



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Programa de Doctorado en Medicina – Departamento de Medicina

Universidad Autónoma de Barcelona

Barcelona, 2022



TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS Y TERAPÉUTICA DE LA SEPSIS
GRAVE EN EL PACIENTE ANCIANO Y MUY ANCIANO**

Presentada por:

Isabel Arnau Barrés

Para optar al grado de Doctor por la Universidad Autónoma de Barcelona

Directores de la tesis:

Dr. Ramón Miralles Basseda

Dr. Roberto Carlos Güerri Fernández

Tutor de la tesis:

Dr. Ramón Miralles Basseda

“The good physician treats the disease; the great physician treats the patient who has the disease.”

William Osler

*“In the end it’s not the years on your life that count,
it’s the life in your years”*

Abraham Lincoln

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar querría dar las gracias a mis directores de tesis, cada uno a su manera ha influido en gran parte de mi formación como médico.

Ramón, gracias a ti soy geriatra. Es posible que tú no recuerdes aquel momento, pero cuando estaba estudiando el MIR, no tenía muy claro qué era la geriatría, y una amiga me dio tu contacto. Recuerdo verte en el Centro Fórum y que me explicaras en que consistía la especialidad, con esa pasión con la que la vives tú, que salí de aquella visita sabiendo que eso era lo que yo quería ser. Ahora, ya no tengo ninguna duda de que he elegido el mejor trabajo del mundo, y, si tuviera que volver a empezar, elegiría geriatría con los ojos cerrados. Gracias también por embarcarte en este proyecto de tesis, por ayudarme, asesorarme y guiarme en este camino.

Roberto, de ti he aprendido casi todo lo que sé, recuerdo el inicio de lo que sería este proyecto, a dos meses de mi primer congreso me dijeron que debería llevar un *abstract*. En aquel momento, yo no sabía ni por dónde empezar y recuerdo que lo comentamos en una guardia. En un momento ya tuviste una idea, sólo había que hacer la base de datos y ponernos manos a la obra. Así fue como empezó y la verdad es que desde entonces no hemos parado. Gracias por apoyarme, por creer en mí incluso cuando yo no lo hago, por animarme a seguir aprendiendo y por estar ahí siempre que te necesito.

Sin vosotros este proyecto no tendría sentido y, desde luego, no lo habría acabado nunca.

Gracias al Servicio de Geriatría del Parc de Salut Mar, sois un equipo fantástico y muy especial. En esta época tan dura como ha sido la pandemia, se ha oído mucho eso de la importancia que tenía trabajar en equipo, y yo solo pensaba, en lo afortunada que soy, ya que en nuestro equipo eso ya pasaba desde mucho tiempo atrás. Gracias María José, por ser la mejor compañera, en lo bueno y en lo malo; gracias Olga, por apoyarme y apostar por mi desde el principio. Y mil gracias a cada uno de vosotros, por todos esos momentos que hemos vivido juntos y espero que sigamos viviendo.

Gracias a mi familia, a mi hermano Javi; “herm” si tú no hubieras estudiado medicina, no sé si yo me hubiera atrevido a intentarlo. Gracias por ser un modelo a seguir y por estar siempre ahí. Gracias Cris, por ser la hermana que no he tenido, por creer en mí y por ser mi confidente. Mamá, papá, no se por donde empezar, todo lo que soy y la persona en que me he convertido, es gracias a vosotros. Gracias por enseñarme que las cosas importantes de la vida no son cosas, por estar siempre a mi lado, a pesar de la distancia y por apoyarme en todos los proyectos en los que me he embarcado.

Y por último, a ti, Edu, por estar a mi lado en los momentos buenos pero también en los difíciles, por tu infinita paciencia y por tu cariño incondicional.

ABREVIATURAS

Aa	Aminoácidos
ADN	Ácido dexosirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
APACHE-2	A cute P hysiology A nd C hronic H ealth E valuation II
AUC	Área bajo la curva (área under de curve)
BLEE	Betalactamasas de espectro extendido
COVID-19	Corona virus disease (infección por coronavirus)
DS	Desviación Standard
ECA2	Enzima convertidora de angiotensina 2
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica
EV	endovenoso
HR	Hazzard ratio
HTA	hipertensión arterial
IC	Intervalo de confianza
IgA	Inmunoglobulina A
IL-1 (6,8...)	Interleucina-1 (6,8...)
IQR	Rango intercuartílico
Lpm	latidos por minuto
LPS	Lipopolisacárido
MEWS	Modified Early Warning Score
MIN	myocardial injury (lesión miocárdica)
NK	Natural Killer
NO	óxido nítrico
NT-proBNP	Porción N-Terminal del pro-peptido natriurético tipo B

OR	Odds Ratio		
PMN	Polimorfonucleares	15	RESUMEN
PCR	Proteína C reactiva	17	SUMMARY
ROS	Reactive oxygen species	21	1. INTRODUCCIÓN
SDRA	Síndrome de distrés respiratorio agudo	23	1.1. LA INFECCIÓN EN EL ANCIANO (GENERALIDADES)
SIRS	Systemic Inflammatory response Syndrome	26	1.2. CAMBIOS INMUNOLÓGICOS ASOCIADOS AL ENVEJECIMIENTO
TLR	Toll like receptor	26	1.2.1. Cambios en la inmunidad innata
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa	29	1.2.2. Cambios en la inmunidad adaptativa
hs-TNT	Troponina T de alta sensibilidad	30	1.2.3. Inflamación crónica
TMPRSS2	proteína transmembrana serina 2	33	1.3. ALBÚMINA
VEGF	factor de crecimiento vascular endotelial	40	1.4. AFECTACIÓN CARDÍACA EN EL PACIENTE MAYOR CON INFECCIÓN
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos	42	1.5. INFECCIONES GRAVES EN EL ANCIANO
		42	1.5.1. Sepsis
		46	1.5.2. Infección por SARS-CoV-2
		53	2. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO
		57	3. HIPÓTESIS
		61	4. OBJETIVOS
		65	5. COMPENDIO DE PUBLICACIONES
		93	6. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS
		105	7. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN
		111	7.1. Limitaciones
		115	8. CONCLUSIONES
		119	9. LÍNEAS DE FUTURO
		123	10. BIBLIOGRAFÍA
		137	11. ANEXOS

RESUMEN

Una de las complicaciones más frecuentes en pacientes de edad avanzada son las infecciones. En las últimas décadas el número de pacientes ancianos con diagnóstico de infección se ha incrementado. La incidencia de sepsis grave entre los mayores de 65 años es casi 13 veces mayor que en los más jóvenes. La coexistencia de multimorbilidad, un sistema inmunitario senescente, fragilidad y la necesidad de ingresos hospitalarios, contribuyen a que exista una mayor predisposición a que estos pacientes puedan padecer infecciones más graves. En la presente tesis se han estudiado dos grupos de pacientes mayores de 65 años con infecciones graves (un grupo de pacientes con sepsis y otro con COVID-19). La metodología empleada, las variables estudiadas y los resultados se resumen en tres apartados que son los que se corresponden con las tres publicaciones que se presentan en esta tesis.

En el primer estudio el objetivo fue estudiar factores pronósticos en 235 episodios de sepsis en pacientes >65 años (Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2019; Jan 24. doi.org/10.1007/s10096-019-03478-2). Se recogieron las siguientes variables: edad, género, índice de comorbilidad (Charlson), microbiología, severidad de la infección (APACHE 2, SIRS y quick-SOFA), datos clínicos (presentación clínica, confusión, fiebre o hipotensión), datos analíticos (proteína C reactiva, procalcitonina y albúmina) y adecuación del tratamiento antibiótico. Veintisiete pacientes fallecieron a los 30 días (11,5%). Los factores relacionados con la mortalidad fueron albúmina <2,6 mg/dL (OR 3,26, IC 1,2-9,41; p=0,029); índice de Charlson (OR 1,23, IC 1,04-1,45; p=0,012); proteína C reactiva (OR 1,04, IC 0,99-1,08; p=0,062) y la no adecuación de tratamiento antibiótico (OR 3,3, IC 1,06-10,4; p=0,039). Como conclusión destacar el estado nutricional previo (albúmina) como factor independiente relacionado con la mortalidad y también que la adecuación del tratamiento antibiótico sigue siendo importante para reducirla.

En el segundo estudio, el objetivo fue comprobar si la albúmina seguía teniendo valor predictivo de mortalidad en una muestra de 405 pacientes >65 años con infección por SARS-CoV-2, ingresados en un hospital universitario (J Clin Med 2021, <https://doi.org/10.3390/jcm10215134>). Se recogieron las siguientes variables: edad, género, comorbilidades, índice de Charlson, datos analíticos [proteína C reactiva, procalcito-

nina, interleukina-6, dímero-D, creatinina sérica, PaFi (PaO₂/FiO₂) y niveles séricos de albumina] y la severidad del episodio (Modified Early Warning Score-MEWS). Noventa y dos pacientes fallecieron durante la hospitalización (23%). Los factores relacionados con esta mortalidad fueron la edad (OR 1,11, IC 1,09-1,14; p=0,047); hipertensión arterial (OR 2,38, IC 1,42-3,99; p=0,002); índice de Charlson ≥ 3 (OR 1,28, IC 1,28-3,52; p=0,004); proteína C-reactiva >5 mg/dL (OR 2,03, IC 1,25-3,30; p=0,007); MEWS >3 (OR 2,11, IC 1,28-3,77; p=0,003) y la albúmina sérica <3 g/dL (OR 2,18, IC 1,03-4,62; p=0,039). Esta última se asoció por sí misma a un mayor riesgo de mortalidad con una área bajo la curva ROC de 0,72, (IC 0,63-0,81). Se concluyó que la hipoalbuminemia se relacionó también con mayor mortalidad en pacientes mayores con COVID-19, incluso tras ajustar por edad, género, parámetros inflamatorios (PCR), comorbilidades y gravedad del episodio.

En línea con la búsqueda de otros factores que pudieran predecir peor pronóstico en infecciones en población adulta mayor; el objetivo del tercer trabajo, fue analizar la presencia de lesión miocárdica por el SARS-CoV-2, en 313 pacientes >65 años ingresados con COVID-19 y estudiar su valor pronóstico de mortalidad (J Clin Med 2021, 10, 3738. <https://doi.org/10.3390/jcm10163738>). Se recogieron las mismas variables que en el estudio anterior. La lesión miocárdica (troponina altamente sensible >9 ng/L en mujeres y 16 ng/L en hombres), estuvo presente en 224 pacientes >65 años (71%). Los resultados mostraron que los pacientes con lesión miocárdica tuvieron mayor mortalidad intrahospitalaria [71 (31%) vs 11 (12%); p<0,001] y aquellos que no fallecieron tardaron más tiempo en alcanzar la estabilización clínica (mediana 13 días (IQR 6–21) vs 9 días (IQR 5–17); p< 0,001). Los factores relacionados con mayor mortalidad en este caso, fueron la presencia de lesión miocárdica (OR 2,1, IC 1,02-4,42; p=0,043), la edad (OR 1,08, IC 1,05-1,11; p<0,001), género masculino (OR 1,11, IC 0,98-1,32; p=0,093), índice de Charlson (OR 1,11, IC 1,03-1,19; p=0,004) y el MEWS (OR 1,12, IC 1,01-1,31; p=0,019). Como conclusión la lesión miocárdica aumenta el tiempo hasta la estabilización clínica del paciente y aumenta la mortalidad intrahospitalaria.

Esta tesis doctoral en su conjunto ha supuesto el inicio de una línea de investigación estable focalizada en el estudio de los factores pronósticos de las infecciones graves en los adultos mayores.

SUMMARY

Infections are one of the most common complications in older adults. In the last decades, the number of older adults with a diagnosis of infection has increased significantly. In fact, the incidence of severe sepsis in people over 65 years of age is almost 13 times higher than in their younger counterparts. The concurrence of comorbidity, a senescent immune system, frailty and the frequent need for hospitalization, have contributed to the existing predisposition to severe infection. In the present project we have studied two groups of patients older than 65 years of age with severe infections: a group with sepsis and another one affected by SARS-CoV-2 infection. The methodology used, the studied variables and the results are summarized in three sections corresponding to the three articles published in this thesis.

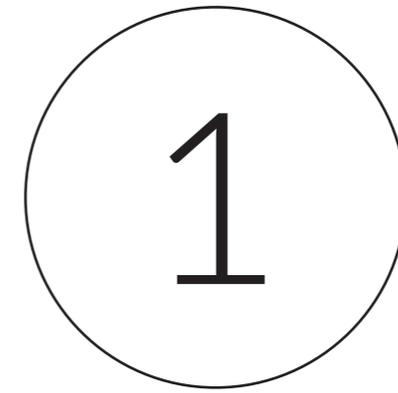
In the first study the aim was to study the prognostic factors in 235 episodes in patients older than 65 years (Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2019; Jan 24. doi.org/10.1007/s10096-019-03478-2). We collected the following variables: age, gender, Charlson's comorbidity index, microbiology, severity of infection (APACHE 2, SIRS, and quick-SOFA), clinical data (clinical presentation, delirium, fever or low blood pressure), laboratory data (C-reactive Protein (CRP), procalcitonin and albumin) and adequacy of empirical antibiotic treatment. Twenty-seven patients died at 30 days (11.5%). The factors associated with mortality were albumin levels <2.5 mg/dl (OR 3.26 CI 1.2-9.41; p=0.029); Charlson Index (OR 1.23 CI 1.04-1.45; p=0.012); CRP (OR 1.04 CI 0.99-1.08; 0.062) and no adequacy of antibiotic treatment (OR 3.3 CI 1.06-10.4; p=0.039). As a conclusion, the previous nutritional status measured by albumin levels was an independent factor for mortality in the same way non-adequacy of initial treatment on admission was also independently associated with mortality.

In the second study, the aim was to prove if albumin levels continue to have predictive value for mortality in a sample of 405 patients >65 years old hospitalized secondary to an infection by SARS-CoV-2 (J Clin Med 2021, <https://doi.org/10.3390/jcm10215134>). Data on age, gender, Charlson's comorbidity Index, laboratory data (C-reactive protein, procalcitonin, interleukin-6, dimer-D, serum creatinine, PaFi (PaO₂/FiO₂) and albumin levels), and severity of the episode (Modified Early Warning Score - MEWS), were collected. Ninety-two patients died during hospitalization (23%). The

factors related to mortality were: age (OR 1.11 CI 1.09-1.14; $p=0.047$); hypertension (OR 2.38 CI 1.42-3.99; $p=0.002$); Charlson's Index ≥ 3 (OR 1.28 CI 1.28-3.52; $p=0.004$), C-reactive protein >5 mg/dl (OR 2.03 CI 1.25-3.30; $p=0.007$); MEWS >3 (OR 2.11 CI 1.28-3.77; $P=0.003$) and serum albumin <3 g/dl (OR: 2.18 CI 1.03-4.62; $p=0.039$). Serum albumin was independently associated with a higher mortality with a ROC curve 0.72 (CI 0.63-0.81). It was concluded that hypoalbuminemia was also associated with mortality in older adults affected by SARS-CoV-2, even after adjusting by age, gender, inflammatory parameters, comorbidity and severity of the episode.

Following this line to search for factors of poor prognosis in infections in this population, the aim of the third study was to analyse the presence of myocardial injury caused by SARS-CoV-2 infection. For that purpose we collected data of 313 patients older than 65 years, hospitalized secondary to a COVID-19 infection and we studied its value as a prognostic factor for mortality. We collected the same variables studied in the second article of this project. Myocardial injury (measured by high sensitive troponin >9 ng/L in women and >16 ng/L in men), was present in 224 patients >65 years (71%). The results showed that patients that presented with myocardial injury had higher in-hospital mortality [71 (31%) vs. 11 (12%); $p<0.001$] and those who survived, took more time to reach clinical stability (mean 13 days (IQR 6–21) vs. 9 days (IQR 5–17); $p<0.001$). Factors related with mortality in this study were the presence of myocardial injury (OR 2.1, CI 1.02-4.42; $p=0.043$), age (OR 1.08, CI 1.05-1.11; $p<0.001$), being male (OR 1.11, CI 0.98-1.32; $p=0.093$), Charlson Index (OR 1.11, CI 1.03-1.19; $p=0.004$) and MEWS (OR 1.12, CI 1.01-1.31; $p=0.019$). As a conclusion myocardial injury increases time to clinical stability and in-hospital mortality.

The present project has opened a line of study, which has as focus to continue to search for factors that can condition the prognosis in severe infections in older adults.



INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. LA INFECCIÓN EN EL ANCIANO (GENERALIDADES)

El envejecimiento es un proceso fisiológico que afecta a los individuos de forma que progresivamente se produce un deterioro de funciones y respuestas. Ello hace que los ancianos sean más vulnerables a sufrir patología de la que se dice “está asociada a la edad”. Las infecciones son el ejemplo paradigmático ya que no solamente son más frecuentes sino que su forma de presentación suele ser más grave. A ello contribuyen factores tales como la edad, la comorbilidad, la fragilidad, la desnutrición (1).

Existen múltiples factores que justifican el aumento de la incidencia de infecciones entre las personas ancianas en comparación con las más jóvenes. Las relaciones entre dichos factores son muy complejas, y dado que cada individuo es único y envejece de forma diferente, también el riesgo de infección varía entre individuos de la misma edad (2).

Todo ello ha llevado a profundizar en el estudio de los factores de riesgo asociados a la mortalidad en las personas de edad avanzada. En todas las series la edad en sí misma constituye un factor independiente. De hecho, es bien conocido que a mayor edad mayor riesgo de fallecer en cualquier proceso. Esto, por ejemplo, se ha visto corroborado durante la pandemia de la infección por SARS-CoV-2 en la que la población anciana ha sido la que ha mostrado mayores tasas de mortalidad (3).

En el caso de las infecciones en general, lo que subyace ante este riesgo incrementado, además de la edad en sí misma, son también cambios en órganos y sistemas que favorecen la colonización e invasión por microorganismos haciéndolos más susceptibles a la infección.

Aparato respiratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor tendencia al colapso de las vías respiratorias (no inspirar profundamente e inmovilidad) • Disminución fuerza musculatura respiratoria • Disminución reflejo de la tos • Menor secreción Inmunoglobulina A (IgA)
Aparato gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de dentición e higiene bucal • Cambios en las propiedades bactericidas de la saliva • Alteración del pH gástrico (fisiológica y farmacológica) • Atrofia de la mucosa gástrica • Sobrecrecimiento de flora intestinal
Aparato urinario	<ul style="list-style-type: none"> • Vaciado incompleto de la vejiga (aumento del residuo postmiccional) y cambios en las mucosas • Pérdida de tono de la musculatura vesical y alteración de la inervación autónoma
Sistema tegumentario	<ul style="list-style-type: none"> • Menor resistencia de la piel (pérdida de colágeno, disminución capacidad para retener agua...) • Disminución vascularización, aumento del tiempo de regeneración epidérmica

A todo esto hay, además que añadir el aumento de comorbilidades inherentemente asociado a la edad. La mayor prevalencia de patologías como diabetes, insuficiencia renal crónica, enfermedades respiratorias y otras, junto con la situación basal previa, la inmovilidad y la malnutrición lleva a un peor pronóstico vital y a un aumento de las complicaciones derivadas de la infección.

Otro aspecto relevante cuando se refiere a la respuesta a la infección de la persona anciana radica en la composición y función del sistema inmunitario. Existe un envejecimiento asociado a la propia edad fruto del acúmulo de cambios inducidos por infecciones crónicas (2,4,5) y el propio transcurrir del tiempo. Este fenómeno se ha caracterizado cada vez mejor recientemente y se ha englobado en el término inmunosenescencia.

La inmunosenescencia son aquellos cambios que tienen lugar en el sistema inmunitario con el envejecimiento, afecta a todos los tipos de células que lo componen y no se trata de una disminución en las mismas si no en una alteración de la regulación del equilibrio de las mismas. Resumidamente, la característica asociada al envejecimiento del sistema inmunitario es una alteración de la actividad de las células T. El equilibrio habitual en el que predominan células T naïve o vírgenes sobre memoria se ve alterado, y progresivamente se agota la reserva de células naïve predominando las células T de memoria sobre aquellas (4,6-9). Todo ello lleva, además, asociada una alteración en la producción de algunas citoquinas llevando a un aumento de algunas citoquinas proinflamatorias de forma constitutiva y, por tanto, provocando un estado de inflamación permanente (inflammaging) o bien respuestas proinflamatorias más prolongadas (10). Otro compartimento que se ve alterado por la edad es el mononuclear fagocítico, en el que los macrófagos presentan alteraciones a nivel de la función lo que produce que tengan una actividad bactericida menor y una expresión y función alterada de los receptores toll-like (TLR-Toll-like Receptors). Los neutrófilos y las células *Natural Killer* (NK) también presentan función alterada reduciendo así la capacidad de reconocer y destruir las células infectadas. (4,11,12).

Estos cambios a nivel inmunológico se añaden a otros cambios, que podría considerarse ambientales, que pueden producir cambios en el funcionamiento normal de individuo. Uno de ellos es el estado nutricional del individuo. Las series poblacionales muestran que la desnutrición proteica está presente en el 30% al 60% de los pacientes mayores de 65 años que ingresan en el hospital. Esto se relaciona con el retraso en la cicatrización de las heridas, la formación de úlceras por presión, la neumonía adquirida en la comunidad, el aumento del riesgo de infección nosocomial, la prolongación de la estancia hospitalaria y el aumento de la mortalidad (4,7,13-15).

Las deficiencias de micronutrientes específicos también se han relacionado con una función inmunitaria deficiente (por ejemplo, la deficiencia de vitamina B12 y la respuesta inadecuada a la vacuna antineumocócica) y con el riesgo de infección (por ejemplo, la deficiencia de vitamina D está relacionada con el riesgo de tuberculosis e infección por *C. difficile*) (6,16).

Estos y otros cambios asociados a la edad llevan a respuestas anormales a la noxa inducida por el patógeno, haciendo que la presentación clínica de las infecciones sea diferente en las personas ancianas comparadas con el adulto joven. Esto ha sido reportado en diversas ocasiones (17–19). En conjunto la edad y los cambios que lleva asociado el envejecimiento hace que las infecciones en todas sus presentaciones desde formas más leves a infección grave o sepsis lleve a peor pronóstico en parte por dificultad en el diagnóstico, retraso en el mismo y, en ocasiones, tratamiento erróneo (4).

Es por todo ello que la presente tesis pretende recoger algunos de los cambios que impactan negativamente en el pronóstico de las infecciones agudas de las personas ancianas.

1.2. CAMBIOS INMUNOLÓGICOS ASOCIADOS AL ENVEJECIMIENTO

1.2.1. Cambios en la inmunidad innata

Diversos aspectos de la inmunidad innata se alteran con el envejecimiento, lo que provoca una capacidad reducida para proporcionar una respuesta inmediata a bacterias y virus y altera su eficacia para coordinar la respuesta inmunitaria específica (25).

El primer componente de la defensa contra los posibles patógenos son las “barreras físicas” es decir, las superficies epiteliales externas e internas, como la piel y las mucosas (predominantemente las del tracto respiratorio y el sistema digestivo). A nivel del sistema respiratorio, se observa una menor producción de inmunoglobulina A (IgA) por lo que se convierten en individuos más propensos a sufrir infecciones respiratorias. En lo que respecta al tracto gastrointestinal, se produce una disminución de la secreción gástrica, atrofia de la mucosa y disminución de la cantidad de ácido clorhídrico y pepsina, produciendo un mayor riesgo de esofagitis e incremento de la diverticulitis (9,14).

En cuanto a las “barreras químicas” de estos epitelios, son los productos generados por los mismos, como péptidos, defensinas y diversas citoquinas como la interleucina-1 (IL-1) (20).

Asimismo existen las “barreras biológicas o microbiológicas” que representan la flora habitual de estos lugares que es capaz de competir por los nutrientes contra los microorganismos patógenos así como por su unión al epitelio.

La microbiota intestinal también desempeña un papel importante en la protección inmunológica, pero presenta una reducción marcada de su biodiversidad en el envejecimiento. Este perfil alterado incluye un aumento de anaerobios facultativos, incluidos estreptococos y enterobacterias y una disminución de los bifidobacterium y lactobacillus. En un estudio llevado a cabo por Theveranjan et al. Se observó que una microbiota con menor diversidad era responsable de un aumento en la inflamación sistémica en roedores (21).

