

Fecha de recepción: enero 31 de 2022

Fecha de aceptación: marzo 7 2022

REVISIÓN SISTEMÁTICA

<https://dx.doi.org/10.14482/sun.38.3.616.24>

Características clínicas, comorbilidad y variables de laboratorio asociadas a la hospitalización y mortalidad de personas mayores con Covid-19: Una revisión sistemática

Clinical characteristics, comorbidity, and laboratory variables associated with hospitalization and mortality in older people with Covid-19: A systematic review

MATÍAS A. CASTILLO AGUILAR¹, VANIA J. CASTILLO AGUILAR²,
CAREN C. ALVARADO ARAVENA³, RODRIGO YÁÑEZ-YÁÑEZ⁴,
ZOILA ESPERANZA LEITÓN-ESPINOZA⁵, IGOR CIGARROA⁶

¹ Licenciado en Kinesiología, Carrera de Kinesiología, Departamento de Kinesiología, Universidad de Magallanes, Punta Arenas (Chile), Chilean Austral Integrative Neurophysiology Group, CADI-UMAG (Chile). matcasti@umag.cl. Orcid: 0000-0001-7291-246X

² Licenciada en Kinesiología, Carrera de Kinesiología, Departamento de Kinesiología, Universidad de Magallanes, Punta Arenas (Chile). vancasti@umag.cl. Orcid: 0000-0003-4135-4422

³ Estudiante de Medicina, Escuela de Medicina, Vicerrectoría Académica, Universidad de Magallanes, Punta Arenas (Chile), Chilean Austral Integrative Neurophysiology Group, CADI-UMAG. Chile. caren.ccaa@gmail.com. Orcid: 0000-0002-1851-2499

⁴ Magíster en Gerontología Clínica Interdisciplinaria, Carrera de kinesiología, Departamento de kinesiología, Universidad de Magallanes (Chile). rodrigo.yanez@umag.cl. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-2814-2428>

⁵ Doctora en Salud Pública. Profesora Principal, Facultad de Enfermería, Universidad Nacional de Trujillo (Perú). zoilaeleiton@gmail.com. Orcid: 0000-0001-5040-7042

⁶ Doctor en Neurociencia. Académico asociado de la Escuela de kinesiología, Facultad de Salud, Universidad Santo Tomás (Chile). icigarroa@santotomas.cl. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0418-8787>

Correspondencia: Igor Cigarroa, Mendoza 120, Los Ángeles, Región del Biobío (Chile). Teléfono: +56 956658927. icigarroa@santotomas.cl

RESUMEN

Objetivo: Caracterizar indicadores clínicos, comorbilidad y variables de laboratorio asociadas a la hospitalización y mortalidad de personas mayores con Covid-19.

Materiales y métodos: Se realizó una revisión sistemática de acuerdo con la declaración PRISMA, en las bases de datos Medline/Pubmed, Science Direct y WOS, en la que se aplicaron estrategias de búsquedas específicas para artículos y estudios que fueron publicados desde el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de enero de 2020 hasta el 26 de noviembre de 2020.

Resultados: Se identificaron 28 artículos que cumplieron con los criterios de selección, con una suma del tamaño muestral de los estudios incluidos de 581 319 sujetos (55.1 % mujeres). De los factores analizados, un estado funcional óptimo, el sexo femenino, el recuento de linfocitos, el uso de anticoagulantes de manera curativa y los niveles de albúmina sérica, se han asociado a un mejor pronóstico clínico en adultos mayores de 65 años.

Conclusiones: Se encontraron características clínicas, de comorbilidad y variables de laboratorio asociadas a la hospitalización y morbilidad.

Palabras clave: Covid-19, 2019-n-Cov, adulto mayor, supervivencia, mortalidad, ancianos.

ABSTRACT

Objective: To characterize clinical indicators, comorbidity and laboratory variables associated with hospitalization and mortality in older people with Covid-19.

Materials and methods: A systematic review was carried out in accordance with the PRISMA statement, in the Medline/Pubmed, Science databases. Direct and WOS, in which specific search strategies were applied to articles and studies that were published from the period of time between January 1, 2020 and November 26, 2020.

Results: 28 articles were identified that met the the selection criteria, with a sum of the sample size of the included studies of 581,319 subjects (55.1% women). Of the factors

analyzed, optimal functional status, female gender, lymphocyte count, curative use of anti-coagulants, and serum albumin levels have been associated with a better clinical prognosis in adults older than 65 years.

Conclusions: Clinical characteristics, comorbidity and laboratory variables associated with hospitalization and morbidity were found.

Keywords: Covid-19, 2019-nCoV, elderly, survival, mortality, seniors.

INTRODUCCIÓN

La sintomatología clínica de la Covid-19 puede ser muy inespecífica e incluso asintomática, sin embargo, algunos de los síntomas predominantes son fiebre, tos seca, fatiga, congestión y secreción nasal, muy similar a un resfriado común, volviéndose un agente infeccioso desapercibido (1). Sin embargo, la sintomatología clínica rápidamente puede derivar en una respuesta inflamatoria exacerbada a nivel pulmonar y sistémica, aumentando niveles séricos de marcadores inflamatorios, generando lo que hoy se denomina “tormenta de citocinas” (2). Esta presentación clínica más grave es la que en muchos casos determina el ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) a causa de lesiones pulmonares agudas, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), shock y lesión renal aguda (3).

La gravedad de la sintomatología y las complicaciones dependen principalmente de la edad y de la presencia de comorbilidades; por lo tanto, la población de edad avanzada con presencia de alguna enfermedad crónica, algún tipo de daño orgánico o por el simple hecho de presentar cambios fisiológicos asociados al envejecimiento tiene mayor probabilidad de contraer Covid-19 y puede tener peores resultados en comparación con el resto de la población (4-6). Algunas de las principales comorbilidades que aumentan el riesgo de infección son la hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad coronaria, enfermedad renal crónica (ERC), enfermedades cerebrovasculares (7), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), demencia y depresión entre otras.

