



Asociación entre la clase funcional, la gravedad de la infección y la mortalidad por COVID-19 en adultos mayores: una cohorte retrospectiva

Sarita María Oyuela Gómez

Médica y cirujana.

Investigación original para optar por el título a Especialista en Medicina Aplicada a la Actividad Física y al Deporte.

Co-Investigadora:

María Isabel Arias Ríos, Profesional de Sistemas de Información en Salud

Tutores

Jaime Alberto Gallo Villegas, Doctor (PhD) en Epidemiología

Jorge Alberto Osorio Ciro, Especialista (Esp) en Medicina Aplicada a la Actividad Física y al Deporte

Universidad de Antioquia

Facultad de Medicina

Especialización en Medicina Aplicada a la Actividad Física y al Deporte

Medellín, Antioquia, Colombia

2022

Cita	(Oyuela Gómez, S. Osorio-Ciro, J. Arias-Ríos, M. Gallo-Villegas, J. 2022)
Referencia	Oyuela Gómez, S. Osorio-Ciro, J. Arias-Ríos, M. Gallo-Villegas, J., (2022). <i>Asociación entre la clase funcional, la gravedad de la infección y la mortalidad por COVID-19 en adultos mayores: una cohorte retrospectiva</i> [Trabajo de grado especialización]. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
Estilo APA 7 (2020)	



Especialización en Medicina Aplicada a la Actividad Física y al Deporte, Cohorte Seleccione cohorte posgrado.

Grupo de Investigación Medicina Aplicada a la Actividad Física y el Deporte (GRINMADE).

Instituto de Investigaciones Médicas (IIM).

Apoya:

- IPS Universitaria. Servicios de Salud. Universidad de Antioquia



Biblioteca Médica

Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

Rector: John Jairo Arboleda Céspedes

Decano/Director: Carlos Palacio Acosta

Jefe departamento: Jorge Alberto Osorio Ciro

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

Dedicatoria

A los médicos que trabajaron cada día por la vida durante la pandemia por COVID-19 en 2020 y a los pacientes que perdieron su vida durante ella.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los estudiantes de medicina de la Universidad de Antioquia Cristian Andrés Acuña Álvarez y María Alejandra Martínez Peña por su ayuda en la recolección de información y al posgrado de Medicina Aplicada a la Actividad Física y al Deporte por su acompañamiento incondicional.

Tabla de contenido

Resumen	8
Abstract	9
1 Introducción	11
2 Objetivos e hipótesis	13
3 Marco teórico	14
4 Metodología	20
5 Resultados	24
6 Discusión	26
7 Conclusión.....	29
8 Tablas y figuras	30
Referencias	36

Lista de tablas

Tabla 1. Descripción de las características demográficas, antropométricas, clínicas y funcionales en toda la muestra y según la necesidad de hospitalización y muerte por COVID-19	30
Tabla 2. Asociación entre la clasificación funcional y muerte debido a infección por COVID-19	32
Tabla 3. Asociación entre la clasificación funcional y hospitalización, requerimiento de Unidad de Cuidados Intensivos, ventilación mecánica invasiva y estancia hospitalaria mayor a 7 días debido a infección por COVID-19	33

Lista de figuras

Figura 1. Curvas de Kaplan–Meier que muestran las diferencias en la distribución de las probabilidades de supervivencia según la clasificación funcional. Elaboración propia a partir de los resultados presentados.35

Resumen

Objetivo. Evaluar la asociación entre la clase funcional, la gravedad de la infección y mortalidad por COVID-19 en adultos mayores.

Métodos. Cohorte retrospectiva que incluyó 1270 pacientes de un programa de atención de enfermedades crónicas no transmisibles en Medellín, Colombia. Los pacientes fueron estratificados según una clasificación funcional (CF) con base en pruebas físicas, presencia de factores de riesgo cardiovascular y control de comorbilidades; se realizó seguimiento durante 21 meses. Se utilizó un modelo de regresión logística binaria para evaluar la asociación entre la CF y la necesidad de hospitalización por COVID-19, Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), ventilación mecánica invasiva (VMI) y estancia hospitalaria mayor a 7 días. Se evaluó la mortalidad por COVID-19 usando las curvas de supervivencia de Kaplan–Meier y un modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Resultados. El promedio de edad fue de 75,1±8,1 años; el 61,8% eran mujeres. Una CF 3 (estado funcional alterado, con comorbilidad no controlada) aumentó el riesgo de mortalidad por COVID-19 HR=4,33; IC95% 1,20-15,68; P=0,025 (modelo crudo), HR=4,60; IC95% 1,19-17,76; P=0,027 ajustado por edad y sexo y HR=3,79; IC95% 0,96-14,86; P=0,056 ajustado por edad, sexo y estado de vacunación. No hubo relación entre la CF con la necesidad de hospitalización por COVID-19, el requerimiento de UCI, VMI o la estancia hospitalaria prolongada.

Conclusión. Los adultos mayores con una CF 3, tienen un mayor riesgo de mortalidad por COVID-19. La CF no se asoció con un riesgo más elevado de hospitalización por COVID-19, requerimiento de UCI, VMI y estancia hospitalaria prolongada.

Palabras clave: Envejecimiento; enfermedad crónica; COVID-19; hospitalización; mortalidad.

Abstract

Aim: assess the association between functional class, the severity of the infection, and COVID-19 mortality in older patients.

Methods: patients were included in a retrospective cohort study from a chronic noncommunicable diseases program in Medellín, Colombia. Patients were stratified according to a functional classification (FC) based on physical tests, risk factors for cardiovascular disease, and control of comorbidities. Patients were followed up for 21 months. A binary logistic regression was used to evaluate the association between FC and hospitalization, intensive care, invasive ventilation and prolonged hospital stay due to COVID-19. Mortality was assessed using a Cox Proportional-Hazards Model.

Results: 1270 patients with a mean age 75.1 ± 8.1 años, 61.8% were women. Patients were classified as FC3 (altered functional state, non-controlled comorbidity) had increased risk of mortality due to COVID-19 HR=4.33; IC95% 1.20-15.68; P=0,025 in an unadjusted model, HR=4.60; IC95% 1.19-17.76; P=0.027 adjusted by age and gender, but not in an adjusted by age, gender and vaccination state model HR=3.79; IC95% 0.96-14.86; P=0.056. No association was found between FC and hospitalization risk, intensive care unit necessity, invasive ventilation, and prolonged hospital stay due to COVID-19.

Conclusion: Older patients with a FC3 have a greater mortality risk due to COVID-19. FC was not associated with the severity of infection.

Keywords: Aging; chronic disease; COVID-19; hospitalization; mortality.

1 Introducción

Antecedentes y justificación

Recientes datos demográficos han evidenciado un fenómeno poblacional al que han llamado “transición epidemiológica”, relacionado con un aumento de la expectativa de vida, lo que lleva al incremento en el número de adultos mayores y consecuentemente de la frecuencia de enfermedades crónicas degenerativas como las principales causas de morbilidad y mortalidad (McKeown, 2009; Omran, 2005; Seals et al., 2014). Recientemente, el estado funcional y su medición a través de diferentes pruebas físicas considerados como marcadores de envejecimiento biológico han ganado interés como foco de investigación. Estas capacidades físicas y cognitivas aumentan rápidamente durante los primeros años de vida, alcanzan un pico durante la adultez y empieza a declinar con la edad, esto es considerado el “capital biológico” (Diana Kuh et al., 2014).

La asociación entre desempeño en pruebas objetivas de capacidad funcional, tales como fuerza de agarre y la velocidad de la marcha, y tasas de desenlaces relacionados con la morbimortalidad en la población de edad avanzada, está soportada ampliamente en la literatura científica, con meta-análisis y revisiones sistemáticas que muestran relación entre mejor desempeño y menor probabilidad de desenlaces adversos (Cesari et al., 2009; Cooper et al., 2010). Esta asociación demuestra la relación que existe entre los niveles de capacidad funcional con procesos de envejecimiento y enfermedad (Cooper et al., 2014).

Uno de los autores, en la Institución Prestadora de Servicios de Salud Universitaria (IPS Universitaria), en Medellín (Colombia), desarrolló recientemente una clasificación funcional (CF) la cual utiliza mediciones objetivas del desempeño físico de un sujeto en pruebas físicas, la presencia de comorbilidad y el grado de fragilidad con el fin de estratificar las personas con miras a hacer una atención diferencial de acuerdo a sus necesidades para optimizar los recursos. Esta clasificación tiene validez predictiva para mortalidad, mostrando un claro efecto-dosis respuesta entre el deterioro de la capacidad funcional y un riesgo más elevado de muerte a un año de seguimiento (García-Arango et al., 2021).

