

ARTICULOS ORIGINALES

REVISTA ARGENTINA
DE SALUD PÚBLICA
Suplemento COVID-19

FECHA DE RECEPCIÓN: 11 de agosto de 2021
FECHA DE ACEPTACIÓN: 13 de octubre de 2021
FECHA DE PUBLICACIÓN: 30 de diciembre
de 2021

*AUTORA DE CORRESPONDENCIA:
meli.laurora@hotmail.com

FUENTE DE FINANCIAMIENTO: Ninguna.

Registro Nacional de Investigaciones en
Salud N°: IS003342

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA MORTALIDAD EN PERSONAS CON COVID-19: ESTUDIO DE SUPERVIVENCIA EN ARGENTINA, 2020

Risk factors associated with mortality in COVID-19: Survival Analysis in Argentina, 2020

*Melisa Laurora¹. Licenciada en Sociología.
Lara Victoria Gómez¹. Licenciada en Nutrición, Epidemióloga.
Agustina Flamenco Marucco¹. Licenciada en Ciencias Biológicas.
Federico Martín Santoro¹. Médico especialista en Epidemiología.
Fiorella Ottonello¹. Licenciada en Psicología.
Ramiro Rearte². Doctor en Medicina Veterinaria.

¹ Ministerio de Salud de la Nación, Argentina.

² Universidad Nacional de La Plata, Argentina.

RESUMEN. INTRODUCCIÓN: El objetivo de este estudio fue evaluar posibles factores de riesgo asociados a la mortalidad por COVID-19 y estimar la variabilidad de la fuerza de la asociación según grupo etario, en Argentina en 2020. MÉTODOS: Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo. Se presentaron las frecuencias para las variables analizadas y se aplicó un análisis de supervivencia calculando los cocientes de riesgos diarios de fallecer en los primeros 30 días luego del inicio de síntomas (HR, IC95%). Se incluyeron como predictores categóricos la edad <60 años, el sexo, ausencia de comorbilidades, asma, hipertensión arterial (HTA), diabetes, enfermedad oncológica previa (EOP), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia cardíaca, enfermedad renal (ER), obesidad (OB) y tuberculosis estratificando por grupo etario. RESULTADOS: La comorbilidad más frecuente en fallecidos fue HTA. Los HR más bajos se observaron en personas <60 años (0,086; IC95%: 0,083-0,090) y sin comorbilidades (0,287; IC95%: 0,271-0,303). Los HR más elevados se observaron en personas con ER (2,05; IC95%: 1,94-2,16), insuficiencia cardíaca (1,66; IC95%: 1,59-1,73), EOP (1,65; IC95%: 1,57-1,74) y OB (1,53; IC95%: 1,46-1,6). En personas <60 años, las que mostraron una mayor asociación con la mortalidad fueron EOP y ER; en >80 años fueron ER, OB y sexo masculino. DISCUSIÓN: A medida que aumentó la edad, la magnitud de asociación entre las comorbilidades analizadas y el riesgo de fallecer fue menor. Dado que asma y HTA en >60 años no resultaron ser factores de riesgo en la presente investigación, se requiere profundizar su estudio.

PALABRAS CLAVE: Infecciones por Coronavirus; Factores de Riesgo; Mortalidad; Sobrevivencia; Argentina

ABSTRACT. INTRODUCTION: The aim of this study was to identify risk factors associated with COVID-19-related deaths, and to estimate the variability of the strength of association according to age groups, in Argentina, in 2020. METHODS: A retrospective cohort study was conducted. Variables were described by their frequency. A survival analysis and Cox-proportional hazards model (HR) was conducted, within 30 days after the onset of symptoms, to identify association with age<60, gender, absence of comorbidities, asthma, hypertension, diabetes, previous cancer, COPD, heart failure, chronic kidney disease, obesity, and tuberculosis, adjusted by age group. RESULTS: The leading comorbidity found among COVID-19 deaths was hypertension. The lowest HR was observed in age<60 (0.086 CI95% 0.083-0.090) followed by absence of comorbidities (0.287 CI95% 0.271-0.303). Chronic kidney disease presented the highest HR (2.05 IC95%1.94-2.16), followed by heart failure (1.66 IC95%1.59-1.73), previous cancer (1.65 IC95%1.57-1.74) and obesity (1.53 IC95%1.46-1.6). The highest HR was found for chronic kidney disease and previous cancer among <60 years patients, and obesity and male in >80 years. DISCUSSION: The association between mortality and comorbidities decreased as age increased. Asthma, and hypertension in >60 years were not risk factors in the present investigation, further study is required.