Clínicamente, existen estudios que han determinado los factores principales que aumentan la mortalidad de las personas contagiadas con Covid-19, sin embargo, aún no existe evidencia de una revisión que se haya encargado de sintetizar características clínicas y de laboratorio asociadas a la hospitalización y mortalidad de personas mayores con Covid-19. Se formuló la pregunta ¿Cuáles son los factores asociados a la hospitalización y mortalidad en personas mayores con Covid-19? Y sobre la base de esta pregunta se planteó el objetivo de: Caracterizar indicadores

clínicos, comorbilidad y variables de laboratorio asociadas a la hospitalización y mortalidad de personas mayores con Covid-19. Los resultados de esta revisión pueden ser de gran utilidad a los profesionales sanitarios que tratan y cuidan diariamente con personas mayores con Covid-19.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda para la identificación de estudios

Con el objetivo de caracterizar indicadores clínicos, comorbilidad y variables de laboratorio asociadas a la hospitalización y mortalidad de personas mayores con Covid-19, se realizó una revisión sistematizada de la literatura biomédica disponible en bases de datos científicas: Medline/Pubmed, Science Direct y Web of Science (WOS), incluyendo de manera similar a artículos que abordan factores de riesgo; esto con la finalidad de aumentar el alcance de nuestros resultados. El proceso de revisión se realizó de acuerdo con las normas establecidas por la declaración PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas (8).

No se aplicaron criterios de exclusión por género o raza, pero se tuvo en cuenta el idioma; solo se revisaron artículos en español e inglés. Los artículos seleccionados por título y resumen debían cumplir las condiciones indicadas en la tabla 1.

Tabla 1. Criterios de elegibilidad para la selección de estudios en el proceso de revisión sistemática

Criterio	Descripción
1) Tipo de estudio	a) Estudios bajo un paradigma cuantitativo, de tipo observacionales y con un diseño longitudinal (ya sea retrospectivo o prospectivo).
2) Población	a) Pacientes con edades iguales o superiores a 65 años ingresados en hospitales, centros médicos o clínicas privadas por diagnóstico de Covid-19.
3) Característica del artículo	a) Estudios que detallen características clínicas, comorbilidad y variables de laboratorio y midan la mortalidad y/o hospitalización entre los sujetos evaluados, ingresados por diagnóstico de Covid-19 en hospitales, centros médicos o clínicas privadas. b) Artículos publicados en inglés, o español, desde 1 de enero de 2020 hasta 26 de diciembre de 2020.

Fuente: elaboración propia 2021.

Extracción de datos

Para el proceso de selección de los artículos se usó el *software* libre *Rayyan* (9,10), en el que dos revisores independientes (M.C.C. y C.A.A.) evaluaron de manera paralela e imparcial el título y resumen de cada artículo para el proceso de tamizaje, deliberando en caso de conflictos un tercer revisor (V.C.A.).

Se realizó una revisión sistemática, sin el uso de participantes y de instrumentos, para establecer predictores de supervivencia a Covid-19 en adultos mayores consignados en las bases de datos Medline/Pubmed, Science Direct y WOS, en la que se aplicaron estrategias de búsquedas específicas para artículos y estudios que fueron publicados desde el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de enero de 2020 hasta el 26 de noviembre de 2020. Se utilizaron los términos booleanos AND y OR para combinar la búsqueda de los términos MeSH/DeCS.

Para la búsqueda en español se usó la siguiente sintaxis de búsqueda: 1) Infecciones por Coronavirus [DeCS]; 2) SARS Virus [MeSH]; 3) Covid-19 [Palabra clave]; 4) SARS-COV-2 [Palabra clave]; 5) Mortalidad [DeCS]; 6) Tasa de Supervivencia [DeCS]; 7) Anciano [DeCS]; 8) Adulto Mayor [Palabra clave]; 9) Personas Mayores [Palabra clave]; 10) 1# OR 2# OR 3#; 11) 4# OR 5#; 12) 6# OR 7# OR 8#; búsqueda, 9# AND 10# AND 11#.

Mientras que para la búsqueda en inglés se procedió con la siguiente estructura: 1) SARS Virus [MeSH]; 2) Covid-19 [Palabra clave]; 3) 2019-nCoV [Palabra clave]; 4) SARS-COV-2 [Palabra clave]; 5) Survival Rate [MeSH]; 6) Mortality [MeSH]; 7) Aged [MeSH]; 8) Elderly [Palabra clave]; 9) Old adults [Palabra clave]; 10) 1# OR 2# OR 3# OR 4#; 11) 5# OR 6#; 12) 7# OR 8# OR 9#; búsqueda, 10# AND 11# AND 12#.

La información extraída incluyó: autor, diseño, sujetos, grupo o agrupación y hallazgos principales. El proceso de recolección de datos fue realizado por dos investigadores de forma independiente (M.C.A. y C.A.A.) y cuando hubo discrepancias lo decidió un tercero (V.C.A.). Se excluyeron los artículos que no cumplieran con los criterios de inclusión. El proceso de identificación y selección de los artículos puede apreciarse en la figura 1.