En marzo 11 de 2020 la infección por el COVID-19 se declaró una pandemia global (World Health Organization, 2020) y a mayo de 2022 se han reportado 500 millones de casos, 6,2

millones de muertes en todo el mundo. La mayoría de los casos se han reportado en individuos mayores de 40 años (World Health Organization, 2021). Diferentes estudios han evidenciado que una menor condición física cardiorrespiratoria y muscular pueden estar relacionados con el riesgo de mortalidad y hospitalización por COVID19 (Brandenburg et al., 2021; Christensen et al., 2021; Ekblom-Bak et al., 2021; Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response and Chinese Center for Disease Control and Prevention, 2020; Geijerstam et al., 2021; Tuzun et al., 2021). La CF desarrollada por nuestro grupo tiene validez predictiva de mortalidad por todas las causas; no obstante, se desconoce si una peor clasificación se relaciona específicamente con mortalidad y gravedad en la infección por COVID-19. Por tal razón, el objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre la clase funcional, la gravedad de la infección y mortalidad por COVID-19 en adultos mayores. Como hipótesis planteamos que a mayor deterioro en la clase funcional se presenta una infección más grave y mayor mortalidad.

2 Objetivos e hipótesis

2.1 Hipótesis

A mayor deterioro de la clasificación funcional que presente un sujeto, va a presentar una infección más grave, dada por necesidad de hospitalización, Unidad de Cuidados Intensivos, Ventilación Mecánica Invasiva, estancia hospitalaria prolongada y mayor mortalidad.

2.2 Objetivo general

Evaluar la asociación entre una clasificación funcional, la gravedad de la infección y mortalidad por COVID-19 en adultos mayores.

2.3 Objetivos específicos

- Describir las características demográficas, antropométricas, clínicas y funcionales de los pacientes incluidos en el estudio.
- Estimar la magnitud de la asociación entre la clasificación funcional y la necesidad de hospitalización, días de estancia hospitalaria, requerimiento de unidad de cuidados intensivos e intubación para ventilación mecánica por infección por COVID-19 en adultos mayores.
- Estimar la magnitud de la asociación entre la clasificación funcional y la mortalidad por infección por COVID-19 en adultos mayores.

3 Marco teórico

Epidemiología del COVID-19 en Colombia y el mundo

El COVID-19 es una enfermedad respiratoria aguda causada por el virus SARS-CoV-2; este es un virus que se transmite persona a persona a través del contacto cercano por medio de gotas, aerosoles y, en menor medida, fómites (Gorbalenya et al., 2020). En marzo 11 de 2020 la infección por el COVID19 se declaró una pandemia global (World Health Organization, 2020) y a octubre de 2021 se han reportado 245 millones de casos, 4.9 muertes en todo el mundo (World Health Organization, 2021).

La mayoría de los casos en el mundo se han reportado en individuos mayores de 40 años. La mortalidad por COVID-19 es variable dependiendo de la edad, la gravedad de la infección y las comorbilidades del individuo; se estima que tiene una mortalidad general del 0.3 – 2.3% (Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response and Chinese Center for Disease Control and Prevention, 2020), 10 – 23% en pacientes hospitalizados (Lewnard et al., 2020; Potere et al., 2020), 26 – 50% en personas admitidas a UCI (Bhatraju et al., 2020) y cercana al 88% si se requirió ventilación mecánica (Richardson et al., 2020).

En Colombia se han reportado casi 5 millones de casos y alrededor de 127 mil fallecidos; la mayor mortalidad se da en individuos mayores de 60 años y las comorbilidades más comunes son en su orden la hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad respiratoria, enfermedad renal y enfermedad cardíaca. Antioquia es el segundo departamento con más casos en el país después de Bogotá, con aproximadamente 75 mil casos y 16 mil fallecidos (Gobierno de Colombia, 2021).

Capacidad funcional y morbimortalidad

La capacidad funcional, es un término usado para describir la capacidad que tienen una persona de realizar las tareas físicas de la vida cotidiana, que puede evaluarse por auto-informe u objetivamente mediante diferentes pruebas funcionales como la velocidad de la marcha, el levantarse de una silla, el equilibrio y la fuerza de agarre. Actualmente, existe suficiente evidencia que sugiere que las medidas objetivas de la capacidad funcional son marcadores útiles del estado de salud actual y futuro (Cooper et al., 2010, 2014). Revisiones sistemáticas y meta-análisis han reportado una asociación robusta entre un mejor rendimiento

en pruebas funcionales objetivas y bajas tasas de mortalidad por todas las causas en adultos mayores que viven en la comunidad (Cooper et al., 2010).

Como resultado de las investigaciones que sustentan esta evidencia, se ha incrementado el interés en estas pruebas funcionales. La evaluación de la capacidad funcional tiene un uso potencial como herramienta simple de tamización en la población general para identificar personas que se pueden beneficiar de alguna intervención o entre grupos de pacientes para evaluar la respuesta a un tratamiento o el pronóstico. Estudios recientes, que han estudiado diferentes biomarcadores candidatos de envejecimiento, han reportado el buen comportamiento de estas pruebas funcionales según una amplia gama de criterios, cuando se comparan con marcadores inflamatorios, la presión arterial y la longitud del telómero (Belsky et al., 2015; Martin-Ruiz et al., 2011).

En los últimos años, se han propuesto diversas explicaciones de la asociación entre la capacidad funcional y la mortalidad. La capacidad funcional podría reflejar la presencia de enfermedades no detectadas, aquellas condiciones que ya se han manifestado clínicamente y la velocidad del proceso del envejecimiento. También, podrían proveer un indicador útil de la duración de la exposición a factores de riesgo para mortalidad prematura y factores asociados (inactividad física, tabaquismo y niveles bajos de capacidad física cardio-respiratoria. La capacidad funcional en etapas tardías de la vida, está determinada no solamente por su tasa de declinación desde la vida media, sino también por el pico alcanzado durante la fase de crecimiento y desarrollo; las asociaciones también podrían expresar diferencias en el desarrollo intrauterino y post-natal temprano entre los individuos lo cual influye tanto en la capacidad funcional como en la supervivencia (Cooper et al., 2014; Diana Kuh et al., 2014).

Los marcadores del estado funcional deben ser entonces tareas complejas en su procesamiento motor y cognitivo, pero no por ello difíciles de evaluar. Se ha identificado que pruebas que evalúan la fuerza de prensión, la estancia monopodal, pararse y sentarse de una silla y la velocidad de la marcha son adecuados marcadores en población general (Diana Kuh et al., 2014); una menor fuerza de prensión aumenta la mortalidad a 25 años de seguimiento (Cooper et al., 2014), un mejor estado cardiorrespiratorio disminuye la mortalidad a largo plazo (Mandsager et al., 2018) y la velocidad de la marcha es una medida válida, sensible y que se ha correlacionado con el estado de salud en el futuro, la pérdida funcional, la

probabilidad de hospitalización y mortalidad (Middleton et al., 2015). Un estudio publicado recientemente incluyó 2.767 adultos de edad media, evaluados a la edad de 53 años y seguidos durante 13 años; reportó que la incapacidad para realizar las pruebas funcionales se asoció con la más alta tasa de mortalidad. Aún, en este grupo de personas de mediana edad, las mediciones de las pruebas funcionales, identificaron grupos de personas con una menor probabilidad que otras, de alcanzar una vida más larga y saludable (Cooper et al., 2014).

Clasificación funcional IPS Universitaria

En la IPS Universitaria sede ambulatoria de la Universidad de Antioquia se ha desarrollado una clasificación funcional, desarrollada por uno de los investigadores y participante en este estudio, la cual utiliza mediciones objetivas del desempeño físico de un sujeto en ciertas pruebas, la presencia de comorbilidad y el grado de fragilidad con el fin de estratificar las personas con miras a hacer una atención diferencial de acuerdo a sus necesidades.

Los siguientes son los parámetros utilizados:

- Indicador de fragilidad de Groningen (Peters Msc et al., 2012; Steverink, Slaets, Schuurmans, & Van Lis, 2001). Se ha identificado que, en adultos mayores, la presencia de fragilidad puede ser uno de los factores más importantes relacionados con mortalidad, incluso con mayor predicción que factores de riesgo cardiovascular tradicionales (Vaes et al., 2017); Pranata et al. describen cómo un aumento en escalas de evaluación de fragilidad tiene un efecto dosis-respuesta en cuanto a mortalidad por COVID-19 (Pranata et al., 2021).
- Apoyo monopodal y velocidad de marcha; estos parámetros se han visto relacionados con mortalidad y hospitalización; de hecho, hoy la velocidad de la marcha se considera un signo vital que da información valiosa respecto a la reserva funcional del individuo (D Kuh et al., 2005; Diana Kuh et al., 2014; Middleton et al., 2015).
- Estado de morbilidad: determinado por la presencia de patologías y su estado de compensación, incluyendo hipertensión arterial (James et al., n.d.), dislipidemia (Sistema General de Seguridad Social en Salud, 2014), diabetes mellitus (Marathe et al., 2017), enfermedad coronaria (O’Gara et al., 2013), insuficiencia cardiaca (Yancy

et al., 2017), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Vogelmeier et al., 2017), enfermedad renal (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group, 2017). Las cuales se evalúan según guías clínicas internacionales para definir su diagnóstico, tratamiento y control.