KEY WORDS: Coronavirus Infections; Risk Factors; Mortality; Survival; Argentina

INTRODUCCIÓN

El 31 de diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan (República Popular de China) se notificó la detección de una serie de casos de neumonía que posteriormente se identificaron como una infección por un nuevo coronavirus llamada COVID-19 (por su sigla en inglés). El 11 de marzo de 2020, ante su rápida propagación, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la situación de pandemia por COVID-19¹. En Argentina, el 3 de marzo se había notificado el primer caso confirmado mediante el Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS 2.0). Desde ese entonces, y hasta el 2 de diciembre de 2020, se registraron 3 705 667 casos con sospecha de COVID-19, de los cuales se confirmaron 1 436 557 por métodos de laboratorio o criterios epidemiológicos; se asociaron 38 946 muertes a la COVID-19, con una letalidad general del 2,7%.

Dada la elevada letalidad de la enfermedad, los estudios realizados a nivel internacional plantean como una necesidad fundamental conocer las características y los factores de riesgo asociados a la mortalidad en pacientes con COVID-19²⁻⁴. Los estudios epidemiológicos son una pieza clave en esta evaluación a partir de la información disponible, dado que identifican los factores de riesgo, como la relación de asociación causal entre una condición previa (variable independiente) y una condición posterior (variable dependiente) o una relación de asociación estadística⁵. A su vez, la OMS define como factor de riesgo a cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión⁶. Si bien Almeida Filho determina la necesidad de diferenciar entre los factores de riesgos, cuyo efecto puede ser prevenido, y los marcadores de riesgo (atributos inevitables), para el presente estudio y a fines prácticos se considerarán ambos bajo la denominación de factores de riesgo⁷.

En este sentido, numerosos estudios realizados en diferentes países utilizaron registros clínicos de personas con COVID-19 recopilados por sus sistemas de vigilancia epidemiológica, y determinaron que la edad es uno de los principales factores de riesgo que explica la gravedad de la evolución clínica de la enfermedad²⁻⁴. Además, otros estudios han establecido que la presencia de condiciones médicas preexistentes explica la evolución clínica de las personas y se asocia a la mortalidad por COVID-19^{3,4}.

En Argentina, la vigilancia epidemiológica se realiza mediante un sistema de registro en el que cada evento de COVID-19 se notifica al SNVS 2.0, donde se completa una ficha epidemiológica en la que se registra un conjunto de datos de las personas como las comorbilidades, los síntomas y la evolución clínica, entre otros.

El Ministerio de Salud de la Nación aplicó políticas públicas con el fin de mitigar el impacto de la pandemia en las poblaciones que presentan condiciones de riesgo para enfermar gravemente o morir por COVID-19. En

este sentido, se definieron licencias a trabajadores con comorbilidades posiblemente asociadas a evoluciones graves y se amplió el plan de vacunación para incluir a grupos antes no considerados. Estas estrategias de prevención se llevaron adelante con escasa información disponible al momento, por lo cual resulta relevante llevar adelante nuevas investigaciones que sustenten las futuras medidas a adoptar, a partir de evidencia generada a nivel local.

