el aparato respiratorio asociados a la edad

La edad se asocia con una disminución del número de células basales, de células ciliadas y células del epitelio alveolar tipo 2 (AT2) en el aparato respiratorio. Las células AT2 son las encargadas de producir surfactante, mantener el balance hídrico y servir de células progenitoras de las células del epitelio alveolar tipo 1 (AT1). Todos estos cambios llevan consigo una disminución de la capacidad de regeneración celular del tejido pulmonar de los pacientes mayores. Con la edad también se produce una disminución del aclaramiento mucociliar. En la matriz extracelular se produce una disminución de los septos alveolares y de la elasticidad pulmonar, junto con un incremento del espacio alveolar. Funcionalmente esto se traduce en un incremento con la edad de la capacidad vital forzada (FVC) y un descenso del cociente volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1)¹⁵.

Cambios en el sistema inmune asociados a la edad

El sistema inmune se divide funcionalmente en innato o inespecífico y en adquirido o específico. La respuesta inespecífica es la primera barrera frente a los agentes externos y se lleva a cabo por los neutrófilos, monocitos, macrófagos, las células dendríticas y células natural killer (NK). La respuesta adquirida corresponde a los linfocitos T y B.

El envejecimiento lleva asociado dos procesos en relación con el sistema inmunológico: la inmunosenescencia y a un exceso e inflamación en el sistema inmune ("inflammaging" en inglés).

La **inmunosenescencia**, esto es, los cambios en el **sistema** inmune asociados a la edad pueden situar a los pacientes de más edad en una situación de vulnerabilidad frente a la COVID-19 al no poder ofrecer una respuesta eficaz a la infección. Hay que destacar que el envejecimiento es un proceso heterogéneo que no se produce de la misma manera en todos los individuos.

Con la edad, por la involución del timo y la fibrosis en la médula ósea se produce una disminución de los niveles de linfocitos vírgenes T y B. A esta disminución del número de

linfocitos B con la edad, se le asocia una disminución en su funcionalidad con la consiguiente alteración en la producción de anticuerpos lo que compromete la inmunidad humoral.

Además de la disfunción del sistema inmune, con la edad se produce un estado pro-inflamatorio que se caracteriza por una elevación de citoquinas: IL-1 β , IL-6, IL-8 y TNF- α secretadas por los macrófagos en ausencia de infección. La etiología completa de este proceso se desconoce, pero está claro que de forma paradójica este exceso de inflamación conduce a una respuesta inmunológica deficitaria¹⁵.

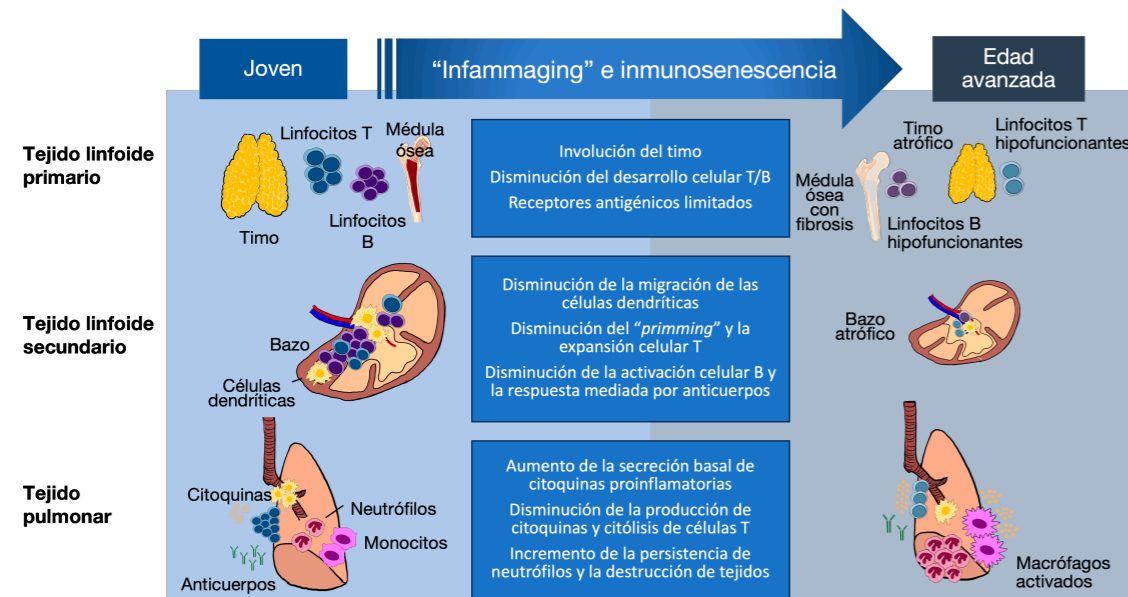


Figura 10. Cambios en el sistema inmunológico asociados a la edad (modificado de Schneider et al.¹⁵ por Saleta Goñi)

El virus SARS-CoV-2 infecta las células AT2 (células epitelio alveolar tipo 2). La proteína S viral se une al receptor de la célula AT2 que es la enzima ACE2 y a través de la proteasa TMPRSS2 se produce la entrada viral en las células humanas¹⁶.

La edad, el sexo masculino y la presencia de comorbilidades se han asociado positivamente con un incremento en la expresión de ACE2 pulmonar. En la actualidad se desconoce cómo los niveles de la ACE2 se modifican con la edad¹⁵ y sus repercusiones en la patología pulmonar de la infección por SARS-CoV-2¹⁷

Con la edad también se produce un incremento en la expresión del gen TMPRSS2 (proteasa que se asocia a la proteína spike viral en variantes previas a omicron), lo que se asocia con una mayor susceptibilidad a la gravedad de la infección por SARS-CoV-2.

La infección por SARS-CoV-2 en el paciente de más edad

Los cambios asociados a la edad que pueden incrementar la patogénesis del COVID-19 son: la alteración en la expresión de la ACE2 de las células AT2 y la alteración de la señal del TNF γ , que pueden conllevar a una mayor entrada viral a las células.

Además, la reducción de linfocitos T y B vírgenes conlleva una disminución de la respuesta antígeno-específica de las células T y a una reducción en el número de anticuerpos frente al SARS-CoV-2¹⁵.

El descenso de linfocitos T CD4+ y CD8, la activación de los macrófagos, y la infiltración de neutrófilos¹⁸ puede favorecer un síndrome de liberación de citoquinas y un estado de inflamación sistémico severo que puede conllevar a un fallo multiorgánico.

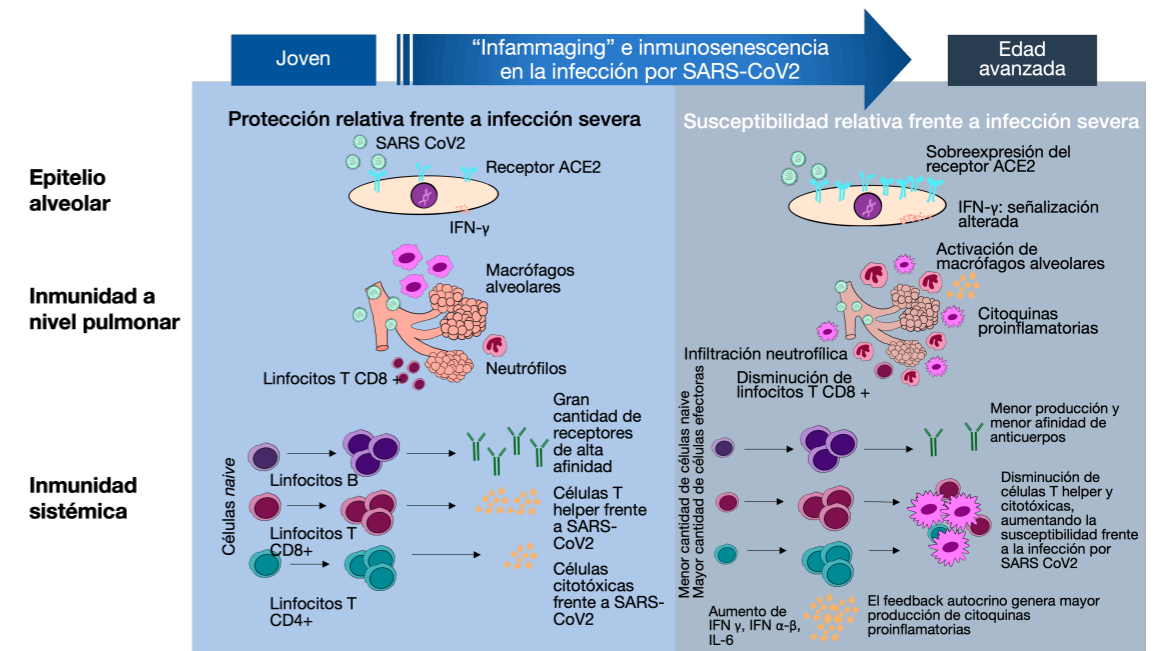


Figura 11. Respuesta a la infección por SARS-CoV-2 en pacientes jóvenes y en pacientes mayores (modificado de Schneider et al.¹⁵ por Saleta Goñi)

1.5 CLÍNICA DE LA COVID-19

La COVID-19 presenta un amplio espectro de variabilidad clínica desde infecciones asintomáticas a cuadros severos y letales. La proporción de infecciones asintomáticas se desconoce en la población de más edad. Aunque el periodo de incubación varía en función de la variante estudiada, generalmente se acepta que los síntomas pueden aparecer entre dos días y dos semanas después de la exposición al virus y raramente se presentarán después de los 7-10 días tras un contacto. En la siguiente tabla se detallan los síntomas más comunes (tabla 1)⁶.

Los síntomas más frecuentes en España según la RENAVE fueron fiebre 72,9%, tos 69% y disnea 47,6%. La neumonía fue diagnosticada en más de la mitad de los pacientes (53,8%)¹.

Los síntomas típicos más frecuentes descritos en los pacientes mayores son: fiebre tos y disnea^{19,20,21}. Sin embargo, al igual que en otras enfermedades, la presentación clínica inicial de la COVID-19 puede ser atípica²⁰, siendo diagnosticada tras una caída, delirium o deterioro funcional. Clifford et al. en un análisis retrospectivo de las visitas a urgencias en 5

hospitales de la ciudad de Nueva York entre el 1 de marzo de 2020 y el 13 de mayo de 2020, determinó que de 11992 visitas que recibieron pruebas de COVID-19, 6524/11992 (54,4%) dieron positivo para COVID-19, de los cuales el 73,5% presentaron fiebre, el 67,7 % disnea y el 65% tos. En los mayores de 65 años el 76,7% de los pacientes con diarrea, el 73,7% con fatiga y el 69,3% con debilidad fueron diagnosticados de COVID-19²². En una serie de 780 pacientes de 70 años o más ingresados por COVID-19 en Holanda, 74 pacientes (9,5%) no presentaron ninguno de los síntomas típicos al diagnóstico²³.

Ningún síntoma (típico o atípico) es específico de la COVID-19 por lo tanto la clínica no nos permite diferenciar esta entidad de otras infecciones respiratorias. El riesgo de progresión a síntomas más severos es mayor en los pacientes de más edad y con patologías crónicas asociadas⁶.

Tabla 1. Síntomas de la COVID-19

Fiebre, febrícula, escalofríos
Tos
Disnea
Astenia
Mialgia
Cefalea
Anosmia
Ageusia
Dolor faríngeo
Congestión o secreción nasal
Náuseas/vómitos
Diarrea
Confusión
Dolor torácico
Lesiones dermatológicas (erupción morbiliforme, etc)
Conjuntivitis
Caídas
Delirium

1.6 DATOS DE LABORATORIO

Datos de laboratorio observados frecuentemente en pacientes ingresados son: linfopenia, trombopenia, elevación de reactantes de fase aguda (PCR, ferritina, etc.), elevación de D-dímero, así como alteración de los parámetros de coagulación, elevación de LDH y transaminasas²⁴.

1.7 HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

1.7.1 Radiografía de tórax

La radiografía de tórax puede ser normal en casos asintomáticos o leves.

Los hallazgos radiográficos más frecuentes son consolidaciones y opacidades en vidrio deslustrado de distribución periférica, bilateral y en bases pulmonares.

En el Registro SEMI-COVID-19²⁵, cohorte retrospectiva que reclutó consecutivamente pacientes dados de alta o fallecidos tras su ingreso por COVID-19 en 150 hospitales de España, se incluyeron 15111 pacientes (mediana edad 69,4 años), siendo mayores de 65 años 8834 (58,4%) pacientes. En este trabajo se describen infiltrados pulmonares bilaterales en 9918 pacientes (66,3%). Martín-Sánchez et al.²⁶ describieron alteraciones en la radiografía de tórax en el 69,8% de las radiografías realizadas a 1348 pacientes que fueron incluidos en el Registro COVID-19-URG-HCSC, trabajo realizado en el servicio de urgencias del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

Una radiografía de tórax normal no excluye infección por SARS-CoV-2.

1.7.2 Tomografía axial computarizada de tórax (TAC)

La TAC es más sensible que la radiografía de tórax para el diagnóstico de la COVID-19.

No se recomienda realizar de rutina, sino en casos seleccionados de pacientes ingresados con dudas diagnósticas, aquellos con empeoramiento clínico o analítico en los que haya que descartar sobreinfección bacteriana o ETEV (entre otras), pacientes en los que su realización va a suponer un cambio en el manejo terapéutico o que precisen de la realización de alguna técnica intervencionista²⁷.

Simpson et al.²⁸, describe las características radiológicas típicas de la TAC de la COVID-19: opacidades en vidrio deslustrado periféricas, bilaterales con o sin consolidaciones pulmonares. Sin embargo, estos hallazgos no son específicos de la enfermedad. Un TAC puede ser negativo en estadios iniciales de la enfermedad.

1.8 CLASIFICACIÓN DE LA COVID-19

La guía de la NIH²⁹ establece las siguientes categorías que se resumen en la tabla 2

Tabla 2. Clasificación de la COVID-19

Infección asintomática o presintomática	Test virológico positivo para SARS-CoV-2 en ausencia de síntomas
Infección leve	Síntomas clínicos sin disnea ni alteración radiológica
Infección moderada	Infección pulmonar de vías bajas o alteración radiológica con sO ₂ basal ≥ 94%
Infección severa	Taquipnea o infiltrados radiológicos > 50% o sO ₂ basal < 94%
Enfermedad crítica	Insuficiencia respiratoria o shock séptico y/o fallo multiorgánico

1.9 CURSO CLÍNICO Y COMPLICACIONES

Los síntomas de la COVID-19 pueden agravarse y presentar las siguientes complicaciones¹⁶:

- Estado proinflamatorio (elevación de RFA: ferritina, D-dímero).
- Insuficiencia Respiratoria. Síndrome del distrés respiratorio del adulto (SDRA).
- Complicaciones cardiovasculares: arritmias, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca.
- Complicaciones tromboembólicas: tromboembolismo venoso, embolia pulmonar.
- Complicaciones neurológicas: encefalopatía, Síndrome Guillain-Barré.
- Coinfecciones con otros virus (influenzae/VEB) o bacterias (*Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Staphylococcus aureus*).

La duración de la COVID-19 es muy variable. Depende de la gravedad de los síntomas: leves (dos semanas), graves (dos meses), la edad y comorbilidades asociadas, así como del estado de vacunación.

Algunos pacientes presentan síntomas persistentes después de la recuperación: astenia, disnea, déficits cognitivos (alteración de la memoria, déficit de concentración)³⁰.

1.10 MORTALIDAD

La tasa de letalidad (TL) se define como el cociente entre el número de fallecidos en personas positivas al virus SARS-CoV-2 y el número de casos totales de SARS-CoV-2.

La TL global en una cohorte China de 72314 casos hasta febrero 2020³¹ fue del 2,3%. Esta TL aumentó hasta el 14,8% en los pacientes de 80 años o más. Otro estudio retrospectivo a nivel nacional realizado en 80543 casos de COVID-19 confirmados en China desde el 8 de abril de 2020 hasta el 16 de mayo de 2020 estableció una TL del 5,64%³².

En Europa la TL en una cohorte italiana basada en datos hasta el 17 de marzo³³ fue del 7,2%.

En España hasta el 21 de mayo de 2020 fueron confirmados 250287 casos de COVID-19 y 20534 defunciones (8,2%) según el Informe COVID-19 nº 32. del 21 de mayo de 2020 de la RENAVE³⁴.

Las diferencias en cuanto al envejecimiento de la población, la definición de muertes asociadas a la COVID-19 así como las diferentes estrategias diagnósticas, pueden explicar las diferentes TL³⁵.

La mortalidad en diferentes cohortes de pacientes mayores se muestra a continuación:

Tabla 3. Tasa de mortalidad por COVID-19 en diferentes series

Estudio	Fecha	N	Población	Edad Media (años)	Tasa mortalidad		Cohorte
Zunyou Wu JAMA 2020	Hasta 11/02/2020	72 314	China	87% entre 30 y 79		≥ 80 años: 14,8%	
Martín-Sánchez Eur Geriatr Med 2020	28/02/2020 a 31/03/2020	1379	España	62 (DE 18)	15,70%		COVID-19-URG-HCSC registry
De Smet JAMDA 2020	12/03/2020 a 30/04/2020	81	Bélgica	85		23,40%	
Mostaza Rev Clin Esp (Barc) 2022	1/03/2020 a 31/01/2021	22362	España	84,7 ± 5,8		27%	
Hewitt Lancet Public Health 2020	27/02/2020 a 28/04/2020	1564	UK + Italia	74 años (RIC 61-83)	27,20%		COVID-19 in Older PEople (COPE) study
Covino Geriatr Gerontol Int. 2020	1/03/2020 a 31/03/2020	239	Italia	85 (82-89)		32%	
Mendes JAMDA 2020	13/3/2020 a 14/04/2020	235	Suiza	86 ± 6,5		32%	The COVIDAge Study
Lozano-Montoya Eur Geriatr Med 2021	01/03/2020 a 31/05/2021	300	España	86,3 ± 6,6		37%	OCTA-COVID-19
Rodríguez-Sánchez J Nutr Health Aging 2021	4/03/2020 a 16/05/2020	499	España	86,7 ± 4,4		37%	
Blomaard Age Ageing 2021	27/02/2020 a 14/05/2020	1376	Holanda	78 (RIC 74-84)	38,40%		the COVID-OLD study
Casas Rojo Rev Clin Esp 2020	Hasta el 30/06/2020	15111	España	69,4	70-79: 26,9%	≥ 80 años: 46%	SEMI-COVID
Ramos Rincón J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2021	1/03/2020 a 29/05/2020	2772	España	mediana 86,3		46,90%	SEMI-COVID
Águila-Gordo REGG 2021	1/03/2020 a 30/04/2020	416	España	84,43 ± 5,74		47,60%	
Borobia J Clin Med 2020	25/02/2020 a 19/04/2020	2226	España	61 (46-78)	≥ 70 años: 34,1%	≥ 80 años: 52,9%	COVID® HULP Working Group
Berenguer Clin Microbiol Infect 2020	desde inicio pandemia hasta 17/03/2020	4035	España	70 (RIC 56-80)		≥ 80 años: 54,9%	COVID-19® Spain
*RIC (rango intercuartílico)							

Los pacientes mayores de 70 años representan el 87% de los pacientes que fallecieron por COVID-19 en España. El 95% de los pacientes fallecidos presentaban al menos una enfermedad de base y 60% padecía una enfermedad cardiovascular¹.

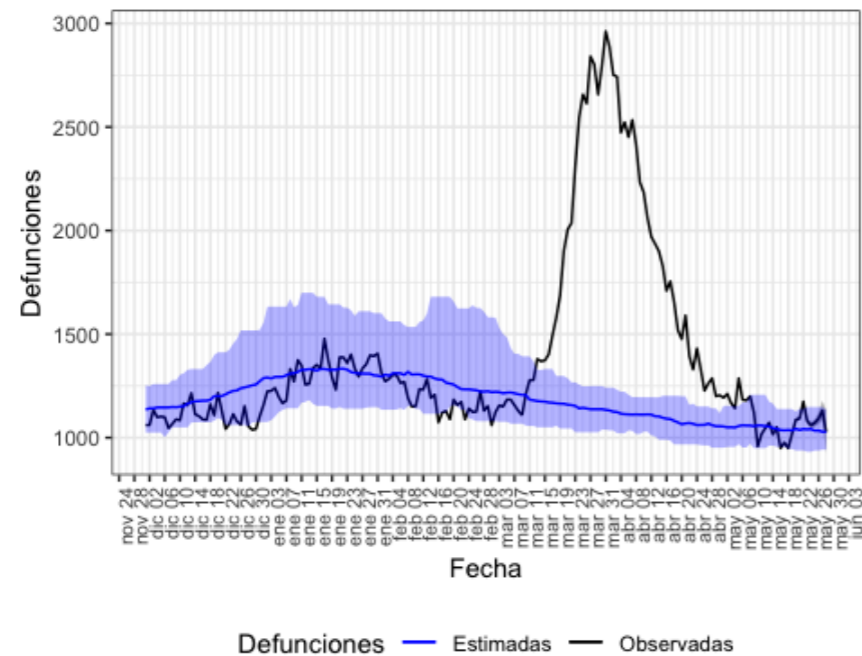


Figura 12. Mortalidad por todas las causas observada y esperada en España desde diciembre 2019 hasta 28 de mayo de 2020. Defunciones observadas (negro) y defunciones estimadas (azul), con el intervalo de confianza al 99% (banda azul)³⁶

El sistema de monitorización de la mortalidad diaria por todas las causas (MoMo), utiliza la información obtenida de los registros del Ministerio de Justicia. Dicho sistema estimó que del 13 de marzo al 22 de mayo de 2020 se había producido un exceso de mortalidad por todas las causas a nivel nacional de un 55%. Este exceso de mortalidad fue similar en hombres (53%) y en mujeres (56%), y fue superior en los mayores de 74 años (63%). En la Comunidad de Madrid este exceso de mortalidad asciende al 181,7% en los pacientes mayores de 74³⁶.

Tabla 4. Defunciones observadas, estimadas y exceso de defunciones por todas las causas, para toda la población, por sexo y por grupos de edad. Comunidad de Madrid, del 10 de marzo al 25 de mayo de 2020

Población	Obs N	Est N	Exc N	Exc %
Todos	22.779	8.716	14.062	161,3
Hombres	11.204	4.240	6.964	164,2
Mujeres	10.606	4.308	6.298	146,2
Edad < 65 años	2.163	1.298	866	66,7
Edad 65 - 74 años	2.986	1.232	1.754	142,3
Edad > 74 años	17.619	6.255	11.364	181,7

Obs N: número de defunciones observadas en el periodo comprendido entre la fecha de inicio y fin de exceso
 Est N: número de defunciones estimadas en el periodo comprendido entre la fecha de inicio y fin de exceso
 Exc N: número de defunciones en exceso (observadas por encima de las estimadas)
 Exc %: porcentaje de defunciones en exceso

El exceso de mortalidad excede al número de fallecimientos por COVID-19 notificados. Esto se debe a la infranotificación de casos de COVID-19 al inicio de la pandemia (presentación atípica en los pacientes de más edad, falta de métodos diagnósticos disponibles) y al fallecimiento por otras enfermedades exacerbadas por la COVID-19, etc³⁶.

La mortalidad por COVID-19 en España ha sido del 1,16% según datos del ENE-COVID-STUDY 10 preliminary report 3 de junio 2020³⁷. Si en el censo el 2019 constaban en España 49 millones de personas y se produjeron 2.449.220 infecciones, el número estimado de infecciones por SARS-CoV-2 fue del (5,2 %). El número de casos confirmados de COVID-19 por PCR-RT fue de 250.545 de lo que se deduce que por cada caso confirmado hubo 10 infecciones. La mortalidad fue de 28.385 personas (1,16% respecto a los casos estimados de infección por SARS-CoV-2 y 11,33% respecto a casos confirmados por PCR respectivamente). Esta mortalidad del 1,16% es 12 veces superior a la mortalidad causada por la gripe estacional.

1.11 FACTORES PREDICTORES DE MORTALIDAD

1.11.1 Edad

La población mundial está en aumento. En 1950 se habían contabilizado 2,5 billones de personas y en 2022 esta cifra se había incrementado hasta los 8 billones de personas en todo el mundo. De forma global en 2018 el número de personas mayores de 64 años superó al número de niños menores de 5 años, algo que en España sucedió en 1970.

España sigue su proceso de envejecimiento. En la actualidad se encuentra entre los 25 países más envejecidos del mundo con un 20% de población mayor de 65 años y se espera que esta tendencia se incremente en los próximos años³⁸.

La edad es un factor de riesgo independiente de mortalidad por la COVID-19. En una serie de 72314 casos registrados en China hasta el 11 de febrero de 2020, un 87% de los casos de COVID-19 fueron en pacientes entre 30 y 70 años, y un 3% en mayores de 80 años. La TL global fue del 2,3% (1023 pacientes). En pacientes entre 70 y 79 años la TL fue del 8%, siendo del 14,8% en los mayores de 80 años³¹.

Según datos americanos del National Center for health statistics (NCHS) basado en datos del National Vital Statistics System (NVSS) los pacientes mayores de 75 años tienen 140 veces más riesgo de morir y los mayores de 85 años 350 veces más riesgo de morir por COVID-19 que los pacientes más jóvenes³⁹.

En España los datos de la RENAVE señalan un mayor número de casos y defunciones en los mayores de 80 años, lo que confirma los datos obtenidos en otros países¹.

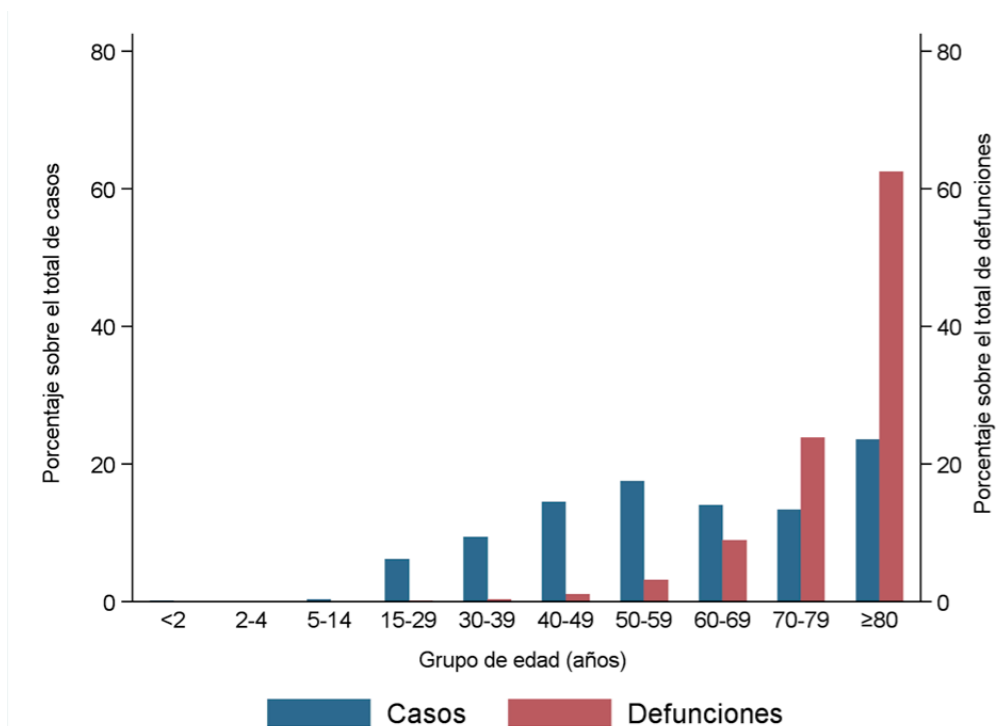


Figura 13. Distribución porcentual de casos y defunciones por grupo de edad. Casos de COVID-19 notificados a la RENAVE

1.11.2 Sexo masculino

El sexo masculino se ha relacionado con mortalidad por COVID-19 en estudios observacionales y metaanálisis¹⁸.

Esto se debe a múltiples razones:

- 1 Diferencias en estilos de vida entre hombres y mujeres
- 2 Diferencia en prevalencia de comorbilidades
- 3 Disminución de testosterona (asociada a la edad) que condiciona un estado pro-inflamatorio
- 4 Andrógenos que inducen la expresión del TMPRSS2, lo que facilita la entrada del SARS-CoV-2 a las células

1.11.3 Comorbilidad

Datos americanos establecen que las comorbilidades más frecuentemente asociadas a los pacientes que fallecieron por COVID-19 fueron: gripe y neumonía, HTA, DM, Enfermedad de Alzheimer y otras demencias como se muestra en la siguiente tabla⁴⁰.

Tabla 5. Comorbilidades más frecuentes asociadas a fallecimiento por COVID-19 en 2020

Comorbilidad	Porcentaje	Nº fallecimientos
Influenza y neumonía	43,60%	168.000
HTA	20,60%	79.227
DM	16,30%	62.611
Enfermedad de Alzheimer y otras demencias	15,10%	58.202
Sepsis	9,30%	35.762

El CDC americano ha publicado una lista de comorbilidades de alto riesgo de infección severa por COVID-19⁴¹. Se clasifican como comorbilidades de alto riesgo todas aquellas que cuentan con una revisión sistemática o metaanálisis que demuestren su relación con la COVID-19 grave.

Actualmente son comorbilidades de alto riesgo de infección severa por COVID-19 según el CDC americano⁴¹: asma, cáncer, ECV, ERC, EPOC, enfermedad hepática crónica, DM (tipo 1 y 2), enfermedades cardíacas (IC etc), depresión y demencia, obesidad, inactividad física, uso de corticoesteroides y otros tratamientos inmunosupresores, entre otros.

En España, la RENAVE ya determinó en su informe 33 a finales de mayo 2020 que las enfermedades cardiovasculares, respiratorias y la diabetes se asociaban significativamente con el riesgo de morir por la COVID-19¹.

1.11.4 Parámetros analíticos

Los datos analíticos que se han asociado con mortalidad en la población de más edad son:

Tabla 6. Parámetros analíticos asociados con mortalidad por COVID-19

Alteraciones analíticas	Rango
Linfopenia	< 4,00 x10 ³ /μL
D-Dímero	> 0,5 ng/mL
LDH	> 246 UI/L
PCR	> 10,0 mg/l
Ferritina	> 264 ng/ml
Creatinina	> 1,04 mg/dl

Martín Sánchez et al.²⁶, Ramos-Rincón et al.⁴², Águila-Gordo et al.⁴³, De Smet et al.⁴⁴

1.11.5 Variables radiológicas

La afectación radiológica bilateral, así como la progresión radiológica (incremento de la afectación en más del 50%) se han asociado a un aumento de mortalidad por COVID-19²⁷. Son patrones radiológicos que se han asociado a gravedad la afectación difusa de las lesiones, la afectación central, las consolidaciones y el derrame pleural, entre otros²⁷.

1.11.6 Variables de gravedad

Las escalas q SOFA y SOFA elevadas se han asociado a la mortalidad intrahospitalaria en pacientes hospitalizados en plantas diferentes a la UCI⁴⁵.

1.11.7 Síndromes geriátricos

Fragilidad

La fragilidad se define como una situación de aumento de la vulnerabilidad de un individuo para desarrollar una mayor dependencia y/o mortalidad ante un factor estresante. La fragilidad puede ocurrir como resultado de una o varias enfermedades y condiciones médicas⁴⁶.

La fragilidad ha demostrado ser un factor predictor de severidad al ingreso hospitalario independientemente de otros factores como la edad. Estudios^{47,48,49,50} han establecido que estados de fragilidad moderados y severos medidos con la escala CFS (CFS 6-9) se correlacionan con la COVID-19 severa en los pacientes de más edad. Aunque la mayoría de los estudios demuestran una **asociación positiva entre fragilidad y riesgo de morir por COVID-19**, esto no se confirma en todos los trabajos incluidos en la revisión de Cosco et al.⁵¹, lo que demuestra que la relación entre estas dos entidades no está totalmente esclarecida.

Por todo ello se recomienda la evaluación de la fragilidad en los pacientes mayores ingresados por COVID-19, no como elemento único en la toma de decisiones, sino como un componente más dentro de la valoración geriátrica integral que nos ayude a identificar pacientes que requieran un seguimiento más estrecho y aquellos en los que puede ser preciso implementar tratamiento de forma precoz.

Delirium

El delirium en relación con la COVID-19 es frecuente. Shao et al.⁵² en una revisión sistemática de 48 estudios observacionales con 11553 pacientes hasta diciembre de 2020, estableció que la prevalencia de delirium al ingreso fue del 28,2% (IC 95% 23,5-33,1%) en mayores de 65 años, siendo del 15,7% (IC 95% 9,2-23,6%) en menores de 65 años. Esta prevalencia alcanzó el 45,3% en pacientes con demencia. Además, **el delirium se asocia con la mortalidad**. En esta revisión se estableció una mortalidad del 44,5% ($p < 0,01$) (evaluada en 17 estudios) tres veces superior en los pacientes con delirium (OR 3,2, IC 95% 2,1-4,8).

Deterioro funcional

En el estudio realizado por Rodríguez-Sánchez, et al.⁵³ que incluyó una cohorte de 499 pacientes mayores de 80 años que ingresaron de forma consecutiva en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid entre el 4 marzo 2020 y el 16 de mayo de 2020, el deterioro funcional fue un predictor de mortalidad. En este trabajo, por cada 5 puntos de descenso del IB, se incrementaba un 1% el riesgo de morir. Sus resultados coinciden con los de otra cohorte española⁵⁴ en la que un descenso de 5 puntos en el IB se asociaba con un incremento medio de la mortalidad del 10 al 15%.

Demencia

En la revisión sistemática de Hariyanto et al.⁵⁵ con un total de 46.391 pacientes con demencia incluidos en 24 estudios hasta octubre 2020, la demencia se asoció a un aumento de mortalidad (RR 2,62 IC 95% 2,04-3,36), $p < 0,00001$; I² = 96%).

1.12 DIAGNÓSTICO

En el momento actual se recomienda la realización de una PDIA a **todos** los pacientes **sintomáticos con sospecha** de COVID-19 y en aquellos pacientes **asintomáticos** que han tenido una exposición a la COVID-19⁵⁶.

El momento de realizar el cribado sería entre cinco y siete días después de la última exposición. El resultado de los test de diagnóstico no se ve alterado por la vacunación. Si se produce un deterioro clínico tras una PDIA negativa, se recomienda repetir a las 48 horas.

Se diagnostica de **caso confirmado** de COVID-19 a aquellas personas con PDIA positiva. **Caso confirmado de reinfección** es aquella persona con PDIA positiva tras una infección (al menos 90 días desde la infección previa)⁵⁷.

Instrumentos diagnósticos

Un test antigénico negativo en un paciente sintomático con alta sospecha de COVID-19, debe ser confirmado mediante una PCR (más sensible)⁵⁶. La carga viral es más elevada en el momento diagnóstico, sobre todo en muestras respiratorias. Los pacientes asintomáticos pueden transmitir la infección, y la eliminación viral puede persistir hasta dos semanas después de la curación de la infección. Los instrumentos diagnósticos utilizados en la actualidad y sus diferencias se exponen en la siguiente tabla⁵⁸.

Tabla 7. Instrumentos diagnósticos para la COVID-19

	PCR	Test antigénico
Objetivo	Diagnóstico infección activa (detecta RNA viral)	Diagnóstico infección activa (detecta antígeno viral)
Sensibilidad	Alta	Varía a lo largo de la infección (mayor en sintomáticos en los primeros 5-7 días)
Especificidad	Alta	Alta
Resultados	1-3 días (algunas 15 minutos)	15-30 minutos
Coste	medio	bajo
Ventajas	Mayor sensibilidad	Mayor accesibilidad, mayor rapidez
Desventajas	Puede ser positiva hasta 3 meses después de infección	Menos sensibilidad (más falsos negativos) en asintomáticos y con determinadas variantes

La detección de anticuerpos no es de utilidad para el diagnóstico de la enfermedad aguda porque pueden aparecer a partir de los 7 -14 días del inicio de los síntomas.

Se diagnostica de **caso confirmado** de COVID-19 a aquellas personas con PDIA positiva.

Caso confirmado de reinfección es aquella persona con PDIA positiva tras una infección (al menos 90 días desde la infección previa)⁵⁷.

Si se produce un deterioro clínico tras una PDIA negativa, se recomienda repetir a las 48 horas.

Diagnóstico de la COVID-19 en la primera ola de la pandemia

En la primera ola pandémica se realizaba PCR a aquellos pacientes con clínica y/o radiología compatible previo a su ingreso hospitalario. No se disponía de test antigénicos por lo que su uso no se contempla en este trabajo.

1.13 TRATAMIENTO

El tratamiento de la COVID-19 ha evolucionado desde el inicio de la pandemia. A continuación, se revisan las recomendaciones actuales de las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés)⁵⁹, de los Institutos Nacionales de Salud americanos (NIH)⁶⁰ y del Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE)⁶¹ pacientes mayores ingresados. También se describe el protocolo de tratamiento de la COVID-19 en la primera fase de la pandemia (ver Anexo IV)

La COVID-19 presenta dos fases: una fase precoz caracterizada por la replicación viral seguida de una fase proinflamatoria y procoagulante. Esto es importante para entender el tratamiento a lo largo del curso evolutivo de la enfermedad. Los fármacos antivirales se

deben pautar precozmente, en la fase de replicación viral, mientras que los corticosteroides e inmunomoduladores se deben reservar para la fase proinflamatoria como se muestra en el siguiente esquema (figura 14).

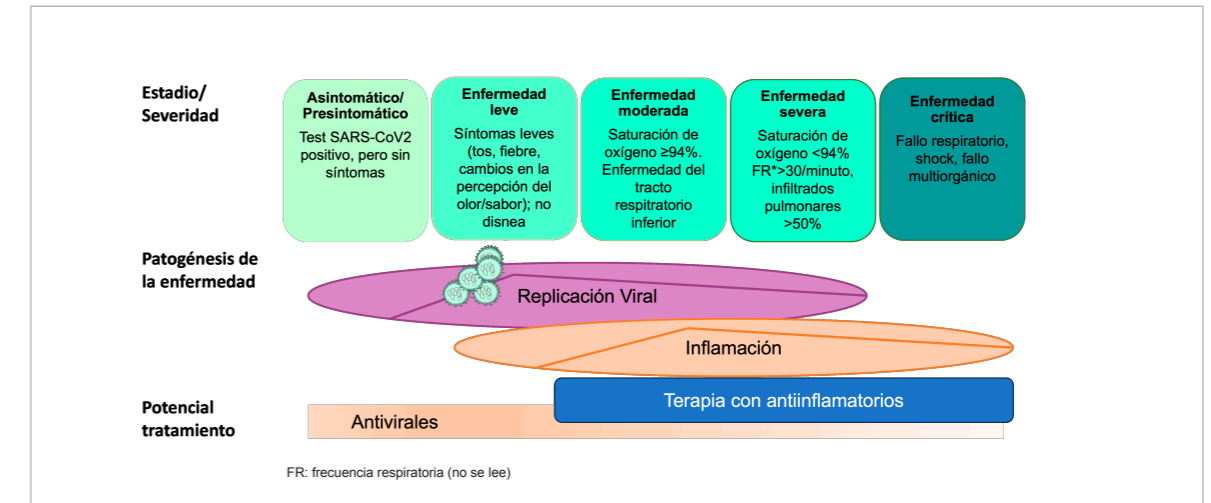


Figura 14. Tratamiento de la COVID-19 según la fase de enfermedad

1.13.1 Tratamientos antivirales

La rápida evolución de la pandemia y la falta de evidencia científica en ensayos aleatorizados con muestras poblacionales representativas hicieron que los protocolos durante la pandemia fueran cambiantes y se publicaran actualizaciones semanales de nuestro protocolo en consonancia con lo que se realizaba en otros hospitales. En la siguiente figura se resume la evolución de los tratamientos más relevantes durante el periodo de realización de este trabajo.



Figura 15. Evolución de los principales tratamientos para la COVID-19

Hidroxiclороquina y cloroquina

La hidroxiclороquina (HCQ) posee un efecto directo frente al SARS-CoV-2 ya que interfiere en la unión del virus a su receptor de superficie celular (ACE2). También dificulta la entrada viral ya que altera el pH de los endosomas responsables de su inclusión en la célula. Además, afecta la producción de citocinas proinflamatorias, por lo que tiene cierto efecto antiinflamatorio.

Tras la observación de efectividad en pacientes chinos su uso se generalizó hasta finales de mayo 2020 en dosis de 400 mg cada 12h vía oral el primer día, seguidos de 200 mg cada 12h vía oral durante 5-10 días para el tratamiento de la infección respiratoria no consolidativa o la neumonía en los pacientes mayores con COVID-19 asociada a otros tratamientos, habitualmente azitromicina.

El ensayo clínico RECOVERY⁶² (ensayo clínico aleatorizado para evaluar tratamientos COVID-19) que reclutó 11000 pacientes de 175 centros del NHS (UK) concluyó el 4 de junio que no existe un efecto beneficioso de la HCQ en pacientes ingresados por COVID-19 en mortalidad, estancia hospitalaria ni otros resultados, motivo por el cual no se encuentra autorizada actualmente para el tratamiento de la COVID-19.

Los efectos secundarios más frecuentes que limitaron su uso fueron gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea). Presentaba amplio espectro de interacciones con tratamientos de uso frecuentes en pacientes mayores. Precisaba ajustar las dosis de antidiabéticos orales e insulina por el riesgo de hipoglucemia. Igualmente interaccionaba con digoxina, betabloqueantes y no se debía asociar con quinolonas. La HCQ presenta un elevado riesgo teórico de prolongación del intervalo QT, aunque esto no se ha constatado en nuestra población⁶³.

La cloroquina fue menos utilizada que la HCQ por mayor riesgo de toxicidad, efectos secundarios e interacciones. Se recomendaba una dosis inicial de 500 mg cada 12 horas por vía oral, seguidos de 250 mg cada 12 horas con limitaciones de uso en pacientes con enfermedad renal crónica.

Lopinavir/ritonavir (Kaletra®)

Se ha utilizado en la COVID-19 para inhibir la actividad de la proteasa 3CLpro. La inhibición de esta enzima inhibe la replicación y evita la liberación del virus de la célula huésped. Su uso se generalizó en la primera ola ya que in vitro fueron eficaces para SARS-CoV y MERS-CoV. El estudio RECOVERY⁶² demostró que no eran efectivos en mortalidad por COVID-19 por lo que su uso no está recomendado actualmente.

La indicación de tratamiento era infección respiratoria en pacientes mayores de 60 años o neumonía por COVID-19 asociada a HCQ, aunque se recomendaba no prescribir en mayores de 80 años.

La dosis de tratamiento utilizada en la primera ola pandémica fue de 400/100 mg dos veces al día vía oral. La duración del tratamiento debía ser individualizada hasta un máximo de 14 días.

Los principales efectos secundarios se basaban en la mala tolerancia digestiva, sobre todo por diarrea. También podía producir náusea, vómito, alteración de la función hepática, aumento de CPK, y prolongación del intervalo QT entre otros, aunque de forma infrecuente.

Lopinavir/ritonavir es un inhibidor de la isoforma CYP3A del citocromo P450, por lo que debía evitarse su asociación con fármacos con esa vía de aclaramiento como colchicina, inhibidores de la HMG- CoA o quetiapina.

Azitromicina

La azitromicina se utilizó en la primera fase de la pandemia por su potencial actividad in vitro antiviral y antiinflamatoria.

Sus indicaciones principales fueron:

- Infección respiratoria no consolidativa, si no se podían usar otros fármacos.
- Neumonías graves con mala evolución, y sobre todo si no se podía utilizar lopinavir/ritonavir.
- Infección bacteriana concomitante, sobre todo de perfil atípico.

La dosis recomendada de tratamiento total fue de 1500 mg: 500 mg/día durante 3 días o 500 mg el primer día y los siguientes 4 días 250 mg/día.

Los efectos secundarios más frecuentes fueron náuseas, vómitos y diarrea. Se debía vigilar la potencial prolongación del intervalo QT, especialmente si se asociaba con HCQ/cloroquina.

Remdesivir

Es un antiviral análogo de nucleótido que inhibe la polimerización del ARN viral.

Remdesivir Veklury® está autorizado actualmente para el tratamiento de la COVID-19 en adultos⁶¹:

- Con neumonía que requieren oxígeno suplementario.
- No requieren oxígeno suplementario pero que presentan un riesgo más alto de evolucionar a COVID-19 grave.

Se utiliza en dosis 200 mg iv, seguidos de 100 mg cada 12h. Se recomienda un tratamiento de 5 días en los pacientes ingresados (o hasta el alta hospitalaria).

Los efectos secundarios más frecuentes de remdesivir son gastrointestinales (náuseas), elevación de transaminasas, incremento del tiempo de protrombina y reacciones de hipersensibilidad.

Es un fármaco que presenta pocas interacciones farmacocinéticas.

Remdesivir fue aprobado por la FDA el 1 de mayo de 2020 y por la EMA el 25 de junio 2020. Previamente, se contemplaba su uso siguiendo el protocolo del HUCR en caso de

neumonía grave (CURB-65 > 2 o $SO_2 < 90\%$) o en caso de empeoramiento de neumonía no grave en las siguientes 24-48 horas de iniciado el tratamiento como uso compasivo en pacientes candidatos a UCI.

Interferon $\beta 1b$

Durante la primera ola pandémica se utilizó para el tratamiento de la neumonía grave por COVID-19 junto con otros fármacos antivirales e inmunomoduladores. Estudios posteriores no han demostrado su eficacia en el tratamiento de la COVID-19, motivo por el cual no se recomienda su uso en la actualidad.

1.13.2 Tratamientos inmunomoduladores

Corticoides

Los corticoides se utilizaban previamente a la pandemia para el tratamiento del SDRA de etiología no infecciosa.

En etapas iniciales de la pandemia no se generalizó debido a que:

- Existían datos sobre un aumento de mortalidad en neumonitis por influenza y SDRA
- Su eficacia en los brotes epidémicos por SARS-CoV y MERS-CoV fue controvertida, sin olvidar sus potenciales efectos secundarios
- Incrementan la viremia y retrasan el aclaramiento del virus

Por todo ello la OMS en su guía provisional del 13 de marzo de 2020 no recomendaba su uso salvo en casos seleccionados o en el contexto de ensayos clínicos.

Por todo ello, en el protocolo HUCR en la primera fase de la pandemia no se recomendaba su uso de forma generalizada salvo en los siguientes casos:

- Pacientes con broncoespasmo severo, refractario a corticoides inhalados
- Pacientes con rápido empeoramiento respiratorio sobre todo pasados los primeros días de infección
- Paciente con sospecha de síndrome de liberación de citocinas. Son pacientes con neumonía grave, con deterioro respiratorio brusco: insuficiencia respiratoria (que precisan FIO_2 elevadas) con rápida progresión pulmonar radiológica (aumento de más del 50% de zonas afectas en 48 horas). Datos clínicos y analíticos de sospecha son: fiebre persistente $> 38,5^\circ C$, ferritina > 2000 , triglicéridos > 355 , GOT > 50 , citopenia (al menos 2: Hb $< 9,2$, leucocitos < 5000 , plaquetas < 110.000)
- Pacientes con SDRA en UCI
- Pacientes en situación de final de vida con tratamiento sintomático y disnea

Las dosis recomendadas en esta fase fueron:

- Dexametasona: inicialmente 20 mg/día durante 5 días y posteriormente descender a 10mg/día durante 5 días

- Metilprednisolona: 1-1,5mg/kg/día, menos de 7 días (disminuir pauta si tratamiento con Lopinavir/ritonavir)

El estudio RECOVERY⁶² determinó que la dexametasona en dosis bajas (6 mg una vez al día vía oral o intravenosa) durante 10 días reducía en un 17% la mortalidad por COVID-19 en pacientes con insuficiencia respiratoria.

En septiembre 2020 el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP)⁶⁴ apoyó el uso de dexametasona para el tratamiento de la neumonía por COVID-19 con hipoxemia basándose en los datos del estudio RECOVERY⁶² anteriormente mencionados.

Inhibidores de la interleukina 6: Tocilizumab

Es un anticuerpo monoclonal inhibidor de la IL-6 y un modesto inductor CYP450.

Su indicación en los primeros meses de la pandemia fue en pacientes candidatos a UCI y criterios de inflamación grave, con mala respuesta al tratamiento.

Los efectos secundarios más frecuentes son: infecciones respiratorias del tracto superior, cefalea y alteraciones hepáticas.

La pauta recomendada en pacientes más de 75kg fue de una dosis única de 600mg y en pacientes con peso $< 75kg$ una dosis única de 400mg.

Las guías actuales mantienen la recomendación de tratamiento con tocilizumab en pacientes graves sobre todo asociado a remdesivir y dexametasona.

1.13.3 Tratamiento anticoagulante

Durante la primera ola pandémica, dado el riesgo tromboembólico, se recomendaba valorar el uso de HBPM en dosis profilácticas a los pacientes ingresados por COVID-19, siguiendo el protocolo del HUCR.

Las recomendaciones actuales en cuanto a anticoagulación en pacientes ingresados son⁶⁰:

- Mantener tratamiento anticoagulante en aquellos pacientes que la precisen (salvo contraindicación) (AIII)
- En pacientes ingresados con deterioro rápido pulmonar, cardíaco o neurológico, se recomienda descartar ETEV (AIII)
- En la actualidad no hay suficiente evidencia para recomendar el cribado rutinario de TVP en pacientes sin síntomas de ETEV

Manejo del tratamiento antitrombótico en pacientes mayores ingresados por COVID-19

Las recomendaciones de la guía NIH americana en cuanto al tratamiento antitrombótico en los pacientes ingresados por COVID-19 son⁶⁰:

- Se recomienda mantener el tratamiento anticoagulante o antiagregante para la patología previa (FA, válvula metálica, etc) salvo contraindicación (hemorragia significativa) (AIII)
- Es preferible el uso de HBPM a los anticoagulantes orales por su vida media más corta, su mejor perfil de seguridad y menos interacciones farmacológicas (AIII)
- En caso de no precisar anticoagulación se recomienda el uso de HBPM en dosis profilácticas (salvo contraindicación) (AI)
- En caso de alta sospecha de ETEV, si no hay disponibilidad de técnicas de imagen para su confirmación, se recomienda iniciar anticoagulación (AIII)
- También se recomiendan dosis anticoagulantes en pacientes sin ETEV en pacientes con niveles de D-dímero por encima del valor máximo normal que requieren oxigenoterapia y no presentan un incremento del riesgo de sangrado durante 14 días o hasta el alta hospitalaria (CIIa)

1.13.4 Tratamientos concomitantes

Durante la primera ola pandémica no había evidencia fehaciente que contraindicara el uso de los IECA/ARA 2. Sin embargo, algunos trabajos hipotetizaron acerca de un eventual empeoramiento de la COVID-19 en relación con dichos fármacos al inhibir la ECA, lo que podía contribuir a un incremento de la unión viral a su receptor, la ACE2. Por ello, debido a este riesgo probable, así como la frecuente hipotensión arterial de los pacientes con COVID-19, se aconsejaba inicialmente restringir su uso y pautar según la evolución de TA.

En la actualidad se deben mantener los: IECAs, ARA 2, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, corticosteroides sistémicos o inhalados, fármacos antiinflamatorios no esteroideos e IBP durante el tratamiento de la COVID-19 salvo contraindicación específica.

Durante la primera ola pandémica se recomendaba el uso de antibióticos cuando hubiera alta sospecha de infección bacteriana, de forma similar a las recomendaciones actuales, siendo de primera opción los betalactámicos.

1.14 IMPACTO ECONÓMICO ASOCIADO A LA HOSPITALIZACIÓN POR COVID-19 EN ESPAÑA

Los costes asociados a la hospitalización por COVID-19 en 2020 han sido publicados por Alvarez-Del Río⁶⁵. En este trabajo se establece que 109018 pacientes con diagnóstico de COVID-19 ingresaron en 2020. El coste total de los ingresos en la primera ola asciende a 623077956,36 euros, siendo de 5715,37 (5658,18-5772,55) euros la media de coste por paciente (IC 95%). Se estima que 61542 pacientes mayores de 79 años ingresaron por COVID-19 en España en 2020, con un coste total de 276046826,50 euros y una media de 4485,50 (4463,81-4507,19) euros por paciente.

Tabla 8. Recomendaciones actuales de tratamiento de la COVID-19 actuales de la guía NICE⁶¹

Tratamiento de la COVID-19 en adultos mayores con comorbilidad			Heparinas de bajo peso molecular	Antipiréticos
No Insuficiencia respiratoria	Si alto riesgo de progresar a COVID-19 grave	Remdesivir 5 días o hasta el alta BIII	Dosis profiláctica ETEV salvo contraindicación en aquellos pacientes sin indicación de anticoagulación Si D-dímero incrementado por encima del valor superior sin riesgo incrementado de sangrado**: dosis terapéuticas CIIa	De elección: paracetamol
Insuficiencia respiratoria	(Mínimo flujo)	Remdesivir BIIa (mayores beneficios si inicio temprano < 10d inicio de síntomas)		
	Oxígeno bajo flujo (mayoría de pacientes)	Remdesivir + dexametasona*		
	Si incrementan necesidades de oxígeno/elevación de marcadores inflamatorios	Remdesivir + dexametasona* + Asociar baricitinib o tocilizumab		
Insuficiencia respiratoria (oxígeno alto flujo o VMNI)		Dexametasona* (+remdesivir si comorbilidad) + baricitinib (AI) ; o Dexametasona* (+remdesivir si comorbilidad) + tocilizumab (BIIa)		
*Si dexametasona no disponible, usar dosis equivalentes de corticosteroides **hemorragia en último mes con visita a urgencias/ingreso, Hb<8, plaquetas <50.000, historia de trastorno hemorrágico, necesidad de doble antiagregación				

Tabla 9. Dosis recomendadas de los tratamientos actuales

	Dosis
Dexametasona	6mg/día x 10 días
Remdesivir	200mg iv el primer día
	100mg iv/24h entre 5 y 10 días
Tocilizumab	8mg/kg iv (dosis única)
Baricitinib	4mg/24h vo x 14 días

Tabla 10. Tratamiento de la COVID-19 en la primera ola de la pandemia

Clínica	Tratamiento
Infección leve con radiografía normal sin comorbilidades	Tratamiento sintomático y vigilancia
Infección respiratoria con radiografía normal y comorbilidades o edad > 60 años	Valorar de forma individualizada: Hidroxicloroquina 5 días ± Lopinavir/Ritonavir
Neumonía no grave (CURB-65 ≤ 1)	Hidroxicloroquina ± Lopinavir/Ritonavir 5 - 7 días
Neumonía grave (CURB-65 > 2 o sO ₂ < 90%) o empeoramiento de neumonía no grave en las siguientes 24 - 48 horas de iniciado el tratamiento	Hidroxicloroquina + Lopinavir/Ritonavir 5 - 10 días
	Remdesivir Valorar Tocilizumab individualmente o Sarilumab Interferon beta - 1B
Hidroxicloroquina/cloroquina, sólo está autorizados para tratamiento de neumonía intrahospitalaria Se recomienda individualizar indicaciones en base a criterios clínicos	

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

Para la realización del estudio, se plantean las siguientes hipótesis:

a) Una población de pacientes de 75 años o más ingresados por una patología desconocida e inesperada (COVID-19) presentarán síndromes geriátricos al ingreso, tales como dependencia funcional, demencia, delirium y fragilidad. Dichos síndromes geriátricos influirán sobre la mortalidad intrahospitalaria.

b) Por otro lado, debido al desconocimiento inicial de la fisiopatología y de la influencia del SARS-CoV-2 en los distintos mecanismos inflamatorios y de coagulación y, la relación causa efecto del virus con los fenómenos tromboembólicos y enfermedades cardíacas, postulamos que los pacientes de edad avanzada infectados por COVID-19 tienen mayor prevalencia de estas enfermedades.

2.2 OBJETIVOS

2.2.1 Objetivos principales

La presente tesis se centra en la influencia de los grandes síndromes geriátricos asociados con la mortalidad intrahospitalaria en una población anciana. Aunque muchos estudios han informado de la relación de ellos con varias patologías, la irrupción de una nueva enfermedad y el desconocimiento de la misma asociados al colapso sanitario nos motivó a investigar en este campo.

Así, los objetivos del estudio fueron en una población mayor o igual de 75 años ingresados en la Unidad Geriátrica de Agudos de Geriátrica por COVID-19 en la primera ola pandémica:

- Determinar los factores (clínicos, funcionales, psicosociales, analíticos, radiológicos y de tratamiento) asociados con la mortalidad intrahospitalaria.
- Evaluar la incidencia de fenómenos embólicos, hemorrágicos y determinar la mortalidad en los diferentes grupos de tratamiento anticoagulante.

2.2.2 Objetivos secundarios

- Determinar la prevalencia de delirium, demencia, caídas, polifarmacia y fragilidad en pacientes mayores ingresados por COVID-19.
- Describir las variables clínicas, analíticas y radiológicas y el tratamiento basal de los pacientes al ingreso, así como el manejo terapéutico de la COVID-19 en los pacientes de más edad.
- Analizar las complicaciones cardíacas y no cardíacas intrahospitalarias más frecuentes asociadas a la COVID-19.

- Evaluar qué factores clínicos, funcionales, analíticos, radiológicos, de tratamiento y sociales basales difieren entre los supervivientes y los no supervivientes.
- Determinar el punto de Cohorte del D-Dímero que se asocia con mayor riesgo de embolia pulmonar.
- Evaluar la incidencia de mortalidad al mes tras el alta hospitalaria.
- Establecer la incidencia, número total y causa del primer reingreso al mes tras el alta hospitalaria.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Con el objetivo de evaluar los diferentes síndromes geriátricos, fenómenos embólicos y su influencia pronóstica en la mortalidad intrahospitalaria por COVID-19 en la primera ola pandémica, se diseñó un estudio ambispectivo (retrospectivo y prospectivo) observacional longitudinal sobre una cohorte de pacientes con edad igual o mayor a 75 años que ingresaron en una Unidad de Agudos de Geriatria (UGA) en la primera ola pandémica con seguimiento al mes del alta hospitalaria.

3.2 SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

Se seleccionaron de forma consecutiva todos los pacientes ingresados con diagnóstico de COVID-19 (confirmado o con sospecha clínica, analítica y/o radiológica) desde el 20 de marzo de 2020 al 31 de mayo de 2020. Los pacientes incluidos fueron ingresados en HUCR tras la derivación del Servicio de Urgencias de su hospital de referencia, o bien ingresados desde el punto de urgencias provisional que se creó en el HUCR ante la catástrofe sanitaria, o bien de ingreso directo desde los centros sociosanitarios (residencias) adscritos al Servicio de Geriatria a través del geriatra de enlace.

El estudio fue ambispectivo y se realizó de la siguiente manera (Figura 16):

- Una primera cohorte retrospectiva del 20 de marzo al 30 de abril de 2020 seleccionando los pacientes de los datos de CMBD (Conjunto Mínimo Básico de Datos) del mes de marzo de 2020 proporcionado por el Servicio de Admisión. Se utilizó la Clasificación Internacional de Enfermedades, tercera edición y se revisaron los registros con el código ICD-10 B97.29 (otros coronavirus como causa de enfermedades clasificadas bajo otro concepto), J12.89 (otros tipos de neumonía vírica) y J18.9 (neumonía, microorganismo no especificado). Además, se evaluaron pacientes con patología sugerente de COVID-19 detectados por el servicio de Medicina Preventiva del Hospital, que no fueron registrados en CMBD con los códigos anteriormente descritos.
- Una cohorte prospectiva del 1 de mayo 2020 al 31 de mayo de 2020, seleccionando los pacientes a partir del listado diario suministrado desde el Servicio de Admisión del hospital. Este servicio registra los pacientes ingresados y datos de alta de todas las unidades de hospitalización en tiempo real.
- Un seguimiento de todos los pacientes supervivientes a la COVID-19 al mes del alta hospitalaria. Se realizó mediante la consulta de la historia electrónica hospitalaria HCIS® y ambulatoria (HORUS®) durante el periodo de seguimiento. En caso de reingreso se recogieron los datos del primer ingreso hospitalario. Se registró la mortalidad total al alta y al mes de seguimiento. El seguimiento finalizó el 30 de junio de 2020.



Figura 16. Diseño del estudio con muestra a estudio y selección de los pacientes

3.2.1 Criterios de inclusión y exclusión

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Se incluyeron todos los pacientes de edad igual o mayor a 75 años que ingresaron de forma consecutiva con diagnóstico confirmado de COVID-19 mediante PCR y aquellos con datos clínico-analítico-radiológicos de alta sospecha del 20 de marzo al 31 de mayo de 2020.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron los pacientes:

- Sin criterios clínicos, analíticos y radiológicos de COVID-19 y sin valoración geriátrica integral previa al ingreso.
- Aquellos que no otorgaron el consentimiento informado.
- Con necesidad de abordaje paliativo según su equipo médico habitual bien sea por enfermedad oncológica o por enfermedad de órgano avanzada.

3.3 LUGAR DE ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo en un hospital de segundo nivel. El Hospital Universitario Central de la Cruz Roja "San José y Santa Adela" (HUCR) es un hospital docente universitario, de nivel II y de apoyo a la asistencia médica y quirúrgica perteneciente al Servicio Madrileño de Salud (SERMAS) con más de 100 años de historia.

El Servicio de Geriatria presta una atención integral a los pacientes de más edad en este centro, incluyendo un abordaje clínico, funcional, mental y social. Incluye atención al paciente mayor hospitalizado (UGA), manejo del paciente mayor en consulta externa especializada y hospital de día, así como asistencia en domicilio y centros residenciales. Sirve de apoyo

principalmente a la urgencia de los siguientes hospitales: Hospital Universitario la Paz, Hospital Universitario Infanta Sofía, Hospital Universitario Clínico San Carlos y el Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda.

Está acreditado desde 1978 como formación docente MIR de Geriátría y desde 2019 como Unidad Docente Multidisciplinar, siendo su oferta formativa de 5 MIR de Geriátría y 2 EIR de Geriátría anuales. Además, el Hospital forma parte de la Unidad Docente Madrid Centro del grado en Medicina de la Universidad Alfonso X el Sabio.

El HUCR a primeros de marzo, comenzó a recibir los primeros pacientes con COVID-19. A finales de marzo, se transformó en un centro hospitalario dedicado exclusivamente al manejo de pacientes con COVID-19, dedicando a tal efecto a todos sus profesionales. En menos de dos semanas pasó de tener 111 camas médicas, 42 quirúrgicas y 4 camas de recuperación quirúrgica, a 189 camas COVID-19, con 5 puestos de UCI, continuando finalmente como hospital de apoyo COVID-19 para los centros residenciales en los meses de mayo y junio de 2020 en coordinación con la dirección general sociosanitaria. Todos los pacientes incluidos en este trabajo fueron ingresados en la UGA del Servicio de Geriátría con un total de 73 camas hospitalarias de pacientes agudos.

3.4 RECOGIDA DE DATOS

Como se ha expuesto previamente la recogida de datos se realizó de la siguiente forma:

- **Cohorte retrospectiva:** Para la selección de los pacientes se utilizó un listado fruto de la fusión del obtenido por el Servicio de Admisión con los datos del CMBD (del 20 de marzo al 30 de abril) más el listado proporcionado por el Servicio de Medicina Preventiva del hospital de los pacientes COVID-19 detectados. Las variables recogidas al ingreso, durante el ingreso y al alta hospitalaria fueron las obtenidas de la historia clínica electrónica HCIS® además del HORUS®. En caso necesario se obtenían los datos mediante consulta directa con el médico adjunto que había sido responsable del paciente.
- **Cohorte prospectiva:** Los listados del Servicio de Admisión en tiempo real se revisaban a diario para identificar a los pacientes. La evaluación inicial se realizó durante las primeras 24 horas de ingreso hospitalario. Una vez identificados los pacientes, los investigadores, evaluaron si se cumplían los criterios de inclusión-exclusión y obtenían el correspondiente consentimiento informado. Al ingreso del paciente se realizaba una valoración geriátrica integral. En caso de no ser posible, se recogieron los datos de la historia clínica electrónica HCIS® y la aplicación informática HORUS® del paciente 15 días previo al ingreso. De esta forma se recogieron variables clínicas, analíticas, radiológicas, de tratamiento al ingreso, así como revisión del tratamiento y de las complicaciones durante el ingreso. Para la consulta del tratamiento farmacológico durante la hospitalización se revisó a diario el programa Farmatools®.
- **Seguimiento al mes del alta hospitalaria:** Los pacientes supervivientes incluidos en el estudio fueron seguidos un mes tras el alta, evaluando en dicho periodo las variables

reingreso y/o mortalidad. Para ello, se utilizó tanto la historia clínica electrónica HCIS® como la aplicación informática HORUS® para la revisión de los informes de atención primaria y especializada durante el mes de seguimiento. El estudio finalizó el 30 de junio de 2020.

Variables analizadas

3.4.1 Variables recogidas al ingreso hospitalario

3.4.1.1 Variables de identificación y demográficas

De cada uno de los pacientes se recogieron los siguientes datos:

- Número de caso
- Lugar de procedencia
- Domicilio habitual (casa/residencia)
- Sexo (hombre/mujer)
- Fecha de nacimiento
- Datos de localización telefónica para seguimiento

3.4.1.2 Variables geriátricas

- Fragilidad (ver Anexo I):

Con el objetivo de identificar a los pacientes que cumplían criterios de fragilidad en el estudio se utilizó el siguiente indicador: la Clinical Frailty Scale version 1.2 (2009) (CFS)⁶⁶. La CFS es una escala que clasifica la fragilidad del 1 al 9, siendo 1 robusto y 9 paciente con fragilidad extrema. Para calcular esta variable se obtuvieron datos (2 semanas previas al ingreso). Se categorizó a los pacientes en los siguientes grupos:

- CFS 1-4: Robusto
- CFS 5-6: Fragilidad leve a moderada
- CFS 7-9: Fragilidad severa o muy severa

- Situación funcional basal:

En la población geriátrica, esta evaluación se realiza determinando la capacidad para llevar a cabo las actividades de la vida diaria, entendiendo como tales aquellas actividades dirigidas al autocuidado y la movilidad, que dotan de autonomía e independencia elementales a los individuos y le permiten vivir sin precisar ayuda continua de otros.

Para cuantificar la dependencia se tomó en cuenta la situación funcional basal (dos semanas previas al ingreso). Se utilizó el Índice de Barthel modificado (IB)⁶⁷. Este

índice permite medir el desempeño de las actividades diarias, con valores desde 100 (totalmente independiente) hasta 0 (totalmente dependiente). Lo que refleja que cuanto mayor es la puntuación el paciente es más independiente. La valoración global se realiza según puntuación en una escala de 0 a 100 (dependencia máxima e independencia, respectivamente) según la siguiente estratificación:

- 0 - 19: Dependencia total
- 20 - 39: Dependencia severa
- 40 - 59: Dependencia moderada
- 60 - 99: Dependencia leve
- 100: Independencia

- Situación cognitiva basal:

La situación cognitiva de los pacientes se clasificó en demencia si/no, de acuerdo con sus antecedentes personales.

El estadio de demencia se clasificó mediante la escala: The Global Deterioration Scale (GDS)⁶⁸. Esta escala es un instrumento de fácil aplicación en la práctica clínica diaria que permite estratificar la fase de evolución de la enfermedad. Los pacientes se clasificaron en: deterioro cognitivo leve (GDS: 3), demencia leve (GDS: 4), demencia moderada (GDS: 5), demencia moderadamente grave (GDS: 6) y demencia severa (GDS: 7). Se incluyeron pacientes con cualquier tipo de demencia.