- Se determinaron factores de riesgo cardiovascular como el peso y talla para el cálculo del IMC (Eknoyan, 2007); el cual tiene una relación en J con mortalidad (Bhaskaran et al., 2018). Se incluye la sumatoria de la medición de 3 pliegues cutáneos (tricipital, abdominal, muslo) para aproximarse a un aumento de la grasa corporal, la cual se considera un factor de riesgo cardiovascular (Garvey et al., 2016). Tabaquismo, el cual se considera el principal factor de riesgo cardiovascular modificable culpable de mortalidad prematura (Samet, 2013).
- Estado del ánimo. Se ha identificado que la depresión está asociada a un aumento de la morbimortalidad por todas las causas y por enfermedad cardiovascular (Meng et al., 2020; Zhang et al., 2018).
- Se calcula el VO₂ máximo por medio de una fórmula desarrollada en la NASA (Jackson et al., 1990) y posteriormente son convertidos a METs dividiendo el resultado entre 3,5. Se ha correlacionado un mejor estado cardiorrespiratorio con menor mortalidad a largo plazo (Mandsager et al., 2018).

Luego de la recolección de estos datos, es el médico general el encargado de clasificar los sujetos en alguno de los cuatro grupos de la clasificación funcional que son:

1. Estado funcional conservado, comorbilidad controlada
2. El grupo dos se clasifica a su vez en 2 subgrupos
 - A. Estado funcional conservado, comorbilidad controlada, pero con la presencia de alguno de los siguientes factores de riesgo: obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), bajo peso asociado a alto porcentaje de grasa ($IMC < 18,5 + \text{sumatoria pliegues} > 60$), tabaquismo (fumador activo), trastorno del ánimo (cuestionario con las siguientes preguntas: 1. Que tan feliz estuvo ayer? 2. Que tan ansioso o preocupado estuvo ayer? 3. Que tan triste o deprimido estuvo ayer? Se califican desde 0 que es lo mínimo hasta 10 que es lo máximo, si las preguntas 2 y 3 resultan ≥ 7 o la pregunta 1 resulta ≤ 7 se consideran alteradas y se debe preguntar si es un estado constante, en tal caso se aplica el cuestionario de Beck (Beck et al., 1961)), baja condición física (METs < 7)

B. Estado funcional conservado, comorbilidad no controlada

3. Estado funcional alterado, comorbilidad no controlada

4. Estado funcional perdido, comorbilidad no controlada

Estas categorías y subcategorías de clasificación funcional (1, 2a, 2b, 3 y 4) serán las variables independientes o predictores utilizadas para el análisis. Esta clasificación tiene validez predictiva para mortalidad, mostrando un claro efecto-dosis respuesta entre el deterioro de la capacidad funcional y un riesgo más elevado de muerte a un año de seguimiento (García-Arango et al., 2021).

Capacidad funcional y COVID-19

El estilo de vida ha sido asociado de forma consistente con morbimortalidad por enfermedades crónicas no transmisibles, pero existe evidencia de que también pudiese estar relacionada con infecciones respiratorias agudas (Wong et al., 2008); con miras a estudiar la relación de los hábitos de vida y la necesidad de hospitalización por COVID-19 se siguió una cohorte de 387,109 adultos en el Reino Unido en donde se encontró que la inactividad física se asociaba a un 32% más riesgo de admisión hospitalaria (Hamer et al., 2020). Sin embargo, dado que el estilo de vida activo es una medida no necesariamente consistente en el tiempo, se ha propuesto que la capacidad cardiorrespiratoria (CRF por sus siglas en inglés, cardiorespiratory fitness) puede ser un mejor indicador (Christensen et al., 2021).

La CRF es una medida objetiva y reproducible que habla de la capacidad del cuerpo para suplir oxígeno al músculo esquelético durante una actividad sostenida, además es un indicador de una mayor reserva cardiorrespiratoria y de la habilidad del cuerpo para responder ante un estímulo estresor (Brawner et al., 2021). Recientemente, Christensen y colaboradores describió en una cohorte prospectiva de 2,690 adultos que una CRF moderada o alta según lo esperado para la edad y el género tenía una reducción de la mortalidad por COVID-19 del 57% y del 63% respectivamente (Christensen et al., 2021). Resultados similares fueron descritos por Ekblom-Bak y colaboradores en un estudio de casos y controles que contó con una población de 279,455 adultos y describió que una mejor CRF atenuaba el riesgo de COVID-19 grave en individuos con obesidad e hipertensión arterial (Ekblom-Bak et al., 2021). Respecto a la fuerza muscular, Geijerstam y colaboradores

describe en una cohorte retrospectiva de 1'559.187 militares suecos que una menor CRF y fuerza muscular se asocia a infección grave por COVID-19 (Geijerstam et al., 2021). Además, Brawner y colaboradores describen cómo una mayor capacidad para realizar ejercicio se asocia a menor probabilidad de hospitalización por dicha infección (Brawner et al., 2021).

Los factores anteriormente mencionados, sumado al estado funcional y las comorbilidades son incluidos en la clasificación funcional de la IPS Universitaria sede ambulatoria de la Universidad de Antioquia, hasta ahora a conocimiento de los autores no se ha asociado una clasificación similar al riesgo de hospitalización, ventilación o mortalidad por COVID-19.

4 Metodología

Estudio de cohorte retrospectivo que incluyó 1270 personas que reciben servicios de salud en la IPS Universitaria bajo el Modelo de Atención Integral en Salud Sermás. El estudio se llevó a cabo en el área metropolitana del Valle de Aburrá en Medellín (Colombia).

Sujetos

Los criterios inclusión fueron personas mayores de 60 años adscritos a una Entidad Promotora de Salud (EPS), que reciben servicios de salud en la IPS Universitaria bajo el modelo Sermás, de forma ambulatoria, desde marzo de 2020 hasta noviembre de 2021 y que hayan tenido la evaluación de la clasificación funcional seis meses antes. Se excluyeron los pacientes que no contaran con dicha clasificación o que se hayan retirado de la EPS antes de completar el período de seguimiento. Se calculó un tamaño de muestra para el desenlace de mortalidad, comparando la CF 2A y CF 2B, asumiendo un riesgo relativo de 1,18 (hazard ratio) según un estudio publicado previamente (García-Arango et al., 2021), un error alfa del 5% y una potencia estadística del 80%. Teniendo en cuenta unas potenciales pérdidas del 10%, se calculó un tamaño de muestra de 1 270 pacientes. Se utilizó el programa STATA versión 14.0 (StataCopr LP, College Station, Texas, Estados Unidos).

Clasificación funcional

La clasificación funcional se realizó a partir de un método desarrollado por uno de los investigadores, descrita también en un estudio previo (García-Arango et al., 2021). Esta clasificación tiene en cuenta la medición del estado funcional, la presencia de morbilidad y de factores de riesgo. El estado funcional se mide a partir del indicador de fragilidad de Groningen (frágil un puntaje ≥ 4) (Peters Msc et al., 2012; Steverink, Slaets, Schuurmans, & van Lis, 2001) y dos pruebas funcionales que son equilibrio en apoyo monopodal y velocidad de marcha (alterado $< 0,6$ m/s) (James et al., n.d.; Middleton et al., 2015). El estado de morbilidad es certificado por el médico general quien por medio de los registros de los pacientes y la valoración clínica determina la presencia de patologías y su estado de

compensación según guías actuales, incluyendo entre éstas hipertensión arterial (James et al., n.d.), dislipidemia (Sistema General de Seguridad Social en Salud, 2014), diabetes mellitus (Marathe et al., 2017), enfermedad coronaria (O’Gara et al., 2013), insuficiencia cardiaca (Yancy et al., 2017), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Vogelmeier et al., 2017) y enfermedad renal (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group, 2017). Los factores de riesgo se determinaron por la obtención de datos antropométricos, peso y talla para el cálculo del índice de masa corporal (IMC) (Eknoyan, 2007), medición de tres pliegues cutáneos (tricipital, abdominal, muslo), preguntas sobre la condición de tabaquismo y estado del ánimo. Además, se calcula el consumo de oxígeno máximo (VO₂max) por medio de una fórmula desarrollada en La Administración Nacional de Aeronáutica y el Espacio (NASA, por sus siglas en inglés National Aeronautics and Space Administration) (Jackson et al., 1990).

Luego de la recolección de estos datos, es el médico general el encargado de clasificar los sujetos en alguno de los cuatro grupos de la clasificación funcional que son: 1) Estado funcional conservado, comorbilidad controlada; 2A) Estado funcional conservado, comorbilidad controlada, pero con la presencia de alguno de los siguientes factores de riesgo: obesidad (IMC ≥ 30 kg/m²), bajo peso asociado a alto porcentaje de grasa (IMC $< 18,5$ + sumatoria pliegues > 60), tabaquismo (fumador activo), trastorno del ánimo o baja condición física (Unidad Metabólica Basal [METs] < 7); 2B) Estado funcional conservado, comorbilidad no controlada; 3) Estado funcional alterado, comorbilidad no controlada; 4) Estado funcional perdido, comorbilidad no controlada. Se consideró estado funcional perdido si el tiempo en la prueba de apoyo monopodal fue menor de 10 s (D Kuh et al., 2005), la velocidad de la marcha en cinco metros fue menor de 0,6 m/s (Studenski et al., 2011) y el índice de fragilidad de Gröningen fue igual o mayor a 4 puntos (Steverink, Slaets, Schuurmans, & van Lis, 2001).