Barreras	Composición	Función
Físicas	Superficies epiteliales externas e internas, como la piel y las mucosas	Protección física
Químicas	Péptidos, defensinas, interleucinas	Antibiótico natural, liberación de prostaglandinas
Biológicas	Flora habitual	Compite por los nutrientes y la unión al epitelio

Con el envejecimiento se observa un aumento de las citoquinas proinflamatorias como el TNF- α y la IL-6. El TNF- α se produce en gran variedad de tipos celulares como los macrófagos y los linfocitos activados, tiene capacidad reguladora contra las células tumorales y la capacidad de inducir procesos inflamatorios, antivirales e inmunorreguladores. Dadas las características proinflamatorias del mismo puede contribuir al estado inflamatorio característico del envejecimiento y asociarse por tanto a una mayor mortalidad. Por su parte, la IL-6 en situaciones de inflamación aguda promueve la expansión y activación de células T y B y además genera la síntesis de reactantes de fase aguda como la PCR y el fibrinógeno; por lo que su aumento también puede llevar a estados de inflamación crónicos y una mayor mortalidad. Por otra parte

también induce algunas manifestaciones clínicas en el proceso inflamatorio agudo como son la fiebre, la anorexia y la letargia (22–24).

En cuanto a las citoquinas antiinflamatorias como la IL-10 disminuyen con el envejecimiento, perpetuando así el estado proinflamatorio provocado por las otras citoquinas (25).

Existe un desequilibrio entre las subpoblaciones de Th1/Th2 aumentando las relacionadas con la inmunidad humoral e inflamación y disminución de las Th1 de la respuesta celular, lo que podría explicar el aumento de enfermedades inflamatorias y disminución de la respuesta frente a infecciones.

Las principales células fagocíticas son los macrófagos tisulares, los neutrófilos polimorfonucleares (PMN) y los monocitos. El número de macrófagos se mantiene constante con el envejecimiento aunque sí que se ha observado un descenso en el número de neutrófilos (25).

Dichas células son las responsables de las primeras etapas de la defensa contra infecciones. Tanto los macrófagos como los neutrófilos, en el envejecimiento, presentan una mayor adherencia al endotelio y otros sustratos, con la consecuente disminución del proceso de quimiotaxis, dificultando su llegada al lugar de la infección para poder ejercer su acción. Ambos fenómenos son consecuencia de un aumento de expresión de moléculas de adhesión como cVCAM-1 y cICAM-1 y con el efecto de ciertas citoquinas proinflamatorias sobre dichas moléculas y alteraciones de la fluidez de las membranas celulares relacionado con un aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS) con el consecuente aumento en los niveles de estrés oxidativo. (25). Una vez en el foco de infección los neutrófilos fagocitan a los agentes extraños e inician el proceso de destrucción de los mismos, ambas capacidades, la fagocítica y la microbicida, se encuentran deterioradas en el envejecimiento, de hecho producen menor degranulación de enzimas líticas en respuesta a péptidos de las membranas bacterianas pero una mayor producción de radicales libres.

Las células NK o citotóxicas, reconocen y destruyen células infectadas por virus o bacterias e incluso células tumorales sin necesidad de antígenos sensibilizante; destruyen

las células atacando su membrana plasmática y causando citolisis (19). El número de células NK aumenta con el envejecimiento lo que podría estar relacionado con el descenso de su actividad citotóxica. Se ha observado que una baja actividad de estas células se encuentra asociado al desarrollo de infecciones y muerte (26), y de hecho en los centenarios sanos, como modelo de envejecimiento satisfactorio, la actividad citotóxica de las células NK se mantiene bien preservada (17).

Por tanto el hecho de que empeore la actividad de las células NK podría predecir un aumento de morbilidad y mortalidad asociada a infecciones en dichos pacientes.

1.2.2. Cambios en la inmunidad adaptativa

Los cambios más marcados del sistema inmunitario en el envejecimiento son los que afectan a la inmunidad específica o adaptativa.

El timo sufre una atrofia progresiva a partir de la pubertad y es reemplazado por tejido adiposo, que puede ser fuente de citoquinas y quimiocinas que interfieran en la capacidad de formación de linfocitos. Existe por tanto una mínima actividad tímica que indica que el mantenimiento de las células T podría ocurrir secundariamente a la expansión de las preexistentes en lugar de generarse por división celular. Esto se traduce en una disminución de células T vírgenes en sangre periférica, con un aumento de linfocitos T de memoria, consecuencia de la exposición a diferentes patógenos a lo largo de la vida. Se considera también que con el envejecimiento existen un elevado número de células T que se diferencia extratímicamente como mecanismo compensador del menor funcionamiento del timo (1,15,22).

Se ha observado que las diferentes subpoblaciones de células T presentan modificaciones diferentes con la edad, de hecho se ha visto una relación CD4+/CD8+ disminuida con la edad por aumento de las CD8+, es lo que se conoce como IRP (immune risk phenotype). En las células T CD4+ disminuyen las células vírgenes (CD45RA+) y aumentan las de memoria (CD45RO+), independientemente del estado de salud del individuo. En lo que respecta a las CD8+ el descenso es más acusado en las células de memoria y además pierden la expresión del marcador CD28; los linfocitos CD28- son productores de citoquinas proinflamatorias y por tanto aumentan los compuestos

de inflamación, añadiéndose a otros mecanismos en el mantenimiento del estado inflamatorio permanente (inflammaging) (17,24,27).

De todos modos a pesar del aumento de la cifra de células T de memoria en el envejecimiento, éstas tienen menor capacidad de respuesta que en los jóvenes. Igual que los fagocitos, los linfocitos antes de la proliferación deben adherirse al endotelio y a los tejidos para después migrar al lugar de la infección, fenómeno conocido como quimiotaxis. Con el envejecimiento las células de adhesión aumentan y disminuye la capacidad de quimiotaxis también en los linfocitos, por tanto la respuesta empeoraría, por la dificultad de llegar al lugar de la infección (24).

Existe una disminución de la producción de linfocitos B, disminuyen los linfocitos B vírgenes y se produce un aumento de los de memoria específicos para microorganismos con los que se ha entrado en contacto a lo largo de la vida. Al producirse una pérdida de la capacidad de colaboración de los linfocitos T CD4+ con los B limita el cambio de isotipo de los mismos y conlleva una disminución de la capacidad para crear nuevos anticuerpos contra patógenos no conocidos. Además se produce un aumento de producción de autoanticuerpos debido a los mecanismos defectuosos de tolerancia que se encargan de la eliminación o inactivación de linfocitos B autorreactivos (28).

Estos cambios en la inmunidad innata y adaptativa favorecen el desarrollo de un grado bajo (subclínico) y crónico de inflamación y disminuyen las respuestas adecuadas y efectivas contra nuevas infecciones, cáncer, y lesiones en tejidos endógenos además de comprometer la inmunidad frente a patógenos con los que se ha tenido contacto previamente (24).

1.2.3. Inflamación crónica

El término *inflammaging* hace referencia al estado de inflamación sostenida crónico que se observa con el envejecimiento. Además la importancia del mismo radica en que se ha asociado con resultados adversos en salud de los adultos mayores como la pérdida de movilidad, la fragilidad, la morbilidad (sobretudo se asocia a enfermedades cardiovasculares, demencia vascular, eventos cardiovasculares como el infarto de miocardio y algunos tipos de cáncer) y la mortalidad (27).

La activación del sistema inmune innato se conoce como un proceso de inflamación y es una respuesta fisiológica compleja pero muy importante ante las amenazas externas. Al activarse dicho sistema se ponen en marcha diferentes mediadores intra y extracelulares que actúan combatiendo las infecciones aguda. Es un proceso autolimitado y finaliza cuando se consigue vencer la infección, de forma que las vías inflamatorias que se activaron inicialmente se inactivan. En cambio en muchos individuos mayores se observa una activación continua de bajo grado de dichos procesos inflamatorios, a pesar de no presentar un proceso agudo concomitante. Asimismo las exacerbaciones agudas de patologías crónicas como la Insuficiencia cardiaca crónica o el EPOC también se asocian a elevaciones agudas de estos mediadores de inflamación, a pesar de no estar en relación con una infección o una lesión tisular (17).

A nivel molecular, el factor intracelular conocido como factor nuclear kappa B (NFkB) es clave en la respuesta inflamatoria. Se activa por señales específicas de estrés o inflamación y facilita la expresión de mediadores inflamatorios como las citoquinas proinflamatorias, la NADPH oxidasa, etc .

Uno de los más mediadores inflamatorios más importantes es el TNF- α que se segrega muy pronto en el proceso inflamatorio; tanto por las células del sistema inmune como por el tejido conectivo que rodea a los tumores malignos y los adipocitos.

Por su parte la IL-1 se secreta a partir de células senescentes y actúan en la activación de las vías inflamatorias en el envejecimiento también en una etapa temprana.

El antígeno de superficie bacteriano lipopolisacárido (LPS) y algunas partículas víricas se unen a receptores toll (TLR) que también ponen en marcha una vía de transducción de señales que además amplifica la generada por el NFkB. Esta vía, protege al organismo contra infecciones agudas y ayuda en la defensa de las crónicas.

Por último los radicales libres superóxido y peróxido de hidrógeno activan también vías inflamatorias mediante transducción de señales que generan genes inflamatorios mediados por el NFkB.

Todos estos factores activan la inflamación en el núcleo de la célula donde la actividad relacionada con el NFκB induce la expresión de mediadores inflamatorios que actúan o bien para amplificar dicho mensaje o por medio de una retroalimentación negativa, frenar dicha señal inflamatoria (15).

En adultos mayores la IL-6 y la Proteína C reactiva (PCR) se asocian a peores resultados. La IL-6 desempeña un papel importante en la señalización inflamatoria y antiinflamatoria en la inflamación aguda y su producción crónica conduce a la expresión de PCR. De hecho, los niveles elevados de TNF-α se asocian a un incremento de mortalidad y los de IL-6 a una pérdida de movilidad y aumento de la discapacidad. El aumento de IL-6, PCR y el recuento celular de leucocitos (por un incremento de neutrófilos) predispone a la fragilidad (1,29).

Asimismo muchas enfermedades crónicas no catalogadas como inflamatorias como por ejemplo la diabetes mellitus, el EPOC, la insuficiencia cardíaca y renal también desencadenan la producción de mediadores inflamatorios relacionados con el NFκB.

Por ello, la activación del factor de transcripción NFκB es esencial y ha de estar bien regulada dado que precisa unos niveles determinados para promover la respuesta inflamatoria pero si dicha respuesta es muy elevada y mantenida puede ocasionar patologías inflamatorias y acelerar el envejecimiento (1,15).

Por tanto los procesos inflamatorios presentan un balance entre efectos positivos, como la focalización de las defensas en un tejido en el que han aparecido agentes extraños que hay que eliminar y los negativos, como el daño tisular que se produce al haber tanta concentración de células agresivas y agentes tóxicos. En función del balance de dicha relación la respuesta inflamatoria será útil o bien perjudicial.

Con respecto al daño tisular, uno de los sistemas más afectado con el envejecimiento es el músculo esquelético produciéndose una disminución de masa y de fuerza muscular, denominado sarcopenia, la cual es un factor que contribuye a la discapacidad y la fragilidad y se encuentra muy relacionado con los marcadores de inflamación elevados. A parte de disminuir el músculo, las citoquinas inflamatorias y la actividad

relacionada con el TGF-β estimulan el tejido fibrótico y el grasa en lugar del músculo, produciendo mayor debilidad (30,31).

En otros tejidos como el hueso, la pérdida del mismo se debe a la inflamación crónica dado que los osteoclastos están regulados por la IL-6. El daño neurológico en la enfermedad de Alzheimer se relaciona con la expresión de la Cox-2 y la IL-6. La disminución de los glóbulos rojos debida a la alteraciones en la absorción y utilización del hierro por parte de estos es en parte debida a la actuación del TNF-α y la IL-6 (29).

La importancia de la regulación de estos mecanismos de inflamación radica en que en ocasiones pueden ser beneficiosos para la lucha contra agentes externos, pero en otras, puede tener consecuencias negativas contribuyendo al estado de inflamación latente asociado con peores resultados en salud (32).

1.3. ALBÚMINA

La albúmina o seroalbúmina es la principal proteína de la sangre (suero), de hecho constituye el 50% de las proteínas plasmáticas y se sintetiza en las células hepáticas a razón de 9-12 g/día. Se trata de una proteína de 585 aminoácidos (Aa) con un peso molecular de alrededor de 66 KD, y es una molécula altamente soluble, dada su intensa carga negativa.

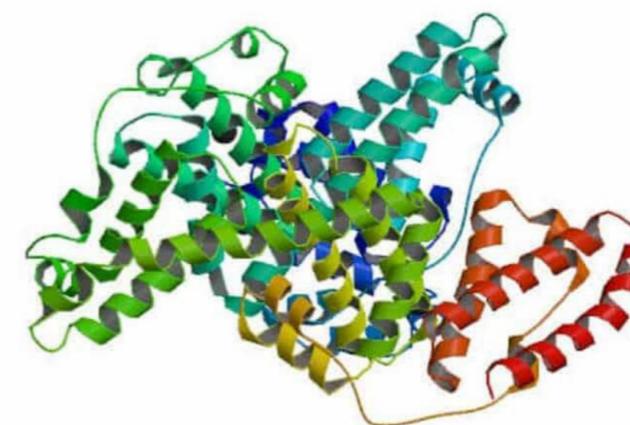


Figura 1. Caracterización tridimensional de la molécula de la albúmina.

Dado que la membrana basal del glomérulo renal también tiene carga negativa, impide la filtración de la albúmina a la orina. La concentración normal varía entre 3,5 y 5 g/dl. Una de sus funciones principales es la de mantener la presión oncótica (entre un 75-80%) y por tanto la distribución de los líquidos corporales en sus compartimentos (intra y extravascular) (33). Asimismo también actúa como transportador de múltiples sustancias y como tampón (buffer) para el mantenimiento del pH de la sangre. La concentración de albúmina puede disminuir con la edad entre el 3% y el 8% por década después de los 70 años (34).

Alrededor de un 40% de la albúmina es intravascular y el otro 60% se distribuye en el espacio intersticial de varios órganos como el músculo, principalmente, y otros como el tejido adiposo, el conectivo y la piel, con una concentración intersticial aproximada de 60-70% de la del plasma (35).

En individuos sanos, la vida media de la albúmina es de entre 18- 20 días, y por tanto, poco sensible a cambios recientes del estado nutricional; en cambio durante periodos de estrés como cirugías o sepsis, las concentraciones en suero pueden disminuir hasta 3 g/dl en pocos días. Dicho efecto es mediado por las citoquinas como el TNF y la IL-6 que producen un aumento de la permeabilidad vascular de la albúmina. Dado que la inflamación induce cambios en la permeabilidad vascular, se produce una pérdida rápida del gradiente de concentración normal entre el espacio intra y extravascular con un aparente secuestro de la albúmina en el espacio extravascular. Asimismo dichas citoquinas también suprimen la síntesis y pueden potenciar la degradación de la albúmina produciendo una reducción de la misma a 2,5 g/dl o menos (34-36).

El catabolismo de la albúmina ocurre en el endotelio capilar pero no se ve aumentado en estados de desnutrición extrema, cuya justificación podría deberse a que es pobre en Aa esenciales (37).

Otra de las funciones importantes de la albúmina también actúa como transportador uniéndose a múltiples compuestos incluyendo aniones orgánicos como la bilirrubina y los ácidos grasos de cadena larga o bien el calcio, el magnesio, el zinc, vitaminas y muchos fármacos. (33). De hecho esta función es clave por su unión entre otros a los antibióticos y se han realizado algunos estudios de farmacodinámica y farmacocinética

que se centran en dicha propiedad de la albúmina y su relevancia a nivel clínico en cuanto a la efectividad de ciertos antibióticos con elevada unión a la misma (33).

Por último, la albúmina posee también actividad antioxidante, tanto de forma inherente como por su unión a la bilirrubina no conjugada que es otro potente antioxidante, de hecho ese mecanismo es el responsable de la fuerte correlación inversa que existe entre la bilirrubina no conjugada del plasma y la morbilidad y mortalidad de muchas patologías.

HIPOALBUMINEMIA

Los niveles bajos de albúmina o hipoalbuminemia son habituales en la práctica clínica, de hecho los niveles de albúmina sérica se solicitan muy a menudo en pacientes con enfermedades graves o desnutrición (33).

A pesar de utilizarse en la práctica clínica diaria como parámetro de valoración del estado nutricional, existe mala correlación entre éste y los niveles de albúmina, ejemplo del mismo son los pacientes con anorexia nerviosa que suelen tener niveles de albúmina normales o ligeramente disminuidos excepto si se encuentran pasando por un proceso agudo infeccioso, traumático... De hecho puede aparecer de forma rápida (horas) en un proceso agudo, como puede ser una infección, un traumatismo, una fractura o bien en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas en pacientes con ingestas adecuadas de nutrientes (35).

Más que reflejar un estado de desnutrición, la hipoalbuminemia revela un proceso de estrés fisiológico que sufre el organismo secundariamente a una enfermedad o una inflamación. Por lo que en muchas ocasiones, la suplementación nutricional no mejorará el proceso. Además la albúmina baja ha demostrado ser un factor predictor de mortalidad en sí mismo.

En relación con la fisiopatología de la albúmina, en situación de estrés que van desde infecciones, traumas a enfermedades crónicas, se produce un aumento de la permeabilidad vascular de las células y otras sustancias del plasma.

En zonas infectadas, aparecen las citoquinas proinflamatorias y se observa edema debido al aumento del espacio intersticial. En la fase inicial o proinflamatoria, se eliminan los desechos de los macrófagos, promoviendo angiogénesis y aumentando la permeabilidad, aquí es donde predomina la liberación de factores de crecimiento y citoquinas ayudadas por las células Th1 (helper), preparando las áreas afectadas para su reparación (1,7,22).

Posteriormente en la fase antiinflamatoria se producen mecanismos de reparación con ayuda de las Th2 (helper) y posteriormente la inflamación se irá resolviendo lentamente promovida por mediadores derivados de los lípidos.

Desde que se produce el daño, tanto la IL-6 como el factor de crecimiento vascular endotelial inducido por óxido nítrico (NO) (VEGF) presentan una elevada expresión e inducen un aumento de la permeabilidad capilar y la angiogénesis. Ello promueve la entrada de células y solutos plasmáticos como la albúmina, las inmunoglobulinas, electrolitos, fibrinógeno y otros nutrientes en las heridas y tejidos en crecimiento. El músculo y el tejido adiposo junto con el hígado y el riñón liberan estos solutos al compartimento vascular desde donde llegan al espacio extravascular a velocidad aumentada, dado el aumento de la permeabilidad capilar (14,15).

El trauma, la enfermedad, el crecimiento, etc. son condiciones inflamatorias que se asocian con la hipoalbuminemia. Una inflamación más severa se asocia con niveles de albúmina sérica progresivamente más bajos.

La albúmina sérica se sintetiza en el hígado y se ha postulado en estudios previos que en procesos de estrés los niveles bajos de albumina pudieran ser secundarios a una síntesis disminuida, pero esto únicamente ocurre en la insuficiencia hepática. Dado que en otros procesos patológicos se ha medido la tasa de síntesis fraccional (FSR) siendo ésta normal o incluso levemente aumentada. De todos modos, dicha tasa es solo uno de los factores que determinan la masa de la albúmina sérica total en el cuerpo, y que además esta disminución podría estar en relación con la vida media de la albúmina cuyo tiempo de recuperación se ha visto acortado en procesos como la hipertensión, el síndrome nefrótico (37).

La degradación de la albúmina sérica se complica por el hecho de que después de la oxidación, glicación o unión de sustancias pro-oxidativas, ésta pierde su capacidad antioxidante y se degrada más rápidamente que la albúmina sérica libre reducida. En algunos estudios se ha sugerido (38) que esto probablemente se ve afectado por la endocitosis en el hígado, pero aún no se ha identificado un receptor. En condiciones de estrés, la vida media de la albúmina se acorta, en parte debido a la degradación acelerada y el aumento de las pérdidas en la orina o las heces. Un mecanismo comparable ocurre en el músculo en estados de estrés, donde la síntesis de proteínas aumenta pero la degradación aumenta aún más, lo que lleva a un flujo muscular neto de aminoácidos que sirven para la síntesis de proteínas y otros productos que contienen nitrógeno en la cicatrización de heridas y en el hígado y otras partes del sistema inmunológico (27). Simultáneamente, las células musculares se benefician de esta respuesta a pesar del catabolismo neto de la masa muscular. La masa total de albúmina sérica y el volumen de distribución de ésta determinan las concentraciones de albúmina en el suero, el espacio intersticial y en las células. En la hipoalbuminemia, la relación entre la masa de albúmina sérica en plasma y la intersticial puede ser normal o estar ligeramente aumentada. Si es cierto, esto implicaría que una disminución en la masa de albúmina plasmática significa que la masa de albúmina sérica total también está disminuida, debido a que se desconocen las concentraciones de albúmina sérica intracelular y el transporte transmembrana. En vista del gran tamaño del compartimento celular (> 150% del volumen intersticial), incluso concentraciones intracelulares bajas pueden provocar grandes errores de cálculo. Es necesario un mayor estudio de la composición y función celular en el estado inflamatorio (35).

Los diferentes estados inflamatorios descritos se asocian a niveles bajos de albúmina sérica. Aunque la desnutrición no complicada (no combinada con inflamación) no conduce a una albúmina sérica baja o lo hace de forma muy modesta, en zonas con malnutrición endémica, la desnutrición suele estar asociada a una inflamación infecciosa o no infecciosa. La hipoalbuminemia es más grave en los niños con kwashiorkor (edema, hígado graso, lesiones cutáneas, pelo descolorido) que con marasmo (menos edema, niño más activo y atento) (39). La diferencia en el fenotipo se ha atribuido a las diferencias en el microbioma. Las enfermedades parasitarias crónicas u otras infecciones crónicas causan hipoalbuminemia y provocan un retraso en el crecimiento. En la práctica clínica, todos los pacientes con patologías agudas tienen niveles bajos

de albúmina sérica. En el mundo occidental, la gravedad de los efectos inflamatorios de la comorbilidad, la obesidad, el estilo de vida, la insuficiencia de órganos y el envejecimiento conducen a una disminución proporcional de los niveles de albúmina sérica (39).

La hipoalbuminemia causada por la actividad inflamatoria relacionada con las enfermedades crónicas o el estilo de vida (tabaquismo, alcoholismo, obesidad) se asocia a una menor calidad de vida debido a la disminución de la masa y la función muscular y de la función cognitiva e inmunitaria y, en consecuencia, a una menor esperanza de vida. La disminución de los niveles de albúmina sérica puede deberse a los efectos inflamatorios de la comorbilidad, pero no necesariamente a la edad, ya que en diversos estudios se ha observado que ancianos sanos presenta niveles normales de albúmina (34). Los diferentes tipos de comorbilidades crónicas tienen una vía final común de síndrome metabólico, que incluye hígado graso, resistencia a la insulina, dislipemia y aterosclerosis. También se ha demostrado que la misma vía se da en la psoriasis, la enfermedad celíaca, la obesidad, la EPOC y la artritis reumatoide. En todas estas afecciones, se desarrolla una hipoalbuminemia, cuya gravedad es paralela a la de la lesión inflamatoria y al riesgo de mortalidad (18,26).

La hipoalbuminemia se ha estudiado en diferentes procesos como factor pronóstico de mortalidad, mayores estancias hospitalarias y mayor riesgo de complicaciones. (34)

En pacientes que viven en la comunidad o bien están institucionalizados se ha visto que existe una relación entre las actividades de la vida diaria y los niveles de albúmina, de forma que niveles menores de albúmina están asociados a mayor dependencia en las actividades básicas de la vida diaria. (34)

En el mundo de la nutrición no queda claro si la actividad inflamatoria debe incluirse dentro de la definición de malnutrición, a pesar de que se ha objetivado que los niveles de albúmina plasmática reflejan la inflamación y son un factor predictor de resultados. De hecho se ha observado que en pacientes hospitalizados un aumento en la producción de ciertas citoquinas como IL-1, IL-6 y TNF-alfa, determinan un retraso del vaciamiento gástrico, inhiben el apetito y disminuyen la motilidad del intestino; mecanismos que podrían explicar la mayor prevalencia de diagnóstico de malnutrición

en pacientes ingresados (34). Por lo que en la práctica clínica habitual se debería tener en cuenta la actividad inflamatoria dado que predice un mayor riesgo de resultados adversos.

Entre las causas más habituales de hipoalbuminemia se encuentran aquellas enfermedades que aumentan el catabolismo proteico o que producen alteraciones en el metabolismo hepático que produce una reducción de su síntesis. Los problemas renales o las alteraciones en estado de hidratación de los pacientes también puede alterar la concentración de la albumina (34).

