



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Journal Pre-proof

Factores de riesgo asociados a fallecimiento por la variante Omicron de COVID-19: análisis retrospectivo con personas mayores de Canarias

Ana Hernández-Aceituno Eneko Larumbe Zabala



PII: S0211-139X(23)00102-6

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.regg.2023.101381>

Reference: REGG 101381

To appear in: *Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia*

Received Date: 18 March 2023

Accepted Date: 29 May 2023

Please cite this article as: Hernández-Aceituno A, Zabala EL, Factores de riesgo asociados a fallecimiento por la variante Omicron de COVID-19: análisis retrospectivo con personas mayores de Canarias, *Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia* (2023), doi: <https://doi.org/10.1016/j.regg.2023.101381>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2023 Published by Elsevier.

Factores de riesgo asociados a fallecimiento por la variante Omicron de COVID-19: análisis retrospectivo con personas mayores de Canarias

Ana Hernández-Aceituno (1,2), Eneko Larumbe Zabala (1,3)

1. Servicio de Epidemiología y Prevención, Dirección General de Salud Pública. Islas Canarias
2. Hospital Universitario de Canarias. Servicio Canario de Salud. Santa Cruz de Tenerife.
3. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias, FIISC. Santa Cruz de Tenerife

Autor responsable de la correspondencia

Ana Hernández-Aceituno

anahdez989@gmail.com

Hospital Universitario de Canarias

Carretera Ofra, S/N 1;P, 38320

RESUMEN

Antecedentes y objetivo

Desde el inicio de la pandemia de COVID-19, la población mayor ha presentado las tasas más elevadas de complicaciones y mortalidad. El objetivo de este estudio fue determinar la influencia de distintos factores de riesgo sobre los fallecimientos por la variante Ómicron en Canarias.

Materiales y método

Estudio observacional retrospectivo de 16.998 casos de COVID-19 mayores de 40 años confirmados en Canarias entre el 1 agosto de 2022 y el 31 enero de 2023. Se extrajeron datos sociodemográficos (edad, sexo), clínicos (fallecimiento, vacunación, ingreso hospitalario, patologías previas y tratamientos).

Resultados

Entre los fallecidos hubo mayor proporción de varones, edad superior a 70 años, diabetes, patología cardiovascular, renal, respiratoria y sistémica, y de residentes en centros sociosanitarios. También se encontraron diferencias significativas en cuanto al número de dosis de vacuna. En el modelo de regresión múltiple, varón (OR [IC 95%]=1,92 [1,42–2,58]), edad (70-79 años, 9,11 [4,27–19,43]; 80-89 años, 21,72 [10,40–45,36]; 90-99 años, 66,24 [31,03–141,38]; 100 años o más, 69,22[12,97–369,33]) y no vacunados (6,96, [4,01–12,08]) o cuya última dosis fue administrada al menos 12 meses antes del diagnóstico (2,38, [1,48–3,81]) mostraron una asociación significativa con la mortalidad.

Conclusiones

Múltiples posibles factores que pueden incrementar el riesgo de mortalidad por COVID-19 en población mayor. En nuestro estudio se ha encontrado que sólo tres predictores

pueden explicar prácticamente la misma variabilidad: una edad más avanzada, sexo varón, y no estar vacunado o última fecha de vacunación anterior a un año.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, mortalidad, factores de riesgo, envejecimiento, vacunación

Journal Pre-proof

Risk factors for mortality from COVID-19 Omicron variant: retrospective analysis in elderly from the Canary Islands

ABSTRACT

Background and aims

Since the beginning of the COVID-19 pandemic, the elderly population has had the highest rates of complications and mortality. This study aimed to determine the influence of different risk factors on deaths due to the Omicron variant in the Canary Islands.

Materials and methods

A retrospective observational study of 16,998 cases of COVID-19 over 40 years of age was conducted in the Canary Islands between August 1, 2022, and January 31, 2023. We extracted sociodemographic data (age and sex) and clinical data (death, vaccination history, hospital admission, previous diseases, and treatments).

Results

Among the deaths, there was a higher proportion of males aged over 70 years, with diabetes, cardiovascular, renal, respiratory, and systemic diseases, and nursing home residents. Significant differences were observed in the number of doses of the vaccine. The multiple regression model showed that male sex (OR [95% C.I.] = 1.92 [1.42-2.58]), age (70-79 years, 9.11 [4.27-19.43]; 80-89 years, 21.72 [10.40-45.36]; 90-99 years, 66.24 [31.03-141.38]; 100 years or older, 69.22 [12.97-369.33]), being unvaccinated (6.96, [4.01-12.08]), or having the last dose administered at least 12 months before the diagnosis (2.38, [1.48-3.81]) were significantly associated with mortality.

Conclusions

Multiple factors may increase the risk of mortality due to COVID-19 in the elderly population. In our study, we found that only three predictors can effectively explain the variability: older age, male sex, and not being vaccinated or last vaccination date prior to one year.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, mortality, risk factor, aging, vaccination

Fuente de financiación

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial, o sin ánimo de lucro.