El objetivo de este estudio fue determinar posibles factores de riesgo asociados a la mortalidad por COVID-19 y estimar la variabilidad de la fuerza de la asociación en función de los diferentes grupos etarios en Argentina en 2020.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo de 1 436 557 registros de casos confirmados de COVID-19 en Argentina, notificados al SNVS 2.0 desde el 3 de marzo hasta el 2 de diciembre de 2020, como parte del régimen legal de las enfermedades de notificación obligatoria del país⁸ y conforme a la Resolución 680/2020⁹. Se consideró como criterio de inclusión el diagnóstico clínico, epidemiológico o por laboratorio de COVID-19. Se excluyeron a quienes no presentaron registros completos de comorbilidades, fecha de nacimiento o sexo, y se determinó una base final de 435 628 casos (ver Gráfico 1).

Con el fin de evaluar las asociaciones entre los posibles factores de riesgo y el riesgo de fallecer por COVID-19, se realizó un análisis de supervivencia teniendo en cuenta las siguientes condiciones como variables de respuesta:

- Evento: muerte, definido como el estado vital de la persona según el registro del fallecimiento en el SNVS 2.0.
- Tiempo hasta el evento: cantidad de días entre la fecha de inicio de síntomas (FIS) y la fecha del evento (muerte).
- Censura: se consideró a los 30 días desde la FIS. El período de censura corresponde al percentil 87 de días entre la FIS y el evento. Es decir, el 87% de las personas con COVID-19 presentaron el evento antes del día 30.

Para la variable FIS se tomó como referencia la FIS registrada y, en caso de encontrarse incompleta o ser incoherente, se completó utilizando otras variables: la fecha de toma de muestra para el laboratorio o la de notificación al SNVS 2.0.

Las variables independientes consideradas como potenciales factores de riesgo fueron la edad, el sexo y las comorbilidades.

La edad se calculó como el tiempo transcurrido entre la fecha de nacimiento y la fecha de notificación al sistema, categorizando en 0 a 59 años (menores de 60), 60 a 69 años, 70 a 79 años y 80 años y más. El sexo correspondió al consignado en el Registro Nacional de las Personas (RENAPER) de acuerdo con el documento nacional de identidad, o aquel registrado en la notificación oficial. En el establecimiento de carga se consignó la institución que notificó el caso.

GRÁFICO 1. Conformación de la muestra de estudio.



Las variables de la sección comorbilidades, registradas por autorreporte de variable binaria (presencia o ausencia), y consideradas para este estudio fueron asma, diabetes (DBT), enfermedad oncológica previa (EOP), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión arterial (HTA), insuficiencia cardíaca, enfermedad renal (ER), obesidad y tuberculosis (TBC). La diálisis crónica y la insuficiencia renal se incluyeron dentro de la variable "enfermedad renal". El resto de las comorbilidades o posibles factores de riesgo registrados en el SNVS 2.0 (embarazo, bajo peso al nacer, inmunosupresión congénita o adquirida, bronquiolitis previa, neumonía previa, prematuridad, hepatopatía crónica, fumador o exfumador y diálisis aguda) se clasificaron como "Otras comorbilidades", por considerarse su registro poco específico. La ausencia completa de comorbilidad es registrada en el sistema bajo la categoría "sin comorbilidades".

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas para las variables de estudio, con estratificación por grupos de edad y diferenciación de los casos según la presencia del evento (muerte). Se realizó un análisis descriptivo de supervivencia a través de curvas de Kaplan-Meier y la comparación de la supervivencia de los grupos, a partir de la prueba de Mantel-Haenszel (o *log-rank*). Para estimar la asociación entre los diferentes factores de riesgo y el riesgo diario de fallecer (cociente de riesgo: HR, por su sigla en inglés) se ajustaron modelos de riesgos proporcionales de Cox multivariados, para el total de los registros y estratificando por las diferentes categorías etarias.