- Delirium:

El delirium es un síndrome de etiología con frecuencia multifactorial, que puede afectar a uno de cada tres pacientes mayores ingresados y que se asocia a mayor morbimortalidad⁵². Clásicamente, el delirium tiene un inicio súbito (horas o días), su evolución es breve y fluctuante, mejorando si se identifica y elimina el factor causal, aunque todas estas características pueden variar según el paciente.

El diagnóstico de delirium se realizó en este estudio siguiendo el Confusion Assessment Method (CAM)⁶⁹.

La puntuación del CAM se basa en cuatro características: inicio agudo y cambios fluctuantes en el estado mental, falta de atención, pensamiento desorganizado o incoherente y alteración del nivel de conciencia. Se consideró delirium si un paciente mostraba un inicio agudo y un discurso fluctuante e inatención, ya sea con pensamiento desorganizado o un nivel alterado de conciencia. Se recogieron:

- Delirium prevalente: si era un signo clínico presente en el servicio de urgencias o dentro de las primeras 24 h del ingreso.
- Delirium incidente: si dicha entidad se inició 24 h después del ingreso hospitalario.

- Variable binaria delirium (si/no) referente al primer diagnóstico de delirium. Episodios recurrentes de delirium no fueron registrados.

- Caídas como síntoma de presentación de la COVID-19:

Las caídas en los pacientes mayores generalmente son multifactoriales y suceden cuando los déficits en múltiples dominios comprometen la capacidad compensatoria del individuo⁷⁰. La incidencia de las caídas aumenta con la edad. En 2018 el 27,5% de las personas mayores de 65 años presentaron al menos una caída en el año previo, llegando a ser del 34% en los pacientes mayores de 85%⁷¹.

Las caídas se incluyeron como síntoma de presentación de la COVID-19 referido por el paciente/familiar (si/no) con o sin repercusión clínica o funcional.

- Polifarmacia (≥ 5 fármacos):

El consumo de medicamentos en los pacientes de más edad se está incrementando en las últimas décadas. Datos americanos demuestran que el porcentaje de pacientes con cinco fármacos prescritos o más se ha incrementado del 13,8% al 41,9% desde finales de los años 80 hasta el 2018 respectivamente. La polifarmacia es responsable del 10% de las hospitalizaciones en los pacientes mayores⁷².

La polifarmacia en este estudio se definió como el uso habitual de cinco fármacos o más. Los fármacos pautados a demanda no fueron incluidos en esta definición. No se consideraron fármacos los complementos vitamínicos, los suplementos nutricionales ni los productos de herbolario u homeopáticos.

3.4.1.3 Variables clínicas

Se recogieron al ingreso:

- Antecedentes:

- HTA
- DM tipo 2
- EPOC (cualquier estadio)
- Enfermedad cerebrovascular crónica
- Enfermedad hepática crónica
- Enfermedad renal crónica
- Fibrilación auricular (cualquier tipo)
- Insuficiencia cardíaca
- Cáncer
- Enfermedad tromboembólica (antecedente de TVP y/o EP).

- Comorbilidad, mediante el Índice de Charlson (ICC). El ICC⁷³ consiste en un valor resultado tras la suma de puntuaciones al ponderar 19 enfermedades crónicas según una escala de 1 a 6, donde las puntuaciones más altas indican una mayor comorbilidad. En nuestro estudio la población fue estratificada según un punto de corte, y se consideró alta comorbilidad cuando el valor era ≥ 3 puntos.
- Datos de presentación clínica al ingreso
 - Número de días desde el inicio de los síntomas
 - Presión arterial sistólica (PAS)
 - Presión arterial diastólica (PAD)
 - Frecuencia cardiaca (FC)
 - Temperatura (T^a)
 - Nivel basal de saturación de oxígeno (SO₂ basal)
 - Frecuencia respiratoria (FR)

3.4.1.4 Variables analíticas y biomarcadores

Se recogieron al ingreso:

- Hemoglobina Hb (g/dl)
- Leucocitos (células x 10³µl)
- Linfocitos (células x 10³µl)
- Plaquetas (células x 10³µl)
- Creatinina (mg/dl)
- Sodio (mEq/L)
- Potasio (mEq/L)
- Albúmina (g/dL)
- Biomarcadores, potencialmente relacionados con la COVID-19
 - Marcadores de inflamación
 - Ferritina (ng/ml)
 - Proteína C reactiva (PCR mg/l)
 - Marcadores de infección
 - Procalcitonina (PCT µg/l)
 - Marcadores de coagulación
 - D-Dímero (DD mg/L)

- Marcadores cardiacos
 - Troponinas (Troponina T ng/dl)
 - Propéptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP µg/dl)

3.4.1.5 Variables radiológicas

Se evaluó la radiografía (anteroposterior o anteroposterior y lateral)

Se registraron las siguientes categorías para su codificación:

- Infección respiratoria (no consolidativa)
- Neumonía unilobar
- Neumonía multilobar unilateral
- Neumonía multilobar bilateral

Dicha clasificación fue realizada por el equipo médico habitual del paciente junto con la valoración del especialista en radiología mediante el correspondiente informe.

3.4.1.6 Variables del tratamiento médico habitual

Se registró la medicación habitual reflejada al ingreso (si/no, cualquier clase):

- Antihipertensivos (IECA/ARA II)
- Anticoagulantes
- Benzodiazepinas
- Antipsicóticos
- Antidepresivos

3.4.1.7 Variables de gravedad clínica al ingreso

- Escala CURB-65

La neumonía es la manifestación grave más frecuente de la COVID-19. La presentación típica es fiebre, tos, disnea e infiltrados bilaterales. El pronóstico de esta entidad en la COVID-19 es muy variable. Para estratificar la gravedad de la neumonía se utilizó la escala de CURB-65⁷⁴.

La escala CURB-65, es una escala que utiliza 6 categorías para valorar la gravedad (edad ≥ 65 años, confusión de nueva aparición; urea > 40 mg/dl; frecuencia respiratoria ≥ 30 rpm, presión arterial sistólica ≤ 90 mmHg y/o presión arterial diastólica ≤ 60 mmHg; atribuye 1 punto por cada elemento).

En nuestro estudio durante la pandemia se utilizó esta escala para estratificar el riesgo de mortalidad:

- Riesgo de mortalidad bajo (CURB-65 = 0-1)
- Riesgo de mortalidad moderado (CURB-65 = 2)
- Riesgo de mortalidad alto (CURB-65 = 3-5)

- Escala q SOFA

La sepsis es la respuesta extrema del organismo frente a una infección y es una emergencia médica que puede conducir al síndrome de disfunción multiorgánica y a la muerte.

En nuestro estudio se utilizó la escala: Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA)⁷⁵, para determinar el riesgo de desarrollar sepsis. Esta escala utiliza tres criterios, asignando un punto para presión arterial baja (PAS \leq 100 mmHg), frecuencia respiratoria alta (\geq 22 respiraciones por minuto) o estado mental alterado (escala de coma de Glasgow $<$ 15).

La puntuación oscila de 0 a 3 puntos. La presencia de 2 o más puntos en la escala qSOFA se asocia con un mayor riesgo de muerte. Se determinó la media y DE del valor del qSOFA al ingreso hospitalario.

3.4.2 Variables recogidas durante el ingreso

3.4.2.1 Variables del tratamiento médico

Se registraron los tratamientos específicos para la COVID-19 durante el ingreso (si/no):

- Hidroxicloroquina
- Azitromicina
- Lopinavir
- Ritonavir
- Darunavir
- Colchicina
- Corticosteroides

Del mismo modo se registraron los tratamientos antitrombóticos:

- Dosis profilácticas (cualquier clase)
- Dosis anticoagulantes (cualquier clase)
- No tratamiento (ni dosis profilácticas ni anticoagulantes)

3.4.2.2 Variables de complicaciones cardíacas

Se evaluaron las siguientes complicaciones cardíacas durante el ingreso siguiendo las guías de la Sociedad Europea de Cardiología:

- Insuficiencia cardíaca⁷⁶. La insuficiencia cardíaca (IC) se definió por criterios clínicos (disnea, edemas en miembros inferiores, etc.), radiográficos y elevación de biomarcadores si estuvieran disponibles tales como el péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP)
- Fibrilación auricular⁷⁷ de novo. Se consideró FA de novo en aquellos pacientes con FA documentada durante la hospitalización sin antecedentes de FA previa
- Síndrome coronario agudo (SCA)⁷⁸. El SCA se definió como dolor torácico, cambios en el electrocardiograma (ECG) y /o biomarcadores cardíacos elevados (troponina T)
- Enfermedad tromboembólica (TVP/EP)⁷⁹
- Embolia arterial
- Elevación de enzimas cardíacas de lesión miocárdica sin criterios diagnósticos de SCA⁷⁸.

3.4.2.3 Variables de complicaciones no cardíacas

Se evaluaron las complicaciones no cardíacas durante el ingreso (si/no):

- Síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA)⁸⁰
- Insuficiencia renal aguda (definida por un aumento de la creatinina sérica de al menos el 50 % desde el inicio según NICE)⁸¹
- Coinfección bacteriana (definida como procalcitonina y proteína C reactiva elevadas)
- Sepsis⁷⁵
- Alteración de los niveles de sodio ($<$ 135 o $>$ 145 mEq/L)

3.4.2.4 Variables de complicaciones tromboembólicas

Se confirmó la presencia de Embolismo Pulmonar mediante Angio-TAC positivo definido por la ausencia o presencia de defectos de repleción en una o más arterias pulmonares (incluidas hasta las arterias subsegmentarias).

A los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (filtrado renal $<$ 30 ml/ml/min/1,73 m²) no se les realizó Angio-TAC por contraindicación específica. A aquellos pacientes con filtrado glomerular entre 30-45 mL/min, se les realizó un protocolo de hidratación (administración de sueroterapia intravenosa) previo a la prueba para evitar el deterioro de la función renal.

Los pacientes fueron clasificados de acuerdo con la probabilidad clínica pre-test según la escala de Wells⁸²:

- De bajo riesgo (menos de dos puntos)
- Riesgo intermedio (de dos a seis puntos)
- Alto riesgo (más de seis)

Los niveles de D-dímero se ajustaron a la edad del paciente, considerado un D-dímero elevado si niveles superiores a 1 µg/mL.

Se recogieron:

- Incidencia de embolia pulmonar (EP)
- Mortalidad asociada o no a EP
- Hemorragia intrahospitalaria, clasificándola en:
 - Hemorragia mayor: intracraneal o hemorragia digestiva alta.
 - Hemorragia menor en el resto de localizaciones de acuerdo con la clasificación de la IST (International Society on Thrombosis and Haemostasis)⁸³.

3.4.3 Variables recogidas al alta hospitalaria y al mes del alta hospitalaria

Al alta hospitalaria se recogieron las siguientes variables:

- Fechas de ingreso y alta
- Estancia hospitalaria (n ° días)
- Mortalidad (si/no)

Al mes del alta hospitalaria se registraron:

- Mortalidad al mes de seguimiento (si/no)
- Reingreso Hospitalario (si/no)
- Causas de Reingreso Hospitalario

3.5 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio recibió la aprobación del Comité de Ética de Investigación del Hospital Universitario La Paz de Madrid en marzo 2020 ID: I-4131 (ver Anexo II).

El consentimiento de los pacientes/familiares fue obtenido de forma prospectiva (presencial o telefónica) o retrospectiva (telefónica) a todos los pacientes o, en el caso de que no fuera posible, se solicitó dicho consentimiento a sus familiares (Ver Anexo III).

Los datos se utilizaron para el análisis de forma anónima, y únicamente los investigadores tuvieron acceso a la base de datos que fue protegida mediante contraseña. Los participantes fueron identificados mediante un código numérico correlativo de hasta tres caracteres. Toda la información adquirida relativa a los participantes se trató de forma confidencial. El tratamiento de los datos se realizó de acuerdo a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de Derechos Digitales.

3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva

Las variables categóricas se expresaron como números y porcentajes (%) y las continuas como media y DE o mediana y RIC (percentil 25 a 75) según su distribución. La normalidad de los datos continuos se comprobó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Estadística analítica

Las diferencias entre los grupos de pacientes dados de alta y fallecidos para las variables categóricas se examinaron mediante la prueba de chi-cuadrado, con la corrección de la razón de verosimilitud o la prueba exacta de Fisher si las muestras eran pequeñas. Se examinaron las diferencias para las variables continuas utilizando la prueba T de muestras independientes o la U de Mann-Whitney según lo apropiado. Las curvas de mortalidad intrahospitalaria se construyeron mediante el método de Kaplan-Meier y la comparación entre grupos se realizó mediante la prueba de rangos logarítmicos.

Se realizó análisis univariante y multivariante mediante regresión de Cox la variable de evento es exitus, y el tiempo se calcula desde la fecha de ingreso hasta la fecha de exitus en los eventos y fecha de alta en los censurados. Variables con valor de $p < 0,15$ en análisis univariante se incluyeron en el análisis multivariante por el método de pasos sucesivos hacia delante, con probabilidad de entrada $p < 0,05$ y de salida $p > 0,1$ (Stepwise forward. PIN $p < 0,05$, POUT $p > 0,1$). Los resultados se consideraron significativos con valores de $p < 0,05$.

La tasa de incidencia de EP fue estimada como la proporción de casos nuevos en la muestra global, con los intervalos de confianza al 95% de Wilson. Se evaluó el nivel del D-dímero como predictor del diagnóstico de EP. El área bajo la curva (ROC) y el punto de corte fueron calculados usando el índice de Youden. La sensibilidad, especificidad y valores predictivos y sus intervalos de confianza al 95% fueron calculados. Se realizó análisis univariante y multivariante mediante regresión de Cox seleccionando las variables por parte de los investigadores. Finalmente, las variables estadísticamente significativas en el análisis univariante fueron incluidas en el análisis multivariante.

Todos los datos se analizaron con SPSS Statistics versión 26.0 (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp).

4. RESULTADOS

La muestra total estuvo constituida por 300 pacientes (111 pacientes de cohorte retrospectiva y 189 de cohorte prospectiva). En la figura 17 se muestra la selección de los pacientes:

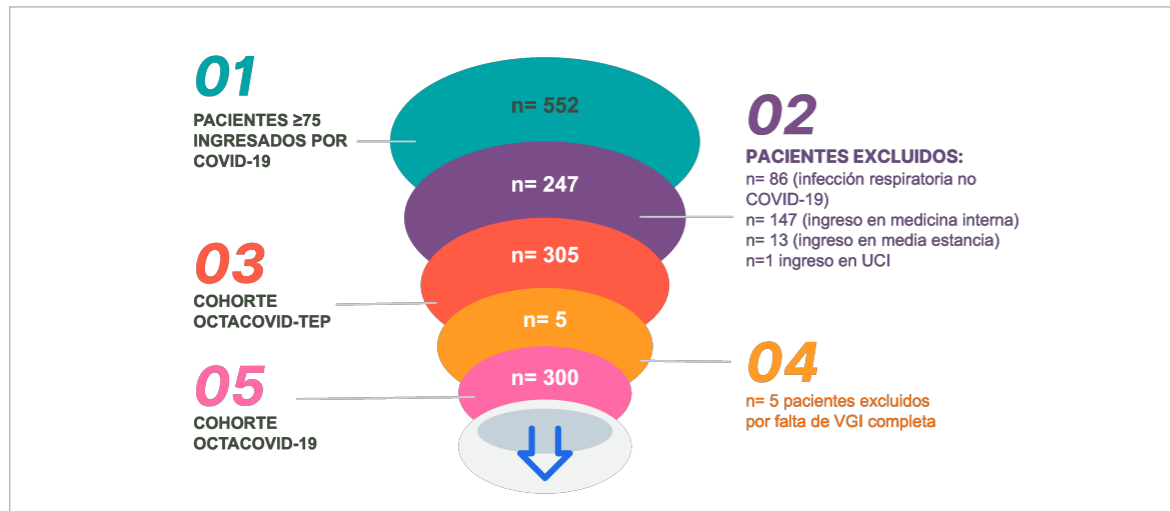


Figura 17. Diagrama de flujo. Selección de pacientes y muestra del estudio

Se incluyeron un total de 300 pacientes (188; 62,7% mujeres) de edad media $86,3 \pm 6,6$ años mayoritariamente institucionalizados (203 pacientes; 67,7%).

Las comorbilidades más frecuentes de forma global fueron HTA (201; 67,0%) seguida de DM (85; 28,3%) y FA (83; 27,7). Las características basales de los pacientes se muestran en las tablas 11, 12, 13 y 14.

La mayoría de los pacientes (200; 66,6%) fueron diagnosticados mediante RT-PCR positiva, 56 pacientes (18,6%) mostraron criterios clínicos y radiográficos para el diagnóstico de COVID-19, 37 (12,3%) presentaron criterios clínicos y 6 pacientes (2%) criterios radiológicos (figura 18).

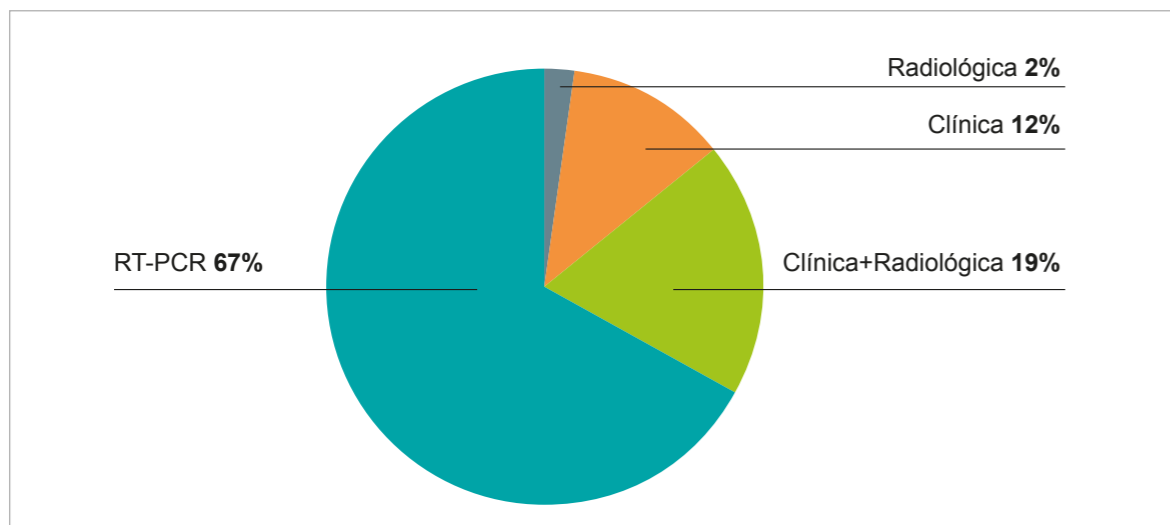


Figura 18. Diagnóstico de la Infección por SARS-CoV-2 en la primera ola pandémica

4.1 CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES INCLUIDOS. PREVALENCIA DE LOS SÍNDROMES GERIÁTRICOS AL INGRESO HOSPITALARIO. COHORTE OCTACOVID-19

El IB fue < 60 en 127 pacientes (42,8%) y 126 (42,0%) presentaron ICC ≥ 3 lo que refleja el alto grado de deterioro funcional y comorbilidad de esta cohorte. La mayoría de los pacientes (216; 72,7%) fueron frágiles (CFS ≥ 5) y 134 pacientes (45,1%) presentaron demencia en algún estadio. El delirium fue diagnosticado en el servicio de urgencias en 117 (39%) pacientes, mientras que 84 pacientes (28%) desarrollaron delirium la hospitalización. Las caídas fueron el síntoma de presentación (solos o en combinación con otros) de la COVID-19 en 32 pacientes (10,7%). La polifarmacia estuvo presente en 231 pacientes, lo que supone 71% de la muestra.

Tabla 11. Características basales de la población incluida y diferencias en la mortalidad intrahospitalaria

	Total	Supervivientes	No supervivientes	Valor de p
N	300	189	111	
Mujeres (%)	188 (62,7)	130 (68,8)	58 (52,3)	0,004
Edad (años, DE)	86,3 \pm 6,6	85,7 \pm 6,7	87,5 \pm 6,3	0,022
Tiempo de estancia (días) (media (p25/p75))	11 (7-18)	14 (10-21)	7 (4-11)	<0,001
Número de días desde el inicio de los síntomas	5 (2-7)	5 (2-8)	5 (3-7)	0,509
Comunidad	97 (32,3)	64 (33,9)	33 (29,7)	0,460
Residencia	203 (67,7)	125 (66,1)	78 (70,3)	
Comorbilidades				
HTA	201 (67,0)	130 (68,8)	71 (64,0)	0,391
DM	85 (28,3)	43 (22,8)	42 (37,8)	0,005
EPOC	48 (16,0)	31 (16,4)	17 (15,3)	0,804
ECV	73 (24,3)	44 (23,3)	29 (26,1)	0,579
Enfermedad hepática crónica	9 (3,0)	4 (2,1)	5 (4,5)	0,242
ERC	52 (17,3)	34 (18,0)	18 (16,2)	0,695
FA	83 (27,7)	46 (24,3)	37 (33,3)	0,093

	Total	Supervivientes	No supervivientes	Valor de p
IC	73 (24,3)	47 (24,9)	26 (23,4)	0,778
Cáncer	38 (12,7)	26 (13,8)	12 (10,8)	0,459
TVP/EP	33 (11,0)	17 (9,0)	16 (14,4)	0,147
Valoración Geriátrica Integral				
ICC (media ± DE)	2,5±2,1	2,3±2,2	2,8±1,8	0,049
ICC ≥ 3	126 (42,0)	69 (36,5)	57 (51,4)	0,012
IB				
Independiente	48 (16,2)	36 (19,4)	12 (10,9)	0,013
Dependencia leve	121 (40,9)	82 (44,1)	39 (35,5)	
Dependencia moderada	40 (13,5)	17 (9,1)	23 (20,9)	
Dependencia severa	33 (11,1)	21 (11,3)	12 (10,9)	
Dependencia total	54 (18,2)	30 (16,1)	24 (21,8)	
Dependiente (IB <100)	248 (83,8)	150 (80,6)	98 (89,1)	0,057
Fragilidad				
Robusto o fragilidad leve	81 (27,3)	63 (33,7)	18 (16,4)	0,003
Fragilidad leve o moderada	131 (44,1)	79 (42,2)	52 (47,3)	
Fragilidad severa o muy severa	85 (28,6)	45 (24,1)	40 (36,4)	
Frágil (CFS ≥ 5)	216 (72,7)	124 (66,3)	92 (83,6)	0,001
Demencia (GDS)				
GDS: 0-3	164 (55,2)	113 (60,1)	51 (46,8)	0,050
GDS: 4	35 (11,8)	20 (10,6)	15 (13,8)	
GDS: 5	38 (12,8)	20 (10,6)	18 (16,5)	
GDS: 6	42 (14,1)	28 (14,9)	14 (12,8)	
GDS: 7	18 (6,1)	7 (3,7)	11 (10,1)	
Demencia (GDS ≥ 4)	134 (45,1)	76 (40,4)	58 (53,2)	0,033

	Total	Supervivientes	No supervivientes	Valor de p
Polifarmacia	213 (71,0)	133 (70,4)	80 (72,1)	0,754
Delirium (prevalente)	117 (39,0)	59 (31,2)	58 (52,3)	<0,001
Delirium (incidente)	84 (28,0)	37 (19,6)	47 (42,3)	<0,001
Caídas	32 (10,7)	19 (10,1)	13 (11,7)	0,653

Las variables cuantitativas se expresan en media ± DE y las variables cualitativas en valor absoluto y porcentaje. HTA: hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ECV: enfermedad cerebrovascular crónica, ERC: enfermedad renal crónica, FA: fibrilación auricular, IC: insuficiencia cardiaca, TVP: trombosis venosa profunda, EP: embolia pulmonar, ICC: Índice Comorbilidad de Charlson, IB: Índice de Barthel modificado, CFS: Clinical Frailty Scale, GDS: Global Deterioration Scale

4.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANALÍTICAS Y RADIOGRÁFICAS AL INGRESO

La fiebre estuvo presente en 154 (51%) de los pacientes en el servicio de urgencias. La neumonía fue diagnosticada en 252 (84%) pacientes, 212 (70%) presentaron neumonía bilateral multilobar, 204 pacientes (más del 70%) obtuvieron puntuaciones en la escala CURB-65 ≥ 2 (lo que supone neumonía de moderado y alto riesgo). La media en la escala qSOFA fue 0,9 ± 0,8. En la tabla 12 se expone los resultados de estas variables.

Tabla 12. Variables clínicas, analíticas y radiográficas al ingreso. Diferencias en la mortalidad intrahospitalaria

	Total	Supervivientes	No supervivientes	Valor de p
Variables clínicas				
TA	129,6±25,3	132,2±25,0	124,9±25,2	0,017
FC	85,9±19,3	83,6±16,7	89,7±22,7	0,015
FR	23,2±7,8	21,0±6,9	26,3±8,0	<0,001
Fiebre	154 (51,3)	91 (48,1)	63 (56,8)	0,150
SO₂ basal	91,1±6,0	92,0±5,3	89,7±6,8	0,001
CURB-65	2,1±0,9	1,8±0,9	2,7±0,8	<0,001

	Total	Supervivientes	No supervivientes	Valor de p
Severidad de la neumonía				
CURB-65: 0-1	83 (28,9)	75 (42,1)	8 (7,3)	<0,001
CURB-65: 2	105 (36,6)	69 (38,8)	36 (33,0)	
CURB-65: 3-5	99 (34,5)	34 (19,1)	65 (59,6)	
q-SOFA	0,9±0,8	0,6±0,7	1,3±0,8	<0,001
Datos de laboratorio				
Linfocitos	0,89 (0,60-1,26)	0,93 (0,62-1,35)	0,77 (0,49-1,00)	0,007
Albúmina	3,3 (3,0-3,7)	3,4 (3,1-3,7)	3,2 (2,9-3,7)	0,068
Ferritina	266 (155-463,5)	246 (147-392)	401 (203-755)	0,002
D-Dímero	1,5 (0,8-2,8)	1,4 (0,8-2,6)	1,6 (0,9-3,0)	0,281
PCR	62,0 (26,3-143,0)	53,7 (21,6-114,0)	86,0 (46,8-181,5)	<0,001
Plaquetas	206 (1254-289)	221 (158-317)	190 (141-252)	0,004
Creatinina	0,97 (0,70-1,40)	0,80 (0,60-1,20)	1,14 (0,87-1,63)	<0,001
Radiología				
Neumonía	252 (84,0)	149 (78,8)	103 (92,8)	0,001
Infección respiratoria	48 (16,0)	450 (21,2)	8 (7,2)	0,002
Neumonía unilobar	25 (8,3)	15 (7,9)	10 (9,0)	0,746
Neumonía unilateral multilobar	15 (5,0)	8 (4,2)	7 (6,3)	0,426
Neumonía bilateral multilobar	212 (70,7)	126 (66,7)	86 (77,5)	0,047

Las variables cuantitativas se expresan en media ± DE o media y rango intercuartil. TA: tensión arterial, FC: frecuencia cardíaca, FR: frecuencia respiratoria, SO₂ basal: saturación basal de oxígeno (pulsioxímetro), CURB-65: índice de severidad de neumonía y predictor de mortalidad, qSOFA: predictor de sepsis. Plaquetas y linfocitos (10³/μL), PCR Proteína C-reactiva (mg/L), creatinina (mg/dL), albúmina (g/dL) ferritina (ng/dL), valor máximo D-dímero (mg/L)

4.3 TRATAMIENTO AL INGRESO Y DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN

Los antidepresivos fueron los fármacos más frecuentemente prescritos como parte del tratamiento habitual de los pacientes (109, 36,3%), seguidos de benzodiazepinas (96, 32%), IECAs (88, 29,3%) y anticoagulantes (83, 27,7%).

La HCQ (261, 87%) y la azitromicina (188, 63,1%) fueron los fármacos más utilizados para la COVID-19 en esta primera ola. Además, 109 pacientes (37,1%) fueron tratados con glucocorticoides.

Mantuvieron tratamiento anticoagulante durante la hospitalización 270 pacientes (90,6%), bien en dosis profilácticas (186, 62,4%) o terapéuticas (83, 27,9%). En la tabla 13 y en la figura 19 se muestran los tratamientos al ingreso y durante la hospitalización.

Tabla 13. Tratamiento al ingreso y durante la hospitalización

	Total	Supervivientes	No supervivientes	Valor de p
Tratamiento al ingreso				
Antidepresivos	109 (36,3)	71 (37,6)	38 (34,2)	0,562
Benzodiazepinas	96 (32,0)	63 (33,3)	33 (29,7)	0,518
IECA	88 (29,3%)	63 (33,3)	25 (22,5)	0,047
Anticoagulantes (cualquier dosis)	83 (27,7)	48 (25,4)	35 (31,5)	0,251
Trazodona	34 (11,3)	23 (12,2)	11 (9,9)	0,551
Quetiapina	34 (11,3)	17 (9,0)	17 (15,3)	0,095
Haloperidol	24 (8,0)	15 (7,9)	9 (8,1)	0,958
Risperidona	13 (4,3)	5 (2,6)	8 (7,2)	0,079
Tratamiento durante hospitalización				
Tratamiento antitrombótico	270 (90,6)	176 (93,6)	94 (85,5)	0,020
Dosis profiláctica	186 (62,4)	124 (66,0)	62 (56,4)	
Dosis terapéutica	83 (27,9)	52 (27,7)	31 (28,2)	
Ninguna	29 (9,7)	12 (6,4)	17 (15,5)	
Hidroxicloroquina	261 (87,0)	175 (92,6)	86 (77,5)	<0,001
Azitromicina	188 (63,1)	121 (64,4)	67 (60,9)	0,551
Corticosteroides	109 (37,1)	61 (33,0)	48 (44,0)	0,058
Lopinavir más ritonavir	22 (7,3)	13 (6,9)	9 (8,1)	0,693
Colchicina	3 (1,0)	2 (1,1)	1 (0,9)	0,999
Darunavir	5 (1,7)	4 (2,1)	1 (0,9)	0,655

Las variables cualitativas se expresan en valor absoluto y porcentaje. IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

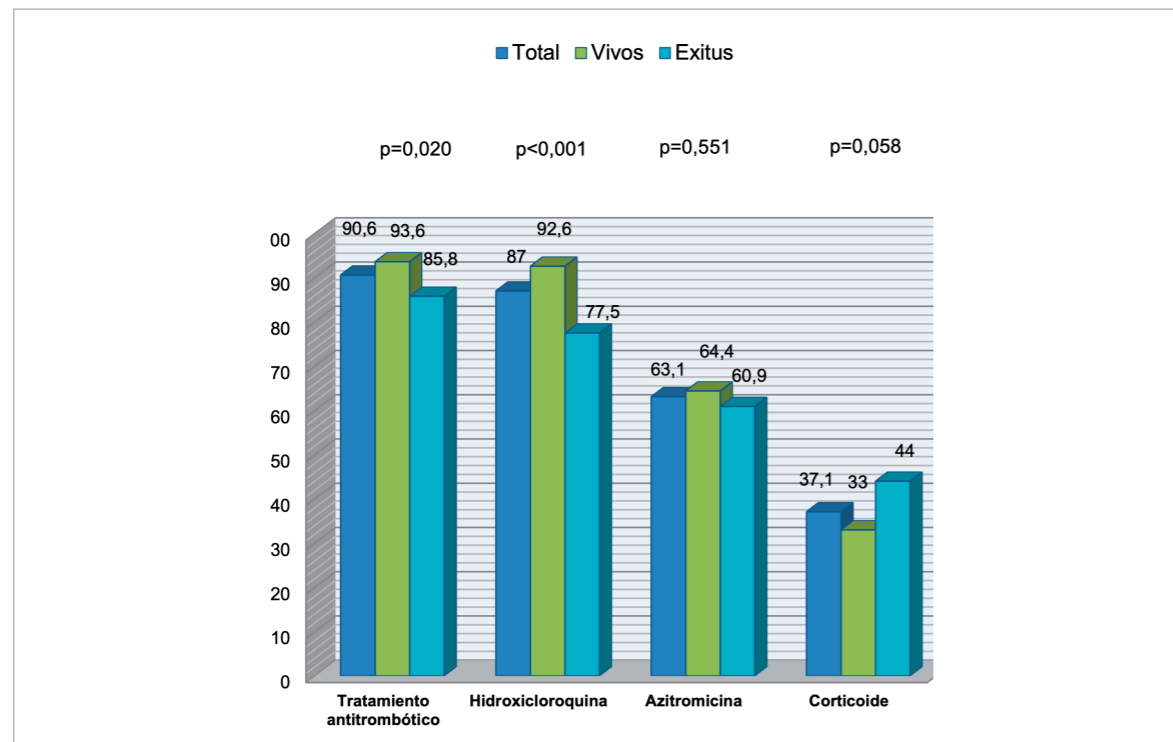


Figura 19. Tratamiento recibido durante la hospitalización (%)

4.4 COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN

Las complicaciones cardíacas estuvieron presentes en ochenta y nueve (29,6%) pacientes durante la hospitalización. La más prevalente fue la afectación miocárdica definida como elevación de las enzimas de lesión miocárdica (troponina T) (78, 26%), seguida de IC (44, 14,7%), ETEV (33, 11%), FA de novo (15, 5%), embolia arterial (7, 2,3%), SCA (5, 1,7%) (figura 22).

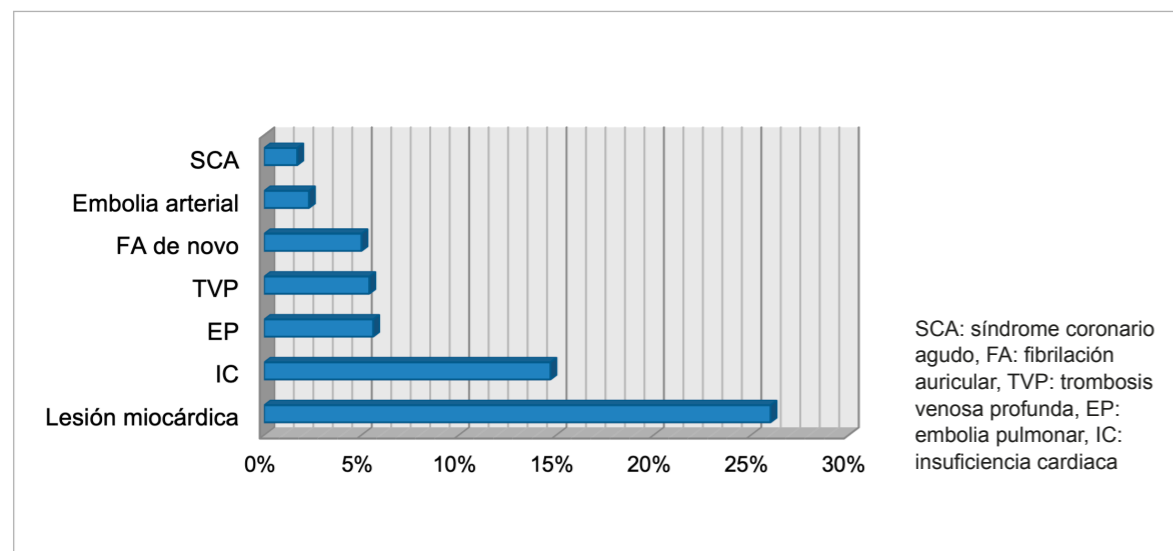


Figura 20. Complicaciones cardiovasculares durante el ingreso (%)

4.5 COMPLICACIONES NO CARDIACAS DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN

La complicación no cardíaca más frecuente fue la coinfección presente en 65 pacientes (22,6%), seguida de la insuficiencia renal aguda, IRA (38, 13,2%) y la sepsis (31, 10,8%) como se muestra en la tabla 14.

Tabla 14. Complicaciones no cardíacas durante la hospitalización

	Total	Supervivientes	No supervivientes	Valor de p
Coinfección	65 (22,6)	42 (23,2)	23 (21,7)	0,022
IRA	38 (13,2)	22 (12,2)	16 (15,1)	0,578
Sepsis	31 (10,8)	4 (2,2)	27 (25,5)	<0,001
Alteración del sodio	17 (5,9)	10 (5,5)	7 (6,6)	0,714
SDRA	15 (5,2)	1 (0,6)	14 (13,2)	<0,001

Las variables cualitativas en valor absoluto y porcentaje. IRA: insuficiencia renal aguda, SDRA: síndrome del distress respiratorio del adulto

4.6 COMPARACIÓN EN LAS CARACTERÍSTICAS BASALES ENTRE PACIENTES DE RESIDENCIA Y DE LA COMUNIDAD

Los pacientes de residencia fueron significativamente mayores (p=0,007), con mayor proporción de enfermedad cerebrovascular crónica (ACV crónico) (p=0,013). Presentaron de forma estadísticamente significativa mayor dependencia funcional, demencia y polifarmacia (p<0,001) y mayor comorbilidad (IC ≥3) (p=0,003). El delirium como síntoma al ingreso fue más prevalente en el grupo de pacientes institucionalizados (p=0,025) así como puntuaciones más elevadas en la escala qSOFA (p=0,004), lo que implica mayor gravedad. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad intrahospitalaria en ambos grupos. La mortalidad en los pacientes de domicilio fue de 33 pacientes (34,0%) frente a los 78 pacientes (38,4%) que fallecieron provenientes de residencia (p=0,460). Sin llegar a la significación estadística, se observó una tendencia a mayores puntuaciones de la escala CURB-65 (p=0,058) en los pacientes institucionalizados. La tabla 15 muestra las diferencias entre los pacientes procedentes de domicilio y los de residencia.

Tabla 15. Diferencias entre pacientes procedentes de domicilio y de residencia

	Global N= 300	Domicilio N= 97 (32, 3%)	Residencia N = 203 (67, 7%)	Valor de p
Edad (años)	86,3±6,6	84,9±5,8	87,1±6,9	0,007
Sexo (mujer)	188 (62,7)	56 (57,7)	132 (65,0)	0,222
Hospitalización (días)	11 (7/18)	11 (8/17)	11 (6,5/18,5)	0,641
Comorbilidad				
HTA	201 (67,2)	64 (66,7)	137 (67,5)	0,888
DM	85 (28,3)	28 (28,9)	57 (28,1)	0,887
EPOC	48 (16,0)	16 (16,5)	32 (15,8)	0,872
ECV	73 (24,3)	15 (15,5)	58 (28,6)	0,013
Enfermedad Hepática	9 (3,0)	2 (2,1)	7 (3,4)	0,723
ERC	52 (17,3)	13 (13,4)	39 (19,2)	0,214
FA	83 (27,7)	28 (28,9)	55 (27,1)	0,748
IC	73 (24,3)	20 (20,6)	53 (26,1)	0,300
Cáncer	38 (12,7)	10 (10,3)	28 (13,8)	0,396
TVP+EP	33 (11,0)	11 (11,3)	22 (10,8)	0,896
Valoración Geriátrica Integral				
ICC ≥ 3	125 (41,7)	37 (38,1)	88 (43,3)	0,003
IB	N=296	N=95	N=201	
Independiente	48 (16,2)	37 (38,9)	11 (5,5)	<0,001
Dependencia leve	121 (40,9)	42 (44,2)	79 (39,3)	
Dependencia moderada	40 (13,5)	9 (9,5)	31 (15,4)	
Dependencia grave	33 (11,1)	2 (2,1)	31 (15,4)	
Dependencia total	54 (18,2)	5 (5,3)	49 (24,4)	
Dependencia (IB < 100)	248 (83,8)	58 (61,1)	190 (94,5)	<0,001
GDS	N=297	N=95	N=202	
Demencia (GDS ≥ 4)	133 (44,7)	22 (23,2)	111 (55,0)	<0,001
Polifarmacia				
Polifarmacia (≥ 5 fármacos)	213 (71,0)	52 (53,6)	161 (79,3)	<0,001
Delirium				
Delirium síntoma ingreso	117 (3,0)	29 (29,9)	88 (43,3)	0,025
Caídas	32 (10,7)	10 (10,3)	22 (10,8)	0,890
Variables clínicas				
TA	129,6±25,3	133,0±25,9	128,0±24,9	0,114
FC	85,9±19,3	86,9±19,8	85,4±19,1	0,545

	Global N= 300	Domicilio N= 97 (32, 3%)	Residencia N = 203 (67, 7%)	Valor de p
FR	23,2±7,8	23,2±8,0	23,1±7,8	0,935
Fiebre	154 (51,3)	50 (51,5)	104 (51,2)	0,959
sO ₂	91,1±6,0	91,7±6,0	90,9±6,0	0,299
CURB-65	2 (1/3)	2 (1/3)	2 (1/3)	0,058
q-SOFA	1 (0/1)	0 (0/1)	1 (0/2)	0,004
0	117 (39,5)	48 (50,5)	69 (34,3)	0,026
1	112 (37,8)	33 (34,7)	79 (39,3)	
2	58 (19,6)	11 (11,6)	47 (23,4)	
3	9 (3,0)	3 (3,2)	6 (3,0)	
Exitus, n (%)	111 (37,0)	33 (34,0)	78 (38,4)	0,460

Las variables cuantitativas se expresan en media ± DE y las variables cualitativas en valor absoluto y porcentaje. HTA: hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ECV: enfermedad cerebrovascular crónica, ERC: enfermedad renal crónica, FA: fibrilación auricular, IC: insuficiencia cardíaca, TVP: trombosis venosa profunda, EP: embolia pulmonar, ICC: Índice Comorbilidad Charlson, IB: Índice de Barthel modificado, GDS: Global Deterioration Scale, TA: tensión arterial, FC: frecuencia cardíaca, FR: frecuencia respiratoria, so₂: sO₂ basal: saturación basal de oxígeno (pulsioxímetro), CURB-65 índice de severidad de neumonía y predictor de mortalidad, qSOFA predictor de sepsis.

4.7 COMPARACIÓN ENTRE SUPERVIVIENTES Y NO SUPERVIVIENTES

Las diferencias entre los pacientes supervivientes y los no supervivientes durante la hospitalización se han mostrado en las tablas previas (11 a 14).

El 62,7% de los pacientes en el estudio eran mujeres, pero las mujeres sólo representaron el 52,3% de los pacientes que fallecieron.

Ciertos componentes de la valoración geriátrica integral fueron significativamente diferentes entre aquellos pacientes supervivientes y no supervivientes. Los pacientes que fallecieron presentaron al momento del ingreso peor situación funcional (IB < 60, p=0,013), mayor comorbilidad evaluada mediante el ICC (CCI ≥ 3, p=0,012), y fueron más frágiles (CFS ≥ 5, p=0,001). También presentaron una mayor prevalencia de delirium (incidente y prevalente, p<0,001) y demencia (p=0,033).

La diabetes mellitus y la presencia de neumonía fueron más prevalentes en el grupo de los no supervivientes (p=0,005 y p=0,001 respectivamente). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes diagnosticados de EPOC.

En cuanto a los exámenes de laboratorio: valores de la media más bajos de linfocitos (p=0,007) y plaquetas (p=0,004) y valores más elevados de la mediana en cuanto a ferritina (p=0,002), PCR (p<0,001) y creatinina (p<0,001) se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria.

El tratamiento con IECA al ingreso hospitalario se asoció con una menor mortalidad hospitalaria ($p=0,047$). La prescripción de HCQ y anticoagulantes durante el ingreso hospitalario también se asociaron con una menor mortalidad hospitalaria ($p<0,001$ y $p=0,020$ respectivamente).

El tiempo de estancia hospitalaria fue significativamente más corto en el grupo de pacientes no supervivientes ($p<0,001$).

Aunque no fue estadísticamente significativa ($p=0,058$), hubo una tendencia que mostró el potencial beneficio del uso de glucocorticoides durante el ingreso en cuanto a la mortalidad intrahospitalaria.

4.7.1 Análisis multivariante de los factores de riesgo asociados a la mortalidad intrahospitalaria

En el análisis multivariante la **escala CURB-65=3-5** (HR 7,99, IC 95% 3,55-19,96, $p<0,001$), la **demencia** (HR 3,01, IC 95% 1,37-6,705, $p=0,017$) y el **delirium incidente** (HR 1,72, IC 95% 1,10-2,70, $p=0,017$) se asociaron con mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria (tabla 16).

El análisis de supervivencia mediante las curvas de Kaplan-Meier para aquellos pacientes con y sin delirium se muestran en la figura 21, y de acuerdo con la puntuación CURB-65 en la figura 22.

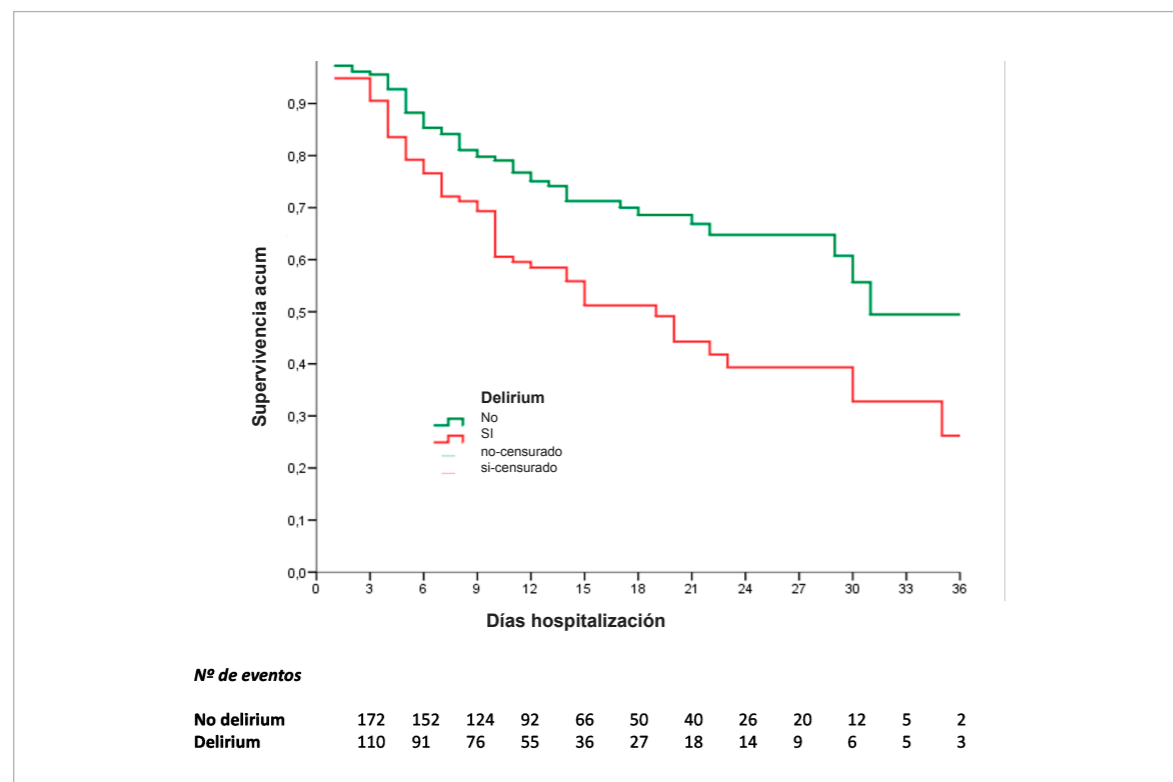


Figura 21. Curva de supervivencia Kaplan-Meier: Delirium (Long-Rank: $p=0,001$)

En el grupo de delirium la mediana de supervivencia fue de 15 días, y se duplica en el grupo que no presenta delirium de forma estadísticamente significativa (Long-Rank $p<0,001$).

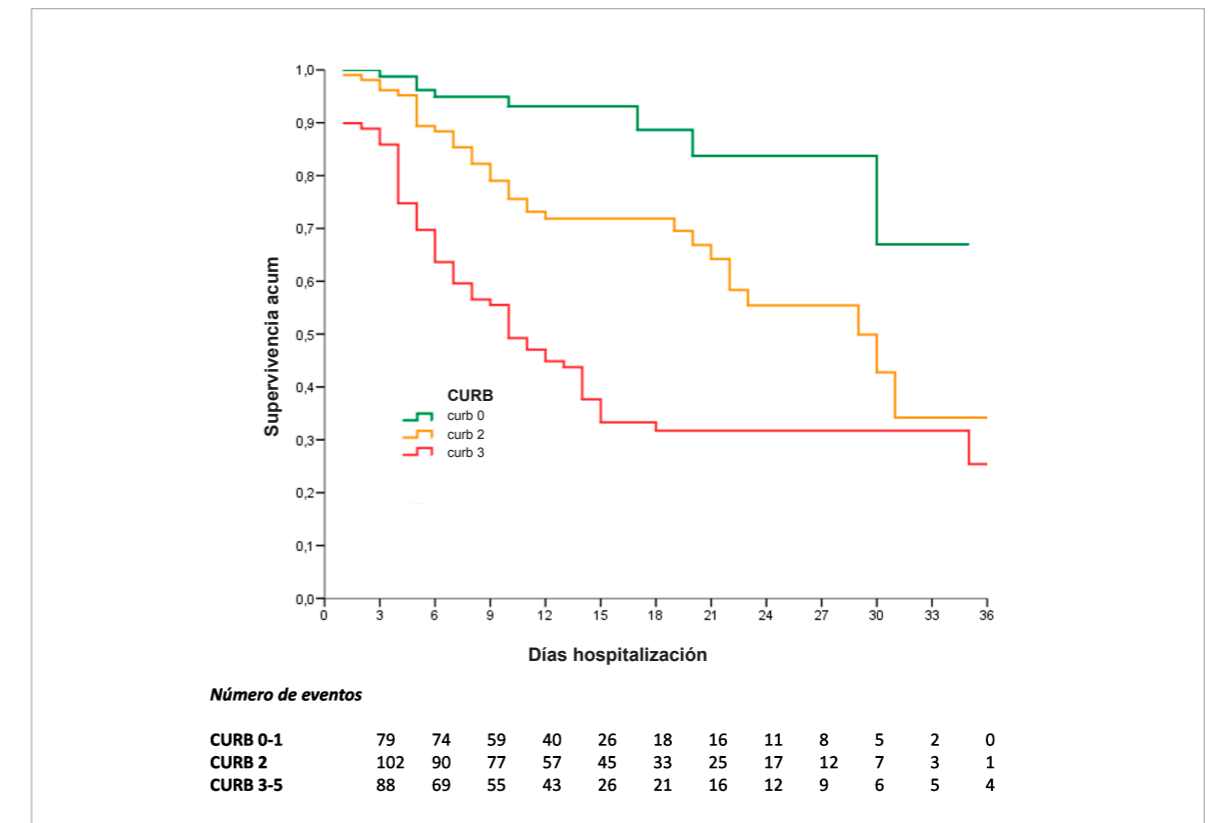


Figura 22. Curva de supervivencia Kaplan-Meier: escala CURB-65 (Long-Rank: $p<0,001$)

En el grupo de CURB-65: 3-5 la mediana de supervivencia fue de 10 días, mientras que casi la triplica el grupo de CURB-65: 2 con una mediana de supervivencia de 29 días, y en el grupo de CURB-65: 0-1, la mediana a 30 días no se ha alcanzado, y estas diferencias son estadísticamente significativas (Long-Rank $p<0,001$). La mediana es el momento donde se espera que hayan fallecido el 50% de los pacientes de ese grupo (la probabilidad de evento es 0,5).

El tratamiento previo al ingreso con IECA (HR 0,42; IC 95% 0,25-0,72; $p=0,002$) y el tratamiento con HCQ durante el ingreso hospitalario (HR 0,37; IC 95% 0,22-0,62; $p<0,001$) fueron factores protectores. El tratamiento anticoagulante (cualquier tipo de tratamiento anticoagulante), ya sea en dosis profilácticas o terapéuticas, también se mostró como factor protector (HR 0,38; IC 95% 0,19-0,73; $p=0,004$ y HR 0,33; IC 95% 0,16-0,67, $p=0,002$) respectivamente.

Tabla 16. Análisis de factores asociados a mortalidad intrahospitalaria

	UNIVARIANTE		MULTIVARIANTE	
	HR (IC 95%)	Valor de p	HR (IC 95%)	Valor de p
Demencia (GDS \geq 4)	1,567 (0,859/2,857)	0,143	3,012 (1,373/2,705)	0,017
Delirium (prevalente)	2,372 (1,628/3,454)	<0,001	-	0,777
Delirium (incidente)	1,857 (1,276/2,702)	0,001	1,728 (1,104/2,705)	0,017
CURB-65: 0-1 (bajo riesgo)	1	-	1	
CURB-65: 2 (moderado riesgo)	3,350 (1,557/7,208)	0,002	3,802 (1,639/8,816)	0,002
CURB-65: 3-5 (alto riesgo)	7,764 (3,723/16,191)	<0,001	7,991 (3,555/17,965)	<0,001
IECA	0,578 (0,368/0,910)	0,018	0,428 (0,253/0,725)	0,002
Hidroxiclороquina	0,415 (0,263/0,654)	<0,001	0,372 (0,220/0,627)	<0,001
No tratamiento anticoagulante	1		1	
Tratamiento anticoagulante (dosis profilácticas)	0,347 (0,202/0,598)	<0,001	0,380 (0,196/0,736)	0,004
Tratamiento anticoagulante (dosis terapéuticas)	0,395 (0,217/0,720)	0,002	0,331 (0,163/0,671)	0,002

GDS: Global Deterioration Scale, CURB-65: índice de severidad de neumonía y predictor de mortalidad, IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

4.8 COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS DURANTE EL INGRESO HOSPITALARIO: Cohorte OCTACOVİD-TEP

Se incluyeron un total de 305 pacientes (62,3% mujeres), edad media 87 años (82-91 años), 207 pacientes (67,9%) provenían de residencia. Esta cohorte se compone de 5 pacientes más que la cohorte OCTA-COVİD-19, en la cual 5 pacientes fueron excluidos por VGI incompleta.

4.8.1 Características basales, geriátricas, clínicas, analíticas, radiográficas y de tratamiento de la población a estudio

Se incluyeron un total de 305 pacientes (62,3% mujeres), edad media 87 años (82-91 años) y 207 pacientes (67,9%) provenían de residencia.

La mayoría de los pacientes 205 (67,9%) presentaron fragilidad (CFS \geq 5) y demencia 134, 44,4% (GDS \geq 4). El ICC medio fue de 2 (RIC 1-4) y el IB medio fue de 65, lo que indica que se trata de una cohorte con moderado grado de dependencia y baja comorbilidad de forma global.

Más de la cuarta parte de los pacientes (84, 27,5%) contaba con tratamiento anticoagulante al ingreso hospitalario.

Todas las características basales de los pacientes incluidos se resumen en la tabla 17.

Tabla 17. Características basales de los pacientes y diferencias en relación con la EP

	Global	EP (n = 17)	No EP (n = 288)	p
Edad (años), media	87 (82-91)	83 (80-86)	87 (82-91)	0,046
Sexo (hombre)	115 (37,7)	9 (52,9)	106 (36,8)	0,182
Lugar de residencia				0,805
Domicilio	98 (32,1)	5 (29,4)	93 (32,3)	
Residencia	207 (67,9)	12 (70,6)	195 (67,7)	
Número de días desde el inicio de los síntomas	5 (2-7)	5 (2-10)	5 (3-7)	0,892
Comorbilidad				
HTA	204 (66,9)	9 (52,9)	195 (67,7)	0,209
DM	86 (28,2)	5 (29,4)	81 (28,1)	1,000
FA	85 (27,9)	4 (23,5)	81 (28,1)	0,788
EPOC	48 (15,7)	3 (17,6)	45 (15,6)	0,737
ERC	53 (17,4)	0 (0)	53 (18,4)	0,051
Antecedente oncológico	41 (13,4)	6 (35,3)	35 (12,2)	0,016
EP previa	18 (5,9)	1 (5,9)	17 (5,9)	1,000
IC	74 (24,3)	2 (11,8)	72 (25,0)	0,380
Valoración Geriátrica Integral				
ICC	2 (1-4)	3 (1-5)	2 (1-4)	0,272
IB	65 (29-90)	75 (60-100)	64,5 (26-90)	0,061
CFS \geq 5	205 (67,9)	6 (35,3)	199 (69,8)	0,003
GDS \geq 4	134 (44,4)	6 (35,3)	128 (44,9)	0,438
Tratamiento crónico				
IECA	150 (49,2)	9 (52,9)	141 (49,0)	0,750
ARA 2	53 (17,4)	3 (17,6)	50 (17,4)	1,000
ADOs	55 (18,0)	4 (23,5)	51 (17,7)	0,521
ACO	84 (27,5)	3 (17,6)	81 (28,1)	0,417

4. RESULTADOS

	Global	EP (n = 17)	No EP (n = 288)	p
Betabloqueantes	57 (18,7)	4 (23,5)	53 (18,4)	0,534
Digoxina	12 (3,9)	0 (0)	12 (4,2)	1,000
Antidepresivos	111 (36,4)	6 (35,3)	105 (36,5)	0,923
Quetiapina	36 (11,8)	3 (17,6)	33 (11,5)	0,435
Síntomas al ingreso				
Tos	136 (44,7)	5 (29,4)	131 (45,6)	0,191
Fiebre	156 (51,1)	8 (47,1)	148 (51,4)	0,729
Disnea	179 (58,7)	12 (70,6)	167 (58,0)	0,305
Caídas	33 (10,8)	4 (23,5)	29 (10,1)	0,098
Delirium	112 (36,7)	5 (29,4)	107 (37,2)	0,520
Signos clínicos				
Fiebre	36,9 (36,3-37,8)	37,05 (36,6-38,15)	36,9 (36,3-37,8)	0,400
SO2 basal (%)	92 (88-95)	92 (88-94)	93 (88-95)	0,285
HTA	129 (110-147)	124 (110-138)	129 (110-148)	0,334
Frecuencia respiratoria	20 (18-28)	21 (18-28)	20 (18-28)	0,793
Frecuencia cardiaca	84 (72-97)	95 (85-106)	83 (72-96)	0,007
CURB-65	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	0,518
qSOFA	1 (0-1)	0 (0-1)	1 (0-1)	0,111
Pruebas de laboratorio				
Plaquetas, mediana	230 (167-324)	229 (208-248)	230 (164-329)	0,710
Leucocitos	7620 (5570-9970)	7200 (5920-8880)	7640 (5565-10,180)	0,483
Linfocitos	0,89 (0,6-1,25)	0,82 (0,47-1,1)	0,9 (0,61-1,27)	0,421
PCR	65 (26,9-151)	49 (21-158)	66,4 (27-149)	0,783
Creatinina	0,97 (0,7-1,4)	1 (0,63-1,3)	0,97 (0,7-1,4)	0,739
Ferritina	267 (156-469,5)	212 (178-586)	278 (156-467)	0,905
Valor máximo DD	1,66 (0,89-3,16)	6,14 (2,94-8,71)	1,58 (0,86-2,93)	<0,001

Las variables cuantitativas se expresan en mediana y rango intercuartil y las variables cualitativas en valor absoluto y porcentaje. HTA: hipertensión arterial, DM: diabetes mellitus, FA: fibrilación auricular, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ERC: enfermedad renal crónica, EP: embolia pulmonar, IC: insuficiencia cardiaca, ICC: Índice Comorbilidad Charlson, IB: Índice de Barthel modificado, CFS: Clinical Frailty Scale, GDS: Global Deterioration Scale, IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ARA 2: antagonistas de los receptores de la angiotensina II, ADOs: antidiabéticos orales, ACO: anticoagulantes orales, sO2 basal: saturación basal de oxígeno (pulsioxímetro), CURB-65 índice de severidad de neumonía y predictor de mortalidad, qSOFA predictor de sepsis. Plaquetas, leucocitos y linfocitos: (103/ μ L), PCR: Proteína C-reactiva (mg/L), Creatinina (mg/d), Ferritina (ng/d), Valor máximo D-dímero (mg/L)

Los hallazgos radiológicos y el tratamiento específico del COVID-19 de la cohorte OCTA-TEP se muestran en la tabla 18.

Tabla 18. Diferencias de las variables radiológicas y de tratamiento específico del COVID 19 entre los pacientes con y sin embolia pulmonar

	Global	EP (n = 17)	No EP (n = 288)	p
Radiología				
Neumonía	250 (82,0)	11 (64,7)	239 (83,0)	0,095
Tipo de neumonía				0,227
Unilateral	25 (8,2)	0 (0)	25 (8,7)	
Bilateral	60 (19,7)	2 (11,8)	58 (20,1)	
Multilobar	165 (54,1)	9 (52,9)	156 (54,2)	
Tratamiento				
Hidroxicloroquina	264 (86,6)	13 (76,5)	251 (87,2)	0,261
Azitromicina	191 (63,0)	11 (64,7)	180 (62,9)	0,883
Lopinavir	22 (7,2)	2 (11,8)	20 (6,9)	0,351
Corticosteroides	111 (37,1)	7 (41,2)	104 (36,9)	0,722
Estancia media (días)	11 (6-18)	24 (13-30)	11 (6-17)	<0,001
Alta	193 (63,3)	14 (82,4)	179 (62,2)	0,093
Exitus, n (%)	112 (36,7)	3 (17,6)	109 (37,8)	0,093

4.8.2 Incidencia de enfermedad tromboembólica intrahospitalaria

A medida que se conocía la fisiopatología de la enfermedad y las complicaciones tromboembólicas asociadas a la COVID-19, se fueron incrementando el número de diagnósticos de EP en nuestro centro como se ve reflejado en la figura 23 que muestra la evolución de diagnósticos de EP a lo largo de los meses de marzo, abril y mayo de 2020. En esta figura vemos cómo el diagnóstico de EP se triplicó en la segunda quincena de marzo y esta cifra a su vez se duplicó en las dos primeras semanas de abril.

Se diagnosticó EP en 17 pacientes, lo que supone una incidencia del 5,6% (IC 95% 3,5-8,7). EP fue diagnosticada en 15 pacientes (4,9%), dos pacientes fueron diagnosticados de EP y TVP concomitantes (0,7%) y tres pacientes (1%) de TVP.

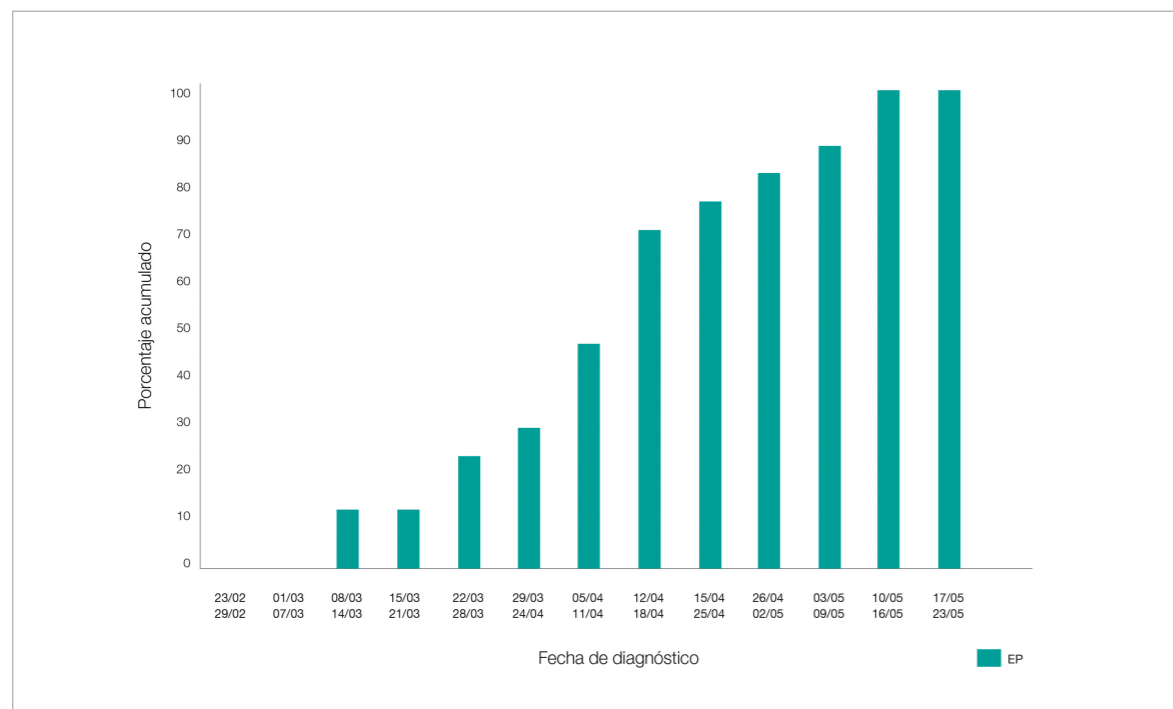


Figura 23. Evolución del diagnóstico de la EP y la mortalidad

4.8.3 Diferencias en las características basales en los pacientes con EP y sin EP

Las tablas 17 y 18 muestran las diferencias entre los pacientes que presentaron EP con respecto a lo que no la presentaron.

Los pacientes sin EP fueron significativamente mayores ($p=0,046$) y más frágiles ($p=0,003$) que los pacientes con EP.

En el grupo de pacientes con EP, el antecedente oncológico fue significativamente mayor que en los pacientes sin EP ($p=0,016$) así como el nivel medio del DD ($p<0,001$). No hubo diferencias significativas en cuanto a otros antecedentes médicos entre ambos grupos.

Atendiendo a la situación clínica, los pacientes diagnosticados de EP presentaron taquicardia ($FC > 95$ lpm) de forma significativa ($p<0,007$). La mediana de D-dímero fue mayor en el grupo de EP (6,14 mg/L; RIC 2,94-8,71) que en el grupo sin EP (1,58 mg/L; RIC 0,86-2,93; $p<0,001$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en los niveles de PCR ($p=0,783$) ni de ferritina ($p=0,905$).

La mortalidad en los pacientes con EP fue menor que en el grupo sin EP 17,6% vs 37,8% aunque esta diferencia no fue significativa ($p=0,093$). El tiempo medio de hospitalización fue significativamente mayor en los pacientes con EP (24 días (RIC 13-30) vs 11 días (RIC 6-17, $p<0,001$).

4.8.4 Puntos de corte del DD

En nuestra muestra se estimó qué valor medio de los niveles plasmáticos del DD podría considerarse como buen discriminador de EP. El área bajo la curva para el modelo fue 0,799% (0,699-0,899). El punto de corte del DD fue de 2,59 mg/L, que demostró una sensibilidad del 82,4% (59,0-93,8%), especificidad del 73,8% (68,3-78,7%), valor predictivo positivo del 16,3% (10,0-25,5%) y valor predictivo negativo del 98,5% (95,8-99,5%).