Introducción

Desde el inicio de la pandemia de COVID-19, la población de mayor edad ha presentado las tasas más elevadas de complicaciones y mortalidad por esta enfermedad.^{1,2} A día 27 de enero de 2023, se habían notificado a través de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) en España 13.731.478 casos confirmados y 118.434 fallecidos. De estos, 463.489 casos confirmados y 2.234 fallecidos correspondían a Canarias.³ El porcentaje de fallecimientos en personas de 60 años o más años fue de 94,8% en todo el territorio nacional y 90,5% en Canarias.⁴ Los grupos de mayor edad, así como algunas enfermedades crónicas como la diabetes, hipertensión o insuficiencia renal, han presentado un mayor riesgo de mortalidad.⁵⁻⁷ Por otro lado, la polifarmacia, es decir, el consumo de 5 o más medicamentos al día, también se ha asociado con mayor morbilidad y mortalidad entre los pacientes con COVID-19.⁸⁻¹⁰ Teniendo en cuenta que las personas mayores son una población de alto riesgo, con una mayor probabilidad de presentar síntomas atípicos, multimorbilidad, mayor gravedad y mayor mortalidad en general, se convirtieron en una prioridad para los programas de vacunación contra COVID-19.¹¹

La vacunación con vacunas de ARNm en España se mostró muy eficaz para prevenir las infecciones por SARS-CoV-2 y las hospitalizaciones y muertes por COVID-19 en residentes de centros de atención a largo plazo para personas mayores.^{4,12} No obstante, el efecto protector de las vacunas ha sido diferente en función de las variantes.¹³ Desde el inicio del 2020, se fue produciendo en España un aumento progresivo de la incidencia de la variante Alfa, hasta situarse en el 70%. A partir de junio del 2021, ésta fue descendiendo progresivamente, siendo sustituida por la variante Delta, que aumentó hasta alcanzar cifras entre el 94-100%. Posteriormente, Delta fue reemplazada por Ómicron, que desde la semana 47 de 2022 se situaba entre el 99-100%.¹⁴ La vacunación primaria ha mostrado un mayor efecto sobre la hospitalización, la gravedad y la muerte asociadas con la variante Omicron, incluso meses después de la última dosis.¹⁵

Con el fin de actualizar la evidencia existente para la población geriátrica con la variante Ómicron, el objetivo de este estudio fue determinar la influencia de distintos factores de riesgo sobre los fallecimientos por COVID-19 en la población de 40 años o más de Canarias entre el 1 de agosto de 2022 y el 31 de enero de 2023.

Materiales y método

Muestra

Se extrajeron los datos de todos los casos declarados en la Red de Vigilancia Epidemiológica de Canarias (ReVECa), confirmados mediante prueba microbiológica (pruebas basadas en la detección de antígenos y pruebas basadas en la detección de ARN viral mediante una RT-PCR o una técnica molecular equivalente),¹⁶ que fueran usuarios de tarjeta sanitaria del Sistema Canario de Salud (SCS) o, perteneciendo a otro sistema público de salud español hubieran tenido historial de atención médica en el SCS durante el último año. Adicionalmente, los casos debían cumplir los siguientes criterios de inclusión: haber sido diagnosticados de infección por SARS-CoV-2 entre el 1 de agosto de 2022 y el 31 de enero de 2023, y haber sido clasificados como curados o fallecidos al final de seguimiento. Se excluyeron aquellos pacientes en seguimiento epidemiológico o sin información al final del seguimiento. Se encontraron 20.754 casos, de los que se excluyeron 21 que no tenían información acerca de su edad. También se excluyeron 3.756 casos menores de 40 años, dado que no había fallecidos menores esa edad. Por tanto, la muestra final estuvo formada por 16.998 casos de 40 años o más, de los cuales 188 eran fallecimientos.

Datos

A través de ReVECa se identificaron los expedientes de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión/exclusión, y se extrajeron los siguientes datos: resultado al final del seguimiento (curado o fallecido), edad en años, sexo, fecha de diagnóstico, datos sobre vacunación (número de dosis y fechas de las mismas), datos sobre ingresos hospitalarios por COVID-19 en caso de haberlos (fecha de ingreso y fecha de ingreso en UCI). Por otro lado, a partir del número de expediente en Atención Primaria del SCS, se extrajo toda la información disponible acerca de las patologías previas de cada paciente, que se clasificaron como: cardiovasculares (enfermedades isquémicas del corazón, hipertensivas y cerebrovasculares), diabetes, digestivas, inmunodeficiencias, neoplasias de órganos sólidos, neoplasias hematológicas, renales, respiratorias y sistémicas (anemias, enfermedades desmielinizantes, trastornos extrapiramidales, síndromes paralíticos, trastornos sistémicos del tejido conjuntivo y trastornos metabólicos). Para garantizar la calidad de los datos referentes a los ingresos hospitalarios, se verificó que los ingresos fueran consecuencia de complicaciones debidas la infección por SARS-CoV-2.

Se categorizó la edad en grupos decenales desde los 60 años en adelante, y se creó un grupo de referencia con los casos de 40 a 59 años. Se calculó la fecha de la última vacuna y los días transcurridos entre esa fecha y la del diagnóstico de COVID-19. También se calculó el número de días entre el diagnóstico y el ingreso convencional o en UCI, en caso de que lo hubiera habido. El tiempo transcurrido entre la última vacuna y el diagnóstico se categorizó como: a) menos de 3 meses; b) entre 3 y 6 meses; c) entre 6 y 12 meses; d) más de 12 meses; e) no vacunado.¹⁵ Si el paciente fue vacunado durante los 13 días previos al diagnóstico o después de este, se descartó esa fecha de vacuna. A partir del número de principios activos que constaban actualmente en la historia del paciente, se identificaron los casos de polifarmacia en aquellos registros que tuvieran cinco o más medicaciones.¹⁷

Consideraciones éticas

Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (código de aprobación CHUC_2021_27). Todos los procedimientos se llevaron a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Los análisis estadísticos se realizaron con datos anonimizados para proteger la privacidad y confidencialidad de los pacientes. Por tanto, no se requirió consentimiento informado individual.