Los modelos univariados incluyeron como predictores categóricos a la edad < 60 años, el sexo, asma, HTA, DBT, EOP, EPOC, insuficiencia cardíaca, ER, obesidad, TBC y ausencia de comorbilidades. Se excluyó para el análisis de supervivencia la categoría "Otras comorbilidades". El modelo multivariado final se construyó a partir de la selección de

variables según un criterio de selección hacia adelante, y se incluyeron solo aquellas que fueron estadísticamente significativas. Los resultados del análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox se presentaron en función de los valores de HR, mediante riesgos crudos (HR crudo) para los univariados y ajustados (HR ajustado) para los multivariados. Se tomó como nivel de referencia a la ausencia de cada una de las comorbilidades. Se realizaron análisis de correlación entre el tiempo y los residuos de Schoenfeld para estimar la presencia de violaciones del supuesto de proporcionalidad. Se utilizó un nivel de significación del 5%. Además, se evaluó la calidad de ajuste del modelo mediante la estadística de concordancia.

Se utilizaron los programas R 4.0.2® (desarrollado por R Core Team), R Studio 1.4.1106® (actualmente desarrollado por R Development Core Team) y Microsoft Office Excel 2010 18.2106.12410.0®, de Microsoft.

Para la realización del estudio se tuvieron en cuenta los principios éticos de respeto de los derechos de privacidad y confidencialidad de los datos, de acuerdo con la Ley 25 326 de protección de datos personales¹⁰. Con este fin se realizó una codificación de la base y se asignó un número a cada persona. Dado que el estudio utilizó fuentes de información secundarias anonimizadas, no fue necesaria la evaluación por un comité de ética¹¹.

RESULTADOS

La muestra del presente estudio estuvo conformada por 435 628 casos confirmados de COVID-19 con información acerca de comorbilidades, sexo y edad, registrados hasta el 2 de diciembre de 2020. Se detectaron 22 696 fallecimientos, lo cual representa una tasa de letalidad del 5,2%. La distribución por sexo fue homogénea, y se observó una letalidad significativamente mayor en varones (6,1% versus 4,3%; $p < 0,001$).

El 80% de los casos confirmados tenía menos de 60 años. La letalidad aumentó de manera progresiva de

1,2% en menores de 60 años a 43,1% en personas de 80 años y más, con diferencias estadísticamente significativas entre cada grupo etario ($p < 0,001$) (ver Gráfico 2).

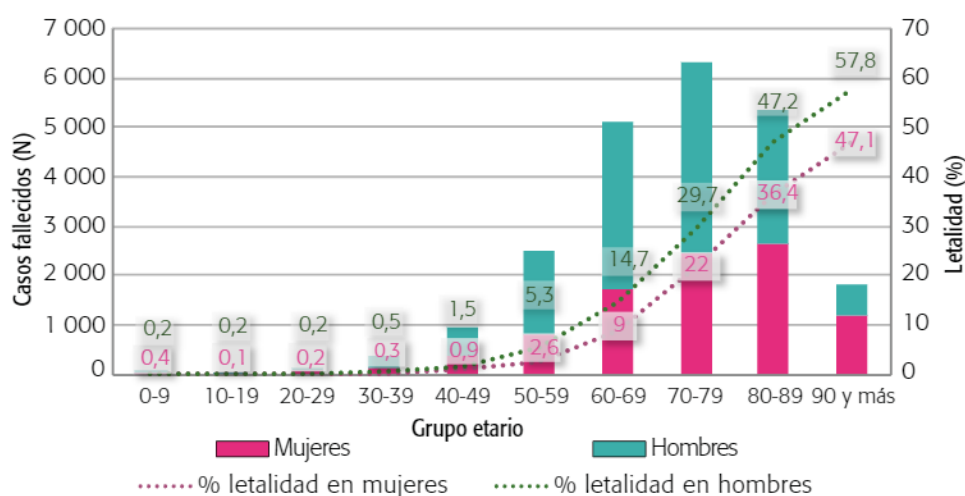
A partir de los resultados informados en la Tabla 1 se observa que el porcentaje de personas con al menos una comorbilidad fue mayor para los fallecidos (91%) respecto a aquellos no fallecidos (43,7%). En este mismo análisis descriptivo se observa que las comorbilidades que se encontraron con mayor frecuencia en la muestra fueron HTA (18,3%), DBT (9,4%), asma (5,5%) y obesidad (4,9%), mientras que en el grupo de fallecidos fueron HTA (54%), DBT (28,1%), insuficiencia cardíaca (14,6%) y obesidad (11,9%) (ver Tabla 1). Los resultados