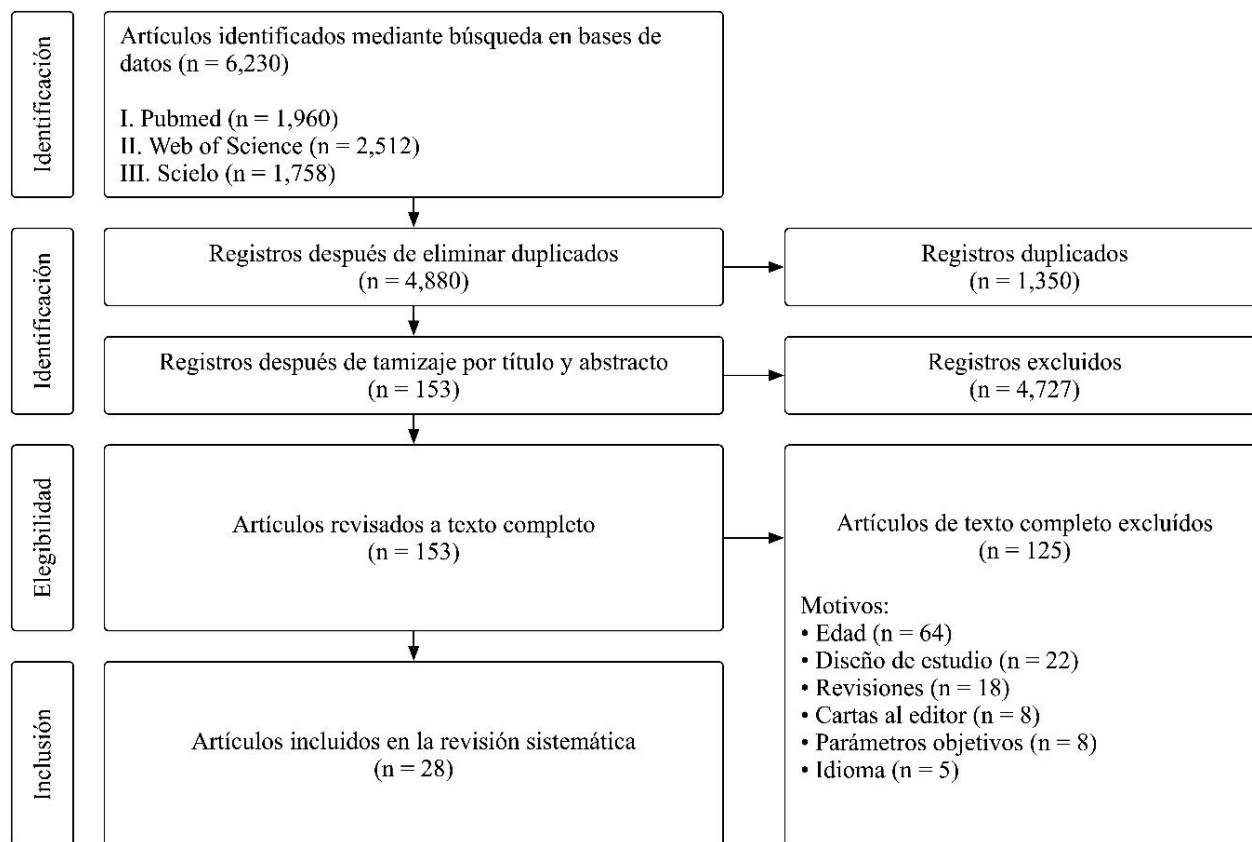


Figura 1. Diagrama de búsqueda PRISMA 2020

Estrategia para la síntesis de datos

Se realizó una síntesis de carácter narrativa de los estudios incluidos (8), los cuales se presentan en la tabla 2, como una caracterización de los artículos y de la población, en la tabla 3 se presentan las variables clínicas y comorbilidades asociados a mortalidad y hospitalización, y por último, en la tabla 4, las variables de laboratorio e imagen asociados a mortalidad y hospitalización. Los resultados se ordenaron de forma que se puedan presentar las principales características de los estudios incluidos.

RESULTADOS

En el diagrama de búsqueda (figura 1) se muestra la cantidad de artículos identificados, elegibles y finalmente incluidos en la revisión sistemática. De estos, identificaron 28 artículos que cumplieron con nuestros criterios de selección (11-38), de los cuales la suma del tamaño muestral de

los estudios incluidos fue de 581 319 sujetos, siendo de estas 320 434 mujeres (55.1 % del total). Respecto al diseño de las investigaciones incluidas en el proceso de revisión, 28 estudios fueron de cohorte retrospectivo o prospectivo (tabla 2).

En relación con las principales características de los estudios, podemos decir que el 64 % de los estudios presentados tiene origen europeo, y de estos, el 33 % proviene del Reino Unido, mientras que el 28 % de los estudios tienen un origen asiático, donde predomina China. Un 7 % del total de los estudios consultados tiene origen americano, siendo la totalidad de ellos de Estados Unidos. El 50 % de los documentos tiene diseño de estudio Retrospectivo de cohorte. Sobre las características de la población, la edad media de los participantes del estudio que especificaban su muestra fue de 76 años promedio, predominaron los estudios en género femenino (55.1 %) (tabla 2).

Tabla 2. Resumen de las principales características de los artículos y la población

Estudio (autor/año/país)	Diseño	Sujetos	Grupos
Bousquet et al. (11), 2020, Francia.	Retrospectivo de cohorte, unicéntrico.	n=108 (48 mujeres); edad media 78.4 (SD = 7.8), rango 66 – 95 años.	Supervivientes (n=80) y no supervivientes (n=28).
Guo et al. (12), 2020, China.	Retrospectivo de corte transversal.	n=14,238 (7,061 mujeres).	Análisis por sexo (hombres: 7,177; mujeres: 7061) y por ubicación (centro de la ciudad: 11 610; zona sub-urbana: 2628).
Mendes et al. (13), 2020, Suiza.	Retrospectivo de cohorte.	n=235 (134 mujeres); edad media 86 (SD = 6.5).	Supervivientes (n=160) y no supervivientes (n=75).
Atkins et al. (14), 2020, Reino Unido.	Retrospectivo de cohorte.	n=269,070 (147,663 mujeres); edad media 73.1, rango 65 – 86 años.	Análisis por sexo (hombres: 121,407; mujeres: 147,663) y por positividad a Covid-19 (positivo: 507; otros: 268,563).
Baktash et al. (15), 2020, Reino Unido.	Prospectivo de cohorte unicéntrico.	n=105 (48 mujeres); edad media 81, rango 65 – 102 años.	Covid-19 positivo (n=70) y negativo (n=35). Dentro del grupo Covid-19 positivo se subdividió en deficientes de vitamina D (n=39) y niveles suficientes (n=31).

Continúa...