Se ha estudiado el valor pronóstico de la hipoalbuminemia en patologías como la fractura de fémur observándose una relación con una mayor probabilidad de complicaciones postoperatorias (cardíacas, pulmonares, infecciones, hemorrágicas, trombóticas), mayores estancias hospitalarias y mayor mortalidad tanto intrahospitalaria como a los 3 meses de alta o 1 año . (40).

Asimismo en estos pacientes se ha observado que los niveles de albúmina al ingreso están asociados con el nivel funcional al alta, e incluso que una mejora de los niveles de albúmina durante el ingreso es un factor pronóstico independiente de mejora de la funcionalidad al alta (41).

También se ha estudiado la hipoalbuminemia en los pacientes con ictus y su relación con la mortalidad. En un estudio en Georgia se observó que como factores independientes, predictores de mortalidad en el ictus a parte de la edad avanzada y el tipo de ictus (isquémico y hemorrágico), los niveles bajos de albúmina en sangre también fue un factor independiente de mortalidad. Asimismo se observa en diferentes estudios que en el ictus se producen citoquinas inflamatorias como IL-6 y TNF-alfa dado que se trata de un proceso inflamatorio y que dichas citoquinas producen una regulación negativa de la síntesis de albúmina contribuyendo así a presentar niveles bajos en sangre en dicha situación clínica (36).

Se ha observado también que en pacientes con insuficiencia cardíaca, la hipoalbuminemia es frecuente y se asocia con un aumento significativo de la mortalidad. En un estudio realizado en Los Ángeles se observó su relación con la mortalidad pero

también con un empeoramiento en los síntomas de insuficiencia cardíaca y a mayores presiones de llenado intracardíaco. La insuficiencia cardíaca se caracteriza por la activación de factores inflamatorios como la proteína C reactiva y citoquinas circulantes, por lo que es otra entidad que se asocia a inflamación. Y además, la hipoalbuminemia se asocia a una disminución de la presión coloido-oncótica que puede provocar edema pulmonar y por tanto exacerbaciones de la IC (42).

Dado que los niveles bajos de albúmina están tan relacionados con la mortalidad en muchas patologías que generan inflamación; en la presente tesis se decidió estudiar la albúmina como factor pronóstico en la infección grave en el anciano tanto por su importancia a nivel de supervivencia y posibilidad de actuación sobre dicho factor, como por el hecho de su relación con la inflamación que se genera en esta patología.

1.4. AFECTACIÓN CARDÍACA EN EL PACIENTE MAYOR CON INFECCIÓN

El envejecimiento cardiovascular tiene especial relevancia ya que en diversos procesos infecciosos se ha visto que la afectación cardíaca es frecuente. De hecho se ha observado que en pacientes con patología cardiovascular de base, la gripe aumenta el riesgo de eventos cardíacos (43,44).

Dicho envejecimiento cardiovascular afecta a diferentes lugares de este complejo sistema:

A nivel de las arterias se produce un aumento de rigidez secundario a cambios estructurales de la pared de las mismas como proliferación de las células musculares lisas de la túnica media, aumento de fibras colágenas y disminución de elastina,...todo ello puede ser predecesor de la Hipertensión arterial.

Se produce también disfunción endotelial que se caracteriza por una disminución de la función vasodilatadora dependiente del endotelio y de los procesos inflamatorios. Las citoquinas proinflamatorias participan de este envejecimiento endotelial y podrían ser el paso inicial a la aterosclerosis (43).

En cuanto a los signos clínicos de envejecimiento cardiovascular, encontramos el aumento de la presión de pulso (PP) y onda de pulso de las arterias periféricas; en ausencia de disfunción ventricular izquierda los aumentos en la presión de pulso indican un aumento de la rigidez arterial y mayor riesgo de isquemia.

Las patológicas como HTA, diabetes, síndrome metabólico y la enfermedad renal crónica que aceleran el remodelado arterial y la disfunción endotelial produce un aumento más rápido de la rigidez arterial (44).

Con el envejecimiento se produce también disminución de la distensibilidad cardíaca y la respuesta fisiológica del corazón al ejercicio es decir, disminuye la reserva funcional cardíaca. La hipertrofia cardíaca que se produce se acompaña de una disminución en el número de cardiomiocitos por necrosis y apoptosis de los mismos (45). Se produce también fibrosis miocárdica, dado el aumento de colágeno del miocardio y del entrecruzamiento de las fibras colágenas de la matriz extracelular, lo cual aumenta el riesgo de arritmias y aumento de la rigidez de la pared ventricular. También se producen cambios en los velos valvulares provocando rigidez, calcificación y cicatrización de los mismos que conlleva disfunción valvular, predominantemente de la aórtica.

La infección por SARS-CoV-2 afecta a múltiples órganos, principalmente a nivel respiratorio pero se han visto afectaciones a nivel hepático, intestinal, cardiovascular, al sistema tegumentario, al renal (6,46-48)

En cuanto a la afectación cardíaca se ha considerado como una de las presentaciones clínicas del mismo, y dicha afectación se ha mostrado en diferentes formas desde elevación de troponinas reflejando un daño miocárdico no isquémico, o bien, en forma de infarto de miocardio.

El miocardio puede expresar el receptor que el COVID-19 utiliza para infectar las células del huésped, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2). Por lo que se puede producir una miocarditis viral. De todos modos, la elevación de troponinas que se observa en los pacientes ingresados en UCI indica una afectación cardíaca y marcador de mal pronóstico en muchas ocasiones (3,49).

La isquemia cardíaca puede surgir de un desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno, síndrome coronario agudo tipo 2, que es habitual en infecciones agudas, especialmente aquellas que afectan a los pulmones. De hecho, estudios recientes han demostrado que la infección por el virus de la gripe aumenta entre seis y diez veces el riesgo de presentar un infarto de miocardio (50).

Aún así, no queda claro si el aumento de la afectación cardíaca en los adultos mayores se debe a una lesión directa por el virus o a una respuesta inmunológica aumentada dentro del miocardio y la microvasculatura o bien, secundariamente a ambas. (51)

Por tanto la infección por SARS-CoV-2 podría agravar las condiciones clínicas de los pacientes de edad avanzada y repercutir en las cardiopatías previas a través de diferentes mecanismos, unión directa al miocardio y al endotelio, o bien a través de la inflamación exacerbada que conduce a alteraciones tanto en la micro como en la macrovasculatura empeorando el pronóstico vital de este grupo de pacientes. De hecho, en estos pacientes se deberían tener en cuenta ciertos marcadores como linfopenia, elevación de troponinas, de NT-proBNP y de los marcadores inflamatorios como PCR e IL-6, dado que puede ser el primer marcador de un posible fallo multiorgánico y empeoramiento del pronóstico (51).

Dados los diferentes mecanismos por los que se puede afectar el sistema cardiocirculatorio y la mayor susceptibilidad de los adultos mayores a padecer dicha afectación dada la comorbilidad previa y la disfunción del sistema inmunitario con la edad, se debe prestar especialmente atención a esta población concreta.

1.5. INFECCIONES GRAVES EN EL ANCIANO

1.5.1. Sepsis

La **sepsis** es un síndrome causado por una respuesta desproporcionada o inapropiada del organismo ante una infección que puede llevar a una disfunción orgánica y a la muerte (52).

A pesar de los múltiples avances en el diagnóstico y manejo de esta entidad, sigue siendo una de las causas de mayor morbimortalidad en pacientes críticos. Se estima que alrededor de 30 millones de personas sufren sepsis al año, con un cálculo aproximado de 6 millones de muertes anuales. Su incidencia y prevalencia aumentan con la edad, y dado que la población mundial envejece exponencialmente cada vez se trata de un problema más grave (10). Además en los pacientes institucionalizados su incidencia aumenta y puede llegar al 14%.

El pronóstico de la sepsis es peor en ancianos tanto por la disminución de la reserva funcional como por el aumento de la comorbilidad en estos pacientes.

Los microorganismos son los que inician los efectos dañinos de la infección, aunque posteriormente las respuestas generadas por el huésped son las que perpetúan la infección, amplificándola y afectando a órganos y sistemas lejos del lugar de la infección inicial. En este proceso dependiente del huésped en que o bien se produce un daño local contenido o bien desencadena una respuesta excesiva y poco controlada del sistema inmunitario, intervienen múltiples factores, entre ellos, el germen causante, la comorbilidad, la edad. (53).

El primer paso tras el reconocimiento del agente patógeno infeccioso por el huésped es la activación de la inmunidad innata. Aquí participan los fagocitos, células que en los ancianos presentan alteraciones, de hecho, al tener mayor capacidad de adhesión al endotelio y disminuir su capacidad de quimiotaxis hace que la respuesta inicial ya se vea comprometida al tardar más en llegar al lugar de la infección. Por su parte las células NK que también participan en este momento en el proceso inmunitario están aumentadas en número en el envejecimiento, pero su función está alterada por lo que se hace más difícil que puedan contener la infección en el lugar inicial de la misma (12). Por otra parte, es responsabilidad de la inmunidad innata activar la adaptativa mediante señales intracelulares, pero dicha función también alterada en los adultos mayores provoca que la primera parte de la respuesta inflamatoria sea deficiente y dificultosa a la hora de contener la infección. Asimismo en este momento se generan citoquinas proinflamatorias con el fin de poder actuar y detener la infección, pero en exceso y durante tiempo mantenido pueden tener efectos deletéreos sobre el organismo, que es lo que ocurre en pacientes de edad avanzada en que las señales que activan

dichas moléculas proinflamatorias se encuentran elevadas y las antiinflamatorias se encuentran disminuidas, perpetuando un estado de inflamación más allá del inicio de la infección (17,29).

La alteración de la coagulación durante la sepsis que provoca un aumento de los niveles de fibrinógeno, factor VII, factor VIII, factor IX y otros factores de la coagulación, se añade a las alteraciones propias del envejecimiento en dichos factores, provocando un mayor riesgo de trombosis y tromboembolismo en estos pacientes (4,54).

La fisiopatología de la sepsis mejor estudiada es en la enfermedad sistémica por bacterias gramnegativas, las cuales en su membrana externa poseen el lipopolisacárido (LPS) o la endotoxina que interactúa con el sistema retículo endotelial, al igual que otras exotoxinas, llevando al paciente a la sepsis.

Dicha endotoxina es un lipopolisacárido compuesto por un componente antigénico variable y una porción constante, lípido A, que es la responsable de generar la respuesta del huésped frente a la infección. Cuando la endotoxina invade el torrente sanguíneo se une a proteínas especialmente la proteína ligante de lipopolisacáridos (LBP). Dicho complejo LPS-LBP contacta con el monocito en la sangre o con el macrófago a nivel de los tejidos, produciendo así la activación celular. Esto es llevado a cabo por el receptor de membrana (CD14) que transmite una señal intracelular a través de unas proteínas transmembrana induciendo la activación de la proteinkinasa y el factor nuclear κ B que inician la transcripción génica para el TNF α (55).

El TNF- α y la IL-1 determinan la fisiopatología del estado séptico por medio de la regulación de la temperatura, la resistencia y permeabilidad vascular, la función cardíaca, el aumento de leucocitos en la médula ósea y numerosas enzimas como la lactatodeshidrogenasa y la lipoproteín lipasa que modifican el consumo de energía a nivel de los diferentes tejidos.

Asimismo estos factores (IL-1 y TNF- α), estimulan la creación de otras citoquinas provocando un efecto cascada; activa diferentes mecanismos que acaban produciendo IL-8, la cual tiene como función reclutar y activar leucocitos polimorfonucleares que posteriormente provocaran lesiones tisulares con disfunción en diferentes órganos.

También se activaran cascadas del complemento, coagulación y quininas que forman parte del estado séptico.

Además algunas de las citoquinas liberadas como el IL-4, IL-6, IL-10, ejercen efectos antiinflamatorios como la reducción de la síntesis de IL-1 y TNF- α . (56)

En cuanto al diagnóstico de la sepsis, como en muchas otras patologías, la presentación suele ser atípica lo que conlleva una mayor dificultad para el diagnóstico con las consecuencias que ello puede implicar.

De hecho la respuesta inicial inflamatoria de la sepsis que produce síntomas como fiebre, hipotensión, taquicardia, suele estar mitigada o incluso ausente en los pacientes ancianos (probablemente secundario a la inmunosenescencia presente en el sistema inmunitario de estos pacientes – se ha observado que hasta en un 47% de adultos mayores el síndrome febril puede estar mitigado o ausente), lo que hace más difícil el diagnóstico rápido e implica mayor posibilidad de progresión a sepsis severa o shock séptico. Por tanto es muy importante estar atento a síntomas más inespecíficos como pueden ser la alteración de la conciencia, delirium, debilidad, malestar general, caídas,...que pueden ser la forma de presentación de dicha patología (14,15).

Asimismo otra de las dificultades que nos encontramos para el diagnóstico en este grupo etario es la obtención de muestras o la realización de exploraciones complementarias (dificultad para colocación de catéteres, ausencia de fuerza para expectorar, dificultad al realizar pruebas de imagen por la movilidad limitada...).

Y por último, y una de las causas más importantes de aumento de morbilidad y mortalidad es la presencia de gérmenes multirresistentes que es debida tanto al hecho de ser pacientes que están más habitualmente en contacto con el sistema sanitario, o bien conviven en centros residenciales y el hecho de ser más habitualmente portadores de dispositivos externos como catéteres ev, sondas vesicales, sondas nasogástricas, que en pacientes de menor edad (57).

En cuanto a la mortalidad es 1.3-1.5 veces mayor en adultos mayores que en jóvenes. De hecho se ha observado que la edad en sí misma constituye un factor de riesgo de

mortalidad independiente. Como otros factores predisponentes de peores resultados se han observado: eventos nosocomiales, comorbilidades, severidad de la infección, edad y alteración del nivel de conciencia entre otros (4,58)

Además en cuanto a los factores de mal pronóstico en la sepsis en estos pacientes, destaca la presencia de shock, niveles de lactato elevados, fallo orgánico, especialmente respiratorio y cardíaco (18).

Como conclusión, la mortalidad por sepsis en pacientes ancianos es alrededor de un 50-60%, habitualmente con mortalidad intrahospitalaria en los primeros días, o bien posteriormente secundario a complicaciones asociadas. Por otra parte, también presentan mayor probabilidad de precisar un recurso al alta, ya sea un centro de rehabilitación o finalmente institucionalización, dado el empeoramiento de la capacidad funcional previa secundario a múltiples complicaciones y la hospitalización prolongada.

1.5.2. Infección por SARS-CoV-2

El 11 de marzo de 2020 la Organización mundial de la Salud declaró la enfermedad por COVID-19, causada por el SARS-CoV-2 virus, como pandemia. El 23 de marzo había 362.019 casos confirmados en 168 países con 15488 muertes y una tasa de letalidad del 4.3%. (Coronavirus Resource Center. Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed March 26, 2020.)

Los adultos mayores han sido los más afectados por la pandemia y con peores resultados y mayor mortalidad en la infección. Diferentes estudios se han centrado en tratar de elucidar que factores de riesgo son más predominantes en estos pacientes que los hacen más susceptibles a la infección, entre ellos: la edad en sí misma, la comorbilidad, la afectación del sistema inmunitario a medida que envejecemos, la dificultad en el diagnóstico por las presentaciones atípicas de la enfermedad, etc.

En cuanto a la fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2 se ha visto que: La adhesión y entrada del SARS-CoV-2 a las células diana es iniciada cuando el virus se une a

su receptor asociado, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) a través del dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína “spike” también conocida como proteína S. La proteína transmembrana serina 2 del huésped (TMPRSS2) promueve el priming y facilita la entrada del virus. Las principales células para la entrada del virus son el epitelio nasal, los neumocitos alveolares tipo II, las células conjuntivales superficiales y enterocitos del intestino. Al entrar en estas células se produce replicación viral, destrucción de las células infectadas por el inicio de la respuesta inmunitaria innata. Estos procesos ocurren en el periodo de incubación, alrededor de 5 días (6).

Probablemente en el momento inicial el virus sea detectado por las células del huésped a través de los receptores toll-like (TLR) 7 y TLR8 que detectan el ARN monocatenario y potencialmente TLR3, que detecta los intermediarios de ARN de doble cadena. La señalización de los TLR implica a factores reguladores del IFN (IRF) la producción de citoquinas proinflamatorias (interleukina 6 IL-6), TNF- α e IL-1 β . La producción de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias recluta y activa las células inmunitarias innatas, como neutrófilos o células asesinas NK, células dendríticas (CD) y monocitos. Las CD activas y los antígenos virales acaban migrando a los nódulos linfáticos de drenaje, donde aparece el sistema inmunitario con células T y B, para destruir al virus (59-61).

Los pacientes con COVID-19 grave tiene mayores niveles de citoquinas y quimiocinas circulantes, lo que contribuye a riesgo de sufrir resultados críticos de la infección: neumonía, tormenta de citoquinas, SDRA, sepsis y coagulopatía. El Síndrome de distrés respiratorio (SDRA) es una complicación grave y a menudo mortal del COVID-19 que se define como la aparición aguda de insuficiencia respiratoria, hipoxemia, e infiltrados pulmonares bilaterales en las imágenes de tórax. (59,62)

Durante la infección por SARS-CoV-2 el SDRA se manifiesta como un patrón de daño alveolar difuso que se observa en autopsias de pacientes con COVID-19 y está relacionado con una combinación de infiltración de células inmunitarias pulmonares, la tormenta de citoquinas y el daño tisular provocado por las proteasas secretadas, las especies reactivas de oxígeno (ROS) y la muerte viral. Las citoquinas mediadoras como la IL-6 y el TNF- α pueden facilitar la permeabilidad vascular, el shock sistémico y el fallo multiorgánico. En ocasiones también se desarrollan neumonías bacterianas

asociadas que refuerzan las respuestas proinflamatorias perpetuando la tormenta de citoquinas y la inflamación sistémica (6,48,63).

Los casos graves de COVID-19 no se deben simplemente a una incapacidad para eliminar la infección viral sino a una respuesta inflamatoria sostenida, desregulada y altamente destructiva.

El receptor celular primario del SARS-CoV-2, ECA2 puede desempeñar un papel directo sobre los procesos inflamatorios iniciales a través de la vía de señalización del sistema renina-angiotensina-alosterona, contribuyendo así a uno de los principales objetivos del sistema inmunitario innato: iniciar una respuesta inflamatoria local para activar y reclutar células inmunitarias. La ECA2 convierte la angiotensina II (inflamatoria) en angiotensina 1-7 (mediador antiinflamatorio). La señalización de la angiotensina II genera un estado proinflamatorio en las células vasculares que conduce a una mayor permeabilidad vascular e inflamación local. En modelos de ratón SDRA, se ha observado que el efecto antiinflamatorio de la ECA2 protege contra la lesión pulmonar aguda grave. Se demostró también que la angiotensina 1-7 disminuye la producción de citoquinas proinflamatorias, concretamente IL-6, TNF- α e IL-8 (3,6,64).

Curiosamente existe una disminución de la expresión de la ECA2 en los pulmones de las ratas viejas en comparación con los de sus homólogos más jóvenes, así como una disminución del ARNm de la ECA2 en múltiples tejidos de los seres humanos de edad avanzada en comparación con los más jóvenes. La ECA2 también se ha observado en concentraciones menores en pacientes con enfermedades cardiovasculares y diabetes, patologías relacionadas a su vez con un infección por SARS-CoV-2 más severa.

La respuesta incontrolada al SARS-CoV-2 puede llevar a daño tisular irreversible, tanto a nivel local como sistémico. La mayoría de pacientes con COVID-19 grave presentan niveles séricos considerablemente elevados de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias como por ejemplo IL-6, IL-2, IL-17, IL-8...Que curiosamente se encuentran habitualmente elevados en pacientes adultos mayores que no presentan una infección activa. Los niveles elevados de IL-6 se han asociado a peores resultados en pacientes infectados por SARS-CoV-2 y está demostrado que en pacientes ancianos se encuentran elevados por el simple hecho del envejecimiento. La presencia de dicha

citoquina produce activación vascular de NF-Kb, importante factor de transcripción que regula muchos genes proinflamatorios de las células inmunitarias innatas. Existe una estrecha relación entre el envejecimiento, la señalización del NF-KB y la inflamación (6,46).

De hecho se ha observado que las células senescentes persisten y se acumulan durante el envejecimiento, y muestran un fenotipo secretor anormal caracterizado por la presencia de citoquinas inflamatorias que contribuyen a perpetuar la inflamación secundaria al virus.

Los neutrófilos de las personas de edad avanzada presentan algunas características de hiporrespuesta, menor actividad bactericida y disminución de formación de trampas extracelulares de neutrófilos. Además se ha observado también en este grupo etario una funcionalidad aberrante y una mayor degranulación que hace que dichos neutrófilos no sean capaces de combatir eficazmente los patógenos pero al mismo tiempo siguen produciendo moléculas altamente inflamatorias y dañinas.

Los niveles de IL-6 elevados, ya sea como parte de la respuesta patógena del huésped o debido a la inflamación, generan una supervivencia prolongada de los neutrófilos al reducir su capacidad de apoptosis. De hecho la neutrofilia también se ha observado como un indicador de malos resultados en el COVID-19. (25,60,61)

El propio envejecimiento presenta por sí mismo un aumento de los niveles plasmáticos de fibrinógeno y varios factores de la coagulación (por ej. factor VII, factor VIII,...); todo ello aumenta el riesgo de trombosis o tromboembolismos. Por su parte se ha visto que casos de COVID-19 se han asociado con coagulopatía protrombótica, niveles elevados de dímero-D, tromboembolismos venosos, trombosis arteriales y oclusión por fibrina de pequeños vasos sanguíneos. (10).

Por tanto, la respuesta inflamatoria elevada por la infección además de el microambiente ya propenso en estos pacientes a la coagulopatía, puede empeorar los resultados de la misma.

Las respuestas de la inmunidad adaptativa frente al SARS-CoV-2 comienzan alrededor de una semana después del inicio de los síntomas; las células T CD4+ y CD8+ específicas para el SARS-CoV-2 aparecen a los cuatro días de los síntomas. Ésta infección provoca una respuesta de células T CD4+ tipo 1 o helper (Th1) que generan varias citosinas entre ellas IFN- γ , IL-2 y algo de TNF- α . Los estudios actuales demuestran que una respuesta temprana, adecuada y diversa de las células T dirigida contra el SARS-CoV-2 se correlaciona con resultados más leves de COVID-19; de hecho la liberación excesiva de citoquinas por parte de las células T podría contribuir a una activación aberrante de los monocitos y a una tormenta de citoquinas. Por otra parte la menor cantidad de células T vírgenes también se ha relacionado con resultados más graves de la infección por SARS-CoV-2. Con el envejecimiento existe una pérdida de células T vírgenes y un aumento de células T de memoria, lo que podría justificar uno de los puntos que influiría en la mayor gravedad de la enfermedad en este grupo de pacientes (6,46,48).

Varios estudios han demostrado una relación directa entre la disminución de las células T en sangre y la mala evolución de la enfermedad; por lo que el porcentaje de linfocitos en sangre puede utilizarse como factor pronóstico de gravedad. Dado que la inmunosenescencia provoca menor respuesta de las células T, añadido al menor porcentaje de las mismas durante la infección, podría explicar la peor evolución de los pacientes de edad avanzada (65).

Por último en cuanto a la producción de linfocitos B, ésta se encuentra disminuída, con menor capacidad de hipermutación somática lo que podría impedir que los individuos de edad avanzada generen títulos de anticuerpos neutralizantes que ayuden a eliminar la infección natural y que generen memoria para nuevas reinfecciones. Otra consecuencia del envejecimiento es la pérdida de tolerancia y la aparición de autoanticuerpos, que podría empeorar los resultados clínicos en la infección por SARS-CoV-2 (6,62).

Como conclusión, tras la respuesta inicial con células poco efectivas para parar la infección en su fase más temprana, si se mantiene una carga viral local muy elevada se liberarían citoquinas proinflamatorias que llevarían a la destrucción local de tejidos y aumentaría la permeabilidad vascular perpetuando un estado de inflamación con sus

consecuencias patológicas. Por su parte la inmunidad innata debido a su afectación por la inmunosenescencia, tampoco será capaz de generar una respuesta eficaz, ni disponer de una memoria preexistente eficaz; por tanto continuará perpetuando la inflamación inicial, provocando efectos deletéreos en la respuesta inmunitaria y en la evolución de la enfermedad.