Análisis estadístico

Para analizar las características de la muestra se utilizaron frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, mediana y rango intercuartil (RIC) para la edad y los días entre la última vacuna y el diagnóstico, y el rango mínimo–máximo para los días entre el diagnóstico y el ingreso convencional o en UCI. Las diferencias entre curados y fallecidos se comprobaron mediante la prueba chi cuadrado (χ^2) y la prueba de rangos con signo de Wilcoxon.

Tras identificar los predictores estadísticamente significativos en el paso anterior, se realizaron análisis de regresión logística bivariados para estimar el tamaño del efecto de cada predictor sobre la probabilidad de fallecimiento, y se presentaron como Odds Ratio con un intervalo de confianza del 95% (I.C. 95%). Aquellos predictores que resultaron estadísticamente significativos en este paso se incluyeron en un modelo de regresión logística múltiple, mediante el que se obtuvieron tamaños del efecto ajustados (OR_{ajust}).

En el modelo final se incluyeron sólo aquellos predictores cuyos efectos ajustados fueron estadísticamente significativos. Para la interpretación del tamaño del efecto se tomaron como referencia los valores citados en la literatura: OR = 1,68, 3,47, y 6.71 para efectos pequeños, moderados y grandes, respectivamente.¹⁸ El nivel de significación se estableció en 0,05. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo mediante el software Stata 15.1 (StataCorp, College Station, Texas, Estados Unidos).

Resultados

Se estudió un total de 16.998 casos confirmados de COVID-19 de 40 o más años. De estos, 16.810 se curaron y 188 fallecieron. La Tabla 1 presenta las características de los pacientes del estudio.

Entre los pacientes fallecidos en nuestra muestra se encontró una mayor proporción de varones (54,3%) en comparación con los curados (39,6%). También tenían una edad significativamente superior (mediana [RIC]: curados, 66 [56–77]; fallecidos, 85 [76–90]). El número de hospitalizaciones e ingresos en UCI fue superior entre los fallecidos. Tal como se muestra en la Tabla 1, entre las condiciones previas, se encontraron proporciones significativamente superiores de diabetes, patología cardiovascular, renal, respiratoria y sistémica. Sin embargo, no se encontraron diferencias en cuanto a patología del sistema digestivo, inmunodeficiencias, neoplasias de órgano sólido ni hematopoyéticas. Por otro lado, un 75% de los fallecidos estaba en un régimen de polifarmacia, mientras que entre los curados el porcentaje era significativamente menor (51,6%).

Se encontraron diferencias significativas entre curados y fallecidos en cuanto al número de dosis de vacuna para COVID-19 que habían recibido. La mediana de tiempo transcurrido entre la última dosis de vacuna y el diagnóstico de COVID-19 fue 10 días inferior en los curados. Concretamente, se encontró que 16,5% de los fallecidos no tenían ninguna dosis, en comparación con 4,2% de los curados. Finalmente, se observó que la proporción de personas residentes en centros sociosanitarios era significativamente superior entre los fallecidos.

Como se muestra en la Tabla 2, se observó que en el análisis de los efectos brutos de los factores de riesgo sobre el fallecimiento, únicamente ciertos grupos de edad mostraron efectos de gran magnitud en comparación con el grupo de referencia (40 a 59 años). El grupo de pacientes no vacunados, así como aquellos con enfermedades cardiovasculares o renales, y los que estaban en un régimen de medicación de polifarmacia mostraron una asociación moderada con los fallecimientos por COVID-19. El resto de los factores de riesgo mostraron tamaños de efecto pequeños.

En el modelo de regresión múltiple, con un área bajo la curva ROC de 0,859, únicamente los hombres (en contraste con las mujeres), los pacientes de grupos de edad superior a los 70 años y aquellos no vacunados o cuya última dosis les fue administrada al menos 12 meses antes del diagnóstico mostraron una asociación significativa con la probabilidad de fallecimiento. En el modelo final, con un área bajo la curva ROC de 0,854, se estimó que el tamaño del efecto del sexo hombre era pequeño ($OR_{ajust} = 1,92$, I.C. 95%: 1,42–2,58) en comparación del sexo mujer, mientras que las edades superiores a 70 años podrían tener un efecto grande (70-79 años, $OR_{ajust} = 9,11$, I.C. 95%: 4,27–19,43; 80-89 años, $OR_{ajust} = 21,72$, I.C. 95%: 10,40–45,36; 90-99 años, $OR_{ajust} = 66,24$, I.C. 95%: 31,03–141,38; 100 años o más, $OR_{ajust} = 69,22$, I.C. 95%: 12,97–369,33) en comparación con los pacientes de 40-59 años. Adicionalmente, también se encontraron efectos moderados y grandes para los pacientes vacunados con

más de 12 meses de antelación al diagnóstico ($OR_{ajust} = 2,38$, I.C. 95%: 1,48–3,81) y no vacunados ($OR_{ajust} = 6,96$, I.C. 95%: 4,01–12,08) respectivamente.

Discusión

Este estudio retrospectivo muestra cómo, en la última onda de COVID-19 atribuible a la variante Ómicron en Canarias,¹⁴ los pacientes de grupos de edad superior a los 70 años y aquellos no vacunados, o cuya última dosis les fue administrada al menos 12 meses antes del diagnóstico, mostraron un mayor riesgo de mortalidad.