Estudio (autor/año/país)	Diseño	Sujetos	Grupos
Brandén et al. (16), 2020, Suecia.	Retrospectivo de cohorte.	n=274,712 (153,395 mujeres).	Análisis estructurados por estructura familiar (k=5), m ² por individuo por vivienda (k=5), tipo de vivienda (k=3), Individuos por km ² en el vecindario (k=5), nivel educacional (k=3).
Covino et al. (17), 2020, Italia.	Retrospectivo de cohorte.	n=69 (32 mujeres); edad mediana 84 (RIQ = 82 – 89), rango 80 – 98 años.	Supervivientes (n=46) y no supervivientes (n=23).
Dang et al. (18), 2020, China.	Retrospectivo de cohorte.	n=17 (5 mujeres); edad mediana 88 (RIQ = 86.6–90).	Severidad de la enfermedad (no severo: 8; severo: 9).
Darren et al. (19), 2020, Reino Unido.	Prospectivo de cohorte.	n=677 (311 mujeres); edad media 81.1 (SD=8.1).	Los pacientes fueron clasificados según CSF.
De Smet et al. (20), 2020, Bélgica.	Retrospectivo de cohorte unicéntrico.	n=81 (48 mujeres); edad mediana 85 (RIQ = 81–90).	Supervivientes (n=62) y no supervivientes (n=19).
Gan et al. (21), 2021, Reino Unido.	Retrospectivo de cohorte.	n=122 (60 mujeres); edad media 81 (SD=8).	Según la presentación típica de los síntomas por Covid-19 (típica: 73; atípica: 49).
Gao et al. (22), 2020, China.	Retrospectivo de cohorte.	n=210 (109 mujeres); edad mediana 71 (RIQ = 67 – 77).	Pacientes dados de alta (n=175) y aquellos fallecidos por Covid-19 (n=35).
Ghany et al. (23), 2020, EE. UU.	Retrospectivo de cohorte.	n=400 (240 mujeres); edad media 72 (SD=8).	Hospitalizados por Covid-19 (n=244) y los no hospitalizados (n=146).
Gutiérrez et al. (24), 2020, España.	Prospectivo de cohorte.	n=58 (40 mujeres); edad media 88.3 (SD=5.4).	Supervivientes (n=34) y no supervivientes (n=24).
Hägg et al. (25), 2020, Suecia.	Prospectivo de cohorte.	n=250 (130 mujeres); edad media 81 (SD=8.56).	Análisis según muerte por Covid-19 (sobrevivieron: 191; no sobrevivió: 59), y según alta médica (de alta: 110; no de alta: 140).

Continúa...

Estudio (autor/año/país)	Diseño	Sujetos	Grupos
Kishaba et al. (26), 2020, Japón.	Unicéntrico retrospectivo de cohorte.	n=7 (2 mujeres); edad media 74 años.	Supervivientes (n=4) y no supervivientes (n=3).
Knights et al. (27), 2020, Reino Unido.	Retrospectivo de cohorte.	n=108 (45 mujeres); edad media 68.7 años (SD=1.5).	Supervivientes (n=69) y no supervivientes (n=34).
Knopp et al. (28), 2020, Reino Unido.	Prospectivo de cohorte.	n=217 (83 mujeres); edad media 80 años (SD=6.8).	Análisis agrupados según CSF (en tercios), sexo, presencia de síntomas típicos (i.e. fiebre, disnea, tos y la relación de neutrófilos: linfocitos (tercios) (k=3).
Kundi et al. (29), 2020, Turquía.	Retrospectivo de cohorte.	n=18,234 (9,736 mujeres); edad media 74.1 (SD=7.4).	Supervivientes (n=14,919) y no supervivientes (n=3,315).
Lee et al. (30), 2020, Corea del Sur.	Retrospectivo.	n=98 (54 mujeres); edad media 72 años (RIQ=68-79), rango 65-93 años.	Supervivientes (n=78) y no supervivientes (n=20).
Marengoni et al. (31), 2020, Italia.	Retrospectivo.	n=91 (36 mujeres); edad media 79.5 años (SD=6.1).	Pacientes con delirio (n=25) y sin delirio (n=66).
Mostaza et al. (32), 2020, España.	Retrospectivo de cohorte.	n=404 (182 mujeres); edad media 85.2 años (SD=5.3).	Supervivientes (n=259) y no supervivientes (n=145).
Nyabera et al. (33), 2020, EE.UU.	Unicéntrico retrospectivo de cohorte.	n=290 (140 mujeres); edad media 77.6 años (SD=8.3).	Análisis por IMC (k=6) y por edad (k=4).
Poloni et al. (34), 2020, Italia.	Retrospectivo observacional.	n=57 (38 mujeres); edad media 82.8 años (SD=6.8).	Pacientes con Covid-19 con inicio de delirio (n=21) y sin inicio de delirio (n=36).
Vrillon et al. (35), 2020, Francia.	Unicéntrico prospectivo.	n=76 (42 mujeres); edad media 90 años (RIQ = 86-92; SD =3.9).	Sobrevivientes (n=54) y no sobrevivientes (n=22).
Zerah et al. (36), 2021, Francia.	Multicéntrico retrospectivo de cohorte.	n=821 (473 mujeres); edad media 86 años (SD = 7).	Sobreviviente (n=571) y no sobrevivientes (n=250).

Continúa...

Estudio (autor/año/país)	Diseño	Sujetos	Grupos
Zhou et al. (37), 2020, China.	Retrospectivo de cohorte.	n=118 (65 mujeres); edad media 70.6 años (SD = 6.9).	Supervivientes (n=67) y no supervivientes (n=51).
Zuo et al (38). 2020, China.	Retrospectivo de cohorte.	n=446 (214 mujeres); edad media 72.9, rango 65-95 años.	Terciles de prealbúmina (1° tercio: 148; 2° tercio: 148; 3° tercio: 150).

Fuente: elaboración propia 2021.

Con respecto a los factores predictores de mortalidad y hospitalización, podemos decir que, en el subgrupo de características clínicas y comorbilidades, los factores que predominan son la letalidad asociada a la edad (35,7 %), la demencia (21,4 %), la fragilidad (17,8 %), seguidas por un índice de masa corporal alto (14,2 %) y la presencia de comorbilidades en la persona mayor (14,2 %), destacando también la dependencia funcional (10,7 %) (tabla 3).