Desenlaces

Se escogieron los siguientes desenlaces: i) hospitalización por COVID-19 en la IPS Universitaria; ii) estancia hospitalaria mayor a 7 días que se consideró desde el día de ingreso a urgencias hasta el alta médica; iii) requerimiento de Unidad de Cuidados Intensivos (UCI);

iv) ventilación mecánica invasiva (VMI); y v) mortalidad por COVID-19. Para la medición se utilizó el sistema de información de la IPS Universitaria Gestión Hospitalaria IPS (GHIPS) y la historia clínica electrónica. Los desenlaces fueron evaluados a través de la revisión de historias clínicas por parte de una de las investigadoras, quién desconocía la CF del paciente evaluado. La mayoría de los pacientes contaron con diagnóstico de COVID-19 confirmado por laboratorio, de lo contrario se consideró la sospecha clínica por tomografía o la sospecha clínica por tener contacto estrecho con familiar que había presentado la infección.

Análisis estadístico

Inicialmente, se realizó un análisis exploratorio de los datos con el fin de detectar errores en la codificación de las variables, posibles inconsistencias de los datos, datos perdidos, valores atípicos y conocer las características básicas de la distribución de las variables. Se utilizó la prueba de Shapiro Wilk para evaluar si las variables provenían de una población con distribución normal en toda la muestra y según el grupo de tratamiento. Para la descripción de las variables cuantitativas se utilizaron el promedio, desviación estándar, mediana y rango intercuartílico, según el tipo de distribución. Igualmente, para la descripción de las variables nominales se utilizaron proporciones.

Para estimar la magnitud de la asociación entre la CF y la necesidad de hospitalización por COVID-19, días de estancia hospitalaria, requerimiento de UCI y VMI por infección, se utilizó un modelo de regresión logística binaria, crudo, y ajustado por edad, sexo y estado de vacunación. Para los diferentes modelos se realizó: i) la prueba de verosimilitud; ii) la prueba z de los coeficientes; iii) el cálculo de los OR; iv) los intervalos de confianza al 95%; v) el pseudo R² de McFadden; vi) las pruebas de bondad de ajuste; vii) el área bajo la curva de la gráfica de las características operativas del receptor (COR); y viii) el análisis de sensibilidad. También, se evaluó la colinealidad de las variables incluidas en el modelo y se hizo un análisis gráfico de los residuales estandarizados de Pearson.

Se evaluó si había diferencias en la supervivencia según la CF a partir de las curvas de supervivencia de Kaplan–Meier y la prueba de logaritmo del rango (log-Rank test). Se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox para estimar la razón de peligro instantánea

(HR, por sus siglas en inglés) según la CF para el desenlace mortalidad, crudo, y ajustado por edad, sexo y estado de vacunación. Para evaluar el supuesto de riesgos proporcionales se utilizaron los residuales de Shoenfeld. Se realizó la prueba global y para cada una de las variables independientes la cual permitió tomar la decisión; además, se construyeron los gráficos de los residuales de Shoenfeld escalados en función del tiempo para las variables independientes y el $-\ln(-\ln S(t))$ contra el \ln (tiempo analítico) para cada valor de las variables independientes.

Para todos los análisis se usó un nivel de significación estadística del 5% ($\alpha=0,05$) y se emplearon los programas IBM SPSS® Statistics, versión 21.0 (IBM, New York, Estados Unidos) y STATA versión 14.0 (StataCopr LP, College Station, Texas, Estados Unidos).

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la IPS Universitaria, código IN76-2021. El registro de cada paciente en la base de datos fue nombrado con un código que impidió su identificación. Se tuvo en cuenta las normas para la investigación en salud del Ministerio de la Protección Social de Colombia en la Resolución 008430 de 1993 y los principios de la declaración de Helsinki (Schuklenk, 2001).

5 Resultados

De las 2232 que ingresaron al programa de atención Sermás, que cumplían los criterios de inclusión y no tenían criterios de exclusión, se seleccionó una muestra aleatoria de 1 270 individuos que fueron incluidos en el estudio. No hubo pérdidas para los desenlaces interés de los pacientes.

Descripción de la población

Entre los participantes, se encontró un promedio de edad de $75,1 \pm 8,1$ años, 61,8% (n = 785) eran mujeres, promedio de índice de masa corporal de $28,6 \pm 5,2$, y de $VO_2\text{max}$ estimado de $18,2 \pm 5,5 \text{ mL.kg}^{-1}\text{min}^{-1}$. El 5,7% (n=72) de los pacientes fueron hospitalizados por COVID-19, el 2,45% (n=31) requirió UCI, el 1,74% (n=22) requirió VMI, el 3,32% (n=42) tuvo una estancia hospitalaria mayor a 7 días y el 3,50% (n=45) falleció por esta causa.

La hipertensión fue la comorbilidad más frecuente, con 92,8% (n=1179), seguida de la enfermedad renal crónica con 58,0% (n=736) y la diabetes mellitus con 54,3% (n=690). La mayoría de la población tenía CF 2A 67,1% (n=852), seguida por la CF 2B 29,4% (n=374) y la CF 3 con 3,0% (n=38). La CF 1 y la CF 4 tuvieron igual cantidad de individuos correspondiendo sólo al 0,2% (n=3) (cuadro 1). La frecuencia de vacunación fue del 86,0%; no obstante, esta fue del 50,0% en individuos que requirieron hospitalización por COVID-19 y del 24,4% en aquellos que murieron por dicha causa. La proporción total de infección por COVID-19 en la muestra fue del 8,2%. Entre los fallecidos durante el período de seguimiento, la causa de muerte estuvo relacionada con COVID-19 en el 64,3% (tabla 1).

Debido a que los pacientes pertenecientes a la CF 1 y 4 solo fueron 6 personas, se decidió utilizar como categoría de referencia la CF 2A (estado funcional conservado con comorbilidad controlada, pero con presencia de factores de riesgo) como grupo de comparación para los análisis de gravedad y mortalidad.

Las curvas de supervivencia, según la clasificación funcional, no presentan diferencias importantes entre ellas (χ^2 de la prueba log-Rank = 2,711; $P=0,258$); no obstante, la clase funcional 3 presenta una menor probabilidad acumulada de supervivencia la cual disminuye alrededor de los 200 días (6,6 meses) (figura 1).

Asociación entre la clasificación funcional y la mortalidad por COVID-19

En comparación con la CF 2A los individuos de CF 3 (estado funcional alterado, con comorbilidad no controlada) tuvieron mayor riesgo de mortalidad HR=4,33 (IC95%: 1,20-15,68; $P = 0,025$) en el modelo crudo, HR=4,60 (IC95%: 1,19-17,76; $P = 0,027$) en el modelo ajustado por edad y sexo, y HR=3,79 (IC95%: 0,96-14,86; $P = 0,056$) en el modelo ajustado por edad, sexo y estado de vacunación (tabla 2).

Asociación entre la clasificación funcional y la gravedad de la infección por COVID-19

La CF no tuvo relación con hospitalización por COVID-19 (CF 2A vs CF 3 OR 1,64 IC95%: 0,52–5,15; $P=0,393$), requerimiento de UCI (CF 2A vs CF 3 OR 1,78 IC95%: 0,35–8,98; $P=0,484$), VMI (CF 2A vs CF 3 OR 2,39 IC95%: 0,44–12,97; $P=0,311$) o estancia hospitalaria mayor a 7 días (CF 2A vs CF 3 OR 2,12 IC95%: 0,58–7,78; $P=0,255$) cuando se ajustó por edad, sexo y estado de vacunación; sin embargo, en todos los desenlaces se observa un gradiente dosis-respuesta hacia un incremento del riesgo en la medida que empeora la CF (tabla 3).

6 Discusión

El principal hallazgo de este estudio fue que aquellos adultos mayores con una CF 3 (alteración de su estado funcional y comorbilidades no controladas), tienen un mayor riesgo de mortalidad por COVID-19. La CF no se asoció con un riesgo más elevado de hospitalización por COVID-19, requerimiento de UCI, VMI y estancia hospitalaria prolongada; no obstante, se observó un gradiente dosis-respuesta hacia un incremento del riesgo en la medida que empeora la CF.