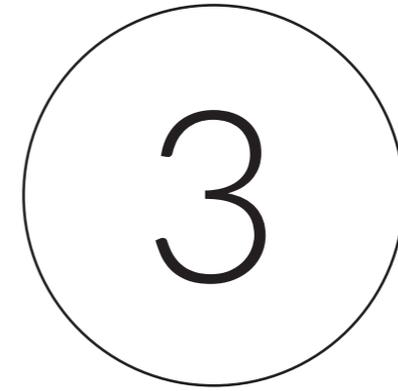


JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

2. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

En el Hospital del Mar de Barcelona ha existido siempre una larga tradición en atención a pacientes con patología infecciosa. La creación hace unos años del Servicio de Enfermedades Infecciosas ha dado un impulso a la atención de esta patología. En este sentido el proyecto inicial de esta tesis se escribió con el objetivo de estudiar los factores pronósticos en pacientes ancianos que habían ingresado en el hospital por una sepsis (cohorte histórica del registro de pacientes con sepsis en el hospital del Mar de Barcelona). Este objetivo fue el que guió la primera parte de la tesis y así fue como se inscribió este proyecto en el programa de doctorado de la UAB (Departamento de Medicina) en el año 2016. El resultado de esta parte se muestra en la primera publicación que se presenta en esta memoria por compendio de publicaciones.

El advenimiento de la pandemia COVID-19 en marzo 2020 fue un acontecimiento disruptivo en todo el sistema sanitario. Muchos profesionales tuvimos que dejar nuestras tareas de investigación para dedicarnos de pleno a la atención de pacientes infectados por el SARS-CoV-2. Este acontecimiento supuso la introducción en la presente tesis de una nueva infección que afectaba a pacientes ancianos. Esta infección (COVID-19) al igual que la sepsis también puede presentarse como una forma grave en pacientes de edad avanzada e incluso presentar algunos mecanismos fisiopatológicos similares a los de la sepsis que puede llegar a causar una reacción inflamatoria desproporcionada y una disfunción orgánica con afectación global del organismo. Por estas razones se ha considerado dentro de esta tesis doctoral estudiar también los factores pronósticos en pacientes ancianos con COVID-19. Ello supuso plantear algunas modificaciones en los objetivos inicialmente planteados. A continuación en la introducción y en los apartados siguientes se explican con más detalle dichas modificaciones y el nuevo planteamiento.

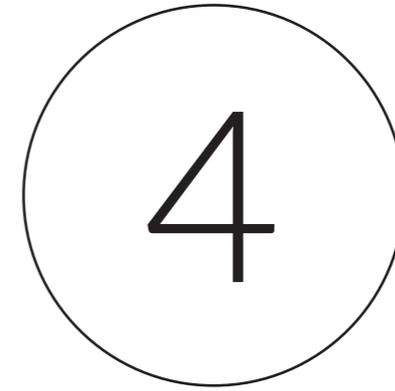


HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

Tal como se ha expuesto en apartados anteriores, los pacientes ancianos son más vulnerables a padecer infecciones graves. Existen muchos factores que condicionan el pronóstico de estas infecciones. Unos son propios del paciente como la edad, las comorbilidades y el estado nutricional; otros dependen de la agresividad del agente patógeno y de la compleja interrelación que se genera entre éste y el sistema inmune.

La principal hipótesis que se plantea en la presente tesis es que existen factores sobre los que idealmente se podría intervenir, que condicionan el pronóstico de las infecciones graves como la sepsis o la infección por SARS-CoV-2 en los pacientes ancianos.



OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo principal

- Definir factores pronósticos de mortalidad en la infección grave en el adulto mayor (sepsis y SARS-CoV-2).

4.2. Secundarios

- Estudiar el rol de la inflamación y sus marcadores como factores pronósticos de mortalidad en los ancianos con infección grave.
- Valorar la capacidad de predecir la mortalidad de la lesión miocárdica en adultos mayores con infección por SARS-CoV-2.
- Estudiar la capacidad de la albúmina como factor predictor de mortalidad en pacientes adultos mayores con infección grave (sepsis y SARS-CoV-2).



COMPENDIO DE PUBLICACIONES

5. COMPENDIO DE PUBLICACIONES

5.1 Artículo 1. *Serum albumin is a strong predictor of sepsis outcome in elderly patients.*

Arnau-Barrés I, Güerri-Fernández R, Luque S, Sorli L, Vázquez O, Miralles R. European Journal of Clinical Microbiology & infectious Diseases. January 2019. <http://doi.org/10.1007/s10096-019-03478-2>

<http://doi.org/10.1007/s10096-019-03478-2>

<http://doi.org/10.1007/s10096-019-03478-2>

<http://doi.org/10.1007/s10096-019-03478-2>

<http://doi.org/10.1007/s10096-019-03478-2>

5.2 Artículo 2. Severe hypoalbuminemia at Admission Is Strongly Associated with Worse Prognosis in Older Adults with SARS-CoV-2 Infection. Arnau-Barrés I, Pascual-Dapena A, López-Montesinos I, Gómez-Zorrilla S, Sorlí L, Herrero M, Nogués X, Navarro-Valls C, Ibarra B, Canchucaja L, Da Costa Venancio E, Blasco-Hernando F, Cruz J, Vázquez O, Miralles R, Garcia-Giralt N, Güerri-Fernández R. *Journal of Clinical Medicine*. Octubre 2021. <https://doi.org/10.3390/jcm10215134>

Article

Severe Hypoalbuminemia at Admission Is Strongly Associated with Worse Prognosis in Older Adults with SARS-CoV-2 Infection

Isabel Arnau-Barrés ^{1,2}, Ana Pascual-Dapena ^{2,3}, Inmaculada López-Montesinos ⁴, Silvia Gómez-Zorrilla ⁴ , Luisa Sorlí ⁴, Marta Herrero ¹, Xavier Nogués ⁵ , Claudia Navarro-Valls ⁴, Beatriz Ibarra ¹, Lizzeth Canchucaja ¹, Elizabeth da Costa Venancio ¹, Fabiola Blasco-Hernando ⁴, Juany Cruz ⁴, Olga Vázquez ¹, Ramón Miralles ², Natalia García-Giralt ⁵  and Robert Güerri-Fernández ^{2,3,4,*}

¹ Department of Geriatrics, Hospital del Mar, 08003 Barcelona, Spain; iarnau@psmar.cat (I.A.-B.); mherrero@psmar.cat (M.H.); bibarra@psmar.cat (B.L.); lcanchucaja@psmar.cat (L.C.); edacosta@psmar.cat (E.d.C.V.); ovazquez@psmar.cat (O.V.)

² Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Barcelona, Spain; anapascuald@gmail.com (A.P.-D.); ramon.miralles@uab.cat (R.M.)

³ Facultat de Ciències de la Salut y de la Vida, Universitat Pompeu Fabra, 08002 Barcelona, Spain

⁴ Department of Infectious Diseases, Institute Hospital del Mar of Medical Research (IMIM), Hospital del Mar, 08003 Barcelona, Spain; ilopezmontesinos@psmar.cat (I.L.-M.); sgomezzorrilla@psmar.cat (S.G.-Z.); lsorli@psmar.cat (L.S.); claudia.navarro.valls@psmar.cat (C.N.-V.); fblasco@psmar.cat (F.B.-H.); jcruz@psmar.cat (J.C.)

⁵ Department of Internal Medicine, Institute Hospital del Mar of Medical Research (IMIM), Hospital del Mar, 08003 Barcelona, Spain; xnogues@psmar.cat (X.N.); ngarcia@imim.es (N.G.-G.)

* Correspondence: rguerri@psmar.cat; Tel.: +34-932483251



Citation: Arnau-Barrés, I.; Pascual-Dapena, A.; López-Montesinos, I.; Gómez-Zorrilla, S.; Sorlí, L.; Herrero, M.; Nogués, X.; Navarro-Valls, C.; Ibarra, B.; Canchucaja, L.; et al. Severe Hypoalbuminemia at Admission Is Strongly Associated with Worse Prognosis in Older Adults with SARS-CoV-2 Infection. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 5134. <https://doi.org/10.3390/jcm10215134>

Academic Editor: Marcello Covino

Received: 21 September 2021

Accepted: 29 October 2021

Published: 31 October 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: Serum albumin levels have been associated with prognosis in several conditions among older adults. The aim of this study is to assess the prognostic value in mortality of serum albumin in older adults with SARS-CoV-2 infection. **Methods.** Cohort observational study with consecutive older-adults (≥ 65 years old), with confirmed SARS-CoV-2 infection admitted to a university hospital between March–May 2020. A logistic regression model was fitted to assess the impact of albumin levels on in-hospital mortality adjusted by potential confounders. **Results.** Among a total of 840 patients admitted to the hospital, 405 (48%) were older adults with a total of 92 deaths (23%) among them. Those who died were older, had more comorbidities, higher inflammation status and lower levels of serum albumin at admission [3.10 g/dL (0.51) vs. 3.45 g/dL (0.45); $p < 0.01$]. Serum albumin levels at admission were negatively correlated with inflammatory markers such as C-Reactive protein (Pearson Coeff -0.4634 ; $p < 0.001$) or IL-6 (Pearson's Coeff -0.244 ; $p = 0.006$) at admission but also to other clinical outcomes such time to clinical stability (Pearson's Coeff -0.259 ; $p < 0.001$). Severe hypoalbuminemia associated with increased risk of mortality was defined as ≤ 3 g/dL at admission according to the AUC/ROC analysis (0.72 95%CI 0.63–0.81) In a multivariate logistic regression model adjusting by age, inflammation, comorbidities and severity at admission severe hypoalbuminemia was a strong predictor of in-hospital mortality (OR 2.18 95% CI 1.03–4.62; $p = 0.039$). **Conclusion.** Severe hypoalbuminemia with ≤ 3 g/dL is an independent risk factor for mortality among older adults with SARS-CoV-2 infection. There is a consistent correlation between albumin levels and inflammatory biomarkers. Further studies are needed to determine whether the supplementation of albumin as coadjuvant treatment will have a positive impact on the prognosis of this infection.

Keywords: SARS-CoV-2; older adults; albumina; outcomes

1. Introduction

It is well-known that the nutritional status is associated with overall health, and therefore with the morbidity, risk of hospitalization, and mortality [1]. The nutritional

status depends on various factors such as inadequate diet or inadequate intake, but it seems to be independent of ageing itself [2].

Assessment of the nutritional state may be done by titrating albumin serum levels, which is characterized as a biochemical marker widely used in clinical practice. Albumin has a keystone role as a transporter of numerous endogenous and exogenous compounds, but also maintaining oncotic pressure. In fact, low-serum albumin may precipitate heart failure and is independently associated with increased risk of death [3].

Despite the limitation coming from its prolonged median life that interferes with the detection of acute changes in the nutritional status, serum levels of albumin are strongly related to increases in morbidity (longer hospital stay, poor wound healing) and mortality in subjects with chronic or acute diseases [4]. In the clinical setting, albumin is one of the most frequently used variables to compose prognostic scores, being also considered the best isolated index of prediction of complications, since it has been described as an independent risk factor for mortality [5,6].

Hypoalbuminemia occurs frequently among older adults [7]. Its prevalence ranges from 4% to 50% depending on whether patients live at home or in hospice and whether they are bedridden or not [8]. In older adults, hypoalbuminemia can be a physiological finding, since with ageing, the serum albumin level decreases, reducing the albumin level by 20% in individuals over 70 years of age [7,9]. This reduction over the years may impact negatively in the response against injury which is reflected in longer hospitalization time and increases in morbidity [10]. Therefore, the role of albumin is far beyond as a nutritional biomarker, and may contribute to enhanced response against injuries such as SARS-CoV-2 infection [11,12].

During the last months, SARS-CoV-2 infection has especially affected the older adult population. COVID-19 may be an ideal scenario to confirm the role of albumin as an intermediate factor, and as an independent factor of severity and poorer prognosis. The first waves of the pandemic have hit this population deeply and the mortality and comorbidity related to the infection have been strong. Many prognostic factors have raised from interleukin-6 (IL-6) to C-reactive protein or ferritin [13]. In addition, serum albumin levels have been proposed as a biomarker that represents the prior status of the individual, as a prognostic factor and also as a result of the acute response to infection [14,15]. Moreover, its role is far beyond a simple biomarker, but a potential physiological factor that leads to the response against the infection. There is scarce data on the adverse outcomes that may occur in older adults who have reduced serum albumin during acute infections. However, there is increasing evidence that shows that might be related.

The aim of this study is to assess the prognostic utility of serum albumin among older adults admitted for SARS-CoV-2 infection in terms of all-cause mortality and also to identify the predictors of hypoalbuminemia, such as its association with inflammation. Findings from this study may bring to light new areas of study that may improve outcomes among older adults with acute severe infection.

2. Patients and Methods

We performed a retrospective analysis of all individuals aged ≥ 65 years old that had been prospectively recorded after admission at Hospital del Mar in Barcelona, Spain. During the COVID-19 crisis the hospital was adapted to the SARS-CoV-2 infection care by revising and homogenizing protocols with a unique electronic medical record and a centralized registry of all individuals admitted to the COVID-19 unit. For this study, we included all patients admitted to the COVID-19 unit for ≥ 48 h between March and May, 2020. Older adults were defined as individuals ≥ 65 years. Admitted individuals had a complete per-practice protocol blood test that included albumin, kidney and liver function, blood count cell, C-reactive protein, Fibrinogen, and D-dimer on the day of admission. A complete clinical history was compiled including clinical diagnostic criteria (respiratory symptoms such as dyspnea, cough, sore throat, changes in taste/smell; or uni-/bilateral

interstitial infiltrates in chest X-Ray), symptoms evolution, and treatments. Admission criteria to the unit was having a confirmed SARS-CoV-2 infection by PCR.

Clinical variables, data source, and study outcome.

Data was obtained from electronic clinical records. Laboratory results were extracted using standardized data collection. Clinical severity was assessed at admission with MEWS score [16,17]. Comorbidity was assessed using the Charlson Comorbidity Index [18] and categorized into no comorbidities, mild (1–2 comorbidities), or severe (≥ 3 comorbidities). Severe hypoalbuminemia was defined as serum albumin value ≤ 3 g/dL after a receiver operating characteristic (ROC) cutoff point for mortality was obtained.

Key outcomes included time to clinical stability (defined as the time elapsed since the patient's admission to: oxygen saturation $>94\%$ (FiO_2 21%), normalized level of consciousness (baseline), HR <100 rpm, systolic BP >90 mm Hg, Temperature <37.2 °C), or in-hospital mortality.

2.1. Ethics Considerations

The Institutional Ethics Committee of Hospital del Mar of Barcelona approved the study and due to the nature of the retrospective data review, waived the need for informed consent from individual patients (CEIm 2020/9352).

2.2. Statistical Analysis

Continuous variables are expressed as means and Standard Deviation (SD). Categorical variables are expressed as frequencies (percentages). Continuous variables were compared using the Student *t*-test or Mann-Whitney U test, and categorical variables using χ^2 test or the Fisher exact test, as required. Appropriate coefficient tests were used for correlation among various continuous variables.

A multivariate logistic regression analysis was fitted to assess the effect of severe hypoalbuminemia to predict mortality. Co-variables included in the model were the previously known risk factors according to the literature and variables with differences found between survival and non-survival group after study of collinearity and interactions. When differences in two variables measuring the same output such C-Reactive Protein or IL-6 the most significant was retained in the model. The final multivariate model was fitted using a backward stepwise approach, retaining only those variables with a *p*-value < 0.10 . Cox proportional hazards model was used to estimate hazard ratios (HR) according to the albumin level (severe vs. non-severe hypoalbuminemia) the risk of in-hospital death. Proportional hazard assumption was verified in each model. Patient discharge was considered as competitive event. Therefore, the Fine and Gray model (sensitivity analyses accounting for a competing risk) was fitted to estimate sub-distribution hazard ratios (SHR) of the outcome. HR and SHR are reported with 95% confidence intervals (95% CI).

The level of significance in this study was set at a *p* ≤ 0.05 and confidence interval of 95%. All statistical analyses were performed using STATA/MP V.14.0.

3. Results

Among the 840 patients admitted during the period of observation, 405 (48%) were older adults. Of the 405 individuals included, 92 patients (23%) died during the hospitalization. The main baseline characteristics of patients stratified according to survivors vs. non-survivors are shown in Table 1. There were significant differences between both groups where the non-survivors were older (*p* < 0.001) and had more cardiovascular disease (*p* = 0.008) and in the initial presentation the non-survival group showed higher inflammation parameters than survivors as measured by C-Reactive protein [14.1 (10.9) vs. 9.1 mg/dL (16.1); *p* = 0.017, respectively] and by IL-6 [183 (220) vs. 76.9 pg/mL (130); *p* = 0.001, respectively]. Besides, non-survivors had significant lower levels of serum albumin compared to survivors at admission [3.10 g/dL (0.51) vs. 3.45 g/dL (0.45); *p* < 0.01 , respectively].

Table 1. Baseline characteristics among older adults with SARS-CoV-2 infection stratified according to in-hospital mortality.

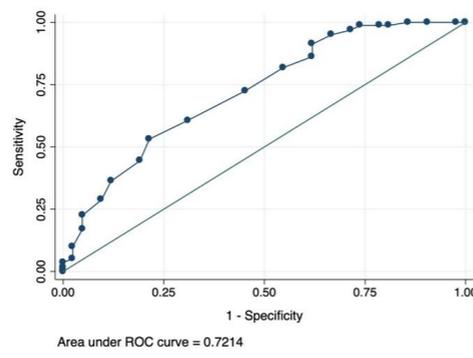
	Overall (n = 405)	Survivors (n = 313)	Non-Survivors (n = 92)	p-Value
Age, years	79 (8.6)	78 (8.6)	83 (8.4)	<0.001
Male (%)	180 (46%)	122 (44%)	46 (50%)	0.432
Comorbidities				
Current smoker (%)	11 (3%)	9 (3%)	2 (2%)	0.702
High blood pressure (%)	275 (72%)	202 (64%)	73 (78%)	0.013
Diabetes Mellitus (%)	106 (28%)	83 (26%)	23 (24%)	0.719
Chronic lung disease (%)	40 (10%)	29 (9%)	11 (12%)	0.472
Chronic heart disease (%)	86 (21%)	57 (18%)	29 (31%)	0.008
Chronic renal disease (%)	158 (39%)	129 (41%)	29 (31%)	0.078
Chronic liver disease (%)	21 (5%)	15 (5%)	6 (6%)	0.530
Charlson Comorbidity Index, median (IQR)	2 (1–3)	1 (0–3)	2 (1–5)	<0.001
No comorbidity, n (%)	142 (35%)	122 (39%)	20 (22%)	0.002
Medium-low (1–2), n (%)	124 (30%)	97 (31%)	27 (29%)	0.535
High (≥3), n (%)	139 (34%)	93 (29%)	46 (48%)	0.001
Clinical Markers at Admission				
C-Reactive Protein mg/dL	11.1 (14.7)	9.1 (16.1)	14.1 (10.9)	0.017
Procalcitonin mg/dL	0.83 (2.7)	0.68 (2.6)	1.16 (3.1)	0.322
IL-6 pg/mL	94.2 (154)	76.9 (130.2)	183.3 (220.1)	0.001
Albumin mg/dL	3.45 (0.45)	3.52 (0.43)	3.10 (0.51)	<0.001
D-Dimer UI/L	2786 (5658)	2602 (5897)	3161 (4118)	0.488
Creatinin mg/dL	1.22 (0.86)	1.06 (0.62)	1.64 (1.26)	<0.001
PaFi	205 (108)	228 (104)	137 (85)	<0.001
Median MEWS (IQR)	2 (1–3)	1 (1–2)	2 (2–3)	<0.001

Data are presented as mean and standard deviation unless otherwise specified. IQR (Interquartile Range) MEWS (Modified Early Warning Score) PaFi (PaO₂/FiO₂ ratio) IL-6 (Interleukin-6).

3.1. Subsection

3.1.1. Older Adults with and without Severe Hypoalbuminemia

Serum albumin levels at admission were found to be different among groups and therefore, they might be considered a relevant prognostic factor for in-hospital mortality. ROC curve analysis was performed to determine the value of serum albumin for predicting mortality during the in-hospital stay. As shown in Figure 1 the area under the ROC curve (AUC) for the outcome of mortality was 0.72 (95% CI 0.63–0.81) for a serum albumin ≤3 g/dL. According to this ROC cutoff for mortality, severe hypoalbuminemia was defined as a serum albumin ≤3 g/dL.

**Figure 1.** Area under ROC curve for the outcome of mortality with albumin.

A significantly higher proportion of patients in the non-survivors group had admission serum albumin levels of ≤3 g/dL than those that survived [11 (13%) vs. 14 (6%); $p = 0.035$, respectively].

Individuals with severe hypoalbuminemia presented a more severe disease measured by MEWS score [2 (2–3) in severe hypoalbuminemia group vs. 1 (1–2) in those with albumin >3g/dL; $p < 0.001$]. Remarkably, older adults with severe hypoalbuminemia had significantly higher mortality rates than those without hypoalbuminemia [84 (21%) vs. 11 (44%); $p < 0.001$, respectively]. There were no differences in terms of age or comorbidities associated with higher mortality in SARS-CoV-2 infection such high blood pressure, diabetes or chronic kidney disease between these groups (Table 2). Nevertheless, globally, individuals with severe hypoalbuminemia were more comorbid when scored by Charlson comorbidity index (Table 2).

Table 2. Clinical differences between older adults with SARS-CoV-2 infection with serum albumin at admission >3 g/dL vs. ≤3 g/dL.

	Albumin > 3 g/dL (n = 380)	Albumin ≤ 3 g/dL (n = 25)	p-Value
Age, years	79 (8.6)	80 (8.4)	0.543
Male sex (%)	120 (42%)	14 (56%)	0.194
Comorbidities			
Current smoker (%)	11 (4%)	0 (0%)	0.320
Hypertension (%)	209 (72%)	21 (84%)	0.214
Diabetes Mellitus (%)	77 (26%)	10 (40%)	0.156
Chronic lung disease (%)	33 (6%)	11 (12%)	0.027
Chronic heart disease (%)	52 (22%)	26 (31%)	0.098
Chronic renal disease (%)	63 (27%)	24 (29%)	0.787
Chronic liver disease (%)	12 (5%)	5 (6%)	0.757
Charlson Comorbidity Index, median (IQR)	1 (0–3)	2 (1–5)	<0.001
No comorbidity, n (%)	70 (30%)	16 (19%)	0.060
Medium-low (1–2), n (%)	82 (35%)	26 (31%)	0.535
High (≥3), n (%)	79 (34%)	40 (48%)	0.019
Clinical Markers at Admission			
C-Reactive Protein mg/dL	10.1 (16.1)	14.1 (10.9)	0.047
Procalcitonin mg/dL	0.68 (2.6)	1.16 (3.1)	0.322
IL-6 pg/mL	76.9 (130.2)	183.3 (220.1)	0.001
D-Dimer UI/L	2642 (5425)	4585 (7118)	0.138
Creatinin mg/dL	1.19 (0.82)	1.54 (1.16)	0.032
PaFi	210 (104)	159 (116)	0.072
Median MEWS (IQR)	1 (1–2)	2 (2–3)	<0.001
Time to clinical stability, days	14 (16)	24 (16)	0.003
In-hospital mortality, n (%)	82 (21)	11 (44)	0.010

Data are presented as mean and standard deviation unless otherwise specified. IQR (Interquartile Range). MEWS (Modified Early Warning Score) PaFi (PaO₂/FiO₂ ratio) IL-6 (Interleukin-6).

3.1.2. Correlation of Albumin and Clinical Markers

Serum albumin levels at admission were negatively correlated with inflammatory markers such as C-Reactive protein at admission (Pearson Coeff -0.4634 ; $p < 0.001$) or IL-6 at admission (Pearson's Coeff -0.244 ; $p = 0.006$) but also to other clinical outcomes such time to clinical stability (Pearson's Coeff -0.259 ; $p < 0.001$).

We found no correlation between albumin levels at admission and age (Pearson's coeff -0.071 ; $p = 0.372$). Cox analysis showed a survival reduction in individuals with severe hypoalbuminemia compared to individuals with non-severe hypoalbuminemia (HR: 2.27

[95 CI%: 1.43–3.61]) that was confirmed after competing risk analysis (SHR: 1.71 [95 CI%: 1.22–1.44]).

In a multivariate logistic regression model, severe hypoalbuminemia increased the risk of in-hospital mortality (OR 2.18 95% CI 1.03–4.62; $p = 0.039$) after adjusting by age, gender, inflammation markers (C-Reactive protein), comorbidities and severity of the episode measured by MEWS score (Table 3).

Table 3. Adjusted Odds ratios (OR) for in-hospital mortality in older adults admitted with SARS-CoV-2 infection.