de la frecuencia de presentación de comorbilidades en fallecidos y no fallecidos por COVID-19 según el grupo etario se muestran en la Tabla A1 del Anexo disponible en: https://rasp.ms.gov.ar/pdf/Art_Orig_Laurora_ANEXO_1.pdf.

Los resultados de las curvas de Kaplan-Meier y las pruebas de *log-rank* para cada una de las variables analizadas se muestran en el Anexo disponible en: https://rasp.ms.gov.ar/pdf/Art_Orig_Laurora_ANEXO_1.pdf. Todas las variables incluidas en estos análisis resultaron estadísticamente significativas.

El valor de concordancia para el modelo multivariado de riesgos instantáneos, considerando el total de registros incluidos en el estudio, fue de 0,89, lo que indica una excelente concordancia entre lo observado y lo predicho

GRÁFICO 2. Distribución de fallecidos con diagnóstico confirmado de COVID-19 y letalidad por sexo y por grupo etario en Argentina, 2020 (N = 22 696).



Fuente: Elaboración propia en base a información de la Dirección Nacional de Epidemiología e Información Estratégica con datos extraídos del SNVS 2.0

TABLA 1. Frecuencia de presentación de comorbilidades en fallecidos y no fallecidos por COVID-19 en Argentina, 2020 (N = 435 628)*.

Comorbilidad	Todas las edades		Todas las edades		Todas las edades	
	Fallecidos (n = 22 696)	%	No fallecidos (n = 412 932)	%	Total (n = 435 628)	%
Hipertensión	12 266	54	67 453	16,3	79 719	18,3
Diabetes	6 373	28,1	34 601	8,4	40 974	9,4
Obesidad	2 700	11,9	18 616	4,5	21 316	4,9
EPOC†	2 159	9,5	6 090	1,5	8 249	1,9
EOP‡	1 836	8,1	6 785	1,6	8 621	2
Enfermedad renal	1 580	7	3 856	0,9	5 436	1,2
Insuficiencia cardíaca	3 313	14,6	7 909	1,9	11 222	2,6
Asma	811	3,6	23 119	5,6	23 930	5,5
Tuberculosis	170	0,7	1 561	0,4	1 731	0,4
Otras comorbilidades§	8 123	35,8	73 204	17,7	81 327	18,7
Sin comorbilidades	2 041	9	232 687	56,3	234 728	53,9
Total	22 696	100	412 932	100	435 628	100

*Se excluyeron casos sin dato de edad, sexo o comorbilidades; †EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ‡EOP: enfermedad oncológica previa; §Otras comorbilidades incluye: embarazo, bajo peso al nacer, inmunosupresión congénita o adquirida, bronquiolitis previa, neumonía previa, prematuridad, hepatopatía crónica, fumador o exfumador y diálisis aguda.

Fuente: Elaboración propia en base a información de la Dirección Nacional de Epidemiología e Información Estratégica con datos extraídos del SNVS 2.0

por el mismo. En los resultados del modelo, se observó una asociación significativa entre las comorbilidades analizadas; el mayor riesgo de morir se detectó en personas que presentaban alguna comorbilidad, excepto asma. Las personas de sexo masculino presentaron también un 25% más de riesgo, valor estadísticamente significativo (ver Tabla 2 en el Anexo disponible en: https://rasp.msal.gov.ar/pdf/Art_Orig_Laurora_ANEXO_2.pdf). Los menores riesgos diarios de fallecer en los primeros 30 días luego de la FIS se presentaron en personas menores de 60 años (-91%) y sin comorbilidades (-71%). Los otros resultados que estiman la magnitud de las asociaciones de los factores de riesgo con la mortalidad por COVID-19 deben ser analizados según los grupos etarios.