Tabla 3. Variables clínicas y comorbilidades asociados a mortalidad y hospitalización en personas mayores con Covid-19

Ref	Variables clínicas y comorbilidades																						
	LA	SM	FO	SM	D 2	NE	EP	DP	VE	VR	IM	D 3	HV	FC	DR	SO	FA	CO	VD	DF	FR	DE	
11	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
14	-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+
15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
20	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
21	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-

Continúa...

Ref	Variables clínicas y comorbilidades																					
	LA	SM	FO	SM	D2	NE	EP	DP	VE	VR	IM	D3	HV	FC	DR	SO	FA	CO	VD	DF	FR	DE
23	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-
24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-
28	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+
31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
32	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-
33	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
36	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
37	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

+: está presente como factor de mortalidad u hospitalización; -: no está presente como factor de mortalidad u hospitalización; Ref: Referencia; CO: comorbilidades, CQ: altos niveles de creatina quinasa; D3: disfunción diastólica grado 2 o 3, DE: demencia; DP: depresión; DR: disminución de la función renal; DF: declive funcional; D2: diabetes tipo 2; EA: edad avanzada; EP: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación atrial; FC: frecuencia cardiaca; FO: Fracción de oxígeno inspirado; FR: fragilidad; HV: hipertrofia ventricular izquierda; IM: índice de masa corporal alto. LA: Letalidad asociado a edad; SM: sexo masculino SO: saturación de oxígeno baja al ingreso o durante la hospitalización; VR: vivir en residencia asistencial; VE: vivir con alguien en edad de trabajar (bajo 66 años); VD: deficiencia de vitamina D.

Fuente: elaboración propia, 2021.

Con respecto al subgrupo de marcadores de laboratorio e imagen, los factores que predominan como predictores de mortalidad y hospitalización son la linfopenia (21,4 %), seguido por altos niveles de proteína C reactiva y altos niveles de dimero-d (tabla 4).

Tabla 4. Variables de laboratorio e imagen asociados a mortalidad y hospitalización en personas mayores con Covid-19

Variables de laboratorio e imagen									
Ref.	DD	LDH	LIN	CR S	PCR	NIT	RNL	TRO	CQ
11	+	+	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	+	-	-	-	-	-	-	-	-
18	-	-	+	+	-	-	-	-	-
19	-	-	-	-	-	-	-	-	-
20	-	-	+	-	-	-	-	-	-
21	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	+	-	+	-	+	+	-	-	-
23	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26	-	-	+	-	-	-	-	-	-
27	-	-	+	-	-	-	-	+	+
28	-	-	-	-	+	-	+	-	-
29	-	-	-	-	-	-	-	-	-
30	-	-	-	-	+	-	-	-	-
31	-	-	-	-	-	-	-	-	-
32	-	-	-	-	-	-	-	-	-
33	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34	-	-	-	-	-	-	-	-	-
35	-	+	+	-	+	-	-	+	+
36	-	-	-	-	-	-	-	-	-
37	+	-	-	-	+	+	+	-	-
38	-	-	-	-	-	-	-	-	-

+: está presente como factor de mortalidad u hospitalización; -: no está presente como factor de mortalidad u hospitalización; Ref: Referencia, CQ: altos niveles de creatina quinasa; CRS: creatinina sérica; DD: niveles elevados de dímero-d; LDH: niveles elevados de LDH en ausencia de tratamiento con anticoagulantes; LIN: linfopenia, NIT: altos niveles de nitrógeno ureico; PCR: altos niveles de proteína C reactiva; RNL: relación neutrófilo: linfocito; TRO: altos niveles de troponina.

Fuente: elaboración propia, 2021.

DISCUSIÓN

Características clínicas y comorbilidades asociadas a la hospitalización y mortalidad de personas mayores con Covid-19

El perfil de usuario mayor que tendría mayor riesgo de fallecer y/o ser hospitalizados por Covid-19 es un usuario de mayor edad, con demencia, frágil, con un elevado IMC, con comorbilidades y dependencia funcional, posee bastantes similitudes con perfiles de usuarios mayores en estudios internacionales. Lo anterior muestra la importancia de profundizar sobre las variables asociadas con mortalidad en población mayor, con la finalidad de poder otorgar un mayor valor a las evaluaciones y/o valoraciones geriátricas, tratando de priorizar la atención de usuarios mayores, con el objetivo secundario de no sobrecargar el sistema de salud frente a un nuevo brote pandémico.

En nuestro trabajo, el estado funcional –correlacionado de manera inversa con la fragilidad y la demencia– ha mostrado ser un factor que no solo se le ha asociado con mejores pronósticos intrahospitalarios, menores cifras de mortalidad y la presencia de menores complicaciones por la estancia en UCI, sino que también se ha visto ligado a una menor presencia de comorbilidades (45-48). No obstante, la evidencia es variada, dado que existen evidencia de tipo observacional que sugiere que el tamaño del efecto del estado funcional es insignificante como para ser usado como un marcador predictor del pronóstico clínico (28). Lo anterior pone en manifiesto la necesidad de más evidencia en resguardo de conclusiones definitivas.

Variables de laboratorio asociadas a la hospitalización y mortalidad de personas mayores con Covid-19

El sistema inmunitario innato y adaptativo de nuestro cuerpo proporciona protección contra las infecciones víricas y ayuda a regular los niveles de citoquinas en poblaciones jóvenes y ancianas. La vitamina D ha sido implicada en la mejora de la respuesta inmunitaria y posiblemente a la supresión de la tormenta de citoquinas, lo que ha sido sugerido en la literatura actual como un factor influyente en el pronóstico de adultos mayores y pacientes con Covid-19 (15,40,41). Esto podría tener su génesis en la modulación de diversas células inmunitarias, como los monocitos, células dendríticas, macrófagos, linfocitos B y T que además de expresar receptores de vitamina D, también tienen la capacidad de convertir la 25(OH)D en 1,25(OH)D (forma ‘activa’ de la vitamina D) (42–44).