En la línea de nuestro trabajo, se han desarrollado anteriormente distintos modelos predictivos de mortalidad por COVID-19, incluyendo variables como edad, sexo, comorbilidades o valores analíticos.^{19,20} En el modelo presentado por Banoei et al. para variantes previas a Ómicron, la presencia de enfermedad coronaria, diabetes, estado mental alterado, una edad superior a 65 años y demencia fueron los predictores más relevantes de mortalidad.²¹ Liang et al. desarrollaron el score de riesgo COVID-GRAM,²² en el que identificaron 10 variables que eran factores predictivos independientes, entre las que se encontraban la edad, el número de comorbilidades y antecedentes de cáncer, además de otras variables analíticas. Aunque este score fue diseñado en 2020, varios autores han demostrado su utilidad como predictor de mortalidad en distintos momentos de la pandemia.^{23–25} El 4C Mortality Score fue desarrollado para evaluar la mortalidad hospitalaria de los pacientes con COVID-19 basándose en la edad, el sexo, el número de comorbilidades, además de signos vitales y valores analíticos.^{26,27} Sin embargo Häger et al. no encontraron que estos nuevos scores fueran más útiles que otros ya existentes en la era pre-COVID, como el NEWS, para predecir mortalidad. En este sentido, los resultados de nuestro estudio, basándonos en casos con variante Ómicron, tampoco respaldan la necesidad de incluir un gran número de predictores para la mortalidad por COVID-19 en población geriátrica.

Con respecto a cómo se pueden generalizar nuestros resultados a otros ámbitos geográficos, conviene revisar los estudios que han comparado las tasas de letalidad entre las distintas comunidades autónomas en diferentes periodos de la pandemia. Por ejemplo, en referencia a la letalidad por edad, Canarias ha estado entre las comunidades autónomas que presentaban un número de fallecidos significativamente inferior, especialmente en las primeras ondas.²⁸ En el estudio de Alfaro-Martínez et al., se mostró que la incidencia de COVID-19 en España en las seis primeras ondas se produjo en forma de conglomerados que reproducían la división por comunidades autónomas.²⁹ Estos autores no descartaban que se debiera a las diferencias entre comunidades autónomas a la hora de cribar, diagnosticar o comunicar casos de COVID-19.

Por otra parte, de acuerdo con el estudio publicado por Kowall et al., las diferencias entre países en el exceso de mortalidad probablemente se deban a varios factores, y pueden depender de la prevalencia de las enfermedades crónicas en cada país.³⁰ Dentro de los factores de riesgo que se han asociado a mortalidad en la población mayor hospitalizada por COVID-19 se encuentran algunas patologías crónicas como cardiopatía isquémica/insuficiencia cardiaca, hipertensión o enfermedad renal crónica. También dentro de los pacientes mayores, la edad más avanzada se asoció a mayor riesgo de fallecer.^{5–7,31–33} En nuestro estudio, observamos mayor proporción de pacientes con patología crónica cardiovascular, diabetes, renal, respiratoria y sistémica entre los fallecidos. Sin embargo, no se encontró asociación de manera independiente entre ninguna enfermedad crónica y el mayor riesgo de mortalidad. Únicamente se encontró esta asociación con respecto al sexo (hombre), los pacientes de edad superior a los 70 años y aquellos no vacunados. Estos resultados no son nuevos, ya que coinciden

con los hallazgos publicados por otros autores. Por ejemplo, en el metaanálisis de Pijls et al. en 2021 sobre variantes previas a Ómicron y sin datos sobre vacunación, los varones y los pacientes de 70 años o más mostraron tener un mayor riesgo de infección por COVID-19, desarrollo de enfermedad grave, ingreso en UCI y muerte.³⁴ Con respecto al efecto de la vacuna, algunos estudios han mostrado cómo la efectividad de la vacuna contra la enfermedad grave por COVID-19 disminuyó levemente 6 meses después de la vacunación completa, si bien las dosis de refuerzo restauraban la eficacia de la vacuna.^{35,36} En nuestro estudio, la mediana de tiempo transcurrido entre la última dosis de vacuna y el diagnóstico de COVID-19 fue 10 días inferior en los curados, y se encontró que el porcentaje de casos sin ninguna dosis de vacunación fue mayor en el grupo de fallecidos. Aquellos no vacunados o cuya última dosis les fue administrada al menos 12 meses antes del diagnóstico mostraron una asociación significativa con un mayor riesgo de mortalidad. En el estudio de Higdon et al., la efectividad de la vacunación contra la enfermedad sintomática disminuyó más rápido con la variante Ómicron que con las variantes pre-Ómicron, desapareciendo el efecto protector de la vacunación primaria después de 4–6 meses, y entre 1–4 meses después de la vacunación de refuerzo.³⁷ De acuerdo con algunos autores, la rápida propagación de Ómicron se atribuye a varios factores, en particular su mayor infecciosidad, transmisibilidad o evasión inmunitaria en comparación con variantes anteriores, incluida Delta. Esto explicaría que el efecto de la vacunación primaria en Ómicron sea menor que la protección observada contra la infección por la variante Delta.¹⁵ En este sentido, de acuerdo con Varea-Jiménez et al., las personas no vacunadas infectadas con las variantes Alfa u Ómicron de SARS-CoV-2 tenían menor probabilidad de hospitalización en comparación con la variante Delta. Al mismo tiempo, se encontró también que la probabilidad de hospitalización fue menor en los casos completamente vacunados en comparación con los casos no vacunados para todas las variantes.¹³