	OR Adjusted (95% CI)	<i>p</i> -Value
Albumin < 3 g/dL	2.18 (1.03–4.62)	0.039
Age	1.11 (1.09–1.14)	0.047
Male gender	1.03 (0.65–1.63)	0.148
Hypertension	2.38 (1.42–3.99)	0.002
Diabetes mellitus	0.61 (0.33–1.11)	0.103
Chronic heart disease	1.64 (0.91–2.97)	0.322
Chronic Kidney Failure	0.88 (0.33–1.54)	0.655
High Charlson Comorbidity Index (≥ 3)	1.28 (1.28–3.52)	0.004
C-Reactive Protein > 5 mg/dL	2.03 (1.25–3.30)	0.007
MEWS score > 3	2.11 (1.28–3.77)	0.003

4. Discussion

We report a significant increase in risk of mortality among older adults with severe hypoalbuminemia defined as serum albumin level less than ≤ 3 g/dL at the time of admission for a SARS-CoV-2 infection.

Albumin has previously been described as an independent factor for mortality in other conditions such as cardiovascular disease, osteoporotic hip fracture, stroke and also sepsis [4,19–22]. Our series with SARS-CoV-2 infected patients as a model of severe infection confirms these previous results and we found that albumin levels correlate with in-hospital mortality, and especially severe low levels established at ≤ 3 g/dL.

The importance of albumin in these processes remains to be elucidated, since low albumin levels might be acting as a surrogate of the functional reserve or fragility of the older people along with the physical activity and the nutritional status. Therefore, an individual with lower albumin levels would be less prepared to respond against infection, leading to an exacerbation of the disease and an increased mortality.

Otherwise, in a critical illness such severe SARS-CoV-2 infection, hypoalbuminemia might also be the consequence of the severe infection itself through a variety of mechanisms. On one side, the increased systemic inflammation with mediators such IL-6 or TNF alpha led to capillary leakage increasing distribution of albumin to extravascular compartment, reducing intravascular oncotic pressure and consequently increasing the tissue edema. This might increase the risk of non-cardiogenic pulmonary edema [6,23,24], one of the heralds of SARS-CoV-2 infection [25]. This distribution of the albumin from the intravascular to the extravascular compartment could explain the rapid reduction of albumin levels observed in some critical patients [8,26]. Although, there might be both an increased rate of clearance and a diminished rate of synthesis by the liver as a consequence of the severe inflammation (1). It is highly unlikely that hypoalbuminemia during acute infection might be related with reduced synthesis, due to the long half-life of albumin. Indeed, it is observed in liver cirrhosis, as a chronic condition, while in acute hepatitis hypoalbuminemia is seldom observed [8,27]. This leads us to entertain the hypothesis that increased catabolism of albumin is induced by infection related inflammation.

In our series, we found a significant and consistent negative correlation between inflammatory markers at admission and albumin levels adding more weight to the hypothesis that, regardless of prior status, the intensity of SARS-CoV-2-induced inflammation would impact albumin levels, and consequently disease prognosis. It could be plausible

that the severity of the infection is, at the end, responsible for a greater loss in albumin. Low albumin at admission could thereby be reflecting a more severe disease, with increased viral replication and higher inflammation state driving at the end to worse prognosis.

We report that individuals with severe hypoalbuminemia were not different in terms of age, or even the main risk mortality factors described for SARS-CoV-2, such as high blood pressure or diabetes [28]. However, higher Charlson comorbidity score and more dementia were detected in the severe hypoalbuminemia group. Interestingly, the association between severe hypoalbuminemia and in-hospital mortality remained significant after adjusting by age, inflammatory status, comorbidities and severity. According to our results, the concurrence of the inflammatory status derived from SARS-CoV-2 infection in older adults in addition to the less functional reserve in older adults might contribute to the hypoalbuminemia leading to clinical manifestations of the infection itself.

A limitation of the study is that we do not have the prior albumin levels of the individuals before SARS-CoV-2 infection, nor their performance or nutritional status. Hence, we cannot know whether hypoalbuminemia was present before the infection or is a consequence. We hypothesize that the reduction in albumin levels was induced by the infection due to the aforementioned mechanisms (increased clearance, reduced synthesis and distribution to other compartments) through inflammation, leading to physiological changes due to hypoalbuminemia in the course of the disease. The consequence is that severe hypoalbuminemia at admission significantly increased the risk of in-hospital mortality. Whether a reposition of albumin could improve the prognosis of these selected group of individuals remains to be clarified and requires further investigations.

Although the analysis of albumin as a prognostic factor has already assessed in SARS-CoV-2 infections (14, 15), our study has some differences with prior studies and some strengths that must be taken into account. First, the sample size of our study is bigger than previous ones, and the results observed are in the same line as prior reports increasing evidence of the value of serum albumin as a prognostic factor, and also as a potential therapeutic target. Secondly, although this is a single center study, it was conducted during the first wave of the SARS-CoV-2 pandemic. This study is focused on an older adult population. This group is usually underrepresented in other series and deserves a specific analysis due to the different behavior of older adults as a group. Our hospital was the drainage of several facilities and centralized the care of older patients with the most severe infection. In fact, our study comprised a representative sample of an older adult population, belonging to a large city with high incidence of SARS-CoV-2 infection, which makes the results directly relevant to the clinical practice. And finally, we report a cut-off of albumin level at 3 g/dL where the risk of death is greater and were the early therapeutic intervention might have a significant impact.

5. Conclusions

We can conclude that severe hypoalbuminemia established in our study at ≤ 3 g/dL is an independent risk factor for mortality among older adults with SARS-CoV-2 infection. In addition, albumin levels impacted the time to clinical recovery of the individuals. The consistent association between inflammation and albumin makes the hypothesis of an inflammatory result as responsible for albumin reduction translating into a more severe infection. Consequently, individuals with worse functional reserve and higher inflammation were the ones more impacted by low albumin levels and worse prognosis. Further studies are required to determine the role of albumin supplementation as coadjuvant treatment in a such critical infection.

Author Contributions: R.G.-F. and I.A.-B. designed, conducted the study, prepared the manuscript, R.G.-F., A.P.-D., I.L.-M., N.G.-G. and S.G.-Z. did the analysis and supervised the results, C.N.-V., L.C., E.d.C.V., B.I., J.C., L.S., M.H., X.N., J.C., F.B.-H., O.V., R.M. and A.P.-D. contributed to the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work has received support and funding from Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES) [Grant number CB16/10/00245], FEDER funds and the FIS Project from Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación [Grant number (PI19/00019)].

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Review Board (The Institutional Ethics Committee of Hospital del Mar of Barcelona (CEIm-2020/9352). Due to the nature of the retrospective data review, the IRB waived the need for informed consent from individual patients.

Informed Consent Statement: Due to the nature of the retrospective data review, the IRB waived the need for informed consent from individual patients. All data was treated anonymized.

Data Availability Statement: We have not planned to upload our data for sharing. This data come from a general database that is being collected in real time information about all the admissions with SARS-CoV-2 infection in the hospital. However, datasets are available from the corresponding author upon reasonable request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Nomura, Y.; Kakuta, E.; Okada, A.; Otsuka, R.; Shimada, M.; Tomizawa, Y. Impact of the serum level of albumin and self-assessed chewing ability on mortality, qol, and adls for community-dwelling older adults at the age of 85: A 15 year follow up study. *Nutrients* **2020**, *12*, 3315. [CrossRef] [PubMed]
- Gomi, I.; Fukushima, H.; Shiraki, M.; Miwa, Y.; Ando, T.; Takai, K.; Moriwaki, H. Relationship between serum albumin level and aging in community-dwelling self-supported elderly population. *J. Nutr. Sci. Vitaminol* **2007**, *53*, 37–42. [CrossRef] [PubMed]
- Horwich, T.B.; Kalantar-Zadeh, K.; MacLellan, R.W.; Fonarow, G.C. Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure. *Am. Heart J.* **2008**, *155*, 883–889. [CrossRef]
- Arnau-Barrés, I.; Güerri-Fernández, R.; Luque, S.; Sorli, L.; Vázquez, O.; Miralles, R. Serum albumin is a strong predictor of sepsis outcome in elderly patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2019**, *38*, 743–746. [CrossRef]
- Pimlott, B.J.; Jones, C.A.; Beaupre, L.A.; Johnston, D.W.C.; Majumdar, S.R. Prognostic impact of pre-operative albumin on short-term mortality and complications in patients with hip fracture. *Arch Gerontol. Geriatr.* **2011**, *53*, 90–94. [CrossRef] [PubMed]
- Aziz, M.; Fatima, R.; Lee-Smith, W.; Assaly, R. The association of low serum albumin level with severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* **2020**, *24*, 1–4. [CrossRef] [PubMed]
- Weaving, G.; Batstone, G.F.; Jones, R.G. Age and sex variation in serum albumin concentration: An observational study. *Ann Clin. Biochem.* **2016**, *53*, 106–111. [CrossRef] [PubMed]
- Soeters, P.B.; Wolfe, R.R.; Shenkin, A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. *J. Parenter Enter Nutr.* **2019**, *43*, 181–193. [CrossRef] [PubMed]
- Cabrerizo, S.; Cuadras, D.; Gomez-Busto, F.; Artaza-Artabe, I.; Marín-Ciancas, F.; Malafarina, V. Serum albumin and health in older people: Review and meta analysis. *Maturitas* **2015**, *81*, 17–27. [CrossRef]
- Brown, M.; Sinacore, D.R.; Binder, E.F.; Kohrt, W.M. Physical and performance measures for the identification of mild to moderate frailty. *J. Gerontol. Ser A Biol. Sci. Med. Sci.* **2000**, *55*, 350–355. [CrossRef] [PubMed]
- Bannaga, A.S.; Tabuso, M.; Farrugia, A.; Chandrapalan, S.; Somal, K.; Lim, V.K. C-reactive protein and albumin association with mortality of hospitalised SARS-CoV-2 patients: A tertiary hospital experience. *Clin. Med.* **2020**, *20*, 463–467. [CrossRef]
- Bassoli, C.; Oreni, L.; Ballone, E.; Foschi, A.; Perotti, A.; Mainini, A.; Casalini, G.; Galimberti, L.; Meroni, L.; Antinori, S. Role of serum albumin and proteinuria in patients with SARS-CoV-2 pneumonia. *Int. J. Clin. Pract.* **2021**, *75*, e13946. [CrossRef] [PubMed]
- Ji, P.; Zhu, J.; Zhong, Z.; Li, H.; Pang, J.; Li, B.; Zhang, J. Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: A meta-analysis. *Medicine* **2020**, *99*, e23315. [CrossRef] [PubMed]
- Viana-Llamas, M.C.; Arroyo-Espliguero, R.; Silva-Obregón, J.A.; Uribe-Heredia, G.; Núñez-Gil, I.; García-Magallón, B. Hypoalbuminemia on admission in COVID-19 infection: An early predictor of mortality and adverse events. A retrospective observational study. *Med. Clin.* **2021**, *156*, 428–436. [CrossRef] [PubMed]
- Huang, J.; Cheng, A.; Kumar, R.; Fang, Y.; Chen, G.; Zhu, Y.; Lin, S. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity. *J. Med. Virol.* **2020**, *92*, 2152–2158. [CrossRef] [PubMed]
- Subbe, C.P.; Williams, E.; Fligelstone, L.; Gemmell, L. Does earlier detection of critically ill patients on surgical wards lead to better outcomes? *Ann. R Coll. Surg. Engl.* **2005**, *87*, 226–232. Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16053678> (accessed on 27 August 2020). [CrossRef]
- Subbe, C.P.; Davies, R.G.; Williams, E.; Rutherford, P.; Gemmell, L. Effect of introducing the Modified Early Warning score on clinical outcomes, cardio-pulmonary arrests and intensive care utilisation in acute medical admissions. *Anaesthesia* **2003**, *58*, 797–802. Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12859475> (accessed on 21 September 2021). [CrossRef]
- Charlson, M.E.; Pompei, P.; Ales, K.L.; MacKenzie, C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J. Chronic. Dis.* **1987**, *40*, 373–383. Available online: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3558716 (accessed on 14 November 2020). [CrossRef]
- Famakin, B.; Weiss, P.; Hertzberg, V.; McClellan, W.; Presley, R.; Krompf, K.; Karp, H.; Frankel, M.R. Hypoalbuminemia predicts acute stroke mortality: Paul Coverdell Georgia Stroke Registry. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* **2010**, *19*, 17–22. Available online: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S105230570900038X> (accessed on 21 September 2021). [CrossRef] [PubMed]
- Carter, A.M.; Catto, A.J.; Mansfield, M.W.; Bamford, J.M.; Grant, P.J. Predictive variables for mortality after acute ischemic stroke. *Stroke* **2007**, *38*, 1873–1880. Available online: <http://stroke.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/STROKEAHA.106.474569> (accessed on 21 September 2021). [CrossRef]
- Plakht, Y.; Gilutz, H.; Shiyovich, A. Decreased admission serum albumin level is an independent predictor of long-term mortality in hospital survivors of acute myocardial infarction. Soroka Acute Myocardial Infarction II (SAMI-II) project. *Int. J. Cardiol.* **2016**, *219*, 20–24. Available online: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167527316309585> (accessed on 21 September 2021). [CrossRef] [PubMed]
- Pioli, G.; Barone, A.; Giusti, A.; Oliveri, M.; Pizzonia, M.; Razzano, M.; Palummeri, E. Predictors of mortality after hip fracture: Results from 1-year follow-up. *Aging Clin. Exp. Res.* **2006**, *18*, 381–387. Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17167302> (accessed on 21 September 2021). [CrossRef] [PubMed]
- Bologa, R.M.; Levine, D.M.; Parker, T.S.; Cheigh, J.S.; Serur, D.; Stenzel, K.H.; Rubin, A.L. Interleukin-6 Predicts Hypoalbuminemia, Hypocholesterolemia, and Mortality in Hemodialysis Patients. *Am. J. Kidney Dis.* **1998**, *32*, 107–114. [CrossRef] [PubMed]
- Iwata, M.; Kuzuya, M.; Kitagawa, Y.; Iguchi, A. Prognostic value of serum albumin combined with serum C-reactive protein levels in older hospitalized patients: Continuing importance of serum albumin. *Aging Clin. Exp. Res.* **2006**, *18*, 307–311. [CrossRef] [PubMed]
- Zhou, F.; Yu, T.; Du, R.; Fan, G.; Liu, Y.; Liu, Z. 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. Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171076> (accessed on 14 March 2021). [CrossRef]
- Ballmer, P.E. Causes and mechanisms of hypoalbuminaemia. *Clin. Nutr.* **2001**, *20*, 271–273. [CrossRef] [PubMed]
- Coulon, S.; Heindryckx, F.; Geerts, A.; Van Steenkiste, C.; Colle, I.; Van Vlierberghe, H. Angiogenesis in chronic liver disease and its complications. *Liver Int.* **2011**, *31*, 146–162. [CrossRef] [PubMed]
- Posso, M.; Comas, M.; Román, M.; Domingo, L.; Louro, J.; González, C. Comorbidities and Mortality in Patients With COVID-19 Aged 60 Years and Older in a University Hospital in Spain. *Arch Bronconeumol* **2020**, *56*, 756–758. Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32782092> (accessed on 21 September 2021). [CrossRef] [PubMed]

5.3 Artículo 3. Prevalence and Prognostic Value of Myocardial Injury in the Initial Presentation of SARS-CoV-2 Infection among Older Adults. Arnau-Barrés I, Pascual-Dapena A, López-Montesinos I, Gómez-Zorrilla S, Sorlí L, Herrero M, Nogués X, Montero M, Vázquez O, García-Giralt N, Miralles R, Güerri-Fernández R. *Journal of Clinical Medicine*. Agosto 2021. <https://doi.org/10.3390/jcm10163738>

Article

Prevalence and Prognostic Value of Myocardial Injury in the Initial Presentation of SARS-CoV-2 Infection among Older Adults

Isabel Arnau-Barrés ^{1,2}, Ana Pascual-Dapena ^{2,3}, Inmaculada López-Montesinos ⁴, Silvia Gómez-Zorrilla ⁴, Luisa Sorlí ⁴, Marta Herrero ¹, Xavier Nogués ⁵, Mila Montero ⁴, Olga Vázquez ¹, Natalia García-Giralt ⁵, Ramón Miralles ² and Robert Güerri-Fernández ^{2,3,4,*}

¹ Department of Geriatrics, Hospital del Mar, 08003 Barcelona, Spain; iarnau@psmar.cat (I.A.-B.); mherrero@psmar.cat (M.H.); ovazquez@psmar.cat (O.V.)

² Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Barcelona, Spain; anapascuald@gmail.com (A.P.-D.); ramon.miralles@uab.cat (R.M.)

³ Facultad de Ciencias de la Salud y de la Vida, Universitat Pompeu Fabra, 08003 Barcelona, Spain

⁴ Department of Infectious Diseases, Institute Hospital del Mar of Medical Research, Hospital del Mar, IMIM, 08003 Barcelona, Spain; ilopezmontesinos@psmar.cat (I.L.-M.); sgomezorrilla@psmar.cat (S.G.-Z.); lsorli@psmar.cat (L.S.); mmontero@psmar.cat (M.M.)

⁵ Department of Internal Medicine, Institute Hospital del Mar of Medical Research, Hospital del Mar, IMIM, 08003 Barcelona, Spain; xnogues@psmar.cat (X.N.); ngarcia@imim.es (N.G.-G.)

* Correspondence: rguerri@psmar.cat; Tel.: +34-9324-83251



Citation: Arnau-Barrés, I.; Pascual-Dapena, A.; López-Montesinos, I.; Gómez-Zorrilla, S.; Sorlí, L.; Herrero, M.; Nogués, X.; Montero, M.; Vázquez, O.; García-Giralt, N.; et al. Prevalence and Prognostic Value of Myocardial Injury in the Initial Presentation of SARS-CoV-2 Infection among Older Adults. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 3738. <https://doi.org/10.3390/jcm10163738>

Academic Editor: Bernward Lauer

Received: 25 June 2021

Accepted: 18 August 2021

Published: 23 August 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: Myocardial involvement during SARS-CoV-2 infection has been reported in many prior publications. We aim to study the prevalence and the clinical implications of acute myocardial injury (MIN) during SARS-CoV-2 infection, particularly in older patients. The method includes a longitudinal observational study with all consecutive adult patients admitted to a COVID-19 unit between March–April 2020. Those aged ≥ 65 were considered as older adult group. MIN was defined as at least 1 high-sensitive troponin (hs-TnT) concentration above the 99th percentile upper reference limit with different sex-cutoff. Results. Among the 634 patients admitted during the period of observation, 365 (58%) had evidence of MIN, and, of them, 224 (61%) were older adults. Among older adults, MIN was associated with longer time to recovery compared to those without MIN (13 days (IQR 6–21) versus 9 days (IQR 5–17); $p < 0.001$, respectively). In-hospital mortality was significantly higher in older adults with MIN at admission versus those without it (71 (31%) versus 11 (12%); $p < 0.001$). In a logistic regression model adjusting by age, sex, severity, and Charlson Comorbidity Index, the OR for in-hospital mortality was 2.1 (95% CI: 1.02–4.42; $p = 0.043$) among those older adults with MIN at admission. Older adults with acute myocardial injury had greater time to clinical recovery, as well as higher odds of in-hospital mortality.

Keywords: myocardial injury; older adults; prognosis; SARS-CoV-2

1. Introduction

Myocardial involvement has been reported as one of the clinical presentations of individuals with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection [1,2]. Cardiological symptoms associated with coronavirus disease-19 (COVID-19) caused by SARS-CoV-2 may include a wide range of presentations from a troponin elevation, reflecting an underlying non-ischemic myocardial injury to a myocardial infarction [3,4]. The diagnosis of myocardial injury (MIN) in hospitalized patients has significantly increased with the widespread use of high-sensitivity troponin (hs-TnT) assay. A precise definition of MIN is needed in order to distinguish it from a myocardial infarction. Whereas myocardial infarction is a form of MIN that requires clinical or electrical evidence of myocardial ischemia and necrosis, MIN is defined as at least 1 cardiac troponin concentration above

the 99th percentile upper reference limit [5]. In a large series in New York, by Lala et al., MIN was present in up to 36% of cases [6]. In another large study, MIN was present in 10% of the cases but was associated with significantly worse prognosis and affected more to older individuals [7]. However, data are lacking about the real clinical relevance, especially among older adults, in the current COVID-19 outbreak [8].

It is key to understand whether MIN during the acute COVID-19 episode is a bystander epi-phenomenon or has a relevant clinical role in the outcome of the infection.

A consistent risk for myocardial injury is age [3]. Aging has a well-known detrimental impact on cardiac structure and vasculature. In addition, SARS-CoV-2 infection might cause a worsening of clinical conditions through different mechanisms, such as direct myocardial injury and endothelial binding, T-cell death, and increased inflammation [3].

However, no consistent data looking into this specific issue has been reported in older adults with SARS-CoV-2 infection. During the first COVID-19 wave, the largest proportion of patients was over 65 years old [9], making this group of patients an interesting target population. Increasing evidence shows the association between SARS-CoV-2 and MIN, along with increased mortality [2]. Despite being a prevalent and troublesome disease in older adults, there are currently no large studies that deal with the manifestations of COVID-19 in this particular setting.

On the basis of our clinical observation in our cohort, along with the available evidence, we hypothesized that SARS-CoV-2 might have early effect on the heart of older adults, presenting mainly as MIN in hospitalized individuals. Accordingly, we aim to describe the prevalence and the clinical characteristics and prognosis of MIN as onset manifestation in a large cohort of older patients with confirmed SARS-CoV-2 infection.

2. Patients and Methods

This is a retrospective observational study conducted at Hospital del Mar in Barcelona, Spain. This hospital provides healthcare to an area up to 500,000 people. During the first wave of the pandemic, the hospital created a COVID-19 unit that was equipped with 450 beds for in-hospital admission and with 80-beds for critical care. There is an electronic medical record and a centralized registry of all individuals admitted to the COVID-19 unit. For this study, we included all patients admitted to the COVID-19 unit for ≥ 48 h between 9 March and 1 April 2020.

Admission criteria to the COVID-19 unit was having a confirmed SARS-CoV-2 infection. This was by having a positive real-time polymerase chain reaction (rt-PCR) for SARS-CoV-2 in nasopharyngeal samples, obtained by trained personnel at hospital admission, and clinical symptoms compatible with SARS-CoV-2 infection (respiratory symptoms, such as dyspnea, cough, sore throat, changes in taste/smell; or uni-/bilateral interstitial infiltrates in chest X-ray).

Individuals aged ≥ 65 years were considered in the study as the focus population. We considered as a reference population, for comparison purposes, the included younger adults (<65 years old).

2.1. Clinical Variables, Data Source, and Study Outcomes

Demographic and clinical data, as well as the information from the episode (laboratory workup, electrocardiogram, vital signs, treatment), were extracted from the electronic medical record using standardized data collection. Myocardial injury was defined considering sex-specific cutoff for hs-TnT value greater than the institutional upper limit of normal, i.e., 9 ng/L for female and 16 ng/L for male, without electrocardiographic changes that suggest acute ischemia, nor any other acute heart condition [5]. Clinical severity was assessed at admission with MEWS score [10,11]. Laboratory workups were systematized with an at-admission protocol that included a blood draw with full blood count, electrolytes, renal and liver function, cardiac biomarkers (high-sensitivity troponin T (hs-TnT), N-terminal-proB-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and lactate dehydrogenase (LDH)), inflammatory markers (C-reactive protein (C-RP), interleukin-6 (IL-6), serum ferritin, and

coagulation testing (D-dimer). Comorbidity was assessed using Charlson Comorbidity Index [12], a widely used index that is comprised of 19 comorbid conditions: myocardial infarct, congestive heart failure, peripheral vascular disease, cerebrovascular disease, dementia, chronic pulmonary disease, connective tissue disease, ulcer disease, mild liver disease, diabetes, hemiplegia, moderate or severe renal disease, diabetes with end organ damage, any tumor, leukemia, lymphoma, moderate or severe liver disease, metastatic solid tumor, and AIDS. Each disease is given a different weight based on the strength of its association with 1-year mortality. For classification purposes, we categorized in the following: no comorbidities, mild (1–2 comorbidities), and severe (≥ 3 comorbidities).

Key outcomes included time to clinical stability (defined as the time the time elapsed since the patient's admission to all of the following: oxygen saturation $> 94\%$ (FiO₂ 21%), normalized level of consciousness (baseline), HR < 100 rpm, systolic BP > 90 mm Hg, Temperature < 37.2 °C), admission to a critical care unit, or in-hospital mortality.

2.2. Ethics Considerations

The Institutional Ethics Committee of Hospital del Mar of Barcelona approved the study and, due to the nature of the retrospective data review, waived the need for informed consent from individual patients (CEIm 2020/9352).

2.3. Statistical Analysis

Continuous variables are expressed as medians and interquartile range (IQRs). Categorical variables are expressed as frequencies (percentages). Continuous variables were compared using the Student t-test or the Mann–Whitney U test, as appropriate, and categorical variables using χ^2 test or the Fisher exact test, as appropriate.