Por otro lado, hallamos una plétora de evidencia que sugiere que la presencia de comorbilidades, así como la de ciertos marcadores de laboratorio como el dímero D, la linfopenia y la LDH pueden inclinar la balanza hacia un pronóstico más desfavorable (11,17,18,20,22,37). El dímero-D es un marcador utilizado globalmente para descartar la formación de un tromboembolismo pulmonar, esto por su alta sensibilidad, pero una muy baja especificidad (49); esto sugiere que puede verse elevado por múltiples causas, tales como infección, neoplasia, SDRA, trauma, procesos inflamatorios, entre otros (50). En el caso de los adultos mayores, niveles elevados de dímero-D se han asociado con una mayor mortalidad, ya que de por sí el virus SARS-Cov-2 produce un estado de hipercoagulabilidad sanguínea debido a una excesiva activación de la cascada de coagulación y de plaquetas, llevando a formar depósitos de fibrina intraalveolares, lo cual se ve, principalmente, en pacientes con Covid-19 y SDRA agudo (51). A partir de esto, también se puede determinar por qué el uso de anticoagulantes puede ser un factor protector que disminuye el riesgo de mortalidad, ya que los pacientes con Covid-19 grave tienen un mayor riesgo trombótico, los cuales pueden verse beneficiados por el uso de tromboprofilaxis (11,52).

La proteína C-reactiva, y al igual que el dímero-D, pueden verse elevados ante cualquier situación inflamatoria (50,53). Los niveles altos de proteína C-reactiva se han asociado con una mayor mortalidad por algunos autores (13,22), pero sigue siendo un marcador inespecífico y que, incluso, puede generar falsos positivos al momento del diagnóstico o seguimiento (54).

La linfopenia asociada a Covid-19 puede ser causada por la adhesión del virus o indirectamente por lesiones inmunes modeladas por factores inflamatorios, puesto que durante el curso de la enfermedad se genera una desregulación del sistema inmune, la cual es más crítica cuando se asocian a comorbilidades (55). Esto conlleva a una disminución de linfocitos T (LT) en sangre tanto de la clase LT CD4+ como de LT CD8+, linfocitos B y linfocitos natural killer (55). Pese a esto, la exudación de linfocitos circulantes hacia los tejidos pulmonares inflamados también puede producirla (56). A partir de esto, la linfopenia se ha asociado a un mayor riesgo de mortalidad en pacientes adultos mayores con Covid-19 (18,20,22,26).

Limitaciones y fortalezas del estudio

Las limitaciones de nuestro trabajo fueron el diseño de los estudios incluidos, puesto que la naturaleza observacional de los mismos no permite inferir causalidad de los factores mencionados más que asociación con valores de mortalidad o pronóstico. Otra limitación fue la restricción por

idioma, ya que trabajos de investigación en idiomas ajenos al inglés y el español pudieron haber aportado a la caracterización de otros factores además de los explorados en esta revisión, pudiendo decirse lo mismo de la restricción a los artículos de pago; finalmente, la ausencia de una evaluación metodológica de los estudios incluidos también limita la generabilidad de los resultados de nuestro trabajo. Futuras investigaciones deberían explorar mecánicamente la naturaleza protectora de otros factores, como el ejercicio, la nutrición, así como otras variables modificables que se asocian a un mejor pronóstico en adultos mayores, siendo esta población una de las más descuidadas en términos de intervenciones orientadas a mejorar parámetros funcionales, los cuales se han visto que pueden ejercer influencia en el pronóstico clínico.

Una de las mayores fortalezas de nuestro estudio fue el enfoque innovador, puesto que existe una pléthora de estudios que han descrito los principales factores de riesgo en adultos mayores, sin embargo, y a nuestro conocimiento, no hay trabajos de revisión que hayan abordado el estado del arte actual en esta área.

CONCLUSIONES

De los factores analizados, la edad, un IMC alto, tener niveles elevados de proteína C-reactiva, nitrógeno ureico, LDH, dímero-D, la fragilidad intrahospitalaria evaluada mediante CSF (>5) o HFRS, la demencia, y una evolución más rápida de los síntomas, se asociaron a un peor pronóstico clínico, así como a un mayor riesgo de muerte intrahospitalaria en adultos mayores con Covid-19.

Estos resultados pueden ser de utilidad para generar un perfil de usuario mayor, el que, al momento de contraer la enfermedad, se vería mucho más afectado que el resto de la población.

Declaración ética: Al ser una revisión sistemática, no corresponde revisión ética.

Fuente de financiamiento: Esta investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflictos de intereses: Los autores de la presente investigación declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. Xu Y-H, Dong J-H, An W-M, Lv X-Y, Yin X-P, Zhang J-Z et al. Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2. *Journal of Infection*. 2020;80(4):394-400. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.017
2. García LF. Immune response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19. *Frontiers in immunology*. 2020;11:1441. doi: 10.3389/fimmu.2020.01441
3. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *The indian journal of pediatrics*. 2020;87(4):281-6. doi:10.1007/s12098-020-03263-6
4. Salzberger B, Buder F, Lampl B, Ehrenstein B, Hitzenbichler F, Hanses F. Epidemiologie von SARS-CoV-2-infektion und COVID-19. *Der Internist*. 2020;61(8):782-8. DOI: 10.1007/s00108-020-00834-9
5. Nikolich-Zugich J, Knox KS, Rios CT, Natt B, Bhattacharya D, Fain MJ. SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: What we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *Geroscience*. 2020;42(2):505-14. doi: 10.1007/s11357-020-00186-0
6. Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *International journal of antimicrobial agents*. 2020;55(6):105948. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105948
7. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: A review. *JAMA cardiology*. 2020;5(7):831-40. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
9. Harrison H, Griffin SJ, Kuhn I, Usher-Smith JA. Software tools to support title and abstract screening for systematic reviews in healthcare: An evaluation. *BMC medical research methodology*. 2020;20(1):1-2. doi: 10.1186/s12874-020-0897-3
10. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* [Internet]. 2016;5(1):210. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>. doi:10.1186/s13643-016-0384-4