En nuestro estudio se observó que la proporción de personas residentes en centros sociosanitarios era significativamente superior entre los fallecidos. En cuanto a esta población, el estudio de Van Ewijk et al., mostró que la efectividad de la vacunación contra la mortalidad fue moderada en personas mayores residentes en centros de larga estancia. Sin embargo, dos semanas después de la dosis de refuerzo no se produjo ninguna muerte, a pesar de la presencia de residentes susceptibles. Otros estudios también han analizado la mortalidad por COVID-19 en residencias de mayores, encontrando en estas mayor porcentaje de mortalidad y reingresos hospitalarios, al tratarse de entornos cerrados donde se produce interacción entre personas jóvenes con posibilidad de infección asintomática y ancianos altamente susceptibles.^{38–40} En el estudio de Visser et al.,¹⁰ aquellos residentes de residencias de ancianos que presentaban mayor grado de polifarmacia y estaban sin vacunar también tuvieron una mayor mortalidad relacionada con COVID a los 30 días.

Nuestro trabajo no está exento de limitaciones. Por una parte, es posible que durante el periodo de estudio se hubiera producido menor declaración de casos, ya que la estrategia de vigilancia durante la presente onda se centra en los casos de edad igual o superior a 60 años. No obstante, esto no debería afectar significativamente a los resultados, ya que nuestro estudio se ha centrado básicamente en esta población. Por otro lado, hemos asumido que todos los casos notificados de COVID-19 en el periodo del estudio corresponden a la variante Ómicron. Aunque no hayan sido secuenciados todos los casos, de acuerdo con los últimos informes publicados por el Ministerio de Sanidad, entre el 99-100% de los casos eran por esta variante. Tampoco se ha diferenciado entre los sublinajes de Ómicron, aunque de acuerdo con la Organización

Mundial de la Salud, la subvariante BA. 5, que es la dominante a nivel mundial y la más contagiosa, no se considera más grave que las otras subvariantes de Ómicron.⁴¹

Por último, al tratarse de un estudio retrospectivo a partir de la información disponible en las historias clínicas de atención primaria, algunas variables de interés que han sido en algunos casos asociadas en la literatura a un mayor riesgo de gravedad o mortalidad, como la obesidad, delirium, deterioro cognitivo, dependencia funcional o fragilidad,³² no se encontraban disponibles en todos los registros y no pudieron ser analizadas.

Conclusiones

En resumen, existen múltiples posibles factores que pueden incrementar el riesgo de mortalidad por COVID-19 en población mayor, que van desde algunas enfermedades previas (e.g. cardiovascular, diabetes, etc.) hasta las condiciones de vida (e.g. residencias sociosanitarias). Sin embargo, nuestro estudio ha encontrado que, una vez ajustados los efectos, sólo tres predictores pueden explicar prácticamente la misma variabilidad: un efecto grande de tener una edad más avanzada, un efecto pequeño de los hombres sobre las mujeres, y un efecto grande debido a no estar vacunado, o un efecto mediano cuando la última fecha de vacunación fue anterior a un año. Esto podría simplificar el manejo de la pandemia para las autoridades de salud pública. Sin embargo, dado que las variantes seguirán evolucionando de manera a priori impredecible, se hace necesario continuar la vigilancia de la enfermedad y actualizar la evidencia periódicamente con el fin de optimizar las estrategias de intervención.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no existir ningún conflicto de intereses

Agradecimientos

Queremos mostrar nuestro agradecimiento a todos los compañeros del Servicio de Canario de Salud, especialmente el equipo de técnicos que nos facilitó el acceso a las distintas fuentes de datos, y al Servicio de Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública, quienes velan por el buen funcionamiento de la Red de Vigilancia Epidemiológica de Canarias.

Financiación

Esta investigación no recibió financiación.

Conflictos de interés

Los autores declaran no existir ningún conflicto de intereses

Agradecimientos

Queremos mostrar nuestro agradecimiento a todos los compañeros del Servicio de Canario de Salud, especialmente el equipo de técnicos que nos facilitó el acceso a las distintas fuentes de datos, y al Servicio de Epidemiología de la Dirección General de Salud Pública, quienes velan por el buen funcionamiento de la Red de Vigilancia Epidemiológica de Canarias.