En menores de 60 años, se mantuvo la asociación estadísticamente significativa en todas las variables analizadas. De manera decreciente, los mayores riesgos de fallecer se observaron entre quienes tenían EOP (HR: 5,4), ER (HR: 4,8), obesidad (HR: 2,7), DBT (HR: 2,7), EPOC (HR: 2,6), TBC (HR: 2,2), insuficiencia cardíaca (HR: 2,1), sexo masculino (HR 1,9) y, por último, HTA (HR 1,5). El menor riesgo instantáneo se presentó en quienes no tenían comorbilidades (-81%), seguido por asma (-42%). En personas entre 60 y 69 años, se mantuvo una asociación estadísticamente significativa para todas las variables analizadas, a excepción de HTA y TBC. De manera decreciente, los mayores riesgos de fallecer se presentaron en personas con ER (HR: 2,4), obesidad (HR: 1,9), EOP (HR: 1,9), EPOC (HR: 1,7), sexo masculino (HR: 1,6), DBT (HR: 1,6) e insuficiencia cardíaca (HR: 1,5). El menor riesgo instantáneo se presentó en quienes no tenían comorbilidades, seguido por asma. En el grupo de 70 a 79 años, la asociación estadísticamente significativa se presentó para todas las variables, excepto HTA y TBC. En cuanto a los mayores riesgos de fallecer, fueron para las siguientes variables de forma descendente: ER (HR: 1,7), insuficiencia cardíaca (HR: 1,4), obesidad (HR: 1,4), EOP (HR: 1,4), sexo masculino (HR: 1,4), EPOC (HR: 1,3) y DBT (HR: 1,2). El menor riesgo instantáneo se observó en el grupo que no presentaba comorbilidades, seguido por quienes tenían asma. Por último, en el grupo etario de 80 y más años, el análisis dio cuenta de que no existe una asociación estadísticamente significativa en las siguientes variables: EPOC, EOP y TBC; presentando tal asociación las restantes. Con respecto a los mayores riesgos de fallecer, se observó que, de manera decreciente, la ER, el sexo masculino y la obesidad (HR: 1,3), seguidos por la insuficiencia cardíaca (HR: 1,2) y DBT (HR: 1,1) fueron los que presentaron los mayores HR. Las variables que presentaron el menor riesgo instantáneo fueron sin comorbilidades, asma e HTA.

Al analizar según cada posible factor de riesgo, se observó que en los HR ajustados, el riesgo se aproxima cada vez más a 1 según avanza la edad para sexo, DBT, EOP, EPOC, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal, obesidad y TBC. Para el asma, el efecto protector fue