11. Bousquet G, Falgarone G, Deutsch D, Derolez S, Lopez-Sublet M, Goudot F-X et al. ADL-dependency, d-dimers, LDH and absence of anticoagulation are independently associated with one-month mortality in older inpatients with covid-19. *Aging* (Albany, NY). 2020;12(12):11306. doi: 10.18632/aging.103583
12. Guo Y, Liu X, Deng M, Liu P, Li F, Xie N et al. Epidemiology of COVID-19 in older persons, wuhan, china. *Age and Ageing*. 2020;49(5):706–12. doi: 10.1093/ageing/afaa145
13. Mendes A, Serratrice C, Herrmann FR, Genton L, Périvier S, Scheffler M et al. Predictors of in-hospital mortality in older patients with COVID-19: The COVID-19 Age study. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2020;21(11):1546–54. doi: 10.1016/j.jamda.2020.09.014
14. Atkins JL, Masoli JA, Delgado J, Pilling LC, Kuo C-L, Kuchel GA et al. Preexisting comorbidities predicting COVID-19 and mortality in the UK biobank community cohort. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2020;75(11):2224–30. doi: 10.1093/gerona/glaa183
15. Baktash V, Hosack T, Patel N, Shah S, Kandiah P, Van den Abbeele K et al. Vitamin d status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19. *Postgraduate medical journal*. 2021;97(1149):442–7. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138712
16. Brandén M, Aradhya S, Kolk M, Härkönen J, Drefahl S, Malmberg B et al. Residential context and COVID-19 mortality among adults aged 70 years and older in stockholm: A population-based, observational study using individual-level data. *The Lancet healthy longevity*. 2020;1(2):e80–8. doi: 10.1016/S2666-7568(20)30016-7
17. Covino M, De Matteis G, Santoro M, Sabia L, Simeoni B, Candelli M et al. Clinical characteristics and prognostic factors in COVID-19 patients aged \geq 80 years. *Geriatrics & gerontology international*. 2020;20(7):704–8. doi: 10.1111/ggi.13960
18. Dang J, Zhu G, Yang Y, Zheng F. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in patients aged 80 years and older. *Journal of integrative medicine*. 2020;18(5):395–400. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
19. Aw D, Woodrow L, Ogliari G, Harwood R. Association of frailty with mortality in older inpatients with covid-19: A cohort study. *Age and ageing*. 2020;49(6):915–22. doi: 10.1093/ageing/afaa184
20. 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. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2020;21(7):928–32. doi: 10.1016/j.jamda.2020.06.008

21. Gan JM, Kho J, Akhunbay-Fudge M, Choo HM, Wright M, Batt F et al. Atypical presentation of COVID-19 in hospitalised older adults. *Irish Journal of Medical Science* (1971-). 2021;190(2):469-74. doi: 10.1007/s11845-020-02372-7
22. Gao S, Jiang F, Jin W, Shi Y, Yang L, Xia Y et al. Risk factors influencing the prognosis of elderly patients infected with COVID-19: A clinical retrospective study in wuhan, china. *Aging* (Albany NY). 2020;12(13):12504. doi: 10.18632/aging.103631
23. Ghany R, Palacio A, Chen G, Dawkins E, McCarter D, Forbes E et al. Prior cardiovascular risk and screening echocardiograms predict hospitalization and severity of coronavirus infection among elderly medicare patients. *American journal of preventive cardiology*. 2020;3:100090. doi: 10.1016/j.ajpc.2020.100090
24. Rodríguez JG, Muñoz JM, Muela FJ, García-Prendes CG, Rivera MM, Armas LG. Variables asociadas con mortalidad en una población de pacientes mayores de 80 años y con algún grado de dependencia funcional, hospitalizados por COVID-19 en un servicio de geriatría. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*. 2020;55(6):317-25. doi: 10.1016/j.regg.2020.07.002
25. Hägg S, Jylhävä J, Wang Y, Xu H, Metzner C, Annetorp M et al. Age, frailty, and comorbidity as prognostic factors for short-term outcomes in patients with coronavirus disease 2019 in geriatric care. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2020;21(11):1555-9. doi: 10.1016/j.jamda.2020.08.014
26. Kishaba T, Maeda A, Nabeya D, Nagano H. Potential predictors of poor prognosis among critical COVID-19 pneumonia patients requiring tracheal intubation. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2020;252(2):103-7. doi: 10.1620/tjem.252.103
27. Knights H, Mayor N, Millar K, Cox M, Bunova E, Hughes M et al. Characteristics and outcomes of patients with COVID-19 at a district general hospital in surrey, UK. *Clinical Medicine*. 2020;20(5):e148. doi: 10.7861/clinmed.2020-0303
28. Knopp P, Miles A, Webb TE, Mcloughlin BC, Mannan I, Raja N et al. Presenting features of COVID-19 in older people: Relationships with frailty, inflammation and mortality. *European geriatric medicine*. 2020;11(6):1089-94. doi: 10.1007/s41999-020-00373-4
29. Kundi H, Çetin EHÖ, Canpolat U, Aras S, Celik O, Ata N et al. The role of frailty on adverse outcomes among older patients with COVID-19. *Journal of Infection*. 2020;81(6):944-51. doi: 10.1016/j.jinf.2020.09.029