Referencias

- 1 Pant S, Subedi M. Impact of COVID-19 on the elderly. *J Patan Acad Heal Sci* 2020;7:32-8. <https://doi.org/10.3126/jpahs.v7i2.31104>.
- 2 Axfors C, Ioannidis JPA. Infection fatality rate of COVID-19 in community-dwelling elderly populations. *Eur J Epidemiol* 2022;37:235-49. <https://doi.org/10.1007/s10654-022-00853-w>.
- 3 Centro Nacional de Epidemiología. Incidencias acumuladas y curvas epidémicas. Doc. y datos. 2023. <https://cnecovid.isciii.es/covid19/#documentación-y-datos> [consultada el 15 de febrero de 2023].
- 4 Dirección General de Salud Pública. Actualización nº 656. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 27.01.2023. Madrid, Spain 2023. https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCoV/documentos/Actualizacion_656_COVID-19.pdf
- 5 Kim L, Garg S, O'Halloran A, Whitaker M, Pham H, Anderson EJ, *et al.* Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clin Infect Dis* 2021;72:e206-14. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1012>.
- 6 Tazerji SS, Shahabinejad F, Tokasi M, Rad MA, Khan MS, Safdar M, *et al.* Global data analysis and risk factors associated with morbidity and mortality of COVID-19. *Gene Reports* 2022;26:101505. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2022.101505>.
- 7 Fang X, Li S, Yu H, Wang P, Zhang Y, Chen Z, *et al.* Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)* 2020;12:12493-503. <https://doi.org/10.18632/aging.103579>.
- 8 Ghasemi H, Darvishi N, Salari N, Hosseini-Far A, Akbari H, Mohammadi M. Global prevalence of polypharmacy among the COVID-19 patients: a comprehensive systematic review and meta-analysis of observational studies. *Trop Med Health* 2022;50. <https://doi.org/10.1186/s41182-022-00456-x>.
- 9 Iloanusi S, Mgbere O, Essien EJ. Polypharmacy among COVID-19 patients: A systematic review. *J Am Pharm Assoc* 2021;61:e14-25. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2021.05.006>.
- 10 Visser AGR, Winkens B, Schols JMGA, Janknegt R, Spaetgens B. The impact of polypharmacy on 30-day COVID-related mortality in nursing home residents: a multicenter retrospective cohort study. *Eur Geriatr Med* 2022;14:51-7. <https://doi.org/10.1007/s41999-022-00723-4>.
- 11 Liang C-K, Lee W-J, Peng L-N, Meng L-C, Hsiao F-Y, Chen L-K. COVID-19 Vaccines in Older Adults. *Clin Geriatr Med* 2022;38:605-20. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2022.03.006>.
- 12 Mazagatos C, Monge S, Olmedo C, Vega L, Gallego P, Martín-Merino E, *et al.* Effectiveness of mRNA COVID-19 vaccines in preventing SARS-CoV-2 infections and COVID-19 hospitalisations and deaths in elderly long-term care facility residents, Spain, weeks 53 2020 to 13 2021. *Eurosurveillance* 2021;26:1-6. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.24.2100452>.
- 13 Varea-Jiménez E, Aznar Cano E, Vega-Piris L, Martínez Sánchez EV, Mazagatos C, García San Miguel Rodríguez-Alarcón L, *et al.* Comparative severity of COVID-19 cases caused by Alpha, Delta or Omicron SARS-CoV-2 variants and

- its association with vaccination. *Enferm Infecc Microbiol Clin* Published Online First: 2023. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2022.11.003>.
- 14 Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 en España. Madrid, Spain 2022.
https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCoV/documentos/COVID19_Actualizacion_variantes_20220808.pdf. [consultada el 5 de mayo de 2023].
 - 15 Paul P, El-Naas A, Hamad O, Salameh MA, Mhaimed N, Laswi I, *et al*. Effectiveness of the pre-Omicron COVID-19 vaccines against Omicron in reducing infection, hospitalization, severity, and mortality compared to Delta and other variants: A systematic review. *Hum Vaccin Immunother* Published Online First: 13 Marzo 2023. <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2167410>.
 - 16 Ministerio de Sanidad de España. Estrategia de detección precoz, vigilancia y control de COVID-19. Madrid, Spain 2021.
 - 17 Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr* 2017;17:230. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0621-2>.
 - 18 Chen H, Cohen P, Chen S. How Big is a Big Odds Ratio? Interpreting the Magnitudes of Odds Ratios in Epidemiological Studies. *Commun Stat - Simul Comput* 2010;39:860-4. <https://doi.org/10.1080/03610911003650383>.
 - 19 Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, *et al*. Predictors of <scp>COVID</scp> - 19 severity: A literature review. *Rev Med Virol* 2021;31:1-10. <https://doi.org/10.1002/rmv.2146>.
 - 20 Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Bordell A, *et al*. Características, evolución clínica y factores asociados a la mortalidad en UCI de los pacientes críticos infectados por SARS-CoV-2 en España: estudio prospectivo, de cohorte y multicéntrico. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2020;67:425-37. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.07.003>.
 - 21 Banoei MM, Dinparastisaleh R, Zadeh AV, Mirsaeidi M. Machine-learning-based COVID-19 mortality prediction model and identification of patients at low and high risk of dying. *Crit Care* 2021;25:328. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03749-5>.
 - 22 Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, *et al*. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med* 2020;180:1081. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2033>.
 - 23 Armiñanzas C, Arnaiz de las Revillas F, Gutiérrez Cuadra M, Arnaiz A, Fernández Sampedro M, González-Rico C, *et al*. Usefulness of the COVID-GRAM and CURB-65 scores for predicting severity in patients with COVID-19. *Int J Infect Dis* 2021;108:282-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.05.048>.
 - 24 Sebastian A, Madziarski M, Madej M, Proc K, Szymala-Pędzik M, Żórawska J, *et al*. The Usefulness of the COVID-GRAM Score in Predicting the Outcomes of Study Population with COVID-19. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19:12537. <https://doi.org/10.3390/ijerph191912537>.
 - 25 Buyukaydin B, Karaaslan T, Uysal O. Evaluation of risk scores as predictors of mortality and hospital length of stay for older <scp>COVID</scp> - 19 patients. *AGING Med* 2023;6:56-62. <https://doi.org/10.1002/agm2.12238>.
 - 26 Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM, *et al*. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC

- WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ* 2020;;m3339. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3339>.
- 27 Häger L, Wendland P, Biergans S, Lederer S, de Arruda Botelho Herr M, Erhardt C, *et al.* External Validation of COVID-19 Risk Scores during Three Waves of Pandemic in a German Cohort—A Retrospective Study. *J Pers Med* 2022;12:1775. <https://doi.org/10.3390/jpm12111775>.
 - 28 Ruiz-García A, Vitelli-Storelli F, Serrano-Cumplido A, Segura-Fragoso A, Calderón-Montero A, Mico-Pérez RM, *et al.* Tasas de letalidad por SARS-CoV-2 según Comunidades Autónomas durante la segunda onda epidémica en España. *Med Fam Semer* 2022;48:252-62. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2022.02.004>.
 - 29 Alfaro-Martínez JJ, Solís García del Pozo J, Quílez Toboso RP, García Blasco L, Rosa Felipe C. Estudio de la incidencia de COVID-19 en España y su relación geográfica provincial. *J Healthc Qual Res* Published Online First: Febrero 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jhqr.2023.02.005>.
 - 30 Kowall B, Standl F, Oesterling F, Brune B, Brinkmann M, Dudda M, *et al.* Excess mortality due to Covid-19? A comparison of total mortality in 2020 with total mortality in 2016 to 2019 in Germany, Sweden and Spain. *PLoS One* 2021;16:e0255540. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255540>.
 - 31 Fernández Ibáñez JM, Morales Ballesteros M del C, Galindo Andúgar MÁ, Fernández Anguita MJ, Arias Arias Á, Barberá-Farré JR. Factores de riesgo de mortalidad en pacientes mayores de 65 años hospitalizados por COVID-19. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2022;57:6-12. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2021.09.004>.
 - 32 Gutiérrez Rodríguez J, Montero Muñoz J, Jiménez Muela F, Guirola García-Prendes C, Martínez Rivera M, Gómez Armas L. Variables asociadas con mortalidad en una población de pacientes mayores de 80 años y con algún grado de dependencia funcional, hospitalizados por COVID-19 en un Servicio de Geriátrica. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2020;55:317-25. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2020.07.002>.
 - 33 Águila-Gordo D, Martínez-del Río J, Mazoterías-Muñoz V, Negreira-Caamaño M, Nieto-Sandoval Martín de la Sierra P, Piqueras-Flores J. Mortalidad y factores pronósticos asociados en pacientes ancianos y muy ancianos hospitalizados con infección respiratoria COVID-19. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2021;56:259-67. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2020.09.006>.
 - 34 Pijls BG, Jolani S, Atherley A, Derckx RT, Dijkstra JIRR, Franssen GHLL, *et al.* Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open* 2021;11:e044640. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044640>.
 - 35 Feikin DR, Higdon MM, Abu-Raddad LJ, Andrews N, Araos R, Goldberg Y, *et al.* Duration of effectiveness of vaccines against SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease: results of a systematic review and meta-regression. *Lancet* 2022;399:924-44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00152-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00152-0).
 - 36 Iacobucci G. Covid-19: Protection from two doses of vaccine wanes within six months, data suggest. *BMJ* 2021;;n2113. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2113>.
 - 37 Higdon MM, Baidya A, Walter KK, Patel MK, Issa H, Espié E, *et al.* Duration of effectiveness of vaccination against COVID-19 caused by the omicron variant. *Lancet Infect Dis* 2022;22:1114-6. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00409-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00409-1).
 - 38 Rodríguez Rodríguez P, Gonzalo Jiménez E. COVID-19 en residencias de mayores: factores estructurales y experiencias que avalan un cambio de modelo en España. *Gac Sanit* 2022;36:270-3.

- <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2021.09.005>.
- 39 Oliva J, Peña Longobardo LM. Impacto de la COVID-19 en la atención
socio-sanitaria: el caso de las residencias. Informe SESPAS 2022. *Gac Sanit*
2022;36:S56-60. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2022.02.003>.
- 40 Lu Y, Jiao Y, Graham DJ, Wu Y, Wang J, Menis M, *et al*. Risk Factors for
COVID-19 Deaths Among Elderly Nursing Home Medicare Beneficiaries in the
Pre-vaccine Period. *J Infect Dis* 2022;225:567-77.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jiab515>.
- 41 Organización Mundial de la Salud. Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-
2. Enfermedades. Nuevo Coronavirus. 2023. <https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
[consultada el 5 de mayo de 2023].

Tabla 1. Características de la muestra.