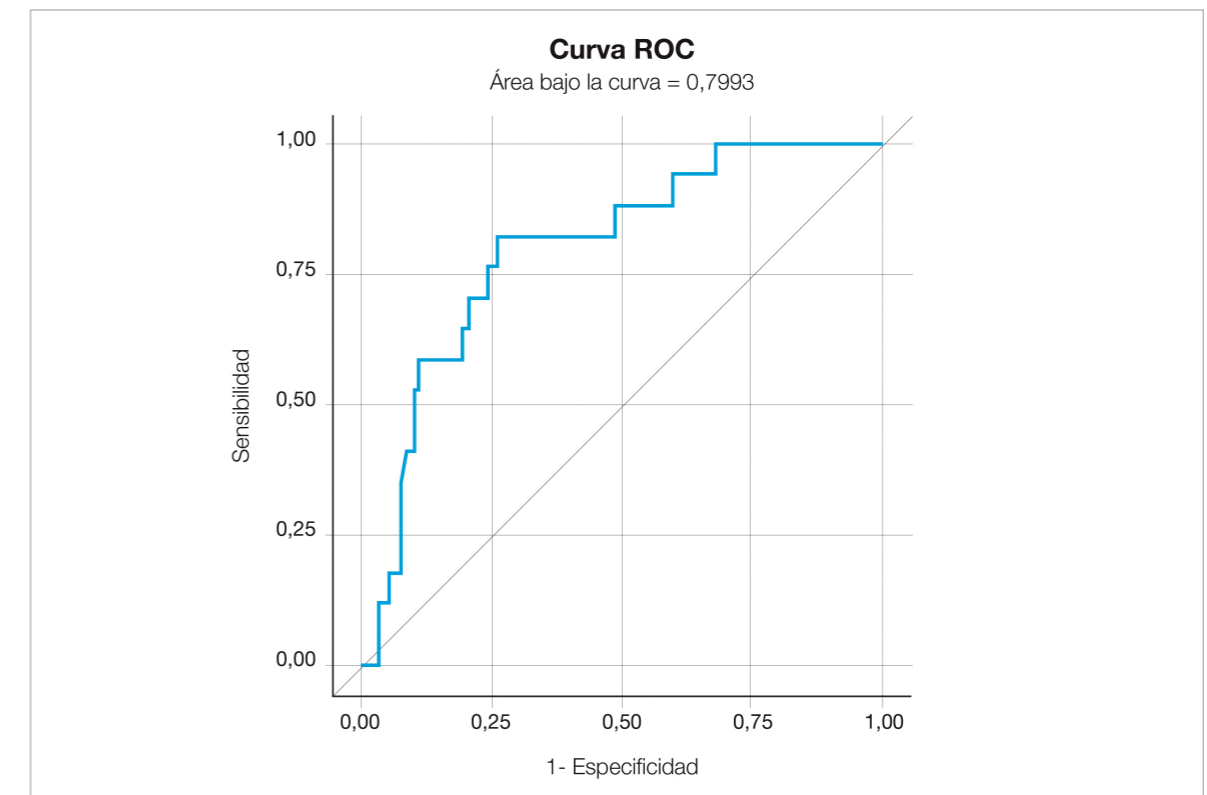


Figura 24. Curva ROC para los niveles de D-dímero como parámetro predictor de EP en la cohorte OCTACOVIED-TEP

4.8.5 Factores de riesgo asociados a EP en pacientes con COVID-19

En el análisis univariante las variables asociadas con EP fueron edad, antecedentes oncológicos, fragilidad, taquicardia y niveles del DD. En el análisis multivariante fueron factores predictores de EP independientes el antecedente oncológico (HR 3,17; IC 95% 1,15-8,74, p=0,026) y los niveles de DD (HR 1,02; IC 95% 0,99-1,049, p=0,062). La fragilidad mostró un papel protector (HR 0,34; IC 95% 0,09-1,049, p=0,054), lo que significa que los pacientes menos frágiles mostraron más EP. La tabla 19 muestra los factores asociados a EP en los pacientes con COVID-19

Tabla 19. Análisis de la Embolia Pulmonar asociada a la COVID-19

	UNIVARIANTE		MULTIVARIANTE	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Edad (años)	0,93 (0,87-0,99)	0,025		
Edad ≥ 85	0,33 (0,12-0,89)	0,029	0,46 (0,15-1,39)	0,167
DM	0,92 (0,34-2,52)	0,874		
Antecedentes oncológicos	3,44 (1,32-9,01)	0,012	3,17 (1,15-8,74)	0,026
IC	0,37 (0,08-1,66)	0,194		
EP previo	1,14 (0,16-8,14)	0,898		
TVP	0,73 (0,11-4,93)	0,745		
Caídas	2,29 (0,78-6,2)	0,131		
Demencia	0,66 (0,25-1,76)	0,403		
IACH	2,94 (0,93-9,28)	0,067		
Antipsicóticos	1,11 (0,31-3,96)	0,876		
Fragilidad	0,23 (0,09-0,60)	0,003	0,34 (0,11-1,02)	0,054
Dependencia	0,24 (0,09-0,63)		0,004	
Disnea	1,55 (0,55-4,34)	0,408		
FR	1,00 (0,94-1,06)	0,961		
Taquicardia	1,02 (1,01-1,04)	0,001		
PCR	1,00 (0,994-1,004)	0,724		
Ferritina	1,00 (0,999-1,001)	0,743		
DD	1,03 (1,004-1,048)	0,020	1,02 (0,999-1,049)	0,062
DD ≥ (2,59 mg/L)	10,06 (2,90-34,92)	<0,001		

HR: Hazard ratio, IC: intervalo de confianza, DM: diabetes mellitus, IC: insuficiencia cardiaca, EP: embolia pulmonar, TVP: antecedente de trombosis venosa profunda, IACH: fármacos inhibidores de la colinesterasa, Fragilidad: Clinical Frailty Scale CFS≥5, FR: frecuencia respiratoria (resp/minutos), Taquicardia: frecuencia cardiaca ≥ 100 latidos/minuto, PCR: Proteína C-reactiva (mg/L), Ferritina (ng/dL), DD: D-dímero (mg/L)

4.8.6 Riesgo de sangrado durante la hospitalización en pacientes anticoagulados por cualquier causa

El riesgo de sangrado intrahospitalario fue del 9,5% bajo tratamiento con cualquier tipo de tratamiento anticoagulante, de los cuales el 2,6 % fueron hemorragias mayores y el 6,9% correspondieron a hemorragias menores.

4.8.7 Mortalidad intrahospitalaria en relación con la anticoagulación

De un total de 303 pacientes analizados (dos pérdidas), la mayoría de los pacientes (n=189, 62,5%) mantuvieron dosis profilácticas de anticoagulación durante el ingreso hospitalario, seguidos de dosis plenas de anticoagulación (n=85, 28%). No se pautaron dosis ni profilácticas ni terapéuticas de anticoagulación en 29 pacientes (9,5%). Del global de la muestra, 111 pacientes (36,6%) fallecieron, de los cuales mantenían dosis profilácticas 64 pacientes (21,1%), dosis anticoagulantes n=31 (10,2%) y ninguna n=16 (5,3%). Un total de 13 pacientes (4,3%) sin dosis profiláctica ni anticoagulación sobrevivieron. En el grupo de pacientes sin anticoagulación (bien dosis profilácticas o terapéuticas) la mediana de supervivencia fue de 7 días, mientras que casi la quintuplica con una mediana de supervivencia de 32 días los grupos de pacientes con tratamiento anticoagulante (bien dosis profilácticas o terapéuticas), y estas diferencias son estadísticamente significativas (Long-Rank p<0,001). La mediana es el momento donde se espera que hayan fallecido el 50% de los pacientes de ese grupo (la probabilidad de evento es 0,5).

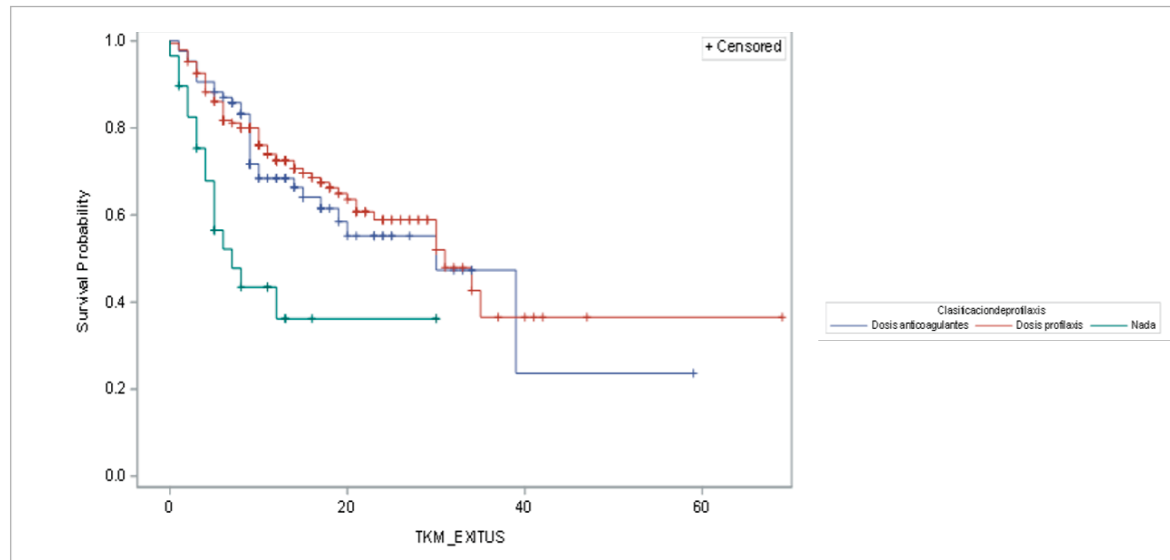


Figura 25. Mortalidad intrahospitalaria en relación con la anticoagulación (Long-Rank: $p < 0,001$)

4.9 Mortalidad y causa de reingreso a los 30 días del alta hospitalaria

Se realizó el seguimiento a 189 pacientes, edad media $85,4 \pm 7,3$ años. La mortalidad a los 30 días después del alta hospitalaria fue 6,1% (11 pacientes).

El número total de reingresos a los 30 días después del alta hospitalaria fue 28 (15%). Presentaron un reingreso hospitalario 24 pacientes (8,0%) y cuatro pacientes (1,3%) dos ingresos hospitalarios durante ese mes.

La causa más frecuente de reingreso fue neumonía (5;1,7%) seguido de caídas (4;1,3%), infección urinaria (4;1,3%) e insuficiencia cardíaca (4;1,3%). Las causas de reingreso 30 días después del alta hospitalaria se describen en la tabla 20.

Tabla 20. Causa de reingreso (30 días después del alta hospitalaria)

Causa	N	%
Neumonía	5	1,7
Caída	4	1,3
Infección aguda de orina	4	1,3
Insuficiencia cardíaca aguda	4	1,3
Caída con fractura	3	1,0
Náuseas y vómitos	2	0,7
Síncope	1	0,3
Úlceras por presión y osteomielitis	1	0,3
Rectorragia	1	0,3

5. DISCUSIÓN

DISCUSIÓN GLOBAL

Los resultados obtenidos aportan datos relevantes en cuanto a la presentación clínica, los factores predictores de mortalidad y las complicaciones tromboembólicas de la COVID-19 en una cohorte de pacientes muy mayores ingresados en una UGA en la primera ola de la pandemia.

En primer lugar, se demuestra de acuerdo con la hipótesis principal de este trabajo, que los síndromes geriátricos tales como dependencia funcional, demencia, delirium y fragilidad son frecuentes en los pacientes mayores de 75 años ingresados por COVID-19. Además, el delirium junto con el antecedente de demencia y la gravedad de la neumonía se asocian con un mayor riesgo de morir en esta población. Por ello, el reconocimiento de los síndromes geriátricos puede ser útil para los clínicos a la hora de establecer el pronóstico de los pacientes de más edad ingresados por COVID-19.

Además, se demuestra la elevada incidencia de EP durante la hospitalización por COVID-19 aun cuando la mayoría de los pacientes tenían prescrito tratamiento anticoagulante bien en dosis terapéuticas o profilácticas. A pesar de esto el riesgo de sangrado durante la hospitalización fue bajo, sobre todo a expensas de hemorragias no severas. El antecedente oncológico y los niveles de DD fueron predictores de EP, mientras que la fragilidad mostró un papel protector. Los valores de DD de 2,59 mg/l o más demuestran una adecuada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de EP en esta cohorte. Finalmente, el solapamiento clínico de la EP con la COVID-19 hacen del diagnóstico de las complicaciones tromboembólicas un reto en los pacientes mayores.

El reclutamiento se realizó de acuerdo con unos criterios de inclusión predefinidos, y conforman una muestra representativa de los pacientes mayores ingresados por COVID-19 en una UGA en la primera ola de la pandemia, con escasas pérdidas, por lo que consideramos que este trabajo posee validez interna.

Los resultados responden a la hipótesis principal y se corresponden con el objetivo del estudio. Además, dichos objetivos se han determinado a partir de un protocolo preestablecido que recoge un amplio número de variables de múltiples ámbitos (clínico, funcional, tratamientos, etc.) utilizando escalas validadas que permiten su comparación con otras cohortes españolas y extranjeras. Los datos de seguimiento al mes permiten determinar la mortalidad y complicaciones tempranas de la infección por SARS-CoV-2.

A continuación, se realiza la discusión en profundidad de los resultados obtenidos en relación a los objetivos predeterminados.

5.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS BASALES Y PREVALENCIA DE LOS SÍNDROMES GERIÁTRICOS EN LA COHORTE OCTACOV-19

En el presente estudio, la edad media de la población fue de $86,3 \pm 6,6$ años. Esto es similar a la edad publicada en otras cohortes de nuestro entorno como el Hospital Clínico San Carlos⁵³, el Hospital Carlos III de Madrid⁸⁴ y la cohorte de octogenarios incluida en el registro SEMI-COVID-19⁴² conformada por 2772 pacientes de 150 hospitales españoles. Sin embargo, la edad reportada por Laosa et al.⁵⁴ es inferior a la de nuestro estudio (edad media de 66 años, DE 15,33), probablemente porque incluye a pacientes mayores ingresados en planta de hospitalización pero los autores no especifican que sean pacientes ingresados en planta de geriatría. Además, este trabajo se realiza en un hospital de tercer nivel, con disponibilidad de camas de UCI, lo que puede explicar esta diferencia en los resultados. Estudios extranjeros de sur de Europa como Covino et al.⁸⁶ en Italia presentan una edad similar a la nuestra, siendo la de estudios centroeuropeos como Blomaard et al.⁴⁹ ligeramente inferior (edad media 78 años, RIC 74-84). Italia es uno de los países más envejecidos de Europa, con mayor proporción de población por encima de los 65 años y mayor mediana de edad que otros países del centro y norte de Europa, lo que explica la mayor edad media de los pacientes incluidos³⁸.

Más de la mitad de nuestros pacientes fueron mujeres (62,7%) similar a otros trabajos españoles⁵³ y europeos⁸⁶ aunque en otros^{54,84} la proporción de varones fue ligeramente superior, lo que sugiere una tasa de infección por SARS-CoV-2 similar en ambos sexos. La mayor proporción de mujeres en las edades avanzadas de la vida en nuestro país, puede justificar nuestros resultados. Las razones por las cuales las mujeres viven más que los hombres son múltiples. Los estrógenos y el segundo cromosoma X de las mujeres condicionan un depósito de grasa de predominio subcutáneo, mientras que en los hombres es visceral. Esto unido a la mayor proporción de pacientes mayores varones que son o han sido fumadores, explica su mayor morbimortalidad cardiovascular. Los avances médicos en el siglo XX respecto a las enfermedades infecciosas que afectaban históricamente más a las mujeres jóvenes no solamente han reducido directamente su mortalidad, sino que también ha evitado la carga de enfermedad que estas enfermedades suponía en las supervivientes a lo largo de la vida (como por ejemplo la fiebre reumática)^{87,88}.

Las comorbilidades más prevalentes en la cohorte OCTA-COVID-19 fueron HTA 67% y DM 28,3% seguidas de la FA 27,7%, IC 24,3% y enfermedad cerebrovascular 24,3% lo que indica una importante comorbilidad cardiovascular. Esto es congruente con la elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovasculares en la población de más edad con COVID-19⁸⁹, así como el hecho de que dicha comorbilidad cardiovascular implica mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 y peores resultados en salud^{90,91}. Otros trabajos incluyen el hábito tabáquico⁴⁹ y el IMC^{49,86} que no realizamos en este estudio debido a la presión pandémica.

Nuestro trabajo incluye una cohorte en la que casi uno de cada dos pacientes fueron dependientes (IB < 60) y presentaron alto grado de comorbilidad (ICC ≥ 3) y casi tres cuartas partes de los mismos fueron frágiles (CFS ≥ 5), lo que refleja la gran dependencia funcional y elevada comorbilidad de la muestra, ligeramente superiores a las de otras cohortes madrileñas^{53, 54}, pero similar a otras españolas⁴² y europeas^{49,83} lo que facilita la comparación de los resultados.

La demencia fue muy prevalente, afectando al 45,1% de nuestros pacientes. Esta cifra es muy superior al de otros estudios tanto españolas^{42,53,84} con un máximo de 30% de pacientes con demencia, y europeos: 8,7% en Países Bajos; 16,7% en Italia⁸⁶. De Smet et al.⁴⁴, en una pequeña cohorte belga de 81 pacientes, también describe una prevalencia de demencia similar a la nuestra del 44%. El alto porcentaje de pacientes institucionalizados en ambos trabajos (55% en el estudio belga y 67,7% en el nuestro) ha podido contribuir a estos resultados. La elevada necesidad de cuidados de los pacientes con demencia y las alteraciones conductuales que a menudo acompañan a esta enfermedad hacen que sea precisa la institucionalización.

Otro síndrome geriátrico cardinal que afecta a nuestra población es el delirium. Nosotros evaluamos tanto el delirium prevalente (presente en el servicio de urgencias como presentación atípica de la enfermedad) como el delirium incidente (aquel que se desarrolla durante la hospitalización). Tanto el delirium prevalente como el delirium incidente son frecuentes en nuestra muestra (39% y 28% respectivamente).

En una revisión sistemática reciente de Shao et al.⁹⁴, en pacientes mayores de 65 años la prevalencia e incidencia del delirium en pacientes con COVID-19 fue del 28,2% (IC 95% 23,5-33,1) y del 25,2% (IC 95% 16,0-35,6) respectivamente. Estas diferencias se basan en las diferentes localizaciones de los estudios realizados y en los diferentes métodos utilizados para el diagnóstico de delirium, siendo en cualquier caso tasas superiores a las de estudios realizados antes de la pandemia, situadas entre un 11 y un 25%. Esto se debe a la fragilidad cognitiva de esta población con una alta tasa de comorbilidad cardiovascular, cerebrovascular y demencia. Además, se objetiva un alto consumo de benzodiazepinas (32%) al ingreso, lo cual incrementa las posibilidades de exacerbar el delirium junto con la infección y la hipoxemia propios de la COVID-19. También el aislamiento y la consiguiente dificultad en la implementación de las medidas no farmacológicas de prevención y tratamiento, ha podido contribuir a esta mayor prevalencia e incidencia de delirium en esta población.

Las caídas fueron un síntoma de presentación de la COVID-19 (solo o en combinación con otros) en el 10,7% de la muestra. Las caídas forman parte de los síntomas atípicos de la enfermedad. Knopp et al.⁹⁵ en una cohorte de 217 pacientes mayores de 70 años ingresados por COVID-19 en Londres, Reino Unido, observan un 28% de caídas como síntoma de presentación de la enfermedad. Se trata de una población con una edad media ligeramente inferior a la nuestra, con una proporción menor de pacientes con demencia y menor dependencia funcional en la que apenas un 4% de los pacientes estaban

institucionalizados. Todo ello ha podido contribuir a las diferencias en los resultados. Son numerosos los trabajos que no evalúan las caídas como síntoma de presentación de la COVID-19 en nuestro entorno^{42,54,84}, y fuera de él^{86,96,97}, lo que añade valor a nuestro estudio. En los pacientes mayores, el conocimiento de los síntomas atípicos que pueden coincidir con el inicio de ésta enfermedad es crucial para instaurar medidas diagnóstico-terapéuticas tempranas que mejores los resultados en salud en esta población.

La polifarmacia estuvo presente en el 71% de los pacientes de forma similar a otros trabajos⁵³. La prevalencia de la polifarmacia en los pacientes mayores es alta, se incrementa con la edad y se favorece a medida que se amplían los tratamientos de enfermedades crónicas como por ejemplo la IC⁹⁸. Esta prevalencia es alta pero variable, en función de los criterios utilizados para su definición, pero oscila entre el 38 y el 91% en los pacientes institucionalizados.

5.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, ANALÍTICAS Y RADIOGRÁFICAS AL INGRESO

Dentro de las variables clínicas cabe destacar que la fiebre estuvo presente en el 51,3% de los pacientes, de forma similar a otros trabajos^{53,84,96}. Ramos-Rincón en el registro de octogenarios del SEMI-COVID-19⁴² observa una prevalencia del 21% y Covino et al. del 82% en Italia⁸⁶. Probablemente el hecho de que este último estudio se realizara en el servicio de urgencias de forma prospectiva tenga que ver con una infravaloración de la fiebre en otros estudios. La fiebre se considera un síntoma típico de la enfermedad, pero está bien establecido que se trata de un síntoma común pero no universal en los pacientes de más edad con COVID-19. El conocimiento de la presentación de la enfermedad, tanto de los síntomas típicos como atípicos en el adulto mayor es fundamental para su diagnóstico temprano.

En cuanto a los parámetros analíticos cabe destacar la hipoalbuminemia de la muestra al ingreso hospitalario. La albúmina se solicita de forma rutinaria al ingreso del paciente en nuestra planta de hospitalización. Se conoce que los niveles de albúmina disminuyen en los procesos infecciosos y la hipoalbuminemia al ingreso ha demostrado ser un factor de riesgo independiente de mortalidad en los pacientes mayores con infección respiratoria aguda⁹⁹.

La mayoría de los pacientes presentaron neumonía (84%), siete de cada diez con afectación bilateral. La afectación radiológica bilateral ha sido mayoritaria^{42,97} en los pacientes mayores ingresados por COVID-19 en la primera ola y su gravedad se ha asociado a mayor mortalidad como se observa en el análisis multivariante de este estudio. La media en la escala qSOFA fue $0,9 \pm 0,8$ lo que denota riesgo bajo de sepsis al ingreso. Sin embargo, una puntuación baja no elimina la posibilidad de desarrollar sepsis, por lo que se recomienda realizar seguimiento.

5.3 TRATAMIENTO AL INGRESO Y DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN

Los antidepresivos fueron los fármacos más frecuentemente prescritos como parte del tratamiento habitual de los pacientes (36,3%) seguidos de las benzodiazepinas (32%). Los antidepresivos y los ansiolíticos se encuentran entre los diez grupos de medicamentos más consumidos en nuestro país y su utilización se ha incrementado exponencialmente desde la pandemia¹⁰⁰. El Informe de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes correspondiente a 2019 (E/INCB/2019/1) elaborado en 2020 con datos de 2019 previos a la pandemia, analizó las cifras de consumo aportadas por 85 países¹⁰¹. De acuerdo con esos datos, el mayor índice de consumo de benzodiazepinas, por encima de las 50 dosis diarias por cada 1.000 habitantes, lo encabeza nuestro país, al que siguen Serbia, Uruguay, Israel, Estados Unidos y Hungría. Y señala como las más consumidas el alprazolam, lorazepam, diazepam, clonazepam, bromazepam, y lormetazepam. La elevada presión asistencial de los médicos de atención primaria y la falta de psicólogos y de acceso a terapias no farmacológicas (por ej. terapia cognitivo-conductual, etc.) en el sistema público de salud, ha podido contribuir al elevado consumo de benzodiazepinas en esta población.

La HCQ (87%) y la azitromicina (63,1%) fueron los fármacos más utilizados para la COVID-19 en esta primera ola, ya que de forma mayoritaria se pautaban a la vez, con la limitación de que solo se encuentran disponibles por vía oral. Un 37,1% de los pacientes además fueron tratados con corticoesteroides. Estos datos son similares a otras cohortes madrileñas²⁵ ya que los protocolos de tratamiento eran comunes en la Comunidad de Madrid, aunque en el estudio de Martín-Sánchez et al.²⁶ el uso de azitromicina (26%) y corticoesteroides (27,4%) fue menor. El hecho de que se trate de un estudio realizado en el servicio de urgencias durante el mes de marzo de 2020 ha podido contribuir a los resultados, ya que el uso de corticoesteroides se generalizó más tarde. Además, en este trabajo sólo se considera el uso de corticoesteroides iv, lo que puede haber contribuido a la infraestimación del uso de este grupo farmacológico.

5.4 COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN

Casi un 30% de los pacientes presentaron complicaciones cardíacas durante la hospitalización. La más prevalente fue la afectación miocárdica definida como elevación de las enzimas de lesión miocárdica (troponina T) (26%), seguida de la IC (14,7%). De forma similar Ramos-Rincón et al.⁴² observan un 14% de pacientes que desarrollan IC durante la hospitalización y de SCA 1,4% frente a un 1,7% de nuestro estudio. El mecanismo por el cual se puede desarrollar IC en los pacientes con COVID-19 es multifactorial, incluyendo el daño directo en los miocitos cardiacos, así como el incremento de mediadores inflamatorios secundario a la tormenta de citoquinas. También cabe destacar que casi la cuarta parte de nuestros pacientes tenía antecedente de IC, lo que hace más posible que una infección respiratoria como la producida por SARS-CoV-2 sea el factor precipitante

de una descompensación. La sobrecarga de volumen y el deterioro de la función renal secundarias a una alteración del metabolismo sodio-agua por la inflamación sistémica también contribuyen al desarrollo de IC¹⁰². En nuestra población los pacientes con mayores niveles de creatinina tuvieron más riesgo de morir, aunque esta diferencia no se objetivó en el análisis multivariante. La presión del sistema sanitario y las medidas de aislamiento limitaron la posibilidad de realizar un ecocardiograma reglado en los primeros momentos de la pandemia, por lo que se desconoce la prevalencia y la magnitud exacta de la afectación cardíaca.

Nuestro estudio establece una incidencia del 5% de FA de novo, siendo similar a la tasa de otros trabajos⁴². Del mismo modo el registro AHA COVID-19 CVD Registry, que incluyó 30999 pacientes ingresados con COVID-19 desde enero 2020 hasta marzo 2021 en 120 centros estadounidenses, establece una incidencia de FA del 5,4%¹⁰³. En este estudio los pacientes con FA fueron mayores y presentaron mayor comorbilidad cardiovascular. Se han propuesto varias hipótesis para explicar el desarrollo de FA en los pacientes con COVID-19. Al substrato fisiopatológico subyacente de los pacientes mayores y la comorbilidad cardiovascular (HTA, IC) se le añaden la lesión miocárdica del SARS-CoV-2, el aumento del estrés oxidativo y la inflamación sistémica, la activación del sistema nervioso simpático y los efectos secundarios de los tratamientos sobre el sistema cardiovascular¹⁰³, lo que hace a la población mayor más susceptible de desarrollar FA siendo ésta la arritmia más frecuente en el contexto de la COVID-19¹⁰².

5.5 COMPLICACIONES NO CARDIACAS DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN

La coinfección bacteriana estuvo presente en el 22,6% de nuestra muestra, tanto al ingreso como durante la hospitalización. Lansbury et al.¹⁰⁴ en un metaanálisis de 30 estudios estableció que de forma global un 7% (IC 95% 3-12%, n=2183, I2=92,2%) de los pacientes ingresados por COVID-19 presentaron una coinfección bacteriana.

Sin embargo, sabemos que en los pacientes con COVID-19 se pueden elevar los valores de PCR y procalcitonina, lo cual ha podido suponer una sobreestimación de los resultados en nuestra corte.

La insuficiencia renal aguda estuvo presente en el 13,2% de nuestros pacientes al igual que en el estudio de Mostaza et al.⁸⁴. La incidencia de insuficiencia renal aguda en el estudio de Ramos-Rincón et al.⁴² es mayor (24,6%), similar a la de Becerra-Muñoz et al.¹⁰⁵ del 24,8%. Estos trabajos reportan diferencias en la comorbilidad de los pacientes incluidos respecto a los nuestros, lo que ha podido contribuir a la disparidad en los resultados.

Estudios de nuestro entorno⁴² reportan datos de incidencia similar de sepsis (9,3% frente al 10,8% de nuestro estudio). También el registro internacional HOPE-COVID-19¹⁰⁶ establece una incidencia del 10% en una cohorte de 5837 pacientes, aunque se incluyen pacientes menores de 65 años.

5.6 COMPARACIÓN EN LAS CARACTERÍSTICAS BASALES ENTRE PACIENTES DE RESIDENCIA Y DE LA COMUNIDAD

Los pacientes de residencia fueron significativamente mayores ($p=0,007$), con mayor dependencia funcional, demencia ($p<0,001$) así como mayor comorbilidad ($IC \geq 3$) ($p=0,003$). Estos datos son congruentes con el estudio de Bielza et al.¹⁰⁷ en una cohorte de 630 pacientes de residencia del área norte de Madrid que refleja una edad media de 87 años (82,9-91,1), una mediana del IB de 36 (RIC 7-65) y de GDS de 6 (RIC 5-7). La mediana de comorbilidades en este trabajo es de 2 (RIC 1-3).

El delirium como síntoma al ingreso fue más prevalente en el grupo de pacientes institucionalizados ($p=0,025$) así como puntuaciones más elevadas en la escala qSOFA ($p=0,004$), lo que denota mayor gravedad. De forma similar, la alteración del nivel de conciencia está presente hasta en el 48% de los pacientes de residencia de nuestro entorno¹⁰⁷. La elevada proporción de pacientes con demencia en las residencias de nuestro país, las medidas de aislamiento, así como la alteración viral en el sistema cognitivo a la que contribuyen la hipoxia y otros factores asociados a la COVID-19, han podido influir en dichos resultados. La presentación atípica de la enfermedad con síntomas que escapaban al cribado de la misma (basado en los momentos iniciales de la pandemia en fiebre, tos y disnea que posteriormente se han demostrado síntomas cardinales, pero de predominio en pacientes más jóvenes) ha podido contribuir al diagnóstico de esta enfermedad en estadio más grave en los pacientes institucionalizados.

A pesar de todo lo anterior, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mortalidad intrahospitalaria en ambos grupos ($p=0,460$).

5.7 COMPARACIÓN ENTRE SUPERVIVIENTES Y NO SUPERVIVIENTES

Encontramos, en línea con estudios previos, que la **mortalidad** en nuestra población fue alta (37%). Este dato está en consonancia con estudios de nuestro entorno como Mostaza et al.⁸⁴, realizado en 404 pacientes mayores de 75 años ingresados en H. Cantoblanco y Carlos III con una edad media de $85,2 \pm 5,3$ años y elevada comorbilidad ICC 6 (5-7) que objetivó una tasa de mortalidad del 36%. Se trata de una cohorte de pacientes ingresados en medicina interna y no disponemos de datos referentes a la situación funcional basal para comparar. La tasa global de pacientes con demencia incluidos es menor que la de nuestro trabajo (22,5% frente a un 45%) e incluyen a menor proporción de pacientes institucionalizados (22,6% frente a un 67,7%). Sin embargo, tratamientos previos como ACOS (25,5%) e IECA (31%) se presentan en una proporción similar a la de este trabajo (27,7% y 29% respectivamente).

De igual forma, Rodríguez-Sánchez et al.⁵³ en una cohorte de 499 de pacientes mayores de 80 años y una edad media de $86,7 \pm 4,4$ ingresados en el Hospital Clínico San Carlos

en la primera ola de la pandemia encontró una mortalidad del 37%. Se trata de una cohorte mayoritariamente de pacientes de domicilio, con un 15,6% de pacientes institucionalizados, una media de IB de 78 (DE 27,5%) y un ICC medio de 5,9 (DE 1,9). La tasa de polifarmacia fue similar a la nuestra del 73%.

Otro trabajo de nuestro entorno (Laosa et al.⁵⁴) en una cohorte de 375 pacientes ingresados en el Hospital de Getafe demostró una mortalidad inferior a la nuestra (19,8%) pero la edad media de este trabajo es menor (66 años DE 15,33).

El registro SEMI-COVID-19⁴², una cohorte multicéntrica de toda España que incluyó a 2772 pacientes mayores de 80 años con una edad media de 86,3 (83,2-89,6), reportó una mortalidad mayor, del 47%. Probablemente la elevada tasa de SDRA (43%) tenga relación con dichos resultados. La tasa de SDRA leve del SEMI-COVID (7%) es próxima a la tasa de SDRA de nuestro estudio (5,2%). Se entiende que los pacientes con SDRA moderado y grave incluidos en el registro SEMI-COVID-19, dada su situación clínica, no fueran candidatos a derivación hospitalaria a hospitales como el nuestro, lo que contribuye a una mayor mortalidad global de su muestra.

El estudio COVID-OLD realizado por Blomaard et al.⁴⁹ en los Países Bajos con más de 1300 pacientes incluidos y una edad media de 78 años objetivó una tasa de mortalidad intrahospitalaria del 38% similar a la nuestra. Una revisión sistemática reciente¹⁰⁸ establece tasas de mortalidad en Europa entorno al 30% siendo las tasa de letalidad combinada más elevada en China (51%) y la más baja en Asia (16%) probablemente en relación con en infra-registro de los casos de COVID-19 en la región.

Es interesante la ausencia de correlación entre la edad, el sexo y determinadas comorbilidades con la mortalidad en nuestro estudio.

La **edad** sigue siendo el factor de riesgo más potente para los resultados adversos en salud de la COVID-19, y el riesgo de resultados graves aumenta notablemente con el incremento de la edad. Datos del sistema nacional de estadística americano (NVSS) desde febrero 2020 a julio 2022, establecen que el riesgo de morir por COVID-19 es 140 veces mayor en pacientes entre 75-84 años, y 340 veces mayor en aquellos mayores de 85 años comparados con pacientes menores de 30 años¹⁰⁹. Esta diferencia no se ve reflejada en nuestro estudio. Probablemente la elevada edad de nuestra población con un rango muy estrecho haya hecho posible que nuestro estudio no tenga la potencia suficiente para demostrar estas diferencias.

El riesgo de mortalidad también es mayor en pacientes con determinadas **comorbilidades**¹⁰⁹ y esto no se observa en el análisis multivariante de nuestro estudio, aunque los pacientes con ICC ≥ 3 y por lo tanto mayor comorbilidad fallecieron más de forma significativa ($p=0,012$). La alta prevalencia de comorbilidades (HTA 67%, FA 27%, IC 24,3) en los pacientes mayores puede ser la razón de una débil asociación entre estas variables y probablemente el ICC no es suficientemente buen discriminador en esta población.

La **diabetes mellitus** se ha identificado como un factor de riesgo de mortalidad por COVID-19. Aunque esta asociación no ha quedado demostrada en el análisis multivariante, la DM fue más prevalente entre los pacientes que fallecieron 37,8% frente a los supervivientes 22,8% ($p=0,005$).

La DM afecta a la estructura y función pulmonar. Se asocia con una disminución de la reserva respiratoria debido al engrosamiento de la membrana alveolar, microangiopatía pulmonar y características respiratorias restrictivas (probablemente debidas a la reducción de la fuerza y la resistencia muscular, el exceso de grasa corporal y la acumulación de colágeno). Los pacientes diabéticos presentan menor capacidad para reclutar nuevos lechos capilares, especialmente en presencia de otras complicaciones microvasculares. La diabetes también se asocia con una deficiencia del sistema inmunitario y a una inflamación aberrante. Se produce un deterioro de las funciones de los macrófagos, neutrófilos, células NK y las células presentadoras de antígenos lo que podría concurrir para retrasar el desarrollo de la inmunidad adaptativa y facilitar la sobreinfección. Por otro lado, la reducción de las células T reguladoras y la polarización de los macrófagos y neutrófilos hacia un fenotipo proinflamatorio explica la liberación excesiva de citoquinas y el establecimiento de un medio proinflamatorio en pacientes diabéticos. Todo ello condiciona un incremento de la inflamación endotelial. Además, la diabetes condiciona un estado pro-trombótico y pro-coagulante ya que incrementa la expresión del factor tisular endotelial, estimula la vasoconstricción y la activación plaquetaria contribuyendo a una disfunción en el sistema de coagulación y a una disminución de la fibrinólisis. Todo ello condiciona que la infección por SARS-CoV-2 puede ser un desafío para el pulmón de los pacientes diabéticos, al generar un mayor engrosamiento de la barrera alveolocapilar y exudados alveolares más extensos¹¹⁰.

Es interesante también remarcar que no encontramos diferencias estadísticamente significativas en esta cohorte en cuanto a mortalidad en los pacientes con o sin **EPOC**. La prevalencia de EPOC en nuestro estudio es del 16%. En una revisión sistemática reciente que incluyó 71 estudios con 10827 pacientes con EPOC y COVID-19 se estableció una prevalencia global del 8,18% (IC 95% 7,01-9,35) y el riesgo de morir fue significativamente mayor en los pacientes con EPOC (OR 3,79; IC 95% 2,74-5,24; $p<0,001$)¹¹¹. La principal lesión de la EPOC se extiende desde la pequeña vía aérea pequeña hasta los tejidos alveolares con daño arquitectónico, lo cual incrementa la gravedad de las lesiones producidas por la COVID-19¹¹¹. Probablemente el uso de esteroides durante la hospitalización en nuestro estudio pudo haber contribuido a un potencial beneficio en la supervivencia en este grupo de alto riesgo.

En la cohorte OCTACOVID-19 un 67,7% (dos de cada tres pacientes) provienen de **residencia**, sin embargo, esto no se relaciona con un incremento en la mortalidad. Las residencias, dadas sus características: concentración de pacientes vulnerables, con alto grado de comorbilidad cardiopulmonar y enfermedades como la demencia que dificulta las medidas de aislamiento frente al SARS-CoV-2, han sufrido especialmente el impacto

de la pandemia. El elevado número de pacientes de residencia de nuestro estudio es superior a otras cohortes de nuestro entorno: 15,6%⁵³, 21,6%⁴², 22,6%⁸⁴. Esto se debe a una importante apuesta de los profesionales sanitarios de HUCR por atender a esta población vulnerable. El HUCR cuenta con una unidad especializada de Atención Geriátrica a Residencias (AGR) desde el año 2012 que durante la pandemia se amplió mediante atención telefónica desde las 08:00 am hasta las 22:00 pm y durante los fines de semana de 08:00 am a 15:00 pm, lo cual facilitaba la consulta directa con geriatras, el seguimiento de casos y el ingreso directo desde residencia a camas de hospitalización, lo cual explica nuestros resultados. En ninguna de las cohortes madrileñas anteriormente mencionadas se relaciona la institucionalización de forma independiente con la mortalidad como sí se ha relacionado en las guías del CDC americano¹⁰⁹. Probablemente la heterogeneidad de la población mayor de residencias, así como la diferente disponibilidad de recursos ha podido contribuir a esta variabilidad en los resultados.

Aunque aquellos que fueron más **frágiles** (CFS > 5) tuvieron más probabilidades de morir ($p=0,001$) este factor no fue predictor de mortalidad en el análisis multivariante. La razón de esto puede ser que al principio de la pandemia los pacientes institucionalizados más frágiles fueron tratados en sus residencias si era posible, antes que ser derivados al hospital. Además, dadas las características de nuestro hospital como la limitada disponibilidad de camas de UCI, los pacientes más robustos y por tanto candidatos a terapias intensivas tenían menos posibilidades de ser ingresados en nuestro hospital, lo cual puede haber supuesto una fuente de sesgo.

La mayoría de los estudios, pero no todos, han reportado una asociación positiva entre fragilidad y mortalidad en pacientes mayores ingresados por COVID-19¹¹².

Fernandes et al.¹¹² en una revisión reciente que incluye 7 estudios que realizan metaanálisis para evaluar el impacto entre fragilidad y mortalidad a corto plazo (incluye mortalidad intrahospitalaria y mortalidad a los 30 días) estableció que, aunque los pacientes con COVID-19 y fragilidad tienen más riesgo de morir comparado con los no frágiles, esta evidencia no es unánime. Subramaniam et al.¹¹³ realizaron una revisión que incluyó 25 estudios publicados entre diciembre 2019 y julio 2021 y 34628 pacientes de 19 países, incluido España. La edad media de los pacientes incluidos fue de 73,0 ($\pm 11,5$) años, un 48% de los cuales fueron frágiles y la mortalidad global fue de 26,2% (rango 13,3-56%). No se demostró una asociación independiente entre la fragilidad y la mortalidad a corto plazo en los pacientes con COVID-19 después de un ajuste por edad y otras variables y una estratificación por edad (RR=1,27; 95% CI 0,97-1,42). Este trabajo no estaba diseñado específicamente para incluir pacientes mayores de 65 años, sino que incluyeron pacientes mayores de 18 años, aunque posteriormente realizaron una estratificación por edad. También incluyeron pacientes en UCI, lo cual puede haber influido en la generalización de los resultados. La mayoría de los estudios que evalúan la relación entre fragilidad y mortalidad tienen un tamaño muestral relativamente pequeño, son generalmente unicéntricos con diferencias en la selección de los pacientes incluidos, con datos de prevalencia de fragilidad basal dispares y de baja calidad metodológica, por lo que presentan alto riesgo de sesgo.

Aunque el CSF ha sido la escala validada más utilizada para evaluar la fragilidad, no ha sido la única, lo cual, junto a todo lo anterior, ha podido influir en la heterogeneidad de los resultados. Además, la fragilidad es una medida continua en el tiempo, lo que dificulta su evaluación en estudios transversales.

El hecho de que la fragilidad se relacione positivamente con resultados adversos en salud en pacientes con COVID-19 es razonable desde el punto de vista fisiopatológico. La fragilidad es multifactorial y se define como un estado caracterizado por una disminución progresiva de la función fisiológica, debilidad, disminución de la fuerza y reducción de la resiliencia a los factores estresantes, lo que genera una situación de vulnerabilidad y un mayor riesgo de eventos adversos en salud tales como fracturas, caídas, institucionalización y muerte¹¹⁴. La fragilidad es un proceso dinámico y potencialmente reversible que, aunque se asocia con la edad, no es un proceso que se asocie de forma obligatoria con el envejecimiento¹¹⁴. Con la edad, se produce un proceso progresivo de inflamación crónica de bajo grado llamada "inflammaging" así como una disregulación en el sistema inmunitario innato y adaptativo conocido como inmunosenescencia. Ambos procesos son un factor biológico común con la fragilidad¹¹⁵. El proceso de inflamación crónica supone unos niveles incrementados de marcadores pro-inflamatorios y citoquinas como la IL-6, IL-1b y el TNF- α . La inmunosenescencia hace referencia a la disminución en número y función de las células T nativas con la consiguiente disfunción de la inmunidad adaptativa. De forma similar, en el COVID-19 severo, también se produce un incremento en los niveles de interferon- γ , TNF- α , PCR y citoquinas IL-10, IL-6 y IL-17, así como una reducción de los linfocitos T. Se ha demostrado que elevaciones de IL-6 y PCR se asocian con mayor riesgo de desarrollar fragilidad y mortalidad. Otro dato que indica la similitud inmunológica entre fragilidad y COVID-19 es el hecho de que estudios sobre autopsias de personas que murieron por COVID-19 dieron positivo para células de inmunidad, incluidas CD4, CD8, CD20 y CD38. Del mismo modo, los pacientes frágiles han demostrado un aumento crónico en los mismos tipos de subtipos celulares. También se ha demostrado, que a mayor estado pro-inflamatorio y a mayor tormenta de citoquinas en los pacientes con COVID-19, también se asocia a mayor mortalidad y a peores resultados en salud. Además del estado pro-inflamatorio, el SARS-Co-V-2 puede agravar condiciones previas en los pacientes frágiles tales como la reducción del flujo sanguíneo en el músculo esquelético, resistencia a la insulina y trastornos funcionales y estructurales en los músculos cardíaco y esquelético impulsado por el factor de diferenciación de crecimiento 11 (GDF11)¹¹². Por todo ello podemos concluir que el estado de inflamación crónica de los pacientes mayores, junto con una inmunidad alterada, hace que los pacientes frágiles tengan más posibilidades de desarrollar una COVID-19 severa y por consiguiente, mayor mortalidad¹¹⁵.

Para la evaluación de la fragilidad se han utilizado diferentes escalas, siendo la CFS que se incluye en nuestro estudio la más utilizada¹¹². La CFS ha demostrado ser una escala útil y factible desde el inicio de la pandemia cuando la presión asistencial era muy alta. Sin embargo, no es una escala diseñada para determinar decisiones clínicas en cuanto a tratamiento, asignación de recursos sanitarios, o establecer las necesidades de hospitalización, por ejemplo¹¹².

La evaluación de la fragilidad no debe ser un elemento aislado en la evaluación del paciente mayor con COVID-19, sino que debe ser un elemento más dentro de la valoración integral que nos ayude a establecer objetivos de tratamiento y planificación de los cuidados sanitarios, favoreciendo la adecuación terapéutica en los pacientes mayores.

La valoración geriátrica integral es importante al ingreso como se demuestra en la tabla 1 que pone de manifiesto las diferencias significativas entre supervivientes y no supervivientes. Sin embargo, el **IB** no demostró ser un predictor de mortalidad de forma significativa en el análisis multivariante.

Ramos-Rincón et al.⁴² encontró que un nivel de dependencia severo ($IB \leq 60$) fue un predictor independiente de mortalidad en una cohorte de 2272 pacientes españoles ≥ 80 años diagnosticados de COVID-19 en incluidos en el registro SEMI-COVID-19 (ORA 1,76 IC 95% 1,20-2,57; $p=0,03$). Nuestra muestra tenía más del doble de pacientes con dependencia severa ($IB < 60$) lo cual puede explicar esta diferencia en los resultados.

Otro trabajo de nuestro entorno⁵³ estableció que la situación funcional es un fuerte predictor de mortalidad intrahospitalaria en una cohorte de 499 pacientes mayores de 80 años ingresados en el HCSC de Madrid entre marzo y mayo del 2020, mostrando un incremento del 1% en el riesgo de mortalidad por cada descenso de 5 puntos en el IB. Aunque la edad media de los pacientes incluidos en esta cohorte es similar a la nuestra $86,7 \pm 4,4$ vs $86,3 \pm 6,6$; el IB medio de su población fue de 78 (DE 27,5%) mientras que en nuestra cohorte la mediana del IB fue de 65 (RIC 29-90), lo que indica mayor dependencia funcional de nuestra población.

EL CDC americano¹⁰⁹, con la evidencia de dos estudios ($n=1455$), sugiere que el nivel de dependencia se asocia con un aumento de la mortalidad en pacientes con COVID-19, ambos estudios presentan moderado o alto riesgo de sesgo que amenazan su validez interna, lo que compromete la generalización de los resultados.

En cuanto a **parámetros analíticos**: medianas inferiores de linfocitos ($p=0,007$), plaquetas ($p=0,004$) y superiores de ferritina ($p=0,002$), PCR ($p<0,001$) y creatinina ($p<0,001$) se asociaron con un riesgo mayor de mortalidad hospitalaria. Estos datos son congruentes con los encontrados en la literatura^{42,53,84,117}, por lo que estos parámetros se solicitaban como parte del protocolo de ingreso por COVID-19 común de la Comunidad de Madrid.

La presencia de **neumonía** ($p=0,001$) y cifras de mediana superiores en la escala **qSOFA** ($p<0,001$) también se asociaron con mayor mortalidad. Esto tiene sentido desde el punto de vista fisiopatológico ya que denotan una mayor gravedad.

De forma esperable, **complicaciones médicas graves** durante la hospitalización tales como la coinfección ($p=0,022$), el SDRa ($p=0,001$) y la sepsis ($p=0,001$) se asociaron con mayor mortalidad, aunque estos hallazgos no se objetivan en el análisis multivariante. Estas complicaciones son frecuentes en pacientes mayores con COVID-19⁴² y se relacionan con una hiperinflamación sistémica.

La **estancia hospitalaria** media de los supervivientes fue de 14 días, mayor a la de los no supervivientes ($p<0,001$). Esto es similar a la de otros trabajos^{44,53} y mayor a la media de 9 días esperable antes de la pandemia en nuestro centro. El empeoramiento asociado al comienzo de fase inflamatoria entorno a la semana del inicio de los síntomas, junto con la dificultad de proceder al alta hospitalaria por las medidas de aislamiento han podido contribuir a este incremento de la estancia media hospitalaria en la primera ola pandémica.

Aunque no de forma significativa ($p=0,058$), si hubo una tendencia que demostró el potencial efecto beneficioso del uso de los **glucocorticoides** durante el ingreso para reducir la mortalidad por COVID-19. En nuestra muestra, realizada al inicio de la pandemia cuando el tratamiento con glucocorticoides estaba restringido a las fases más graves por incrementar la carga viral y la mortalidad en brotes epidémicos previos de coronavirus, un 37% de los pacientes recibieron tratamiento con glucocorticoides. Posteriormente el estudio RECOVERY demostró que este tratamiento incrementa la supervivencia de los pacientes con COVID-19⁶² por lo que su uso se adelantó al inicio de la fase pro-inflamatoria en los meses posteriores.

En el análisis **multivariante** los factores asociados con la mortalidad por COVID-19 fueron y la **la demencia, el delirium y la escala CURB-65**.

Los resultados de este trabajo demuestran que los pacientes con demencia presentaron un riesgo de morir tres veces superior que los pacientes sin demencia. Estos resultados están en línea con los obtenidos por Covino et al.⁸⁶ que estableció también que la demencia se asocia con mortalidad intrahospitalaria HR 2,34 (IC 95% 1,33-4,12; $p=0,003$) en una serie de 239 pacientes mayores de 80 años evaluados en el servicio de urgencias del Hospital Gemelli de Roma, centro de referencia de de la COVID-19 de Italia Central. Un meta-análisis realizado con nueve estudios de la primera ola pandémica estableció que la tasa de mortalidad de los pacientes con demencia y COVID-19 fue mayor que la de los pacientes sin demencia (OR 5,17; IC 95% 2,31-11,59)¹¹⁸. Esto se debe a varias razones. Por un lado, la demencia se asocia frecuentemente a otras comorbilidades tales como HTA y DM que empeoran el pronóstico de los pacientes con COVID-19. Además, la presentación clínica de los pacientes con demencia es atípica, lo que resulta más difícil para realizar un diagnóstico precoz²⁰. El alelo de la apolipoproteína E4 (ApoE4), relacionado con la EA tardía, favorece la expresión de las vías de entrada del virus, ACE2 y TMPRSS2, en mayor medida que en los otros alelos (APOE2/E3)¹¹⁹. Además, El genotipo ApoE4 también se ha asociado a un probable mayor desarrollo de la tormenta de citoquinas, cuyos efectos pueden ser deletéreos en pacientes con demencia que además presentan un mayor estado pro-inflamatorio basal¹¹⁸ con citoquinas derivadas de la microglía (TNF- α , IL-1 β e IL-6). Por todo ello, está bien establecido que la demencia es un fuerte predictor de mortalidad a corto plazo en los pacientes mayores con COVID-19⁴¹ por lo que su reconocimiento y evaluación es obligatoria en los pacientes de más edad¹⁰⁹.

En la cohorte OCTACOV-19, en el análisis multivariante, solo el **delirium incidente** fue un factor predictor de mortalidad (HR 1,72, IC 95% 1,10-2,70; p=0,017). Estos resultados están en línea con dos meta-análisis publicados. El más reciente Munawar et al. de 2023¹²⁰, es un meta-análisis de 16 estudios publicados hasta el 31 de agosto del 2021 y establece que la presencia de delirium incrementa la mortalidad intrahospitalaria en pacientes mayores con COVID-19 (OR 2,51, IC 95% 1,51-4,17, p<0,0001, I²=89,3%). Sin embargo, dado que combina estudios de diferentes olas pandémicas y uno de los estudios incluidos en el metaanálisis incluye población en unidades de cuidados intensivos, los resultados de este trabajo pueden no ser superponibles a los de nuestra población. Además, no diferencia entre delirium incidente y prevalente. Por ello es interesante revisar el artículo publicado con anterioridad por Shao et al⁹⁴. En este trabajo se determina que el delirium es frecuente en pacientes mayores ingresados por COVID-19. Esta revisión sistemática identifica 48 estudios con 11553 pacientes con COVID-19 de 13 países publicados hasta diciembre 2020. En ella se incluyen 39 estudios que determinan una prevalencia de delirium entre un 2,8 a un 77,4%. Esto se debe a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas (países, comorbilidades, severidad de la COVID-19) y a los diferentes instrumentos de medida utilizados para diagnosticar el delirium (únicamente un tercio de los estudios incluidos utilizaron escalas validadas).

En pacientes mayores de 65 años la prevalencia del delirium fue del 28,2% (IC 95% 23,5-33,1%) y la incidencia fue del 25,2% (IC 95% 16,0-35,6%). La elevada tasa de pacientes con demencia en nuestra cohorte (45,1%) ha podido contribuir a que la prevalencia de delirium al ingreso sea mayor en nuestra población (39,0%). Sin embargo, de acuerdo con ese meta-análisis, casi uno de cada tres pacientes mayores ingresados por COVID-19 desarrollarán delirium a lo largo del ingreso y esto se asocia con una mortalidad mayor (OR: 3,2; IC 95% 2,1-4,8) y una tasa global de mortalidad de los pacientes con delirium del 44,5% (evaluado en 17 estudios). No está claro si el delirium es un potente predictor de eventos adversos, o si directamente causa un incremento de la mortalidad. La fisiopatología de este exceso de mortalidad en pacientes con delirium es multifactorial¹²¹. Por un lado, se debe a una alteración cognitiva favorecida por la COVID-19. El SARS-CoV-2 entra en las células humanas a través de los receptores ACE2 que se expresan en diferentes órganos incluido el cerebro. La ruta de entrada del virus al cerebro puede ser directamente a través de los nervios olfatorios o indirectamente atravesando la barrera hemato-encefálica a través de diseminación hemática o linfática. Los efectos neurológicos incluyen el incremento en el sistema nervioso central de mediadores inflamatorios, la hipoxia cerebral, alteración cerebrovascular y a una disregulación metabólica y de los neurotransmisores que puede dar lugar a fiebre mantenida y a un fallo multiorgánico. Por todo ello, es probable que el delirium refleje mayor severidad de la COVID-19 y es probable que el delirium exacerbe comorbilidades preexistentes⁵².

Dado que el delirium es frecuente los pacientes mayores ingresados por COVID-19 y además se relaciona con mayor mortalidad, es muy necesario que los sanitarios encargados de la atención médica en estos pacientes estemos familiarizados con las herramientas validadas

de detección del delirium, así como de las medidas no farmacológicas y farmacológicas encaminadas para su prevención y tratamiento. Debemos enfocarnos en modificar los factores precipitantes: factores fisiológicos (hipoxia e inflamación), factores psicológicos (aislamiento), farmacológicos (uso de esteroides y benzodiazepinas), dispositivos respiratorios, etc. favoreciendo la reorientación, el control de la disnea y el dolor, evitando sondajes vesicales innecesarios y el estreñimiento además de favorecer la movilización precoz, entre otros⁸⁵.

Puntuaciones en la **escala CURB-65 entre 3 y 5** al ingreso se asociaron con un incremento sustancial de mortalidad en este trabajo (HR 7,99, IC 95% 3,55-19,96, p<0,001). Aunque aquellos que murieron tuvieron puntuaciones en la escala qSOFA significativamente mayores, esto no se relacionó de forma significativa con un incremento en la mortalidad en el análisis multivariante. En un estudio español que incluyó 10238 pacientes (edad media 66,6 años, 57% de los cuales con un ICC ajustado por edad ≥ 3), valores en la escala CURB-65 ≥ 3 también fueron mejores predictores de mortalidad que la escala qSOFA (AUROC = 0,825)¹²². Por todo ello podemos concluir que la escala CURB-65 es útil para establecer el pronóstico de los pacientes mayores ingresados con neumonía por COVID-19, si bien su efectividad y seguridad para determinar la necesidad de tratamiento hospitalario o ambulatorio no ha sido establecida. Esta escala se puede integrar dentro de la evaluación inicial del adulto mayor con COVID-19 para establecer la severidad de la enfermedad a nivel individual y en estudios epidemiológicos para determinar la severidad de la enfermedad a nivel poblacional¹²³.

Aproximadamente el 30% de nuestros pacientes recibieron **IECA/ARAI** al ingreso hospitalario por alguna patología subyacente, y dichos tratamientos no fueron retirados durante la hospitalización. Este porcentaje es menor que el reflejado en otras cohortes españolas en las que aproximadamente el 50% de los pacientes tenían prescritos dichos tratamientos a pesar de que solo incluyeron pacientes con IC¹⁰⁵, mientras que en la cohorte OCTACOV-19 se incluyeron pacientes con cualquier patología cardiovascular. El uso de IECA/ARA II se asocia con un riesgo significativamente menor de morir por la COVID-19 en nuestro estudio (HR 0,42; IC 95% 0,25-0,72; p=0,002). Estos tratamientos se discontinuaron durante el ingreso tras una evaluación individual de los riesgos frente a los beneficios por su médico responsable, por ejemplo, debido a hipotensión arterial, insuficiencia renal aguda, etc. Está demostrado que la ACE2 sirve como puerta de entrada al virus en las células. En una primera fase de la pandemia se sugirió que el uso de IECAS/ARA II podría incrementar la expresión de la ACE2, con lo que se podía favorecer la infección por COVID-19. Actualmente el papel de los IECA en el desarrollo de la enfermedad no está completamente estudiado. Una revisión sistemática y meta-análisis de 52 estudios que incluyó 101949 pacientes con COVID-19 de los cuales 26545 (26%) estaban en tratamiento con IECA/ARAII, determinó un riesgo significativamente menor de morir entre los pacientes que recibieron IECA o ARA II frente a aquellos que no los recibieron (OR 0,57; IC 95% 0,43-0,76; p<0,001) poniendo de relevancia el papel protector de los mismos en el tratamiento de la COVID-19¹²⁴. Por todo ello, las guías actuales no recomiendan su retirada salvo

que exista una contraindicación específica (nivel de evidencia IIa)¹²⁵ y por lo tanto nuestro estudio está en línea con las actuales recomendaciones.

En nuestro estudio, el tratamiento con **HCQ** fue protector frente a la mortalidad por COVID-19. La principal acción de la HCQ es limitar la entrada del virus a la célula, ya que disminuye el pH en los endosomas, así como reducir la producción de citoquinas pro-inflamatorias tales como la IL-6. Por ello su uso se generalizó en las primeras fases de la pandemia, ya que estudios in vitro habían sugerido que podía contribuir a una probable disminución de la infección por SARS-CoV-2. Por todo ello, en los tres primeros meses de la pandemia a los que hace referencia este estudio, la HCQ se utilizaba sola o en combinación con azitromicina durante los cinco primeros días de ingreso hospitalario independientemente de la edad o situación funcional, siempre que no hubiera alguna contraindicación para ello, como prolongación de intervalo QT o pérdida de la vía oral secundaria a COVID-19 severa. Aunque otros estudios de pequeño tamaño muestral en pacientes mayores también sugieren la efectividad de la HCQ en fases iniciales de la enfermedad¹¹⁶, esto no se ha demostrado en los importantes ensayos clínicos aleatorizados¹²⁶ los cuales concluyen que la HCQ es ineficaz para reducir la mortalidad de la COVID-19 y además ponen de manifiesto los potencialmente graves efectos secundarios tales como la elevación de las enzimas hepáticas y la prolongación del intervalo QT. Un subestudio de esta cohorte OCTACOV-19 publicado en 2021 por Garmendia et al. incluyó un total de 71 pacientes mayores de 75 años ingresados por COVID-19 con ECG realizado al ingreso. La edad media fue de $85,55 \pm 6,85$ años (66,2% mujeres). Del total de la muestra, un 23,9% presentaron un alargamiento del QT con un QT medio de $428,57 \pm 47,46$ ms (228-565 ms) a las 48 h de haber iniciado cualquier tratamiento para la infección por SARS-CoV-2. En el análisis univariante ninguna variable (edad, polifarmacia, comorbilidades) se asoció de forma significativa con la presencia de QT prolongado⁶³. Aunque se trata de un estudio con población real, este trabajo no invalida los resultados de estudios previos que alertan de la prolongación del QT y el consiguiente riesgo de arritmias potencialmente letales en los pacientes de más edad tratados con HCQ. Además, dadas sus interacciones con fármacos de uso frecuente en los pacientes de más edad (digoxina, insulina, sertralina, metformina, antipsicóticos, etc.) debemos concluir que la HCQ no es beneficiosa para el tratamiento de la COVID-19 por lo que en la actualidad no se recomienda¹²⁵.

Este estudio fue realizado en los primeros momentos de la pandemia, por ello los tratamientos difieren en ocasiones de las guías más recientes, y sugiere el beneficio de tratamientos ya descartados en las recomendaciones actuales. Este estudio, al ser observacional no se puede ajustar por factores de confusión. Por ello, no consideramos que nuestros resultados deban modificar las recomendaciones actuales en cuanto a la utilización de la HCQ.

5.8 COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS DURANTE EL INGRESO HOSPITALARIO: Cohorte OCTACOV-19

5.8.1 Características basales, geriátricas, clínicas, analíticas, radiográficas y de tratamiento de la población a estudio

Se incluyeron un total de 305 pacientes (62,3% mujeres) edad media 87 años (82-91 años), 207 pacientes (67,9%) provenían de residencia. La mayoría de los pacientes 205 (67,9%) presentaron fragilidad (CFS ≥ 5) y demencia 134, 44,4% (GDS ≥ 4). El ICC medio fue de 2 (RIC 1-4) y el IB medio fue de 65, lo que indica que se trata de una cohorte con moderado grado de dependencia y baja comorbilidad de forma global.

Más de la cuarta parte de los pacientes (84, 27,5%) tenían prescrito algún tipo de anticoagulante oral como tratamiento habitual al ingreso hospitalario.

5.8.2 Incidencia de enfermedad tromboembólica intrahospitalaria

Una revisión reciente¹²⁷ de 134 estudios con una media de 179,3 (DE 479,7) pacientes por estudio y una edad media 64,0 años (RIC 61,3-67,6) estableció una mediana de incidencia de EP de 14,6% (6,4-26,3) frente a la de nuestro trabajo del 5,6% (IC 95% 3,5% al 8,7%). Los estudios incluidos en esta revisión (publicados hasta enero 2022) reportan menos prevalencia de comorbilidades que el nuestro, por ejemplo, la prevalencia de HTA fue del 47,3 (RIC 39,8-57,1) frente al 67% de nuestro estudio. También la proporción de enfermedad cerebrovascular fue significativamente menor: 7,5 (4,7-10,1) frente al 24,3% de los pacientes de la cohorte OCTACOV-19, lo que limita la posibilidad de comparación de estos resultados. Además de ser pacientes más jóvenes y con menor comorbilidad, esta revisión incluye estudios de diferente tamaño muestral y metodología, así como trabajos con diferentes métodos de cribado y de diagnóstico de EP, lo cual explica que nuestros resultados sean diferentes. También, los autores de esta revisión¹²⁷ establecen una mortalidad global intrahospitalaria del 20,9 (12,9-30,7) mientras que en nuestra cohorte fue del 37%, lo que limita la comparación de los resultados.

Otra revisión sistemática reciente¹²⁸ que incluyó 36 estudios y 10367 pacientes publicados hasta octubre 2021 estableció una incidencia de EP en pacientes con COVID-19 ingresados en plantas de hospitalización (no en UCI) del 17% (IC 95% 14-20%; $p < 0,001$). Sin embargo, una revisión sistemática anterior a la dos previamente mencionadas¹²⁹ que analizó los resultados de 102 estudios (64503 pacientes) publicados hasta septiembre 2020 muestra una prevalencia global de EP del 7,8% (IC 95% 6,2%-9,4%, I²=94%; 66 estudios; 23117 pacientes) más cercana a la nuestra.

Podemos teorizar que, el hecho de que la clínica de EP pueda ser similar a la de la COVID-19, que los niveles de DD también se eleven en esta enfermedad, el desconocimiento inicial de las complicaciones tromboembólicas asociadas a la COVID-19, la dificultad de acceso al Angio-TAC en los primeros meses de la pandemia por la situación de fuerte estrés

sanitario y la complejidad de establecer circuitos específicamente para esta enfermedad, hayan podido influir en el infradiagnóstico de la EP en nuestra población y en otros trabajos publicados en la primera ola pandémica. A ello se le suma la alta proporción de fragilidad de nuestra muestra 28,6% (CFS: 7-8) que ha podido conllevar un infradiagnóstico de la EP en los pacientes más frágiles tras valorar los riesgos frente a los beneficios de realizar un Angio-TAC teniendo además en cuenta que el 17,4% de nuestra población tenía ERC y un 13,2% fracaso renal agudo, lo que se puede agravar tras el contraste intravenoso que precisa la realización del Angio-TAC y que puede llevar a su contraindicación. También el uso concomitante de tratamientos antiinflamatorios y la terapia antitrombótica (profiláctica y terapéutica) han podido contribuir a las diferencias en cuanto a la incidencia de EP en estas poblaciones. La infección por SARS-CoV-2 desarrolla una disfunción endotelial, eventos protrombóticos y microtrombos pulmonares, y favorece una respuesta pro-inflamatoria desproporcionada en el huésped que puede conllevar a la EP como se ha demostrado en estudios en autopsias¹³⁰. Poissy et al.¹³¹ demostraron que los pacientes con COVID-19 presentan mayor incidencia de EP que los pacientes con otras infecciones respiratorias. Ellos también propusieron el fenómeno de trombosis pulmonar más que la embolia arterial secundaria a TVP como mecanismo subyacente de la EP en los pacientes con COVID-19.

La incidencia de TVP aislada fue del 1% (tres pacientes) en nuestra población. Esta incidencia es ligeramente superior a la del registro español del Hospital Infanta Leonor¹³². Esta cohorte incluyó 1127 pacientes con COVID-19 ingresados entre el 3 de marzo y el 3 de mayo de 2020. Se diagnosticaron 80 eventos tromboticos diagnosticados en 69 pacientes (6,1% de la muestra) de los cuales 5 fueron TVP (0,5% de la muestra). La menor edad media de esta cohorte 65 años (rango 27-96) frente a la de nuestro estudio 86,3 ± 6,6 ha podido contribuir a esta diferencia, aunque este trabajo no aporta datos de la valoración geriátrica integral para comparar las poblaciones.

5.8.3 Diferencias en las características basales en los pacientes con EP y sin EP

Los pacientes sin EP fueron significativamente mayores ($p=0,046$) y más frágiles ($p=0,003$) que los pacientes con EP. Esto probablemente se deba a que los pacientes de más edad, dependencia funcional severa y fragilidad grave puedan haber sido candidatos a limitación diagnóstica para evitar medidas diagnóstico-terapéuticas fútiles (tales como Angio-TAC), así como para preservar la función renal.

En el grupo de pacientes con EP, el antecedente oncológico fue significativamente mayor que en los pacientes sin EP ($p=0,016$) así como el nivel medio del DD ($0 < 0,001$), datos que se corroboran en el análisis multivariante.