Según el conocimiento de los autores hasta este momento, no han sido publicados estudios que evalúen la asociación entre una clasificación funcional similar a la propuesta por nuestro grupo y el riesgo de mortalidad por COVID-19 en adultos mayores. No obstante, en un estudio previo, nuestro grupo evidenció que a mayor compromiso de la CF, aumenta la mortalidad por todas las causas; CF 2B HR=1,767 (IC95%: 1,182-2,642; P=0,006); CF 3 HR=3,411 (IC95%: 2,04-5,70; P=0,001), y CF 4 HR=8,525 (IC95%: 5,281-13,761; P=0,001) en comparación con la CF 2A (García-Arango et al., 2021). Es importante tener en cuenta que, el deterioro en la condición física cardiorrespiratoria y muscular, indicadores robustos de la capacidad funcional y la salud de las personas, han sido relacionados con mortalidad en diferentes poblaciones. Recientemente, Christensen et al., en una cohorte prospectiva que incluyó 2 690 adultos, reportaron una reducción de la mortalidad por COVID-19 del 57% y del 63%, en quienes tenían una capacidad física cardiorrespiratoria moderada o alta según lo esperado para la edad y el sexo, respectivamente (Christensen et al., 2021). Así mismo, el estudio de Geijerstam et al., una cohorte retrospectiva de 1 559 187 militares suecos, encontró que una mejor condición física cardiorrespiratoria y muscular en la adolescencia y adultez se asocia con una disminución del riesgo de muerte por COVID-19 (Geijerstam et al., 2021).

En esta investigación, no encontramos una relación entre la CF y el riesgo de hospitalización, requerimiento de UCI, VMI y estancia hospitalaria prolongada, a pesar de que sí se observa un gradiente dosis-respuesta. Otros autores han logrado determinar que existe relación entre la capacidad funcional y mayor gravedad de la infección por COVID-19. La investigación de Ekblom-Bak et al., un estudio de casos y controles que incluyó 279 455 adultos, reportó que una mejor condición física cardiorrespiratoria disminuye el riesgo de COVID-19 grave

(por cada unidad de cambio en el VO₂max disminuyó el OR en 0,98 (IC95%: 0,97 – 0,99) (Ekblom-Bak et al., 2021). También, el estudio de Geijerstam et al., encontró que una mejor condición física cardiorrespiratoria en la adolescencia y adultez se asocia con una disminución del riesgo de COVID-19 grave con un OR 0,76 (IC95%: 0,67–0,85) para hospitalización y un OR 0,61 (IC95%: 0,48–0,78) para UCI. Por otro lado, en este mismo trabajo, la fuerza muscular se asoció con un menor riesgo de hospitalización OR 0,89 (IC95%: 0,84 – 0,93) y UCI OR 0,88 (IC95%: 0,79 – 0,97) (Geijerstam et al., 2021). Además, Brawner et al., describieron cómo una mayor capacidad para realizar ejercicio se asocia con una menor probabilidad de hospitalización por dicha infección OR 0,87 (IC95%: 0,76–0,99) (Brawner et al., 2021).

Se estima que la pandemia por COVID-19 implicó un exceso de muertes a nivel mundial de 18,2 millones (Wang et al., 2022); la mortalidad secundaria a la infección por COVID-19 depende de diversos factores como son: i) la severidad de la infección (alrededor del 20% en pacientes hospitalizados y del 40% en aquellos que requieren UCI) (Wiersinga et al., 2020); ii) la edad (0,4% en individuos menores de 40 años, 8% entre los 70 y 79 años y del 14,8% en aquellos mayores de 80 años); y iii) las comorbilidades (10,5% en pacientes con enfermedad cardiovascular, 7,3% en individuos con diabetes, 6,3% en enfermedad respiratoria crónica y del 6% en personas viviendo con hipertensión arterial) (Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response and Chinese Center for Disease Control and Prevention, 2020).

La clasificación funcional desarrollada por nuestro grupo, incluye no sólo diferentes pruebas físicas, sino también de evaluación de la presencia de factores de riesgo y comorbilidades controladas y no controladas. Es claro que la función del adulto mayor y la presencia de enfermedades crónicas relacionadas con el envejecimiento tiene su origen en la vida temprana y depende de la exposición a diferentes factores de riesgo como la nutrición y la actividad física a través de la vida. La capacidad funcional incluye la calidad de vida, la habilidad para desarrollar actividades de la vida diaria, la presencia de fragilidad, discapacidad y muerte; en este sentido las distintas pruebas del estado funcional como la fuerza de prensión, levantarse de una silla, el balance, la velocidad de la marcha, entre otros,

son considerados marcadores biológicos del proceso del envejecimiento que tienen valor pronóstico (Diana Kuh et al., 2007).

Limitaciones del estudio

El presente estudio tiene algunas limitaciones, entre ellas: i) la recolección de los datos se realizó de forma retrospectiva, por esto se hizo una exploración inicial para identificar la calidad de los datos; no obstante, la evaluación de los desenlaces la hizo una persona que desconocía la clasificación funcional de las pacientes incluidos en el estudio; ii) el cálculo del tamaño de muestra se realizó para el desenlace de mortalidad, por tal razón, pudo haber una menor potencia estadística para detectar asociación entre la CF y los otros desenlaces evaluados (hospitalización, requerimiento de UCI, VMI y estancia hospitalaria prolongada); iii) la CF tomada fue aquella evaluada seis meses antes del inicio del seguimiento, por lo que, en el momento de la infección, ésta pudo haber cambiado en el tiempo por efectos relacionados con la cuarentena; iv) dado que esta es una cohorte en el contexto de un programa de atención a pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles existe una intervención médica de por medio que no se puede controlar; v) es probable que la CF influya en el riesgo de adquirir la infección, dado que personas más enfermas o con mayor limitación para sus actividades de la vida diaria, podrían tener mayor adherencia a las recomendaciones de aislamiento y distanciamiento social; vi) si bien los resultados expuestos están ajustados por el estado de vacunación, esta es una variable que por sus características no estuvo presente durante todo el tiempo del seguimiento y pudo modificar lo sucedido antes y después del inicio del programa de vacunación en Colombia; y vii) los pacientes muy enfermos no fueron candidatos a maniobras avanzadas de reanimación o no alcanzaron a tener estancias hospitalarias prolongadas por sus características clínicas o la presencia de comorbilidades.

7 Conclusión

Los adultos mayores con una CF 3, tienen un mayor riesgo de mortalidad por COVID-19. La CF no se asoció con un riesgo más elevado de hospitalización por COVID-19, requerimiento de UCI, VMI y estancia hospitalaria prolongada.

8 Tablas y figuras

Tabla 1. Descripción de las características demográficas, antropométricas, clínicas y funcionales en toda la muestra y según la necesidad de hospitalización y muerte por COVID-19 (n=1 270)

Características	Hospitalización por COVID-19	Mortalidad por COVID-19	Todos los pacientes incluidos en el estudio
n (%)			
Demográficas			
Edad en años, media (DE)	72 (5,7)	45 (3,5)	1 270 (100%)
Mujeres, n (%)	75,4 (8,2)	75,5 (8,5)	75,1 (8,1)
	37 (51,4)	19 (42,2)	785 (61,8)
Antropométricas			
Peso en kg, media (DE)	71,5 (14,7)	69,2 (17,1)	68,9 (13,7)
Talla en cm, media (DE)	156,0 (8,7)	157,8 (9,1)	154 (8,8)
IMC en kg/m ² , media (DE)	29,2 (5,1)	27,4 (5,1)	28,6 (5,2)
Σ pliegues cutáneos de grasa en mm, mediana (RI)	62 (51,5)	56 (27)	80,0 (44,0)
Clínicas			
PAS en mmHg, media (DE)	131,4 (20,0)	132,7 (19,8)	131,4 (20,8)
PAD en mmHg, media (DE)	70,8 (10,8)	70,7 (11,1)	70,8 (11,1)
FC en lpm, media (DE)	77 (11)	77 (11)	76 (12)
Hábitos			
Tabaquismo, n (%)	1 (1,4)	0 (0,0)	95 (7,5)
Funcionales			
VO ₂ máx (mL.kg ⁻¹ min ⁻¹), media (DE)	18,8 (5,4)	18,9 (5,3)	18,2 (5,5)
Fragilidad, n (%)	11 (15,3)	7 (15,6)	158 (12,4)
Apoyo monopodal en segundos, mediana (RI)	15 (12)	15 (12)	15 (22)
Velocidad de la marcha en 5 m en segundos, media (DE)	0,92 (0,22)	0,94 (0,21)	0,94 (0,24)
Clasificación funcional			
Clase funcional 1, n (%) ^a	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,2)
Clase funcional 2A, n (%) ^b	46 (63,9)	28 (62,2)	852 (67,1)
Clase funcional 2B, n (%) ^c	22 (30,6)	14 (31,1)	374 (29,4)
Clase funcional 3, n (%) ^d	4 (5,6)	3 (6,7)	38 (3,0)
Clase funcional 4, n (%) ^e	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,2)
Co-morbilidades			
Hipertensión, n (%)	67 (93,1)	42 (93,3)	1 179 (92,8)
Diabetes mellitus, n (%)	42 (58,3)	28 (62,2)	690 (54,3)
EPOC, n (%)	19 (26,4)	15 (33,3)	369 (29,1)
Enfermedad renal crónica, n (%)	46 (63,9)	32 (71,1)	736 (58,0)
Enfermedad coronaria, n (%)	1 (1,4)	0 (0,0)	71 (5,6)
COVID-19			
Vacunación	36 (50,0)	11 (24,4)	1 092 (86,0)
Tipo de vacuna			
Sinovac, n (%)	16 (22,2)	7 (15,6)	462 (36,4)
AstraZeneca, n (%)	12 (16,7)	3 (6,7)	275 (21,7)
Pfizer, n (%)	4 (5,6)	0 (0,0)	204 (16,1)
Moderna, n (%)	2 (2,8)	0 (0,0)	16 (1,3)

Janssen, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	16 (1,3)
Sin dato, n (%)	2 (2,8)	1 (2,2)	119 (9,4)

^aClase funcional 1: estado funcional conservado, con comorbilidad controlada.