Spearman correlation was used to test the association between inflammatory markers, and pro-NT-BNP and hs-TnT.

A logistic regression model was fitted to determine odd ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CI) for covariates with in-hospital mortality as outcome. We considered age and gender, comorbidities (pre-existing coronary artery disease, hypertension, diabetes mellitus or cerebrovascular disease), severity of the episode (MEWS score) and days with symptoms before admission as predictive variables in the model. All statistical analyses were performed using STATA/MP V.14.0, and a two-sided p value of < 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

Among 634 patients admitted during the period of study, 365 had MIN (58%). When divided by age, 313 (49%) were older adults, and, of them, 224 (61%) presented with MIN. The population and subgroups study are shown in Figure 1. Baseline characteristics of older adults are shown in Table 1 and in Table S1 (Supplementary Materials).

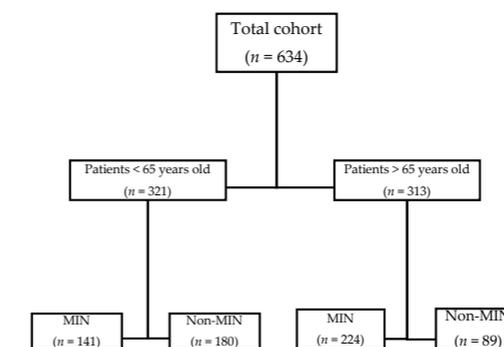


Figure 1. Flowchart of the patients included in the study.

Table 1. Baseline characteristics and comparison between individuals with and without myocardial injury.

Cohort Characteristics	Overall		Myocardial Injury		Without Myocardial Injury		p-Value
	n = 313		n = 224		n = 89		
Median age, years (IQR)	79	(73–87) *	83	(75–88)	74	(68–78)	<0.001
Male sex (%)	134	(44%)	105	(48%)	29	(33%)	0.022
Long Term Care Facility (%)	59	(19%)	47	(21%)	12	(13%)	0.231
Dependent for life activities (%)	42	(14%)	39	(18%)	3	(3%)	0.002
Comorbidities							
Current smoker (%)	11	(3.5%)	9	(4%)	2	(2.2%)	0.442
Hypertension (%)	230	(74%)	175	(78%)	55	(62%)	0.033
Diabetes Mellitus (%)	87	(28%)	75	(33%)	12	(13%)	<0.001
Chronic lung disease (%)	31	(10%)	25	(11%)	6	(7%)	0.238
Chronic heart disease (%)	78	(25%)	71	(32%)	7	(8%)	<0.001
Chronic renal disease (%)	88	(28%)	66	(29%)	22	(24%)	0.400
Chronic liver disease (%)	17	(%)	13	(6%)	4	(4.5%)	0.645
Dementia (%)	54	(17%)	45	(20%)	9	(3%)	0.035
ARB-2 (%)	57	(18%)	47	(21%)	10	(11%)	0.050
ACE inhibitors (%)	98	(31%)	70	(31%)	28	(31%)	0.971
Estatins (%)	116	(37%)	83	(37%)	33	(37%)	0.997
Charlson Comorbidity Index, median (IQR)							
No comorbidity, n (%)	81	(25%)	41	(21%)	40	(45%)	<0.001
Medium-low (1–2), n (%)	104	(33%)	76	(34%)	28	(31%)	0.416
High (≥3), n (%)	128	(42%)	107	(45%)	21	(24%)	<0.001
Onset symptoms							
Dyspnoea (%)	158	(50%)	119	(53%)	39	(44%)	0.137
Fever (%)	222	(71%)	146	(65%)	76	(85%)	<0.001
Cough (%)	203	(65%)	131	(58%)	72	(81%)	<0.001
Consciousness impairment (%)	58	(18%)	52	(23%)	6	(7%)	0.001
Confirmed Pulmonary Embolism (%)	15	(5%)	9	(4%)	6	(7%)	0.309
Acute Abnormalities in the EKG (%)	13	(4%)	12	(5%)	1	(1%)	0.090
Clinical markers at onset							
Median C-Reactive Protein mg/dL (IQR)	7.3	(3.3–15.4)	8.68	(3.8–18.6)	5.3	(2.3–11.2)	0.02
Procalcitonin mg/dL (IQR)	0.152	(0.09–0.36)	0.21	(0.10–0.54)	0.10	(0.07–0.17)	0.02
Median lymphocyte count /mL (IQR)	0.955	(0.65–1.4)	0.88	(0.62–1.29)	1.07	(0.82–1.63)	0.001
Median IL-6 pg/mL (IQR)	49	(19–103)	45	(12–131)	57	(25–85)	0.112
Median Lactate Dehydrogenase UI/l (IQR)	285	(232–386)	288	(232–411)	271	(236–344)	0.038
Median D-Dimer UI/l (IQR)	1000	(620–2200)	1215	(680–2540)	780	(450–1330)	<0.001
Median Pro-BNP UI/l (IQR)	487	(222–1391)	861	(344–3316)	235	(101–349)	0.001
Median Creatinin mg/dl(IQR)	0.99	(0.77–1.26)	1.08	(0.85–1.47)	0.79	(0.67–0.95)	<0.001
Median PaFi (IQR)	180	(95–289)	166	(91–281)	219	(101–310)	0.213
Median MEWS (IQR)	2	(1–3)	2	(2–3)	2	(1–2)	0.004
Median Cholesterol mg/mL (IQR)	134	(118–161)	142	(119–162)	131	(113–143)	0.072
Clinical Outcomes							
Median Time to clinical recovery days (IQR)	12	(6–20)	13	(6–21)	9	(5–17)	0.036
ICU admission (%)	46	(15%)	29	(14%)	17	(19%)	0.230
Death (%)	82	(26%)	71	(31%)	11	(12%)	<0.001

* IQR: interquartile Range; ARB-2: Angiotensin II receptor blockers; ACE: Angiotensin-converting enzyme; EKG: Electrocardiogram.

Differences among older adults and younger adults with MIN were found (Table S2). In brief, individuals in the older group with MIN were more likely to have cardiovascular risk factors (hypertension 78% versus 21%; $p < 0.001$), diabetes mellitus (33% versus 8%; $p < 0.001$), or chronic heart disease (30% versus 4.5%; $p < 0.001$).

Interestingly, there were also differences in the clinical presentation, since dyspnea was more frequently the main symptom among the older adults (53% versus 34%; $p < 0.001$), and they also presented higher inflammatory markers, such as C-RP (8.68 mg/dL versus 6.2 mg/dL; $p = 0.02$) and significantly higher NT-ProBNP (861UI/l versus 162UI/l; $p = 0.007$). Along with these differences, we found that older adults with MIN were more prone to die during hospitalization (31% versus 3%; $p < 0.001$) (Table S2).

When focusing only in the older adults group with MIN, they were more likely to be older (mean age of 83 years (75–88) versus 74 (68–78); $p < 0.001$) and male (48% versus 33%; $p = 0.02$), with higher prevalence of cardiovascular disease (diabetes mellitus, hypertension, heart disease) and with no differences in duration of symptoms at admission (Table 1). Remarkably, MIN was associated with higher mortality rates (71 (31%) versus 11 (12%); $p < 0.001$).

There was a significant correlation between hs-TnT at admission and IL-6 levels (Spearman's Rho 0.201; $p = 0.028$) or C-RP (Spearman's Rho: 0.251; $p = 0.001$). In addition, a positive significant correlation between hs-TnT and NT-ProBNP was found (Spearman's Rho = 0.593; $p < 0.001$), showing a potential association between myocardial injury and myocardial dysfunction.

When comparing both groups, those with MIN had significantly higher inflammatory markers at admission compared to those without MIN, such as C-RP (median 8.68 mg/dL (IQR 3.8–18.6) versus 5.3 mg/dL (IQR 2.3–11.2); $p = 0.02$), lower lymphocyte count (median count 0.88/mL (0.62–1.29) versus 1.07/mL (0.82–1.63); $p = 0.001$), and higher levels of D-dimer (median 1215UI/l (680–2540) versus 780 UI/l (450–1330); $p < 0.001$) (Table 1).

MIN showed longer time to clinical recovery compared to those without it (median 13 days (IQR 6–21) versus 9 days (IQR 5–17); $p < 0.001$). In-hospital mortality was also significantly higher in the MIN group (71 (31%) versus 11 (12%); $p < 0.001$).

In a logistic regression model adjusting by age, sex, severity, and Charlson Comorbidity Index, the OR for in-hospital mortality was 2.1 (95% CI 1.02–4.42; $p = 0.043$) among those older adults with myocardial injury at admission (Table 2).

Table 2. Logistic multivariable regression. Predictors of in-hospital mortality.

	Odds-Ratio	95% CI	p-Value
Myocardial Injury	2.1	1.02–4.42	0.043
Age	1.08	1.05–1.11	<0.001
Sex	1.11	0.98–1.32	0.093
Charlson Index	1.11	1.03–1.19	0.004
MEWS	1.125	1.01–1.31	0.019

MEWS = severity score at admission (Modified Early Warning Score).

4. Discussion

We report a significant association between MIN in older adults and worse prognosis consisting in prolonged time to recovery and higher mortality rates, as reported in similar smaller series [6,7,13,14].

This study adds above and beyond recent similar studies, underscoring the importance of myocardial injury as an independent prognostic factor. Individuals with MIN were more frequently male, have more diabetes, and have more chronic heart disease, but, after controlling for these possible confounders, MIN was still associated with worse clinical prognosis. These are well-established risk factors for adverse events in outbreaks of respiratory virus infections [15,16]. However, similarly, Case et al. reported that MIN was associated with worse prognosis and higher requirement of mechanical ventilation [7]. In another similar series, Nuzzi et al. also reported the relevance of a systematic evaluation

of myocardial injury, not only at admission but also within the first 48 h of in-hospital stay, due to its implication on prognosis [13].

The prevalence of MIN varies, depending on the type of patients studied. We found that MIN was present in 50% of our overall cohort, and up to 70% when looking into older adults. However, in other studies, MIN has been reported as a less frequent condition, presented in wide range from 10% to more than 50% of patients with COVID-19 [7,16–20]. The higher rates observed in this study might be due to only consider individuals requiring hospitalization that, during the first wave, were older and more comorbid [12]. Other prior studies included mixed series with inpatients and outpatients with different SARS-CoV-2 severity [18]. When considering series with hospitalized individuals, only the MIN prevalence was more similar to ours, ranging from 60 to 75% [6,14,21].

This study is focused on older adults, as a population that globally suffered more casualties during the first wave of the pandemic, and adds specific evidence to prior reports [6,7,13]. Older adults showed significantly higher mortality rates than those younger counterparts, showing that the differences are, probably, not only because of MIN but, rather, due to other comorbidities besides age.

SARS-CoV-2 shows high tropism by myocardial cells due to the ability of the virus to infect the myocardium through its binding to angiotensin II converting enzyme II (ACE2) highly expressed by myocardial cells [22]. During acute infection, it is likely that an impairment on heart function will take place. In fact, myocardial injury has been associated in other series with myocardial dysfunction [3]. In our series, we found that individuals presenting with myocardial injury at admission more frequently had heart failure, both by clinical and biochemical signs measured by NT-proBNP. Unfortunately, we were not able to measure ejection fraction during the episode, due to unbelievable pressure on healthcare in the acute moment of the pandemic. Likewise, with our data, we are inclined to assess that there is an impairment of function, as well.

There is a wide range of hypotheses trying to discern the causes of troponin rise during SARS-CoV-2 infection, as well as the role it plays in the evolution of the disease [8]. An interesting hypothesis is that cardiac injury may reflect an ongoing pathological insult due to inflammation or secondary to hypoxemia [23]. But, in our series, we found no differences between older adults with or without MIN in terms of the ratio of arterial oxygen partial pressure to fractional inspired oxygen (PaFi) at admission, moving us away from the theory that MIN is directly related to hypoxemia.

Conversely, according to our results, we entertain the hypothesis that inflammatory pathways put in place by the immune response against the virus collaterally affect the myocardium. We found a positive correlation between inflammation measured by inflammatory markers and troponin levels. In addition, we consistently found that individuals with MIN showed significantly higher inflammatory markers than those individuals without it. Older adults might be more susceptible to increased inflammation in the context of a viral infection as a result of a process called immunosenescence. This consists of the aging of the immune system [24] that leads to abnormal immune responses [3], due to a specific shaping of the immune system inducing more inflammation [19], driving an age-related increased response against pathogens [19]. Therefore, the convergence of a tissue highly infected by the virus [8] and abnormal inflammatory response [19] against it might, at least, partially, explain the higher incidence and worse outcomes of MIN among older adults.

Our study has some limitations since it was conducted in a single center during the first wave of the COVID-19 outbreak. It has a mid-size sample, and we were not able to conduct cardiac ultrasound or MRI; as a consequence, we were only able to define myocardial injury by troponin elevation, without detailing myocardial tissue characteristics and hemodynamic function. Moreover, during this first wave, many older adults with SARS-CoV-2 infection remained in long term care facilities. In that case, we can say that our hospital was the reference center for many long-term care facilities of the area and received frequent referrals from them, even in the moments with the highest incidence.

This study was conducted during the first wave of the pandemic, where individuals had no prior contact with the virus, and the immune response was naïve. The impact of vaccination in this condition, especially its incidence or its prognosis value, remains to be elucidated in the new scenario and might constitute future research.

However, we find that a key strength of our study is that it is a representative sample of an older adult population, belonging to a large city with high incidence of SARS-CoV-2 infection, which makes the results directly relevant to the clinical practice.

5. Conclusions

We can conclude that MIN was frequent in older adults with SARS-CoV-2 infection, especially in patients with pre-existing comorbidities and with higher inflammatory levels. We can also conclude that MIN impacted the clinical outcomes of individuals that experienced it, being associated with greater time to clinical recovery, more severe presentation of the disease, and higher odds of in-hospital mortality. The consistent association that we found between inflammation and MIN makes the hypothesis of an inflammatory insult as responsible for heart damage plausible. This is more relevant in a group with higher inflammatory levels due to immune dysregulation linked to aging and may deserve further attention. Ultimately, due to its widespread presence, and its likely role in prognosis, it is advisable that we direct attention to this matter.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm10163738/s1>, Table S1: Main clinical characteristics of the cohort. Differences between older adults with and without Myocardial Injury. Table S2: Comparison between younger and older adults with Myocardial Injury.

Author Contributions: R.G.-F., I.A.-B., designed, conducted the study, prepared the manuscript, R.G.-F., A.P.-D., I.L.-M. and S.G.-Z. did the analysis and supervised the results, N.G.-G., L.S., X.N., M.H., O.V., R.M., A.P.-D., M.M. contributed to the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work has received support and funding from Centro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES) (Grant number CB16/10/00245), FEDER funds and the FIS Project from Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación (Grant number (PI19/00019)).

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Review Board (The Institutional Ethics Committee of Hospital del Mar of Barcelona (CEIm-2020/9352)). Due to the nature of the retrospective data review, the IRB waived the need for informed consent from individual patients.

Informed Consent Statement: Due to the nature of the retrospective data review, the IRB waived the need for informed consent from individual patients. All data was treated anonymized.

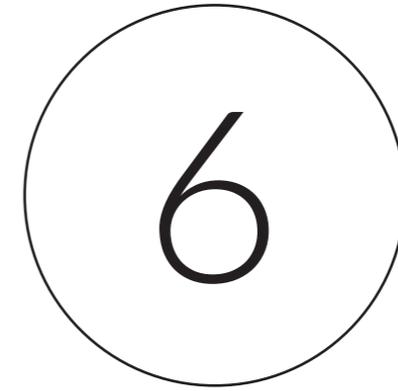
Data Availability Statement: We have not planned to upload our data for sharing. This data come from a general database that is being collected in real time information about all the admissions with SARS-CoV-2 infection in the hospital. However, datasets are available from the corresponding author on reasonable request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Lippi, G.; Lavie, C.J.; Sanchis-Gomar, F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **2020**, *63*, 390–391. [CrossRef] [PubMed]
2. Zou, F.; Qian, Z.; Wang, Y.; Zhao, Y.; Bai, J. Cardiac Injury and COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *CJC Open* **2020**, *2*, 386–394. [CrossRef] [PubMed]
3. Napoli, C.; Tritto, I.; Benincasa, G.; Mansueto, G.; Ambrosio, G. Cardiovascular involvement during COVID-19 and clinical implications in elderly patients. A review. *Ann. Med. Surg.* **2020**, *57*, 236–243. [CrossRef]
4. Cao, J.; Tu, W.-J.; Cheng, W.; Yu, L.; Liu, Y.-K.; Hu, X.; Liu, Q. Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* **2020**, *71*, 748–755. [CrossRef] [PubMed]

5. Thygesen, K.; Alpert, J.S.; Jaffe, A.S.; Chaitman, B.R.; Bax, J.J.; Morrow, D.A.; White, H.D.; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur. Heart J.* **2019**, *40*, 237–269. [[CrossRef](#)]
6. Lala, A.; Johnson, K.; Januzzi, J.L.; Russak, A.J.; Paranjpe, I.; Richter, F.; Zhao, S.; Somani, S.; Van Vleck, T.; Vaid, A.; et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized with COVID-19 Infection. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2020**, *76*, 533–546. [[CrossRef](#)]
7. Case, B.C.; Yerasi, C.; Forrestal, B.J.; Shea, C.; Rappaport, H.; Medranda, G.A.; Zhang, C.; Abramowitz, J.; Satler, L.F.; Ben-Dor, I.; et al. Clinical impact and predictors of troponin elevation in patients with COVID-19. *Cardiovasc. Revasc. Med.* **2021**. [[CrossRef](#)]
8. 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](#)]
9. Cheng, R.; Leedy, D. COVID-19 and acute myocardial injury: The heart of the matter or an innocent bystander? *Heart* **2020**, *106*, 1122–1124. [[CrossRef](#)]
10. Berenguer, J.; Ryan, P.; Rodríguez-Baño, J.; Jarrín, I.; Carratala, J.; Pachón, J.; Yllescas, M.; Arriba, J.R.; Muñoz, E.A.; 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](#)]
11. Subbe, C.P.; Davies, R.G.; Williams, E.; Rutherford, P.; Gemmell, L. Effect of introducing the Modified Early Warning score on clinical outcomes, cardio-pulmonary arrests and intensive care utilisation in acute medical admissions. *Anaesthesia* **2003**, *58*, 797–802. [[CrossRef](#)]
12. Subbe, C.P.; Williams, E.; Fligelstone, L.; Gemmell, L. Does earlier detection of critically ill patients on surgical wards lead to better outcomes? *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* **2005**, *87*, 226–232. [[CrossRef](#)]
13. Nuzzi, V.; Merlo, M.; Specchia, C.; Lombardi, C.M.; Carubelli, V.; Iorio, A.; Inciardi, R.M.; Bellasi, A.; Canale, C.; Camporotondo, R.; et al. The prognostic value of serial troponin measurements in patients admitted for COVID-19. *ESC Heart Fail.* **2021**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Yang, H.J.; Zhang, Y.M.; Yang, M.; Huang, X. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2. *Eur. Respir. J.* **2020**, *56*, 2000524.
15. Shi, S.; Qin, M.; Cai, Y.; Liu, T.; Shen, B.; Yang, F.; Cao, S.; Liu, X.; Xiang, Y.; Zhao, Q.; et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur. Heart J.* **2020**, *41*, 2070–2079. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Zou, L.; Ruan, F.; Huang, M.; Liang, L.; Huang, H.; Hong, Z.; Yu, J.; Kang, M.; Song, Y.; Xia, J.; et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382*, 1177–1179. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Lin, L.; Lu, L.; Cao, W.; Li, T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—A review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg. Microbes Infect.* **2020**, *9*, 727–732. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Tang, O.; Matsushita, K.; Coresh, J.; Hoogveen, R.C.; Windham, B.G.; Ballantyne, C.M.; Selvin, E. High-Sensitivity Cardiac Troponin I for Risk Stratification in Older Adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2021**, *69*, 986–994. [[CrossRef](#)]
19. Kang, Y.; Chen, T.; Mui, D.; Ferrari, V.; Jagasia, D.; Scherrer-Crosbie, M.; Chen, Y.; Han, Y. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19. *Heart* **2020**, *106*, 1132–1141. [[CrossRef](#)]
20. Bavishi, C.; Bonow, R.O.; Trivedi, V.; Abbott, J.D.; Messerli, F.H.; Bhatt, D.L. Special Article—Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **2020**, *63*, 682–689. [[CrossRef](#)]
21. Zhou, B.; She, J.; Wang, Y.; Ma, X. The clinical characteristics of myocardial injury in severe and very severe patients with 2019 novel coronavirus disease. *J. Infect.* **2020**, *81*, 147–178. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Shi, S.; Qin, M.; Shen, B.; Cai, Y.; Liu, T.; Yang, F.; Gong, W.; Liu, X.; Liang, J.; Zhao, Q.; et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* **2020**, *5*, 802. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Imazio, M.; Klingel, K.; Kindermann, I.; Brucato, A.; De Rosa, F.G.; Adler, Y.; De Ferrari, G.M. COVID-19 pandemic and troponin: Indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? *Heart* **2020**, *106*, 1127–1131. [[CrossRef](#)]
24. Zheng, Y.-Y.; Ma, Y.-T.; Zhang, J.-Y.; Xie, X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat. Rev. Cardiol.* **2020**, *17*, 259–260. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

6. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

6.1. Artículo 1. *Serum albumin is a strong predictor of sepsis outcome in elderly patients*

En el primer artículo de la presente tesis el objetivo principal era estudiar factores pronósticos de la sepsis en el adulto mayor, como objetivos secundarios se pretendía describir las causas de sepsis, las características generales de estos pacientes y el pronóstico general en este grupo de edad.

Para ello se realizó un estudio retrospectivo de pacientes >65 años con sepsis (codificado según el ICD-9) atendidos en un servicio de urgencias de un hospital universitario entre Enero de 2016 y Junio de 2017. Se recogieron datos sobre las características demográficas, comorbilidad, microbiología y la severidad de la infección medidas mediante la escala APACHE2, el SIRS y el quick-SOFA; así como datos clínicos y analíticos al ingreso y la necesidad o no de ingreso en Unidad de cuidados intensivos (UCI). Los niveles de albúmina se clasificaron como: niveles normales 3.5-4.5 mg/dl, hipoalbuminemia moderada 2.7-3.5 mg/dl e hipoalbuminemia grave <2.6 mg/dl. Como principal resultado se estudio el rol de los marcadores nutricionales e inflamatorios como predictores de mortalidad, y como secundario la tasa de mortalidad a los 30 días.

Se obtuvieron un total de 235 episodios de pacientes admitidos durante el periodo de estudio de 15 meses. Se trataba de pacientes con una edad media de 75 años, predominantemente varones 58% vs 42%; del total un 21% presentaban demencia en algún grado, en cuanto a la comorbilidad, un índice de Charlson de 3 puntos de media con diferencias significativas en cuanto a los pacientes que fallecieron y los que no, siendo más comórbidos los de este segundo grupo. En cuanto a la comorbilidad predominaba la diabetes en 104 pacientes (44%) y el EPOC en 70 (29%). En la mayoría de los pacientes la presentación fue atípica (77%), aunque si que se detectó fiebre (>38°C) en más de la mitad de la muestra (122 (52%)). En cuanto a los valores analíticos la PCR media fue de 12 mg/dl y más elevada en aquellos pacientes que fallecieron; por otra parte en cuanto a la albumina con una media de 3 g/dl, se observaron niveles más bajos en aquellos pacientes que fallecieron (2,6 g/dl (2,45-2,85) vs 3,1 g/dl (2,7-3,4), respectivamente) siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$).

En cuanto al lugar de adquisición de la infección 169 (71,9%) fueron infecciones comunitarias, 36 (15,3%) intrahospitalarias y 30 (12,8%) infecciones relacionadas con la atención sanitaria. Los lugares más frecuentes de infección fueron, foco urinario 126 pacientes (53,6%), respiratorio 62 (26,4%) e intraabdominal 27 pacientes (11,5%). En cuanto a los test microbiológicos realizados, se observó bacteriemia en 99 pacientes (44%). Los microorganismos aislados fueron *Escherichia coli* en 100 episodios (42,6%) de los cuales 23 (23%) eran productores de betalactamasas de amplio espectro (BLEE); seguido de *Klebsiella pneumoniae* en 16 episodios (6,8%) 4 de los cuales (1,7%) también fueron BLEE. Asimismo se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad en aquellos pacientes que no recibieron el tratamiento adecuado al ingreso 14% vs 34% con una $p=0.013$, supervivientes vs fallecidos, respectivamente. La mortalidad por todas las causas fue de 11 pacientes (4,7%) a día 14 de ingreso y 27 (11,5%) en el día 30.