La mortalidad en los pacientes con EP fue menor que en el grupo sin EP 17,6% vs 37% pero el tiempo medio de hospitalización fue mayor (24 días (RIC 13-30) vs 11 días (RIC 6-17, $p < 0,001$). Malas et al.¹³³ estableció en una revisión sistemática de 42 estudios con 8271

pacientes incluidos que los pacientes con EP presentaban una probabilidad de mortalidad combinada 74% veces mayor que los pacientes sin EP (OR 1,74; IC 95%CI 1,01-2,98; $p = 0,04$). Otro meta-análisis¹³⁴ que incluyó 38 estudios y 7847 pacientes no encontró diferencias en la mortalidad entre los pacientes sin y con ETEV (RR 1,32 (IC 95% 0,97-1,79); I2 64%, $p < 0,001$), aunque los pacientes con ETEV fueron más proclives al ingreso en UCI (RR 1,77 (IC 95% 1,26-2,50); $p < 0,001$; I2 63%, $p = 0,03$) y a ventilación mecánica (RR 2,35 (IC 95% 1,22,-4,53); $p = 0,01$; I2 88%, $p < 0,001$). Se desconoce si la ETEV es una causa de peores resultados en salud o se trata de un marcador de severidad de la infección por COVID-19. El infradiagnóstico de EP en la muestra total (y probablemente más en los pacientes más graves) puede ser el responsable de que en nuestro estudio la mortalidad de los pacientes con EP fuera menor. Las EP de los pacientes de la cohorte OCTACOVID-TEP fue en su mayoría de carácter subsegmentario y no central, lo que ha podido contribuir a los resultados en mortalidad. Es lógico que los pacientes con EP presenten un tiempo medio de hospitalización más prolongado ya que se trata de una complicación médica grave que requiere monitorización y ajuste del tratamiento antitrombótico.

5.8.4 Puntos de corte del DD

El objetivo fue identificar un valor en los niveles plasmáticos que permitiera identificar pacientes mayores con EP. El área bajo la curva fue menor de 0,799 (0,699-0,899) para un valor de DD mayor o igual a 2,59 mg/L en pacientes mayores de 70 años.

Niveles de DD por encima de 2,59 mg/L han demostrado una sensibilidad del 82,4% y una especificidad del 73,8% para el diagnóstico de EP. Léonard-Lorant et al.¹³⁵ en un estudio realizado en Estrasburgo demostraron que de 106 Angio-TAC realizados a pacientes con COVID-19 entre el 1 y el 31 de marzo de 2020, el 30% de los pacientes (32/106) presentó embolias arteriales. En esta población, un punto de corte del DD de 2,6mg/L detectó a todos los pacientes con EP. A pesar de esta similitud, la edad media de los pacientes incluidos fue menor que la nuestra 64 ± 22 años frente a 86 ± 6,6, y este trabajo a diferencia del nuestro no aporta datos de comorbilidad aparte del IMC ni de la situación funcional e incluye un 45% de pacientes en UCI (48/106), lo que limita la posibilidad de comparación de los resultados. El registro SEMI-COVID-19 que incluyó 9386 pacientes de 150 hospitales españoles con una incidencia del 2,2% de ETEV: 1,6% EP, 0,4% TVP y 0,2% ambos, estableció el punto de corte en $> 3,0$ mg/L como el valor a partir del cual realizar cribado de ETEV¹³⁶.

5.8.5 Factores de riesgo asociados a EP en pacientes con COVID-19

En el análisis **multivariante** fueron factores predictores de mortalidad independientes el **antecedente oncológico** (HR 3,17; IC 95% 1,15-8,74, $p=0,026$) seguido de los **niveles de DD** (HR 1,02; IC 95% 0,99-1,049, $p=0,062$). El antecedente oncológico es un factor de riesgo de ETEV (EP y TVP) ampliamente reconocido en la literatura científica^{137,138}. Los

pacientes con cáncer presentan un estado de hipercoagulabilidad que se puede manifestar con una amplia variabilidad clínica desde alteraciones de la coagulación asintomáticas hasta EP masivas, y conforman hasta el 20% de los pacientes con ETEV¹³⁹. Las causas de este fenómeno son multifactoriales, por un lado, los tumores pueden producir factores pro-coagulantes (factor tisular, podoplanina, inhibidor-1 del activador del plasminógeno, etc.) y citoquinas pro-inflamatorias (TNF-alpha, IL-1beta, IL-6, IL-8, etc.) que inducen la coagulación en las células endoteliales. También los tratamientos quimioterápicos (cisplatino) y quirúrgicos pueden ser inductores de ETEV. El DD expresa productos de la degradación de la fibrina presentes en la circulación periférica tras la coagulación activa como la presencia de un coágulo y su elevación se ha relacionado con la presencia de ETEV¹³⁹. Por lo tanto, los resultados de este trabajo están en línea con lo ampliamente demostrado en la literatura¹⁴⁰.

Una revisión sistemática reciente¹⁴¹ que incluyó 27 estudios (24/27 fueron estudios europeos) objetivó que los factores de riesgo de EP en pacientes con COVID-19 fueron: sexo masculino (OR 1,49, IC 95% 1,26-1,75, p=0,000), obesidad (OR 1,37, IC 95% 1,03-1,82, p=0,033), ventilación mecánica (OR 3,34, IC 95% 1,90-5,86, p=0,000), alteraciones parenquimatosas severas (OR 1,92, IC 95% 1,43-2,58, p=0,000), ingreso e UCI (OR 2,44, IC 95% 1,48-4,03, p=0,000), y elevaciones del DD y leucocitos al ingreso hospitalario o previo al Angio-TAC. La edad y comorbilidades tales como HTA, DM, TVP previa, IC, antecedente oncológico, cirugía reciente, enfermedad cardiovascular o EPOC no se asociaron con EP (p>0,068). Los autores concluyeron que los factores de riesgo para la EP en pacientes con COVID-19 son diferentes a los factores de riesgo clásicos de EP tales como el antecedente oncológico en pacientes sin COVID-19, y se relacionan con mayor gravedad de la infección. Los factores de riesgo clásicos de EP tampoco fueron evidentes en los pacientes con COVID-19 en la revisión de Kurata et al.¹²⁷ En la COVID-19 se produce un estado de disfunción endotelial y a un estado proinflamatorio inmunomediado que lleva a la formación de microtrombos pulmonares. La elevación del DD se relaciona con esta situación de hiperinflamación y coagulopatía asociada a la COVID-19 que puede influir en esta generación de la EP. La elevación del DD no es específica de la ETEV, por lo que se recomienda realizar Angio-TAC en situaciones de elevación persistente del DD, sobre todo si se acompañan de clínica (hipotensión arterial, taquicardia o deterioro de la situación respiratoria). Niveles de DD normales son útiles para descartar ETEV si la probabilidad pretest es baja o moderada¹³⁸.

La fragilidad mostró un papel protector (HR 0,34; IC 95% 0,99-1,049, p=0,054), lo que significa que los pacientes menos frágiles mostraron más EP. Hasta la fecha, no existen otros estudios de similares características que relacionen ETEV en pacientes muy mayores ingresados con COVID-19 con fragilidad. La mayoría de los pacientes de nuestro estudio (205, 67,9%) presentaron fragilidad (CFS \geq 5). Es probable que, a mayor fragilidad de la muestra, menos subsidiarios fueran los pacientes de que se les realizara un Angio-TAC y otras pruebas invasivas tras valorar los riesgos frente a los beneficios. Este infradiagnóstico de la ETEV en los pacientes más mayores y más frágiles ha podido influir en resaltar el papel

de la fragilidad como factor protector. Se desconoce el papel que la inmunosenescencia, esto es, la disregulación del sistema inmune en los pacientes mayores haya podido ejercer en la génesis de ETEV de los pacientes de más edad. En general se acepta que esta alteración conlleva un estado proinflamatorio basal mayor que en los pacientes más jóvenes. Sin embargo, su papel en la etiología del COVID-19 y más específicamente en la génesis de los procesos trombóticos asociados a ella no ha sido estudiado en toda su complejidad. Se necesitan más trabajos longitudinales que nos ayuden a comprender los efectos de la inmunosenescencia en los procesos tromboembólicos de los pacientes mayores ingresados por COVID-19.

5.8.6 Riesgo de sangrado durante la hospitalización en pacientes anticoagulados por cualquier causa

Más de la cuarta parte de los pacientes tenían prescrito tratamiento anticoagulante al ingreso hospitalario (84, 27,5%). A la mayoría de los pacientes (270, 90,6%) se les pautó tratamiento anticoagulante durante la hospitalización (186, 62,4% en dosis profilácticas) y 83 pacientes (27,9%) en dosis terapéuticas. A pesar de ello el riesgo de sangrado intrahospitalario fue del 9,5% bajo tratamiento con cualquier tipo de tratamiento anticoagulante, de los cuales el 2,6 % fueron hemorragias mayores y el 6,9% correspondieron a hemorragias menores.

En la revisión sistemática de Jiménez et al.¹⁴² basada en una población global de 18092 pacientes, con una muestra de 1411 pacientes incluidos en 5 estudios publicados entre enero y julio 2020 con información notificada sobre complicaciones hemorrágicas, se establece una incidencia global de hemorragia del 7,8% (IC 95% 2,6-15,3) y de un 3,9% de (IC 95% 1,2-7,9) de hemorragias mayores. La incidencia estimada más alta de hemorragia fue para aquellos pacientes con dosis intermedias o terapéuticas (21,4%) y la más baja en el único estudio prospectivo que evaluó eventos hemorrágicos (2,7%). Aunque el estudio no estaba diseñado para ello, no se encontró ninguna asociación entre la intensidad de la tromboprofilaxis y la tasa de eventos trombóticos. Sin embargo, la tasa de complicaciones hemorrágicas clínicamente relevantes entre pacientes que recibieron dosis intermedia de tromboprofilaxis o anticoagulación superó la registrada entre los tratados con dosis preventivas. A la tromboprofilaxis también hay que añadir el efecto de los tratamientos esteroideos y otros procedimientos médicos que pueden aumentar el riesgo de sangrado. El tratamiento de los fenómenos trombóticos y hemorrágicos en la COVID-19 es similar que en los pacientes no COVID-19, sin embargo, se desconoce la eventual modificación en las dosis de tromboprofilaxis en las distintas fases de la evolución de la enfermedad y si dichos cambios hubieran podido tener un papel en la reducción de los fenómenos trombóticos y en la mortalidad de estos pacientes.

5.8.7 Mortalidad intrahospitalaria en relación con la anticoagulación

La mayoría de los pacientes de la cohorte OCTACOVID-TEP (n= 274, 90,5%) mantuvieron dosis profilácticas o terapéuticas de anticoagulación durante el ingreso hospitalario. No se pautaron dosis ni profilácticas ni terapéuticas de anticoagulación en 29 pacientes (9,5%). Un total de 13 pacientes (4,3%) sin dosis profiláctica ni anticoagulación sobrevivieron. En el grupo de pacientes sin anticoagulación (bien dosis profilácticas o terapéuticas) el 50% de los pacientes habían fallecido a los 7 días, mientras que en el grupo de pacientes anticoagulados (bien en dosis profilácticas o terapéuticas) esto se producía a los 32 días, lo que demuestra que la ausencia de terapia anticoagulante (tanto en dosis profilácticas como terapéuticas) se asocia de forma significativa con la mortalidad.

Está bien establecido en el momento actual que los pacientes ingresados con COVID-19 presentan un mayor riesgo de ETEV, por eso se recomienda mantener anticoagulación en aquellos pacientes que la precisen por patologías previas, así como iniciar HBPM en dosis profilácticas a todos aquellos que ingresen por COVID-19 con insuficiencia respiratoria, salvo contraindicación específica para ello¹²⁵. Esto explica que la mayoría de los pacientes de nuestra cohorte mantuvieran estos tratamientos. Podemos teorizar que los pacientes sin tratamiento anticoagulante corresponden a aquellos casos con enfermedad más severa o final de vida en los cuales está indicada la retirada de la profilaxis de ETEV, lo que explica la elevada mortalidad de este grupo.

Estudios actuales han sugerido un potencial beneficio de dosis intermedias de anticoagulación frente a las dosis estándar profilácticas habituales en la incidencia de ETEV en los pacientes con COVID-19^{143,144}. Este trabajo no ha tenido potencia suficiente para evaluar el potencial beneficio de dosis plenas de anticoagulación frente a dosis profilácticas o intermedias en cuanto a la incidencia de fenómenos embólicos ni a la mortalidad. Las guías actuales recomiendan dosis intermedias de HBPM en pacientes que requieren oxigenoterapia a alto flujo o ventilación mecánica en el contexto de ensayos clínicos¹²⁵.

5.9 MORTALIDAD Y CAUSA DE REINGRESO A LOS 30 DÍAS DEL ALTA HOSPITALARIA

La tasa global de mortalidad a los 30 días después del alta hospitalaria fue del 6,1% muy inferior a la reportada en otros estudios como el de Martín-Sánchez et al.²⁶ que la sitúa en 33% en pacientes entre 75 y 84 años y del 47% en pacientes de 85 años o más. Este estudio se realizó en durante el mes de marzo 2020, lo que puede explicar esta mayor mortalidad en el primer mes de la pandemia asociada a mayor vulnerabilidad de la población infectada, así como a la mayor dificultad de la organización de los recursos sanitarios debido a la presión del sistema sanitario en los momentos iniciales de la pandemia.

En el registro español SEMI-COVID-19¹⁴⁵ que incluyó 8678 pacientes ingresados en 147 hospitales entre el 1 de marzo y el 30 de abril de 2020, 298 pacientes (4,2%) de los 7137 pacientes dados de alta vivos reingresaron y 35 pacientes (11,7%) fallecieron al mes de seguimiento. Las causas más frecuentes de reingreso en este trabajo fueron empeoramiento de neumonía previa (54%), infección bacteriana (13%), TVP (5%) e IC (5%). La edad avanzada y la comorbilidad fueron factores asociados de reingreso al mes. Esto está en consonancia con los datos de nuestro estudio en el que la neumonía (1,7%) y la infección urinaria (1,3%) fueron las causas más frecuentes de reingreso hospitalario al mes del alta por COVID-19. El mayor tamaño de la muestra en el registro SEMI-COVID 8678 frente a 300 de la cohorte OCTACOVID-19, la menor edad media (74 años de aquellos que reingresaron vs 65 años de aquellos que no reingresaron, p<0,001) frente a la de nuestro estudio 86,3 ± 6,6 han podido contribuir a las diferencias en los resultados.

LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Este trabajo no está exento de limitaciones. Se trata de un estudio observacional monocéntrico, ambispectivo y aunque sólo un hospital estaba involucrado, la población provenía de diferentes áreas de Madrid. La mayoría de los adultos mayores que participaron fueron considerados como no candidatos a UCI debido a la edad, comorbilidades y estado funcional. Por lo tanto, los resultados pueden ser diferentes en poblaciones más robustas.

La población incluida era enteramente de origen caucásico, por lo tanto, los resultados no se pueden extrapolar a otras poblaciones. Los pacientes hospitalizados incluidos fueron probablemente individuos con síntomas más graves que los tratados en domicilio, por lo que este trabajo no evalúa la enfermedad por COVID-19 menos severa que no requiere hospitalización. La edad de los pacientes incluidos fue muy alta, con una desviación estándar estrecha, lo que llevó a suponer que la edad no era un fuerte discriminador para el pronóstico en esta población como ha sido demostrado.

Debido a la presión pandémica, no se recogieron variables como el IMC y el hábito tabáquico que han demostrado ser predictores de eventos adversos en salud en los pacientes mayores ingresados por COVID-19. El manejo de COVID-19 en las residencias de mayores no se determinó en este estudio, aunque el 67% de los pacientes incluidos en este trabajo provenían de residencia.

Otra limitación es que, debido al rápido avance de los conocimientos en esta enfermedad, a medida que pasaba el tiempo, las directrices/protocolos cambiaron a recomendar el uso de esteroides al inicio de la fase proinflamatoria y proporcionaron una recomendación más fuerte para la tromboprofilaxis, así como el cese del uso de HCQ. Por lo tanto, estos cambios pueden afectar a la interpretación de los resultados. La CFS se utilizó para evaluar la fragilidad, sin embargo, no se sabe si los resultados podrían haber sido diferentes con otros métodos de evaluación de fragilidad (por ejemplo, Fried).

La incidencia de EP puede estar infraestimada en estos meses de la pandemia por la restricción inicial de las pruebas diagnósticas el Angio-TAC de arterias pulmonares (patrón oro) debido a la complejidad logística y por las dificultades diagnósticas, ya que comparte sintomatología con la COVID-19. La gravedad clínica de esta cohorte, junto con la alta dependencia funcional y cognitiva pudo haber llevado a un infradiagnóstico de la EP tras una evaluación minuciosa de los riesgos frente a los beneficios de dicho diagnóstico siguiendo los objetivos de cuidados.

Además, los valores del DD están sometidos a cambios dinámicos a lo largo de la hospitalización según la evolución de la enfermedad. Este trabajo no tiene potencia suficiente para evaluar estas variaciones. A esto se añade la escasa experiencia en la primera ola de la pandemia en la valoración de los niveles de DD en el contexto de la COVID-19.

Tampoco este trabajo tiene potencia para evaluar el impacto de dosis intermedias o plenas de anticoagulación, ni el efecto de los diferentes tratamientos antitrombóticos (HBPM, ACOD, etc.) frente a los eventos tromboembólicos y la mortalidad en esta población.

Finalmente, las variables y el análisis se han realizado durante la hospitalización. Sería interesante conocer la influencia de dichos factores tras el alta hospitalaria para conocer la influencia de dichas variables en el seguimiento de la COVID-19.

Por otro lado, se trata de una amplia base de datos de una cohorte de vida real de los pacientes más mayores ingresados en una UGA de geriatría donde el tratamiento se realizó siguiendo las directrices de la Comunidad de Madrid. Se trata de una colección completa de datos, con pocas pérdidas en el seguimiento en una situación de fuerte presión del sistema sanitario.

Es importante remarcar que las escalas utilizadas para evaluar la situación cognitiva, la comorbilidad, la fragilidad y resto de medidas de la VGI han sido realizadas por geriatras y han sido utilizados en estudios previos de COVID-19, por lo que los resultados son comparables. Además, se proporcionan datos de seguimiento a corto plazo. Por último, el tratamiento de los pacientes mayores ingresados debe considerar no solo los factores pronósticos, sino también los valores y preferencias del paciente de acuerdo con la situación clínica y una evaluación geriátrica integral.

6. CONCLUSIONES

En una cohorte de pacientes ingresados en una Unidad Geriátrica de Agudos por COVID-19 en la primera ola pandémica:

1 La escala CURB-65, la demencia y el delirium incidente fueron factores de riesgo independientes de mortalidad y los mayores predictores de mortalidad.

2 El tratamiento con anticoagulantes, los IECA y la hidroxiclороquina fueron factores protectores, aunque esto se debe interpretar con precaución dados los cambios en el manejo terapéutico durante este estudio.

3 La evaluación de los síndromes geriátricos puede ser útil para ayudar a los clínicos a establecer el pronóstico de los pacientes más mayores ingresados con COVID-19.

4 La incidencia de embolia pulmonar fue del 5,6% en esta población y los principales factores de riesgo de EP fueron los antecedentes oncológicos y el aumento de los niveles plasmáticos de dímero D.

5 Niveles de dímero D por encima de 2,59 mg/L han demostrado una sensibilidad del 82,4% y una especificidad del 73,8% para el diagnóstico de embolismo pulmonar.

6 A pesar de la amplia distribución del tratamiento anticoagulante durante la hospitalización, el riesgo de hemorragia intrahospitalaria fue del 9,5%, de forma predominante como hemorragias menores, lo que apoya los datos de seguridad de estos tratamientos, también en la población de más edad.

7 La ausencia de terapia anticoagulante (bien en dosis profilácticas o terapéuticas) se asocia de forma significativa con la mortalidad intrahospitalaria por COVID-19 en los pacientes mayores. Dosis anticoagulantes no han demostrado reducir la mortalidad frente a dosis profilácticas de anticoagulación.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Análisis de los casos de COVID-19 notificados a la RENAVE hasta el 10 de mayo en España. Informe COVID-19 nº 33. 29 de mayo de 2020. Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM (ISCIII). Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2033.%20An%C3%A1lisis%20de%20los%20casos%20de%20COVID-19%20hasta%20el%2010%20de%20mayo%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2029%20de%20mayo%20de%202020.pdf>. Accedido el 12 de julio de 2023
2. Song Z, Xu Y, Bao L, et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses*. 2019;11(1):59. doi:10.3390/v11010059
3. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):141-154. doi:10.1038/s41579-020-00459-7
4. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>. Accedido el 3 de Julio 2023
5. Información científico-técnica, enfermedad por coronavirus, COVID-19. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/ITCoronavirus/informesPrevios.htm>. Accedido el 7 de Julio de 2023
6. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical Presentation. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/clinical-considerations-presentation.html>. Accedido el 8 de julio de 2023
7. Mathieu E, Ritchie H, Rodés-Guirao L, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). Published 2020. Disponible en: <https://ourworldindata.org/coronavirus>. Accedido el 6 de julio de 2023
8. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol*. 2020;85:104502. doi:10.1016/j.meegid.2020.104502
9. Jami G, Ataee M, Esmaeili V, Chamani S, Rezaei A, Naghizadeh A. Characterization of the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), the main receptor for the SARS-CoV-2 virus. *Am J Clin Exp Immunol*. 2023;12(3):24-44.
10. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782-793. doi:10.1001/jama.2020.12839
11. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):155-170. doi:10.1038/s41579-020-00468-6
12. Zhou YW, Xie Y, Tang LS, et al. Therapeutic targets and interventional strategies in COVID-19: mechanisms and clinical studies. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):317. doi: 10.1038/s41392-021-00733-x
13. Centers for Disease Control and Prevention. SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>. Accedido el 4 de agosto de 2023
14. Hodcroft E. CoVariants: SARS-CoV-2 Mutations and Variants of Interest. Published 2021. Disponible en: <https://covariants.org>. Accedido el 20 de junio de 2023
15. Schneider JL, Rowe JH, Garcia-de-Alba C, Kim CF, Sharpe AH, Haigis MC. The aging lung: Physiology, disease, and immunity. *Cell*. 2021;184(8):1990-2019. doi:10.1016/j.cell.2021.03.005
16. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):141-154. doi:10.1038/s41579-020-00459-7
17. Russell CD, Lone NI, Baillie JK. Comorbidities, multimorbidity and COVID-19. *Nat Med*. 2023;29(2):334-343. doi:10.1038/s41591-022-02156-9
18. Zsichla L, Müller V. Risk Factors of Severe COVID-19: A Review of Host, Viral and Environmental Factors. *Viruses*. 2023;15(1). doi:10.3390/v15010175
19. Chen T, Dai Z, Mo P, 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):1788-1795. doi:10.1093/gerona/glaa089
20. Lozano-Montoya I, Quezada-Feijoo M, Jaramillo-Hidalgo J, Gómez-Pavón FJ. Atypical symptoms of COVID-19 in hospitalised oldest old adults. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2021;56(2):120-121. doi:10.1016/j.regg.2020.11.001
21. García-Cabrera L, Pérez-Abascal N, Montero-Erassquín B, Rexach Cano L, Mateos-Nozal J, Cruz-Jentoft A. Characteristics, hospital referrals and 60-day mortality of older patients living in nursing homes with COVID-19 assessed by a liaison geriatric team during the first wave: a research article. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):610. doi: 10.1186/s12877-021-02565-4.
22. Clifford CT, Pour TR, Freeman R, et al. Association between COVID-19 diagnosis and presenting chief complaint from New York City triage data. *Am J Emerg Med*. 2021;46:520-524. doi:10.1016/j.ajem.2020.11.006
23. van Son JE, Kahn ECP, van der Bol JM, et al. Atypical presentation of COVID-19 in older patients is associated with frailty but not with adverse outcomes. *Eur Geriatr Med*. 2023;14(2):333-343. doi:10.1007/s41999-022-00736-z
24. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2372-2374. doi:10.1056/NEJMc2010419
25. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, 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):480-494. doi:10.1016/j.rce.2020.07.003
26. Martín-Sánchez FJ, Del Toro E, Cardassay E, et al. Clinical presentation and outcome across age categories among patients with COVID-19 admitted to a Spanish Emergency Department. *Eur Geriatr Med*. 2020;11(5):829-841. doi:10.1007/s41999-020-00359-2
27. Martínez Chamorro E, Díez Tascón A, Ibáñez Sanz L, Ossaba Vélez S, Borrueal Nacenta S. Radiologic diagnosis of patients with COVID-19. *Radiologia*. 2021;63(1):56-73. doi:10.1016/j.rx.2020.11.001
28. Simpson S, Kay FU, Abbara S, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA - Secondary Publication. *J Thorac Imaging*. 2020;35(4):219-227. doi:10.1097/RTI.0000000000000524
29. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. *Clinical Spectrum of SARS-CoV-2 Infection*. National Institutes of Health. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>. Accedido el 5 de septiembre de 2023
30. Desai AD, Lavelle M, Boursiquot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol Physiol*. 2022;322(1):C1-C11. doi:10.1152/ajpcell.00375.2021

31. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
32. Zhang Y, Luo W, Li Q, et al. Risk Factors for Death Among the First 80 543 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Cases in China: Relationships Between Age, Underlying Disease, Case Severity, and Region. *Clin Infect Dis*. 2022;74(4):630-638. doi:10.1093/cid/ciab493
33. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*. 2020;323(14):1335. doi:10.1001/jama.2020.4344
34. Informe sobre la situación de COVID-19 en España Informe COVID-19 nº 32. 21 de mayo de 2020. Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM (ISCIII). Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2032.%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2021%20de%20mayo%20de%202020.pdf>. Accedido el 12 de julio de 2023
35. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020;323(18):1775-1776. doi: 10.1001/jama.2020.4683
36. EuroMOMO. European monitoring of excess mortality for public health action. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/MoMo/Documents/informesMoMo2020/MoMo_Situacion a 28 de mayo_CNE.pdf. Accedido el 25 de julio de 2023
37. ESTUDIO ENE-COVID19: Segunda ronda. Estudio Nacional de sero-epidemiología de la infección por SARS-COV-2 en España. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/ene-covid/docs/ESTUDIO_ENE-COVID19_SEGUNDA_RONDA_INFORME_PRELIMINAR.pdf. Accedido el 7 de Agosto de 2023
38. Ritchie H, Roser M. (2019). Age Structure". Published online at OurWorldInData.org. Disponible en: <https://ourworldindata.org/age-structure>. Accedido el 1 de septiembre de 2023
39. Centers for Disease Control and Prevention. Risk for COVID-19 infection, hospitalization, and death by age group. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/hospitalization-death-by-age.html>. Accedido el 15 de julio de 2023
40. Centers for Disease Control and Prevention. Deaths by Select Demographic and Geographic Characteristics. Disponible en: https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/covid_weekly/index.htm#Comorbidities. Accedido el 17 de julio de 2023
41. Centers for Disease Control and Prevention. Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Professionals. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>. Accedido el 3 de septiembre de 2023
42. Ramos-Rincon JM, Buonaiuto V, Ricci M, et al. SEMI-COVID-19 Network. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality in Very Old Patients Hospitalized With COVID-19 in Spain. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021;76(3):e28-e37. doi: 10.1093/gerona/glaa243 PMC7797762.
43. Águila-Gordo D, Martínez-del Río J, Mazoterías-Muñoz V, Negreira-Caamaño M, Nieto-Sandoval Martín de la Sierra P, Piqueras-Flores J. Mortalidad y factores pronósticos asociados en pacientes ancianos y muy ancianos hospitalizados con infección respiratoria COVID-19. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2021;56(5):259-267. doi:10.1016/j.regg.2020.09.006
44. De Smet R, Mellaerts B, Vandewinckele H, et al. Frailty and Mortality in Hospitalized Older Adults With COVID-19: Retrospective Observational Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(7):928-932.e1. doi:10.1016/j.jamda.2020.06.008
45. Lalueza A, Lora-Tamayo J, de la Calle C, et al. The early use of sepsis scores to predict respiratory failure and mortality in non-ICU patients with COVID-19. *Rev Clin Esp*. 2022;222(5):293-298. doi:10.1016/j.rceng.2020.10.004
46. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(6):392-397. doi:10.1016/j.jamda.2013.03.022
47. Hewitt J, Carter B, Vilches-Moraga A, et al. The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): a multicentre, European, observational cohort study. *Lancet Public Heal*. 2020;5(8):e444-e451. doi:10.1016/S2468-2667(20)30146-8
48. Sablerolles RSG, Lafeber M, van Kempen JAL, et al. Association between Clinical Frailty Scale score and hospital mortality in adult patients with COVID-19 (COMET): an international, multicentre, retrospective, observational cohort study. *lancet Heal Longev*. 2021;2(3):e163-e170. doi:10.1016/S2666-7568(21)00006-4
49. Blomaard LC, van der Linden CMJ, van der Bol JM, et al. Frailty is associated with in-hospital mortality in older hospitalised COVID-19 patients in the Netherlands: the COVID-OLD study. *Age Ageing*. 2021;50(3):631-640. doi:10.1093/ageing/afab018
50. Kastora S, Kounidas G, Perrott S, Carter B, Hewitt J, Myint PK. Clinical frailty scale as a point of care prognostic indicator of mortality in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021;36:100896. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100896
51. Cosco TD, Best J, Davis D, et al. What is the relationship between validated frailty scores and mortality for adults with COVID-19 in acute hospital care? A systematic review. *Age Ageing*. 2021;50(3):608-616. doi: 10.1093/ageing/afab008.
52. Shao S-C, Lai C-C, Chen Y-H, Chen Y-C, Hung M-J, Liao S-C. Prevalence, incidence and mortality of delirium in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2021;50(5):1445-1453. doi:10.1093/ageing/afab103
53. Rodríguez-Sánchez I, Redondo-Martín M, Furones-Fernández L, et al. Functional, Clinical, and Sociodemographic Variables Associated with Risk of In-Hospital Mortality by COVID-19 in People over 80 Years Old. *J Nutr Health Aging*. 2021;25(8):964-970. doi:10.1007/s12603-021-1664-9
54. Laosa O, Pedraza L, Álvarez-Bustos A, Carnicero JA, Rodríguez-Artalejo F, Rodríguez-Mañas L. Rapid Assessment at Hospital Admission of Mortality Risk From COVID-19: The Role of Functional Status. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(12):1798-1802.e2. doi:10.1016/j.jamda.2020.10.002
55. Hariyanto TI, Putri C, Arisa J, Situmeang RFV, Kurniawan A. Dementia and outcomes from coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2021;93:104299. doi: 10.1016/j.archger.2020.104299
56. Centers for Disease Control and Prevention. Guidance for Healthcare Workers about COVID-19 (SARS-CoV-2) Testing. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing>. Accedido el 8 de agosto de 2023
57. Centers for Disease Control and Prevention. Overview of Testing for SARS-CoV-2, the virus that causes COVID-19. Overview of Testing for SARS-CoV-2, the virus that causes COVID-19. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html>. Accedido el 8 de agosto de 2023

58. Peeling RW, Heymann DL, Teo YY, Garcia PJ. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. *Lancet*. 2022;399(10326):757-768. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02346-1
59. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2022:ciac724. doi: 10.1093/cid/ciac724
60. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accedido el 7 de julio de 2023
61. COVID-19. All NICE products on COVID-19. Includes any guidance and advice. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/respiratory-conditions/covid19>. Accedido el 3 de septiembre de 2023
62. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704. doi:10.1056/NEJMoa2021436
63. Garmendia-Prieto B, Carrillo-García P, Gómez-Pavón J. QT interval prolongation in geriatric patients treated for SARS-COV-2 infection: OCTA-COVID study. *Med Clin (Barc)*. 2021;157(8):e302-e303. doi:10.1016/j.medcli.2021.03.026
64. El CHMP concluye que la dexametasona es una alternativa eficaz para el tratamiento de la COVID-19. Referencia: MUH 28/2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/el-chmp-concluye-que-la-dexametasona-es-una-alternativa-eficaz-para-el-tratamiento-de-la-covid-19/>. Accedido el 6 de Agosto de 2023
65. Álvarez-Del Río B, Sánchez-de Prada L, Álvaro-Meca A, et al. Economic Burden of the 2020 COVID-19 Hospitalizations in Spain. *JAMA Netw open*. 2023;6(1):e2250960. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.50960
66. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005;173(5):489-495. doi:10.1503/cmaj.050051
67. Shah S, Vanclay F, Cooper B. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. *J Clin Epidemiol*. 1989;42(8):703-709. doi:10.1016/0895-4356(89)90065-6
68. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*. 1982;139(9):1136-1139. doi:10.1176/ajp.139.9.1136
69. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*. 1990;113(12):941-948.
70. Montero-Odasso M, van der Velde N, Martin FC, et al. World guidelines for falls prevention and management for older adults: a global initiative. *Age Ageing*. 2022;51(9). doi:10.1093/ageing/afac205
71. Moreland B, Kakara R, Henry A. Trends in Nonfatal Falls and Fall-Related Injuries Among Adults Aged ≥65 Years - United States, 2012-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(27):875-881. doi:10.15585/mmwr.mm6927a5
72. Centers for Disease Control and Prevention. Table 39. Prescription drug use in the past 30 days, by sex, race and Hispanic origin, and age: United States, selected years 1988-1994 through 2015-2018. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchs/data/hus/2019/039-508.pdf>. Accedido el 16 de abril de 2023
73. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-383. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8
74. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58(5):377-382. doi:10.1136/thorax.58.5.377
75. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. doi:10.1001/jama.2016.0287
76. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contributio. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(6):523. doi:10.1016/j.rec.2022.05.005
77. Cheung CC, Nattel S, Macle L, Andrade JG. Management of Atrial Fibrillation in 2021: An Updated Comparison of the Current CCS/CHRS, ESC, and AHA/ACC/HRS Guidelines. *Can J Cardiol*. 2021;37(10):1607-1618. doi:10.1016/j.cjca.2021.06.011
78. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-1367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575
79. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405
80. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 2012;38(10):1573-1582. doi:10.1007/s00134-012-2682-1
81. National Institute for Health and Care Excellence (2020) COVID-19 rapid guideline: acute kidney injury in hospital (NICE Guideline 175). Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng175>. Accedido el 19 de Abril de 2023
82. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost*. 2000;83(3):416-420. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10744147>
83. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692-694. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x
84. Mostaza JM, García-Iglesias F, González-Alegre T, et al. Clinical course and prognostic factors of COVID-19 infection in an elderly hospitalized population. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020;91:104204. doi:10.1016/j.archger.2020.104204
85. Delirium: prevention, diagnosis and management in hospital and long-term care. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2023 Jan 18. PMID: 31971702

86. Covino M, De Matteis G, Polla DA Della, et al. Predictors of in-hospital mortality AND death RISK STRATIFICATION among COVID-19 PATIENTS aged ≥ 80 YEARS OLD. *Arch Gerontol Geriatr*. 2021;95:104383. doi:10.1016/j.archger.2021.104383
87. Ritchie H, Roser M (2019) Gender Ratio. Disponible en: <https://ourworldindata.org/gender-ratio>. Accedido el 27 de mayo de 2023
88. Ortiz-Ospina E, Beltekian D (2018) Why do women live longer than men? Disponible en: <https://ourworldindata.org/why-do-women-live-longer-than-men>. Accedido el 29 de mayo de 2023
89. Ciceri F, Castagna A, Rovere-Querini P, et al. Early predictors of clinical outcomes of COVID-19 outbreak in Milan, Italy. *Clin Immunol*. 2020;217:108509. doi:10.1016/j.clim.2020.108509
90. Matsushita K, Ding N, Kou M, et al. The Relationship of COVID-19 Severity with Cardiovascular Disease and Its Traditional Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Glob Heart*. 2020 Sep 22;15(1):64. doi: 10.5334/gh.814
91. Wu T, Zuo Z, Kang S, et al. Multi-organ Dysfunction in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Aging and disease*. 2020;11(4):874-894. doi:10.14336/ad.2020.0520
92. González-Castro A, Cuenca-Fito E, Peñasco Y, et al. Analysis of characteristics of elderly patients admitted to an intensive care unit during six waves of the SARS-CoV-2 pandemic: Implications for medical care. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2023;58(4):101377. doi: 10.1016/j.regg.2023.101377
93. Blomaard LC, van der Linden CMJ, van der Bol JM, et al. Frailty is associated with in-hospital mortality in older hospitalised COVID-19 patients in the Netherlands: the COVID-OLD study. *Age Ageing*. Published online January 30, 2021. doi:10.1093/ageing/afab018
94. Shao S-C, Lai C-C, Chen Y-HY-C, Chen Y-HY-C, Hung M-J, Liao S-C. Prevalence, incidence and mortality of delirium in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. Published online May 12, 2021. doi:10.1093/ageing/afab103
95. Knopp P, Miles A, Webb TE, et al. Presenting features of COVID-19 in older people: relationships with frailty, inflammation and mortality. *Eur Geriatr Med*. 2020;11(6):1089-1094. doi: 10.1007/s41999-020-00373-4
96. Geriatric Medicine Research Collaborative, Covid Collaborative, Welch C. Age and frailty are independently associated with increased COVID-19 mortality and increased care needs in survivors: results of an international multi-centre study. *Age Ageing*. 2021;50(3):617-630. doi:10.1093/ageing/afab026
97. Mendes A, Serratrice C, Herrmann FR, et al. Predictors of In-Hospital Mortality in Older Patients With COVID-19: The COVIDAge Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(11):1546-1554.e3. doi:10.1016/j.jamda.2020.09.014
98. Daunt R, Curtin D, O'Mahony D. Polypharmacy stewardship: a novel approach to tackle a major public health crisis. *lancet Heal Longev*. 2023;4(5):e228-e235. doi:10.1016/S2666-7568(23)00036-3
99. Aronen M, Viikari L, Langen H, et al. The long-term prognostic value of serum 25(OH)D, albumin, and LL-37 levels in acute respiratory diseases among older adults. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):146. doi:10.1186/s12877-022-02836-8
100. Consumo de medicamentos en recetas médicas dispensadas en oficinas de farmacia con cargo al Sistema Nacional de Salud según clasificación Anatómica-Terapéutica-Química (ATC). Ministerio de Sanidad. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/ConsumoRecetasATC/ATC_2022.htm. Accedido el 29 de mayo de 2023
101. Informe de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE) (2020) Disponible en: https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2019/Annual_Report/Spanish_ebook_AR2019.pdf. Accedido el 26 de junio de 2023
102. Mónica R-S, Maribel Q-F, Javier J, et al. Cardiac complications in a geriatric population hospitalized with COVID-19: The OCTA-COVID cohort. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2022;57(2):63-70. doi:10.1016/j.regg.2022.01.003
103. Rosenblatt AG, Ayers CR, Rao A, et al. New-Onset Atrial Fibrillation in Patients Hospitalized With COVID-19: Results From the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2022;15(5):e010666. doi:10.1161/CIRCEP.121.010666
104. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):266-275. doi:10.1016/j.jinf.2020.05.046
105. Becerra-Muñoz VM, Núñez-Gil IJ, Eid CM, et al. Clinical profile and predictors of in-hospital mortality among older patients hospitalised for COVID-19. *Age Ageing*. 2021;50(2):326-334. doi:10.1093/ageing/afaa258
106. Abumayyaleh M, Nuñez-Gil IJ, El-Battrawy I, et al. Sepsis of Patients Infected by SARS-CoV-2: Real-World Experience From the International HOPE-COVID-19-Registry and Validation of HOPE Sepsis Score. *Front Med*. 2021;8:728102. doi:10.3389/fmed.2021.728102
107. Bielza R, Sanz J, Zambrana F, et al. Clinical Characteristics, Frailty, and Mortality of Residents With COVID-19 in Nursing Homes of a Region of Madrid. *J Am Med Dir Assoc*. 2021;22(2):245-252.e2. doi:10.1016/j.jamda.2020.12.003
108. Esmaeili ED, Azizi H, Sarbazi E, Khodamoradi F. The global case fatality rate due to COVID-19 in hospitalized elderly patients by sex, year, gross domestic product, and continent: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *New Microbes New Infect*. 2023;51:101079. doi:10.1016/j.nmni.2022.101079
109. Centers for Disease Control and Prevention. Underlying medical conditions associated with high risk for severe COVID-19: Information for healthcare providers. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>. Accedido el 10 de junio de 2023
110. Caruso I, Giorgino F. The diabetic lung: An easy target for SARS-CoV-2? *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(8):e3346. doi:10.1002/dmrr.3346
111. Uruma Y, Manabe T, Fujikura Y, Iikura M, Hojo M, Kudo K. Effect of asthma, COPD, and ACO on COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(11):e0276774. doi:10.1371/journal.pone.0276774
112. Fernandes AL, Pereira RMR. Frailty in the context of COVID-19 pandemic: A life-threatening condition. *Front Med*. 2022;9:965562. doi:10.3389/fmed.2022.965562
113. Subramaniam A, Shekar K, Afroz A, et al. Frailty and mortality associations in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J*. 2022;52(5):724-739. doi:10.1111/imj.15698
114. Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. Frailty: implications for clinical practice and public health. *Lancet*. 2019;394(10206):1365-1375. doi:10.1016/S0140-6736(19)31786-6
115. Hussien H, Nastasa A, Apetrii M, Nistor I, Petrovic M, Covic A. Different aspects of frailty and COVID-19: points to consider in the current pandemic and future ones. *BMC Geriatr*. 2021;21(1):389. doi:10.1186/s12877-021-02316-5

116. Heras E, Garibaldi P, Boix M, et al. COVID-19 mortality risk factors in older people in a longterm care center. *Eur Geriatr Med.* 2021;12(3):601-607. doi:10.1007/s41999-020-00432-w
117. Borobia AM, Carcas AJ, Arnalich F, et al. On Behalf Of The Covid Hulp Working Group. A Cohort of Patients with COVID-19 in a Major Teaching Hospital in Europe. *J Clin Med.* 2020 Jun 4;9(6):1733. doi: 10.3390/jcm9061733
118. Liu N, Sun J, Wang X, Zhao M, Huang Q, Li H. The Impact of Dementia on the Clinical Outcome of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2020;78(4):1775-1782. doi:10.3233/JAD-201016
119. Madruga Flores M, Corrales López M, Gómez-Pavón J. [The impact of the first pandemic waves of COVID-19 in older people with dementia]. *Aten primaria.* 2023;55(6):102622. doi:10.1016/j.aprim.2023.102622
120. Munawar N, Syed R, Costello M, Robinson D, Bergin C, Greene E. Risk factors and outcomes of delirium in hospitalized older adults with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Aging Heal Res.* 2023;3(1):100125. doi:10.1016/j.ahr.2023.100125
121. Emmerton D, Abdelhafiz A. Delirium in Older People with COVID-19: Clinical Scenario and Literature Review. *SN Compr Clin Med.* 2020;2(10):1790-1797. doi:10.1007/s42399-020-00474-y
122. Artero A, Madrazo M, Fernández-Garcés M, et al. Severity Scores in COVID-19 Pneumonia: a Multicenter, Retrospective, Cohort Study. *J Gen Intern Med.* 2021;36(5):1338-1345. doi:10.1007/s11606-021-06626-7
123. Zaki HA, Hamdi Alkahlout B, Shaban E, et al. The Battle of the Pneumonia Predictors: A Comprehensive Meta-Analysis Comparing the Pneumonia Severity Index (PSI) and the CURB-65 Score in Predicting Mortality and the Need for ICU Support. *Cureus.* 2023;15(7):e42672. doi:10.7759/cureus.42672
124. Baral R, Tsampasian V, Debski M, et al. Association Between Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2021;4(3):e213594. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.3594
125. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Considerations for Using Concomitant Medications in Patients With COVID-19. National Institutes of Health. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/concomitant-medications/>. Accedido el 8 de julio de 2023
126. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2041-2052. doi:10.1056/NEJMoa2019014
127. Kurata S, Miyayama N, Ogawa K, Watanabe K, Asano K, Fujii T. Thromboembolic events in hospitalised patients with COVID-19: ecological assessment with a scoping review. *BMJ Open.* 2023;13(1):e066218. doi:10.1136/bmjopen-2022-066218
128. Gong X, Yuan B, Yuan Y. Incidence and prognostic value of pulmonary embolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(3):e0263580. doi:10.1371/journal.pone.0263580
129. Tan BK, Mainbourg S, Friggeri A, et al. Arterial and venous thromboembolism in COVID-19: a study-level meta-analysis. *Thorax.* 2021;76(10):970-979. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-215383
130. Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, et al. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch.* 2020;477(3):359-372. doi:10.1007/s00428-020-02886-6
131. Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation.* 2020;142(2):184-186. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430
132. Muñoz-Rivas N, Abad-Motos A, Mestre-Gómez B, et al. Systemic thrombosis in a large cohort of COVID-19 patients despite thromboprophylaxis: A retrospective study. *Thromb Res.* 2021;199:132-142. doi:10.1016/j.thromres.2020.12.024
133. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2020;29:100639. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100639
134. Henrina J, Santosa Putra IC, Cahyadi I, et al. Clinical characteristics and outcomes of venous thromboembolism in patients hospitalized for COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Thromb Updat.* 2021;2:100037. doi:10.1016/j.tru.2021.100037
135. Léonard-Lorant I, Delabranche X, Séverac F, et al. Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 at CT Angiography and Relationship to d-Dimer Levels. *Radiology.* 2020;296(3):E189-E191. doi:10.1148/radiol.2020201561
136. García-Cervera C, Giner-Galvañ V, Wikman-Jorgensen P, et al. Estimation of Admission D-dimer Cut-off Value to Predict Venous Thrombotic Events in Hospitalized COVID-19 Patients: Analysis of the SEMI-COVID-19 Registry. *J Gen Intern Med.* 2021;36(11):3478-3486. doi:10.1007/s11606-021-07017-8
137. Freund Y, Cohen-Aubart F, Bloom B. Acute Pulmonary Embolism: A Review. *JAMA.* 2022;328(13):1336-1345. doi:10.1001/jama.2022.16815
138. Ozsu S, Gunay E, Konstantinides SV. A review of venous thromboembolism in COVID-19: A clinical perspective. *Clin Respir J.* 2021;15(5):506-512. doi: 10.1111/crj.13330
139. Akinbo DB, Ajayi OI. Thrombotic Pathogenesis and Laboratory Diagnosis in Cancer Patients, An Update. *Int J Gen Med.* 2023;16:259-272. doi:10.2147/IJGM.S385772
140. Porres-Aguilar M, Anaya-Ayala JE, Mukherjee D. Review of Pulmonary Embolism. *JAMA.* 2023;329(7):592. doi:10.1001/jama.2022.22235
141. Cui L-Y, Cheng W-W, Mou Z-W, et al. Risk factors for pulmonary embolism in patients with COVID-19: a systemic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2021;111:154-163. doi:10.1016/j.ijid.2021.08.017
142. Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest.* 2021;159(3):1182-1196. doi:10.1016/j.chest.2020.11.005
143. Stone GW, Farkouh ME, Lala A, et al. Randomized Trial of Anticoagulation Strategies for Noncritically Ill Patients Hospitalized With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(18):1747-1762. doi:10.1016/j.jacc.2023.02.041
144. Farkouh ME, Stone GW, Lala A, et al. Anticoagulation in Patients With COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(9):917-928. doi:10.1016/j.jacc.2021.12.023
145. Ramos-Martínez A, Parra-Ramírez LM, Morrás I, et al. Frequency, risk factors, and outcomes of hospital readmissions of COVID-19 patients. *Sci Rep.* 2021;11(1):13733. doi:10.1038/s41598-021-93076-0

8. ANEXOS

8.1 ANEXO I / FRAGILIDAD: CLINICAL FRAILTY SCALE

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.

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.

3 Managing Well – People whose **medical problems are well controlled**, but are **not regularly active** beyond routine walking.

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.

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).

8 Very Severely Frail – Completely dependent, approaching the end of life. Typically, they could not recover even from a minor illness.

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**.

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.


* 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.

© 2007-2009. Version 1.2. All rights reserved. Geriatric Medicine Research, Dalhousie University, Halifax, Canada. Permission granted to copy for research and educational purposes only.



8.2 ANEXO II / APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO

Ref: 07/742613.9/20



INFORME DEL COMITE DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

D^a Almudena Castro Conde, Presidenta del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitario La Paz

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del investigador Javier Gómez Pavón del Servicio de Geriátría del Hospital Universitario de Cruz Roja para que se realice el estudio titulado **“FACTORES PREDICTORES DE MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA Y EXTRAHOSPITALARIA EN PACIENTES OCTAGENARIOS Y NONAGENARIOS CON INFECCIÓN POR SARS-CoV-2.”**, Versión 1 de 20 abril 2020, Hoja de información al paciente y consentimiento informado, segunda versión de 4-05-2020 y Hoja de información al familiar/representante y consentimiento informado, segunda versión de 4-05-2020, código HULP: **PI-4131**,

y después de valorar las respuestas a la aclaraciones, considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado y no interfiere con el respeto a los postulados éticos.


Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por el investigador Javier Gómez Pavón del Servicio de Geriátría del Hospital Universitario de Cruz Roja, como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 5 de mayo de 2020

Firmado:
D^a Almudena Castro Conde
Presidenta del CEIm

Firmado digitalmente por MARIA EMMA FERNANDEZ DE UZQUIANO
Emitido por FNMT
Fecha: 2020.05.05 20:02:55 CEST
Huella dig.: d108392d7f3188a443082ce96f845b377d5d45a3

P.O. D^a Emma Fernández de Uzquiano
Secretaría Técnica del CEIm



La autenticidad de este documento se puede comprobar en www.madrid.org/cs/1258139163317020671063 mediante el siguiente código seguro de verificación: 1258139163317020671063

8.3 ANEXO III / DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE

Título: Factores predictores de mortalidad intrahospitalaria y extrahospitalaria en pacientes octogenarios y nonagenarios con infección por SARS-Cov-2.

Investigador Principal: Dr. Javier Gómez Pavón.
Servicio Geriátrica. Hospital Universitario de la Cruz Roja, Madrid.

Promotor/financiador: No financiación.

Nº de versión y fecha: Segunda versión. 4-05-2020

Introducción

Este documento tiene como objetivo informarle sobre un estudio en el que se le invita a participar. Es importante que antes de firmarlo, lea de forma detenida toda la información que contiene, entienda su contenido y realice las preguntas que considere necesarias, nosotros le aclararemos las dudas que puedan surgir en cualquier momento. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno. Nuestra intención es que reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio.

Participación voluntaria

Debe saber que su participación es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

Descripción y objetivo general del estudio.

La mortalidad en el contexto de esta pandemia es elevada especialmente en los pacientes de más edad, los mayores de 80 años. Esto hace que sea necesario conocer el manejo de la infección por Covid-19 en la población mayor más vulnerable, para conocer sus características y los factores que se relacionan con mal pronóstico y así poder establecer líneas de trabajo futuras.

Para ello estamos realizando un estudio en este hospital para obtener información que nos permita establecer las características clínicas y la evolución de los pacientes de más edad (mayores de 80 años) hospitalizados por la enfermedad Covid-19. Este proyecto utilizará los datos recopilados de su historia clínica sin influir en su tratamiento ni en las pruebas que se le van a realizar durante su hospitalización.

Usted ha sido diagnosticado de Covid-19 y por este motivo le solicitamos que durante su ingreso permita ser visitado por los médicos investigadores, quienes le realizarán una serie de preguntas realizándole una historia clínica y valoraciones de su patología hasta el alta hospitalaria.

Riesgos y molestias derivados de su participación en el estudio

Este estudio se fundamenta en la recogida de datos de su historia clínica, por lo que no supone ningún tratamiento o prueba adicional. Tampoco va a suponer un riesgo para usted.

Posibles beneficios

Este estudio nos ayudará a mejorar el conocimiento sobre la evolución de esta enfermedad en los pacientes mayores pero no se espera ningún beneficio para usted por su participación en este estudio.

Compensación económica

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto adicional ni tendrá compensación económica alguna.

Contacto

Si tuviera alguna pregunta en el futuro sobre el uso que se pudiera hacer de sus datos médicos, si tuviera dudas, preocupaciones o quejas sobre el estudio o su participación en él, deberá contactar con:

- Dr/Dra..... en el teléfono

8.3 ANEXO III / DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título: Factores predictores de mortalidad intrahospitalaria y extrahospitalaria en pacientes octogenarios y nonagenarios con infección por SARS-Cov-2.

Investigador Principal: Dr. Javier Gómez Pavón.
Servicio Geriátrica. Hospital Universitario de la Cruz Roja, Madrid.

Promotor/financiador: No financiación

Nº de versión y fecha: Segunda versión. 4-05-2020

Declaro que:

1. He leído la “Hoja de información al paciente”, entiendo los objetivos del estudio y estoy dispuesto/a a participar en su realización.
2. He sido informado y entiendo que los investigadores principales podrán utilizar información de carácter personal recogida en la historia clínica informatizada y que la divulgación de los datos y resultados tendrá un fin meramente científico, salvaguardando siempre la confidencialidad.
3. Entiendo que mi participación es voluntaria y que tengo el derecho a abandonar el estudio en el momento que lo desee una vez iniciado.
4. He podido aclarar todas mis dudas respecto a los objetivos del estudio.

Nombre y apellidos del paciente:

Nombre y apellidos del investigador:
Número de colegiado:

Firma del paciente.

Firma del médico.

Autorización por representación.- El consentimiento podrá ser otorgado por su representante legal o persona vinculada por razón familiar o de hecho, en caso de voluntad del/la paciente o incapacidad del paciente, con indicación del carácter con que interviene (representante legal, familiar o allegado).

Nombre y dos apellidos:

DNI:

Firma.

En calidad de

otorgo la autorización para participar en el estudio.

En Madrid a de

de 2018.

CONFIDENCIALIDAD/PROTECCIÓN DE DATOS

CONSENTIMIENTO PARA ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN

Mediante el presente escrito y en cumplimiento de la normativa vigente en materia de protección de datos, quedo informado/a y consiento expresamente el tratamiento de los datos de mi historia clínica así como los resultantes de mi participación en el estudio “Factores predictores de mortalidad intrahospitalaria y extrahospitalaria en pacientes octogenarios y nonagenarios con infección por SARS-Cov-2”. El Responsable del Tratamiento es Hospital Universitario La Paz (incluido Hospital Carlos III-Hospital Cantoblanco) cuyo Delegado de Protección de Datos (DPD) es el “Comité PDP de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid” con dirección en Plaza Carlos Trias Bertrán nº7 (Edificio Soluble) Madrid 28020 protecciondedatos.sanidad@madrid.org. La finalidad es obtener información que nos permita establecer las características clínicas y la evolución de los pacientes de más edad (mayores de 80 años) hospitalizados por la enfermedad Covid-19.

La base jurídica que legitima el tratamiento es su consentimiento, así como la *Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica* y demás legislación vigente en la materia. Con esta finalidad sus datos serán conservados durante los años necesarios para cumplir con las obligaciones estipuladas en la normativa vigente aplicable, así como mientras que sea de utilidad para la finalidad para la que fue obtenida, y en cualquier caso, al menos durante cinco años. El acceso a mi información personal quedará restringido al médico/s del estudio, sus colaboradores y demás personal que participe en el mismo, autoridades sanitarias, Comité Ético de Investigación del Hospital y a los monitores y auditores del promotor, quienes estarán sometidos al deber de secreto inherente a su profesión, cuando lo precisen, para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. No se realizarán comunicaciones adicionales de datos, salvo en aquellos casos obligados por Ley.

Al facilitar sus datos usted garantiza haber leído y aceptado expresamente el tratamiento de los mismos conforme a lo indicado. Podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, supresión, oposición, limitación del tratamiento y portabilidad, en la medida que sean aplicables, a través de comunicación escrita al Responsable del Tratamiento de Datos, con domicilio en Hospital Universitario La Paz, *Paseo de la Castellana 261, 28046 Madrid*, concretando su solicitud, junto con su DNI o documento equivalente. Asimismo, le informamos de la posibilidad de presentar una reclamación ante la Agencia Española de Protección de Datos (*C/Jorge Juan, 6 Madrid 28001*) www.agpd.es.

Y para que así conste lo firmó en Madrid a ____ de _____ 20 ____.

8.3 ANEXO III / DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

FIRMADO:

D./Dña. _____,

con N.I.F. _____, en mi propio nombre y representación,

o en nombre y representación de D./Dña. _____,

con N.I.F. _____ (se debe acreditar tal condición).

8.4 ANEXO IV / PROTOCOLO MANEJO COVID-19 HUCR PRIMERA OLA

PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR COVID-19. Versión 3

Versión 1. 20-03-2020	
Versión 2. 23-03-2020	Modificaciones en los apartados de medicación, nuevos medicamentos, corticoides, antibióticos, hemocultivos, posición prono, peticiones, altas y triaje.
Versión 3. 01-04-2020	Modificaciones en cuadro resumen, medicamentos, corticoides, heparina, datos de mala evolución, altas, medición de QT, psicofármacos. Se añade hoja de recomendaciones al alta. Se añaden recomendaciones de la AEMPS para la gestión de medicamentos en UCI

CUADRO CLÍNICO	TRATAMIENTO	COMENTARIOS
INFECCIÓN LEVE con radiografía normal sin comorbilidades	Tratamiento sintomático y vigilancia	<ul style="list-style-type: none"> Valorar tratamiento con hidroxycloquina 5 días en pacientes >50 años y fiebre prolongada.*
Infección respiratoria con radiografía normal y COMORBILIDADES (EPOC, enfermedad cardiovascular, HTA, diabetes, cáncer, IR, hepatopatía crónica, inmunosupresión) o EDAD > 60 AÑOS	Valorar de forma individualizada: <ul style="list-style-type: none"> Hidroxycloquina 5 días ± Lopinavir/Ritonavir 	<ul style="list-style-type: none"> Vigilancia estrecha sobre todo las primeras 48 horas por posible rápido empeoramiento. Posible empeoramiento posterior Lopinavir/Ritonavir: no dar en pacientes >80 años o con probable mala tolerancia. AZITROMICINA: Ver comentarios*
NEUMONÍA NO GRAVE (CURB-65 ≤1)	<ul style="list-style-type: none"> Hidroxycloquina ±Lopinavir/Ritonavir 5-7 días 	<ul style="list-style-type: none"> Si está muy bien o alto riesgo de efectos secundarios: un solo medicamento Lopinavir/Ritonavir: no dar en pacientes >80 años o con probable mala tolerancia. AZITROMICINA: Ver comentarios

NEUMONÍA GRAVE (CURB-65>2 sat O ₂ <90%) O EMPEORAMIENTO de neumonía no grave en las siguientes 24-48 horas de iniciado el tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> Hidroxycloquina + Lopinavir/Ritonavir 5-10 días 	<ul style="list-style-type: none"> Si alto riesgo de efectos secundarios y/o mal pronóstico: un solo medicamento AZITROMICINA: ver comentarios Lopinavir/Ritonavir: no dar en pacientes >80 años o con probable mala tolerancia. CORTICOIDES: ver comentarios
	<ul style="list-style-type: none"> Remdesivir Valorar individualmente Tocilizumab o Sarilumab Interferon beta -1B 	<ul style="list-style-type: none"> Uso compasivo en UCI (consultar al Servicio de Farmacia) Tocilizumab: Descartar infección bacteriana. Interferon beta -1B . en estos momentos la Agencia no lo autoriza para COVID 19. Una vez que se reestablezca el suministro se podrá volver a solicitar: Farmacia tiene disponibilidad para 1-2 tratamientos más.

* Hidroxycloquina/cloquina, sólo está autorizados en el momento actual para tratamiento de neumonía intrahospitalaria. Se recomienda individualizar indicaciones en base a criterios clínicos

Este documento se basa en los respectivos documentos de nuestros Hospitales de referencia. Dada la situación de inestabilidad actual hay cambios frecuentes en todos los apartados.

8.4 ANEXO IV / PROTOCOLO MANEJO COVID-19 HUCR PRIMERA OLA

MEDICACIÓN

INTERACCIONES

En el apartado de cada medicamento se ponen las principales interacciones. Se aconseja revisar en páginas específicas o consultar con el Servicio de Farmacia

Enlaces sugeridos para consulta

https://liverpool-covid19.s3.eu-west-2.amazonaws.com/landing-page/Covid_InteractionSummary_Web_2020_Mar12.pdf

<https://www.hiv-druginteractions.org/>

LOPINAVER/RITONAVIR (Kaletra®)

Aunque en el principal ensayo clínico no ha demostrado eficacia globalmente, en variables secundarias sí se observan resultados beneficiosos, sobre todo cuando se inicia de forma temprana. Principales problemas de tolerancia digestiva.

Precisa **consentimiento informado del paciente** (hacerlo constar en Historia clínica). El paciente no tiene que tener infección por VIH (sacar muestra antes de iniciar el tratamiento). Hay que hacer ECG.

2 presentaciones:

- Comprimidos recubiertos de 100/25, 200/50 mg (no se pueden triturar ni partir ya que disminuye la biodisponibilidad).

- Solución oral: 80/20 mg/ml (Contiene alcohol etílico y propilenglicol. Puede ser incompatible con sondas de alimentación de poliuretano, compatible con sondas de silicona y cloruro de polivinilo). La solución oral debe reservarse para pacientes intubados en UCI y dificultades en la deglución.

Kaletra solución debe conservarse en nevera (entre 2°C y 8°C).

DOSIS: 400/100 mg dos veces al día vía oral con o sin alimentos (2-0-2 comprimidos de la presentación 200/50 o 5 ml-0-5ml de la solución).

DURACIÓN: individualizada, pudiendo utilizarse de guía para la retirada la desaparición de fiebre máximo 14 días

En insuficiencia renal: leve-moderada: no modifica dosis, precaución en i. renal severa. En insuficiencia hepática: precaución en leve-moderada, en severa no dar.

EFFECTOS SECUNDARIOS: medicamento seguro y ampliamente conocido en tratamiento por VIH. Frecuente: diarrea. Infrecuente: somnolencia/irritabilidad, náusea, vómito, alt de función hepática, aumento de CPK, hipotiroidismo, pancreatitis, prolongación del QT y PR.

INTERACCIONES: es un inhibidor de la isoforma CYP3A del citocromo P450. Por tanto no debería darse con medicamentos que utilicen esa vía de aclaramiento y que sean potencialmente tóxicos con efectos graves: destacan: ranolozina, amiodarona, dronedarona, colchicina (bajar dosis), astemizol, terfenadina, simvastatina/ inhibidores de la HMG- CoA, quetiapina, cisapride, midazolam oral (precaución vía parenteral), triazolam.

Otras interacciones: ANTICOAGULANTES: modificación del INR, sustituir anticoagulantes por HBPM. Sustituir Clopidogrel. Digoxina: puede aumentar niveles de digoxina. Dexametasona: disminuye niveles de lopinavir. Claritromicina: aumenta niveles de claritromicina, descender dosis. Fentanilo: aumenta niveles de fentanilo. Precaución con trazodona. Evitar salmeterol. Evitar carbamacepina.

CLOROQUINA/HIDROXOCLOROQUINA

Eficacia in vitro y parece que en la práctica clínica.

Presentaciones:

Hidroxicloroquina 200mg comp (155mg de hidroxycloquina base)

Cloroquina 250mg (155mg comp de cloroquina base)

HIDROXICLOROQUINA: 400 mg/12 horas el primer día, después 200 mg/12 horas. Preferible tomar con comida o leche.

INTERACCIONES: Ajustar dosis de insulina e hipoglucemiantes (riesgo importante de hipoglucemias), digoxina, betabloqueantes, clorpromazina, levopromazina. No asociar aminoglucósidos. No asociar a quinolonas. Vigilar QT y glucemias. Revisar interacciones.

EFFECTOS SECUNDARIOS: Náuseas, vómitos, diarrea, hipoglucemia, trastornos emocionales, nerviosismo, parálisis muscular, discrasias sanguíneas, hepatotoxicidad. Precaución en miastenia gravis, epilepsia, daño hepático y renal, déficit de 6PH. Estrecho rango de toxicidad/potencial toxicidad en epidemias virales anteriores.

CLOROQUINA: menos usado, 500 mg/12 h el primer día. Posteriormente 250mg/12h. Revisar efectos secundarios e interacciones. Precaución en insuficiencia renal e insuficiencia hepática, ver hidroxycloquina. Más tóxico.

Dosis: 620mg de cloroquina base (4 comp) seguido de una dosis de 310mg de cloroquina base (2 comp) a las 12h. Después 310mg cada 12 horas (2 comp/12h)

AZITROMICINA

Potencial actividad in vitro antiviral y antiinflamatoria.

Sus indicaciones principales serían:

- Cuando no hay neumonía, si no se pueden usar otros medicamentos.
- Cuando se presuponga infección bacteriana, sobre todo de perfil atípico.
- En neumonías graves, cuando haya mala evolución, y sobre todo si no se puede utilizar Lopinavir/Ritonavir.

La dosis total sería 1500mg: 500mg/día durante 3 días o 500mg el primer día y los siguientes 4 días 250mg/día.

PRECAUCIONES: Vigilancia de QT, especialmente al asociarlo a hidroxycloquina/cloroquina.

EFFECTOS SECUNDARIOS: Náuseas, vómitos, diarrea, ictericia colestásica, reacciones alérgicas.

INTERACCIONES: Estrecha vigilancia con medicamentos que prolongan el intervalo QT. No precisa ajuste en insuficiencia renal con $\text{Ccr} \geq 10$ ml/minuto. No hay datos en insuficiencia hepática grave. Revisar interacciones.

8.4 ANEXO IV / PROTOCOLO MANEJO COVID-19 HUCR PRIMERA OLA

INTERFERON β 1b

Restricciones en su uso en el momento actual por la AEMPS. Se mantiene en el protocolo por si hubiera cambios en los próximos días

Obtener consentimiento informado.

DOSIS: 0.25 mg subcutáneo cada 48 horas durante 14 días.

Premedicar con ibuprofeno/paracetamol.

Insuficiencia renal y hepática: no precisa ajuste. Contraindicado en hepatopatía descompensada.

PRECAUCIÓN: no usar en pacientes con enfermedad psiquiátrica o depresión grave.

EFFECTOS SECUNDARIOS: cuadro pseudogripal. Otros: fiebre, cefalea, hipertensión, astenia y diarrea, pancitopenia, hipocalcemia, aumento de transaminasas, rash, reacciones de hipersensibilidad (incluida anafilaxia), alopecia. Depresión, irritabilidad, c. confusional (<12%), insomnio.

TOCILIZUMAB

Indicado en pacientes candidatos a UCE y criterios de inflamación grave, con mala respuesta al tratamiento. Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la IL-6. Uso experimental en pacientes con distress grave y aumento de IL-6. Selección cautelosa de pacientes candidatos. Requiere consentimiento informado.

Revisar dosis, indicaciones y exclusiones del Ministerio de Sanidad.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Neumonía intersticial con insuficiencia respiratoria grave (score = 2);
- Empeoramiento rápido respiratorio que necesita ventilación no invasiva o invasiva (score ≥ 3 en la escala COVID respiratory severity scale);
- Presencia de fallo orgánico extrapulmonar (principalmente Shock o score ≥ 3 en la escala SOFA);
- Criterios de Respuesta Inflamatoria Sistémica grave. En adultos: niveles elevados de IL-6 (>40 pg/ml) (como alternativa elevados niveles de dímero-D (> 1500 ng/ml) o dímero-D en progresivo aumento.
- Paciente que, de acuerdo con su condición clínica basal, sería subsidiario de ingreso en UCI.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Valores de AST/ALT superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad;
- Neutrófilos < 500 células/mm³;
- Plaquetas < 50.000 células/mm³;
- Sepsis documentada por otros patógenos que no sean SARS-CoV-2;
- Presencia de comorbilidad que puede llevar según juicio clínico a mal pronóstico;
- Diverticulitis complicada o perforación intestinal;
- Infección cutánea en curso (por ejemplo, piodermitis no controlada con tratamiento antibiótico)

PAUTA INTRAVENOSA: Retirar interferón 24 horas antes. Vigilar la posible aparición de reacciones de hipersensibilidad y tener medios para tratarla.