Característica	Total	Final de seguimiento		<i>p</i>
		Curado	Fallecido	
Número de casos	16.998	16.810	188	
Sexo (hombre), n (%)	6.763 (39,8)	6.661 (39,6)	102 (54,3)	<0,001
Edad (años), mediana (RIC)	66 (56–77)	66 (56–77)	85 (76–90)	<0,001
Hospitalización				
Hospitalización convencional, n (%)	592 (3,5)	439 (2,6)	153 (81,4)	<0,001
Días entre diagnóstico e ingreso, rango	0–26	0–26	0–21	0,008
Ingreso en UCI, n (%)	54 (0,3)	31 (0,2)	23 (12,2)	<0,001
Días entre diagnóstico e ingreso en UCI, rango	0–28	0–28	0–10	0,034
Antecedentes				
Patología cardiovascular, n (%)	11.353 (66,8)	11.193 (66,6)	160 (85,1)	<0,001
Diabetes, n (%)	4.726 (27,8)	4.643 (27,6)	83 (44,2)	<0,001
Patología digestiva, n (%)	469 (2,8)	464 (2,8)	5 (2,7)	0,933
Inmunodeficiencia n (%)	82 (0,5)	82 (0,5)	0 (0)	0,337
Neoplasia de órgano sólido, n (%)	1.153 (6,8)	1.135 (6,8)	18 (9,6)	0,126
Neoplasia hematopoyética, n (%)	346 (2)	341 (2)	5 (2,7)	0,542
Patología renal, n (%)	2.226 (13,1)	2.168 (12,9)	58 (30,9)	<0,001
Patología respiratoria, n (%)	4.617 (27,2)	4.548 (27,1)	69 (36,7)	0,003
Enfermedades sistémicas, n (%)	11.530 (67,8)	11.388 (67,8)	142 (75,5)	0,023
Polifarmacia, n (%)	8.817 (51,9)	8.676 (51,6)	141 (75)	<0,001
Vacunación				
Número de dosis de vacuna para COVID-19, n (%)				<0,001
0	738 (4,3)	707 (4,2)	31 (16,5)	
1	242 (1,4)	241 (1,4)	1 (0,5)	
2	2.290 (13,5)	2.269 (13,5)	21 (11,2)	
3	10.405 (61,2)	10.313 (61,4)	92 (48,9)	
4	3.323 (19,6)	3.280 (19,5)	43 (22,9)	
Días entre última vacuna y diagnóstico, mediana (RIC)	303 (267–366)	303 (267–366)	313 (258–394)	0,042
Tiempo entre vacuna y diagnóstico, n (%)				<0,001
<3 meses	1.980 (11,7)	1.954 (11,6)	26 (13,8)	
3-6 meses	457 (2,7)	450 (2,7)	7 (3,7)	
6-12 meses	9.720 (57,2)	9.658 (57,5)	62 (33)	
>12 meses	4.099 (24,1)	4.037 (24)	62 (33)	
Nunca	742 (4,4)	711 (4,2)	31 (16,5)	
Centro sociosanitario				
Residente, n (%)	719 (4,2)	705 (4,2)	14 (7,5)	<0,001

RIC = Rango intercuartil; rango = mínimo y máximo; los valores de p representan las diferencias entre porcentajes mediante la prueba de chi cuadrado, y la prueba de noparamétrica de Wilcoxon para el resto.

Journal Pre-proof

Tabla 2. Modelos bivariados y multivariados para la asociación entre factores de riesgo y fallecimiento

Factor de riesgo, n (%)	Curado (n=16.910)	Fallecido (n=188)	Simple		Múltiple		Modelo final	
			OR	I.C. 95%	OR ajust.	I.C. 95%	OR ajust.	I.C. 95%
Sexo								
Mujer (referencia)	10149 (60,4)	86 (45,7)	-		-		-	
Hombre	6661 (39,6)	102 (54,3)	1,81	1,35–2,41	1,85	1,37–2,51	1,92	1,42–2,58
Grupo de edad (años)								
de 40 a 59 (referencia)	5529 (32,9)	8 (4,3)	-		-		-	
de 60 a 69	4293 (25,5)	11 (5,9)	1,77	0,71–4,41	2,08	0,82–5,24	1,97	0,79–4,91
de 70 a 79	3796 (22,6)	44 (23,4)	8,01	3,77–17,03	9,52	4,27–21,24	9,11	4,27–19,43
de 80 a 89	2495 (14,8)	71 (37,8)	19,67	9,45–40,91	22,24	9,99–49,52	21,72	10,40–45,36
de 90 a 99	679 (4,0)	52 (27,7)	52,93	25,04–111,89	68,47	30,11–155,71	66,24	31,03–141,38
de 100 o más	18 (0,1)	2 (1,1)	76,79	15,24–386,91	72,48	13,07–401,9	69,22	12,97–369,33
Tiempo vacuna-diagnóstico								
<3 meses (referencia)	1954 (11,6)	26 (13,8)	-		-		-	
3-6 meses	450 (2,7)	7 (3,7)	1,17	0,50–2,71	1,22	0,52–2,89	1,17	0,50–2,73
6-12 meses	9658 (57,5)	62 (33,0)	0,48	0,30–0,76	0,96	0,60–1,55	0,97	0,61–1,55
>12 meses	4037 (24,0)	62 (33,0)	1,15	0,73–1,83	2,33	1,44–3,75	2,38	1,48–3,81
Nunca	711 (4,2)	31 (16,5)	3,28	1,93–5,56	6,87	3,92–12,05	6,96	4,01–12,08
Patología cardiovascular	11193 (66,6)	160 (85,1)	2,87	1,92–4,29	0,67	0,41–1,09		
Diabetes	4643 (27,6)	83 (44,2)	2,07	1,55–2,77	1,09	0,80–1,50		
Patología renal	2168 (12,9)	58 (30,9)	3,01	2,20–4,12	1,30	0,93–1,82		
Patología respiratoria	4548 (27,1)	69 (36,7)	1,56	1,16–2,11	1,21	0,88–1,66		
Enfermedades sistémicas	11388 (67,8)	142 (75,5)	1,47	1,05–2,05	0,86	0,6–1,24		
Polifarmacia	8676 (51,6)	141 (75,0)	2,81	2,02–3,92	1,28	0,86–1,9		

Residente centro sociosanitario, n (%)	705 (4,2)	14 (7,5)	1,84	1,06–3,18	0,91	0,5–1,64
--	-----------	----------	------	-----------	------	----------

OR = Odds Ratio; OR ajust. = Odds Ratio ajustados; I.C. 95% = intervalo de confianza del 95 %; se señalan en negrita los efectos estadísticamente significativos; las estimaciones de los valores se realizaron mediante ecuaciones de regresión logística.