^bClase funcional 2A: estado funcional conservado, con comorbilidad controlada, pero con presencia de factores de riesgo.

^cClase funcional 2B: estado funcional conservado, con comorbilidad no controlada.

^dClase funcional 3: estado funcional alterado, con comorbilidad no controlada.

^eClase funcional 4: estado funcional perdido, con comorbilidad no controlada.

DE, desviación estándar; IMC, índice de masa corporal; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; FC, frecuencia cardíaca; lpm, latidos por minuto; VO₂ máx, consumo de oxígeno máximo; TMB, tasa metabólica basal; RI, rango intercuartílico; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Cuadro de elaboración propia a partir de los resultados presentados.

Tabla 2. Asociación entre la clasificación funcional y muerte debido a infección por COVID-19 (n = 1270)

Características	HR	Intervalo de confianza 95%	P
Riesgo de mortalidad por COVID-19 no ajustado			
Clase funcional 2A ^a	Ref.		
Clase funcional 2B ^b	1,42	0,73 - 2,74	0,296
Clase funcional 3 ^c	4,33	1,20 - 15,68	0,025
Riesgo de mortalidad por COVID-19 ajustado por edad y sexo			
Clase funcional 2A ^a	Ref.		
Clase funcional 2B ^b	1,46	0,71 – 2,99	0,293
Clase funcional 3 ^c	4,60	1,19 – 17,76	0,027
Sexo masculino	1,06	0,72 - 1,57	0,746
Edad	0,99	0,97 - 1,02	0,854
Riesgo de mortalidad por COVID-19 ajustado por edad, sexo y vacunación			
Clase funcional 2A ^a	Ref.		
Clase funcional 2B ^b	1,46	0,70 – 3,02	0,304
Clase funcional 3 ^c	3,79	0,96 – 14,86	0,056
Sexo masculino	0,97	0,49 - 1,93	0,937
Edad	1,00	0,96 - 1,04	0,917
Vacunación	0,5	0,25 – 1,02	0,059

Modelo de riesgos proporcionales de Cox para estimar la razón de peligro instantánea según la clasificación funcional para el desenlace de mortalidad por COVID-19 ajustado por edad, sexo y vacunación.

^aClase funcional 2A: estado funcional conservado, con comorbilidad controlada, pero con presencia de factores de riesgo.

^bClase funcional 2B: estado funcional conservado, con comorbilidad no controlada.

^cClase funcional 3: estado funcional alterado, con comorbilidad no controlada.

HR, *hazard ratio*. Ref, valor de referencia.

Cuadro de elaboración propia a partir de los resultados presentados.

Tabla 3. Asociación entre la clasificación funcional y hospitalización, requerimiento de Unidad de Cuidados Intensivos, ventilación mecánica invasiva y estancia hospitalaria mayor a 7 días debido a infección por COVID-19 (n=1270)

Características	Modelo sin ajustar			Modelo ajustado por edad y sexo			Modelo ajustado por edad, sexo y estado de vacunación		
	OR	Intervalo de confianza 95%	P	OR	Intervalo de confianza 95%	P	OR	Intervalo de confianza 95%	P
Hospitalización por COVID-19									
Clase funcional 2A ^a	Ref.			Ref.			Ref.		
Clase funcional 2B ^b	1,09	0,64 - 1,84	0,734	1,11	0,65 - 1,88	0,681	1,04	0,60 - 1,79	0,883
Clase funcional 3 ^c	2,06	0,70 - 6,05	0,188	2,13	0,75 - 6,30	0,169	1,64	0,52 - 5,15	0,393
Sexo masculino	.	.	.	1,59	0,98 - 2,56	0,057	1,41	0,86 - 2,32	0,169
Edad	.	.	.	1,00	0,97 - 1,03	0,700	1,01	0,98 - 1,04	0,292
Vacunación	0,13	0,08 - 0,22	0,000
Requerimiento UCI por COVID-19									
Clase funcional 2A ^a	Ref.			Ref.			Ref.		
Clase funcional 2B ^b	1,62	0,76 - 3,44	0,202	1,61	0,76 - 3,44	0,211	1,34	0,60 - 2,99	0,466
Clase funcional 3 ^c	2,72	0,60 - 12,26	0,19	2,74	0,59 - 12,56	0,194	1,78	0,35 - 8,98	0,484
Sexo masculino	.	.	.	3,06	1,45 - 6,47	0,003	2,58	1,18 - 5,63	0,017
Edad	.	.	.	0,97	0,93 - 1,01	0,233	0,98	0,94 - 1,03	0,589
Vacunación	0,55	0,02 - 0,12	0,000
Requerimiento VMI por COVID-19									
Clase funcional 2A ^a	Ref.			Ref.			Ref.		
Clase funcional 2B ^b	1,53	0,62 - 3,77	0,356	1,49	0,60 - 3,71	0,38	1,13	0,43 - 2,99	0,793
Clase funcional 3 ^c	3,88	0,83 - 18,02	0,083	3,8	0,80 - 18,17	0,09	2,39	0,44 - 12,97	0,311
Sexo masculino	.	.	.	3,56	1,43 - 8,83	0,006	3,00	1,16 - 7,77	0,023
Edad	.	.	.	0,95	0,90 - 1,00	0,108	0,97	0,92 - 1,02	0,33
Vacunación	0,02	0,007 - 0,09	0,000
Estancia hospitalaria > 7 días									
Clase funcional 2A ^a	Ref.			Ref.			Ref.		
Clase funcional 2B ^b	1,01	0,50 - 2,02	0,971	1,03	0,51 - 2,08	0,915	0,94	0,46 - 1,91	0,867
Clase funcional 3 ^c	2,61	0,75 - 9,04	0,128	2,76	0,79 - 9,62	0,111	2,12	0,58 - 7,78	0,255
Sexo masculino	.	.	.	2,03	0,96 - 1,04	0,025	1,83	0,97 - 3,44	0,061
Edad	.	.	.	1,00	0,96 - 1,04	0,778	1,01	0,97 - 1,05	0,457
Vacunación	0,15	0,08 - 0,28	0,000

Regresión logística binaria ajustada por edad, sexo y vacunación.

^aClase funcional 2A: estado funcional conservado, con comorbilidad controlada, pero con presencia de factores de riesgo.

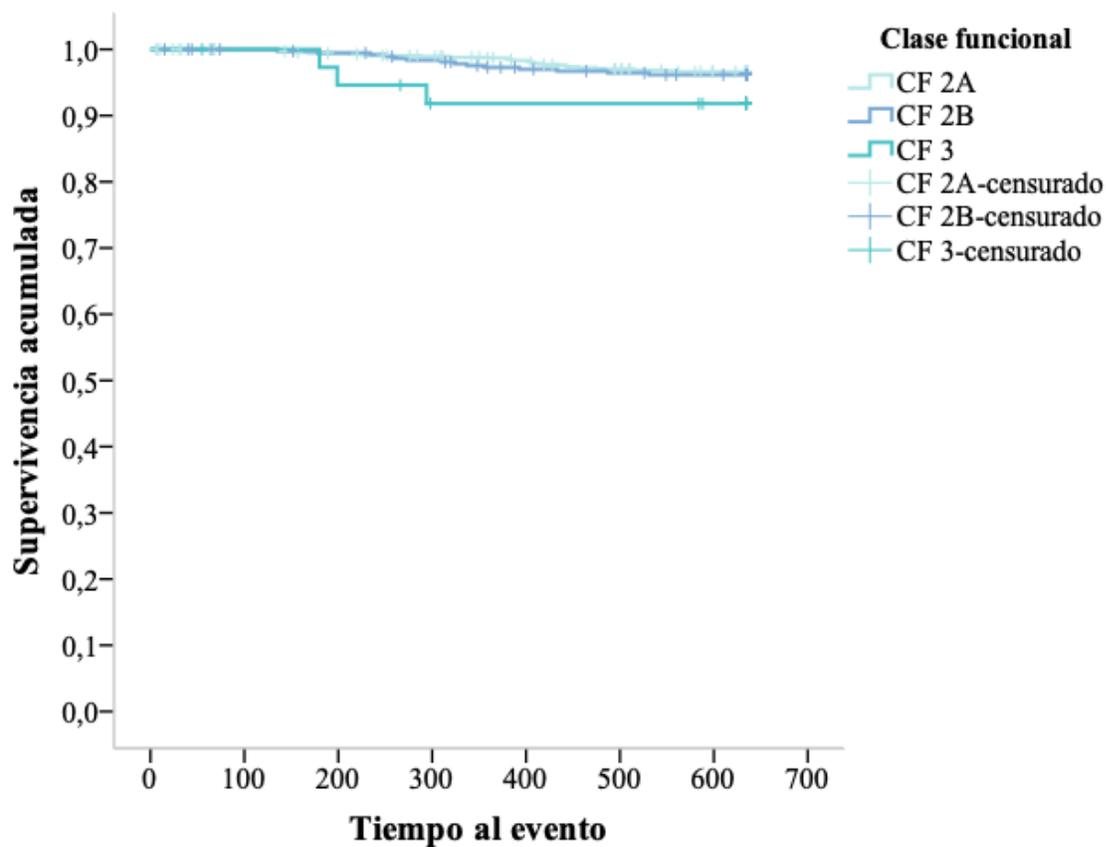
^bClase funcional 2B: estado funcional conservado, con comorbilidad no controlada.