Presentación: Roactemra 20mg/ml concentrado para solución para perfusión.

DOSIS (autorizadas por la Agencia):

Pacientes con peso >75kg: dosis única de 600mg

Pacientes con peso <75kg: dosis única de 400mg

Diluir en 50-100ml en SF para administrar en 1h.

EFFECTOS ADVERSOS: Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia en los pacientes tratados con tocilizumab en monoterapia o en combinación fueron, infecciones en el tracto respiratorio superior, nasofaringitis, cefalea, hipertensión y elevación de la ALT. Las reacciones adversas más graves fueron infecciones graves, complicaciones de la diverticulitis, y reacciones de hipersensibilidad.

SARILUMAB

Agente inhibidor de la IL-6. Requiere consentimiento informado. En base a la escasa experiencia disponible la Agencia ampliará información a medida que se vaya ampliando en los próximos días. Requiere consentimiento informado.

Presentación: Kevzara 200mg solución inyectable.

DOSIS: 200-400mg en una única infusión. Diluido en 100ml de Suero fisiológico para administración intravenosa en 1 hora.

Efectos adversos: neutropenia, ALT elevada, infecciones del tracto respiratorio superior y del tracto urinario.

DARUNAVIR/COBICISTAT (REZOLSTA®)

1c/24h vo. Mejor tolerancia digestiva que Lopinavir/Ritonavir, se puede triturar.

TRATAMIENTO DE SOPORTE**ACETILCISTEÍNA**

Indicado en estadios precoces para la mucosidad espesa y por su posible efecto anti-IL 6 y antioxidante. Se puede usar oral o intravenoso (de elección en las formas graves).

Preparación intravenosa: 1 ampolla cada 12 horas diluida en 100cc de glucosado al 5% a pasar en 15 minutos.

SUEROTERAPIA

Precaución: preferible pautas restrictivas y balances negativos por riesgo de SDRA. Evitar glucosados, sueros hipotónicos, almidones o gelatinas. Usar preferiblemente suero salino fisiológico. Evitar sobrecarga líquida.

HEPARINA

Dado el riesgo tromboembólico, se recomienda valorar heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas.

CORTICOIDES

8.4 ANEXO IV / PROTOCOLO MANEJO COVID-19 HUCR PRIMERA OLA

No se recomienda de forma sistematizada por no evidencia de mejoría, posible empeoramiento, efectos secundarios a largo plazo y aumento de mortalidad en epidemias virales previas. Valorar su uso en las siguientes situaciones:

- Pacientes con broncoespasmo severo. Si existe broncoespasmo, usar primero corticoide inhalado.
- Pacientes en fase terminal con tratamiento sintomático y disnea que precise tratamiento.
- Pacientes con SDRA en UCE.
- Pacientes con rápido empeoramiento respiratorio sobre todo pasados los primeros días de infección, previo a UCE o no subsidiarios de UCE.
- Paciente con sospecha de síndrome de liberación de citocinas. Son pacientes con neumonía grave, con deterioro brusco en la insuficiencia respiratoria, que precisan FIO₂ elevadas con rápida progresión pulmonar radiológica (aumento de más del 50% de zonas afectas en 48 horas) y sospecha de respuesta hiperinflamatoria. Datos que lo hacen sospechar: fiebre persistente >38,5°C, ferritina>2000, triglicéridos>355, GOT>50, citopenia (al menos 2: Hb<9,2, leucos<5000, plaquetas<110.000).

PAUTAS:

- Dexametasona (inicialmente 20 mg/día durante 5 días y posteriormente descender a 10mg/día durante 5 días).
- Metilprednisolona: 1-1,5mg/kg/día, menos de 7 días (pauta más baja si está en tratamiento con Kalettra)
- Pulsos de corticoides.

ANTITÉRMICOS

No hay evidencia que contraindiquen AINES. Primera opción: paracetamol. Segunda opción: Metamizol (riesgo de hipotensión) o AINES.

ANTIBIÓTICOS

Usar cuando haya alta sospecha de infección bacteriana asociada/gravedad, según protocolos habituales (no hay estudios sobre gérmenes en sobreinfecciones).

Primera opción ceftriaxona/beta-lactámicos, azitromicina. Cuando se usen quinolonas, primera opción: levofloxacino.

BRONCODILATADORES

Evitar broncodilatadores nebulizados (en la medida de lo posible). Usar preferentemente inhaladores con cámara.

IECAS/ARA-2

No hay evidencia actual que contraindique su uso. Dado su riesgo potencial y la frecuente hipotensión en estos pacientes, se aconseja inicialmente restringir su uso y ver evolución de TA.

DIARREA

Tanto la infección como los medicamentos pueden dar diarrea (sobre todo Lopinavir/Ritonavir). Tener presente asimismo infección por clostridium difficile.

DECÚBITO PRONO

Pag 7

Comité Clínico H. Cruz Roja COVID-19

01/04/2020

En planta: parece que mejora en los pacientes graves, con riesgo de desarrollar distress, aunque no siempre mejoran.

PAUTA: hasta 16 horas diarias en posición prono/nadador, realizando cambios de posición. Revaloración de parámetros en fase de supino. Si no responde a un primer prono, no volver a pronar.

PSICOFÁRMACOS

Tras revisar las potenciales interacciones, se recomienda evitar el uso de haloperidol y quetiapina. Se podría valorar uso de olanzapina, aripiprazol (vía oral), midazolam (sc/iv), aripiprazol (im).

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

Composición de bomba subcutánea básica para 24 horas

- Cloruro Mórfico 30 mg
- Midazolam. 15 mg
- Buscapina 60 mg

Rescates:

- Cloruro Mórfico 5 mg
- Midazolam 2,5 mg
- Buscapina puede ponerse una ampolla extra y subir en la perfusión a 80 mg

RECOMENDACIONES DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO PARA LA GESTIÓN DE MEDICAMENTOS EN UCI.

Con fecha 27 de Marzo y dados los posibles problemas de abastecimiento la Agencia recomienda:

Hasta garantizar suministro de CISATRACURIO, priorizar su uso para pacientes en cuidados intensivos que presenten deterioro de la función renal o de la función hepática. En el resto de las circunstancias en la que sea requerido un fármaco bloqueante neuromuscular se debería seleccionar, si las condiciones del paciente lo permiten ROCURONIO.

Al existir también demanda importante de MIDAZOLAM se recomienda, siempre que sea posible, evitar su uso innecesario. La utilización de MIDAZOLAM JUNTO CON FENTANILO es la opción recomendada para la sedo-analgia inicial en su fase de sedación profunda con bloqueo neuromuscular, reservando la utilización de PROPOFOL Y REMIFENTANILO cuando se inicie la mejoría en la oxigenación para poder así aplicar estrategia de analgo-sedación.

El uso de DEXMEDETOMIDINA quedaría reservado para ayudar a la desconexión de la ventilación mecánica en los casos que esté dificultada por delirio con o sin agitación psicomotriz.

La AEMPS informa también de problemas de suministro con AZITROMICINA para administración intravenosa. Se están ultimando las gestiones para importar unidades como medicamento extranjero pero, en tanto están disponibles, se recuerda que no hay problemas con la azitromicina oral y la posibilidad de administrar los comprimidos orales por sonda nasogástrica en aquellos pacientes que no puedan deglutir.

Pag 8

Comité Clínico H. Cruz Roja COVID-19

01/04/2020

8.4 ANEXO IV / PROTOCOLO MANEJO COVID-19 HUCR PRIMERA OLA

MEDIDAS COMPLEMENTARIAS

CONSENTIMIENTO Y REGISTRO

Los medicamentos están autorizados en España para otras indicaciones (salvo remdesivir que es uso compasivo). Por ello son medicamentos fuera de indicación para el tratamiento de infección por COVID-19. Es necesario:

- **Consentimiento informado** que puede ser oral (salvo situaciones de "riesgo de notoria y previsible repercusión" y remdesivir que requieren consentimiento escrito).
- **Registrar en la historia clínica** del paciente como comentario de evolución: un breve resumen de la situación clínica, motivo por el cual se solicita el tratamiento. Anotar también cuando se retira y el motivo.

Lopinavir/Ritonavir y Remdesivir se solicitan a través de la página de medicamentos en situaciones especiales de la Agencia Española del Medicamento por paciente y no se dispone de stock en el hospital.

El Servicio de Farmacia tramitará la solicitud.

DURACIÓN DE TRATAMIENTO

No está definido, será individualizado, según evolución clínica, analítica, desaparición de la fiebre, entre 7- 14 días. Pautas generales

- Infección respiratoria: 5 días.
- Neumonía no grave: 5-7 días.
- Neumonía grave o con empeoramiento: 5-10 días.

Interferon β 1B: durante 14 días.

Los tratamientos más cortos se elegirán cuando haya habido buena evolución.

PETICIONES

Incluir en la analítica general al ingreso las peticiones: D-Dímero, PCR, procalcitonina (si se sospecha infección bacteriana), ferritina, \pm troponina, LDH, función hepática, CPK, VIH (si tto antiretroviral). Rx tórax: realizar al inicio del ingreso si no se dispone de previa o hay empeoramiento.

CONTROLES: Dada la situación de excepcionalidad actual, se recomienda en la medida de lo posible **REDUCIR** durante el ingreso las pruebas de laboratorio y radiológicas. Se recomienda realiza Rx de control a los 3 días, salvo empeoramiento.

HEMOCULTIVOS

Se recomienda realizar una toma de hemocultivos x2 en pacientes en los que persista fiebre $> 37,5^{\circ}\text{C}$ o que vuelva a reaparecer, sobre todo si se sospecha origen bacteriano (leucocitosis con neutrofilia, aumento de procalcitonina,...)

DATOS DE MALA EVOLUCIÓN

Fiebre alta mantenida, empeoramiento clínico respiratorio, rápido empeoramiento radiológico (24-48h), linfopenia progresiva, aumento progresivo de LDH, PCR, Dímero-D, CPK, transaminasas, bilirubina.

ALTAS

Criterios de alta:

1. Estabilidad clínica y 3 días sin fiebre $> 37,5^{\circ}\text{C}$.
2. Saturación de oxígeno similar a la basal del paciente o $>92\%$ basal y frecuencia respiratoria $<24\text{rpm}$.
3. Radiografía en fase estable. No se aconseja monitorizar resolución radiológica dada la disociación clínica-radiológica.
4. Tienen que haber pasado más de 7 días desde el inicio de la sintomatología.
5. No es preciso confirmar negativización de PCR para coronavirus antes del alta. En este caso el paciente permanecerá 2 semanas en aislamiento domiciliario. Si la PCR se ha negativizado no precisa aislamiento domiciliario ni en Residencia.
6. Propuesta: En caso de curación y que no fuera posible dar el alta (por ejemplo problema social), el paciente inicia el aislamiento de 2 semanas en el Hospital: dejar reflejada la fecha de inicio en la Historia Clínica y en el Informe de alta. (Confirmar con Medicina Preventiva).
7. Se avisa a Enfermera de Continuidad Asistencial, quien avisará a Medicina Preventiva y se pondrá en contacto con Atención Primaria para el seguimiento del paciente. No se precisa seguimiento hospitalario, salvo en casos seleccionados. Se entrega al paciente/familiares hoja de indicaciones para domicilio.

CRITERIOS CUR B-65

- Confusión: 1 punto
- Urea $> 40 \text{ mg/dl}$: 1 punto
- Frecuencia respiratoria: $\geq 30 \text{ rpm}$: 1 punto
- TA sistólica ≤ 90 o diastólica ≤ 60 : 1 punto
- Edad: ≥ 65 años: 1 punto

INDICACIONES DE UCI

Cuando esté decidido, es importante especificar en Historia Clínica si el paciente no es candidato a ingreso en UCI/maniobras de RCP.

En lo posible, se deberían revisar los pacientes candidatos a ingreso en UCI con el Servicio de Anestesia.

8.4 ANEXO V / PUBLICACIONES

Carta científica

Rev Esp Geriatr Gerontol. 56 (2021) 119–121

sin embargo, cerca de un 70% de nonagenarios habían sufrido algún episodio de FRA durante su vida; quizás estos episodios, pudieran haber contribuido al desarrollo de la ERC, como demostraron Ishani et al. en su estudio, sobre una cohorte de más de 230.000 pacientes, sugiriendo que el FRA acelera la progresión renal⁶.

En lo que se refiere al tratamiento de la ERC y sus complicaciones, nuestros datos muestran la polifarmacia en más del 90% de pacientes. Dentro de estos fármacos algunos pueden resultar especialmente «peligrosos» en pacientes tan longevos, tanto por sus efectos secundarios, como por complicaciones asociadas a su uso, más aún, si concurren ciertas situaciones como depleción de volumen^{7,8}: En este trabajo, el 80% recibían diuréticos, —una parte de antecedentes de FRA se relacionaban con ellos— y también, más de un 40% recibían anticoagulantes orales.

En conclusión, los pacientes nonagenarios con enfermedad renal crónica (sin diálisis) presentan una elevada comorbilidad asociada y más del 90% de ellos reciben polifarmacia.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

Bibliografía

- Fenómenos demográficos. Indicadores demográficos básicos [consultado 12 Jun 2020] Disponible en: <http://www.ine.es>.

- Demografía y población. Cifras de población y censos demográficos [consultado 12 Jun 2020] Disponible en: <http://www.ine.es>.
- Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, de la Cruz JJ, Santa-maría R, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. *Nefrología*. 2018;38:606–15.
- Brück K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Völzke H, Ärnlöv J, et al. CKD prevalence varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:2135–47.
- Registros. Informe de Diálisis y Trasplante 2018 [consultado 12 Jun 2020] Disponible en: <http://www.senefro.org>.
- Ishani A, Xue J, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris PA, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:223–8.
- Rifkin DE, Winkelmayr WC. Medication issues in older individuals with CKD. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17:320–8.
- Ballew SH, Chen Y, Daya NR, Godino JG, Windham BG, McAdams-DeMarco M, et al. Frailty, kidney function, and polypharmacy: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2017;69:228–36.

Manuel Heras Benito^{a,*}, María José Fernández-Reyes Luis^b, Carmen Martín Varas^b y Giomar Urzola Rodríguez^b

^a Servicio de Nefrología, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España

^b Servicio de Nefrología, Hospital General de Segovia, Segovia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: manuhebe@hotmail.com (M. Heras Benito).

<https://doi.org/10.1016/j.regg.2020.10.006>

0211-139X/© 2020 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Atypical symptoms of COVID-19 in hospitalised oldest old adults



Síntomas atípicos de COVID-19 en el adulto mayor hospitalizado

Infection misdiagnosis is common in older adults since infections may present differently than in the general population¹ COVID-19 is typically signalled by three symptoms: fever, cough and dyspnoea and is particularly fatal for older adults.^{2,3} Atypical symptoms recognition in these extremely vulnerable populations is critical for early detection, screening and intervention. However, atypical symptoms in older adults are not well established. We report clinical characteristics and presenting symptoms of COVID-19 in advanced age patients attended in a specialized geriatric hospital in Madrid, a city where the SARS-CoV-2 pandemic was particularly bad. The study protocol was approved by the Ethics Committee, under the ID: PI-4131.

Between March 20 and April 30, 2020, we attended 111 patients with probable or definitive COVID-19 diagnosis.⁴ Table 1 shows demographic and clinical characteristics, including geriatric assessments. Mean age (85.5 ± 6.6y) is higher than in studies, which defined COVID-19 clinical characteristics.⁵ Many patients were frail with significant co-morbidities. However, a high proportion had no or only mild functional or cognitive impairment (Table 1). 47 patients (42.3%) did not present fever and 27 (24.3%) neither fever nor cough. Amongst atypical symptoms stands out the delirium (hyperactive or hypoactive) assessed by Confusion Assessment

Method (CAM),⁶ present in more than 40% of patients, and high prevalence of falls as presenting symptom (14.4%). Fever absence was significantly more frequent in patients with falls compared to patients with other presenting symptoms (68.5%, vs. 37.9%; $p=0.021$). Nearly 93% of patients had radiographically confirmed pneumonia.

Global in-hospital mortality was 45.9%. Patients with delirium had nearly double in-hospital death risk compared to those with other presenting symptoms (61.7% vs. 34.4%; $p=0.004$). Interestingly, patients with delirium presented lower functional status (Barthel Index: 58.5 ± 30 vs. 77.2 ± 27.7; $p=0.001$), more frailty (proportion of at least moderate frailty: 54.3% vs. 29.6%; $p=0.009$) and more cognitive impairment (proportion of at least moderate dementia: 28.3% vs. 12.5%; $p=0.038$) than patients without delirium. Fever is the key method for COVID-19 screening.⁷ However, in older adults awareness of other clinical features is mandatory, including falls and delirium, which may coincide with infection onset.^{1,8} Cardinal delirium manifestations are cognitive disturbances with impaired orientation, temporal fluctuation, and onset in few hours or days.^{9,10} In our series it is associated to poorer prior functional and cognitive status, and higher mortality.

Physicians and general population must gain knowledge of the COVID-19 special and unique aspects in geriatric populations lowering thus suspicion and testing thresholds for SARS-CoV-2 in older adults.

120

Carta científica

Rev Esp Geriatr Gerontol. 56 (2021) 119–121

Table 1
Demographic characteristics and symptoms at admission.

<i>n</i>	111
Female, n (%)	54 (48.6)
Age (years)	85.5 ± 6.6
Age range (years)	70–97
Duration of symptoms before diagnosis	5.7 ± 3.5
Nursing home residents	55 (49.5)
Type of diagnosis	
Clinical and radiologic	27 (24.3)
Laboratory	84 (75.7)
Polypharmacy (5–10 drugs)	49 (44.1)
Excessive polypharmacy (>10 drugs)	24 (21.6)
Charlson Comorbidity Index	2.5 (±2.0)
Charlson Comorbidity Index categories	
No comorbidity (CCI: 0–1)	30 (27.0)
Low comorbidity (CCI: 2)	31 (27.9)
High comorbidity (CCI ≥ 3)	49 (44.1)
Barthel index	69.1 ± 30.3
Barthel index categories	
Independent (BI: 100)	27 (24.3)
Mild dependence (BI: 60–99)	47 (42.3)
Moderate dependence (BI: 40–55)	13 (11.7)
Severe dependence (BI: 20–35)	8 (7.2)
Total dependence (BI < 20)	12 (10.8)
Global deterioration scale	
No cognitive decline (GDS: 1)	47 (42.3)
Age associated memory impairment/Mild cognitive decline (GDS: 2,3)	23 (20.7)
Mild Dementia (GDS: 4)	19 (17.1)
Moderate Dementia (GDS: 5)	13 (11.7)
Moderately Severe Dementia (GDS: 6)	3 (2.7)
Severe Dementia (GDS: 7)	5 (4.5)
Clinical frailty scale: n (%)	
Robust (CFS: 1–3)	34 (30.6)
Vulnerable (CFS: 4)	4 (3.6)
Mild (CFS: 5)	28 (25.2)
Moderate (CFS: 6)	20 (18.0)
Severe (CFS: 7)	17 (15.3)
Very severe (CFS: 8)	7 (6.3)
Classical symptoms	
Cough	63 (56.8)
Fever	64 (57.7)
Dyspnoea	64 (57.7)
Cough + fever	43 (38.7)
Cough + fever + dyspnoea	25 (22.5)
Atypical symptoms	
Any type of delirium	47 (42.3)
Hyperactive delirium	33 (29.7)
Hypoactive delirium	14 (12.6)
Falls	16 (14.4)
Diarrhoea	4 (3.6)
Asthenia or loss of appetite	63 (53.8)
Pneumonia	103 (92.8)
Death, n (%)	51 (45.9)
Length of hospital stay	12.2 ± 7.8

BI: Barthel index. CCI: Charlson Comorbidity Index. CFS: Clinical Frailty Scale. GDS: Global Deterioration Scale. Longitudinal data are shown as mean (±standard deviation).

Bibliografía

- El Chakhtoura NG, Bonomo RA, Jump RLP. Influence of aging and environment on presentation of infection in older adults. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31:593–608.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–62.
- De Smet R, Mellaerts B, Vandewinckele H, Lybeert P, Frans E, Ombelet S, et al. Frailty and mortality in hospitalized older adults with COVID-19: retrospective observational study. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21:928–32.
- Ministerio de Sanidad – Instituto de Salud Carlos III. Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID-19. Versión 12 Nov; 2020. Available from: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19-Estrategia_vigilancia_y_control_e_indicadores.pdf
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–20.
- Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horvitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*. 1990;113:941–8.
- Nikolich-Zugich J, Knox KS, Rios CT, Natt B, Bhattacharya D, Fain MJ, et al. SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *GerSci*. 2020;42:505–14.
- Gutiérrez Rodríguez J, Montero Muñoz J, Jiménez Muela F, Guirola García-Prendes C, Martínez Rivera M, Gómez Armas L. Variables associated with mortality in a selected sample of patients older than 80 years and with some degree of functional dependence hospitalized for COVID-19 in a Geriatrics Service. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2020.07.002> [Epub ahead of print].
- Lorenz S, Füsigen I, Noachtar S. Acute confusional states in the elderly—diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109:391–400.
- Morandi A, Bellelli G. Delirium superimposed on dementia. *Eur Geriatr Med*. 2020;11:53–62.

Isabel Lozano-Montoya^{a,b,*}, Maribel Quezada-Fejoo^{b,c}, Javier Jaramillo-Hidalgo^{a,b}, Francisco J. Gómez-Pavón^{a,b}

^a Servicio de Geriátrica, Hospital Central de la Cruz Roja San José y

Santa Adela, C/Reina Victoria, 24, 28003 Madrid, Spain

^b Facultad de Medicina, Universidad Alfonso X el Sabio, Avda. de la Universidad, 1, 28691 Villanueva de la Cañada, Madrid, Spain

^c Servicio de Cardiología, Hospital Central de la Cruz Roja San José y Santa Adela, C/Reina Victoria, 24, 28003 Madrid, Spain

* Corresponding author.

E-mail address: ilozanom@salud.madrid.org (I. Lozano-Montoya).

<https://doi.org/10.1016/j.regg.2020.11.001>

0211-139X/© 2020 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

121

8.5 ANEXO V / PUBLICACIONES

European Geriatric Medicine (2021) 12:1169–1180
<https://doi.org/10.1007/s41999-021-00541-0>

RESEARCH PAPER



Mortality risk factors in a Spanish cohort of oldest-old patients hospitalized with COVID-19 in an acute geriatric unit: the OCTA-COVID study

Isabel Lozano-Montoya^{1,2} · Maribel Quezada-Feijoo^{2,3} · Javier Jaramillo-Hidalgo^{1,2} · Blanca Garmendia-Prieto^{1,2} · Pamela Lisette-Carrillo^{1,2} · Francisco J. Gómez-Pavón^{1,2}

Received: 24 March 2021 / Accepted: 8 July 2021 / Published online: 21 July 2021
 © European Geriatric Medicine Society 2021

Key summary points

Aim The objective of this study is to describe the baseline characteristics of oldest-old patients admitted with COVID-19 to an acute geriatric unit and to determine the factors associated with in-hospital mortality.

Findings Dementia, incident delirium, and the CURB-65 score ≥ 3 are independent mortality risk factors. The concurrent use of angiotensin-converting enzyme inhibitors is a protective factor.

Message Recognition of geriatric syndromes may be useful to help clinicians establish the prognosis of oldest-old patients admitted to hospital with COVID-19.

Abstract

Purpose To determine predictors of in-hospital mortality related to COVID-19 in oldest-old patients.

Design Single-center observational study.

Setting and participants Patients ≥ 75 years admitted to an Acute Geriatric Unit with COVID-19.

Methods Data from hospital admission were retrieved from the electronic medical records: demographics, geriatric syndromes (delirium, falls, polypharmacy, functional and cognitive status) co-morbidities, previous treatments, clinical, laboratory, and radiographic characteristics. Cox proportional hazard models were used to evaluate in-hospital mortality.

Results Three hundred patients were consecutively included (62.7% females, mean age of 86.3 ± 6.6 years). Barthel Index (BI) was < 60 in 127 patients (42.8%) and 126 (42.0%) had Charlson Index $CI \geq 3$. Most patients (216; 72.7%) were frail (Clinical Frailty Scale ≥ 5) and 134 patients (45.1%) had dementia of some degree. The overall in-hospital mortality rate was 37%. The following factors were associated with higher in-hospital mortality in a multi-variant analysis: CURB-65 score = 3–5 (HR 7.99, 95% CI 3.55–19.96, $p < 0.001$), incident delirium (HR 1.72, 1.10–2.70, $p = 0.017$) and dementia (HR 3.01, 95% CI 1.37–6.705, $p = 0.017$). Protective factors were concurrent use of angiotensin-converting enzyme inhibitors (HR 0.42, 95% CI 0.25–0.72, $p = 0.002$) or prescription of hydroxychloroquine (HC 0.37 95% CI 0.22–0.62, $p < 0.001$) treatment during admission.

Conclusions and implications Our findings suggest that recognition of geriatric syndromes together with the CURB-65 score may be useful tools to help clinicians establish the prognosis of oldest-old patients admitted to hospital with COVID-19.

Keywords Covid-19 · SARS-COV-2 · Mortality · Older adults · Risk factors

Isabel Lozano-Montoya
 iloazanom@salud.madrid.org

² Facultad de Medicina, Universidad Alfonso X el Sabio, Avda. de La Universidad, 1, Villanueva de la Cañada, 28691 Madrid, Spain

¹ Servicio de Geriátrica, Hospital Central de la Cruz Roja San José y Santa Adela, C/Reina Victoria, 24, 28003 Madrid, Spain

³ Servicio de Cardiología, Hospital Central de la Cruz Roja San José y Santa Adela, C/Reina Victoria, 24, 28003 Madrid, Spain

1170

European Geriatric Medicine (2021) 12:1169–1180

Introduction

Background

Spain was one of the countries most affected by the COVID-19 pandemic during 2020. By February 2021 more than 3,000,000 cases and 64,700 deaths had been reported [1]. In particular, individuals aged more than 74 were affected, with an expected mortality excess (any cause) in 2020 of 78% between March and May 2020 [2].

During recent months, several studies on prognostic factors associated with mortality in older adults have been published, but very few in oldest-old patients. Identifying predictive factors of in-hospital mortality in this vulnerable population is critical to establish appropriate goals of care. Age has been identified as one of the most important factors associated with mortality in older patients admitted to hospital [3, 4]. A meta-analysis showed that co-morbidities such as arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), cardiomyopathy, renal disease, and cerebrovascular disease (CVD) are mortality-related factors in older adults with COVID-19 [5]. Frailty has been positively associated with mortality from COVID-19 in many studies in older people, but not in every case. For this reason, it should be used with caution as a prognostic marker alone [6]. The use of ACEIs or ARBs before COVID-19 illness has not been associated with mortality [7]. However, the effects in older inpatients have not been completely established.

The objective of this study was to describe the baseline characteristics of oldest-old patients admitted with COVID-19 to an acute geriatric unit and to determine the factors associated with in-hospital mortality, including the concurrent use of ACEI or the treatment with hydroxychloroquine. Secondary outcomes were to describe the development of non-cardiac medical complications, mortality, and early hospital readmissions 30 days after discharge from hospital.

Methodology

Study population

This was a single-center longitudinal observational ambispective study that included all patients consecutively admitted to the acute geriatric unit of a secondary-care university hospital between March and May 2020. This hospital at the end of March was transformed into a hospital center dedicated to COVID-19. Over the course of two weeks, it was transformed from having 111 medical beds, 42 surgical beds, and 4 surgical recovery beds to 190 COVID-19 beds, with 5 ICU beds.

Potential study participants were identified on admission by an attending physician (geriatrician), who alerted the investigation team. Inclusion criteria were: (1) men and women ≥ 75 years of age; (2) COVID-19 infection diagnosed by hospital protocol [8]: either confirmed by a positive reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) for the SARS-CoV2 and/or high clinical and radiological characteristics; and (3) patients (or their next of kin) understood the study and freely agreed to participate in it by giving their written informed consent. Furthermore, we included patients retrospectively once the patient or their families gave their consent.

Exclusion criteria were: (1) patients with palliative needs, diagnosed by the attending team, or (2) patients who declined to participate.

The protocol was approved by the ethics committee of Hospital Universitario La Paz, under the ID: I-4131.

This article was written following the STROBE statement of cohort studies [9].

Data collection

We collected the following data during the first 24 h after admission from the electronic medical records: (1) demographic characteristics: age, gender; (2) functional status (Barthel Index, BI) [10]. BI is a scale to measure performance in daily living activities, with values ranging from 100 (totally independent) to 0 (totally dependent). We considered: independent (BI 100), slight dependence (BI 60–99), moderate dependence (BI 40–59), severe dependence (BI 20–39), and total dependence BI (0–19) 3) Dementia (any type) categorized by The Global Deterioration Scale (GDS) [11]: mild cognitive decline (GDS: 3), mild dementia (GDS: 4), moderate dementia (GDS: 5), moderately severe dementia (GDS: 6) and severe dementia (GDS: 7); (4) delirium, assessed by the Confusion Assessment Method (CAM) [12]. The CAM score is based on four features: acute onset and fluctuating changes in mental status, inattention, disorganized or incoherent thinking, and altered consciousness. Delirium was considered if a patient showed an acute onset and fluctuating discourse and inattention, with either disorganized thinking or an altered level of consciousness. A diagnosis of prevalent delirium was established if it was a clinical sign in the emergency department or within 24 h from admission. Incident delirium was diagnosed if the delirium was present 24 h after hospital admission; (5) The Clinical Frailty Scale (CFS) [13] was used to evaluate frailty (2 weeks before admission). The CFS is a scale that ranks frailty from 1 to 9, with a score of 1 being very fit and 9 terminally ill. We considered fit (CFS 1–4), mild and moderate frailty (CFS 5–6), and severe or very severe frailty (CFS 7–8) as it was stated in previous studies [14]; (6) polypharmacy, that was defined as the use of more than five drugs.

8.5 ANEXO V / PUBLICACIONES

The use of antihypertensive treatments (ACEI/ARB), anti-coagulants, antipsychotics, and antidepressants as regular medication was recorded too; (7) The Charlson Comorbidity Index (CCI) was used as a co-morbidity scale [15]. This index weights 19 chronic conditions based on a scale of 1–6, with higher scores indicating increased multimorbidity. Our population was dichotomized according to a cutoff point ≥ 3 to determine the influence of the CCI on mortality (8) other co-morbidities recorded included: hypertension, diabetes mellitus (DM), chronic obstructive pulmonary disease (COPD), cerebrovascular (CVD) and liver disease, chronic kidney disease (CKD), atrial fibrillation (AF), heart failure (HF), cancer, and thromboembolic disease.

Clinical features, laboratory, and radiological characteristics were assessed in the emergency department (ED): temperature, heart rate, blood pressure, oxygen saturation level, and respiratory rate. CURB-65 (Pneumonia Severity Score) [16] and Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) [17] scores were used as measures of severity and sepsis, respectively. CURB-65 (age ≥ 65 years, new-onset confusion; urea > 7 mmol/L; respiratory rate ≥ 30 /min, systolic blood pressure < 90 mmHg and/or diastolic blood pressure ≤ 60 mmHg; and; attributing 1 point for each item) has been used to stratify patients with community-acquired pneumonia into low (CURB-65 = 0–1), moderate (CURB-65 = 2) and high (CURB-65 = 3–5) mortality risk [16]. The quickSOFA score (qSOFA) uses three criteria, assigning one point for low blood pressure (SBP ≤ 100 mmHg), high respiratory rate (≥ 22 breaths per min), or altered mental state (Glasgow coma scale < 15). The score ranges from 0 to 3 points. The presence of 2 or more qSOFA points near the onset of sepsis is associated with a greater risk of death [17]. Falls were included as a presentation symptom of COVID-19.

Treatments during admission, including the prescription of medications thought to be helpful in COVID-19 treatment or management, such as hydroxychloroquine, azithromycin, (anticoagulation, prophylactic or therapeutic doses), corticosteroids, lopinavir, ritonavir, darunavir, or colchicine, were retrieved from electronic records.

Non-cardiac complications were evaluated during admission: acute respiratory distress syndrome (ARDS) [18], acute kidney injury (defined by a serum creatinine rise of at least 50% from baseline as per NICE) [19], bacterial co-infection (defined as raised procalcitonin and C-reactive protein), sepsis [17] and sodium disturbance (< 135 or > 145 mEq/L). The length of hospital stay was also collected.

Outcomes

The primary outcome was in-hospital mortality, with the number of days from hospital admission until death also being recorded. Secondary outcomes were non-cardiac

medical complications as well as readmission (any cause) or mortality 30 days after discharge from the hospital.

Statistical analysis

Categorical variables were expressed as numbers and percentages (%) and continuous variables as mean and SD or median and interquartile range (IQR) according to their distribution. Normality of the continuous data was checked using the Kolmogorov–Smirnov test. The differences between the discharged and deceased groups for categorical variables were examined using the chi-square test, with the likelihood ratio correction or Fisher's exact test for small samples. The differences for continuous variables were examined using independent samples *T*-Test or Mann–Whitney *U* as appropriate.

Curves for the absence of in-hospital mortality were built using the Kaplan–Meier method, and comparison between groups was performed using the log-rank test. Moreover, univariate and multivariate Cox proportional regression analyses were performed, using the stepwise forward method. Variables with *p* value < 0.15 in univariate analysis were included in multivariate analysis.

Results were considered significant at *p* values < 0.05 . All data were analyzed with SPSS Statistics version 26.0 (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp).

Results

Characteristics of the study population

A total of 300 older patients were included (188 women; 62.7%), mean age was 86.3 ± 6.6 . Baseline characteristics of the population are shown in Tables 1 and 2. Most patients (200; 66.6%) were diagnosed by positive RT-PCR, 56 patients (18.6%) met clinical and radiological criteria for COVID-19 diagnosis, 37 (12.3%) met clinical and 6 (2%) radiological criteria. Barthel Index (BI) was < 60 in 127 patients (42.8%) and 126 (42.0%) had Charlson Comorbidity Index (CCI) ≥ 3 , reflecting the poor functional status and the high co-morbidities burden of the cohort. Most patients (216; 72.7%) were frail (Clinical Frailty Scale ≥ 5) and 134 patients (45.1%) had dementia of some degree.

Fever was present in 154 (51%) of patients in the ED 117 (39%) of patients were diagnosed with delirium in ED, while 84 (28%) of them developed delirium during admission.

Pneumonia was present in 252 (84%) of patients, 212 (70%) had multilobar bilaterally, 204 patients (more than 70%) were moderate or high-risk CURB-65 ≥ 2 . qSOFA mean was 0.9 ± 0.8 .

Table 1 Baseline characteristics [1]

	Total	Survivors	Non-survivors	<i>p</i> value
<i>n</i>	300	189	111	
Woman (%)	188 (62.7)	130 (68.8)	58 (52.3)	0.004
Age (years, SD)	86.3 ± 6.6	85.7 ± 6.7	87.5 ± 6.3	0.022
Length of hospital stay (days) [median (IQR)]	11 (7/18)	14 (10/21)	7 (4/11)	< 0.001
Number of days from onset of symptoms [median (IQR)]	5 (2/7)	5 (2/8)	5 (3/7)	0.509
Community-dwelling	97 (32.3)	64 (33.9)	33 (29.7)	0.460
Nursing home	203 (67.7)	125 (66.1)	78 (70.3)	
Co-morbidities				
Hypertension	201 (67.0)	130 (68.8)	71 (64.0)	0.391
Diabetes mellitus (DM)	85 (28.3)	43 (22.8)	42 (37.8)	0.005
COPD	48 (16.0)	31 (16.4)	17 (15.3)	0.804
Chronic cerebrovascular disease	73 (24.3)	44 (23.3)	29 (26.1)	0.579
Chronic liver disease	9 (3.0)	4 (2.1)	5 (4.5)	0.242
Chronic kidney disease (CKD)	52 (17.3)	34 (18.0)	18 (16.2)	0.695
Atrial Fibrillation	83 (27.7)	46 (24.3)	37 (33.3)	0.093
Heart failure	73 (24.3)	47 (24.9)	26 (23.4)	0.778
Cancer	38 (12.7)	26 (13.8)	12 (10.8)	0.459
VTE/DTV	33 (11.0)	17 (9.0)	16 (14.4)	0.147
Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)				
Charlson Comorbidity Index (CCI)				
CCI (mean)	2.5 ± 2.1	2.3 ± 2.2	2.8 ± 1.8	0.049
CCI ≥ 3	126 (42.0)	69 (36.5)	57 (51.4)	0.012
Barthel Index (BI)				
Independent (BI 100)	48 (16.2)	36 (19.4)	12 (10.9)	0.013
Slight dependence (60–99)	121 (40.9)	82 (44.1)	39 (35.5)	
Moderate dependence (40–59)	40 (13.5)	17 (9.1)	23 (20.9)	
Severe dependence (20–39)	33 (11.1)	21 (11.3)	12 (10.9)	
Total dependence (0–19)	54 (18.2)	30 (16.1)	24 (21.8)	
Dependence (BI < 100)	248 (83.8)	150 (80.6)	98 (89.1)	0.057
Frailty				
Fit or very mild frailty (CFS 1–4)	81 (27.3)	63 (33.7)	18 (16.4)	0.003
Mild or moderate frailty (CFS: 5–6)	131 (44.1)	79 (42.2)	52 (47.3)	
Severe or very severe frailty (CFS: 7–8)	85 (28.6)	45 (24.1)	40 (36.4)	
Frail (CFS ≥ 5)	216 (72.7)	124 (66.3)	92 (83.6)	0.001
Dementia: Global Deterioration Scale, GDS				
GDS: 0–3	164 (55.2)	113 (60.1)	51 (46.8)	0.050
GDS: 4	35 (11.8)	20 (10.6)	15 (13.8)	
GDS: 5	38 (12.8)	20 (10.6)	18 (16.5)	
GDS: 6	42 (14.1)	28 (14.9)	14 (12.8)	
GDS: 7	18 (6.1)	7 (3.7)	11 (10.1)	
Dementia (GDS ≥ 4)	134 (45.1)	76 (40.4)	58 (53.2)	0.033
Polypharmacy	213 (71.0)	133 (70.4)	80 (72.1)	0.754
Delirium (prevalent)	117 (39.0)	59 (31.2)	58 (52.3)	< 0.001
Delirium (incident)	84 (28.0)	37 (19.6)	47 (42.3)	< 0.001
Fall	32 (10.7)	19 (10.1)	13 (11.7)	0.653

Bold value indicates statistical significance

8.5 ANEXO V / PUBLICACIONES

European Geriatric Medicine (2021) 12:1169–1180

1173

Table 2 Baseline characteristics [2]

	Total	Survivors	Non-survivors	<i>p</i> value
Clinical variables				
Blood pressure	129.6 ± 25.3	132.2 ± 25.0	124.9 ± 25.2	0.017
Heart rate	85.9 ± 19.3	83.6 ± 16.7	89.7 ± 22.7	0.015
Respiratory rate, breath/min	23.2 ± 7.8	21.0 ± 6.9	26.3 ± 8.0	< 0.001
Fever	154 (51.3)	91 (48.1)	63 (56.8)	0.150
Blood oxygen level (pulse oximeter)	91.1 ± 6.0	92.0 ± 5.3	89.7 ± 6.8	0.001
CURB-65, mean	2.1 ± 0.9	1.8 ± 0.9	2.7 ± 0.8	< 0.001
Severity of pneumonia				
CURB-65: 0–1 (low risk)	83 (28.9)	75 (42.1)	8 (7.3)	< 0.001
CURB-65: 2 (moderate risk)	105 (36.6)	69 (38.8)	36 (33.0)	
CURB-65: 3–5 (high risk)	99 (34.5)	34 (19.1)	65 (59.6)	
qSOFA, mean	0.9 ± 0.8	0.6 ± 0.7	1.3 ± 0.8	< 0.001
Laboratory data				
Lymphocytes, cells/mm ³ (median (IQR))	0.89 (0.60/1.26)	0.93 (0.62/1.35)	0.77 (0.49/1.00)	0.007
Albumin, g/dL [median (IQR)]	3.3 (3.0/3.7)	3.4 (3.1/3.7)	3.2 (2.9/3.7)	0.068
Ferritin, ng/mL [median (IQR)]	266 (155/463.5)	246 (147/392)	401 (203/755)	0.002
D-Dimer, ng/mL [median (IQR)]	1.5 (0.8/2.8)	1.4 (0.8/2.6)	1.6 (0.9/3.0)	0.281
C-reactive protein, mg/L [median (IQR)]	62.0 (26.3/143.0)	53.7 (21.6/114.0)	86.0 (46.8/181.5)	< 0.001
Thrombocytes, 10 ⁶ (median (IQR))	206 (125/289)	221 (158/317)	190 (141/252)	0.004
Creatinine, mg/dL [median (IQR)]	0.97 (0.70/1.40)	0.80 (0.60/1.20)	1.14 (0.87/1.63)	< 0.001
Treatment				
ACEI				
Anticoagulants (any dose)	88 (29.3)	63 (33.3)	25 (22.5)	0.047
Benzodiazepines	83 (27.7)	48 (25.4)	35 (31.5)	0.251
Risperidone	96 (32.0)	63 (33.3)	33 (29.7)	0.518
Quetiapine	13 (4.3)	5 (2.6)	8 (7.2)	0.079
Antidepressants	34 (11.3)	17 (9.0)	17 (15.3)	0.095
Haloperidol	109 (36.3)	71 (37.6)	38 (34.2)	0.562
Trazodone	24 (8.0)	15 (7.9)	9 (8.1)	0.958
	34 (11.3)	23 (12.2)	11 (9.9)	0.551
Treatment during admission				
Anticoagulant prophylaxis				
None	270 (90.6)	176 (93.6)	94 (85.5)	0.020
Prophylactic dose	29 (9.7)	12 (6.4)	17 (15.5)	0.032
Therapeutic dose	186 (62.4)	124 (66.0)	62 (56.4)	
Hydroxychloroquine	83 (27.9)	52 (27.7)	31 (28.2)	
Azithromycin	261 (87.0)	175 (92.6)	86 (77.5)	< 0.001
Corticosteroids	188 (63.1)	121 (64.4)	67 (60.9)	0.551
Lopinavir plus ritonavir	109 (37.1)	61 (33.0)	48 (44.0)	0.058
Colchicine	22 (7.3)	13 (6.9)	9 (8.1)	0.693
Darunavir	3 (1.0)	2 (1.1)	1 (0.9)	0.999
	5 (1.7)	4 (2.1)	1 (0.9)	0.655
Radiology				
Pneumonia				
Respiratory tract infection	252 (84.0)	149 (78.8)	103 (92.8)	0.001
Unilateral pneumonia	48 (16.0)	450 (21.2)	8 (7.2)	0.002
Unilateral multilobar pneumonia	25 (8.3)	15 (7.9)	10 (9.0)	0.746
Bilateral multilobar pneumonia	15 (5.0)	8 (4.2)	7 (6.3)	0.426
Ground-glass opacification	212 (70.7)	126 (66.7)	86 (77.5)	0.047
Unilateral pneumonia, unilateral multilobar pneumonia, bilateral multilobar pneumonia, ground-glass opacification	52 (17.9)	35 (18.6)	17 (16.5)	0.653
	252 (84.0)	149 (78.8)	103 (92.8)	0.001

1174

European Geriatric Medicine (2021) 12:1169–1180

Table 2 (continued)

	Total	Survivors	Non-survivors	<i>p</i> value
Non-cardiac complication				
Respiratory distress syndrome	15 (5.2)	1 (0.6)	14 (13.2)	< 0.001
Acute renal failure	38 (13.2)	22 (12.2)	16 (15.1)	0.578
Co-infection	65 (22.6)	42 (23.2)	23 (21.7)	0.022
Sepsis	31 (10.8)	4 (2.2)	27 (25.5)	< 0.001
Sodium disturbance	17 (5.9)	10 (5.5)	7 (6.6)	0.714

Bold value indicates statistical significance

Bacterial co-infection was present in 65 (22.6%) of patients, whereas acute kidney injury and sepsis were diagnosed in 13% and 11% of them, respectively.

Treatments during admission were as follows: 270 patients (90.6%) received anticoagulant therapy: 186 (62%) of them received prophylactic dose anticoagulation and 83 (27.9%) therapeutic doses of anticoagulant therapy. Other treatments were hydroxychloroquine, azithromycin and parenteral glucocorticosteroids that were prescribed for 261 patients (87%), 188 (63%) and 109 (37%), respectively.

The overall in-hospital mortality rate was 37% (*n*: 111). Median time to in-hospital death was 7 days (interquartile range, IQR 4–11). Survivors' median length of hospital stay was 14 days.

Basic comparison between survivors and non-survivors

Baseline differences between in-hospital survivors and non-survivors are shown in Tables 1 and 2. 62.7% of patients in the study were women, but women only represented 52.3% of those who died. Components identified during Comprehensive Geriatric Assessment were significantly different between those surviving and not: those dying during admission had a higher co-morbidity burden as assessed by the Charlson Comorbidity Index (CCI ≥ 3, *p* = 0.012), worse functional status (Barthel Index, BI, < 60, *p* = 0.013), were more frail (CFS ≥ 5 *p* = 0.001), had an increased prevalence of delirium (incident or prevalent, *p* < 0.001) and pre-existing dementia (*p* = 0.033). Length of hospital stay was shorter in the group of non-survivors (*p* < 0.001). Diabetes mellitus and the presence of pneumonia were more prevalent in the group of non-survivors (*p* = 0.005 and *p* = 0.001 respectively), but no difference was seen in those with a diagnosis of COPD.

Regarding laboratory examinations: lower median values of lymphocytes (*p* = 0.007), and higher ferritin (*p* = 0.002), CRP (*p* < 0.001), and creatinine (*p* < 0.001) were associated with an increased risk of in-hospital mortality.

Concurrent use of ACEI at hospital admission was associated with lower in-hospital mortality (*p* = 0.047). Prescription of hydroxychloroquine and anticoagulants during hospital admission were also associated with lower in-hospital mortality (*p* < 0.001 and *p* = 0.020, respectively). Although it was not statistically significant (*p* = 0.058), there was a trend showing potential benefits from the use of glucocorticoids during admission for in-hospital mortality.

Multivariate analysis of risk factors associated with in-hospital mortality

In multi-variant analysis (Table 3), CURB-65 score = 3–5 (HR 7.99, 95% CI 3.55–19.96, *p* < 0.001), incident delirium (HR 1.72, 1.10–2.70, *p* = 0.017) and dementia (HR 3.01, 95% CI 1.37–6.705, *p* = 0.017) were associated with higher in-hospital mortality. Kaplan–Meier survival rate analyses for those patients with and without delirium are shown in Fig. 1, and according to CURB-65 score in Fig. 2. Pre-admission treatment with ACEI (HR 0.42 95% CI 0.25–0.72, *p* = 0.002) and hydroxychloroquine treatment during admission (HR 0.37 95% CI 0.22–0.62, *p* < 0.001) appeared to be protective factors. Anticoagulation treatment (any kind of anticoagulant treatment), whether at prophylactic or therapeutic doses, also seemed to be protective (HR 0.38 95% CI 0.19–0.73, *p* = 0.004 and HR 0.33 95% CI 0.16–0.67, *p* = 0.002).

Mortality and 30-day hospital readmission

The total number of readmissions 30 days after discharge was 28 (15.0%): 24 patients (8.0%) had one hospital admission and four patients (1.3%) two hospital admissions during that month. The most frequent causes of readmission were pneumonia *n* = 5 (1.7%) followed by falls, acute urinary tract infection, and acute heart failure *n* = 4 (1.3%). The overall causes of hospital readmission are defined in Table 4. The global mortality rate 30 days after hospital discharge was 6.1% (11 patients).

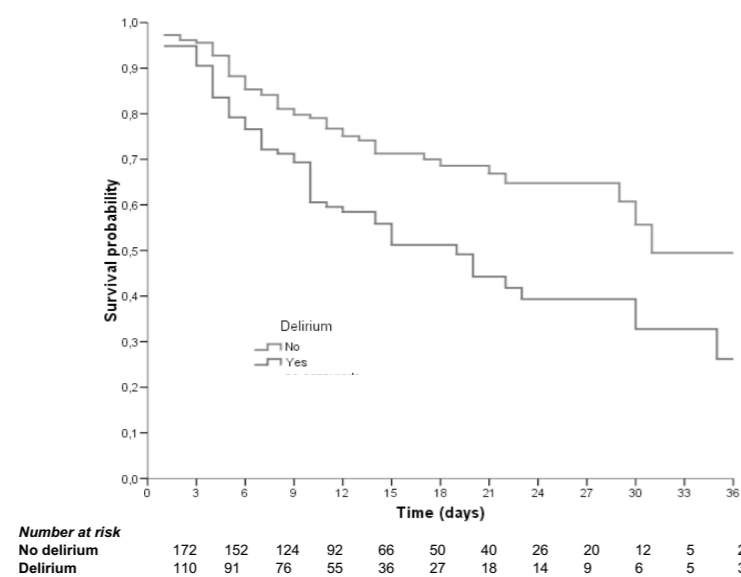
8.5 ANEXO V / PUBLICACIONES

Table 3 Univariable and multivariable Cox regression analysis of mortality

	Univariate		Multivariate	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Dementia (GDS ≥ 4)	1.567 (0.859/2.857)	0.143	3.012 (1.373/6.705)	0.017
Delirium (prevalent)	2.372 (1.628/3.454)	<0.001	–	0.777
Delirium (incident)	1.857 (1.276/2.702)	0.001	1.728 (1.104/2.705)	0.017
CURB-65: 0–1 (low risk)	1	–	1	–
CURB-65: 2 (moderate risk)	3.350 (1.557/7.208)	0.002	3.802 (1.639/8.816)	0.002
CURB-65: 3–5 (high risk)	7.764 (3.723/16.191)	<0.001	7.991 (3.555/17.965)	< 0.001
ACEI	0.578 (0.368/0.910)	0.018	0.428 (0.253/0.725)	0.002
Hydroxychloroquine	0.415 (0.263/0.654)	<0.001	0.372 (0.220/0.627)	< 0.001
No anticoagulant treatment	1	–	1	–
Prophylactic dose	0.347 (0.202/0.598)	<0.001	0.380 (0.196/0.736)	0.004
Therapeutic dose	0.395 (0.217/0.720)	0.002	0.331 (0.163/0.671)	0.002

Bold value indicates statistical significance

Fig. 1 Kaplan–Meier survival curves Delirium (Long-Rank: $p=0.001$)



Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to assess the importance of geriatric syndromes, such as dementia and incident delirium, as risk factors for mortality in a cohort of Spanish oldest-old inpatients with high co-morbidity burden and functional decline. Moreover, it provides information on the process of care for older patients with COVID-19 in a secondary-care hospital where most of the patients were considered to be non-ICU candidates.

We found, in line with previous studies, that the mortality rate in our population was high (37%). Blomaard et al. [20]

in a cohort study in the Netherlands with more than 1300 patients included and a mean age of 78 years found a mortality rate of 38%. De Smet et al. [21] described a lower mortality rate (23%) in a Belgian cohort of 81 patients with similar characteristics regarding age, dementia, and polypharmacy as in our study, with a mean CFS score of 7, although the majority of the patients in this study population were considered potential candidates for ICU treatment. It is not known whether the rates of co-infection, CURB-65, or co-morbidities such as diabetes mellitus were similar to the ones in our study.

In a multi-variant analysis, factors associated with mortality were delirium, dementia, and CURB-65. Our

Fig. 2 Kaplan–Meier survival curves CURB-65 (Long-Rank: $p<0.001$)

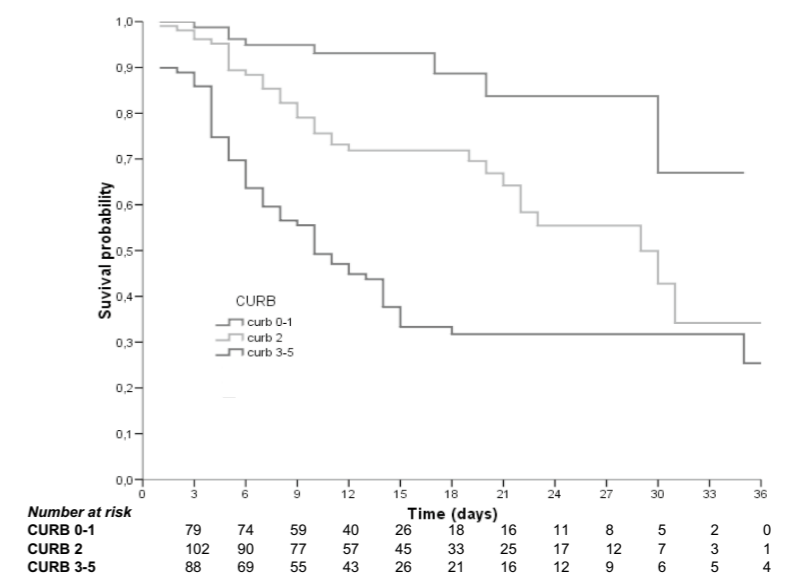


Table 4 Causes of readmission (30 days after hospital discharge)

Cause	N	%
Pneumonia	5	1.7
Fall	4	1.3
Acute urinary tract infection	4	1.3
Acute heart failure	4	1.3
Fall with fracture	3	1.0
Vomiting and diarrhea	2	0.7
Syncope	1	0.3
Pressure ulcer and osteomyelitis	1	0.3
Rectorrhagia	1	0.3

results demonstrated that patients with dementia had three times higher risk of dying than patients without dementia. These results are in line with those assessed by Bianchetti et al. who stated that dementia is associated with higher mortality OR 1.84 (95% CI 1.09–3.13, $p<0.05$) in older adults admitted to acute hospital wards with COVID-19 in Northern Italy [22]. A recent meta-analysis of nine studies showed that the mortality rate in patients with dementia and COVID-19 was higher than those without dementia OR: 5.17 (95% CI 2.31–11.59) [23]. This may be explained by several reasons. Firstly dementia is often associated with other co-morbidities such as high blood pressure and diabetes mellitus, which worsen the prognosis of patients with COVID-19. In addition, the clinical presentation of older patients with dementia is often atypical, which makes early

diagnosis more difficult [24]. The ApoE4 genotype has also been associated with a probable increase in the development of the cytokine storm whose effects can be more deleterious in patients with dementia who already have a higher baseline inflammatory state [23].

Although those who were more frail (CFS > 5) were more likely to have died, this factor did not come out as a significant predictor for mortality in the multivariate analysis. This differs from other studies [14]. This may be because, at the beginning of the pandemic, the most frail institutionalized patients were treated in their nursing homes where possible rather than being referred to hospitals. Furthermore, given the characteristics of our hospital, such as the limited availability of ICU beds, the robust patients who are candidates for invasive therapies are less likely to be admitted to our center, which could have been a source of bias. Most studies have reported a positive association between frailty and mortality, but not all of them, as has been stated in a recent systematic review [6]. This may be because frailty has been associated with a lower degree of inflammation on admission which could lead to better health outcomes [25]. Most of the studies that assessed the relationship between frailty and mortality were relatively small sample sizes, single center with different patient selection criteria which explains the heterogeneity of the results [6]. Comprehensive geriatric assessment (CGA) is important, as per Table 1, which highlights the significant differences between survivors and non-survivors. However, BI did not come out as significant

8.5 ANEXO V / PUBLICACIONES

European Geriatric Medicine (2021) 12:1169–1180

1177

in the multivariate analysis. Ramos-Rincón et al. found that a severe degree of dependence ($BI \leq 60$) was an independent predictor of death in a cohort of 2772 Spanish patients ≥ 80 diagnosed with COVID-19 included in the SEMI-COVID-19 Registry [26]. Our sample had more than twice as many patients with severe dependence ($BI < 60$), which may explain this different result. There was not a significant difference in CCI of those who died or survived in the current study or in the study of Ramos-Rincón et al. probably due to the high prevalence of co-morbidity in both series or the fact that the CCI is not sufficiently discriminatory in these population.

Other major geriatric syndromes affecting our population were the prevalent and incident delirium (39% and 28%, respectively). This can be explained by the fact that as described, the study population was frail, with a high rate of pre-morbid dementia, cardiovascular and cerebrovascular disease. In addition, there was a reasonably high rate of use of drugs such as benzodiazepines (32%), known to exacerbate delirium, to add to the risks of delirium conferred by factors such as the presence of infection, hypoxia, and isolation in a strange environment.

The presence of delirium was associated with a survival rate of only 10% after 30 days in the COVIDAge Study [27]. Rebora et al. [28] in an Italian cohort of 516 patients established that delirium during admission was significantly associated with in-hospital mortality (HR)=1.88, 95% CI 1.25–2.83). We assessed both, delirium present during the emergency room admission and the delirium developed during hospitalization (prevalent and incident). In a multivariate analysis, only incident delirium was a powerful predictor of in-hospital mortality. The occurrence of delirium in COVID-19 patients has been significantly associated with threefold higher mortality, compared to those without delirium in a recent meta-analysis [29]. This is due to multiple factors, the presence of delirium has been associated with greater severity of COVID-19 infection, and delirium can aggravate pre-existing co-morbidities [29]. Prevention, early diagnosis, and management (including non-pharmacological approaches) of delirium should be a standard of care in older patients diagnosed with COVID-19.

On hospital admission, scores of between three and five on the CURB-65 scale were associated with a substantial increase in mortality in this study. Although those who died in the current study had significantly higher qSOFA scores, this did not come out as significant in the multivariate analysis. In a much larger study of 10,238 Spanish patients (mean age of 66.6 years, 57% with an age-adjusted Charlson Comorbidity Index ≥ 3), CURB-65 ≥ 3 was also found to be better than qSOFA in predicting mortality (AUROC=0.825) [30]. We can conclude that the CURB-65 scale could be used to assess the prognosis of older inpatients with pneumonia due to COVID-19.

Bacterial co-infection was present in 22.6% of the global sample both during hospital admission and hospital stay. Lansbury et al. [31] in a recent meta-analysis stated that overall, 7% of hospitalized COVID-19 patients had a bacterial co-infection (95% CI 3–12%, $n=2183$, $I^2=92.2\%$). However, the heterogeneity of the studies included was high and the information of the methods used to assess co-infection is scarce. Nevertheless, we know that high levels of procalcitonin and C-reactive protein may appear in patients with COVID-19 without a bacterial co-infection, which might have resulted in an overestimation of our results.

Also interesting is that there was no significant difference in the mortality of those with or without COPD. Perhaps, the use of steroids during admission could have contributed to a beneficial survival in a presumed high-risk group.

Nearly 30% of our patients were receiving ACE inhibitors/ARBs for an underlying condition at admission, and these were not routinely discontinued. This was less than those reported in other studies published in older Spanish adults, where nearly 50% of patients were using these treatments. Whereas that study just included people with heart failure, the current study included all patients over the age of 75, including those with any type of cardiovascular disease [32]. The use of ACE inhibitors/ARBs was associated significantly with less risk of dying in our study. These treatments were stopped during admission on an individual basis by the attending physician, e.g., due to acute kidney injury or arterial hypotension. It is known that the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) serves as a gateway for the virus to enter the cell [33]. In the early stages of the pandemic, it was hypothesized that the use of ACE inhibitors and ARBs could increase ACE2 expression which would facilitate infection with COVID-19 [34]. Nowadays, the role of ACE inhibitors in the development of the disease is not fully established [33]. Lee et al. in a recent meta-analysis of 11 studies with more than 12,600 patients concluded that they are not associated with an increase in mortality [35], so their discontinuation is not indicated on admission if there are no other clinical reasons to support this [36].

In our study, hydroxychloroquine treatment seemed protective from mortality. The main actions of hydroxychloroquine are due to a decrease of the pH in endosomes, which makes it difficult for the virus to enter the cells, as well as a reduction in the production of the pro-inflammatory cytokines (IL6) [37]; so, in vitro studies have suggested that it could inhibit SARS-CoV-2 infection [38]. Based on these findings, at this stage of the pandemic, hydroxychloroquine was administered alone or in combination with azithromycin to all patients during the first five days of admission to our hospital, regardless of age or functional status unless the clinical severity prevented from taking oral medication or there was some contraindication such as QT prolongation. Although other small studies in older patients

1178

European Geriatric Medicine (2021) 12:1169–1180

also suggested the effectiveness of these treatments in the early stages of disease, [39] this has not been supported by large randomized controlled trials [40] which concluded that hydroxychloroquine is ineffective at reducing mortality due to COVID-19, and also highlighted its potential adverse effects such as QT prolongation and elevation of liver enzyme levels. Moreover, its interactions with drugs widely used by older patients (digoxin, insulin, metformin, sertraline, antipsychotics, etc.) have to lead to the conclusion that hydroxychloroquine is not considered beneficial to treat COVID-19, and therefore currently it is not recommended [41].

The present study was done with treatments which differ from current guidelines, and as discussed, suggests some benefit from treatments that are not in current COVID-19 treatment guidelines. This was an observational study and, thus, cannot control for confounders. For example, 37% of patients also received glucocorticoids, which the RECOVERY trial [42] subsequently demonstrated can increase survival. Therefore, we do not consider that our results should modify the current recommendations.

Interestingly, we did not actually find that the use of glucocorticoids in our study increased survival. This could be explained by the fact that the use of steroids was not yet generalized by this point in the pandemic, as steroids had previously been found to increase mortality in a cohort of MERS-CoV patients [43] and, thus, were only prescribed for severe disease. Subsequent studies [42] suggest that earlier use of steroids could have reduced in-hospital mortality in our population. It is theoretically possible that steroids did confer a survival advantage on those with COPD in the current study, helping to explain the similar rates of COPD in those who survived or who died.

In this study, patients received prophylactic dose anticoagulation (40 mg of enoxaparin or equivalent) until discharge unless contraindicated, e.g., an active bleeding, severe thrombocytopenia, or end-of-life care. The therapeutic doses (1 mg/kg/12 h or equivalent) were maintained in patients who required it for underlying conditions. Those patients with suspected or confirmed thromboembolic disease were assessed and treated according to the guidelines [44]. It was demonstrated that anticoagulant treatment during admission both in prophylactic (HR 0.38 95% CI 0.19–0.73, $p=0.004$) and therapeutic doses (HR 0.33 95% CI 0.16–0.67, $p=0.002$) had a positive effect on mortality. This is in line with another study [45] which demonstrated that early prophylactic anticoagulation was associated with a decreased risk of 30-day mortality (HR 0.73, 95% CI 0.66–0.81) in a cohort of 4297 patients admitted to hospital in the United States with a median age of 68 years (interquartile range 58–75 years). The percentage of bleeding in our population was 9% and there were no cases of severe bleeding. Currently, the guidelines recommend the use of prophylactic dose anticoagulation in older inpatients with

COVID-19, the risks versus the benefits of the use of higher doses to prevent VTE are under review, and further research is needed [41].

Lopinavir and ritonavir were used to inhibit SARS-CoV-2 proteases and prevent viral replication but were soon abandoned due to gastrointestinal side effects, so they were only prescribed in 7% of our population. Currently, its use is not recommended to treat COVID-19 [41].

Our study may have some limitations. This was an ambispective single-center observational study, and although only one hospital was involved, the population came from different areas of Madrid. Most of the Spanish oldest-old adults who participated were considered to be non-ICU candidates due to age, co-morbidities, and functional status. Therefore, the results may be different in more robust populations. The population included was entirely of Caucasian origin, thus, the results cannot be extrapolated to other populations. The hospitalized patients included were probably individuals with more severe symptoms than those treated at home. The age of the included patients was very high, with a narrow standard deviation, which led to the assumption that age was not a strong discriminator for prognosis in this population. Clinical management of COVID-19 in nursing homes was not determined in this study, although 67% of the patients included in this study were institutionalized individuals. Another limitation is that due to the rapidly accruing international evidence in the management of COVID-19, routine management of patients within our study changed during the study period. For example, as time went on, guidelines/protocols changed to recommend early use of steroids, a stronger recommendation for thromboprophylaxis, as well as the cessation of the use of hydroxychloroquine. These changes may, therefore, affect the interpretation of the results. The CFS was used to assess frailty, however, it is not known whether the results could have been different with other frailty assessment methods (e.g., Fried). Moreover, these are data from a real-life cohort of a geriatric ward, where the treatment was based on hospital protocols according to the guidelines of the Community of Madrid. Importantly, the scales used to evaluate functional and mental status, co-morbidity burden, and frailty were validated in older populations and used in previous COVID-19 studies, so the results could be compared. Moreover, only short-term follow-up data were provided. Finally, the treatment of older inpatients should consider not only prognostic factors but also goals of care including patient's values and preferences according to a comprehensive geriatric assessment.

Conclusion

Dementia, incident delirium, and the CURB-65 score were independent risk factors and the strongest mortality predictors in a Spanish cohort of oldest-old patients admitted to an

8.5 ANEXO V / PUBLICACIONES

acute geriatric unit with COVID-19. Anticoagulation, ACE inhibitors, and hydroxychloroquine all seemed to be protective factors, but this should be interpreted with some caution given changing guidelines and patient selection during the study. Recognition of geriatric syndromes may be useful in helping clinicians establish the prognosis of oldest-old patients admitted to hospital with COVID-19.

Funding The OCTA-COVID authors have not declared a specific grant for this research.

Declarations

Conflict of interest The authors have declared no conflict of interest for this article and no financial conflicts.

Ethical approval The protocol was approved by the ethics committee of Hospital Universitario La Paz, under the ID: I-4131.

Informed consent The patients or their families gave consent to participate in the study.