De las variables que se asociaron con la mortalidad a 30 días, tras una selección de variables por eliminación regresiva, la regresión logística mostró que aquellas variables asociadas independientemente a mortalidad fueron el nivel de albúmina $<2,6$ g/dl, Índice de comorbilidad de Charlson, PCR al ingreso y la no adecuación de tratamiento antibiótico empírico.

Con este estudio se pudo concluir que la población de edad avanzada es un grupo heterogéneo, con una presentación clínica de la infección a menudo atípica que puede llevar a un retraso en el diagnóstico con las consecuencias derivadas de ello; por lo que buscar factores pronósticos como, en nuestro caso la albúmina, pueden ayudar a establecer tratamientos e intervenciones dirigidas. Asimismo, la adecuación de la terapia antibiótica empírica al ingreso, debería ser una prioridad debido a que también es un factor independiente de mortalidad.

6.2 Artículo 2. *Severe hypoalbuminemia at Admission Is Strongly Associated with Worse Prognosis in Older Adults with SARS-CoV-2 Infection*

En el segundo artículo de la presente tesis, el objetivo fue valorar la utilidad como factor pronóstico de mortalidad de la albumina en los adultos mayores con infección por SARS-CoV-2 e identificar los predictores de hipoalbuminemia y su asociación con la inflamación.

Para ello, se llevó a cabo un estudio retrospectivo observacional realizado en el Hospital del Mar en Barcelona, España. Durante la primera ola de la pandemia el hospital creó una unidad COVID-19 compuesta por 450 camas de hospitalización y 80 de críticos. Se incluyeron todos los pacientes ingresados en la unidad COVID-19 ≥ 48 horas entre el marzo y mayo de 2020. Los criterios de admisión en dicha unidad eran tener una real-time polymerase chain reaction (rt-PCR) positiva para SARS-CoV-2 en muestra nasofaríngea y síntomas clínicos compatibles con infección por SARS-CoV-2 (síntomas respiratorios como disnea, tos, dolor de garganta, cambios en el gusto y el olfato; o infiltrados intersticiales uni-/bilaterales en radiografía de tórax). Existía un registro electrónico de la historia clínica de todos los pacientes ingresados en dicha unidad. Los adultos mayores se definieron como aquellos ≥ 65 años. Se obtuvieron datos de la historia clínica electrónica en cuanto a variables demográficas, datos clínicos, datos de laboratorio, evolución y tratamiento. Al ingreso se realizaba una analítica sistematizada que incluía: función renal e ionograma, hemograma, función hepática, marcadores de inflamación (Proteína C reactiva (C-RP), interleuquina-6 (IL-6), ferritina sérica y coagulación Dímero-D) y niveles séricos de albumina. La severidad del episodio fue evaluada al inicio mediante el MEWS (Modified Early Warning Score). La comorbilidad se recogió mediante el Índice de Comorbilidad de Charlson y se catalogó en: no comorbilidad (0 comorbilidades), moderada comorbilidad (1-2 comorbilidades), comorbilidad grave (≥ 3 comorbilidades). La hipoalbuminemia grave se definió como un valor ≤ 3 g/dl tras obtener un punto de corte de mortalidad mediante la curva ROC (receiver operating characteristic).

Los objetivos principales del estudio fueron: conseguir el tiempo hasta la estabilidad clínica, definido como el tiempo desde el ingreso del paciente hasta: saturación de oxígeno $>94\%$ (fiO₂ 21%), nivel de conciencia normalizado, ritmo cardíaco <100 lati-

dos por minuto (lpm), Presión arterial sistólica >90 mmHg, temperatura < 37,2°C); o bien cuando este objetivo no se consiguió, el ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI) o bien la mortalidad intrahospitalaria.

Entre los 840 pacientes ingresados durante el periodo de observación, 405 (48%) fueron adultos mayores, de los cuales 92 (23%) murieron durante la hospitalización.

Se dividieron los pacientes en dos grupos, supervivientes y fallecidos.

Los pacientes que fallecieron eran más mayores (83 (8,4) vs 78 (78) $p < 0,001$), asimismo dichos pacientes tenían más patología cardiovascular, mayor prevalencia de hipertensión arterial (73 (78%) vs 202 (64%) $p = 0,013$) y de insuficiencia cardíaca crónica 29 (31%) vs 57 (18%) $p = 0,008$). En cuanto a los parámetros de inflamación, se observaron más elevados en el grupo de los que fallecieron, PCR (14,1 mg/dl (10,9) vs 9,1 mg/dl (16,1) $p = 0,017$), IL-6 (183,3 pg/ml (220,1) vs 76,9 pg/ml (130,2) $p = 0,001$). Además los supervivientes presentaron niveles de albumina más elevados que aquellos que fallecieron (3,45 g/dl (0,45) vs 3,10 g/dl (0,51), $p < 0,01$ respectivamente).

Dado que se había considerado la albumina como un posible factor pronóstico de mortalidad intrahospitalaria y dadas las diferencias encontradas entre ambos grupos, se realizó un análisis mediante una curva ROC para determinar el valor de la albumina para predecir la mortalidad durante el ingreso. El área bajo la curva (AUC) para mortalidad fue 0,72 (95% CI 0,63-0,81) para una albúmina sérica ≤ 3 g/dl; de acuerdo con este punto de corte de mortalidad se definió la hipoalbuminemia grave como aquella ≤ 3 g/dl.

De hecho, y acorde con lo expuesto previamente se observó que en el grupo de los fallecidos había una proporción mayor de pacientes con niveles de albumina sérica ≤ 3 g/dl en comparación con los supervivientes (11 (13%) vs 14 (6%); $p = 0,035$), respectivamente.

Aquellos con hipoalbuminemia grave presentaron mayor gravedad de la infección al ingreso medida mediante la escala MEWS (2 (2-3) vs 1 (1-2); $p < 0,001$ respectivamente). Aquellos adultos mayores con hipoalbuminemia grave presentaron mayor

mortalidad que aquellos con niveles más elevados de albúmina (84 (21%) vs 11 (44%); $p < 0,001$, respectivamente). Globalmente aquellos pacientes con hipoalbuminemia grave eran más comórbidos según el índice de Charlson (2 (1-5) vs 1 (0-3) $p < 0,001$, respectivamente), aunque no se observaron diferencias significativas en cuanto a las comorbilidades más asociadas a mortalidad en la infección por SARS-CoV-2 como hipertensión, diabetes o insuficiencia renal.

Los niveles de albumina al ingreso se correlacionaron negativamente con los parámetros inflamatorios como la PCR (Coeficiente de Pearson -0.4634 ; $p < 0.001$) o IL-6 al ingreso (Coeficiente de Pearson -0.244 ; $p = 0.006$) pero también con otros resultados como el tiempo hasta la estabilidad clínica (Coeficiente de Pearson -0.259 ; $p < 0.001$). En cambio no se observó correlación de los niveles de albúmina con la edad (Coeficiente de Pearson -0.071 ; $p = 0.372$). Se observó también una reducción de la supervivencia en individuos con hipoalbuminemia grave en comparación con aquellos individuos que no la presentaban (HR: 2,27 (95% IC: 1,43-3,61) que fue confirmado tras el análisis de riesgos competitivos (SHR: 1,71 (95% IC: 1,22-1,44).

En un modelo de regresión logística multivariado, la presencia de hipoalbuminemia grave, tras ajustar por edad, género, parámetros inflamatorios (PCR), comorbilidades y gravedad del episodio, medido mediante el MEWS, se observó un aumento del riesgo de mortalidad intrahospitalaria (OR 2,18 95% IC 1,03-4,62; $p = 0,039$).

Como conclusiones, la hipoalbuminemia grave definida como albumina sérica ≤ 3 g/dl es un factor de riesgo independiente de mortalidad entre los adultos mayores hospitalizados con infección por SARS-CoV-2. Asimismo los niveles de albumina repercutieron en el tiempo de recuperación clínica. Al observarse una correlación negativa entre los parámetros de inflamación y la albúmina, apoya la hipótesis de que el proceso inflamatorio secundario a la infección podría ser el responsable de la disminución de los niveles de albumina lo que traduciría una infección más grave, por su relación con la mortalidad.

6.3. Artículo 3. *Prevalence and Prognostic Value of Myocardial Injury in the Initial Presentation of SARS-CoV-2 Infection among Older Adults*

En el tercer y último artículo de la presente tesis y siguiendo el tema de los factores pronósticos en la infección grave en el adulto, se estudió la prevalencia, las características clínicas y el pronóstico de la lesión miocárdica (myocardial injury- MIN) en el pronóstico y como manifestación inicial en pacientes con infección por SARS-CoV-2.

Para ello se realizó un estudio retrospectivo observacional en el Hospital del Mar en Barcelona, España. Se recogieron los datos obtenidos del registro realizado durante la primera ola de la pandemia, ya comentado en el artículo anterior. Los pacientes ≥ 65 años se consideraron la población de estudio, y como población de referencia se consideraron los pacientes más jóvenes ingresados en dicha unidad (< 65 años).

Se obtuvieron datos de la historia clínica electrónica en cuanto a variables demográficas y datos clínicos, asimismo se obtuvieron de la misma datos de laboratorio, electrocardiograma, signos vitales y tratamiento administrado. La lesión miocárdica (MIN) se definió considerando el corte para la hs-TNT 9 ng/L para mujeres y 16 ng/L para los hombres, sin presencia de cambios electrocardiográficos sugestivos de isquemia aguda u otras alteraciones cardíacas agudas. En cuanto a la analítica, al ingreso se realizaba una analítica sistematizada que incluía: función renal e ionograma, hemograma, función hepática, biomarcadores cardíacos (Troponina T de alta sensibilidad (hs-TNT), la porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) y la lactato deshidrogenasa (LDH)), marcadores de inflamación (Proteína C reactiva (C-RP), interleuquina-6 (IL-6), ferritina sérica y coagulación Dímero-D). La comorbilidad se recogió mediante el Índice de Comorbilidad de Charlson y se catalogó en: no comorbilidad (0 comorbilidades), moderada comorbilidad (1-2 comorbilidades), comorbilidad grave (≥ 3 comorbilidades).

Los objetivos principales del estudio fueron: conseguir el tiempo hasta la estabilidad clínica, definido como el tiempo desde el ingreso del paciente hasta: saturación de oxígeno $> 94\%$ ($f_{iO_2} 21\%$), nivel de conciencia normalizado, ritmo cardíaco < 100 latidos por minuto (lpm), Presión arterial sistólica > 90 mmHg, temperatura $< 37,2^\circ\text{C}$; o

bien cuando este objetivo no se consiguió, el ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI) o bien la mortalidad intrahospitalaria.

Se recogieron datos de un total de 634 pacientes durante el periodo de estudio, 365 afectos de MIN. Al categorizar por edad 313 (49%) eran adultos mayores y de ellos 224 (61%) presentaron MIN.

En el grupo de adultos mayores con MIN con respecto a los que no presentaron MIN, predominaban los hombres (48% vs 33% con $p = 0,02$), más mayores (edad media 83 vs 74; $p < 0,001$), y con mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular (diabetes mellitus, hipertensión y enfermedad cardíaca crónica), así como demencia (20% vs 3%; $p = 0,035$). En cuanto a los síntomas, aquellos con MIN presentaron menor prevalencia de fiebre (65% vs 85%; $p < 0,001$), Tos (58% vs 81% $p < 0,001$) y en más ocasiones presentaron alteración del nivel de conciencia (23% vs 7%; $p = 0,001$).

También se observó en el grupo de los pacientes que presentaron MIN mayor elevación de parámetros inflamatorios al ingreso como C-RP (media 8,68 mg/dl (IQR 3,8-18,6) vs 5,3 mg/dl (IQR 2,3-11,2); $p = 0,02$), menor recuento de linfocitos (media 0,88/ml (0,62-1,29) vs 1,07/ml (0,82-1,63); $p = 0,001$) y mayor elevación de dímero-D (media 1215 UI/l (680-2540) vs 780 UI/l (450-1330); $p < 0,001$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los valores de IL-6.

Aquellos con MIN presentaron tiempos mayores hasta la estabilización clínica (mediana 13 días (IQR 6-21) vs 9 días (IQR 5-17); $p < 0,001$) y mayor mortalidad intrahospitalaria (71 (31%) vs 11 (12%); $p < 0,001$).

Se observó a su vez una correlación significativa entre hs-TNT al ingreso y los niveles del IL-6 (Sperman's Rho 0,201; $p = 0,028$) o con la C-RP (Sperman's Rho 0,251; $p = 0,001$). Por otra parte la correlación entre hs-TNT y NT-proBNP fue mayor (Sperman's Rho 0,593; $p < 0,001$), lo que podría indicar una asociación entre la lesión miocárdica (MIN) y la disfunción miocárdica.

En un modelo de regresión logística ajustado por edad, sexo, severidad del cuadro y comorbilidad (medida mediante el índice de comorbilidad de Charlson), la odds ratio (OR) para mortalidad fue 2.1 (95% CI 1,02-4,42; $p = 0,043$) en aquellos adultos mayores que presentaban lesión miocárdica al ingreso.

Lesión patológica secundaria a la inflamación o bien a la hipoxemia. En cuanto a esta segunda, en nuestra serie no se observaron diferencias significativas en ambos mayores durante la primera ola de la pandemia no fueron trasladados al hospital.

Como conclusiones, la lesión miocárdica es frecuente en los adultos mayores infectados por el SARS-CoV-2, especialmente en aquellos con comorbilidad y mayor elevación de parámetros inflamatorios. Además es un factor pronóstico de mayor tiempo necesario hasta obtener la estabilidad clínica, de severidad de la infección y de mortalidad intrahospitalaria. Asimismo la fuerte asociación encontrada entre la lesión miocárdica y la inflamación como mecanismo del daño cardíaco, es de especial relevancia en dicha población con un sistema inmunitario senescente con predisposición a la inflamación, lo que lo hace un punto clave de futuros estudios.



RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN

7. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN

Debido a que la población anciana está infrarrepresentada en los ensayos clínicos o estudios observacionales los datos existentes sobre los factores pronósticos reales de diferentes condiciones en estas personas es escaso. El objetivo al plantear este proyecto fue, tratar de aumentar el conocimiento en esta área de forma que se obtuviera, con datos bien estructurados, una aproximación de lo que sucede en la práctica clínica real en estas personas. Esto ha permitido delimitar algunos factores que influyen definitivamente en el pronóstico de las infecciones graves en los adultos mayores.

La albúmina era, previamente, un factor predictor bien conocido que se sabía que influía en el pronóstico de diferentes condiciones desde el ictus, hasta la fractura de fémur o la insuficiencia cardíaca. Aprovechando este conocimiento previo en una primera fase se trató de validar su impacto pronóstico en la infección grave en el anciano.

Así, el primer artículo que compone esta tesis, se centró en adultos mayores con sepsis de diferentes orígenes, y se estudió el impacto de la albúmina en su pronóstico. Basándose, como se ha comentado previamente, en la asociación en otras patologías, como el ictus, la insuficiencia cardíaca, la fractura de fémur, etc. (34-36,41,66,67).

Además, la albúmina, es un parámetro habitualmente utilizado en clínica para valorar el estado nutricional de las personas hospitalizadas que tanto influye en la recuperación funcional, el tiempo de hospitalización, las complicaciones intrahospitalarias o la mortalidad (2,18,68,69). Sin embargo, la valoración de albúmina de forma aislada no permite realizar un diagnóstico de desnutrición ya que existen múltiples factores que influyen en la disminución de los niveles plasmáticos de la misma en situaciones de aumento del catabolismo como pueden ser las infecciones (33,34), o bien el estado inflamatorio crónico que se produce en personas de edad avanzada con las alteraciones del sistema inmunitario asociadas a la edad (15).

En el primer trabajo se encontró una asociación fuerte entre la hipoalbuminemia y el riesgo de morir como consecuencia de una infección aguda. Dentro de las posibles explicaciones, además de una peor situación funcional previa existen otras hipótesis como que la hipoalbuminemia se asocia a un estado hipercatabólico mayor asociado

a la infección (infección más grave), que produce más daño tisular y una menor capacidad de realizar transporte de antibióticos, reduciendo su eficacia por unos menores niveles plasmáticos (57). Así se postuló la posibilidad de que el impacto de la hipoalbuminemia en el pronóstico de la sepsis pudiera estar relacionado con la alteración de la farmacocinética de los antimicrobianos, alterando los niveles de éstos dada la elevada unión de algunos grupos de los mismos a la albúmina (70,71).

En línea con esto y, tras el advenimiento de la pandemia de SARS-cov-2 se planteó el escenario de la infección por coronavirus en ancianos como un escenario ideal para validar estos resultado y el papel como factor pronóstico de los niveles de albúmina en las infecciones graves en el anciano. Así se halló un incremento significativo de mortalidad en personas con hipoalbuminemia severa al ingreso por la infección aguda por SARS-CoV-2; poniendo de nuevo de relieve la importancia de la misma como factor predictor de mortalidad en la infección grave en esta población.

En este caso y dada la gran relevancia clínica de la inmunosenescencia y la inflamación crónica que presentan los adultos mayores solo por el hecho del propio envejecimiento del sistema inmunitario añadido a la inflamación provocada por un proceso séptico o infección grave, se quiso estudiar este problema y su relación con la albúmina.

Como se ha visto en otros estudios en aquellos procesos en que existe un aumento del catabolismo se observa disminución de los niveles albúmina, de hecho el aumento de la inflamación sistémica con diferentes mediadores como las citoquinas IL-6 o el TNF-alfa pueden producir fugas capilares que aumentarían la presencia de la albúmina en el espacio extravascular explicando así los niveles bajos de la misma (15). A nivel de su síntesis, es cierto que durante las infecciones graves mencionadas aquí, se puede producir fallo orgánico entre ellos fallo hepático, pero estudios previos han demostrado que no afectan a la capacidad de síntesis de la albúmina por dicho órgano, midiéndose la tasa de síntesis fraccional (FSR) siendo normal o levemente aumentada dada la respuesta del organismo al estado de estrés; aunque también se ha visto que en estas situaciones la vida media de la albúmina se ve acortada secundariamente a una degradación acelerada de la misma (35,72,73).

En ambos estudios en que se estudió la importancia de la albúmina con factor pronóstico de mortalidad se observó la relación con la inflamación, medida por diferentes parámetros, Proteína C reactiva en la sepsis, y posteriormente en la infección por SARS-CoV-2 se añadieron parámetros como la IL-6 demostrándose en ambos casos una correlación inversa significativa, lo que apoya el hecho de que la inflamación tenga un papel importante en la disminución de los niveles de albúmina.

Todo ello podría también complementarse con la hipótesis de que la edad lleva asociada una disfunción del sistema inmunitario que conlleva entre sus diferentes procesos a un estado de inflamación crónica catalogado con el término de “inflammaging” (27,74). En la literatura dicho estado se ha asociado a fragilidad, morbilidad, disminución de la capacidad física y mortalidad (15). Este hecho explicaría que en pacientes que de base presenten dicha inflamación crónica latente añadido a la inflamación provocada en un proceso agudo como una infección grave, se produzcan peores resultados de salud (7).

Con ello, y en relación con el estado nutricional en pacientes hospitalizados en ocasiones mal evaluado únicamente con parámetros bioquímicos, se demuestra la importancia de valorar otros como bien parámetros antropométricos y clínicos (34); dado que en estudios previos se ha observado que tanto la IL-6 como el TNF-alfa se han asociado previamente a pérdida de masa muscular y disminución de la fuerza muscular en anciano, la denominada sarcopenia que es un factor que contribuye a la discapacidad y a la fragilidad (30,75). Por lo que como se ha comentado previamente algunos autores han llegado a considerar la inflamación dentro del diagnóstico de desnutrición (1,4,76), y a pesar de que aun no existe un consenso general; éste trabajo pone de relieve la importancia de considerar la inflamación dentro la evaluación nutricional habitual. De hecho sería interesante, dados los resultados presentados considerarla tanto en individuos sanos de edad avanzada solo por el hecho de tener un sistema inmunitario envejecido que condicione el estado de inflamación crónica, como, por descontado, en procesos agudos proinflamatorios como las infecciones graves.

Como factores pronósticos se describió también el daño miocárdico. El daño miocárdico refleja por un lado la respuesta inflamatoria exagerada que produce lesión en un órgano noble como el corazón, y por otro lado muestra la acción directa del virus. Este ha sido el tercer artículo que compone esta tesis en la que se quisieron valorar otros

factores, además de la albúmina, que influyeran en la mortalidad en los pacientes con infección grave. En este caso se estudiaron personas ancianas con infección aguda por SARS-CoV-2, que en sus formas graves y muy graves se comporta de forma similar a la sepsis en cuanto a algunos mecanismos fisiopatológicos que conllevan disfunción orgánica (77–79).

En este caso se evaluó la lesión miocárdica (48,77,80–82). Como en estudios previos, se observó un peor pronóstico en los adultos mayores con lesión miocárdica consistente en mayor tiempo de recuperación y por tanto mayor tiempo de hospitalización así como mayores tasas de mortalidad (49,79,83); sin embargo adicionalmente a lo anterior descrito, se observó que dicho factor fue independiente de mortalidad tras eliminar otros posibles confusores como la comorbilidad previa (principalmente la enfermedad cardiovascular y la diabetes) o el género masculino (29,77,84)

Por otra parte, se ha descrito en numerosos estudios como la afectación cardíaca puede ser una de las presentaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2, en múltiples formas, desde miocarditis, elevación de marcadores de daño cardíaco sin lesión establecida, hasta infarto de miocardio. (49). Esto por una parte es debido al tropismo por las células miocárdicas al expresar éstas el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Además durante la infección aguda puede producirse una alteración de la función cardíaca lo que en nuestro estudio se consideró que podría traducirse tanto clínica como bioquímicamente a través del NT-proBNP, dada la correlación existente entre los valores de la troponina T y el NT-proBNP que indicaría una asociación entre la lesión miocárdica y la disfunción cardíaca. Este hecho ha sido estudiado y corroborado en otros estudios en que disponían de otras exploraciones añadidas como la ecocardiografía (48,51,81) para medir la fracción de eyección, que no fue posible en este estudio, por no disponer de los medios en aquel momento. Otra posible explicación de la elevación de las troponinas durante la infección aguda, podría ser la presencia de hipoxemia, como bien se ha demostrado en otras infecciones respiratorias como la gripe (50), por un desequilibrio entre la demanda y el aporte de oxígeno durante la infección, pero que en nuestro caso, no llegó a confirmarse dado que no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la presión arterial parcial de oxígeno (PaFi) al ingreso, entre aquellos pacientes con y sin lesión miocárdica.

Los resultados de estos tres trabajos realizados en el contexto de la presente tesis, reflejan por un lado las características diferenciales que la población anciana supone con respecto a la población adulta joven. Así, no solamente la presentación clínica será diferente, sino las respuestas fisiológicas frente a la infección y la composición del medio interno también lo serán. Que mediadores de vital importancia como la albúmina se pueden ver alterados en las primeras fases de un evento grave como la infección comprometiendo la capacidad de respuesta y, en última instancia, llevar a mal pronóstico.

No solo eso, sino que la respuesta anormal ante la infección junto con tejidos envejecidos, como el caso del daño miocárdico, pueden condicionar, también, esta respuesta alterada y llevar a comprometer la vida de la persona.

Todo ello junto con el hecho que estos factores tanto en su presentación como en su implicación no tengan correlación directa en el adulto joven no hacen más que reflejar la importancia de continuar trabajando en conocer la alteración de la fisiología asociada a la edad y, por tanto, las repuestas alteradas frente a la enfermedad.

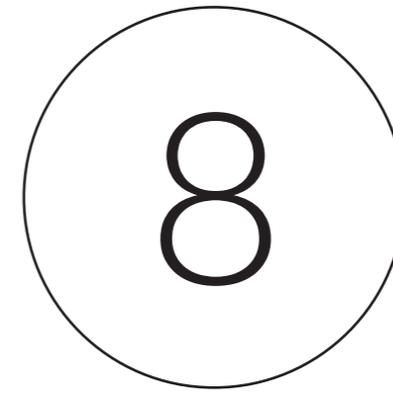
7.1. Limitaciones

El presente proyecto de investigación no está exento de limitaciones. La principal limitación es que los estudios realizados fueron retrospectivos, en base a datos obtenidos de los registros electrónicos, por lo que se obtuvo información limitada. Este hecho también impidió recoger para el análisis variables más específicas propias de la valoración geriátrica (capacidad funcional, estado mental, otros parámetros nutricionales, etc...), por lo que este estudio no permite saber el peso que hubiesen podido tener dichas variables en el pronóstico. Por otra parte, se tratan de datos de un solo centro aunque el tamaño muestral, en particular de los dos últimos artículos no es despreciable.