^cClase funcional 3: estado funcional alterado, con comorbilidad no controlada.

OR, *odds ratio*. Ref, valor de referencia.

Cuadro de elaboración propia a partir de los resultados presentados.

Figura 1. Curvas de Kaplan–Meier que muestran las diferencias en la distribución de las probabilidades de supervivencia según la clasificación funcional. Elaboración propia a partir de los resultados presentados.



Clase funcional 2A: estado funcional conservado, con comorbilidad controlada, pero con presencia de factores de riesgo.

Clase funcional 2B: estado funcional conservado, con comorbilidad no controlada.

Clase funcional 3: estado funcional alterado, con comorbilidad no controlada.

CF, clase funcional.

Referencias

- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, *4*, 561–571.
- Belsky, D. W., Caspi, A., Houts, R., Cohen, H. J., Corcoran, D. L., Danese, A., Harrington, H., Israel, S., Levine, M. E., Schaefer, J. D., Sugden, K., Williams, B., Yashin, A. I., Poulton, R., & Moffitt, T. E. (2015). Quantification of biological aging in young adults. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *112*(30), E4104-10. <https://doi.org/10.1073/pnas.1506264112>
- Bhaskaran, K., dos-Santos-Silva, I., Leon, D. A., Douglas, I. J., & Smeeth, L. (2018). Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3.6 million adults in the UK. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, *6*(12), 944–953. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30288-2/ATTACHMENT/5F0B20FE-7932-4454-BDAB-EE66E51CDF4E/MMC1.PDF](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30288-2/ATTACHMENT/5F0B20FE-7932-4454-BDAB-EE66E51CDF4E/MMC1.PDF)
- Bhatraju, P. K., Ghassemieh, B. J., Nichols, M., Kim, R., Jerome, K. R., Nalla, A. K., Greninger, A. L., Pipavath, S., Wurfel, M. M., Evans, L., Kritek, P. A., West, T. E., Luks, A., Gerbino, A., Dale, C. R., Goldman, J. D., O'Mahony, S., & Mikacenic, C. (2020). Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *The New England Journal of Medicine*, *382*(21), 2012–2022. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2004500>
- Brandenburg, J. P., Lesser, I. A., Thomson, C. J., & Giles, L. V. (2021). Does Higher Self-Reported Cardiorespiratory Fitness Reduce the Odds of Hospitalization From COVID-19? *Journal of Physical Activity & Health*, *18*(7), 782–788. <https://doi.org/10.1123/JPAH.2020-0817>
- Brawner, C. A., Ehrman, J. K., Bole, S., Kerrigan, D. J., Parikh, S. S., Lewis, B. K., Gindi, R. M., Keteyian, C., Abdul-Nour, K., & Keteyian, S. J. (2021). Inverse Relationship of Maximal Exercise Capacity to Hospitalization Secondary to Coronavirus Disease 2019. *Mayo Clinic Proceedings*, *96*(1), 32–39. <https://doi.org/10.1016/J.MAYOCP.2020.10.003>
- Cesari, M., Kritchevsky, S. B., Newman, A. B., Simonsick, E. M., Harris, T. B., Penninx, B. W., Brach, J. S., Tykavsky, F. A., Satterfield, S., Bauer, D. C., Rubin, S. M., Visser, M., Pahor, M., Health, A., Body Composition, S., & Health, Aging and Body Composition Study. (2009). Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the Health, Aging And Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc*, *57*(2), 251–259. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02126.x>

- Christensen, R., Arneja, J., Cyr, K. S., Sturrock, S. L., & Brooks, J. D. (2021). The association of estimated cardiorespiratory fitness with COVID-19 incidence and mortality: A cohort study. *PloS One*, *16*(5). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0250508>
- Cooper, R., Kuh, D., Hardy, R., & Teams, M. R. G. Falc. and Halc. S. (2010). Objectively measured physical capability levels and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, *341*, c4467. <https://doi.org/10.1136/bmj.c4467>
- Cooper, R., Strand, B. H., Hardy, R., Patel, K. V, Kuh, D., V Patel, K., Kuh, D., & Heine, B. (2014). Physical capability in mid-life and survival over 13 years of follow-up: British birth cohort study. *BMJ*, *348*(April), g2219. <https://doi.org/10.1136/bmj.g2219>
- Ekblom-Bak, E., Väisänen, D., Ekblom, B., Blom, V., Kallings, L. V, Hemmingsson, E., Andersson, G., Wallin, P., Erikson, J. S., Holmlund, T., Lindwall, M., Stenling, A., & Lönn, A. (2021). Cardiorespiratory fitness and lifestyle on severe COVID-19 risk in 279,455 adults: a case control study. *The International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, *18*(1), 135. <https://doi.org/10.1186/S12966-021-01198-5>
- Eknoyan, G. (2007). Adolphe Quetelet (1796 1874) the average man and indices of obesity. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *23*(1), 47–51. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfm517>
- Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response and Chinese Center for Disease Control and Prevention. (2020). The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, *41*(2), 297–300. <https://doi.org/10.3760/CMA.J.ISSN.0254-6450.2020.02.003>
- García-Arango, V., Osorio-Ciro, J., Aguirre-Acevedo, D., Vanegas-Vargas, C., Clavijo-Usuga, C., & Gallo-Villegas, J. (2021). Validación predictiva de un método de clasificación funcional en adultos mayores. *Revista Panamericana de Salud Pública*, *45*. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2021.15>
- Garvey, W. T., Mechanick, J. I., Brett, E. M., Garber, A. J., Hurley, D. L., Jastreboff, A. M., Nadolsky, K., Pessah-Pollack, R., & Plodkowski, R. (2016). American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, *22 Suppl 3*, 1–203. <https://doi.org/10.4158/EP161365.GL>
- Geijerstam, A. A., Mehlig, K., Börjesson, M., Robertson, J., Nyberg, J., Adiels, M., Rosengren,

- A., Åberg, M., & Lissner, L. (2021). Fitness, strength and severity of COVID-19: a prospective register study of 1 559 187 Swedish conscripts. *BMJ Open*, *11*(7). <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2021-051316>
- Gobierno de Colombia. (2021). *El Coronavirus en Colombia*. <https://coronaviruscolombia.gov.co/Covid19/index.html>
- Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S., de Groot, R. J., Drosten, C., Gulyaeva, A. A., Haagmans, B. L., Lauber, C., Leontovich, A. M., Neuman, B. W., Penzar, D., Perlman, S., Poon, L. L. M., Samborskiy, D. V., Sidorov, I. A., Sola, I., & Ziebuhr, J. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, *5*(4), 536–544. <https://doi.org/10.1038/S41564-020-0695-Z>
- Hamer, M., Kivimäki, M., Gale, C. R., & Batty, G. D. (2020). Lifestyle risk factors, inflammatory mechanisms, and COVID-19 hospitalization: A community-based cohort study of 387,109 adults in UK. *Brain, Behavior, and Immunity*, *87*, 184–187. <https://doi.org/10.1016/J.BBI.2020.05.059>
- Jackson, A. S., Blair, S. N., Mahar, M. T., Wier, L. T., Ross, R. M., & Stuteville, J. E. (1990). Prediction of functional aerobic capacity without exercise testing. *Med Sci Sports Exerc*, *22*(6), 863–870. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2287267>
- James, P. A., Oparil, S., Carter, B. L., Cushman, W. C., Dennison-Himmelfarb, C., Handler, J., Lackland, D. T., LeFevre, M. L., MacKenzie, T. D., Ogedegbe, O., Smith Jr, S. C., Svetkey, L. P., Taler, S. J., Townsend, R. R., Wright Jr, J. T., Narva, A. S., & Ortiz, E. (n.d.). *2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults*. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.284427>
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. (2017). KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*, *7*(1), 1–59. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>.
- Kuh, D, Bassey, E. J., Butterworth, S., Hardy, R., Wadsworth, M. E., & Musculoskeletal Study, T. (2005). Grip strength, postural control, and functional leg power in a representative cohort of British men and women: associations with physical activity, health status, and socioeconomic conditions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *60*(2), 224–231.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15814867>