References

- Dong E, Du H, Gardner L (2020) An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Inf Dis* 20(5):533–534. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1)
- European monitoring of excess mortality for public health action. <http://www.euromomo.eu/>. Accessed 13 Feb 2021
- Rodríguez-Nava G, Yanez-Bello MA, Trelles-García DP, Chung CW, Chaudry S, Khan AS et al (2020) Clinical characteristics and risk factors for death of hospitalized patients with COVID-19 in a community hospital: a retrospective cohort study. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* 5(1):1–10. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2020.10.007>
- Martín-Sánchez FJ, Del Toro E, Cardassay E, Valls Carbó A, Cuesta F, Vígara M et al (2020) Clinical presentation and outcome across age categories among patients with COVID-19 admitted to a Spanish Emergency Department. *Eur Geriatr Med* 11(5):829–841. <https://doi.org/10.1007/s41999-020-00359-2>
- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q et al (2020) Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 94:91–95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
- Cosco TD, Best J, Davis D, Bryden D, Arkill S, van Oppen J et al (2021) What is the relationship between validated frailty scores and mortality for adults with COVID-19 in acute hospital care? A systematic review. *Age Ageing*. <https://doi.org/10.1093/ageing/afab008>
- Bavishi C, Whelton PK, Mancía G, Corrao G, Messerli FH (2021) Renin-angiotensin-system inhibitors and all-cause mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens* 39(4):784–794. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002784> (PMID: 33560054)
- Ministerio de Sanidad-Instituto de Salud Carlos III (2020) Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID-19. Versión 18 Dic. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Estrategia_vigilancia_y_control_e_indicadores.pdf. Accessed 13 Feb 2021
- Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP (2007) The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 370(9596):1453–1457. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61602-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61602-X)
- Shah S, Vanclay F, Cooper B (1989) Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation. *J Clin Epidemiol* 42:703–709
- Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T (1982) The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 139(9):1136–1139. <https://doi.org/10.1176/ajp.139.9.1136>
- Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI (1990) Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 113(12):941–948. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-113-12-941>
- Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I et al (2005) A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 173(5):489–495. <https://doi.org/10.1503/cmaj.050051>
- Hewitt J, Carter B, Vilches-Moraga A, Quinn TJ, Braude P, Verduri A et al (2020) The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): a multicentre, European, observational cohort study. *Lancet Public Health* 5(8):e444–e451. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30146-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30146-8)
- Charlson ME, Pompei P, Ales K, MacKenzie CR (1987) A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40(5):373–383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
- Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI et al (2003) Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 58(5):377–382. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.5.377>
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315(8):801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R et al (2012) The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 38(10):1573–1582. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2682-1>
- National Institute for Health and Care Excellence (2020) COVID-19 rapid guideline: acute kidney injury in hospital (NICE Guideline 175). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng175>. Accessed 13 Feb 2021
- Blomaard LC, van der Linden CMJ, van der Bol JM, Jansen SWM, Polinder-Bos HA, Willems HC et al (2021) Frailty is associated with in-hospital mortality in older hospitalised COVID-19 patients in the Netherlands: the COVID-OLD study. *Age Ageing* 50(3):631–640. <https://doi.org/10.1093/ageing/afab018>
- De Smet R, Mellaerts B, Vandewinckele H, Lybeert P, Frans E, Ombelet S et al (2020) Frailty and mortality in hospitalized older adults with COVID-19: retrospective observational study. *J Am Med Dir Assoc* 21(7):928–932. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.06.008>
- Bianchetti A, Rozzini R, Guerini F, Boffelli S, Ranieri P, Minelli G et al (2020) Clinical presentation of COVID-19 in dementia patients. *J Nutr Health Aging* 24(6):560–562. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1389-1>
- Liu N, Sun J, Wang X, Zhao M, Huang Q, Li H (2020) The impact of dementia on the clinical outcome of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 78(4):1775–1782. <https://doi.org/10.3233/JAD-201016>

- Lozano-Montoya I, Quezada-Feijoo M, Jaramillo-Hidalgo J, Gómez-Pavón FJ (2020) Atypical symptoms of COVID-19 in hospitalised oldest old adults. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 56:120–121. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2020.11.001>
- Knopp P, Miles A, Webb TE, McLoughlin BC, Mannan I, Raja N et al (2020) Presenting features of COVID-19 in older people: relationships with frailty, inflammation and mortality. *Eur Geriatr Med* 11(6):1089–1094. <https://doi.org/10.1007/s41999-020-00373-4>
- Ramos-Rincon J-M, Buonaiuti V, Ricci M, Martín-Carmona J, Paredes-Ruiz D, Calderón-Moreno M et al (2021) Clinical characteristics and risk factors for mortality in very old patients hospitalized with COVID-19 in Spain. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 76(3):e28–e37. <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa243>
- Mendes A, Serratrice C, Herrmann FR, Genton L, Périvier S, Scheffler M et al (2020) Predictors of in-hospital mortality in older patients with COVID-19: The COVIDAge Study. *J Am Med Dir Assoc* 21(11):1546–1554.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.09.014>
- Rebora P, Rozzini R, Bianchetti A, Blangiardo P, Marchegiani A, Piazzoli A et al (2020) Delirium in patients with SARS-CoV-2 infection: a multicenter study. *J Am Geriatr Soc* 69(2):293–299. <https://doi.org/10.1111/jgs.16969>
- Shao S-C, Lai C-C, Chen Y-HY-C, Chen Y-HY-C, Hung M-J, Liao S-C (2021) Prevalence, incidence and mortality of delirium in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. <https://doi.org/10.1093/ageing/afab103>
- Artero A, Madrazo M, Fernández-Garcés M, Muiño Míguez A, González García A, Crestelo Vieitez A et al (2021) Severity Scores in COVID-19 pneumonia: a multicenter, retrospective, Cohort Study. *J Gen Intern Med* 36(5):1338–1345. <https://doi.org/10.1007/s11606-021-06626-7>
- Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS (2020) Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* 81(2):266–275. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>
- Becerra-Muñoz VM, Núñez-Gil JJ, Eid CM, Aguado MG, Romero R, Huang J et al (2020) Clinical profile and predictors of in-hospital mortality among older patients admitted for COVID-19. *Age Ageing* 50(2):326–334. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa258>
- Adu-Amankwaah J, Mprah R, Adekunle AO, Noah MLN, Adzika GK, Machuki JO et al (2021) The cardiovascular aspect of COVID-19. *Ann Med* 53(1):227–236. <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1861644>
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M (2020) Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 8(4):e21. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
- Lee HW, Yoon CH, Jang EJ, Lee CH (2021) Renin-angiotensin system blocker and outcomes of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. <https://doi.org/10.1136/thorax.xjnl-2020-215322>
- Bozkurt B, Kovacs R, Harrington B (2020) Joint HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. *J Card Fail* 26(5):370. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.04.013>
- Kumar R, Sharma A, Srivastava JK, Siddiqui MH, Uddin MS, Aleya L (2021) Hydroxychloroquine in COVID-19: therapeutic promises, current status, and environmental implications. *Environ Sci Pollut Res Int*. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-12200-1>
- Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H et al (2020) Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 6:16. <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>
- Heras E, Garibaldi P, Boix M, Valero O, Castillo J, Curbelo Y et al (2020) COVID-19 mortality risk factors in older people in a long-term care center. *Eur Geriatr Med* 12(3):601–607. <https://doi.org/10.1007/s41999-020-00432-w>
- Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A et al (2020) Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate COVID-19. *N Engl J Med* 383(21):2041–2052. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019014>
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed Jun 2021
- RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL et al (2021) Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med* 384(8):693–704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
- Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Assiri AY, Alzahrani NA, Alanazi AA, Memish ZA (2019) Clinical predictors of mortality of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection: a cohort study. *Travel Med Infect Dis* 29:48–50. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2019.03.004>
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E et al (2020) COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 75(23):2950–2973. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
- Rentsch CT, Beckman JA, Tomlinson L, Gellad WF, Alcorn C, Kidwai-Khan F et al (2021) Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ* 372:n311. <https://doi.org/10.1136/bmj.n311>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

8.5 ANEXO V / PUBLICACIONES




Article

Predictive Factors of Pulmonary Embolism in Older Patients with SARS-CoV-2: The OCTA-COVID-19 Study

Maribel Quezada-Feijoo ^{1,2,*}, Mónica Ramos ^{1,2,†}, Isabel Lozano-Montoya ^{2,3}, Rocío Toro ^{4,5}, Javier Jaramillo-Hidalgo ^{2,3}, Eva Fernández de la Puente ³, Blanca Garmendia ^{2,3}, Pamela Carrillo ^{2,3}, Giovanna Cristofori ³, Saleta Goñi Rosón ³, Rocío Ayala ^{1,2}, Mónica Sarro ⁶ and Francisco J. Gómez-Pavón ^{2,3}

¹ Cardiology Department, Hospital Central de la Cruz Roja, C/Reina Victoria, 24, 28003 Madrid, Spain; monica.ramos81@gmail.com (M.R.); rayalamunoz@gmail.com (R.A.)
² School of Medicine, Alfonso X El Sabio University, Avda. de la Universidad, 1, Villanueva de la Callada, 28691 Madrid, Spain; isalozanomonoya@hotmail.com (I.L.-M.); jjaramillohidalgo@hotmail.es (J.J.-H.); blancagarmendia@gmail.com (B.G.); cpamela312@hotmail.com (P.C.); javiergomezpav@gmail.com (F.J.G.-P.)
³ Geriatric Department, Hospital Central de la Cruz Roja, C/Reina Victoria, 24, 28003 Madrid, Spain; evafdelapuerta@hotmail.com (E.F.d.l.P.); giovanna.cristofori@gmail.com (G.C.); saleta.goni@gmail.com (S.G.R.)
⁴ Biomedical Research and Innovation Institute of Cadiz (INiBICA), Research Unit, Puerta del Mar University Hospital, Av/ Ana de Viya 21, 11009 Cadiz, Spain; rociotorogreen@gmail.com
⁵ Medicine Department, School of Medicine, Cádiz University, Edificio Andrés Segovia 3^o Floor, C/Dr Marañón S/N, 21001 Cadiz, Spain
⁶ Radiology Department, Hospital Central de La Cruz Roja, C/Reina Victoria, 24, 28003 Madrid, Spain; monicasarrorx@telefonica.net
* Correspondence: maribelquezada2000@gmail.com
† These authors contributed equally to this work.

Abstract: Background: The risk of pulmonary embolism (PE) has not been studied in older patients affected by COVID-19. We aimed to assess PE incidence and risk factors in a population of older patients infected with SARS-CoV-2. Methods: An ambispective, observational cohort study. A total of 305 patients \geq 75 years old had the SARS-CoV-2 infection from March to May 2020. The incidence rate of PE was estimated as the proportion of new cases within the whole sample. Youden's index was used to assess the cutoff point of D-dimer. To select factors associated with the risk of PE, time-to-event analyses were performed using cause-specific hazard models. Results: In total, 305 patients with a median age of 87 years (62.3% female) were studied; 67.9% were referred from nursing homes and 90.4% received any type of anticoagulation. A total of 64.9% showed frailty and 44% presented with dementia. The PE incidence was 5.6%. The cutoff value of a D-dimer level over 2.59 mg/L showed a sensitivity of 82.4% and specificity of 73.8% in discriminating a PE diagnosis. In the multivariate analysis, the factors associated with PE were previous oncological events and D-dimer levels. Conclusions: The PE incidence was 5.6%, and major risk factors for PE were oncological antecedents and increased plasma D-dimer levels.

Keywords: pulmonary embolism; older; COVID-19

1. Introduction

Acute respiratory distress syndrome is related to high mortality among coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients [1]. Recent observational studies have shown an increase in embolic events, including pulmonary embolism (PE). The incidence has been estimated to be 16 to 31% higher in critically ill patients than in those in a ward setting [2–4]. Elderly patients showed an increased prevalence of PE in the pre-COVID-19 era, which is partly due to comorbidities associated with PE that increase exponentially with age and are seven- to ten-fold more prevalent in patients of advanced aged than in younger patients [5,6]. Thus, PE exhibits a different incidence based on age and race. The population

Citation: Quezada-Feijoo, M.; Ramos, M.; Lozano-Montoya, I.; Toro, R.; Jaramillo-Hidalgo, J.; Fernández de la Puente, E.; Garmendia, B.; Carrillo, P.; Cristofori, G.; Goñi Rosón, S.; et al. Predictive Factors of Pulmonary Embolism in Older Patients with SARS-CoV-2: The OCTA-COVID-19 Study. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 2998. <https://doi.org/10.3390/jcm10132998>

Academic Editor: Arschang Valipour

Received: 3 May 2021
Accepted: 3 July 2021
Published: 5 July 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

 Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

J. Clin. Med. **2021**, *10*, 2998. <https://doi.org/10.3390/jcm10132998> <https://www.mdpi.com/journal/jcm>

in the fifth decade accounts for 200 per 100,000 people, and that over 80 years old increases to 1134 per 100,000 [7–9]. The clinical features and outcomes of several cohorts have been published; however, age plays a significant role in the outcomes of these patients, and the data do not translate to older populations [10,11].

SARS-CoV-2 infection is related to coagulation impairment, with increased plasma levels of procoagulants, such as fibrinogen and D-dimer, and an increased mortality rate [12,13]. D-dimer is an accessible and reliable test for PE diagnosis, and its specificity decreases as age increases. In the elderly population, increased plasma concentrations have been proposed to rule out PE, thereby needing fewer diagnostic procedures [14]. D-dimer concentrations over 1.0 mg/L have been identified to have an unfavorable prognosis [15,16]. A D-dimer cutoff of 5.0 μ g/mL was determined to be an independent predictor of PE in hospitalized COVID-19 patients [17].

PE risk in an elderly population severely affected by COVID-19 is not simply determined by the release of proinflammatory factors, such as IL-1 and IL-6, chemokines and the thrombotic response [18]. Several factors, such as male sex, oncological entities, hypoxemia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), pulmonary hypertension and heart failure (HF), also influence the severity of this entity. HF is a major risk factor for embolic events. Reduced mobility, venous stasis, blood viscosity and the proinflammatory state of HF facilitate PE [19,20].

Our objective was to demonstrate the incidence and risk factors of PE in an elderly cohort infected with SARS-CoV-2.

2. Material and Methods

2.1. Study Population

This ambispective, longitudinal, observational, cohort study was performed from March to May 2020. This study is part of the OCTA-COVID-19 study. Patients aged \geq 75 years who were admitted to the Geriatric Medicine Department with a COVID-19 diagnosis were recruited. Patients were included if they tested positive for SARS-CoV-2 by reverse transcription polymerase chain reaction from a combined oropharyngeal swab with a clinical diagnosis of COVID-19. All clinical, laboratory and radiological data were collected from the medical report.

2.2. Ethics Approvals

The protocol was approved by the ethics committee under ID: I-4131. This study complied with the Declaration of Helsinki. All participants provided written informed consent. Collected data were appropriately made anonymous, and each patient was identified by a unique alphanumeric identification code.

2.3. Data Collection

The biodemographic data and clinical characteristics were collected at admission. The clinical variables included the presence of high blood pressure, diabetes mellitus type 2, atrial fibrillation (AF) and a history of congestive HF, PE, renal failure, COPD and cancer. The Clinical Frailty Scale (CFS) [21] was used to assess frailty in the two weeks before hospitalization. The degree of dependence was calculated using the Barthel Scale, [22] and the presence of dementia was assessed by the Global Deterioration Scale (GDS) [23].

2.4. Laboratory Procedures

SARS-CoV-2 detection was performed using real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) on nasal swabs. Routine blood examinations included complete blood count, coagulation profile with D-dimer, serum biochemical tests (renal and liver function, creatine kinase, lactate dehydrogenase and electrolytes), serum ferritin and C-reactive protein (CRP). Chest radiographs were performed to assess the effects on the lungs.

8.5 ANEXO V / PUBLICACIONES

2.5. Definitions

Patients were classified according to the clinical pretest probability as low, moderate and high risk according to the Wells scale, and the D-dimer levels were adjusted to the age of the patient, considering that the D-dimer level was elevated above 1 µg/mL. A positive CT scan confirmed the presence of PE, defined by the absence or presence of filling defects in one or more pulmonary arteries up to subsegmental arteries. Patients with a lower renal filtration <30 mL/min/1.73 m² were excluded from the CT scan. In those with filtration between 30–45 mL/min, a hydration protocol was carried out prior to the test.

Sepsis and septic shock were defined according to the 2016 Third International Consensus Definition for Sepsis and Septic Shock [24]. The pneumonia severity of the mortality scale CURB-65 was used, as recommended by the British Thoracic Society [25].

2.6. Outcomes

Our primary outcome was confirmed presence of PE. Secondary outcomes were determining risk factors for PE in an older cohort infected with SARS-CoV-2.

2.7. Statistical Analysis

Continuous variables are summarized as the medians and interquartile ranges (IQR), and categorical data are summarized as the frequencies and percentages. For univariate comparisons, the Mann–Whitney *U* test was used because of the nonnormal distribution of the continuous data. Categorical data were compared using the chi-square test or Fisher's test, according to the expected counts.

The incidence rate of PE was estimated as the proportion of new cases within the whole sample, followed by 95% Wilson score confidence intervals.

The performance of the D-dimer level as a diagnostic predictor of PE was assessed. The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve and a cutoff value were calculated using Youden's index. Sensitivity, specificity, and predictive values and their 95% confidence limits were calculated.

To select factors associated with the risk of PE, time-to-event analyses were performed using cause-specific hazard models to account for the occurrence of death as a competing risk. Univariate analyses were carried out with selected variables according to the investigators' criteria. Finally, statistically significant variables in the univariate analyses were included in a multivariate model.

All analyses were performed with SAS[®] 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). A *p*-value ≤ 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

3.1. Participant Characteristics

In total, 305 patients (62.3% female) were included in this study (Table 1). The median age was 87 years old (IQR 82–91). A significant difference in age was observed between cohorts with and without PE involvement (*p* = 0.046). Detailed data regarding signs and symptoms, blood and radiological results and treatment are included.

Regarding the geriatric characteristics of this cohort, 207 (67.9%) patients were referred from a nursing home. A total of 205 (67.9%) subjects showed any kind of frailty or dementia (44.4%). Dementia was classified into Alzheimer's in 69 patients (23.2%), vascular dementia in 23 (7.7%) and other types in 66 (22.1%). Of the patients with Alzheimer's dementia, 17.4% had GDS4, 17.4% had GDS5, 44.9% had GDS6 and 15.9% had GDS7.

Regarding anticholinesterase treatment of all patients with Alzheimer's dementia, 47.7% received some type of treatment. Forty-nine patients (16.1%) took some type of antipsychotic, of which 36 patients (11.8%) received quetiapine and 13 (4.3%) received risperidone.

Table 1. Characteristics of the population of the study.

	Global Population	PE (n = 17)	Non-PE (n = 288)	<i>p</i>
Age (years), median	87 (82–91)	83 (80–86)	87 (82–91)	0.046
Sex (male)	115 (37.7)	9 (52.9)	106 (36.8)	0.182
Place of origin				0.805
Home	98 (32.1)	5 (29.4)	93 (32.3)	
Nursing home	207 (67.9)	12 (70.6)	195 (67.7)	
Days since COVID-19 symptom onset	5 (2–7)	5 (2–10)	5 (3–7)	0.892
Comorbidities				
Arterial hypertension	204 (66.9)	9 (52.9)	195 (67.7)	0.209
Diabetes mellitus	86 (28.2)	5 (29.4)	81 (28.1)	1.000
Atrial fibrillation	85 (27.9)	4 (23.5)	81 (28.1)	0.788
COPD	48 (15.7)	3 (17.6)	45 (15.6)	0.737
Chronic renal dysfunction	53 (17.4)	0 (0)	53 (18.4)	0.051
Oncological history	41 (13.4)	6 (35.3)	35 (12.2)	0.016
Prior PE	18 (5.9)	1 (5.9)	17 (5.9)	1.000
Heart failure	74 (24.3)	2 (11.8)	72 (25.0)	0.380
Geriatrics assessment				
Charlson Comorbidity Index	2 (1–4)	3 (1–5)	2 (1–4)	0.272
Barthel Index categories	65 (29–90)	75 (60–100)	64.5 (26–90)	0.061
CFS	205 (67.9)	6 (35.3)	199 (69.8)	0.003
Global deterioration scale	134 (44.4)	6 (35.3)	128 (44.9)	0.438
Chronic treatment				
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	150 (49.2)	9 (52.9)	141 (49.0)	0.750
Angiotensin receptor blockers	53 (17.4)	3 (17.6)	50 (17.4)	1.000
Oral antidiabetics	55 (18.0)	4 (23.5)	51 (17.7)	0.521
Oral anticoagulation	84 (27.5)	3 (17.6)	81 (28.1)	0.417
Beta-blockers	57 (18.7)	4 (23.5)	53 (18.4)	0.534
Digoxin	12 (3.9)	0 (0)	12 (4.2)	1.000
Antidepressants	111 (36.4)	6 (35.3)	105 (36.5)	0.923
Quetiapine	36 (11.8)	3 (17.6)	33 (11.5)	0.435
Symptoms at hospitalization				
Cough	136 (44.7)	5 (29.4)	131 (45.6)	0.191
Fever	156 (51.1)	8 (47.1)	148 (51.4)	0.729
Dyspnea	179 (58.7)	12 (70.6)	167 (58.0)	0.305
Falls	33 (10.8)	4 (23.5)	29 (10.1)	0.098
Delirium	112 (36.7)	5 (29.4)	107 (37.2)	0.520
Clinical signs				
Fever	36.9 (36.3–37.8)	37.05 (36.6–38.15)	36.9 (36.3–37.8)	0.400
Blood oxygen saturation (%)	92 (88–95)	92 (88–94)	93 (88–95)	0.285
Blood pressure (mmHg)	129 (110–147)	124 (110–138)	129 (110–148)	0.334
Respiratory rate (breaths/min)	20 (18–28)	21 (18–28)	20 (18–28)	0.793
Heart rate (beats/min)	84 (72–97)	95 (85–106)	83 (72–96)	0.007
CURB-65	2 (1–3)	2 (1–3)	2 (1–3)	0.518
SOFA	1 (0–1)	0 (0–1)	1 (0–1)	0.111
Blood test				
Platelets, median (10 ³ /µL)	230 (167–324)	229 (208–248)	230 (164–329)	0.710
Leukocytes	7620 (5570–9970)	7200 (5920–8880)	7640 (5565–10,180)	0.483
Lymphocytes (10 ³ /µL)	0.89 (0.6–1.25)	0.82 (0.47–1.1)	0.9 (0.61–1.27)	0.421
CRP mg/L	65 (26.9–151)	49 (21–158)	66.4 (27–149)	0.783
Creatinine (mg/dL)	0.97 (0.7–1.4)	1 (0.63–1.3)	0.97 (0.7–1.4)	0.739
Ferritin (ng/dL)	267 (156–469.5)	212 (178–586)	278 (156–467)	0.905
Peak D-dimer (mg/L)	1.66 (0.89–3.16)	6.14 (2.94–8.71)	1.58 (0.86–2.93)	<0.001

8.5 ANEXO V / PUBLICACIONES

Table 1. Cont.

	Global Population	PE (n = 17)	Non-PE (n = 288)	p
Radiology				
Pneumonia	250 (82.0)	11 (64.7)	239 (83.0)	0.095
Pneumonia type				
Unilateral	25 (8.2)	0 (0)	25 (8.7)	0.227
Bilateral	60 (19.7)	2 (11.8)	58 (20.1)	
Multilobar	165 (54.1)	9 (52.9)	156 (54.2)	
Medication				
Hydroxychloroquine	264 (86.6)	13 (76.5)	251 (87.2)	0.261
Azithromycin	191 (63.0)	11 (64.7)	180 (62.9)	0.883
Lopinavir	22 (7.2)	2 (11.8)	20 (6.9)	0.351
Steroids	111 (37.1)	7 (41.2)	104 (36.9)	0.722
Hospitalization				
Length of in-hospital stay (days)	11 (6–18)	24 (13–30)	11 (6–17)	<0.001
Discharge	193 (63.3)	14 (82.4)	179 (62.2)	0.093
Death, n (%)	112 (36.7)	3 (17.6)	109 (37.8)	0.093

CFS—Clinical Frailty Scale; COPD—chronic obstructive pulmonary disease; CURB-65—severity score for predicting mortality from community-acquired pneumonia. PE—pulmonary embolism; CRP—C-reactive protein; SOFA—Sequential Organ Failure Assessment. Data are presented as the medians and interquartile ranges or numbers (%).

The mean Charlson Comorbidity Index score was 2 (IQR 1–4), while the mean Barthel Index score was 65, which is compatible with a moderate degree of dependence. Among the geriatric syndromes, only frailty was highlighted; 35.3% of patients included in the PE cohort showed frailty compared to 69.8% in the non-PE cohort ($p = 0.003$).

Only previous oncological antecedents were significantly different between the groups ($p = 0.0016$). The median D-dimer level was higher in the PE group than in the non-PE group. However, the CRP level and ferritin level showed no differences between the groups. The mean hospitalization time in the PE cohort was longer than that in the non-PE group (24 days, (IQR 13–30) vs. 11 days, (IQR 6–17) ($p < 0.001$)).

3.2. Incidence of Pulmonary Embolism

The presence of PE was observed in 17 of 305 patients, with an incidence of 5.6% (95% CI: 3.5% to 8.7%) diagnosed by positive computed tomography pulmonary angiography (CTPA). Fifteen patients (4.9%) had an isolated PE event, two patients (0.7%) were diagnosed with both PE and deep vein thrombosis and three patients (1%) had only deep vein thrombosis.

3.3. Sensitivity and Specificity of D-Dimer Measurement in the Geriatric Population with PE

We sought to identify the plasma D-dimer concentration value that could be considered a good and reliable discrimination marker of PE in our elderly population. The area under the curve (AUC) was lower than 0.799 (0.699–0.899) for a cutoff value of D-dimer concentration equal to or higher than 2.59 mg/L in patients over 70 years old (Figure 1).

We also classified patients according to whether their D-dimer was above the adjusted D-dimer level (that is, age divided by 100 mg/L units). Regarding this adjusted D-dimer, the results were: Sensitivity 100% (81.6–100), Specificity 22.9% (18.4–28.1), PPV 7.1% (4.5–11.1), 100% NPV (94.5–100).

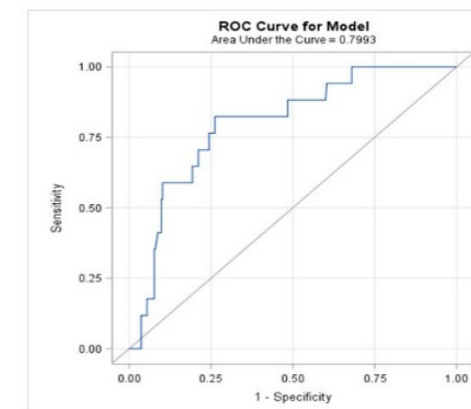


Figure 1. Receiver operating characteristic curve for D-dimer levels as a parameter for predicting pulmonary embolism in the COVID-19 cohort. The AUC for the model was 0.7995% (0.699–0.899). The threshold for the D-dimer level was 2.59 $\mu\text{g}/\text{dL}$, which showed a sensitivity of 82.4% (59.0–93.8%), specificity of 73.8% (68.3–78.7%), positive predictive value of 16.3% (10.0–25.5%) and negative predictive value of 98.5% (95.8–99.5%).

3.4. Risk Factors Related to PE in Patients Affected by COVID-19

The variables associated with PE and mortality in the univariate analysis were age, previous oncological history, frailty, tachycardia and D-dimer level. Using hazard models, previous oncological events were a strong independent predictor of PE (HR 3.17; 95% CI 1.15–8.74) ($p = 0.026$), followed by the D-dimer level (HR 1.02; 95% CI 0.999–1.049) ($p = 0.062$). Nevertheless, frailty showed a protective effect, meaning that fewer patients with frailty showed PE (HR 0.34; 95% CI 0.999–1.049) ($p = 0.054$) (Table 2).

Table 2. Univariate and multivariate analysis of our study population.

	HR (95% CI) Univariate	p	HR (95% CI) Multivariate	p
Age (years)	0.93 (0.87–0.99)	0.025		
Age \geq 85	0.33 (0.12–0.89)	0.029	0.46 (0.15–1.39)	0.167
Diabetes mellitus	0.92 (0.34–2.52)	0.874		
Oncological history	3.44 (1.32–9.01)	0.012	3.17 (1.15–8.74)	0.026
Heart failure	0.37 (0.08–1.66)	0.194		
Prior PE	1.14 (0.16–8.14)	0.898		
Deep venous thrombosis	0.73 (0.11–4.93)	0.745		
Falls	2.29 (0.78–6.72)	0.131		
Dementia	0.66 (0.25–1.76)	0.403		
Acetylcholinesterase Inhibitors	2.94 (0.93–9.28)	0.067		
Antipsychotic drugs	1.11 (0.31–3.96)	0.876		
Frailty	0.23 (0.09–0.60)	0.003	0.34 (0.11–1.02)	0.054
Dependence	0.24 (0.09–0.63)	0.004		
Dyspnea	1.55 (0.55–4.34)	0.408		
Respiratory rate (breaths/min)	1.00 (0.94–1.06)	0.961		
Tachycardia	1.02 (1.01–1.04)	0.001		
CRP mL/L	1.00 (0.994–1.004)	0.724		
Ferritin (ng/mL)	1.00 (0.999–1.001)	0.743		
D-dimer	1.03 (1.004–1.048)	0.020	1.02 (0.999–1.049)	0.062
D-dimer \geq (2.59 mg/L)	10.06 (2.90–34.92)	<0.001		

PE—pulmonary embolism; HF—heart failure; CRP—C-reactive protein; HR—hazard rate, CI—confidence interval.

8.5 ANEXO V / PUBLICACIONES

4. Discussion

Key Findings

PE is a dynamic process that shares common features with HF and COPD and makes the diagnosis complex. Thus, PE is over- and underdiagnosed. In the early stages of the pandemic, dyspnea, dementia, delirium and the excessive increase in D-dimer levels in the elderly population affected by COVID-19 led to confusion in the early diagnosis of PE, evolving therapeutic management from the adaptation stage to the arduous stage. To our knowledge, this is the oldest cohort affected by COVID-19. We studied 305 patients hospitalized in a secondary geriatric hospital with a PE incidence of 17/305 patients, which represents an incidence of 5.6% (95% CI: 3.5% to 8.7%). This incidence is higher than that reported by Lodiagini et al. [3] with 10/362 patients (2.8%) or Benito et al. [26], who described an incidence of 2.6% PE in 1275 inpatients who underwent CTPA. This could be explained by the scarcity of CTPA performed in the latter population, underestimating the true figure of affected patients.

The Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin (MEDENOX) trial, which was performed in the pre-COVID-19 era on a population with acute medical illness with moderate risk of a thromboembolic event [27], set the embolic event reduction and beneficial anticoagulant prophylaxis for acute disease cohorts. Although most of the hospitalized patients with COVID-19 were on anticoagulant therapy, the incidence of PE was high. SARS-CoV-2 infection promotes endothelial dysfunction, prothrombotic events and pulmonary microthrombi, and the inflammatory host response leading to PE has been proven in autopsy studies [28]. Poissy et al. [29] showed that patients with COVID-19 infection had a higher frequency of PE than patients affected with other infections. They also proposed a pulmonary thrombosis mechanism rather than embolism due to the low diagnostic deep vein thromboses found.

The D-dimer level was increased in the PE cohort. This increased D-dimer concentration mirrors SARS-CoV-2 and acute lung injury, decreasing the PaO₂/FiO₂ ratio (PAFI) and driving coagulation activation secondary to the inflammatory response.

This threshold of the D-dimer concentration, 2.59 mg/L, is similar to that reported in other works. Leonard-Lorant et al. [30] established a cutoff point of 2.66 mg/L, allowing the detection of PE in all patients for whom CTPA was performed. On the other hand, Cui et al. [31] used a lower plasma level of D-dimer as a predictor of embolic events. They proposed increasing the threshold to 3 mg/L to detect the high-risk group for pulmonary events; this cutoff value improved the specificity to 94.9% and the negative predictive value to 92.5%. Unlike the aforementioned authors, our study population consisted of older adults, many of whom had frailty, some degree of dependence and other pathologies that may mask symptoms, leading to underprescription of the diagnostic test and possible misdiagnosis of PE. Thus, we propose this cutoff value for the D-dimer concentration in this population to support the detection of embolic events in elderly patients infected with SARS-CoV-2.

Several predictive factors of PE in elderly patients affected by COVID-19 have been described, such as unit care admission, the time of hospitalization and D-dimer levels [32,33]. We confirmed, according to Al-Samkari et al. [34], that a D-dimer level of 1.0 to 2.5 mg/L had an odds ratio (OR) for thrombotic complications of 3.04. In this sense, a plasma D-dimer concentration over 1 µg/mL was associated with a risk of PE. Benito et al. [26] proposed that levels of CRP over 150 mg/dL and D-dimer over 1 mg/L could identify patients at risk for PE, who therefore could be candidates for increased thromboprophylaxis doses. CTPA should be performed when the D-dimer level persistently increases.

The predictive factors for PE found in our study help identify patients who will benefit from an early diagnosis of PE. This cohort is more vulnerable to several comorbidities and a longer in-hospital stay. According to a French multicenter cohort study, our mean in-hospital length of stay increased significantly in the PE group, from 11 to 24 days [35].

The wide clinical spectrum of PE related to oncological events has been established as an important predictor of PE in our population. Before the COVID-19 era, these data

were confirmed, showing a four- to seven-fold increase in thrombotic complications in oncological patients compared with those in the general population [36]. Thus, the presence of oncological history was an independent mortality factor for elderly patients with PE events six months after hospital discharge [37]. Surprisingly, a traditional risk factor for PE as an oncological event has not been assessed in different COVID-19 patients [19,38]. Cancer was present in 18% of RIETE registry [39] patients over 80 years old with venous thrombosis, which was similar to the percentage of younger patients but higher than that observed in other COVID-19 series where the mean age was 65 years old [3,11]. This high oncological prevalence and its relation to thrombotic events could help identify patients at risk.

Al Ghatrif et al. [40] demonstrated that age could influence COVID-19 infection. Older patients have shown a reduced concentration of angiotensin-converting enzyme-2; moreover, oxidative stress and the inflammatory response have an increased intensity and could also be promoted by tumor progression.

Our results confirm that, within the senior population, there are different outcomes in younger patients than in the group over 85 years old. Patients younger than 85 years old with reduced frailty showed an increased risk of PE. Our study demonstrates an increased prevalence of frailty (67%) in patients admitted to the hospital due to COVID-19 compared to other series reported in the multicenter COVID-19 in Older People (COPE) study [41]. Our population was recruited from a geriatric hospital, and an increased number of participants came from nursing homes. To our knowledge, no study has related frailty to embolic events. The most interesting results in our cohort are that the less frail group showed more PE, confirming the association between inflammation and thrombosis [42]. This study reported that low-to-moderate frailty was associated with higher inflammatory markers than severe and very severe frailty. The inflammatory response is the basis of the defense against external and internal injuries [43]. In the young population, this response is needed against infectious diseases. The context is different in 90- and 100-year-old patients who may have retarded inflammatory biomarkers that delay age-related diseases and protect against the adverse effects of maintaining the response. In this context, immunosenescence could influence the response of the immune system to an acute infection, such as COVID-19. This response could limit the cytokine storm in geriatric patients and slow the prothrombotic and inflammatory cascades [44,45].

Although immunosenescence phenomena have gained interest in recent years, their molecular mechanisms have not been completely studied. Due to the drastic increase in the global life expectancy, more in-depth studies are required to identify and understand how aging influences the immune system. The clinical implications of these findings remain to be explored in larger studies with longitudinal follow-up. Furthermore, it would be valuable to compare patients with COVID-19 to patients who have experienced other viral infections.

5. Conclusions

The difficulty in the early diagnosis of PE in older patients infected by COVID-19 represents a challenge in the in-hospital management of these patients. The findings of this study can help understand the population at risk of developing PE and avoid unnecessary testing. The incidence of PE in the geriatric population tested by CTPA was 5.6%. Cancer and D-dimer concentrations were independent factors associated with PE in this population. The D-dimer cutoff value of 2.59 mg/L appears to be a good discriminator of PE, with a sensitivity of 82.4% and specificity of 73.8% for detecting new cases.

6. Limitations

This study has several limitations. First, due to the intrinsic characteristics of the pandemic and the high workload, there was a relatively short time to collect data during patient hospitalization. Second, there was a restriction on accessing different diagnostic tests and complex logistics to confirm PE, such as CTPA, the gold standard test. Third,

8.5 ANEXO V / PUBLICACIONES

the severity in our cohort at the very beginning of the pandemic could have influenced the diagnosis of PE. Finally, variables for the analysis were collected at admission; there was a lack of follow-up and the dynamic influence of COVID-19 disease evolution was not considered.

Author Contributions: Study design, database recording, and manuscript writing by M.Q.-F. Study design and epidemiology by F.J.G.-P. Epidemiological and clinical data recording by I.L.-M., J.J.-H., B.G., R.A., E.F.d.L.P., P.C., G.C., and S.G.R. CTPA and parameter quantification performed by M.S. English and manuscript review by R.T. and M.R. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was partially supported by grants (to M.Q.-F., J.G.-P.) from the “New announcement for extraordinary initiative fund UAX-Santander COVID-19,” Alfonso X el Sabio University.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki and approved by the clinical research ethics committee of Hospital La Paz Institute for Health Research (IdiPaz) 05-05-2020 under ID: I-4131.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

Acknowledgments: This research was carried out using the extraordinary fund of initiatives “UAX-Santander COVID-19,” a resource of Alfonso X el Sabio University, as part of registered project 1.011.103. We would like to thank Xavier Vidal for statistical analysis support.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Baud, D.; Qi, X.; Nielsen-Saines, K.; Musso, D.; Pomar, L.; Favre, G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect. Dis.* **2020**, *20*, 773. [CrossRef]
- Klok, F.A.; Kruip, M.; van der Meer, N.J.M.; Arbous, M.S.; Gommers, D.; Kant, K.M.; Kaptein, F.; van Paassen, J.; Stals, M.; Huisman, M.V.; et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* **2020**, *191*, 145–147. [CrossRef] [PubMed]
- Lodigiani, C.; Iapichino, G.; Carenzo, L.; Cecconi, M.; Ferrazzi, P.; Sebastian, T.; Kucher, N.; Studt, J.-D.; Sacco, C.; Bertuzzi, A.; et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb. Res.* **2020**, *191*, 9–14. [CrossRef] [PubMed]
- Middeldorp, S.; Coppens, M.; Van Haaps, T.F.; Foppen, M.; Vlaar, A.P.; Müller, M.C.A.; Bouman, C.C.S.; Beenen, L.F.M.; Kootte, R.S.; Heijmans, J.; et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 1995–2002. [CrossRef] [PubMed]
- Spencer, F.A.; Gurwitz, J.H.; Schulman, S.; Linkins, L.-A.; Crowther, M.A.; Ginsberg, J.S.; Lee, A.Y.; Saczynski, J.S.; Anand, S.; Lessard, D.; et al. Venous Thromboembolism in Older Adults: A Community-based Study. *Am. J. Med.* **2014**, *127*, 530–537.e3. [CrossRef]
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Venous thromboembolism in adult hospitalizations—United States, 2007–MMWR. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **2012**, *61*, 401–404.
- Heit, J.A. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat. Rev. Cardiol.* **2015**, *12*, 464–474. [CrossRef]
- Wendelboe, A.M.; Raskob, G.E. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ. Res.* **2016**, *118*, 1340–1347. [CrossRef] [PubMed]
- White, R.H.; Keenan, C.R. Effects of race and ethnicity on the incidence of venous thromboembolism. *Thromb. Res.* **2009**, *123*, S11–S17. [CrossRef]
- White, R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* **2003**, *107*, 14–18. [CrossRef] [PubMed]
- Helms, J.; Crics Triggersep Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis); Tacquard, C.; Severac, F.; Leonard-Lorant, I.; Ohana, M.; Delabranche, X.; Merdji, H.; Clere-Jehl, R.; Schenck, M.; et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: A multicenter prospective cohort study. *Intensiv. Care Med.* **2020**, *46*, 1089–1098. [CrossRef] [PubMed]
- Zhou, F.; Yu, T.; Du, R.; Fan, G.; Liu, Y.; Liu, Z.; Xiang, J.; Wang, Y.; Song, B.; Gu, X.; et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* **2020**, *395*, 1054–1062. [CrossRef]
- Tang, N.; Li, D.; Wang, X.; Sun, Z. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 844–847. [CrossRef]
- Friz, H.P.; Pasciuti, L.; Meloni, D.F.; Crippa, M.; Villa, G.; Molteni, M.; Primitz, L.; Del Sorbo, D.; Delgrossi, G.; Cimminiello, C. A higher d-dimer threshold safely rules-out pulmonary embolism in very elderly emergency department patients. *Thromb. Res.* **2014**, *133*, 380–383. [CrossRef]
- Eljilany, I.; Elzouki, A.-N. D-Dimer, Fibrinogen, and IL-6 in COVID-19 Patients with Suspected Venous Thromboembolism: A Narrative Review. *Vasc. Health Risk Manag.* **2020**, *16*, 455–462. [CrossRef]
- Han, H.; Yang, L.; Liu, R.; Liu, F.; Wu, K.-L.; Li, J.; Liu, X.-H.; Zhu, C.-L. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin. Chem. Lab. Med.* **2020**, *58*, 1116–1120. [CrossRef] [PubMed]
- Mestre-Gómez, B.; Lorente-Ramos, R.M.; Rogado, J.; Franco-Moreno, A.; Obispo, B.; Salazar-Chiriboga, D.; Saez-Vaquero, T.; Torres-Macho, J.; Abad-Motos, A.; Cortina-Camarero, C.; et al. Incidence of pulmonary embolism in non-critically ill COVID-19 patients. Predicting factors for a challenging diagnosis. *J. Thromb. Thrombolysis* **2021**, *51*, 40–46. [CrossRef]
- Griffin, D.O.; Jensen, A.; Khan, M.; Chin, J.; Chin, K.; Saad, J.; Parnell, R.; Awwad, C.; Patel, D. Pulmonary Embolism and Increased Levels of d-Dimer in Patients with Coronavirus Disease. *Emerg. Infect. Dis.* **2020**, *26*, 1941–1943. [CrossRef] [PubMed]
- Engbers, M.J.; Vlieg, A.V.H.; Rosendaal, F.R. Venous thrombosis in the elderly: Incidence, risk factors and risk groups. *J. Thromb. Haemost.* **2010**, *8*, 2105–2112. [CrossRef]
- Iba, T.; Levy, J.H.; Levi, M.; Thachil, J. Coagulopathy in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 2103–2109. [CrossRef]
- Rockwood, K.; Song, X.; Macknight, C.; Bergman, H.; Hogan, D.; McDowell, I.; Mitnitski, A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Can. Med Assoc. J.* **2005**, *173*, 489–495. [CrossRef]
- Mahoney, F.I.; Barthel, D.W. Functional evaluation: The Barthel Index. *Md. State Med. J.* **1965**, *14*, 61–65. [PubMed]
- Reisberg, B.; Ferris, S.; de Leon, M.; Crook, T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am. J. Psychiatry* **1982**, *139*, 1136–1139. [CrossRef] [PubMed]
- Lim, W.S.; Van Der Eerden, M.M.; Laing, R.; Boersma, W.G.; Karalus, N.; Town, G.I.; Lewis, S.A.; Macfarlane, J.T. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: An international derivation and validation study. *Thorax* **2003**, *58*, 377–382. [CrossRef]
- McNally, M.; Curtain, J.; O'Brien, K.; Dimitrov, B.; Fahey, T. Validity of British Thoracic Society guidance (the CRB-65 rule) for predicting the severity of pneumonia in general practice: Systematic review and meta-analysis. *Br. J. Gen. Pr.* **2010**, *60*, e423–e433. [CrossRef]
- Benito, N.; Filella, D.; Mateo, J.; Fortuna, A.M.; Gutierrez-Alliende, J.E.; Hernandez, N.; Gimenez, A.M.; Pomar, V.; Castellvi, I.; Corominas, H.; et al. Pulmonary Thrombosis or Embolism in a Large Cohort of Hospitalized Patients With COVID-19. *Front. Med.* **2020**, *7*. [CrossRef]
- Turpie, A.G. Thrombosis prophylaxis in the acutely ill medical patient: Insights from the prophylaxis in medical patients with enoxaparin (MEDENOX) trial. *Am. J. Cardiol.* **2000**, *86*, 48–52. [CrossRef]
- Calabrese, F.; Pezzuto, F.; Fortarezza, F.; Hofman, P.; Kern, I.; Panizo, A.; Von Der Thüsen, J.; Timofeev, S.; Gorkiewicz, G.; Lunardi, F. Pulmonary pathology and COVID-19: Lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Archiv.* **2020**, *477*, 359–372. [CrossRef]
- Poissy, J.; Goutay, J.; Caplan, M.; Parmentier, E.; Duburcq, T.; Lassalle, F.; Jeanpierre, E.; Rauch, A.; Labreuche, J.; Susen, S.; et al. Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19. *Circulation* **2020**, *142*, 184–186. [CrossRef]
- Léonard-Lorant, I.; Delabranche, X.; Séverac, F.; Helms, J.; Pauzet, C.; Collange, O.; Schneider, F.; Labani, A.; Bilbault, P.; Molière, S.; et al. Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 at CT Angiography and Relationship to d-Dimer Levels. *Radiology* **2020**, *296*, E189–E191. [CrossRef]
- Cui, S.; Chen, S.; Li, X.; Liu, S.; Wang, F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 1421–1424. [CrossRef] [PubMed]
- Chi, G.; Lee, J.J.; Jamil, A.; Gunnam, V.; Najafi, H.; Montazerin, S.M.; Shojaei, F.; Marszalek, J. Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients with COVID-19 Undergoing Thromboprophylaxis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 2489. [CrossRef]
- Bompard, F.; Monnier, H.; Saab, I.; Tordjman, M.; Abdoul, H.; Fournier, L.; Sanchez, O.; Lorut, C.; Chassagnon, G.; Revel, M.-P. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *Eur. Respir. J.* **2020**, *56*, 2001365. [CrossRef]
- Al-Samkari, H.; Leaf, R.S.K.; Dzik, W.H.; Carlson, J.C.T.; Fogerty, A.E.; Waheed, A.; Goodarzi, K.; Bendapudi, P.K.; Bornikova, L.; Gupta, S.; et al. COVID-19 and coagulation: Bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood* **2020**, *136*, 489–500. [CrossRef]
- Fauvel, C.; Weizman, O.; Trimaille, A.; Mika, D.; Pommier, T.; Pace, N.; Douair, A.; Barbin, E.; Fraix, A.; Bouchot, O.; et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: A French multicentre cohort study. *Eur. Heart J.* **2020**, *41*, 3058–3068. [CrossRef]
- Lee, A.Y. Venous Thromboembolism and Cancer: Risks and Outcomes. *Circulation* **2003**, *107*, I-17–I-21. [CrossRef]
- Moutzouris, J.P.; Chow, V.; Yong, A.S.C.; Chung, T.; Naganathan, V.; Kritharides, L.; Chwan, A.C. Acute Pulmonary Embolism in Individuals Aged 80 and Older. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2014**, *62*, 2004–2006. [CrossRef]
- Minuz, P.; Mansueto, G.; Mazzaferrri, F.; Fava, C.; Dalbeni, A.; Ambrosetti, M.; Sibani, M.; Tacconelli, E. High rate of pulmonary thromboembolism in patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Clin. Microbiol. Infect.* **2020**, *26*, 1572–1573. [CrossRef]

8.5 ANEXO V / PUBLICACIONES

J. Clin. Med. **2021**, *10*, 2998

11 of 11

39. Ruiz-Giménez, N.; Suárez, C.; González, R.G.; Nieto, J.A.; Todolí, J.A.; Samperiz, Á.L.; Monreal, M. Venous thromboembolism in very elderly patients: Findings from a prospective registry (RIETE). *Haematologica* **2006**, *91*, 1046–1051. [[CrossRef](#)]
40. AlGhatrif, M.; Cingolani, O.; Lakatta, E.G. The Dilemma of Coronavirus Disease 2019, Aging, and Cardiovascular Disease: Insights from cardiovascular aging science. *JAMA Cardiol.* **2020**, *5*, 747. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Hewitt, J.; Carter, B.; Vilches-Moraga, A.; Quinn, T.J.; Braude, P.; Verduri, A.; Pearce, L.; Stechman, M.; Short, R.; Price, A.; et al. The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): A multicentre, European, observational cohort study. *Lancet Public Health* **2020**, *5*, e444–e451. [[CrossRef](#)]
42. Knopp, P.; Miles, A.; Webb, T.E.; McLoughlin, B.C.; Mannan, I.; Raja, N.; Wan, B.; Davis, D. Presenting features of COVID-19 in older people: Relationships with frailty, inflammation and mortality. *Eur. Geriatr. Med.* **2020**, *11*, 1089–1094. [[CrossRef](#)]
43. Bektas, A.; Schurman, S.H.; Sen, R.; Ferrucci, L. Aging, inflammation and the environment. *Exp. Gerontol.* **2018**, *105*, 10–18. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Bonafè, M.; Prattichizzo, F.; Giuliani, A.; Storci, G.; Sabbatinelli, J.; Olivieri, F. Inflamm-aging: Why older men are the most susceptible to SARS-CoV-2 complicated outcomes. *Cytokine Growth Factor Rev.* **2020**, *53*, 33–37. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Smorenberg, A.; Peters, E.J.; La Van Daele, P.; Nossent, E.J.; Muller, M. How does SARS-CoV-2 targets the elderly patients? A review on potential mechanisms increasing disease severity. *Eur. J. Intern. Med.* **2021**, *83*, 1–5. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

8.5 ANEXO V / PUBLICACIONES

Article

Elderly Population with COVID-19 and the Accuracy of Clinical Scales and D-Dimer for Pulmonary Embolism: The OCTA-COVID Study

Maribel Quezada-Feijoo ^{1,2,*}, Mónica Ramos ^{1,2,†}, Isabel Lozano-Montoya ^{2,3}, Mónica Sarró ⁴, Verónica Cabo Muiños ⁵, Rocío Ayala ^{1,2}, Francisco J. Gómez-Pavón ^{2,3} and Rocío Toro ^{6,7,†}

- ¹ Cardiology Department, Hospital Central de la Cruz Roja, C/Reina Victoria, 24, 28003 Madrid, Spain; monica.ramos81@gmail.com (M.R.); rayalamunoz@gmail.com (R.A.)
- ² Facultad de Medicina, Universidad Alfonso X El Sabio, Avda. De la Universidad, 1, Villanueva de la Cañada, 28691 Madrid, Spain; isalozanomontoya@hotmail.com (I.L.-M.); javiergomezpav@gmail.com (F.J.G.-P.)
- ³ Geriatric Department, Hospital Central de la Cruz Roja, C/Reina Victoria, 24, 28003 Madrid, Spain
- ⁴ Radiology Department, Hospital Central de la Cruz Roja, C/Reina Victoria, 24, 28003 Madrid, Spain; monicasarrorx@telefonica.net
- ⁵ Biochemistry Laboratory, Hospital Central de la Cruz Roja, C/Reina Victoria, 24, 28003 Madrid, Spain; veronica.cabo@salud.madrid.org
- ⁶ Biomedical Research and Innovation Institute of Cádiz (INiBICA), Research Unit, Puerta del Mar University Hospital, Av/ Ana de Viya 21, 11009 Cádiz, Spain; rociotorogreen@gmail.com
- ⁷ Medicine Department, School of Medicine, Cádiz University, Edificio Andrés Segovia 30 Floor, C/Dr Marañón S/N, 21001 Cádiz, Spain
- * Correspondence: maribelquezada2000@gmail.com
- † These authors contributed equally to this work.



Citation: Quezada-Feijoo, M.; Ramos, M.; Lozano-Montoya, I.; Sarró, M.; Cabo Muiños, V.; Ayala, R.; Gómez-Pavón, F.J.; Toro, R. Elderly Population with COVID-19 and the Accuracy of Clinical Scales and D-Dimer for Pulmonary Embolism: The OCTA-COVID Study. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 5433. <https://doi.org/10.3390/jcm10225433>

Academic Editor: Luca Costanzo

Received: 11 October 2021

Accepted: 17 November 2021

Published: 20 November 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: Elderly COVID-19 patients have a high risk of pulmonary embolism (PE), but factors that predict PE are unknown in this population. This study assessed the Wells and revised Geneva scoring systems as predictors of PE and their relationships with D-dimer (DD) in this population. Methods: This was a longitudinal, observational study that included patients ≥ 75 years old with COVID-19 and suspected PE. The performances of the Wells score, revised Geneva score and DD levels were assessed. The combinations of the DD level and the clinical scales were evaluated using positive rules for higher specificity. Results: Among 305 patients included in the OCTA-COVID study cohort, 50 had suspected PE based on computed tomography pulmonary arteriography (CTPA), and the prevalence was 5.6%. The frequencies of PE in the low-, intermediate- and high-probability categories were 5.9%, 88.2% and 5.9% for the Geneva model and 35.3%, 58.8% and 5.9% for the Wells model, respectively. The DD median was higher in the PE group (4.33 mg/L; interquartile range (IQR) 2.40–7.17) than in the no PE group (1.39 mg/L; IQR 1.01–2.75) ($p < 0.001$). The area under the curve (AUC) for DD was 0.789 (0.652–0.927). After changing the cutoff point for DD to 4.33 mg/L, the specificity increased from 42.5% to 93.9%. Conclusions: The cutoff point DD > 4.33 mg/L has an increased specificity, which can discriminate false positives. The addition of the DD and the clinical probability scales increases the specificity and negative predictive value, which helps to avoid unnecessary invasive tests in this population.

Keywords: pulmonary embolism; Wells scale; Geneva scale; COVID-19; older patients

1. Introduction

The diagnosis of pulmonary embolism (PE) in older patients is challenging due to the associated comorbidity [1] and masked symptoms [2]. An increased risk of PE, which is a medical emergency with a high mortality rate, and the development of a hypercoagulable state have been widely known to be associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) disease 2019 (COVID-19) [3–5].

The preliminary diagnosis of PE begins with clinical suspicion established by a pretest probability using diagnostic scoring systems such as the Wells criteria or the Geneva scoring criteria [6,7]. These scales have been previously validated and may be useful to identify patients who have a low and intermediate probability of developing a PE.

To date, scales have been validated with a normal D-dimer (DD) level; however, this assessment is limited within the elderly population because as the age of the patient increases, the DD specificity decreases. Additionally, the plasma levels of DD increase as part of COVID-19 infection, making the use of these scales difficult. DD has been proven to be a significant predictor of increased mortality in patients infected by COVID-19 [8,9] but is not specific for the diagnosis of PE. There are also other markers, such as troponin and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP), that are increased in COVID-19 patients [10] and are also related to a worse prognosis [11]. For this reason, it is crucial to determine the cutoff level for DD in this population to improve the diagnosis of PE in frail and elderly populations, and this can add diagnostic value to the clinical scales for the requirements of tailoring imaging tests in highly suspicious PE cases [12].

We sought to explore the diagnostic accuracy and reproducibility of the Wells and Geneva clinical probability scales and their association with DD in the diagnosis of PE in elderly patients with COVID-19.

2. Materials and Methods

2.1. Study Population

A longitudinal, observational study was designed. Patients over 75 years of age hospitalized with COVID-19 with a clinical suspicion of PE were recruited from the Acute Geriatrics Unit between March and May 2020. This study belongs to the OCTA-COVID-19 cohort. Patients under 75 years of age, those with palliative needs, those diagnosed by the attending team and those who did not meet the diagnostic criteria for COVID-19 were excluded. Patients with a high suspicion of PE who could not undergo a computed tomography (CT) scan and those who declined to participate were also excluded.

2.2. Ethics Approvals

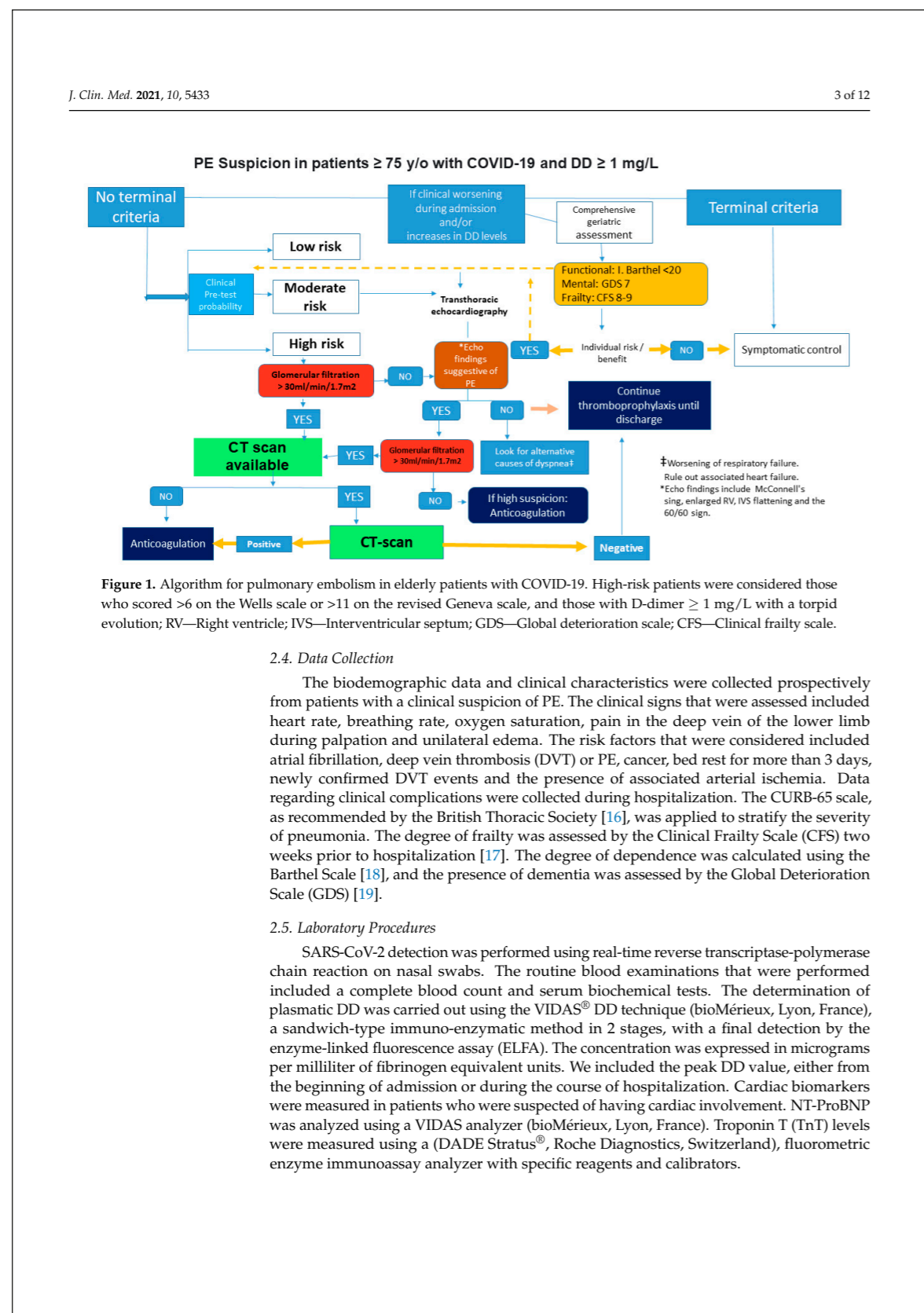
The study protocol was approved by the ethics committee (PI-4134) and was conducted in full compliance with the Declaration of Helsinki. All participants provided written informed consent. The collected data were appropriately made anonymous, and each patient was identified by a unique alphanumeric identification code.

2.3. Assessment of Clinical Probability

The Wells and revised Geneva scales were calculated to evaluate the probability of PE. Recruited patients were classified based on both scores into one of three categories. Based on the Wells scale [13,14], we considered low risk to be less than 2 points, moderate risk from 2 to 6 points and high risk over 6 points. Meanwhile, the Geneva scale [15] was scored as low probability for PE under 3 points, intermediate from 4 to 10 points and high probability over 11 points. A positive computed tomography pulmonary arteriography (CTPA) confirmed the presence of PE. Patients with a decreased renal filtration < 30 mL/min/1.73 m² did not undergo the CT scan. In patients with renal filtration between 30 and 45 mL/min, a hydration protocol was carried out prior to the scan (Figure 1).

We considered terminal criteria as advanced organ disease, such as severe lung failure with irreversible damage, end-stage heart disease, advanced kidney disease without dialysis criteria or advanced treatment subsidiary, among others, according to The National Hospice Organization.

8.5 ANEXO V / PUBLICACIONES



2.6. Definitions

The DD value was adjusted based on the patient's age following the current PE guidelines [20] and was considered elevated when it was above 1 mg/L. NT-proBNP was considered elevated when it was above 450 pg/mL in patients with a normal sinus rhythm and when it was above 1100 pg/mL in patients with atrial fibrillation [21]. Acute myocardial damage was considered in patients with TnT levels above the 99th percentile of the upper limit of normal (50 ng/L) [22].

2.7. Statistical Analysis

Continuous variables are summarized as the median and interquartile range (IQR), and categorical data are summarized as frequencies and percentages. For comparisons, the Mann–Whitney U test was used because of the non-normal distribution of the continuous data. Categorical data were compared using the chi-square test or Fisher's test, based on the expected counts. Ordinal data were compared with the Cochran–Armitage trend test.

The performances of the Wells score, the revised Geneva score and DD as diagnostic predictors of PE were assessed. The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve was estimated, and a cutoff value was calculated using Youden's index. The sensitivity, specificity and predictive values and their 95% confidence limits were calculated. The combinations of DD and the clinical scales were performed using both positive rules for higher specificity. All analyses were performed with SAS[®] 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). A p -value ≤ 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

3.1. Participant Characteristics

The OCTA-COVID study included 305 patients admitted for COVID-19 pneumonia, and 50 patients who had suspected PE based on CTPA were included in our study. Seventeen patients were confirmed to have a diagnosis of PE, and the mean hospitalization stay was 14.5 days (IQR 11–21). Thus, the prevalence of PE in the global population was 5.6%. In our cohort, 70% of the patients were previously treated with heparin prophylaxis, and 24% were treated with full doses of anticoagulation. Regarding the distribution of PE, 11 patients (64.7%) had peripheral PE, 5 patients (29.4%) had central and peripheral PE and only 1 patient (5.9%) had central PE. Segmental artery involvement was seen in 8 patients (50%), subsegmental arteries were seen in 2 patients (12%) and 37.5% of the patients had both segmental and subsegmental involvement.

The anthropometric, clinical and geriatric characteristics of all patients with suspected PE related to COVID-19 infection are shown in Table 1.

Table 1. Characteristics of the population.

Features	Global Population	PE (n = 17)	Non-PE (n = 33)	p
Age, years	85.5 (80–90)	83 (80–86)	88 (81–91)	0.264
Sex (% male)	26 (52.0)	9 (52.9)	17 (51.5)	0.924
Place of origin (%)				
Home	11 (22.0)	5 (29.4)	6 (18.2)	0.475
Nursing home	39 (78.0)	12 (70.6)	27 (81.8)	
BMI (n = 49)				
Low weight	5 (10.2)	1 (5.9)	4 (12.5)	0.046
Normal weight	25 (51.0)	7 (41.2)	18 (56.3)	
Overweight	8 (16.3)	2 (11.8)	6 (18.8)	
Obesity	11 (22.4)	7 (41.2)	4 (12.5)	
Time from clinical symptoms to admission, days	8 (5–10)	7 (4.5–9)	8 (5–10)	0.403
Time from COVID diagnosis to CT scan, days	14 (8–23)	15 (10–23)	12 (8–22)	0.362
Days of hospitalization	14.5 (11–21)	15 (13–28)	14 (10–20)	0.246
Comorbidities, n (%)				
Oncological history	10 (20.0)	6 (35.3)	4 (12.1)	0.070

8.5 ANEXO V / PUBLICACIONES

Table 1. Cont.

Features	Global Population	PE (n = 17)	Non-PE (n = 33)	p
DVT	1 (2.0)	1 (5.9)	0 (0)	0.340
PE	3 (6.0)	0 (0)	3 (9.1)	0.542
Trauma	1 (2.0)	0 (0)	1 (3.0)	1.000
Neoplasia in palliative treatment	2 (4.0)	1 (5.9)	1 (3.0)	1.000
Lower limbs pain	2 (4.0)	1 (5.9)	1 (3.0)	1.000
PE symptoms				
Heart rate, beats/min (range)	88 (80–100)	96 (86–109)	86 (76–96)	0.015
Tachycardia classification				0.013
75–94	22 (44.0)	5 (29.4)	17 (51.5)	
>94	20 (40.0)	11 (64.7)	9 (27.3)	
DVT signs	3 (6.0)	2 (11.8)	1 (3.0)	0.264
New DVT	3 (6.0)	2 (11.8)	1 (3.0)	0.264
Pain/edema lower limbs	4 (8.0)	3 (17.6)	1 (3.0)	0.108
Arterial embolic event				
Lower limb ischemic events	2 (4.0)	1 (5.9)	1 (3.0)	0.108
Embolic stroke	2 (4.0)	2 (11.8)	0 (0)	
Severity of the disease: CURB65	3 (2-3)	2 (2-3)	3 (2-3)	0.431
Geriatric assessment				
Dependency	35 (70.0)	10 (58.8)	25 (75.8)	0.216
Frailty	32 (64.0)	10 (58.8)	22 (66.7)	0.584
Polypharmacy	34 (68.0)	11 (64.7)	23 (69.7)	0.720
Dementia	20 (40.0)	6 (35.3)	14 (42.4)	0.626
Symptoms at hospitalization				
Fever	22 (44.0)	6 (35.3)	16 (48.5)	0.373
Falls	9 (18.0)	5 (29.4)	4 (12.1)	0.242
Dyspnea	41 (82.0)	13 (76.5)	28 (84.8)	0.468
Loss of appetite	12 (24.0)	2 (11.8)	10 (30.3)	0.181
Asthenia	18 (36.0)	3 (17.6)	15 (45.5)	0.052
Delirium	13 (26.0)	3 (17.6)	10 (30.3)	0.499
Cough	11 (22.0)	3 (17.6)	8 (24.2)	0.728
Pneumonia				
Unilateral	12 (26.7)	4 (25.0)	8 (27.6)	1.000
Bilateral	33 (73.3)	12 (75.0)	21 (72.4)	
Medication				
Hydroxychloroquine	37 (75.5)	12 (75.0)	25 (75.8)	1.000
Azithromycin	27 (55.1)	8 (50)	19 (57.6)	0.617
Steroids	24 (49)	8 (50)	16 (48.5)	0.921
PE prophylaxis	47 (94.0)	16 (94.1)	31 (93.9)	1.000
Type of anticoagulation				
Prophylactic dose	35 (70.0)	11 (64.7)	24 (72.7)	0.725
Full anticoagulation	12 (24.0)	5 (29.4)	7 (21.2)	
Time of prophylaxis	10 (8-14)	10 (9-13)	12 (6-15)	0.623
Mortality	10 (20.0)	3 (17.6)	7 (21.2)	1.000

BMI—body mass index; CURB-65—severity score for predicting mortality from community-acquired pneumonia; DVT—deep vein thrombosis; NOACS—non-vitamin K antagonist oral anticoagulants; PE—pulmonary embolism. Data are presented as the medians and interquartile ranges or numbers (%). Bold indicates statistically significant variables ($p < 0.05$).

While the patients with PE were more obese ($p = 0.046$), no difference was noted as related to clinical antecedents, such as previous PE, DVT, trauma or palliative cancer treatment. Previous oncological diseases were noted in 35.3% of the patients with PE, with a trend toward statistical significance between the groups ($p = 0.07$).

Based on their clinical situation, patients diagnosed with PE presented with a significantly higher heart rate of 96 beats per minute than non-PE patients ($p = 0.015$). Asthenia was more prevalent as a clinical symptom in patients without PE, with a statistically significant difference ($p = 0.052$).

Regarding the biomarkers, the DD median was higher in the PE group, with a statistically significant difference (4.3 mg/L; IQR 2.40–7.17 vs. 1.3 mg/L; IQR 1.01–2.75; $p < 0.001$) Table 2.

Table 2. Laboratory characteristics between the PE and non-PE groups.

Characteristics	PE (n = 17)	Non-PE (n = 33)	p-Value
D-Dimer mg/L	4.33 (2.40–7.17)	1.39 (1.01–2.75)	<0.001
NT-Pro-BNP pg/mL	1273 (444–1908)	1003 (501–2240)	0.946
Troponin ng/L	40 (40–53)	40 (40–55)	ND
CRP mg/L	39.4 (21.0–248.0)	62.5 (31.6–170.9)	0.802
Ferritin	225 (159–463)	243 (185–737)	0.316
Lymphocytes	0.72 (0.55–1.20)	0.75 (0.40–1.06)	0.630

PE—pulmonary embolism; NT-Pro-BNP—N-terminal pro-brain natriuretic peptide; CRP—C-reactive protein. Bold indicates statistically significant variables ($p < 0.05$).