Asimismo en los artículos sobre el SARS-CoV-2, solo se obtuvieron datos de pacientes hospitalizados y a pesar de que el tamaño muestral fue considerable, hubo muchos adultos mayores que nunca llegaron a ser hospitalizados. En cuanto al artículo sobre la lesión miocárdica, solamente se pudo obtener la troponina T para la valoración de la

misma, dado que ante la elevada presión asistencial en aquel momento no se pudieron realizar otras exploraciones como ecocardiografía a pie de cama, que podrían haber aportado más información sobre la funcionalidad cardíaca.

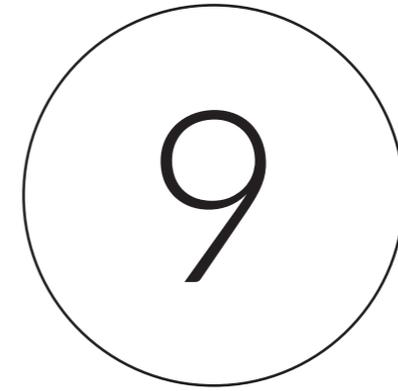
Por último, en cuanto a los niveles de albúmina, en ambos estudios al respecto, únicamente se obtuvo el valor durante el ingreso, por lo que probablemente muchos factores influyeran en el mismo, no siendo posible la recogida de dicho dato en estos pacientes en su situación basal.



CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. El presente estudio ha permitido identificar diversos factores pronósticos en pacientes ancianos hospitalizados afectados de infecciones graves como son la “sepsis” y la “infección por SARS-CoV-2”.
2. Los factores pronósticos relacionados con la mortalidad en pacientes mayores de 65 años hospitalizados con diagnóstico de “sepsis” fueron: la hipoalbuminemia, la comorbilidad (índice de Charlson), la proteína C reactiva, y la no adecuación del tratamiento antibiótico al ingreso.
3. Los factores pronósticos relacionados con la mortalidad en pacientes mayores de 65 años con “infección por SARS-CoV-2” fueron: la edad, la presencia de hipertensión arterial, la comorbilidad (Índice de Charlson), una proteína C reactiva elevada y la hipoalbuminemia.
4. En pacientes mayores con COVID-19, la existencia de “lesión miocárdica” (elevación de las troponinas) se relacionó con una mayor mortalidad intrahospitalaria.
5. La existencia de “marcadores de inflamación” parece relacionarse significativamente con una mayor mortalidad tanto en adultos mayores con sepsis como en pacientes ancianos con COVID-19.



LÍNEAS DE FUTURO

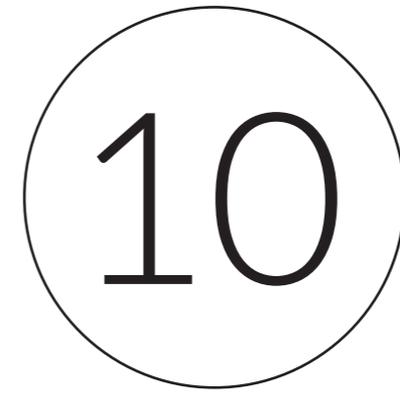
9. LÍNEAS DE FUTURO

El presente estudio plantea algunos factores pronósticos en la infección grave en el adulto mayor, pero existen muchos otros no estudiados sobre los que seguir investigando. Asimismo la importancia del sistema inmune senescente, con sus alteraciones, es un punto de estudio importante dado que en sí mismo puede predisponer a esta población a presentar peores resultados en salud, por lo que trabajar en esta línea podría aportar información importante de cara al diagnóstico y la terapéutica de la infección.

De hecho, estudiar la base fisiopatológica de dichos cambios y el proceso de envejecimiento junto con el estado de inflamación permanente que sufren los adultos mayores, puede ayudar a buscar estrategias que mejoren dicho estado basal de forma que en un proceso agudo las condiciones en que un individuo se enfrente al mismo sean mejores.

Por otro lado, dada la elevada unión de algunos antibióticos a las proteínas, estudiar en profundidad el comportamiento de la albúmina en presencia de un proceso infeccioso grave puede ayudar a encontrar razones por las que frente a un mismo microorganismo, unos antibióticos ejercen una acción mejor que otros dependiendo de la edad y otros factores individuales.

Por último, a raíz de los estudios llevados a cabo en la presente tesis, se propone formar un grupo de estudio de envejecimiento, fragilidad e infección que pueda seguir trabajando en esta línea de investigación.



BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA

1. El Chakhtoura NG, Bonomo RA, Jump RLP. Influence of Aging and Environment on Presentation of Infection in Older Adults. Vol. 31, Infectious Disease Clinics of North America. W.B. Saunders; 2017. p. 593–608.
2. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med.* 2006;34(1):15–21.
3. Du RH, Liang LR, Yang CQ, Wang W, Cao TZ, Li M, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: A prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2020 May 1;56(3):2050524.
4. Martín S, Pérez A, Aldecoa C. Sepsis and immunosenescence in the elderly patient: A review. Vol. 4, *Frontiers in Medicine*. Frontiers Media S.A.; 2017. p. 20.
5. Artero A, Inglada L, Gómez-Belda A, Capdevila JA, Díez LF, Arca A, et al. The clinical impact of bacteremia on outcomes in elderly patients with pyelonephritis or urinary sepsis: A prospective multicenter study. *PLoS One.* 2018 Jan 1;13(1):e0191066.
6. Bajaj V, Gadi N, Spihlman AP, Wu SC, Choi CH, Moulton VR. Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections? Vol. 11, *Frontiers in Physiology*. Frontiers Media S.A.; 2021. p. 571416.
7. Fulop T, Larbi A, Dupuis G, Page A Le, Frost EH, Cohen AA, et al. Immunosenescence and inflamm-aging as two sides of the same coin: Friends or Foes? Vol. 8, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2018. p. 1960.
8. Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, Farkouh ME, Hsue PY, Fuster V, et al. Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis: JACC Review Topic of the Week. Vol. 72, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2018. p. 2071–81.

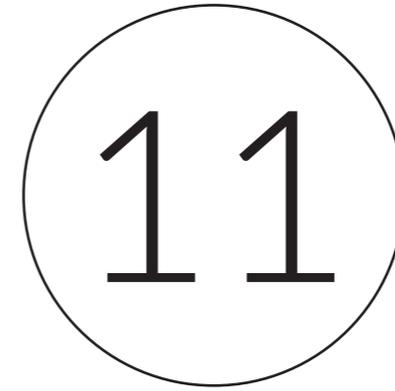
9. Aiello A, Farzaneh F, Candore G, Caruso C, Davinelli S, Gambino CM, et al. Immunosenescence and its hallmarks: How to oppose aging strategically? A review of potential options for therapeutic intervention. Vol. 10, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2019. p. 2247.
10. Juneja D. Severe sepsis and septic shock in the elderly: An overview. *World J Crit Care Med*. 2012;1(1):23.
11. Ogata K, Yokose N, Tamura H, An E, Nakamura K, Dan K, et al. Natural Killer Cells in the Late Decades of Human Life. Vol. 84, *Clinical Immunology and immunopathology*. 1997.
12. Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S. Functions of natural killer cells. Vol. 9, *Nature Immunology*. 2008. p. 503–10.
13. Opal SM, Girard TD, Wesley Ely E. The Immunopathogenesis of Sepsis in Elderly Patients [Internet]. Vol. 41, *Clinical Infectious Diseases*. 2005. Available from: https://academic.oup.com/cid/article/41/Supplement_7/S504/667351
14. Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstein B. The aging of the immune system. Vol. 22, *Transplant International*. 2009. p. 1041–50.
15. Fuentes E, Fuentes M, Alarcón M, Palomo I. Immune system dysfunction in the elderly. *An Acad Bras Cienc*. 2017;89(1):285–99.
16. Myśliwska J, Trzonkowski P, Szmit E, Brydak LB, Machała M, Myśliwski A. Immunomodulating effect of influenza vaccination in the elderly differing in health status. *Exp Gerontol*. 2004 Oct;39(10):1447–58.
17. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune–metabolic viewpoint for age-related diseases. Vol. 14, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Publishing Group; 2018. p. 576–90.
18. Vosylius S, Sipylaite J, Ivaskevicius J. Determinants of outcome in elderly patients admitted to the intensive care unit. *Age Ageing*. 2005 Mar;34(2):157–62.
19. Aw D, Silva AB, Palmer DB. Immunosenescence: Emerging challenges for an ageing population. Vol. 120, *Immunology*. 2007. p. 435–46.
20. Dodig S, Čepelak I, Pavić I. Hallmarks of senescence and aging. Vol. 29, *Biochemia Medica*. Biochemia Medica, Editorial Office; 2019. p. 030501.
21. Duggal NA, Niemi G, Harridge SDR, Simpson RJ, Lord JM. Can physical activity ameliorate immunosenescence and thereby reduce age-related multi-morbidity? Vol. 19, *Nature Reviews Immunology*. Nature Publishing Group; 2019. p. 563–72.
22. De Gaudio AR, Rinaldi S, Chelazzi C, Borraioni T. Pathophysiology of Sepsis in the Elderly: Clinical Impact and Therapeutic Considerations. Vol. 10, *Current Drug Targets*. 2009.
23. Franceschi C, Monti D, Sansoni P, Cossarizza A. The immunology of exceptional individuals: the lesson of centenarians.
24. Fülöp T, Dupuis G, Witkowski JM, Larbi A. The Role of Immunosenescence in the Development of Age-Related Diseases. *Rev Inves Clin [Internet]*. 2016;68:84–91. Available from: www.permanyer.com
25. Alonso-Fernández P, Clínico H, Carlos S. Neutrophils: Markers of biological age and predictors of longevity. *Int J Med Biol Front [Internet]*. 2011;17(6):1–47. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/281674394>
26. Heller DA, Ahem FM, Stout JT, Mcclern GE. Mortality and Biomarkers of Aging in Heterogeneous Stock (HS) Mice [Internet]. Vol. 53, *Journal of Gerontology: Biological Sciences*. 1998. Available from: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/53A/3/B217/540559>

27. Bektas A, Schurman SH, Sen R, Ferrucci L. Aging, inflammation and the environment. Vol. 105, *Experimental Gerontology*. Elsevier Inc.; 2018. p. 10–8.
28. Furman D, Campisi J, Verdin E, Carrera-Bastos P, Targ S, Franceschi C, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019 Dec 1;25(12):1822–32.
29. Pecoits-Filho R, Bára P, Lindholm B, Stenvinkel P. Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transpl* [Internet]. 2002;17(9):1684–8. Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article/17/9/1684/1904119>
30. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2010 Apr 13;39(4):412–23.
31. Wilson D, Jackson T, Sapey E, Lord JM. Frailty and sarcopenia: The potential role of an aged immune system. Vol. 36, *Ageing Research Reviews*. Elsevier Ireland Ltd; 2017. p. 1–10.
32. Pawelec G. Age and immunity: What is “immunosenescence”? Vol. 105, *Experimental Gerontology*. Elsevier Inc.; 2018. p. 4–9.
33. Soeters PB, Wolfe RR, Shenkin A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance. Vol. 43, *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. John Wiley and Sons Inc; 2019. p. 181–93.
34. Cabrerizo S, Cuadras D, Gomez-Busto F, Artaza-Artabe I, Marín-Ciancas F, Malarina V. Serum albumin and health in older people: Review and meta analysis. Vol. 81, *Maturitas*. Elsevier Ireland Ltd; 2015. p. 17–27.
35. Levitt DG, Levitt MD. Human serum albumin homeostasis: A new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. Vol. 9, *International Journal of General Medicine*. Dove Medical Press Ltd.; 2016. p. 229–55.
36. Famakin B, Weiss P, Hertzberg V, McClellan W, Presley R, Krompf K, et al. Hypoalbuminemia Predicts Acute Stroke Mortality: Paul Coverdell Georgia Stroke Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010 Jan;19(1):17–22.
37. PACHECO V S, WEGNER A A, GUEVARA Q R, CÉSPEDES F P, DARRAS M E, MALLEA T L, et al. Albúmina en el paciente crítico: ¿Mito o realidad terapéutica? *Rev Chil pediatría* [Internet]. 2007 Aug [cited 2021 Oct 28];78(4):403–13. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062007000400009&lng=en&nrm=iso&tlng=en
38. Iwao Y, Anraku M, Yamasaki K, Kragh-Hansen U, Kawai K, Maruyama T, et al. Oxidation of Arg-410 promotes the elimination of human serum albumin. *Biochim Biophys Acta - Proteins Proteomics*. 2006 Apr;1764(4):743–9.
39. Ballmer PE. Causes and mechanisms of hypoalbuminaemia. *Clin Nutr*. 2001;20(3):271–3.
40. Pimlott BJ, Jones CA, Beaupre LA, Johnston DWC, Majumdar SR. Prognostic impact of pre-operative albumin on short-term mortality and complications in patients with hip fracture. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011 Jul;53(1):90–4.
41. Mizrahi EH, Fleissig Y, Arad M, Blumstein T, Adunsky A. Admission albumin levels and functional outcome of elderly hip fracture patients: is it that important? Vol. 19, *Ageing Clin Exp Res*. 2007.
42. Horwich TB, Kalantar-Zadeh K, MacLellan RW, Fonarow GC. Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure. *Am Heart J*. 2008 May;155(5):883–9.

43. Tesouro M, Mauriello A, Rovella V, Annicchiarico-Petruzzelli M, Cardillo C, Melino G, et al. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification. *J Intern Med* [Internet]. 2017 May [cited 2021 Dec 21];281(5):471–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28345303>
44. Safar ME. Arterial aging--hemodynamic changes and therapeutic options. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2010 Aug [cited 2021 Dec 21];7(8):442–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20657613>
45. Bernhard D, Laufer G. The aging cardiomyocyte: a mini-review. *Gerontology* [Internet]. 2008 [cited 2021 Dec 21];54(1):24–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18196923>
46. Atri D, Siddiqi HK, Lang JP, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the Cardiologist: Basic Virology, Epidemiology, Cardiac Manifestations, and Potential Therapeutic Strategies. Vol. 5, *JACC: Basic to Translational Science*. Elsevier Inc; 2020. p. 518–36.
47. Imazio M, Klingel K, Kindermann I, Brucato A, De Rosa FG, Adler Y, et al. COVID-19 pandemic and troponin: Indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? Vol. 106, *Heart*. BMJ Publishing Group; 2020. p. 1127–31.
48. Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, Abbott JD, Messerli FH, Bhatt DL. Special Article - Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review. Vol. 63, *Progress in Cardiovascular Diseases*. W.B. Saunders; 2020. p. 682–9.
49. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):819–24.
50. Warren-Gash C, Geretti AM, Hamilton G, Rakhit RD, Smeeth L, Hayward AC. Influenza-like illness in acute myocardial infarction patients during the winter wave of the influenza A H1N1 pandemic in London: a case-control study. *BMJ Open* [Internet]. 2013;3:e002604. Available from: <http://bmjopen.bmj.com>
51. Napoli C, Tritto I, Benincasa G, Mansueto G, Ambrosio G. Cardiovascular involvement during COVID-19 and clinical implications in elderly patients. A review. Vol. 57, *Annals of Medicine and Surgery*. Elsevier Ltd; 2020. p. 236–43.
52. Gyawali B, Ramakrishna K, Dhamoon AS. Sepsis: The evolution in definition, pathophysiology, and management. *SAGE Open Med*. 2019 Jan;7:205031211983504.
53. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ*. 2016;353:i1585.
54. Hou PC, Filbin MR, Wang H, Ngo L, Aird WC, Shapiro NI, et al. Endothelial Permeability and Hemostasis in Septic Shock: Results From the ProCESS Trial. *Chest*. 2017 Jul 1;152(1):22–31.
55. Rowe TA, McKoy JM. Sepsis in Older Adults. Vol. 31, *Infectious Disease Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2017. p. 731–42.
56. Briceño I. Sepsis: Definiciones y Aspectos Fisiopatológicos. *Medicrit* [Internet]. 2005;2(8):164–78. Available from: www.medicrit.com
57. Macarthur RD, Miller M, Albertson T, Panacek E, Johnson D, Teoh L, et al. Adequacy of Early Empiric Antibiotic Treatment and Survival in Severe Sepsis: Experience from the MONARCS Trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2004;38(2):284–8. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/38/2/284/288455>
58. Nasa P, Juneja D, Singh O. Severe sepsis and septic shock in the elderly: An overview. *World J Crit care Med* [Internet]. 2012 Feb 4 [cited 2021 Dec 21];1(1):23–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24701398>

59. Tomar B, Anders HJ, Desai J, Mulay SR. Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps Drive Necroinflammation in COVID-19. *Cells*. 2020 Jun 2;9(6):1383.
60. Reusch N, De Domenico E, Bonaguro L, Schulte-Schrepping J, Baßler K, Schultze JL, et al. Neutrophils in COVID-19. Vol. 12, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2021. p. 652470.
61. Henry BM, Cheruiyot I, Vikse J, Mutua V, Kipkorir V, Benoit J, et al. Lymphopenia and neutrophilia at admission predicts severity and mortality in patients with COVID-19: A meta-analysis. *Acta Biomed*. 2020 Sep 11;91(3):1–16.
62. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): Systematic review and meta-analysis. Vol. 8, *Journal of Intensive Care*. BioMed Central Ltd.; 2020. p. 36.
63. Bartleson JM, Radenkovic D, Covarrubias AJ, Furman D, Winer DA, Verdin E. SARS-CoV-2, COVID-19 and the aging immune system. *Nat Aging*. 2021 Sep;1(9):769–82.
64. Liu J, Li H, Luo M, Liu J, Wu L, Lin X, et al. Lymphopenia predicted illness severity and recovery in patients with COVID-19: A single-center, retrospective study. *PLoS One*. 2020 Nov 1;15(11):e0241659.
65. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y, et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020 Jul 1;96:131–5.
66. Artero A, Zaragoza R, Camarena JJ, Sancho S, González R, Nogueira JM. Prognostic factors of mortality in patients with community-acquired bloodstream infection with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care*. 2010 Jun;25(2):276–81.
67. Carter AM, Catto AJ, Mansfield MW, Bamford JM, Grant PJ. Predictive variables for mortality after acute ischemic stroke. *Stroke*. 2007 Jun;38(6):1873–80.
68. Iwata M, Kuzuya M, Kitagawa Y, Iguchi A. Prognostic value of serum albumin combined with serum C-reactive protein levels in older hospitalized patients: continuing importance of serum albumin. Vol. 18, *Aging Clin Exp Res*. 2006.
69. Salive ME, Cornoni-hijntley J, Phillips CL, Guralnik JM, Cohen HJ, O AM, et al. SERUM ALBUMIN IN OLDER PERSONS: RELATIONSHIP WITH AGE AND HEALTH STATUS. Vol. 45, *J Clin Epidemiol*. 1992.
70. Wong G, Briscoe S, Adnan S, McWhinney B, Ungerer J, Lipman J, et al. Protein binding of β -lactam antibiotics in critically ill patients: Can we successfully predict unbound concentrations? *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(12):6165–70.
71. Hung Y, Lin Y, Lin Y, Wang W, Chiu C, Chiu C, et al. Estimation of Beta-Lactam Antibiotics-Serum Albumin Conjugated Proteins by High Performance Liquid Chromatography with Ultraviolet Detector. *J Antibiot Res*. 2018 Jun;2(1).
72. Tal S, Guller V, Shavit Y, Stern F, Malnick S. Mortality predictors in hospitalized elderly patients. *Q J Med*. 2011 Nov;104(11):933–8.
73. Akirov A, Masri-Iraqi H, Atamna A, Shimon I. Low Albumin Levels Are Associated with Mortality Risk in Hospitalized Patients. *Am J Med*. 2017 Dec 1;130(12):1465.e11-1465.e19.
74. Santoro A, Bientinesi E, Monti D. Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity? Vol. 71, *Ageing Research Reviews*. Elsevier Ireland Ltd; 2021.
75. Felipe Salech M, Rafael Jara L, Luis Michea A. Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento. *Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]*. 2012 Jan 1 [cited 2021 Dec 21];23(1):19–29. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864012702699>

76. Zuliani G, Romagnoni F, Volpato S, Soattin L, Leoci V, Bollini MC, et al. Nutritional Parameters, Body Composition, and Progression of Disability in Older Disabled Residents Living in Nursing Homes [Internet]. Vol. 56, *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES* Copyright. 2001. Available from: <http://biomedgerontology.oxfordjournals.org/>
77. 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). *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1;5(7):811-8.
78. Nuzzi V, Merlo M, Specchia C, Lombardi CM, Carubelli V, Iorio A, et al. The prognostic value of serial troponin measurements in patients admitted for COVID-19. *ESC Hear Fail.* 2021 Oct 1;8(5):3504-11.
79. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, Biasco L, Pedrazzini G, Winterton D. Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms. Vol. 26, *Journal of Cardiac Failure*. Churchill Livingstone Inc.; 2020. p. 470-5.
80. Libby P. The Heart in COVID-19: Primary Target or Secondary Bystander? *JACC Basic to Transl Sci.* 2020 May 1;5(5):537-42.
81. Wei JF, Huang FY, Xiong TY, Liu Q, Chen H, Wang H, et al. Acute myocardial injury is common in patients with COVID-19 and impairs their prognosis. *Heart.* 2020 Aug 1;106(15):1154-9.
82. Jaffe AS, Cleland JGF, Katus HA. Myocardial injury in severe COVID-19 infection. Vol. 41, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2020. p. 2080-2.
83. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Aug 4;76(5):533-46.
84. Kang Y, Chen T, Mui D, Ferrari V, Jagasia D, Scherrer-Crosbie M, et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19. Vol. 106, *Heart*. BMJ Publishing Group; 2020. p. 1132-41.



ANEXOS

11. ANEXOS

1. ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON

Índice de comorbilidad de Charlson (versión original)

Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de <i>by-pass</i> arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejia: evidencia de hemiplejia o paraplejia como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos	6

Índice de comorbilidad (suma puntuación total) =

Ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y alta > 3 puntos. Predicción de mortalidad en seguimientos cortos (< 3 años); índice de 0: (12% mortalidad/año); índice 1-2: (26%); índice 3-4: (52%); índice > 5: (85%).

Ref. Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis 1987; 40: 373-83.

2. MEWS SCORE

MEWS (Modified Early Warning System)							
	3	2	1	0	1	2	3
Respiratory Rate (per minute)		< 8		9 – 14	15 – 20	21 – 29	> 30
Heart Rate (per minute)		< 40	40 – 50	51 – 100	101 – 110	111 – 129	> 129
Systolic Blood Pressure	< 70	71 – 80	81 – 100	101 – 199		> 200	
Conscious Level (AVPU)	Unresponsive	Responds to Pain	Responds to Voice	Alert	New Agitation / Confusion		
Temperature (°C)		< 35.0	35.1 – 36	36.1 – 38	38.1 – 38.5	> 38.6	
Hourly Urine (For 2 Hours)	< 10mls / hr	< 30mls / hr	< 45mls / hr				

MEWS \geq 4 indica que se trata de pacientes de alto riesgo de deterioro y esta vinculado con un incremento en la probabilidad de ingreso en UCI o muerte.

Subbe C, Davies R, Williams E, Rutherford P, Gemmell L. Effect of introducing the Modified Early Warning score (MEWS) on clinical outcomes, cardio-pulmonary arrests and intensive care utilization in acute medical admissions. Anesthesia. 2003; 58: 797-802

3. SINDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (SIRS)

Crterios de SIRS
<ul style="list-style-type: none"> • Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ o $<36^{\circ}\text{C}$ • Frecuencia respiratoria >20 rpm o $\text{PaCo}_2 < 32$ mmHg • Frecuencia cardíaca >90 lpm • Leucocitos $>12000/\text{mm}^3$ o $< 4000/\text{mm}^3$
Se define SIRS por la presencia de dos o más de estos criterios

Vincent JL, Opal S, Marshall J, Tracey K. Sepsis definitions: time for change. Lancet. 2013; 381: 774-775

4. quickSOFA

Crterios q-SOFA (cada ítem suma +1 punto)
<ul style="list-style-type: none"> • Alteración del nivel de conciencia: Escala de Glasgow ≤ 13 • Tensión arterial sistólica: < 100 mmHg • Frecuencia respiratoria ≥ 22 rpm
La presencia de 2 o más puntos se asocia a un mayor riesgo de muerte o estancia prolongada en Unidades de Cuidados Intesivos.

Singer M, Deutschman CS, Seymour C et al The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315: 801-810