- Kuh, Diana, Karunanathan, S., Bergman, H., & Cooper, R. (2014). A life-course approach to healthy ageing: maintaining physical capability. *Proc Nutr Soc*, *73*(2), 237–248. <https://doi.org/10.1017/S0029665113003923>
- Kuh, Diana, Sayer, A. A., Shlomo, Y. Ben, Bergman, H., Deary, I., Gale, C., Guralnik, J., Hardy, R., Richards, M., & New Dynamics of Ageing Preparatory, N. (2007). A life course approach to healthy aging, frailty, and capability. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *62*(7), 717–721. <https://doi.org/10.1093/gerona/62.7.717>
- Lewnard, J. A., Liu, V. X., Jackson, M. L., Schmidt, M. A., Jewell, B. L., Flores, J. P., Jentz, C., Northrup, G. R., Mahmud, A., Reingold, A. L., Petersen, M., Jewell, N. P., Young, S., & Bellows, J. (2020). Incidence, clinical outcomes, and transmission dynamics of severe coronavirus disease 2019 in California and Washington: prospective cohort study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *369*(9). <https://doi.org/10.1136/BMJ.M1923>
- Mandsager, K., Harb, S., Cremer, P., Phelan, D., Nissen, S. E., & Jaber, W. (2018). Association of Cardiorespiratory Fitness With Long-term Mortality Among Adults Undergoing Exercise Treadmill Testing. *JAMA Network Open*, *1*(6), e183605. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.3605>
- Marathe, P. H., Gao, H. X., & Close, K. L. (2017). American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Journal of Diabetes*, *9*(4), 320–324. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12524>
- Martin-Ruiz, C., Jagger, C., Kingston, A., Collerton, J., Catt, M., Davies, K., Dunn, M., Hilkens, C., Keavney, B., Pearce, S. H. S., den Elzen, W. P. J., Talbot, D., Wiley, L., Bond, J., Mathers, J. C., Eccles, M. P., Robinson, L., James, O., Kirkwood, T. B. L., & von Zglinicki, T. (2011). Assessment of a large panel of candidate biomarkers of ageing in the Newcastle 85+ study. *Mech Ageing Dev*, *132*(10), 496–502. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2011.08.001>
- McKeown, R. E. (2009). The Epidemiologic Transition: Changing Patterns of Mortality and Population Dynamics. *Am J Lifestyle Med*, *3*(1 Suppl), 19S-26S. <https://doi.org/10.1177/1559827609335350>
- Meng, R., Yu, C., Liu, N., He, M., Lv, J., Guo, Y., Bian, Z., Yang, L., Chen, Y., Zhang, X., Chen, Z., Wu, T., Pan, A., & Li, L. (2020). Association of Depression With All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality Among Adults in China. *JAMA Network Open*, *3*(2).

<https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2019.21043>

- Middleton, A., Fritz, S. L., & Lusardi, M. (2015). Walking Speed: The Functional Vital Sign. *Journal of Aging and Physical Activity*, 23(2), 314–322. <https://doi.org/10.1123/japa.2013-0236>
- O’Gara, P. T., Kushner, F. G., Ascheim, D. D., Casey, D. E., Chung, M. K., de Lemos, J. A., Ettinger, S. M., Fang, J. C., Fesmire, F. M., Franklin, B. A., Granger, C. B., Krumholz, H. M., Linderbaum, J. A., Morrow, D. A., Newby, L. K., Ornato, J. P., Ou, N., Radford, M. J., Tamis-Holland, J. E., ... Zhao, D. X. (2013). 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(4), e78–e140. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.019>
- Omran, A. R. (2005). The Epidemiologic Transition: A Theory of the Epidemiology of Population Change. *The Milbank Quarterly*, 83(4), 731. <https://doi.org/10.1111/J.1468-0009.2005.00398.X>
- Peters Msc, L. L., Phd, H. B., Buskens, E., & Slaets, J. P. J. (2012). Measurement Properties of the Groningen Frailty Indicator in Home-Dwelling and Institutionalized Elderly People. *Journal of the American Medical Directors Association*, 13, 546–551. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2012.04.007>
- Potere, N., Valeriani, E., Candeloro, M., Tana, M., Porreca, E., Abbate, A., Spoto, S., Rutjes, A. W. S., & Di Nisio, M. (2020). Acute complications and mortality in hospitalized patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care (London, England)*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/S13054-020-03022-1>
- Pranata, R., Henrina, J., Lim, M. A., Lawrensia, S., Yonas, E., Vania, R., Huang, I., Lukito, A. A., Suastika, K., Kuswardhani, R. A. T., & Setiati, S. (2021). Clinical frailty scale and mortality in COVID-19: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 93. <https://doi.org/10.1016/J.ARCHGER.2020.104324>
- Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., Crawford, J. M., McGinn, T., Davidson, K. W., Barnaby, D. P., Becker, L. B., Chelico, J. D., Cohen, S. L., Cookingham, J., Coppa, K., Diefenbach, M. A., Dominello, A. J., Duer-Hefelee, J., Falzon, L., Gitlin, J., Hajizadeh, N., Harvin, T. G., ... Zanos, T. P. (2020). Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, 323(20), 2052–2059. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.6775>

- Samet, J. M. (2013). Tobacco smoking: the leading cause of preventable disease worldwide. *Thoracic Surgery Clinics*, 23(2), 103–112. <https://doi.org/10.1016/J.THORSURG.2013.01.009>
- Schuklenk, U. (2001). Helsinki Declaration revisions. *Issues Med Ethics*, 9(1), 29. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16334459
- Seals, D. R., Melov, S., Seals, R., & Melov, S. (2014). Translational geroscience: emphasizing function to achieve optimal longevity. *Aging (Albany NY)*, 6(9), 718–730. <https://doi.org/10.18632/aging.100694>
- Sistema General de Seguridad Social en Salud. (2014). Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las dislipidemias en la población mayor de 18 años. *Ministerio de Protección Social*, 533.
- Steverink, N., Slaets, J., Schuurmans, H., & van Lis, M. (2001). Measuring frailty: Development and testing of the Groningen Frailty Indicator (GFI). *Gerontologist*, 41(special issue 1), 236–237.
- Steverink, N., Slaets, J., Schuurmans, H., & Van Lis, M. (2001). Measuring frailty: developing and testing the GFI (Groningen Frailty Indicator). *The Gerontologist, Special Issue 1*, 236–237.
- Studenski, S., Perera, S., Patel, K., Rosano, C., Faulkner, K., Inzitari, M., Brach, J., Chandler, J., Cawthon, P., Connor, E. B., Nevitt, M., Visser, M., Kritchevsky, S., Badinelli, S., Harris, T., Newman, A. B., Cauley, J., Ferrucci, L., & Guralnik, J. (2011). Gait speed and survival in older adults. *JAMA*, 305(1), 50–58. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1923>
- Tuzun, S., Keles, A., Okutan, D., Yildiran, T., & Palamar, D. (2021). Assessment of musculoskeletal pain, fatigue and grip strength in hospitalized patients with COVID-19. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 57(4), 653–662. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.20.06563-6>
- Vaes, B., Depoortere, D., Van Pottelbergh, G., Matheï, C., Neto, J., & Degryse, J. (2017). Association between traditional cardiovascular risk factors and mortality in the oldest old: untangling the role of frailty. *BMC Geriatrics*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/S12877-017-0626-X>
- Vogelmeier, C. F., Criner, G. J., Martinez, F. J., Anzueto, A., Barnes, P. J., Bourbeau, J., Celli, B. R., Chen, R., Decramer, M., Fabbri, L. M., Frith, P., Halpin, D. M. G., López Varela, M. V.,

- Nishimura, M., Roche, N., Rodriguez-Roisin, R., Sin, D. D., Singh, D., Stockley, R., ... Agustí, A. (2017). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 195(5), 557–582. <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0218PP>
- Wang, H., Paulson, K. R., Pease, S. A., Watson, S., Comfort, H., Zheng, P., Aravkin, A. Y., Bisignano, C., Barber, R. M., Alam, T., Fuller, J. E., May, E. A., Jones, D. P., Frisch, M. E., Abbafati, C., Adolph, C., Allorant, A., Amlag, J. O., Bang-Jensen, B., ... Murray, C. J. L. (2022). Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet (London, England)*, 399(10334), 1513–1536. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02796-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02796-3)
- Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*, 324(8), 782–793. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.12839>
- Wong, C. M., Lai, H. K., Ou, C. Q., Ho, S. Y., Chan, K. P., Thach, T. Q., Yang, L., Chau, Y. K., Lam, T. H., Hedley, A. J., & Peiris, J. S. M. (2008). Is Exercise Protective Against Influenza-Associated Mortality? *PLoS ONE*, 3(5). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0002108>
- World Health Organization. (2020). *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020*. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- World Health Organization. (2021). *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data*. <https://covid19.who.int/>
- Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Colvin, M. M., Drazner, M. H., Filippatos, G. S., Fonarow, G. C., Givertz, M. M., Hollenberg, S. M., Lindenfeld, J., Masoudi, F. A., McBride, P. E., Peterson, P. N., Stevenson, L. W., & Westlake, C. (2017). 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of Amer. *Circulation*, 136(6), e137–e161. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000509>
- Zhang, Y., Chen, Y., & Ma, L. (2018). Depression and cardiovascular disease in elderly: Current

understanding. *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 47, 1–5. <https://doi.org/10.1016/J.JOCN.2017.09.022>