Considering the biomarker evolution during hospitalization in our elderly cohort, the DD level remained elevated until the fifth day of infection in patients who presented with PE, while the non-PE cohort showed a gradually decreased DD level. A high value remained in the PE group on the third day, with a statistically significant difference from the group without PE (3.5 vs. 1.2 mg/L; $p < 0.006$). Likewise, the C-reactive protein (CRP) level was increased in the PE group on the third day but decreased gradually starting on the first day in the non-PE group (Figure 2a,b).

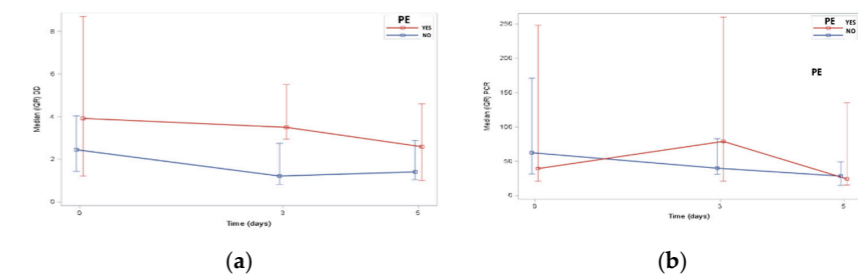


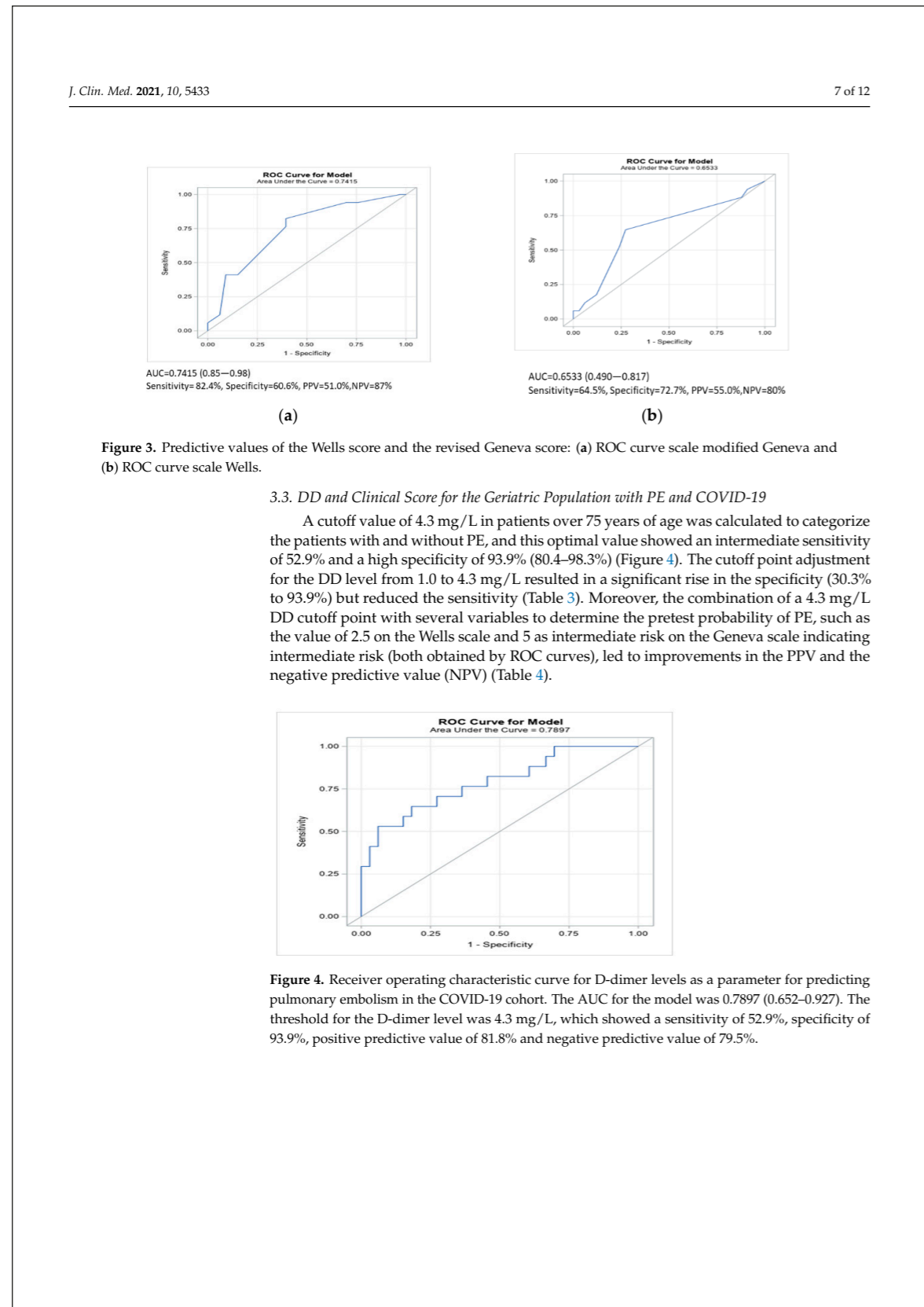
Figure 2. Schemes following biomarker evolution during hospitalization: (a) D-dimer evolution curve according to groups, and (b) C-reactive protein evolution curve according to groups.

3.2. Predictive Values of the Wells Score and the Revised Geneva Score in the Elderly Group with COVID-19 and Pulmonary Embolism

The frequencies of PE in the low-, intermediate- and high-probability categories were 5.9%, 88.2% and 5.9% for the Geneva model and 35.3%, 58.8% and 5.9% for the Wells scale, respectively. The average score of the Wells scale in the PE cohort was higher than that in the group without PE (3 (IQR 1.5–3) vs. 1.5 (1.5–2.5); $p = 0.06$), but the difference was not statistically significant. In contrast, the median Geneva scale score was significantly higher in the PE group than in the non-PE group (6 (6–8) vs. 4 (2.5–6); $p = 0.005$).

To identify a good discrimination of PE in our elderly population, the cutoff point that maximized sensitivity and specificity on the Wells scale was 2.5 and that on the Geneva scale was 5. After taking these values into account, in older people infected with COVID-19, the positive predictive value (PPV) of the Wells scale was similar to that of the Geneva scale (55% vs. 51%). Regarding diagnostic accuracy, the sensitivity of the Geneva scale performed better than the Wells score in the probability of detecting PE, and the area under the curve (AUC) for the Geneva scale was better (Figure 3a) than that for the Wells score (Figure 3b).

8.5 ANEXO V / PUBLICACIONES

**Table 3.** D-Dimer values in the geriatric population with PE and COVID-19.

DD mg/L	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	False Positives
1.0	100%	30.3%	42.5%	100%	23%
1.5	82.4%	54.5%	48.3%	85.7%	15%
2.0	76.5%	60.6%	50%	83.3%	13%
2.5	70.6%	69.7%	54.5%	82.1%	10%
3.0	64.7%	78.8%	61.1%	81.3%	7%
3.5	58.8%	81.8%	62.5%	79.4%	6%
4.33	52.9%	93.9%	81.8%	79.5%	2%

DD—D-dimer; PPV—positive predictive value; NPV—negative predictive value.

Table 4. Predictive values of the DD levels, Wells score, revised Geneva score and their combination to detect pulmonary embolism in elderly patients with COVID-19.

Items	S	E	PPV	NPV
Wells score	64.5	72.7	55.0	80.0
Revised Geneva score	82.4	60.6	51.0	87.0
D-dimer	52.9	93.9	81.8	79.5
Wells score with D-dimer	35.3	96.8	85.7	74.4
Geneva score with D-dimer	47.1	93.9	80	77.5

S—sensitivity; E—specificity; PPV—positive predictive value; NPV—negative predictive value.

4. Discussion

We demonstrated a novel DD cutoff value for the oldest COVID-19 patients to rule out PE. To date, no study has been carried out in extremely geriatric patients to improve the diagnosis of PE in this population. For the first time, we showed that increased DD values and clinical rules can help improve the diagnosis of PE in this extremely old population.

The diagnosis of PE in elderly patients with COVID-19 is challenging, and several situations complicate the diagnosis: (i) age, (ii) the initiation of anticoagulant treatment, (iii) infection by SARS-CoV-2 that causes a prothrombotic effect with a high incidence of embolic phenomena and excessive DD levels and (iv) the lack of symptoms. Therefore, the usefulness of this isolated biomarker with a new cutoff point can be very helpful in clinical practice for the initial diagnosis of PE [23].

The combination of clinical criteria and DD to determine the probability of PE in a general population using several predictive rules and a scheme of three categories based on the clinical probability has been previously studied, but this kind of study has not been performed in a COVID-19 cohort [12,13]. In COVID-19, a hypercoagulable status with impaired DD levels affects the pretest probability diagnosis, making this algorithm difficult to use for follow-up. CTPA is the gold standard [24] technique for diagnosing PE, but during the first stage of the COVID-19 pandemic, its use was limited by several factors, such as the isolation of patients, the risk of viral spread and the significant number of hospitalized patients [25].

Thus, elevated DD levels are a sign of excessive activation of coagulation and hyperfibrinolysis [26]. In our cohort, DD levels over 4.33 mg/L to detect PE in elderly COVID-19 patients showed a sensitivity of 52.9%. Compared with other series of non-COVID-19 patients, this sensitivity is low, and when the DD value is negative, the sensitivity of this biomarker is over 95%, especially in low- and intermediate-risk patients [27–29]. However, it must be emphasized that 96% of our population was elderly, had COVID-19 and had previous treatment with heparin, and there is a decrease in the DD value of approximately 25% within the first 24 h after starting heparin. All these factors may have influenced the lower sensitivity (from 95.5% to 89.4%), as has been shown [30]. However, the specificity of DD in our cohort was high (93.9%), with a PPV and NPV that were not negligible (81.8% and 79.5%, respectively). It is known that the specificity of DD decreases as the age of the patient increases; however, when the cutoff point is adjusted, this specificity increases, as

8.5 ANEXO V / PUBLICACIONES

has been shown in other studies in non-COVID patients [31,32]. An increased DD cutoff value will increase the specificity, which will reduce the number of false positives. This may be crucial in clinical practice in two important aspects: (i) when referring a frail, elderly patient with multiple comorbidities to receive CTPA, which would reduce the risk of contrast nephropathy and contagion as well as the medical costs during the pandemic, and (ii) these preliminary data may suggest the necessity for early anticoagulant treatment in the appropriate patients.

Similar studies in non-COVID-19 populations have shown the importance of increasing the DD value to minimize unnecessary examinations without influencing the efficacy of DD to rule out PE [33]. Likewise, according to our results, a low sensitivity of 65%, specificity of 96.7%, PPV of 86% and NPV of 89.4% have been reported in COVID-19 patients with DDs above 3.5 mg/L [34], but when the cutoff point is increased to >5 mg/L, the predictive value is 75.5% [35].

There is much controversy regarding standard prophylaxis or anticoagulation treatment in hospitalized patients with COVID-19. Today, anticoagulants probably reduce thromboembolic events compared to prophylactic doses, but at the expense of a higher risk of bleeding. An isolated DD would not be an indicator for anticoagulation if the patient is at low or moderate risk. However, if this value added to a high preclinical risk of PE and if imaging techniques were not available, the patient would benefit from anticoagulant treatment. It is important to take into account the embolic risk vs. the hemorrhagic risk, since we are facing a very old, frail population with many comorbidities. To date, there are no validated venous and hemorrhagic embolic risk scales in COVID-19.

Some studies have demonstrated the usefulness of both scales and have confirmed the diagnostic performance of the Wells and Geneva scales [14,15] to estimate the pretest probability [36]. There was no significant difference between the Wells and Geneva rules when different pretest probability scales for PE in elderly COVID-19 patients were compared, although the Geneva scale had a greater sensitivity (82.4% vs. 64.7%) with an NPV of 87%.

Chagnon et al. [37] described a similar proportion of patients with low, intermediate and high risks based on the pretest probability for PE and by using the same two scales in patients from the emergency room. They concluded that the Geneva rule was more reliable when the clinical data were added. In contrast, our results showed a higher proportion of patients with moderate risk on the Geneva scale than on the Wells scale (82.2% vs. 58.8%). In the revised Geneva score, the high prevalence of patients in the intermediate probability range may be related to novel items, including age (all of our patients were older than 75 years) and heart rate of 75–94 beats per minute, which represents 3 points. Our cutoff was an average HR of 88 bpm, unlike the Wells scale, which values HR > 110 bpm as an item.

In our study cohort, the superiority of the modified Geneva scale in elderly patients with COVID-19 was proven, which is in disagreement with studies that evaluated elderly non-COVID-19 patients. Furthermore, Di Marca et al. reported that the Wells scale demonstrated a better discrimination index than the Geneva scale [7]. However, their study is not comparable to ours due to the features of the population recruited and the study methodology, where only patients in the high-probability risk group were referred for a CTPA. If the group had a moderate risk, the DD value was assessed and was only considered elevated when it was greater than 0.5 mg/L, as recommended by the European Society of Cardiology guidelines.

A meta-analysis [38] concluded that when the cutoff point of the Wells scale is less than 2, its sensitivity is greater, and when the cutoff point is 4, the sensitivity is reduced to 60% with a high specificity. Thus, the lower the clinical probability, the higher the Wells score sensitivity. These data are in line with our findings: the cutoff point of the Wells rule was over 2.5, and the specificity increased to exclude low- and moderate-risk cases, which influenced the sensitivity. Thus, intermediate case percentages are a flaw for these scales and need to be supported by an increased DD level. Clinical rules provide a tough basis that, in addition to DD, turn out to be a multiparametric tool that tailors the decision

to perform a CTPA. According to a recently published study that evaluated COVID-19 patients [39], the different DD cutoff points associated with the Wells scale were valued over 2 points, demonstrating that the specificity of the Wells scale is higher when a DD cutoff point over 3000 ng/mL is added, at the cost of a low sensitivity of 57.1%.

Current guidelines show that a high pretest probability leads to an excessive use of CTPA, and using a more specific Wells score could safely reduce the number of unnecessary invasive tests. Herein, we proposed a combination of the Wells and Geneva rules that are associated with increased DD levels to accurately diagnose PE in an elderly COVID-19 population, which shows an improvement in the specificity of both rules to 96.8% and 93.9%, respectively. This clinical strategy was based on the association of a DD cutoff point with a Wells scale score of less than 2.5 and a Geneva scale score of less than 4. For the first time, we have presented a novel and accessible strategy to avoid unnecessary invasive tests in elderly COVID-19 patients to improve the diagnosis of PE.

Our results raised several questions about the diagnosis of PE in older patients with COVID-19, such as which is the best DD value for a clinical suspicion of PE, and what is the best pretest patient assessment that may avoid unnecessary tests. Therefore, in light of the results obtained, new algorithms and multiparametric clinical tools should be proposed for this fragile population.

5. Limitations

Our work has some limitations. First, there is a lack of scientific literature on COVID-19 in the elderly population and the associated biomarkers. In patients infected by COVID-19, most studies carried out are retrospective; therefore, it is important to validate a displaced cutoff point combined with age and COVID-19 infection. Second, confounding biases, including the clinical diagnosis, and limited knowledge of the pathophysiology and biomarkers in COVID-19 patients, need to be supported by future multicenter studies. Third, the incidence of PE could have been underestimated at the first stage of the pandemic due to the lower number of patients referred for CTPA, mainly because of the critical situation of elderly patients. Finally, the dynamic changes in the DD levels from admission to discharge and the low experience with the use of this biomarker in COVID-19 patients could have been influenced by the age of our cohort.

6. Conclusions

We proposed a novel, noninvasive approach to the elderly COVID-19 population to rule out PE. We demonstrated that the modified Geneva scale was more accurate than the Wells scale for classifying patients with suspected PE. A DD cutoff point of >4.33 mg/L has a high specificity and a high NPV for discriminating false positives. The combination of the DD level over 4.33 mg/L and the clinical probability scales increases the specificity and NPV, leading to reduced exposure to unnecessary tests in this fragile population that commonly has comorbidities.

Author Contributions: The study design, database recording and manuscript writing were by M.Q.-F. and M.R.; The study design and epidemiological evaluation were by R.T. and F.J.G.-P.; The epidemiological and clinical data were recorded by I.L.-M. and R.A.; The CTPA and parameter quantification were performed by M.S.; The laboratory quantification analysis was by V.C.M.; The English language and manuscript were reviewed by R.T. and M.R. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was partially supported by grants (to M.Q.-F., M.R. and R.T.) from the “New announcement for extraordinary initiative fund UAX-Santander COVID-19”, under ID 1.011.103, Universidad Alfonso X el Sabio. This study was also supported by the Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud para la Financiación, co-financed by the European Regional Development Fund (ERDF) (PI-0048-2017 and PI0033_2019), and by a grant from the Spanish Society of Cardiology (SEC) for Basic Research (0011-2019).

8.5 ANEXO V / PUBLICACIONES

J. Clin. Med. 2021, 10, 5433

11 of 12

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki and approved by the clinical research ethics committee of Hospital La Paz Institute for Health Research (IdiPaz) 04-05-2020 under ID: I-4131.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data that support the findings of this study are available upon request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

Acknowledgments: This research was carried out using the extraordinary fund of initiatives “UAX-Santander COVID-19”, a resource of the Alfonso X el Sabio Universidad, as part of the registered project 1,011,103. We would like to thank Xavier Vidal for statistical analysis support.


Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

References

- Lozano-Montoya, I.; Quezada-Feijoo, M.; Jaramillo-Hidalgo, J.; Gómez-Pavón, F.J. Atypical symptoms of COVID-19 in hospitalised oldest old adults. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* **2021**, *56*, 120–121. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Gómez, L.C.G.; Guerra, L.C.; Moro, M.G.; Alba, R.C.; García, M.P.; Camacho, M.A.C. Pulmonary embolism in very elderly patients. A diagnostic challenge. *Rev. Clin. Esp.* **2019**, *219*, 310–314.
- Kichloo, A.; Dettloff, K.; Aljadah, M.; Albosta, M.; Jamal, S.; Singh, J.; Wani, F.; Kumar, A.; Vallabhaneni, S.; Khan, M.Z. COVID-19 and hypercoagulability: A review. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* **2020**, *26*, 1076029620962853. [\[CrossRef\]](#)
- Connors, J.M.; Levy, J.H. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 1559–1561. [\[CrossRef\]](#)
- Gupta, R.; Ammari, Z.; Dasa, O.; Ruzieh, M.; Burlen, J.J.; Shunnar, K.M.; Nguyen, H.T.; Xie, Y.; Brewster, P.; Chen, T.; et al. Long-term mortality after massive, submassive, and low-risk pulmonary embolism. *Vasc. Med.* **2020**, *25*, 141–149. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Shen, J.H.; Chen, H.L.; Chen, J.R.; Xing, J.L.; Gu, P.; Zhu, B.F. Comparison of the Wells score with the revised Geneva score for assessing suspected pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Thrombolysis* **2016**, *41*, 482–492. [\[CrossRef\]](#)
- Di Marca, S.; Cilia, C.; Campagna, A.; D'Arrigo, G.; Abd ElHafeez, S.; Tripepi, G.; Puccia, G.; Pisano, M.; Mastro Simone, G.; Terranova, V.; et al. Comparison of wells and revised geneva rule to assess pretest probability of pulmonary embolism in high-risk hospitalized elderly adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2015**, *63*, 1091–1097. [\[CrossRef\]](#)
- Griffin, D.O.; Jensen, A.; Khan, M.; Chin, J.; Chin, K.; Saad, J.; Parnell, R.; Awwad, C.; Patel, D. Pulmonary embolism and increased levels of d-dimer in patients with coronavirus disease. *Emerg. Infect. Dis.* **2020**, *26*, 1941–1943. [\[CrossRef\]](#)
- Zhang, L.; Yan, X.; Fan, Q.; Liu, H.; Liu, X.; Liu, Z.; Zhang, Z. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 1324–1329. [\[CrossRef\]](#)
- Cannata, F.; Bombace, S.; Stefanini, G.G. Cardiac biomarkers in patients with COVID-19: Pragmatic tools in hard times. *Rev. Esp. Cardiol.* **2021**, *74*, 566–568. [\[CrossRef\]](#)
- Guo, T.; Fan, Y.; Chen, M.; Wu, X.; Zhang, L.; He, T.; Wang, H.; Wan, J.; Wang, X.; Lu, Z. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* **2020**, *5*, 811–818. [\[CrossRef\]](#)
- Ortel, T.L.; Neumann, I.; Ageno, W.; Beyth, R.; Clark, N.P.; Cuker, A.; Hutten, B.A.; Jaff, M.R.; Manja, V.; Schulman, S.; et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* **2020**, *4*, 4693–4738. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Ceriani, E.; Combesure, C.; Le Gal, G.; Nendaz, M.; Perneger, T.; Bounameaux, H.; Perrier, A.; Righini, M. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.* **2010**, *8*, 957–970. [\[CrossRef\]](#)
- Wells, P.S.; Anderson, D.R.; Rodger, M.; Ginsberg, J.S.; Kearon, C.; Gent, M.; Turpie, A.G.; Bormanis, J.; Weitz, J.; Chamberlain, M.; et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: Increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb. Haemost.* **2000**, *83*, 416–420.
- Klok, F.A.; Mos, I.C.; Nijkeuter, M.; Righini, M.; Perrier, A.; Le Gal, G.; Huisman, M.V. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.* **2008**, *168*, 2131–2136. [\[CrossRef\]](#)
- McNally, M.; Curtain, J.; O'Brien, K.K.; Dimitrov, B.D.; Fahey, T. Validity of British thoracic society guidance (the CRB-65 rule) for predicting the severity of pneumonia in general practice: Systematic review and meta-analysis. *Br. J. Gen. Pract.* **2010**, *60*, e423–e433. [\[CrossRef\]](#)
- Rockwood, K.; Song, X.; MacKnight, C.; Bergman, H.; Hogan, D.B.; McDowell, I.; Mitnitski, A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* **2005**, *173*, 489–495. [\[CrossRef\]](#)
- Mahoney, F.I.; Barthel, D.W. Functional evaluation: The barthel index. *Md State Med. J.* **1965**, *14*, 61–65.


8.5 ANEXO V / PUBLICACIONES

Revista Española de Geriatria y Gerontología 57 (2022) 63–70



Revista Española de Geriatria y Gerontología

www.elsevier.es/regg



ORIGINAL ARTICLE

Cardiac complications in a geriatric population hospitalized with COVID-19: The OCTA-COVID cohort

Ramos-Sánchez Mónica^{a,b,*}, Quezada-Feijóo Maribel^{a,b}, Jaramillo Javier^{b,c}, Lozano-Montoya Isabel^{b,c}, Toro Rocío^{d,e}, Ayala Rocío^{a,b}, Gómez-Pavón Francisco Javier^{b,c}

^a Cardiology Department, Hospital Central de la Cruz Roja, Madrid, Spain
^b Facultad de Medicina, Universidad Alfonso X el Sabio, Madrid, Spain
^c Geriatrics Department, Hospital Central de la Cruz Roja, Madrid, Spain
^d University and Instituto de Investigación e Innovación en Ciencias Biomédicas de Cádiz (INIBICA), Spain
^e Cardiology Department, School of Medicine, Cádiz, Spain

ARTICLE INFO

Article history:
Received 6 July 2021
Accepted 21 January 2022
Available online 1 February 2022

Keywords:
COVID-19
Geriatric population
Congestive heart failure
Atrial fibrillation
Pulmonary embolism

Palabras clave:
COVID-19
Población geriátrica
Insuficiencia cardíaca
Fibrilación auricular
Tromboembolismo pulmonar

ABSTRACT

Purpose: The geriatric population is especially vulnerable to coronavirus disease (COVID-19) and its potential complications. We sought to analyze the incidence of cardiologic complications in an elderly population hospitalized for COVID-19.

Methods: A prospective observational longitudinal that included patients ≥75 years of age with diagnosis of COVID-19 admitted to the Geriatric Department from March to May 2020. Epidemiological, geriatric, clinical and laboratory test variables were collected. Cardiovascular events, including de novo atrial fibrillation (AF), acute coronary syndrome (ACS), congestive heart failure (CHF), pulmonary embolism and in-hospital death, were documented. A follow-up was carried out at 12 months through a telephone interview as well as using electronic medical records, collecting cardiac events and mortality.

Results: 305 patients were included; 190 (62.3%) were female, with median age of 87 years (interquartile range (82–91)). More than half of the patients had a history of cardiac disease, with AF being the most common and affecting 85 (27.9%) patients. During hospitalization, 112 (36.7%) patients died. Eighty-nine (29.2%) patients presented cardiac complications. Acute heart failure was the most prevalent (46; 15.1%), followed by new-onset AF (20; 6.5%), pulmonary embolism (17; 5.6%), and ACS (5; 1.6%). Patients with cardiac complications had a longer hospital stay ($p < 0.001$). During follow-up, 29 (15.1%) died, and 40 (20.8%) patients had a cardiovascular event being CHF the most prevalent complication (16.7%).

Conclusion: The incidence of cardiovascular complications in geriatric patients is high and is associated with a longer hospital stay. CHF was the most frequent event, followed by AF.

© 2022 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Complicaciones cardíacas en una población geriátrica hospitalizada por COVID-19: La cohorte OCTA-COVID

R E S U M E N

Introducción: La población geriátrica es especialmente vulnerable a la enfermedad por coronavirus (COVID-19) y sus posibles complicaciones. Nos propusimos analizar la incidencia de complicaciones cardiológicas en una población anciana hospitalizada por COVID-19.

Métodos: Estudio longitudinal observacional prospectivo que incluyó a pacientes ≥ 75 años con diagnóstico de COVID-19 ingresados en el Servicio de Geriatria de marzo a mayo de 2020. Se recogieron variables epidemiológicas, geriátricas, clínicas y de laboratorio. Se documentaron eventos cardiovasculares, que incluyen fibrilación auricular (FA) de novo, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca congestiva, embolia pulmonar y muerte intrahospitalaria. Se realizó un seguimiento a los 12 meses, mediante entrevista telefónica y accediendo a la historia clínica electrónica, recogiendo eventos cardíacos y mortalidad.

* Corresponding author.
E-mail address: monica.ramos81@gmail.com (R.-S. Mónica).

<https://doi.org/10.1016/j.regg.2022.01.003>
0211-139X/© 2022 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Revista Española de Geriatria y Gerontología 57 (2022) 63–70

R.-S. Mónica, Q.-F. Maribel, J. Javier et al.

Revista Española de Geriatria y Gerontología 57 (2022) 63–70

Resultados: Se incluyeron 305 pacientes; 190 (62,3%) eran mujeres, con una mediana de edad de 87 años (rango intercuartílico: 82-91). Más de la mitad de los pacientes tenían antecedentes de enfermedad cardíaca, siendo la FA la más frecuente y afectando a 85 (27,9%) pacientes. Durante la hospitalización fallecieron 112 (36,7%) pacientes. Ochenta y nueve (29,2%) pacientes presentaron complicaciones cardíacas. La insuficiencia cardíaca congestiva aguda fue la más prevalente (46; 15,1%), seguida de la FA de nueva aparición (20; 6,5%), la embolia pulmonar (17; 5,6%) y el síndrome coronario agudo (5; 1,6%). Los pacientes con complicaciones cardíacas tuvieron una estancia hospitalaria más prolongada ($p < 0,001$). Durante el seguimiento fallecieron 29 pacientes (15,1%) y 40 (20,8%) presentaron un evento cardiovascular, siendo la insuficiencia cardíaca congestiva la complicación más prevalente (16,7%).

Conclusión: La incidencia de complicaciones cardiovasculares en pacientes geriátricos es alta y se asocia a una mayor estancia hospitalaria. La insuficiencia cardíaca congestiva fue el evento más frecuente, seguida de la FA.

© 2022 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introduction

Infection caused by the novel coronavirus disease (COVID-19) has led to a worldwide health emergency, exceeding 182 million infections and more than 3,950,000 deaths.

The spectrum of clinical manifestations of COVID-19 is very wide, ranging from mild to critical cases with respiratory failure, septic shock, and multiple organ failure.¹⁻³ Although the inflammatory process begins in the lungs, the exaggerated inflammatory response can spread and affect other organs, mainly the heart.

Cardiac injury is prevalent in this disease, occurring in 20% to 30% of hospitalized patients, and has a prognostic impact, contributing to 40% of deaths.⁴⁻⁶ The mechanism of cardiac injury has a multifactorial origin due to direct damage to the myocardium caused by the virus or secondary damage from hypoxemia, catecholaminergic discharge, the prothrombotic and proinflammatory state, and the side effects of antiviral drugs.⁷

There is a wide spectrum of cardiac complications, such as new-onset or worsening arrhythmias, new or worsening congestive heart failure (CHF), myocarditis, myocardial injury, and acute coronary syndromes (ACS).⁸

On the other hand, history of cardiovascular disease (CVD) seems to increase the risk of death.^{1,9} Potential explanations would be the increased prevalence of CVD in older patients, who have an impaired immune system and/or increased levels of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2).¹⁰

Currently, the data we have so far show that patients over 60 years old infected with COVID-19 have more symptoms and more severe pneumonia than those younger than 60 years.¹¹ The case fatality rate (CFR) (number of deaths/number of diagnosed cases) is also higher in these patients. The CFR increases rapidly with older age; this index is lower than 1% for patients younger than 50 years, rising to 1.3% for 50-year-old patients, to 3.6% for 60-year-old patients and to 8% and 14.8% for septuagenarians and octogenarians, respectively.¹²

Therefore, geriatric patients who have comorbidities are more prone to COVID-19 infection, with a higher mortality rate, increased susceptibility to side effects from antiviral medication, and a higher number of cardiologic complications than geriatric patients without comorbidities.¹³

Considering all this evidence, defining cardiologic events is therefore crucial, as these complications can remain even after recovery from infection.

We aim to describe the incidence and pattern of cardiac complications in an elderly cohort admitted for COVID-19.

Methods

Study design and participants

This prospective longitudinal observational cohort study included 305 geriatric patients with an age of 75 years or older,

hospitalized in the acute Geriatric Medicine Department, and diagnosed with COVID-19 whether confirmed by real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) or with high clinical suspicion with radiological and analytical findings compatible with the disease. This study includes the Octa-COVID-19 cohort. All patient information was collected between March and May 2020. A clinical follow-up was carried out for 12 months.

Approval was obtained from the ethics committee of La Paz University Hospital (PI-4134). This study complied with the Declaration of Helsinki. All participants provided written informed consent. Collected data were appropriately anonymized, and each patient was identified by a unique alphanumeric identification code.

Data collection

The biodemographic data were age, sex, and place of residence (domicile or nursing home). The clinical variables were symptoms, high blood pressure, diabetes mellitus type 2, presence of atrial fibrillation (AF), CHF, ischemic cardiopathy, pulmonary embolism (PE), renal failure, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and cancer history. All variables used to calculate the Charlson comorbidity index were also collected.¹⁴

Prospective assessment of functionality, frailty and dementia, was carried out in all patients by the geriatrics team within the first 24 h of admission. Frailty was evaluated using the clinical frailty scale (CFS)¹⁵ questionnaire administered by a geriatrician, defining the patient as robust/vulnerable when scoring 1–4 points, mildly to moderately frail when scoring 5–6 points, and severely to very severely frail when scoring 7–8 points. The degree of dependence was calculated using the Barthel scale, and the presence of dementia was assessed by the global deterioration scale (GDS).^{16,17}

To estimate the disease severity status, confusion, uremia, elevated respiratory rate, hypotension, and aged 65 years or older (CURB-65) and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scores were calculated.^{18,19}

Laboratory procedures

SARS-CoV-2 detection was performed using a real-time RT-PCR method with respiratory specimens.

The routine blood examinations performed included complete blood count, coagulation profile with D-dimer, serum biochemical tests (including renal and liver function, creatine kinase, lactate dehydrogenase, and electrolytes), serum ferritin, and C reactive protein. Cardiac biomarkers, in our case troponin T, were obtained when there was suspicion of myocardial damage but not routinely. We considered elevation of cardiac biomarkers when the result of troponin T was equal to or higher than 110 ng/L.

64

8.5 ANEXO V / PUBLICACIONES

R.-S. Mónica, Q.-F. Maribel, J. Javier et al.

Revista Española de Geriatria y Gerontología 57 (2022) 63–70

Chest radiographs were also acquired for all inpatients, as well as computed tomography scans (CT scans) when necessary. The frequency of the examinations was determined by the treating physician.

Definitions

The occurrence of cardiac complications during hospitalization and the following year was determined according to the European Society of Cardiology guidelines for heart failure, ACS and AF.^{20–22} ACS was defined as chest pain, elevated cardiac biomarkers (troponin T), and/or electrocardiogram (ECG) changes. CHF was determined by symptoms of dyspnea and lower limb edema that may be accompanied by specific signs (e.g., elevated jugular venous pressure, pulmonary crackles and peripheral edema).²⁰ In addition, radiological criteria as well as the elevation of biomarkers such as NT-pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), when available, were included. De novo AF was considered when the patient had no previous history of AF. Venous and arterial embolic events were confirmed by CT scan or ultrasound.

PE was also included since it is usually associated with myocardial injury and right ventricular involvement.

Embolic stroke and embolisms in the arterial territory were considered arterial embolic events. Sepsis and septic shock were defined according to the 2016 Third International Consensus Definition for Sepsis and Septic Shock.²³ Secondary infection was diagnosed when patients showed clinical symptoms or signs of pneumonia or bacteremia, and a positive culture of a new pathogen was obtained from lower respiratory tract specimens or blood samples after admission or an exaggerated elevation of procalcitonin.²³

Acute kidney injury was diagnosed according to the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines,²⁴ and acute respiratory distress syndrome (ARDS) was diagnosed according to the Berlin definition.²⁵

The recording of these complications since admission was carried out by reviewing the patient's medical history during admission, and at one year of follow-up through a telephone interview with the patient or his/her relatives as well as using electronic medical records.

Statistical analysis

Continuous variables are summarized as the median and interquartile range (IQR), and categorical data are summarized as frequencies and percentages. For univariate comparisons, the Mann-Whitney *U* test was used because of the nonnormal distribution of the continuous data. Categorical data were compared using the chi-square test or Fisher's test, according to the expected counts.

The incidence rate of cardiac complications was estimated as the proportion of new cases within the whole sample followed, with 95% Wilson score confidence intervals.

Kaplan-Meier survival curves were generated to calculate the time of hospitalization comparing patients with cardiac complications and those with noncardiac complications.

All analyses were performed with SAS[®] 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). A *p*-value ≤ 0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 305 patients were included with a median age of 87 years (IQR 82–91), ranging from 70 years to 105 years; most patients were female (62.3%). Comorbidities were present in nearly half of the patients, with hypertension being the most common comorbidity (66.9%), followed by diabetes (28.2%) and renal failure

(17.4%). A total of 112 (36.7%) patients died during hospitalization, and 193 (63.3%) were discharged.

In relation to the degree of dependency based on the Barthel index, only 16.7% of the patients were independent, while 13.4% presented mild dependence, 28.2% moderate dependence, 23.6% severe dependence, and 18% were totally dependent.

More than half of the patients had previous history of cardiac disease, most commonly AF (27.9%), CHF (24.3%) and coronary artery disease (14.1%).

The most common symptoms on admission were dyspnea and fever, followed by cough and delirium. Lymphocytopenia occurred in 218 (71.5%) patients. Overall, 237 (77.7%) patients received antibiotics, 264 (86.6%) received hydroxychloroquine, 191 (63%) received azithromycin, and 22 (7.2%) received antivirals (lopinavir/ritonavir). Systemic corticosteroid treatment was used in 111 (37.1%) patients (see Table 1).

The median time from illness onset to hospitalization was 5 days (IQR 2–7), whereas the median time of hospitalization was 11 (IQR 6–18) days.

Eighty-nine (29.2%) patients presented cardiac complications during hospitalization, with more than one event in some of the patients. Acute CHF was the most prevalent (46; 15.1%), followed by new-onset AF (20; 6.5%), PE (17; 5.6%), and ACS (5; 1.6%). Seven (2.3%) patients presented myocardial injury without other ischemic signs or associated heart failure (Fig. 1).

Other cardiovascular complications detected were arterial embolic events in 7 (2.3%) patients and deep venous thrombosis in 3 (1%) patients.

Compared with patients without cardiac involvement, patients who developed these complications (including CHF, AF, PE, ACS and myocardial injury) were older, were more likely to be female, and had a history of renal failure and CHF. Moreover, these patients also had a higher score on the Charlson comorbidity index.

Dyspnea was more prevalent in patients with cardiac involvement ($p=0.001$) as a presenting symptom of the disease. In terms of physical examination, tachycardia was more prevalent in patients with cardiac complications, with a statistically significant difference ($p=0.043$). Patients with these complications had greater lymphopenia and higher levels of creatinine and D-dimer, and the difference was statistically significant ($p=0.047$, $p=0.003$, $p=0.001$, respectively).

Finally, using Kaplan-Meier curves, we showed that these patients had a longer hospital stay than those who did not present cardiac events (14 (9–23) days vs 10 (6–15) days; $p<0.001$) (Fig. 2).

Regarding mortality, 112 (36.7%) patients died. Among these patients, ARDS was the most frequent cause of mortality (60; 53.6%), followed by septic shock (35; 31.3%), secondary infections (15; 13.4%) and CHF (2; 1.8%).

During the follow-up, of the 192 patients who survived, 29 (15.1%) died during the first year and 40 (20.8%) patients developed some cardiovascular complication being CHF the most prevalent (31; 16.7%), followed by AF (5; 2.6%), ACS (1; 0.5%), Rhythm disorder (1; 0.5%) and PE (1; 0.5%). 57 (64%) patients with cardiac involvement during admission were discharged (Fig. 3). Of these patients 21 (36.8%) presented a new cardiovascular event with a statistically significant difference with respect to those who did not have a previous event ($p=0.001$). Similarly, those patients who had cardiac complications during admission had a statistically significantly higher mortality than those who did not ($p=0.026$) during the year of follow-up.

Discussion

To our knowledge, this is the first study to analyze the incidence of cardiac complications in a geriatric population during the

65

R.-S. Mónica, Q.-F. Maribel, J. Javier et al.

Revista Española de Geriatria y Gerontología 57 (2022) 63–70

Table 1
Baseline characteristics of the geriatric cohort.

	Global	Cardiac complications	No cardiac complications	<i>p</i>
Age	87 (82–91)	89 (82–93)	87 (82–90.5)	0.024
Sex (female)	190 (62.3)	63 (70.8)	127 (58.8)	0.050
Place of residence				0.131
Home	98 (32.1)	23 (25.8)	75 (34.7)	
Nursing home	207 (67.9)	66 (74.2)	141 (65.3)	
Time to diagnosis	5 (2–7)	5 (3–8)	5 (2–7)	0.365
Comorbidities				
HBP	204 (66.9)	58 (65.2)	146 (67.6)	0.683
DM2	86 (28.2)	31 (34.8)	55 (25.5)	0.098
AF	85 (27.9)	28 (31.5)	57 (26.4)	0.369
COPD	48 (15.7)	14 (15.7)	34 (15.7)	0.998
Renal failure	53 (17.4)	24 (27.0)	29 (13.4)	0.005
Cancer	41 (13.4)	15 (16.9)	26 (12.0)	0.262
PE	18 (5.9)	5 (5.6)	13 (6.0)	0.893
Ischemic cardiopathy	43 (14.1)	10 (11.2)	33 (15.3)	0.356
CHF	74 (24.3)	34 (38.2)	40 (18.5)	<0.001
Charlson index	2 (1–4)	3 (1–4)	2 (1–3.5)	0.008
Barthel index (<i>n</i> = 301)	65 (29–90)	60 (37–90)	66 (25–90)	0.805
Frailty (CFS) (<i>n</i> = 302)	205 (67.9)	56 (62.9)	149 (70.0)	0.233
Dementia (<i>n</i> = 302)	134 (44.4)	38 (42.7)	96 (45.1)	0.705
Symptoms				
Cough	136 (44.7)	43 (48.3)	93 (43.3)	0.420
Fever	156 (51.1)	45 (50.6)	111 (51.4)	0.895
Dyspnea	179 (58.7)	65 (73.0)	114 (52.8)	0.001
Fall	33 (10.8)	12 (13.5)	21 (9.7)	0.336
Delirium	112 (36.7)	25 (28.1)	87 (40.3)	0.045
Exploration				
Fever	36.9 (36.3–37.8)	36.9 (36.3–37.8)	36.9 (36.3–37.8)	0.805
Saturation	92 (88–95)	92 (88–95)	93 (89–96)	0.109
SBP, mmHg	129 (110–147)	128 (109–147)	129 (111–148)	0.585
Breathing frequency	20 (18–28)	22 (18–28)	20 (18–28)	0.185
Tachycardia, bpm	84 (72–97)	87.5 (75–104)	82 (71–95)	0.043
CURB-45 score	2 (1–3)	2 (2–3)	2 (1–3)	0.351
SOFA score	1 (0–1)	1 (0–1)	1 (0–1)	0.300
Laboratory				
Platelet $\times 10^9$ per L	230 (167–324)	223 (172–277)	236 (165–331)	0.237
Leucocytes $\times 10^9$ per L	7620 (5570–9970)	7770 (5900–9970)	7480 (5410–9935)	0.047
Lymphocyte $\times 10^9$ per L	0.89 (0.6–1.25)	0.75 (0.53–1.06)	0.91 (0.64–1.29)	0.857
CRP mg/L	65 (26.9–151)	60 (32–148)	66.4 (26.1–151)	0.003
Creatinine mg/dL	0.97 (0.7–1.4)	1.1 (0.8–1.5)	0.9 (0.7–1.31)	0.237
Ferritin ng/mL	267 (156–469.5)	265 (170–540)	281 (156–467)	0.770
D-dimer μ g/mL	1.66 (0.89–3.16)	2.34 (1.2–4.27)	1.43 (0.82–2.5)	0.001
Creatinine kinase U/L	60 (34–116)	51 (28–103)	66 (35.5–124)	0.104
Cardiac troponin T ng/L	40 (40–44)	40 (40–66.5)	40 (40–40)	<0.001
NT-proBNP pg/ml (<i>n</i> = 55)	1818 (941–3831)	2327 (1199–4353)	1259 (632–2510)	0.131
COVID-19 treatment				
Hydroxicloroquin	264 (86.6)	76 (85.4)	188 (87)	0.702
Azithromycin	191 (63.0)	51 (57.3)	140 (65.4)	0.182
Lopinavir	22 (7.2)	9 (10.1)	13 (6.0)	0.209
Corticosteroid	111 (37.1)	37 (42.5)	74 (34.9)	0.215
Hospitalization				
Hospitalization days	11 (7–18)	14 (9–23)	10 (6–15)	<0.001

Data are presented as *n* (%) or median (interquartile range). ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitors; AF: atrial fibrillation; ARB: angiotensin II receptor blocker; BB: beta-blocker; CCB: calcium channel blocker; CFS: clinical frailty scale; CHF: congestive heart failure; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; COVID-19: coronavirus disease CURB-45: confusion, uremia, elevated respiratory rate, hypotension, and age 65 years or older; DM2: Diabetes mellitus 2; HBP: high blood pressure; OAC: oral anticoagulant; CRP: C reactive protein; NT-proBNP: NT-pro-brain natriuretic peptide; PE: pulmonary embolism; SBP: systolic blood pressure; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

hospitalization due to COVID-19 and after one year of follow-up. The overall incidence of cardiac events in this population is 29.2%, with CHF being the most frequent complication but not the most prevalent reason for mortality.

Similar to our results, a meta-analysis of 25 studies reporting the incidence of cardiac events within 30 days of community-acquired pneumonia diagnosis reported cumulative rates of new or worsening heart failure (14% vs 15.1%), new or worsening arrhythmias (5% vs. 6.5%), and ACS myocardial infarction or unstable angina (5% vs. 2.3%) in patients admitted to the hospital with pneumonia.²⁶

Various mechanisms can trigger CHF in patients with COVID-19. Circulating inflammatory mediators due to cytokine storm, direct viral damage to cardiomyocytes, or both may be involved. On the other hand, a previous study showed that left ventricular diastolic dysfunction is frequent in severe acute respiratory syndrome (SARS) infection and could be attributable to cytokine storm syndrome.²⁷ Because of the complexity of performing echocardiograms under strict isolation while wearing personal protective equipment and using portable devices and the associated risk to staff, the exact prevalence and nature of cardiac dysfunction

66

8.5 ANEXO V / PUBLICACIONES

R.-S. Mónica, Q.-F. Maribel, J. Javier et al.

Revista Española de Geriatria y Gerontología 57 (2022) 63–70

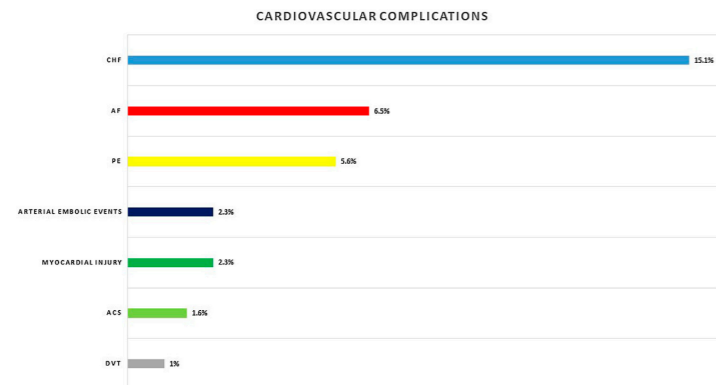


Fig. 1. Cardiovascular complications during hospitalization. ACS: acute coronary syndrome; AF: atrial fibrillation; CHF: congestive heart failure; DVT: deep vein thrombosis; PE: pulmonary embolism.

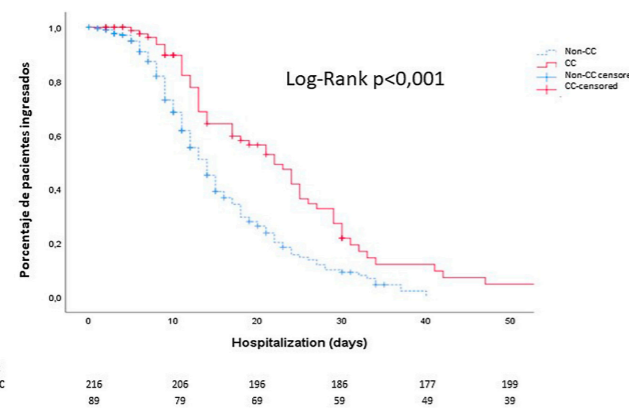


Fig. 2. Cumulative survival according to the length of hospital stay: noncardiac complication patients (discontinuous blue line) vs cardiac complication patients (continuous red line). The median time elapsed from the diagnosis of COVID-19 to discharge was 10 days in patients without cardiologic complications and 14 days in patients with cardiologic complications. CC: cardiac complications.

involved in COVID-19 may never be fully apparent. To obtain these parameters, it may be necessary to protocolize magnetic resonance studies after patient recovery to test possible myocardial sequelae.

Epidemiological data also suggest that pre-existing heart failure is a risk factor for the development of pneumonia.²⁸ Our cohort showed a prevalent history of CHF (24.3%), which was also more prevalent among patients who had cardiac complications, with a statistically significant difference. The results of clinical studies suggest that patients with heart failure have reduced immunological responses, and experimental evidence indicates that pulmonary congestion can promote the growth of common bacteria.^{29,30} Therefore, the COVID infection itself can act as a trigger for CHF, being more susceptible to a new episode of decompensation those patients who have a history of CHF, and who on the other hand may have a greater predisposition to COVID infection as well as a worse outcomes.

On the other hand, the systemic inflammatory response to pneumonia can also end up producing acute kidney injury and impaired sodium and water metabolism, leading to volume overload and

precipitating heart failure.²⁶ In our population, patients with cardiac involvement had higher creatinine levels and history of renal failure.

In a registry of cardiac complications maintained by Linschoten et al., AF was the most frequent complication, accounting for 4.7% of the population; according to Gawalko et al., new-onset AF varies between 3.6% and 6.7% in patients with COVID-19, very similar to that in our population (6.5%).^{31,32} Older age, CHF and hypertension increase the likelihood of new-onset AF, promoting an appropriate scenario to trigger it. The underlying molecular mechanisms are decreased angiotensin-converter enzyme availability, hypoxemia, metabolic dysfunction, direct virus action, activation of the sympathetic nervous system and systemic inflammation. Thus, AF is the most common arrhythmia among the elderly population affected by COVID-19, which may become persistent even before pulmonary improvement.³³

Additionally, arrhythmias were more likely to occur in the intensive care unit (ICU) than in the population in a general ward, where they have been reported to reach 44% as a consequence

67

R.-S. Mónica, Q.-F. Maribel, J. Javier et al.

Revista Española de Geriatria y Gerontología 57 (2022) 63–70

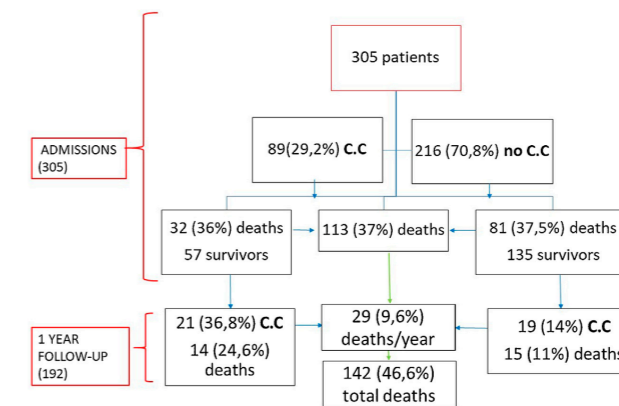


Fig. 3. Cumulative percentage of cardiac complications vs. mortality throughout the weeks. CC: cardiac complications.

of systemic illness and not solely in relation to the direct effect of COVID-19 infection.² The prothrombotic and proinflammatory state secondary to COVID-19 infection, together with the presence of AF, further increases the thromboembolic risk of these patients. Future studies to assess the effectiveness and safety of the different long-term anticoagulation and rhythm management strategies will be necessary for this population.³⁴

It is important to mention that despite using drugs that promote arrhythmias such as those used empirically for treatment, we found no differences in terms of cardiac complications between the different drugs.

PE, the third most frequent cardiovascular complication, was present in 5.6% of our population. Elderly patients show an increased prevalence of PE, influenced by comorbidities associated with restricted mobility. The presence of PE has been described in other infections when its incidence was compared with that of 40 patients with influenza, and the incidence of this complication among COVID-19 patients was significantly increased (20.6% vs. 7.5%).³⁵ Perhaps the high prevalence of obesity and the hypercoagulability and proinflammatory state in these patients contribute to this increased incidence.

Myocarditis has been reported to account for up to 7% of deaths due to COVID-19.³ Interestingly, no cases of myocarditis were reported. The fact that a large number of endomyocardial biopsies could not be performed has led to an overdiagnosis of myocarditis. Furthermore, in a study carried out by Basso et al., in which cardiac tissue was obtained from the autopsies of 21 consecutive patients with COVID-19, the presence of the virus in cardiac macrophages was not observed by electron microscopy.³⁶ On the other hand, myocarditis is a rare complication in elderly patients and is more typical in children or young adults.^{37,38}

Several studies have shown a high frequency of increased troponin levels that led to a worsened prognosis in these patients, especially in those admitted to the ICU.^{4,39} This elevation reflects a supply/demand imbalance and is not due to ischemic heart disease or myocarditis.³¹ In our study, troponins were measured on clinical grounds only when the patient complained of chest pain or changes in the ECG were present. In any case, troponin T is not a disease-specific biomarker but a reflection of the severity of the inflammatory status of the critical patient. Thus, serial cardiac biomarkers may help detect myocardial injury.

Although cardiac complications were not the main cause of mortality in this population, as seen in other studies, a longer hospital

stay was observed.³¹ The cardiac complication risk is increased in the first few days after a pneumonia diagnosis, with approximately 90% of these events recognized within 7 days of diagnosis and more than half identified within the first 24 h.²⁶ In our case, during the first weeks of the pandemic, most of the patients died before presenting cardiovascular events. A multifactorial cause influenced by the health system collapse, work overload and lack of knowledge that led to a trend of nondiagnosis due to the mixture of symptoms (dyspnea) and difficulty in performing echocardiograms, ECG, or other imaging techniques.

Finally, in our study, 20.8% of the patients who survived hospital admission presented new cardiovascular events during the first year, being more prevalent among those who had history of cardiac complication during hospitalization. It is not possible to ensure that these complications were long-term side effects of COVID-19, but there are studies that have demonstrated the existence of cardiovascular sequelae after COVID-19, independently of the severity of the original presentation and persists during the recovery period.⁴⁰ We will have to wait for future investigations to clarify the long-term cardiovascular consequences.

COVID-19 respiratory infection appears to affect essential parts of the cardiovascular system, which is probably responsible for the substantial burden of acute cardiac complications documented. In view of the high incidence of cardiac complications in this population with the prognostic impact that this may entail, prevention, early detection and early treatment of these events should be a priority. Therefore, particular attention should be given to cardiovascular protection during treatment for COVID-19.

Limitations

Some limitations existed in the present study. The sample size was modest but compares well to those in other studies. The patients were recruited from a secondary single-center hospital that admitted mostly geriatric patients who were not ICU candidates; as such, our findings may not be generalizable to the rest of the population. Troponin and NT-proBNP measurements were not performed routinely; they were requested only when there was a clinical background, so values were obtained for 197 patients (64.6%). Due to logistical problems and emergencies, it was not possible to obtain echocardiograms or more advanced imaging techniques for all patients with cardiac complications, which limits the determination of the potential mechanism of cardiac injury.

68

8.5 ANEXO V / PUBLICACIONES

R.-S. Mónica, Q.-F. Maribel, J. Javier et al.

Conclusions

The incidence of cardiovascular complications in geriatric patients is high and associated with longer hospital stays. CHF was the most frequent event followed by AF. However, these were not the main cause of mortality in this population. Future studies are required to determine the long-term cardiac impact in the geriatric population.

Authors' contributions

- Conception and design or analysis and interpretation of data, or both; M.Q., J.G. and M.R.
- Recruitment of participants and/or data collection: LL., J.J.
- Drafting of the manuscript or revising it critically for important intellectual content; R.T., M.Q., J.G. and M.R.
- Final approval of the manuscript submitted: All authors.

Funding

This work was partially supported by grants (to MR and MQ) from the "New announcement for extraordinary initiative fund UAX-Santander COVID-19", Universidad Alfonso X el Sabio as part of the registered project 1.011.104.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Acknowledgments

We would like to thank Mr. Xavier Vidal for statistical analysis support, the Research Foundation of Universidad Alfonso X el Sabio and all health professionals who worked during the pandemic crisis.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.regg.2022.01.003.

References

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506.
- 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. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>, published online Feb 7.
- Lozano-Montoya I, Quezada-Fejoo M, Jaramillo-Hidalgo J, Gómez-Pavón FJ. Atypical symptoms of COVID-19 in hospitalised oldest old adults. *Revista española de geriatría y gerontología*. 2021;56:120–1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2020.11.001>.
- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5:802–10. <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46:846–8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.
- Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [published correction appears in *JAMA Cardiol* 2020 Jul 1;5(7):848]. *JAMA Cardiol*. 2020;5:811–8. <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>.
- Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the heart. *Circ Res*. 2020;126:1443–55. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317055>.
- Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31:1003–8. <http://dx.doi.org/10.1111/jce.14479>.
- Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2016;49:129–33.

Revista Española de Geriatría y Gerontología 57 (2022) 63–70

- Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation*. 2020;141:1648–55. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>.
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395:514–23. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9).
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in china: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020;323:1239–42. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
- Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:259–60. <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–83.
- Islam A, Muir-Hunter SW, Speechley M, Montero-Odasso M. Facilitating frailty identification: comparison of two methods among community-dwelling older adults. *J Frailty Aging*. 2014;3:216–21.
- Mahoney FJ, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;14:61–5.
- Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry*. 1982;139:1136–9. <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.139.9.1136>.
- Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, Boersma WG, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58:377–82. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.58.5.377>.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996 Jul;22:707–10. <http://dx.doi.org/10.1007/BF01709751>.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–200.
- Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2020;ehaa575. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37:2893–962. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801–10. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.
- Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120:c179–84.
- Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA*. 2012;307:2526–33.
- Corrales-Medina VF, Suh KN, Rose G, Chirinos JA, Doucette S, Cameron DW, et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS Med*. 2011;8:e1001048. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1001048>.
- Li SS, Cheng CW, Fu CL, Chan YH, Lee MP, Chan JW, et al. Left ventricular performance in patients with severe acute respiratory syndrome: a 30-day echocardiographic follow-up study. *Circulation*. 2003;108:1798–803. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000094737.21775.32>.
- Koivula I, Sten M, Mäkelä PH. Risk factors for pneumonia in the elderly. *Am J Med*. 1994;96:313–20. [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(94\)90060-4](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(94)90060-4). PMID: 8166149.
- Vardeny O, Sweitzer NK, Detry MA, Moran JM, Johnson MR, Hayney MS. Decreased immune responses to influenza vaccination in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2009;15:368–73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2008.11.009>.
- LaForce FM, Mullane JF, Boehme RF, Kelly WJ, Huber CL. The effect of pulmonary edema on antibacterial defenses of the lung. *J Lab Clin Med*. 1973;82:634–48.
- Linschoten M, Peters S, van Smeden M, Jewbali IS, Schaap J, Siebink HM, et al. Cardiac complications in patients hospitalised with COVID-19. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020;9:817–23. <http://dx.doi.org/10.1177/2048872620974605>.
- Gawalko M, Kaplon-Gieślicka A, Hohl M, Dobrev D, Linz D. COVID-19 associated atrial fibrillation: Incidence, putative mechanisms and potential clinical implications. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;30:100631. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100631>.
- Yang C, Jin Z. An acute respiratory infection runs into the most common non-communicable epidemic-COVID-19 and cardiovascular diseases. *JAMA Cardiol*. 2020;5:743–4. <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0934>.
- Bhatia A, Mayer MM, Adusumalli S, Hyman MC, Oh E, Tierney A, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm*. 2020;17:1439–44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.016>.

69

R.-S. Mónica, Q.-F. Maribel, J. Javier et al.

- Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence. *Circulation*. 2020;142:184–6. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430>.
- Basso C, Leone O, Rizzo S, De Gaspari M, van der Wal AC, Aubry MC, et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J*. 2020;41:3827–35. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa664>.
- Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation*. 2006;113:676–890.
- Corrado D, Basso C, Thiene G. Sudden cardiac death in young people with apparently normal heart. *Cardiovasc Res*. 2001;50:399–408.

Revista Española de Geriatría y Gerontología 57 (2022) 63–70

- Bardají A, Carrasquer A, Sánchez-Giménez R, Lal-Trehan N, Del-Moral-Ronda V, Peiró ÓM, et al. Implicaciones pronósticas del daño miocárdico en pacientes con y sin diagnóstico confirmado de COVID-19 atendidos en un hospital universitario [Prognostic implications of myocardial injury in patients with and without COVID-19 infection treated in a university hospital]. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74:24–32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2020.08.009>.
- Puntmann VO, Carej ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5:1265–73. <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>.

70

8.5 ANEXO V / PUBLICACIONES

Medicina Clínica 157 (2021) e302–e303





www.elsevier.es/medicinaclinica



Letter to the Editor

QT interval prolongation in geriatric patients treated for SARS-CoV-2 infection: OCTA-COVID study^{☆,☆☆}

Prolongación del intervalo QT en pacientes geriátricos bajo tratamiento por la infección por SARS-CoV-2: estudio OCTA-COVID

Dear Editor:

In the current SARS-CoV-2 pandemic, the use of drugs such as hydroxychloroquine (HQ), azithromycin (AZ), lopinavir/ritonavir (LR) and combinations of these have been shown to have an increased risk of QT interval prolongation¹ and caution should be exercised in older patients with polypharmacy and especially with psychotropic drug use.²

Acquired long QT syndrome (ALQTS) is an alteration of ventricular repolarization characterized by a prolonged QT interval heart rate-corrected on the electrocardiogram (ECG), that is, ≥ 470 milliseconds (ms) in females and ≥ 450 ms in males.³ Drug-induced ALQTS has been a longstanding indicator of increased risk of ventricular arrhythmias, such as polymorphic ventricular tachycardia (Torsade de Pointes) and has been associated with increased mortality. Among the most frequent pharmacological causes to be highlighted in the elderly population are the following drugs: neuroleptics or antipsychotics, antiarrhythmic drugs and antibiotics.²

This letter aims to describe a geriatric population sample with QT prolongation after treatment for SARS-CoV-2 infection based on a comprehensive geriatric assessment and its association with mortality. Patients over 75 years of age admitted to a COVID-19 Geriatric Unit (CGU) from 20 March to 31 May 2020 with a diagnosis of SARS-CoV-2 infection by PCR confirmation or with high clinical-radiological suspicion were included. All patients with ECG recording were analysed considering the measurement of the QT interval at 48 h after initiating any type of medical treatment for SARS-CoV-2. The corrected QT was calculated using the Bazett formula, considering a prolonged corrected QT ≥ 470 ms for women and ≥ 450 ms for men. Variables such as physical and mental function, comorbidity (Charlson index: high comorbidity, ≥ 3), polypharmacy (in number ≥ 5 and extreme ≥ 10) and drug typology, mortality and the risk of mortality associated with sepsis (QSOFA ≥ 2) were analysed.

The results (Table 1) evaluated a total of 71 individuals with ECG recording. The mean age was 85.55 ± 6.85 years; 66.2% women. 23.9% had QT prolongation (8 women and 9 men). The mean QT was 428.57 ± 47.46 ms (228–565 ms) at 48 h after initiation of any therapy for SARS-CoV-2 infection regarding the heart rhythm of the sample, 85.9% were in sinus rhythm, 11.3% in atrial fibrillation and 2.8% in pacemaker rhythm.

Most of the patients came from nursing homes (80.3%). 64.8% met severe frailty criteria and 71.9% polypharmacy, highlighting benzodiazepines (36.6%), quetiapine (9.9%) and antidepressants (35.2%). Regarding the treatment of SARS-CoV-2: 91.5% received HQ, 59.2% AZ and 15.5% LR. The most common combination was HQ with AZ (52.1%), followed by HQ with LR (16.9%). The triple therapy of HQ+AZ+LR was only prescribed in 4.2% (3 patients). 46.4% received corticosteroid therapy and 21.1% had a QSOFA ≥ 2 . In-hospital mortality was 31.9%.

In the univariate analysis (Table 1) only the male gender was associated with a tendency to have a prolonged QT; the rest of the variables, including mortality, did not have a statistically significant association in the analysis, unlike other studies in which advanced age, different comorbidities and polypharmacy were related to potential interactions, particularly with LR.⁴ Despite the limitations of our study, with a small and non-multicentre sample size, we would like to highlight the fact that in our setting, in a typical geriatric population (high frailty, polypharmacy, comorbidity), the usual treatments for SARS-CoV-2 were not associated with a significant prolongation of the QT interval or an increase in mortality that would invalidate their use. Therefore, they can continue to be considered, on an individual basis and with caution, as a therapeutic tool for these patients.

Funding

This research has not received specific grants from public or private agencies or from non-profit entities.

[☆] Please cite this article as: Garmendia-Prieto B, Carrillo-García P, Gómez-Pavón J. Prolongación del intervalo QT en pacientes geriátricos bajo tratamiento por la infección por SARS-CoV-2: estudio OCTA-COVID. Med Clin (Barc). 2021;157:e302–e303.

^{☆☆} All authors were involved in the conception and design of the manuscript, data collection, analysis and interpretation of the data, and the writing, review and approval of the submitted manuscript.

2387-0206/© 2021 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Medicina Clínica 157 (2021) e302–e303

B. Garmendia-Prieto, P. Carrillo-García and J. Gómez-Pavón

Table 1
Baseline Characteristics of Patients with ECG Recording Based on Normal and Long QT.

	Overall, N = 71	Long QT, N = 17 (23.9%)	Normal QT, N = 54 (76%)	P
Age	85.55 ± 6.85	83.76 ± 6.44	86.11 ± 6.94	.21
Male (%)	33.8% (24)	52.9% (9)	27.8% (15)	.056
Institutionalized	80.3% (57)	88.2% (15)	77.8% (42)	.34
Mortality	31.9% (22)	47.1% (8)	26.9% (14)	.12
I. Charlson ≥ 3	36.6% (26)	47.1% (8)	33.3% (18)	.42
Categorized BI				.79
100	16.9% (12)	11.8% (2)	18.5% (10)	
99-60	33.8% (24)	35.3% (6)	33.3% (18)	
59-40	15.5% (11)	11.8% (2)	16.7% (9)	
39-20	14.1% (10)	11.8% (2)	14.8% (8)	
19-0	19.7% (14)	29.4% (5)	16.7% (9)	
Dementia (MRC ≥ 2)	47.1% (33)	47.1% (8)	47.2% (25)	.99
Frailty (CFS)				.72
1-4	18.3% (13)	11.8% (2)	20.4% (11)	
5-6	16.9% (12)	17.6% (3)	16.7% (9)	
7-9	64.8% (46)	70.6% (12)	63% (34)	
QSOFA ≥ 2	21.1% (15)	29.4% (5)	18.5% (10)	.33
Polypharmacy				.88
≥ 5 drugs	45.1% (32)	47.1% (8)	44.4% (24)	
≥ 10 drugs	26.8% (19)	29.4% (5)	25.9% (14)	
Benzodiazepines	36.6% (26)	41.2% (7)	35.2% (19)	.66
Antidepressants	35.2% (25)	47.1% (8)	31.5% (17)	.24
Quetiapine	9.9% (7)	11.8% (2)	9.3% (5)	.76
Lopinavir/Ritonavir	15.5% (11)	0% (0)	20.4% (11)	–
Hydroxychloroquine	91.5% (65)	82.4% (14)	94.4% (51)	.12
Azithromycin	59.2% (42)	52.9% (9)	61.1% (33)	.55
HD + AZ	52.1% (37)	41.2% (7)	55.6% (30)	.30
HD + LR	16.9% (12)	5.9% (1)	20.4% (11)	.16
Corticosteroids	46.4% (32)	43.8% (7)	47.2% (25)	.81

AZ: azithromycin; CFS: Clinical Frailty Scale; MRC: Mental health Red Cross; ECG: electrocardiogram; HD: hydroxychloroquine; BI: Barthel index; LR: lopinavir/ritonavir; QSOFA: Quick Sequential Organ Failure Assessment.

Conflict of interests

There are no conflicts of interest on the part of any of the authors.

Acknowledgements

We wish to thank the entire Cardiology and Geriatrics team of the Central Red Cross Hospital.

References

- Bonad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina FJ, Díez-Villanueva P, Ayesta A, Sanchis-Forés J, et al. Coronavirus: la emergencia geriátrica de 2020. Documento conjunto de la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología y la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. Rev Esp Cardiol. 2020;73:569–76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.recsp.2020.03.027>.
- Manejo farmacológico de trastornos psíquicos en personas mayores con tratamiento de la infección por COVID19: interacciones y recomendaciones terapéuticas; 2020 [accessed 29 Nov 2020]. Available from: <https://www.elsevier.com/locate/S0924646020300019>.
- Muñoz Castellano J. Síndrome de QT largo y Torsade de Pointes. Emergencias. 2004;16:85–92.
- Brandariz-Núñez D, Correas-Sanahuja M, Guarc E, Picón R, García B, Gil R. Interacciones medicamentosas potenciales en pacientes COVID-19 en tratamiento con lopinavir/ritonavir. Med Clin (Barc). 2020;155:281–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcl.2020.06.026>.