30. Lee JY, Kim HA, Huh K, Hyun M, Rhee J-Y, Jang S et al. Risk factors for mortality and respiratory support in elderly patients hospitalized with COVID-19 in Korea. *Journal of Korean Medical Science*. 2020;35(23). doi: 10.3346/jkms.2020.35.e223
31. Marengoni A, Zucchelli A, Grande G, Fratiglioni L, Rizzuto D. The impact of delirium on outcomes for older adults hospitalised with COVID-19. *Age and Ageing*. 2020;49(6):923-6. doi: 10.1093/ageing/afaa189
32. Mostaza JM, García-Iglesias F, González-Alegre T, Blanco F, Varas M, Hernández-Blanco C et al. Clinical course and prognostic factors of COVID-19 infection in an elderly hospitalized population. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2020;91:104204. doi: 10.1016/j.archger.2020.104204
33. Nyabera A, Lakhdar S, Li M, Trandafirescu T, Tall SO. The association between BMI and inpatient mortality outcomes in older adults with COVID-19. *Cureus*. 2020;12(10). doi: 10.7759/cureus.11183
34. Poloni TE, Carlos AF, Cairati M, Cutaita C, Medici V, Marelli E et al. Prevalence and prognostic value of delirium as the initial presentation of COVID-19 in the elderly with dementia: An Italian retrospective study. *EClinicalMedicine*. 2020;26:100490. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100490
35. Vrillon A, Hourregue C, Azuar J, Grosset L, Boutelier A, Tan S et al. COVID-19 in older adults: A series of 76 patients aged 85 years and older with COVID-19. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2020;68(12):2735-43. doi: 10.1111/jgs.16894
36. Zerah L, Baudouin É, Pépin M, Mary M, Krypciak S, Bianco C et al. Clinical characteristics and outcomes of 821 older patients with SARS-cov-2 infection admitted to acute care geriatric wards: A multicenter retrospective cohort study. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2021;76(3):e4-12. doi: 10.1093/gerona/glaa210
37. Zhou J, Huang L, Chen J, Yuan X, Shen Q, Dong S et al. Clinical features predicting mortality risk in older patients with COVID-19. *Current Medical Research and Opinion*. 2020;36(11):1753-9. doi: 10.1080/03007995.2020.1825365
38. Zuo P, Tong S, Yan Q, Cheng L, Li Y, Song K et al. Decreased prealbumin level is associated with increased risk for mortality in elderly hospitalized patients with COVID-19. *Nutrition*. 2020;78:110930. doi: 10.1016/j.nut.2020.110930
39. Reyes-Bueno JA, Mena-Vázquez N, Ojea-Ortega T, Gonzalez-Sotomayor M, Cabezudo-García P, Ciano-Petersen NL et al. Análisis de letalidad por COVID-19 en pacientes con demencia neurodegenerativa. *Neurología*. 2020;35(9):639-45. doi: 10.1016/j.nrl.2020.07.005

40. Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, Dubée V, Legrand E, Sacco G et al. Vitamin d supplementation associated to better survival in hospitalized frail elderly COVID-19 patients: The GERIA-COVID quasi-experimental study. *Nutrients*. 2020;12(11):3377. doi: 10.3390/nu12113377
41. Bae M, Kim H. The role of vitamin C, vitamin D, and selenium in immune system against COVID-19. *Molecules*. 2020;25(22):5346. doi: 10.3390/molecules25225346
42. Kongsbak M, Essen MR von, Levring TB, Schjerling P, Woetmann A, Ødum N et al. Vitamin d-binding protein controls t cell responses to vitamin d. *BMC immunology*. 2014;15(1):1-3. doi: 10.1186/s12865-014-0035-2
43. Morgan JW, Reddy GS, Uskokovic MR, May BK, Omdahl JL, Maizel AL et al. Functional block for 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3-mediated gene regulation in human b lymphocytes. *Journal of Biological Chemistry*. 1994;269(18):13437-43. PMID: 8175775
44. Sigmundsdottir H, Pan J, Debes GE, Alt C, Habtezion A, Soler D et al. DCs metabolize sunlight-induced vitamin D3 to 'program' t cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Nature immunology*. 2007;8(3):285-93. doi: 10.1038/ni1433
45. Chuang KH, Covinsky KE, Sands LP, Fortinsky RH, Palmer RM, Landefeld CS. Diagnosis-related group-adjusted hospital costs are higher in older medical patients with lower functional status. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003;51(12):1729-34. doi: 10.1046/j.1532-5415.2003.51556.x
46. Walter LC, Brand RJ, Counsell SR, Palmer RM, Landefeld CS, Fortinsky RH, et al. Development and validation of a prognostic index for 1-year mortality in older adults after hospitalization. *JAMA*. 2001;285(23):2987-94. doi: 10.1001/jama.285.23.2987
47. Aliberti MJR, Covinsky KE, Garcez FB, Smith AK, Curiati PK, Lee SJ et al. A fuller picture of COVID-19 prognosis: The added value of vulnerability measures to predict mortality in hospitalised older adults. *Age and Ageing*. 2021;50(1):32-9. doi: 10.1093/ageing/afaa240
48. High KP, Bradley S, Loeb M, Palmer R, Quagliarello V, Yoshikawa T. A new paradigm for clinical investigation of infectious syndromes in older adults: Assessment of functional status as a risk factor and outcome measure. *Clinical infectious diseases*. 2005;40(1):114-22. doi: 10.1086/426082
49. Romero JC, Miranda MP, Dacal PB. Utilidad diagnóstica del dímero-d en pacientes con sospecha clínica de tromboembolismo pulmonar en un servicio de medicina interna. *Revista clínica española*. 2003;203(1):20-3.

50. Duboscq C, Ceresetto J, Martinuzzo M, Bottaro F, Ramos G, Echenagucia M et al. Uso y limitaciones del dímero d en la exclusión del tromboembolismo venoso. *Revista Hematología*. 2018;22(1):55-65.
51. Moreno G, Carbonell R, BodíM, Rodríguez A. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-d, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19. *Medicina Intensiva*. 2021;45(1):42-55. doi: 10.1016/j.medin.2020.06.006
52. Pájaro-Galvis N, Abuabara-Franco E, Leal-Martínez V, Serpa-Díaz D, Rico-Fontalvo J, Daza-Arnedo R, et al. Anticoagulación en pacientes con infección por COVID-19. *Salud UIS*. 2020;52(4):422-30. doi:10.18273/revsal.v52n4-2020009
53. Póvoa P. C-reactive protein: A valuable marker of sepsis. *Intensive care medicine*. 2002;28(3):235-43. doi: 10.1007/s00134-002-1209-6
54. Jonathan Marcelo MJ, Kevin Daniel CB. Incidencia de falsos positivos por COVID-19, mediante determinación de proteína reactiva [thesis]. Universidad Nacional de Chimborazo; 2020.
55. Lozada-Requena I, Núñez Ponce C. COVID-19: Respuesta inmune y perspectivas terapéuticas. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2020;37:312-9. doi: 10.17843/rpmesp.2020.372.5490
56. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *The Journal of infectious diseases*. 2020;221(11):1762-9. doi: 10.1093/infdis/jiaa150