Blanca Garmendia-Prieto*, Pamela Carrillo-García, Javier Gómez-Pavón

Servicio de Geriatría, Hospital Central de la Cruz Roja, San José y Santa Adela, Madrid, Spain

* Corresponding author.
E-mail address: blancagarmendia@gmail.com
(B. Garmendia-Prieto).

e303

8.5 ANEXO V / PUBLICACIONES

Article

COVID-19 Mortality in Patients Aged 80 and over Residing in Nursing Homes—Six Pandemic Waves: OCTA-COVID Study

Claudia Ruiz-Huerta ^{1,2,*}, Marcelle V. Canto ^{1,†}, Carmen Ruiz ¹, Idefonso González ^{1,2}, Isabel Lozano-Montoya ^{2,3}, Maribel Quezada-Feijoo ^{2,4} and Francisco J. Gómez-Pavón ^{2,3,†}

¹ Department of Preventive Medicine, Hospital Central de la Cruz Roja, 28003 Madrid, Spain

² Faculty of Medicine, “Alfonso X el Sabio” University, 28691 Madrid, Spain

³ Department of Geriatric Medicine, Hospital Central de la Cruz Roja, 28003 Madrid, Spain

⁴ Department of Cardiology, Hospital Central de la Cruz Roja, 28003 Madrid, Spain

* Correspondence: claudia.ruiz-huerta@salud.madrid.org

† These authors contributed equally to this work.

Abstract: During the first COVID-19 pandemic wave in Spain, 50% of deaths occurred in nursing homes, making it necessary for some hospitals to support these facilities with the care of infected patients. This study compares origin, characteristics, and mortality of patients admitted with COVID-19 during six pandemic waves in the Hospital Central de la Cruz Roja in Madrid. It is a retrospective observational study of patients ≥ 80 years old, admitted with an acute SARS-CoV-2 infection, with a total of 546 patients included, whose final outcome was death or discharge. During the first wave, those from nursing homes had a higher risk of death than those from home; during the two successive waves, the risk was higher for those from home; and in the last two waves, the risk equalized and decreased exponentially in both groups. Men had 72% higher risk of death than women. For each year of age, the risk increased by 4% ($p = 0.036$). For each Charlson index point, the risk increased by 14% ($p = 0.019$). Individuals in nursing homes, despite being older with higher comorbidity, did not show a higher overall lethality. The mortality decreased progressively in each successive wave due to high vaccination rates and COVID-19 control measures in this population.

Keywords: elderly; nursing homes; COVID-19; hospital; mortality

1. Introduction

Following the declaration of the state of alarm on 15 March 2020, Madrid became the epicenter of the COVID-19 pandemic in Spain [1], accounting for the highest incidence rate in the country (907.75 per 100,000 inhabitants), as well as the highest lethality (12.7%) and ICU bed occupancy rate [1]. The elderly population suffered the greatest impact from the pandemic, with a 21.8% lethality in Spain as of 29 May 2020 in patients over 80 years of age (12,834 deaths) [2], with 10,121 confirmed deaths being registered only in Madrid [3]. High mortality rate in this age group has been observed constantly throughout the world, with lethality rates ranging from 14.8%, referred in the first publications from China [4,5], to 26.4% mentioned in the Bonanad et al. meta-analysis [6], or 55.4% reported in the first Spanish hospital cohort published in this country [7].

However, even though the majority of admissions and deaths cases have been concentrated in older people, it is not possible to establish an age threshold above which the risk is higher, due to the coexistence of additional factors that contribute to this increased risk, highlighting comorbidities and institutionalization [8,9]. Thus, as of 23 June 2020, the impact of COVID-19 on elderly people residing permanently in nursing homes was 19,533 deaths nationally, which represented 68.1% of the confirmed deaths due to COVID-19 up to that time [9]. It is estimated that, of the total number of deaths during the first pandemic wave in Spain, 47–50% occurred in nursing home facilities [10].



Citation: Ruiz-Huerta, C.; Canto, M.V.; Ruiz, C.; González, I.; Lozano-Montoya, I.; Quezada-Feijoo, M.; Gómez-Pavón, F.J. COVID-19 Mortality in Patients Aged 80 and over Residing in Nursing Homes—Six Pandemic Waves: OCTA-COVID Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 12019. <https://doi.org/10.3390/ijerph191912019>

Academic Editor: Florian Fischer

Received: 5 September 2022

Accepted: 20 September 2022

Published: 22 September 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Successive pandemic waves, lasting a period of two years, continued to generate new infections, causing a high number of deaths due to COVID-19 in vulnerable populations (registering 105,642 deaths in Spain as of 15 May 2022) [11]. The incidence was particularly high among those over 80 years of age (67,865 deaths in Spain as of 17 May 2022 in this population group) [12].

The arrival of an effective vaccine against the SARS-CoV-2 infection marked a turning point in the mortality of this disease [13–15]. Vaccination of vulnerable populations in Spain began in December 2020 and, since then, mortality rates have started to decrease significantly [16,17].

In November 2021, the emergence of the new Omicron variant generated an increased number of cases of infection [18]. However, given the high vaccination rate at that period in our country and the characteristics of the new variant, the sixth pandemic wave did not have a great impact on elderly patients' mortality [19,20].

This research aims to compare, taking into account living arrangements (living at home or permanently in a nursing home), the characteristics and mortality of older patients admitted with COVID-19 in the Geriatric Unit of the Hospital Central de la Cruz Roja (HCCR) in Madrid during the six pandemic waves period.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Participants

We conducted a retrospective observational longitudinal cohort study including 546 patients aged 80 years or older. We used data from the hospital discharge records database (CMBD) of patients admitted to HCCR between 10 March 2020 and 10 February 2022, with a diagnosis of acute SARS-CoV-2 incident infection. Validated diagnosis codes associated with COVID-19 according to the International Classification of Diseases (ICD-10-ES), third edition, January 2020, were used during the study period [21]. Records with ICD-10 code B34.2 (COVID-19 infection, unspecified), B97.2 (COVID-19 as the cause of diseases classified elsewhere), B97.21 (COVID-19 associated with SARS as the cause of diseases classified elsewhere), B97.29 (other COVID-19 as the cause of diseases classified elsewhere), U07.1 (COVID-19), and U07.2 (COVID-19, virus no identified) were analyzed as possible COVID-19 confirmed cases. Records with codes J12.89 (other types of viral pneumonia), J12.81 (pneumonia, associated with SARS), and J18.9 (pneumonia, unspecified microorganism) were also analyzed as COVID-19 probable cases and at a later stage, they were confirmed or excluded using the Department of Preventive Medicine record of confirmed COVID-19 hospitalized patients. For each registry entry, main diagnosis (the major process that was considered the primary reason for the patient's hospital admission) and secondary diagnoses were analyzed; secondary diagnoses might have coexisted from the beginning with the main diagnosis at the time of admission or they might have developed during the hospital stay.

The HCCR is a general medical-surgical support hospital (level II) in the Community of Madrid [22] which, since early March 2020, received patients with SARS-CoV-2 acute infection, many of whom came from nursing homes facilities. Our Geriatric Department has teams providing hospital care directly to nursing homes (Geriatrics Consultation Liaison) that travel, periodically, to those facilities, covering nearly 4000 individuals permanently residing in nursing homes in the north and northwest areas of Madrid. In the first pandemic wave, the HCCR provided support for COVID-19 patients from all areas of the Community of Madrid, although preference was given to patients from its main area of coverage, but after the successive pandemic waves, care was provided only for nursing homes in the areas to which it habitually supplies coverage.

During this study period, six pandemic waves occurred in the Community of Madrid, and 546 octogenarian or older patients with a SARS-CoV-2 incident infection that met the inclusion criteria were admitted to the HCCR. These criteria were as follows: patients equal to or over 80 years of age, with a recent confirmed diagnosis of COVID-19 by a positive diagnostic test for acute infection (RT-PCR or antigen test) or with a probable

8.5 ANEXO V / PUBLICACIONES

diagnosis of COVID-19 with a high clinical–radiological suspicion but with a negative test at the moment of hospitalization, admitted to our hospital in the Geriatric Unit. These diagnosis data were obtained from the Preventive Medicine Department, which is the service that has an updated list of all COVID-19 patients in the hospital, as well as their classification depending on the time of diagnosis and the stage of the infection. Patients who refused to participate in the study were excluded and their data were anonymized. Additionally, patients readmitted with prolonged COVID-19 diagnosis, resolved infection, or with a diagnosis of sequelae due to COVID-19 and posterior to their primary infection were excluded.

All patients were included in the cohort at the same time after their demise or hospital discharge based on data from the CMBD records. We used the date of hospitalization and the date of death or discharge as key elements to display a timeline in our cohort. The first pandemic wave included patients who were hospitalized from 10 March through 10 July 2020; the second wave, those admitted between 11 July and 8 December 2020; and the third wave, from 9 December 2020 through 10 March 2021. During the fourth wave, no admissions with a diagnosis of COVID-19 were registered at our center. The fifth wave covered the period between 1 July and 31 October 2021 and, finally, the sixth wave covered the dates between 1 November 2021 and 10 February 2022.

2.2. Variables

Demographic variables were collected from the medical records of each admitted patient, such as sex, age, and living arrangements (living at home or permanently at a nursing home), in addition to clinical variables, such as diagnosis of COVID-19 status (confirmed or probable), most common comorbidities associated with SARS-CoV-2 infection according to the literature (chronic obstructive pulmonary disease (COPD), diabetes mellitus, cardiovascular disease, arterial hypertension, chronic kidney disease, chronic liver disease, neoplasms, dementia, or neurological sequelae) and age-adjusted Charlson index (calculated taking into account the associated comorbidities at admission), average length of hospital stay, and hospital discharge status (death or cure). Data were entered manually and stored routinely in an Excel database.

2.3. Statistical Analysis

Due to the characteristics of the study, the required sample size was not calculated and it was considered equal to the total number of patients admitted during the study period. To synthesize the analysis data, frequencies and percentages were used for categorical variables, and means with their standard deviations (SD) were used for continuous variables.

A chi-squared test (χ^2 test) or a Fisher's exact test with a 95% confidence interval was used to evaluate the difference in the distribution of qualitative variables. For quantitative and categorical variables, a Student's *t*-test was used for continuous variables and an analysis of variance (ANOVA) test for variables containing three or more categories.

A logistic regression model was used for multivariate analysis to measure the variables associated with COVID-19 mortality in our patients. In the multivariate analysis, the following variables were considered: (a) age and sex since are biologically relevant; (b) all other variables that result as significantly associated at the univariate analysis; (c) other variables considered relevant in the previous bibliographic consultation. Data were shown as adjusted odds ratios (OR) with a 95% confidence interval (CI 95%) and their corresponding *p*-values. Data analysis was performed with the Excel program, as well as with the statistical software programs SPSS[®] version 26.0 (IBM) and STATA[®] version 15.0.

3. Results

3.1. Descriptive Analysis, Temporal Evolution, and Univariate Analysis

From March 2020 to February 2022, a total of 546 cases admitted to HCCR with COVID-19 were registered in the Geriatric Unit, of which 421 (77.1%) corresponded to confirmed cases with a positive acute infection test prior to or during admission, while

the remaining were diagnosed based on a high clinical–radiological suspicion; however, they presented with a negative test result during the hospitalization. Most of the patients were admitted during the first pandemic wave (67.8%), with a progressive decrease of the incidence in subsequent waves.

During the six pandemic waves, more women than men were admitted (65% vs. 35%), and more than half of our patients were residing permanently in nursing homes prior to their admission (61.5%). Ages ranged from 80 to 106 years, with a total age mean of 90 years at admission.

Considering only those patients who were residing permanently in a nursing homes prior to admission, 237 were women, with a mean age of 90 years (those living at home had a mean age of 88 years), a mean Charlson comorbidity index of 7.2 (± 1.8) points, and a mean length of stay of 13 (± 10) days (Table 1). No relevant significant differences were found when comparing the profiles of the patients only coming from a permanent nursing home during the six pandemic waves periods. A slight difference was noted in terms of mortality in these groups of patients, taking into account the pandemic wave during which patients were admitted, with a decreasing trend in subsequent waves, except during the last one, where a new increase in lethality was observed in this population (39.4% in the first, 25% in the second, 20% in the third, and 17.6% in the fifth, in comparison to 23.1% in the last wave).

Table 1. Clinical and sociodemographic factors of COVID-19 patients in HCCR, differences between living arrangement (living at home vs. nursing home).

		Living at Home	Nursing Home	Total	<i>p</i> -Value	
Sex	Factor, n (%)	(n = 210)	(n = 336)	(n = 546)		
	Female	118 (33.2)	237 (66.8)	355 (65)	0.001	
	Male	92 (48.2)	99 (51.8)	191 (35)	0.001	
Age Group	Mean Age (\pmSD); Years	88.2 (± 4.6)	90.3 (± 5.1)	89.5 (± 5)	0.000	
	80–89 years old	130 (47.3)	145 (52.7)	275 (50.4)	0.000	
	≥ 90 years old	80 (29.5)	191 (70.5)	271 (49.6)	0.000	
COVID-19 Diagnosis	Confirmed	178 (42.3)	243 (57.7)	421 (77.1)	0.001	
	Probable	32 (25.6)	93 (74.4)	125 (22.9)	0.001	
Risk Factors	Chronic respiratory disease	33 (45.8)	39 (54.2)	72 (13.2)	0.168	
	Diabetes mellitus	61 (39.1)	95 (60.9)	156 (28.6)	0.846	
	Arterial hypertension	93 (37.3)	156 (62.7)	249 (45.6)	0.625	
	Cerebrovascular disease	126 (41.9)	175 (58.1)	301 (55.1)	0.070	
	Chronic renal insufficiency	46 (38)	75 (62)	121 (22.2)	0.909	
	Chronic hepatic disease	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (0.5)	0.314	
	Neurological disorders	24 (26.7)	66 (73.3)	90 (16.5)	0.012	
	Neoplastic disease	29 (38.2)	47 (61.8)	76 (13.9)	0.953	
	Dementia	39 (25.5)	114 (74.5)	153 (28)	0.000	
Neurological sequelae	27 (65.9)	14 (34.1)	41 (7.5)	0.000		
Charlson Comorbidity Index; Mean (\pmSD)		6.8 (± 2)	7.2 (± 1.8)	7.1 (± 1.9)	0.021	
	Charlson Index	4 points	24 (68.6)	11 (31.4)	35 (6.4)	0.020
	5 points	36 (40.9)	52 (59.1)	88 (16.1)	0.020	
	6 points	35 (33.7)	69 (66.3)	104 (19)	0.020	
	7 points	47 (39.2)	73 (60.8)	120 (22)	0.020	
	≥ 8 points	68 (34.2)	131 (65.8)	199 (36.4)	0.020	
Length of Hospital Stay; Mean (\pmSD); Days	17.6 (± 15.1)	13.3 (± 10.2)	14.9 (± 12.5)	0.000		
Lethality	70 (33.3)	117 (34.8)	187 (34.2)	0.721		

SD: standard deviation.

When patients were compared according to their living arrangements, significant differences were found in terms of sex during the second wave, as well as in the total population, with greater frequency in women ($p = 0.035$ and $p = 0.001$, respectively), and in age, with patients residing permanently in nursing homes being older in age. This

8.5 ANEXO V / PUBLICACIONES

finding remained constant during all six waves ($p = 0.000$) (Table 1). Differences were also found when comparing the prevalence of neurological disease, dementia, and neurological sequelae, with the first two being more frequent in the population from nursing homes ($p = 0.012$ and $p = 0.000$, respectively). On the contrary, neurological sequelae were seen more frequently in the population living at home prior to their hospitalization ($p = 0.000$). These findings were observed in all waves except the second one (Table 2).

Table 2. Clinical and sociodemographic factors of patients infected by SARS-CoV-2, differences according to living arrangement and COVID-19 pandemic waves in HCCR.

Factor, n (%)	1st Wave		2nd Wave		3rd Wave		5th Wave		6th Wave	
	Living at Home (n = 121)	Nursing Home (n = 249)	Living at Home (n = 38)	Nursing Home (n = 24)	Living at Home (n = 26)	Nursing Home (n = 20)	Living at Home (n = 12)	Nursing Home (n = 17)	Living at Home (n = 13)	Nursing Home (n = 26)
Sex	Female 72 (29.6)	171 (70.4)	20 (51.3)	19 (48.7) *	11 (44)	14 (56)	7 (36.8)	12 (63.2)	8 (27.6)	21 (72.4)
	Male 49 (38.6)	78 (61.4)	18 (78.3)	5 (21.7) *	15 (71.4)	6 (28.6)	5 (50)	5 (50)	5 (50)	5 (50)
Mean Age (±SD); Years	88.1 (±4.6)	90.1 (±5.1) *	87.9 (±5)	92.7 (±4.9) *	88.8 (±3.9)	89.9 (±4.5)	88.3 (±5)	90 (±5.2)	88.2 (±4.3)	89.8 (±5.2)
Age Group	80–89 years old 77 (41.2)	110 (58.8) *	23 (82.1)	5 (17.9) *	15 (65.2)	8 (34.8)	8 (50)	8 (50)	7 (33.3)	14 (66.7)
	≥90 years old 44 (24)	139 (76) *	15 (44.1)	19 (55.9) *	11 (47.8)	12 (52.2)	4 (30.8)	9 (69.2)	6 (33.3)	12 (66.7)
Risk Factors	Chronic respiratory disease 18 (40)	27 (60)	6 (75)	2 (25)	5 (83.3)	1 (16.7)	1 (25)	3 (75)	3 (33.3)	6 (66.7)
	Diabetes mellitus 32 (30.8)	72 (69.2)	16 (72.7)	6 (27.3)	5 (41.7)	7 (58.3)	5 (55.6)	4 (44.4)	3 (33.3)	6 (66.7)
	Arterial hypertension 48 (31.4)	105 (68.6)	20 (58.8)	14 (41.2)	7 (43.8)	9 (56.3)	5 (41.7)	7 (58.3)	13 (38.2)	21 (61.8)
	Neurological disorders 15 (23.1)	50 (76.9)	4 (66.7)	2 (33.3)	3 (30)	7 (70)	1 (25)	3 (75)	1 (20)	4 (80)
	Dementia 26 (25)	78 (75) *	4 (44.4)	5 (55.6)	5 (35.7)	9 (64.3)	2 (40)	3 (60)	2 (9.5)	19 (90.5) *
Charlson Comorbidity Index; Mean (±SD)	6.6 (±1.9)	7.2 (±1.8) *	7.2 (±2.1)	6.8 (±1.7)	7.2 (±2.1)	7.3 (±2.1)	6.9 (±1.5)	7.3 (±1.5)	6.5 (±1.3)	7.1 (±1.8)
Length of Hospital Stay; Mean (±SD); Days	16.4 (±14.8)	12.8 (±10) *	17 (±13)	13.7 (±10.1)	20.2 (±14.2)	16.5 (±9.4)	25 (±25.6)	18.2 (±14.5)	18.6 (±11.5)	11.6 (±9.4) *
Lethality	38 (31.4)	98 (39.4)	20 (52.6)	6 (25) *	7 (26.9)	4 (20)	2 (16.7)	3 (17.6)	3 (23.1)	6 (23.1)

* Statistical significance ($p < 0.05$). SD: standard deviation.

During the first pandemic wave, differences in lethality were found when comparing both population groups, but these were not statistically significant. In the second wave, however, lethality was shown to be more than double in patients living at home compared to those from permanent nursing homes prior to admission (52.6% vs. 25%, $p = 0.032$). This total lethality during this second wave was the highest one compared to the rest of the periods (41.9%) (Table 2). However, no significant differences were found when comparing the overall lethality in both groups of patients according to their living arrangements ($p = 0.721$). Figure 1 shows the distribution of admissions and deceased patients admitted in HCCR, highlighting the number of deaths concerning those who particularly came from permanent nursing homes.

Overall lethality increased with age, resulting in 31.3% in octogenarians, 37.2% in nonagenarians, and 40% in those patients over 100 years old. Men had higher risk of death compared to women, and this difference was found to be statistically significant (41.9% vs. 30.1%, $p = 0.006$). When morbidity was taken into account, differences in mortality were observed in patients with diabetes, representing a total of 42.3% of those who passed away ($p = 0.012$) (Table 3). No significant differences were found in mortality or the remainder of the comorbidities studied.

3.2. Multivariate Analysis

We performed a multivariate analysis of the risk factors associated with mortality in patients admitted with COVID-19 in HCCR during the study period and found significant differences in terms of sex, age, and Charlson comorbidity index, as well as differences during the fifth wave when compared to the first pandemic wave (Table 4).

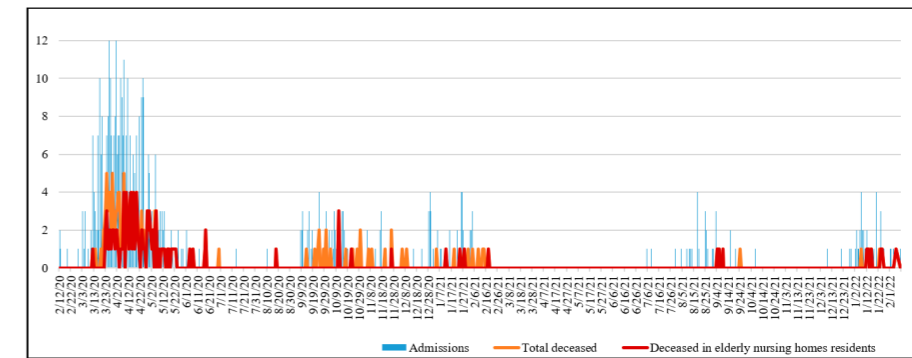


Figure 1. Evolution of hospital admissions and deceased patients because of COVID-19 during six pandemic waves. HCCR.

Table 3. Clinical and sociodemographic factors among patients who survived and died, infected by SARS-CoV-2 in HCCR.

Factor, n (%)	Survivors (n = 359)	Deceased (n = 187)	Total (n = 546)	p-Value
Sex	Female 248 (69.9)	107 (30.1)	355 (65)	0.006
	Male 111 (58.1)	80 (41.9)	191 (35)	0.006
Mean Age (±SD); Years	89.1 (±5)	90.2 (±4.9)	89.5 (±5)	0.012
Age Group	80–89 years old 189 (68.7)	86 (31.3)	275 (50.4)	0.331
	≥90 years old 170 (62.7)	101 (37.3)	271 (49.6)	0.331
Living Arrangement	Living at home 140 (66.7)	70 (33.3)	210 (38.5)	0.721
	Nursing home 219 (65.2)	117 (34.8)	336 (61.5)	0.721
COVID-19 Diagnosis	Confirmed 279 (66.3)	142 (33.7)	421 (77.1)	0.639
	Probable 80 (64)	45 (36)	125 (22.9)	0.639
Pandemic Waves	1st wave 234 (63.2)	136 (36.8)	370 (67.8)	0.030
	2nd wave 36 (58.1)	26 (41.9)	62 (11.4)	0.030
	3rd wave 35 (76.1)	11 (23.9)	46 (8.4)	0.030
	5th wave 24 (82.8)	5 (17.2)	29 (5.3)	0.030
	6th wave 30 (76.9)	9 (23.1)	39 (7.1)	0.030
Risk Factors	Chronic respiratory disease 44 (61.1)	28 (38.9)	72 (13.2)	0.373
	Diabetes mellitus 90 (57.7)	66 (42.3)	156 (28.6)	0.012
	Arterial hypertension 170 (68.3)	79 (31.7)	249 (45.6)	0.255
	Cerebrovascular disease 188 (62.5)	113 (37.5)	301 (55.1)	0.072
	Chronic renal insufficiency 71 (58.7)	50 (41.3)	121 (22.2)	0.063
	Chronic hepatic disease 2 (66.7)	1 (33.3)	3 (0.5)	0.973
	Neurological disorders 57 (63.3)	33 (36.7)	90 (16.5)	0.597
	Neoplastic disease 45 (59.2)	31 (40.8)	76 (13.9)	0.195
	Dementia 105 (68.6)	48 (31.4)	153 (28)	0.377
	Neurological sequelae 24 (58.5)	17 (41.5)	41 (7.5)	0.311
Charlson Comorbidity Index; Mean (±SD)	6.8 (±1.8)	7.5 (±1.8)	7.1 (±1.9)	0.000
Charlson Index	4 points 29 (82.9)	6 (17.1)	35 (6.4)	0.008
	5 points 69 (78.4)	19 (21.6)	88 (16.1)	0.008
	6 points 66 (63.5)	38 (36.5)	104 (19)	0.008
	7 points 78 (65)	42 (35)	120 (22)	0.008
	≥8 points 117 (58.8)	82 (41.2)	199 (36.4)	0.008
Length of hospital stay; Mean (±SD); Days	16.8 (±12.6)	11.3 (±11.5)	14.9 (±12.5)	0.000

SD: standard deviation.

8.5 ANEXO V / PUBLICACIONES

Table 4. Risk factors associated with COVID-19 mortality. Multivariate analysis.

Variables	OR (CI 95%)	p-Value	Adjusted OR(CI 95%)	p-Value
Sex (Male)	1.67 (1.16–2.41)	0.006	1.72 (1.17–2.52)	0.006
Age (Years)	1.05 (1.01–1.08)	0.012	1.04 (1.00–1.08)	0.036
Living Arrangement (Nursing Home)	1.07 (0.74–1.54)	0.721	1.00 (0.67–1.49)	0.990
Diabetes Mellitus	1.63 (1.11–2.39)	0.012	1.42 (0.92–2.18)	0.115
Charlson Comorbidity Index	1.20 (1.09–1.32)	0.000	1.14 (1.02–1.27)	0.019
2nd Wave	1.24 (0.72–2.15)	0.436	1.19 (0.67–2.12)	0.551
3rd Wave	0.54 (0.27–1.10)	0.090	0.49 (0.23–1.02)	0.055
5th Wave	0.36 (0.13–0.96)	0.041	0.34 (0.13–0.93)	0.036
6th Wave	0.52 (0.24–1.12)	0.094	0.55 (0.25–1.22)	0.141

OR: odds ratio. CI: confidence interval.

In the overall adjusted analysis, we found that men had a 72% higher mortality risk than women ($p = 0.006$). It was observed that, for each year of age, the risk of death increased by 4% ($p = 0.036$) and having diabetes mellitus increased the risk of dying by 42% ($p = 0.115$). For each one-point increase in the Charlson comorbidity index, the risk of death increased by 14% ($p = 0.019$). As for the analysis by pandemic waves, it was observed that, during the second wave, the risk of death was 19% higher than during the first wave period ($p = 0.551$). On the contrary, during the third, fifth, and sixth waves, the risk of death decreased by 51%, 66%, and 45%, respectively, compared to the risk of having been infected and admitted during the first pandemic wave.

In the crude analysis, it was observed that residing in a nursing home prior to the hospital admission entailed a 7% higher risk of death than living at home ($p = 0.721$), but this risk was null in the adjusted analysis.

When those patients residing at nursing homes were analyzed separately, it was observed that men had a 33% higher risk of death than women ($p = 0.261$), and that, for each year of age, this risk increased by 2% ($p = 0.508$). With regard to the pandemic waves during which they were admitted to our hospital, those who entered during the second (48%), third (63%), fifth (66%), and sixth waves (51%) had a decreased risk of mortality compared to those who were admitted during the first pandemic wave. However, no significant differences were found with any of the variables analyzed in this population group (Figure 2).

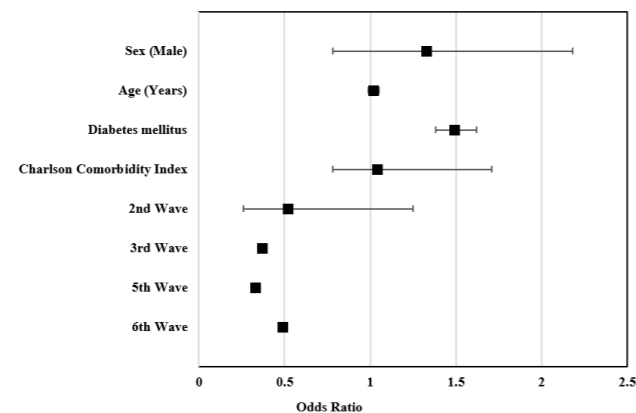


Figure 2. Risk factors associated with mortality from COVID-19 in patients from nursing homes: multivariate analysis.

4. Discussion

This study reports the experience gathered from a support hospital in the Community of Madrid (CM) with patients over 80 years of age with COVID-19, comparing patient characteristics and mortality according to their living arrangements (living at home or in a permanent nursing home) over six pandemic waves. The study provides important data: during the first pandemic wave, patients over 80 years of age residing in nursing homes had a higher risk of dying from COVID-19 during hospital admission than those who lived in their homes; during the second and third waves, the risk was higher for those living at home, and during the fifth and sixth waves, the risk was equal in both population groups.

The higher mortality of men than women detected in the first wave, as shown in most studies, could be explained by differences regarding innate and adaptive immunity linked to sex, which may cause a different inflammatory response to COVID-19 [22,23] and the distinct sex distribution of associated comorbidities according to lifestyle. Age and comorbidities, such as dependence, frailty, dementia, or a high number of chronic diseases [24–32], are defining characteristics of the geriatric patient and determinants of the severity of any other ensuing disease, and even more so of COVID-19 [33].

The incidence rate of SARS-CoV-2 infection is one of the most explanatory parameters of mortality, especially in the elderly population, where mortality can be even higher. According to the study by Medeiros Figueroa et al. of the CIBER Center of Epidemiology and Public Health in Spain [1], the incidence rate in the CM was close to one thousand cases per 100,000 inhabitants; however, the real rate must have been higher, especially in nursing homes, due to the difficulty in performing diagnostic tests at that time [34]. Thus, the excess in mortality of this population could be related to the high incidence of infection in these facilities, as they are institutions of mostly shared living spaces [35].

This was a cohort with a large number of patients admitted to our hospital from permanent nursing homes; almost 60% of our admissions were patients from these facilities, with a COVID-19 lethality in the initial phases of the pandemic of 40.8%, which is similar to that reported by other publications, but with lower percentages than in other studies involving patients from nursing homes [25,36]. The higher risk of death associated with this population group during the first wave could also be related to the intrinsic characteristics of institutionalized patients with greater clinical frailty [37], higher age, functional dependence, and comorbidities, especially neurological diseases and dementia, which, in turn, favor a higher risk of developing delirium during hospital stay, an especially decisive risk factor for mortality in the elderly [38].

One of the first Spanish studies published by the Hospital de la Paz scientific group in Madrid [7], with a cohort of 2226 admitted patients diagnosed with COVID-19, 31.9% of whom came from permanent nursing homes, showed a lethality of 52.9% in those over 80 years of age, rising to 63.3% in those over 90 years of age. A multicenter study of Spanish hospitals [24], mainly situated in Madrid, showed data from a sample of 4035 COVID-19 patients, with a lethality of 54.9% in this population group.

Our experience in the first wave with 370 admitted patients showed a lethality of 36.3% in those over 80 years of age and 43.9% in those over 90 years of age, which is more in line with a multicenter European study, where a larger number of British hospitals with geriatric-preferential units were included [26]. This study involved 1564 patients and showed a lethality of 37.3% in those over 80 years of age. These data, with lower mortality than the ones observed in similar studies, could be related to an advanced experience in managing geriatric patients in our hospital, with comprehensive geriatric assessment due to the existence of a working tool that allows early recognition and treatment of atypical complications and geriatric syndromes associated with admission for COVID-19 in frail elderly patients [33]. Another factor that may have influenced these data is that patients who are candidates for intensive care therapy are transferred to referral hospitals with an intensive care unit (ICU), although, contrary to this assessment, the profile of patients admitted to our center are usually geriatric patients with high dependency and frailty, most of whom are not candidates for ICU and are therefore at high risk of dying.

8.5 ANEXO V / PUBLICACIONES

In the second and third pandemic waves, patients living at home had a higher risk of death during hospital admission due to COVID-19 than those residing permanently in nursing homes. This finding may have been related to the management of the elderly in nursing homes by the hospital due to a coordination between geriatric liaison teams, created in the first wave, and primary care nursing home supervision units, with direct communication with the public health department, as well as a greater facilitation of diagnostic tests in those centers. However, regarding patients living at home, in addition to the fear of the elderly of visiting hospitals because of the potential risk of contracting SARS-CoV-2 infection, there is an overloaded primary care that is overburdened with great difficulties in the management of the elderly directly at home. These two factors could explain why the elderly patients living at home will visit the hospital in more severe and advanced clinical situations, probably causing a higher in-hospital mortality in this population group [39]. The excessive mortality in nursing homes during the first wave, that affected the most vulnerable patients, should also be taken into account.

In December 2020, the vaccination campaign against SARS-CoV-2 infection was initiated in nursing homes in Spain, with the administration of the first dose of the BNT162b2 vaccine and, sequentially, a second dose in January 2021 [10,16]. As a consequence of the vaccination campaign, a reduction in the number of deaths caused by COVID-19 among the most vulnerable was reported [17].

During the fourth pandemic wave, our hospital did not record patients admitted with COVID-19, as hardly any cases were recorded in institutionalized patients, due to both high vaccination coverage [40] and the likelihood to have recently passed the infection in previous waves [41]. This fourth wave was caused mostly by the Omicron variant, which turned out to be less lethal [42,43] and was also in a period when booster doses of the SARS-CoV-2 vaccine were already being administered [44,45].

During the fifth wave, vaccination rates against SARS-CoV-2 in the octogenarian population were close to 100%, with the full vaccination schedule completed [42]. In this pandemic wave, the lowest lethality ever was recorded amongst our patients: ranking from 35.4% during the first wave, dropping down to 17.2% during the fifth wave. Moreover, in the latter, no differences in mortality were found between patients living at home and those permanently residing in nursing homes. The high vaccination coverage achieved at that time was a determining factor in the reduction of mortality in the most vulnerable patients [16,17], regardless of their living arrangements prior to hospital admission. The same could be seen during the sixth wave [20], which was also caused mostly by the Omicron variant. Again, during this period, no differences in mortality were observed between patients admitted from home and those residing permanently in nursing homes.

It should also be taken into consideration the increased risk that posed the likelihood of contracting the infection in a nursing home, which is much higher due to the characteristics of these facilities. For this reason, although the case fatality could be the same, the risk of contracting COVID-19, and subsequently dying due to this disease, could be much different in the population.

Another point to consider regarding the factors that could have affected the mortality rate is the role that the different infection treatments or supportive measures applied to patients with COVID-19 throughout the pandemic might have played, which could have been very different in the first and last waves, or, for example, the differences between those patients who received monotherapy or multiple therapies [46]. Scientific advances brought to light new drugs to treat COVID-19, which led to changes in the cure of the disease. In addition, gender differences also need to be taken into account regarding the role of therapy, as described by Spini et al. in a study of elderly people in nursing homes in Italy, where gender-related differences in the performance of drugs for the treatment of COVID-19 were found [47].

5. Strengths and Limitations

The strength of this study lies in the sequential collection of information from patients over 80 years of age admitted with COVID-19 and their follow-up during their hospital admission, with a high proportion of them residing in nursing homes prior to the admission. Among the limitations, we would like to mention the noninclusion of important geriatric variables, such as the degree of frailty or dependence, clearly associated with mortality in octogenarian patients, although in our study this is reflected by the greater comorbidity due to dementia in the nursing home population. On the other hand, the results only include cases of COVID-19 admitted to our hospital, so they do not reflect asymptomatic infections that required medical intervention but were managed at home or directly in the nursing home facilities. The profile of hospital admissions could be different in the distinctive waves, due to the implementation of various restrictions and infection transmission control measures at the national level, and the sample sizes of some waves were considered small, therefore, the estimates may be less precise and there may be less probability of finding significant differences between groups. In addition, the study could not differentiate between patients admitted strictly for COVID-19 and asymptomatic patients hospitalized for other reasons who tested positive by chance during their admission. In addition, the pathogenicity of the variants in each wave also may have played a role this.

It should be also noted as a limitation that neither the treatments received nor their vaccination status were available for this study. Finally, it is worth noting the absence of follow-up after discharge, so that only in-hospital mortality can be estimated, as some of these patients might have been readmitted at a later date.

6. Conclusions

Octogenarian and even older patients from nursing homes hospitalized with COVID-19 in our Geriatric Unit, despite being older and having more comorbidities than those that lived at homes prior to the admission, did not present a higher overall risk of death. During the first wave, a higher mortality was recorded in this population group, but it decreased progressively in each of the successive waves due to the high vaccination rates in this crowd, the difference in pathogenicity of the variants of each wave, and the COVID-19 coordination and control measures developed in the environments of the nursing home facilities.

Author Contributions: Conceptualization, C.R.-H., M.V.C., I.G. and F.J.G.-P.; data curation, M.V.C., C.R. and I.L.-M.; formal analysis, C.R.-H. and M.V.C.; funding acquisition, I.L.-M. and M.Q.-F.; investigation, M.V.C., C.R. and F.J.G.-P.; methodology, M.V.C.; supervision, C.R.-H. and F.J.G.-P.; validation, C.R., I.G., I.L.-M., M.Q.-F. and F.J.G.-P.; writing—original draft, C.R.-H., M.V.C. and F.J.G.-P.; writing—review and editing, C.R.-H. and I.L.-M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was partially supported by grants (to M.Q.-F.) from the “New announcement for extraordinary initiative fund UAX-Santander COVID-19”, under ID 1.011.103, Universidad Alfonso X el Sabio. This study was also supported by a grant from Becas Santander Investigacion XII Convocatoria de Ayudas para grupos de Investigacion, under the project “Factores predictores de mortalidad intrahospitalaria y extrahospitalaria en pacientes octogenarios y nonagenarios con infección por SARS-CoV-2 en la quinta ola de la pandemia. Continuación del estudio OCTA-COVID-19”.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki and approved by the clinical research ethics committee of Hospital La Paz Institute of Health Research (IdiPaz) 04/05/2020 under ID: PI-4741.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: The data that support the findings of this study are available upon request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

8.5 ANEXO V / PUBLICACIONES

Acknowledgments: Our most sincere thanks to all health workers in our hospital who, during two years, have been doing everything in their power to stop the threat of COVID-19 and, especially, to those who have suffered the disease. A special thanks to our colleagues from the Departments of Preventive Medicine, Geriatrics, Internal Medicine, Occupational Health, and Hospital Management Services, for the special involvement and professionalism with which they have faced this crisis.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

References

- Medeiros Figueiredo, A.; Daponte-Codina, A.; Moreira Marculino Figueiredo, D.C.; Toledo Vianna, R.P.; Costa de Lima, K.; Gil-García, E. Factors associated with the incidence and mortality from COVID-19 in the autonomous communities of Spain. *Gac. Sanit.* **2021**, *35*, 445–452. [CrossRef] [PubMed]
- CNM (ISCIII); CNE; RENAVE. Equipo COVID-19 Informe No 33. Análisis de Los Casos de COVID-19 Hasta El 10 de Mayo En España. Available online: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2033%20An%C3%A1lisis%20de%20los%20casos%20de%20COVID-19%20hasta%20el%2010%20de%20mayo%20en%20Espa%C3%B1a%20a%20%2029%20de%20mayo%20de%202020.pdf> (accessed on 3 June 2022).
- Comunidad de Madrid Informe Epidemiológico Diario de Madrid. Situación 29 de Mayo 2020. Available online: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/200529_cam_covid19.pdf (accessed on 3 June 2022).
- Liu, K.; Chen, Y.; Lin, R.; Han, K. Clinical Features of COVID-19 in Elderly Patients: A Comparison with Young and Middle-Aged Patients. *J. Infect.* **2020**, *80*, e14–e18. [CrossRef]
- Zhao, H.-L.; Huang, Y.-M.; Huang, Y. Mortality in Older Patients with COVID-19. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2020**, *68*, 1685–1687. [CrossRef]
- Bonanad, C.; García-Blas, S.; Tarazona-Santabalbina, F.; Sanchis, J.; Bertomeu-Gonzalez, V.; Fácila, L.; Ariza, A.; Núñez, J.; Cordero, A. The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **2020**, *21*, 915–918. [CrossRef] [PubMed]
- Borobia, A.M.; Carcas, A.J.; Arnalich, F.; Álvarez-Sala, R.; Monserrat-Villatoro, J.; Quintana, M.; Figueira, J.C.; Torres Santos-Olmo, R.M.; García-Rodríguez, J.; Martín-Vega, A.; et al. A Cohort of Patients with COVID-19 in a Major Teaching Hospital in Europe. *J. Clin. Med.* **2020**, *9*, 1733. [CrossRef] [PubMed]
- Ministerio de Sanidad; Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Emergencias Sanitarias Enfermedad Por Coronavirus, COVID-19 Información Científica-Técnica. Available online: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf> (accessed on 3 June 2022).
- Comas-Herrera, A.; Zalakain, J.; Litwin, C.; Hsu, A.T.; Lane, N.; Fernandez, J.-L. Mortality Associated with COVID-19 Outbreaks in Care Homes: Early International Evidence International Long-Term Care Policy Network (CPEC-LSE, 2020). Available online: https://www.euskadi.eus/sociosanitario/contenidos/documentacion/doc_sosa_mortality_long_term_c/es_def/index.shtml (accessed on 3 June 2022).
- Colino, R.M. Evolución de la COVID-19 en las residencias de personas mayores desde la segunda ola hasta la vacunación. Descripción de un programa de coordinación entre atención primaria, geriatría y salud pública. *Rev. Española De Salud Pública* **2021**, *95*, e1–e11.
- Ministerio de Sanidad; Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitaria. Actualización No 599. Enfermedad Por El Coronavirus (COVID-19). Available online: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_599_COVID-19.pdf (accessed on 3 June 2022).
- Centro Nacional de Epidemiología; Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe No129 Situación de COVID-19 En España a 18 de Mayo de 2022. Available online: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/INFORMES%20COVID-19%202022/Informe%20n%C2%BA%20129%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%20%2018%20de%20mayo%20de%202022.pdf> (accessed on 18 June 2022).
- Henry, D.A.; Jones, M.A.; Stehlik, P.; Glasziou, P.P. Effectiveness of COVID-19 Vaccines: Findings from Real World Studies. *Med. J. Aust.* **2021**, *215*, 149–151.e1. [CrossRef]
- Antonio, N.; Rita, P.; Saraiva, P. Effectiveness of COVID-19 Vaccines: Evidence from the First-Year Rollout of Vaccination Programs. *Vaccines* **2022**, *10*, 409. [CrossRef]
- Catalá, M.; Li, X.; Prats, C.; Prieto-Alhambra, D. The Impact of Prioritisation and Dosing Intervals on the Effects of COVID-19 Vaccination in Europe: An Agent-Based Cohort Model. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 18812. [CrossRef]
- Ministerio de Sanidad; Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitaria. Información Sobre La Inmunidad Frente a COVID-19. Available online: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20211015_INMUNIDAD_y_VACUNAS.pdf (accessed on 3 June 2022).
- Monge, S.; Olmedo, C.; Alejos, B.; Lapeña, M.F.; Sierra, M.J.; Limia, A. Direct and Indirect Effectiveness of mRNA Vaccination against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Long-Term Care Facilities, Spain. *Emerg. Infect. Dis.* **2021**, *27*, 2595–2603. [CrossRef]
- New COVID-19 Variant Detected in South Africa-NICD. Available online: <https://www.nicd.ac.za/new-COVID-19-variant-detected-in-south-africa/> (accessed on 3 June 2022).
- Instituto Nacional de Estadística (INE). Estimación del Número de Defunciones Semanales (EDeS) Durante el Brote de COVID-19. Available online: https://www.ine.es/experimental/defunciones/experimental_defunciones.htm#tablas_resultados (accessed on 3 June 2022).
- Centro Nacional de Epidemiología; Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Informe No 112 Situación de COVID-19 En España a 5 de Enero de 2022. Available online: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/INFORMES%20COVID-19%202022/Informe%20n%C2%BA%20112%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%20%205%20de%20enero%20de%202022.pdf> (accessed on 3 June 2022).
- Ministerio de Sanidad ECIE-Maps-CIE-10-ES Diagnósticos. Available online: https://eciemaps.mscbs.gob.es/ecieMaps/browser/index_10_mc_old.html (accessed on 2 January 2020).
- Consejería de Sanidad Memoria Año 2019 Del Hospital Central de La Cruz Roja San José y Santa Adela. Available online: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/memo/hosp-memoria2019_h_cruz_roja-ok.pdf (accessed on 3 June 2022).
- Golubev, A.G. COVID-19: A Challenge to Physiology of Aging. *Front. Physiol.* **2020**, *11*, 584248. [CrossRef] [PubMed]
- Berenguer, J.; Ryan, P.; Rodríguez-Baño, J.; Jarrin, I.; Carratalá, J.; Pachón, J.; Yllescas, M.; Arriba, J.R.; Aznar Muñoz, E.; Gil Divasson, P.; et al. Characteristics and Predictors of Death among 4035 Consecutively Hospitalized Patients with COVID-19 in Spain. *Clin. Microbiol. Infect.* **2020**, *26*, 1525–1536. [CrossRef] [PubMed]
- Bielza, R.; Sanz, J.; Zambrana, F.; Arias, E.; Malmierca, E.; Portillo, L.; Thuissard, I.J.; Lung, A.; Neira, M.; Moral, M.; et al. Clinical Characteristics, Frailty, and Mortality of Residents With COVID-19 in Nursing Homes of a Region of Madrid. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **2021**, *22*, 245–252.e2. [CrossRef]
- Hewitt, J.; Carter, B.; Vilches-Moraga, A.; Quinn, T.J.; Braude, P.; Verduri, A.; Pearce, L.; Stechman, M.; Short, R.; Price, A.; et al. The Effect of Frailty on Survival in Patients with COVID-19 (COPE): A Multicentre, European, Observational Cohort Study. *Lancet Public Health* **2020**, *5*, e444–e451. [CrossRef]
- Casas-Rojo, J.M.; Antón-Santos, J.M.; Millán-Núñez-Cortés, J.; Lumbreras-Bermejo, C.; Ramos-Rincón, J.M.; Roy-Vallejo, E.; Artero-Mora, A.; Arnalich-Fernández, F.; García-Bruñén, J.M.; Vargas-Núñez, J.A.; et al. Clinical Characteristics of Patients Hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev. Clin. Esp.* **2020**, *220*, 480–494. [CrossRef] [PubMed]
- Jiménez, E.; Fontán-Vela, M.; Valencia, J.; Fernández-Jiménez, I.; Álvaro-Alonso, E.; Izquierdo-García, E.; Cebas, A.L.; Ruiz-Elvira, E.G.; Troya, J.; Tebar-Martínez, A.J.; et al. Characteristics, Complications and Outcomes among 1549 Patients Hospitalised with COVID-19 in a Secondary Hospital in Madrid, Spain: A Retrospective Case Series Study. *BMJ Open* **2020**, *10*, e042398. [CrossRef]
- Onder, G.; Rezza, G.; Brusaferro, S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* **2020**, *323*, 1775–1776. [CrossRef] [PubMed]
- Docherty, A.B.; Harrison, E.M.; Green, C.A.; Hardwick, H.E.; Pius, R.; Norman, L.; Holden, K.A.; Read, J.M.; Dondelinger, F.; Carson, G.; et al. Features of 20 133 UK Patients in Hospital with COVID-19 Using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective Observational Cohort Study. *BMJ* **2020**, *369*, m1985. [CrossRef]
- Richardson, S.; Hirsch, J.S.; Narasimhan, M.; Crawford, J.M.; McGinn, T.; Davidson, K.W.; the Northwell COVID-19 Research Consortium; Barnaby, D.P.; Becker, L.B.; Chelico, J.D.; et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* **2020**, *323*, 2052–2059. [CrossRef]
- Guan, W.-J.; Ni, Z.-Y.; Hu, Y.; Liang, W.-H.; Ou, C.-Q.; He, J.-X.; Liu, L.; Shan, H.; Lei, C.-L.; Hui, D.S.C.; et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382*, 1708–1720. [CrossRef]
- Shahid, Z.; Kalayanamitra, R.; McClafferty, B.; Kepko, D.; Ramgobin, D.; Patel, R.; Aggarwal, C.S.; Vunnam, R.; Sahu, N.; Bhatt, D.; et al. COVID-19 and Older Adults: What We Know. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2020**, *68*, 926–929. [CrossRef] [PubMed]
- Lippi, G.; Mattiuzzi, C.; Sanchis-Gomar, F.; Henry, B.M. Clinical and Demographic Characteristics of Patients Dying from COVID-19 in Italy vs China. *J. Med. Virol.* **2020**, *92*, 1759–1760. [CrossRef] [PubMed]
- Martinez-Peromingo, J.; Serra-Rexach, J.A. Long-Term Care Facilities and the COVID-19 Pandemic: Lessons Learned in Madrid. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2020**, *68*, 1920–1922. [CrossRef] [PubMed]
- Bernabeu-Wittel, M.; Gómez-Huelgas, R.; Nieto-Martín, D. SEMI-COVID-19 Network COMMENTSTime to Stop the Tragedy in Spanish Nursing Homes During the COVID-19 Pandemic. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2021**, *69*, 320–322. [CrossRef]
- Geriatric Medicine Research Collaborative; COVID Collaborative; Welch, C. Age and Frailty Are Independently Associated with Increased COVID-19 Mortality and Increased Care Needs in Survivors: Results of an International Multi-Centre Study. *Age Ageing* **2021**, *50*, 617–630. [CrossRef]
- Lozano-Montoya, I.; Quezada-Fejoo, M.; Jaramillo-Hidalgo, J.; Garmendia-Prieto, B.; Lisette-Carrillo, P.; Gómez-Pavón, F.J. Mortality Risk Factors in a Spanish Cohort of Oldest-Old Patients Hospitalized with COVID-19 in an Acute Geriatric Unit: The OCTA-COVID Study. *Eur. Geriatr. Med.* **2021**, *12*, 1169–1180. [CrossRef]


8.5 ANEXO V / PUBLICACIONES

Int. J. Environ. Res. Public Health **2022**, *19*, 12019


13 of 13

39. Coll Benejam, T.; Palacio Lapuente, J.; Añel Rodríguez, R.; Gens Barbera, M.; Jurado Balbuena, J.J.; Perelló Bratescu, A. Organización de La Atención Primaria En Tiempos de Pandemia. *Aten. Primaria* **2021**, *53*, 102209. [[CrossRef](#)]
40. San Román, J.; Candel, F.J.; Sanz, J.C.; López, P.; Menéndez-Colino, R.; Barreiro, P.; Carretero, M.D.M.; Pérez-Abeledo, M.; Viñuela-Prieto, J.M.; Ramos, B.; et al. Humoral and Cellular Response after mRNA Vaccination in Nursing Homes: Influence of Age and of History of COVID-19. *Vaccines* **2022**, *10*, 383. [[CrossRef](#)]
41. Candel, F.J.; Barreiro, P.; San Román, J.; Carretero, M.M.; Sanz, J.C.; Perez-Abeledo, M.; Ramos, B.; Viñuela-Prieto, J.M.; Canora, J.; Martínez-Peromingo, F.J.; et al. The Demography and Characteristic of SARS-CoV-2 Sero-Positive Residents and Staff of Nursing Homes for Older Adults in the Community of Madrid: The SeroSOS Study. *Age Ageing* **2021**, *50*, 1038–1047. [[CrossRef](#)]
42. Consejo Interterritorial; Sistema Nacional de Salud. Estrategia de Vacunación Frente a COVID-19 En España. Actualización 8. Available online: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/Actualizaciones_Estrategia_Vacunacion/docs/COVID-19_Actualizacion8_EstrategiaVacunacion.pdf (accessed on 3 June 2022).
43. Abdullah, F.; Myers, J.; Basu, D.; Tintinger, G.; Ueckermann, V.; Mathebula, M.; Ramlall, R.; Spoor, S.; de Villiers, T.; Van der Walt, Z.; et al. Decreased Severity of Disease during the First Global Omicron Variant COVID-19 Outbreak in a Large Hospital in Tshwane, South Africa. *Int. J. Infect. Dis.* **2022**, *116*, 38–42. [[CrossRef](#)]
44. Maslo, C.; Friedland, R.; Toubkin, M.; Laubscher, A.; Akaloo, T.; Kama, B. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the COVID-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves. *JAMA* **2022**, *327*, 583–584. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Monge, S.; Rojas-Benedicto, A.; Olmedo, C.; Mazagatos, C.; Sierra, M.J.; Limia, A.; Martín-Merino, E.; Larrauri, A.; Hernán, M.A.; Moreno, D.; et al. Effectiveness of mRNA Vaccine Boosters against Infection with the SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) Variant in Spain: A Nationwide Cohort Study. *Lancet Infect. Dis.* **2022**, *22*, 1313–1320. [[CrossRef](#)]
46. Orlando, V.; Coscioni, E.; Guarino, I.; Mucherino, S.; Perrella, A.; Trama, U.; Limongelli, G.; Menditto, E. Drug-Utilisation Profiles and COVID-19. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 8913. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Spini, A.; Crescioli, G.; Donnini, S.; Ziche, M.; Collini, F.; Gemmi, F.; Virgili, G.; Vannacci, A.; Lucenteforte, E.; Gini, R.; et al. Sex Differences in the Utilization of Drugs for COVID-19 Treatment among Elderly Residents in a Sample of Italian Nursing Homes. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* **2022**, *31*, 489–494. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

8.6 ANEXO VI / COMUNICACIONES A CONGRESOS



EuGMS E-CONGRESS 2020
OCTOBER 7/9
Covid-19: Lessons and Challenges
for health care for older adults



Hospital Central de la Cruz Roja
San José y Santa Adela
SaludMadrid Comunidad de Madrid

Atypical Symptoms of SARS-COV-2 Infection and its association with Mortality in Older Adults

Isabel Lozano-Montoya¹, Maribel Quezada-Feijó², Javier Jaramillo-Hidalgo¹, Blanca Garmendia-Prieto¹, Pamela Carrillo-García¹, Beatriz Pallardo-Rodil¹, Gloria Izquierdo-Zamarriego¹, Cristina Gianella-Blanco¹, Saleta Goñi-Roson¹, Mónica Ramos-Sánchez², Javier Gómez-Pavón¹.

¹Servicio de Geriátria, Hospital Universitario Central de la Cruz Roja, Madrid
²Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Central de la Cruz Roja, Madrid


ID: 305

OBJECTIVE

To describe clinical characteristics of SARS- CoV-2 infection and its association with mortality in older adults admitted to an Acute Geriatric Unit in a Secondary teaching Hospital in Madrid, Spain.

METHODS

Unicenter, descriptive ambispective longitudinal study. Older adults (≥75 years) consecutively admitted to an Acute Geriatric Unit diagnosed with SARS-COV-2 infection (confirmed by RT-PCR or suspected by clinical and imaging) from March 15 to May 15, 2020 were included. Sociodemographic data, geriatric assessment (Barthel Index-BI, Clinical Frailty Scale-CFS, Global Deterioration Scale-GDS, length of hospital stay and symptoms were collected from the electronic medical records.




RESULTS

200 patients were included (61% women, 86±6.53 years). Length of hospital stay (12.3±8 days). The median time from onset of symptoms to first hospital admission was 5.7±3.7. 39.7% BI≤60, 30.1% GDS≥5, 73% CFS≥5. The most common symptoms at onset of illness were: dyspnoea 63.1%, fever 57.5%, anorexy 55.1%, cough 47.8%, delirium 39.1%, falls 9.2% and diarrhea 5.3%. Global in-hospital mortality was 39.9%. Delirium was independently associated with mortality (22.2% vs 16.3%, p=0.001).

Symptoms	Dead (n 79)	Alive (n 121)	p
Dyspnea	26.7% (54)	36.6% (74)	0.676
Fever	26.6% (54)	31.5% (64)	0.196
Cough	16.3% (33)	32% (65)	0.130
Anorexy	23.2% (47)	32.5% (66)	0.697
Delirium	22.2% (45)	16.3% (33)	0.000
Falls	5% (10)	4.5% (9)	0.283
Diarrhea	1% (2)	4.4% (9)	0.115

CONCLUSION

Atypical symptoms (anorexy, delirium and falls) are common as clinical presentation of SARS-CoV-2 infection in older patients admitted to hospital. Delirium was highly prevalent and it was found to be a predictor of in-hospital mortality.




EuGMS E-CONGRESS 2020
OCTOBER 7/9

Covid-19: Lessons and Challenges for health care for older adults

Drug-induced prolong QT in older patients with SARs-CoV-2 infection

Blanca Garmendia-Prieto¹, Rocío Ayala-Muñoz², Maribel Quezada-Feijó², Isabel Lozano-Montoya¹, Javier Jaramillo-Hidalgo¹, Pamela Carrillo-García¹, Giovana Cristofori¹, Eva Fernández De La Puente¹, Beatriz Neira-Martin¹, Luisa Sánchez-Osorio¹, Mónica Ramos-Sánchez², Javier Gómez-Pavón¹

¹ Servicio de Geriátria, Hospital Universitario Central de la Cruz Roja, Madrid
² Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Central de la Cruz Roja, Madrid



Hospital Central de la Cruz Roja
San José y Santa Adela
SaludMadrid

ID 347

INTRODUCTION

A prolonged QT interval in older patients seems to be associated with increased mortality. In the current SARS-CoV-2 pandemic, the combination of drugs such as hydroxychloroquine/azithromycin and hydroxychloroquine/lopinavir have a QT interval prolonged effect. We analyse the electrocardiographic changes, arrhythmic profile and their association with mortality in older patients.

METHODS

- Unicenter ambispective cross-sectional study.
- Older adults ≥75 admitted to an Acute Geriatric Unit diagnosed with SARs-CoV-2 infection (confirmed by RT-PCR or suspected by clinical and imaging) from March and April 2020.
- Polypharmacy and cardiologic comorbidities were collected.
- We selected all those patients with electrocardiogram (ECG) performed 48 hours after starting medical treatment with any drug for SARs-CoV-2. Corrected QT was measured using the *Bazett's formula*. Prolonged QT was considered for women >470 msc and for men >450 msc.

RESULTS

N= 203 pacientes → **34%** (69) with electrocardiogram (ECG)

Mean age: 86.5±6.5y; 68.2% women; 78.8% institutionalized
Polypharmacy: 71.2% (47): 44% ≥5 drugs; 27% ≥10 drugs
Antidepressants: 37.9%; Benzodiazepines: 36.4%; Quetiapine: 10.6%; Trazodone: 12.1%

QT average: 430±47.43 msc
Prolonged QT: 24.6% (16) 9 women; 7 men
Deads: 19; with prolonged QT: 43.8% (8); p=0,14

COMORBIDITY	TOTAL
Arterial Hypertension	60.6% (40)
Diabetes Mellitus	28.8% (19)
Heart failure	24.2% (16)
Atrial Fibrillation	25.8% (17)

SARs-CoV-2 TREATMENT	TOTAL	Prolonged QT
Hydroxychloroquine	87.5% (56)	81.3% (13); p=0.40
Azithromycin	60% (39)	50% (8); p=0.30
Hydroxychloroquine/Azithromycin	48.5% (32)	37.5% (6); p=0.28
Hydroxychloroquine/Lopinavir	18.2% (12)	6.3% (1); p=0.26






CONCLUSIONS

In older patients ≥75 years the use of specific treatments for SARs-CoV-2 and antidepressants was not associated with a prolonged QT. Those individuals with long QT did not present a higher mortality. In addition, there was no severe arrhythmia during treatment for SARs-CoV-2.

8.6 ANEXO VI / COMUNICACIONES A CONGRESOS



PHARMACOLOGICAL MANAGEMENT OF COVID-19 INFECTION IN OLDER PATIENTS

Jaramillo Hidalgo, J; Lozano Montoya, I; Carrillo García, P; Garmendia Prieto, B; Quezada Feijóo, M; Ramos Sánchez, M; Cristofori, G; Fernández de la Puente, E; Cuesta Castellón, G; Gómez-Pavón, J.
Hospital Central de la Cruz Roja San José y Santa Adela, Madrid.

OBJECTIVES

- ➔ No evidence about pharmacological management of COVID-19 is available today.
- ➔ To describe the different treatments prescribed: duration and incidence of drug side effects in older patients affected by COVID-19.

METHODS

DESIGN
Descriptive ambispective study

PATIENT PROFILE
- Older adults (≥75 years)
- Admitted to an Acute Geriatric Unit

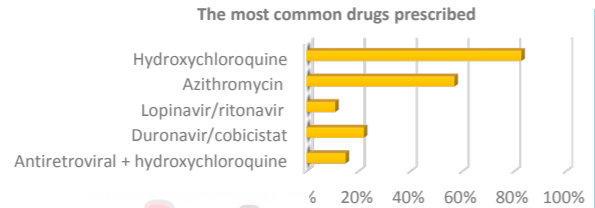
Diagnosed with COVID-19 respiratory tract infection/pneumoniae

PERIOD
from March 15 to May 15, 2020 in Madrid, Spain

ANALYSIS OF DATA
from electronic clinical records

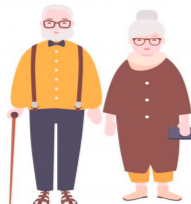
RESULTS

The most common drugs prescribed

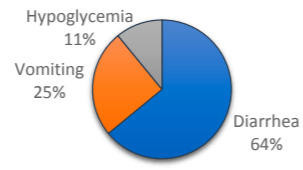


Average period

- Hydroxychloroquine 7.4 ± 3 days
- Azithromycin 3.7 ± 1.3 days
- Lopinavir/ritonavir 7 ± 4.3 days



Adverse effects hydroxychloroquine



N=200 patients
- 61% women – 86 ± 6.53 years
- 87.9% with COVID-19 pneumonia (CURB 65: 2.21±1.04)
- 69 % with polypharmacy

CONCLUSION

- ➔ Hydroxychloroquine is the most frequent drug used to treat COVID-19 in this population and it is associated with common pharmacologic adverse effects, particularly affecting gastrointestinal system.



EuGMS E-CONGRESS 2020

OCTOBER 7/9

Covid-19: Lessons and Challenges for health care for older adults

DIGITAL POSTER CERTIFICATE

We herewith confirm the presentation of the Abstract

Title:
The role of frailty in predicting in-hospital mortality in older adults with SARS-COV-2 infection

Presenting Author:
Pamela Carrillo García

Authors: **Pamela Carrillo Garcia (1), Javier Jaramillo Hidalgo (2), Blanca Garmendia Prieto (2), Isabel Lozano Montoya (2), Giovanna Cristofori (2), Maribel Quezada Feijóo (2), Jorge Artero Ortiz (2), Sagrario Pérez Delgado (2), Mónica Ramos Sánchez (2), Javier Gómez Pavón (2)**

Athanase Benetos
EuGMS President



Mirko Petrovic
EuGMS Academic Director



8.7 ANEXO VII / PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

**FUNDACIÓN
UNIVERSIDAD ALFONSO X EL SABIO**

DÑA. CARMEN CABALLERO HERNANDO, Directora de la Fundación Universidad Alfonso X el Sabio (FUAX)

HACE CONSTAR:

Que D^a. Dolores Maribel Quezada Feijoo, con DNI. 51541846L profesor de la Universidad Alfonso X el Sabio, forma parte del equipo de investigadores que realiza el proyecto de investigación, autorizado de manera oficial el día 20 de abril de 2020 y seleccionado por una Comisión Evaluadora, con las siguientes características:

- **Título del Proyecto:** "Prevalencia de TEP, factores de riesgo asociado y utilidad de los biomarcadores en el diagnóstico".
- **Código Proyecto:** 1.011.103
- **Centro:** Hospital de la Cruz Roja.
- **Carácter:** Investigación Clínica (departamental)
- **Entidad financiadora:** Convocatoria "Fondo extraordinario proyectos e iniciativas UAX-Santander Covid-19".
- **Competitivo:** si
- **Financiación obtenida:** 3.000 euros.
- **Duración:** un año
- **Fecha de inicio:** 1/06/2020 **Fecha de término:** 30/06/2021
- **Director o investigador principal:** Dra. Maribel Quezada Feijoo.
- **Grupo de investigación:** Dra. Mónica Ramos, Dra. Rocío Ayala, Dra Rocío Toro, Dr. Javier Jaramillo, Dra. Isabel Lozano, Giovanna Cristofori, Eva Fernández de la Puente, Javier Gómez Pavón.

Y para que así conste a efectos de acreditación del solicitante, se expide el presente documento, en Villanueva de la Cañada a 21 de abril de 2021.

**FUNDACIÓN UNIVERSIDAD
ALFONSO X EL SABIO**
C.I.F.: G-84760784
Avda. de la Universidad, nº 1
28691 Villanueva de la Cañada (Madrid)

Fdo. Dña. Carmen Caballero Hernando
Directora FUAX.

Avda. de la Universidad, 1 • 28691 Villanueva de la Cañada (Madrid)
Tel.: 34 91 810 93 00 • E-mail: fundacion@uax.es • Internet: http://fundacion.uax.es

**FUNDACIÓN
UNIVERSIDAD ALFONSO X EL SABIO**

D. JOSÉ ANTONIO BLANCO SERRANO, Director de la Fundación Universidad Alfonso X el Sabio (FUAX)

HACE CONSTAR:

Que Dña. ISABEL LOZANO MONTOYA con DNI. 05925616B, profesor de la Universidad Alfonso X el Sabio, forma parte del equipo de investigadores que realiza el proyecto de investigación, autorizado de manera oficial el 27 de octubre de 2021 y seleccionado por una Comisión Evaluadora, con las siguientes características:

- **Título del Proyecto:** "Factores predictores de mortalidad intrahospitalaria y extrahospitalaria en pacientes octogenarios y nonagenarios con infección por SARS-CoV-2 en la quinta ola de la pandemia. Continuación del estudio OCTA-COVID-19".
- **Código Proyecto:** 1.012.026
- **Centro:** Hospital Universitario Central de la Cruz Roja San José y Santa Adela
- **Carácter:** Departamental
- **Entidad financiadora:** Fundación Universidad Alfonso X el Sabio-Banco Santander. XII Convocatoria de Ayudas para Grupos de Investigación 2021
- **Competitivo:** Si
- **Financiación obtenida:** 6.000 euros
- **Duración:** 14 meses
- **Fecha de inicio:** 1 Noviembre 2021 **Fecha de término:** 31 Diciembre 2022
- **Director o investigador principal:** Isabel Lozano Montoya
- **Grupo de investigación:** Geriatria Transversal Hospital Universitario Central de la Cruz Roja San José y Santa Adela. Javier Jaramillo Hidalgo, Maribel Quezada Feijoo, Blanca Garmendia Prieto, Pamela Carrillo García, Javier Gómez Pavón, Claudia Ruiz Huerta García de Viedma, Ildefonso González Solana y Marcelle Virginia Canto Pocella.

Y para que así conste a efectos de acreditación del solicitante, se expide el presente documento, en Villanueva de la Cañada a 17 de noviembre de 2022.

**FUNDACIÓN UNIVERSIDAD
ALFONSO X EL SABIO**
C.I.F.: G-84760784
Avda. de la Universidad, nº 1
28691 Villanueva de la Cañada (Madrid)

Fdo. D. José Antonio Blanco Serrano
Director FUAX.

Avda. de la Universidad, 1 • 28691 Villanueva de la Cañada (Madrid)
Tel.: 34-91 810 98 00 • Fax: 34-91 810 92 07 • E-mail: fundacion@uax.es • Internet: http://www.fundacionuax.es