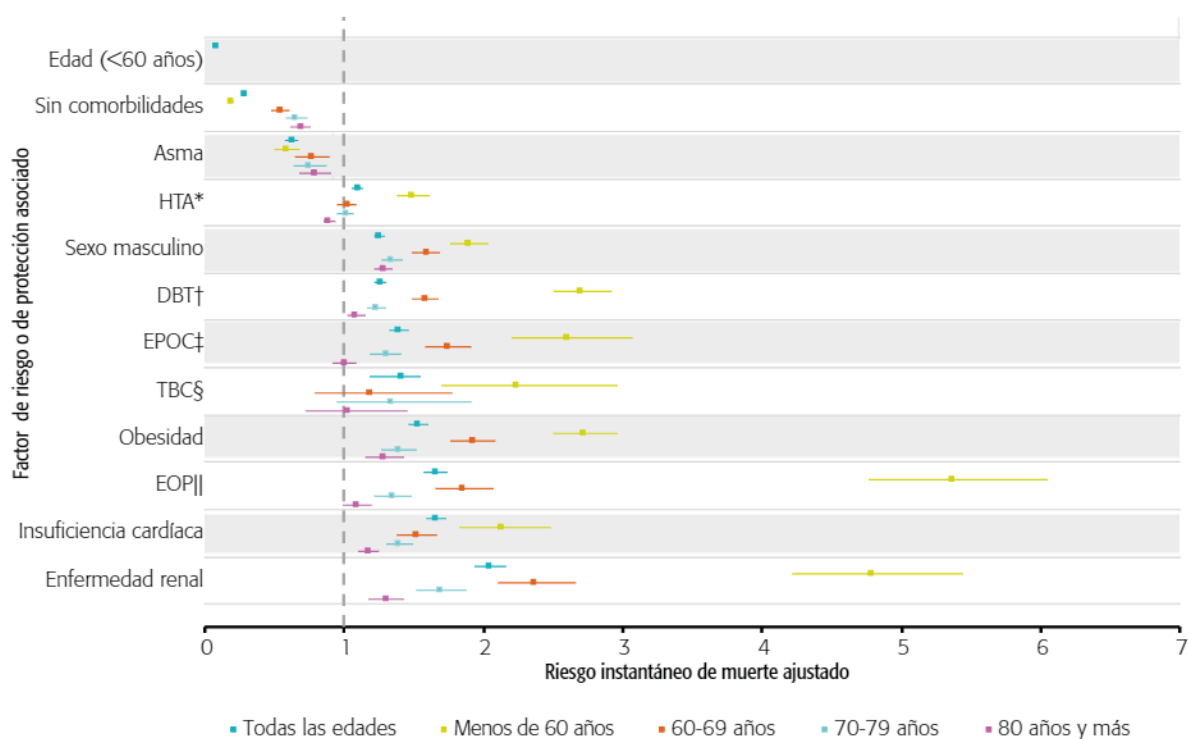
más fuerte en grupos etarios más jóvenes y disminuyó con la edad, aproximándose a 1, aunque siempre estadísticamente significativo (ver Gráfico 3). Respecto a la HTA, presentó un HR >1 en menores de 60 años, para luego ser no significativo en el grupo de 60 a 79 años. En mayores de 80 años se manifestó como un factor protector al ajustarse. Al analizar las comorbilidades que generaron riesgos mayores de fallecer, en el grupo de edad más joven (menores de 60 años) fueron EOP, ER y obesidad; y en el grupo de edad más longevo (mayores de 80 años), fueron ER, sexo y obesidad.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, se analizó una base de datos de 435 628 casos confirmados de COVID-19 notificados al SNVS 2.0, con registros de comorbilidades disponibles. Se investigaron los factores de riesgo que pueden predisponer a la mortalidad por COVID-19, y se observó que los componentes causales que explican la mortalidad varían en función de la edad. Es decir que, a medida que aumenta la edad, la magnitud de asociación entre las diferentes comorbilidades y el riesgo diario de fallecer es menor. En este sentido, en los menores de 60 años, todas las variables analizadas mantuvieron una asociación estadísticamente significativa; sin embargo, en el grupo de mayores de 80 años, las variables EPOC, EOP y TBC no resultaron significativas y el resto presentó HR cercanos a 1. Estos resultados están en línea con los estudios que han confirmado que la edad se asocia significativamente con la muerte en personas con COVID-19², e implican la existencia de otros factores de riesgo que se asocian a la edad y que no son conocidos, o que al menos no pueden ser controlados por estudios epidemiológicos como el aquí realizado¹². Sin embargo, los resultados encontrados no permiten realizar predicciones a nivel individual; es decir, los parámetros que se estimaron no se pueden utilizar como criterios para hacer predicciones clínicas a nivel de las personas.

La tasa de letalidad obtenida a partir de los registros incluidos fue de 5,2% y se observó un incremento en los grupos de personas de mayor edad. Este aumento en la tasa de letalidad respecto a la del total de personas con COVID-19 registradas en el país se podría explicar principalmente por el criterio de inclusión, que requiere contar con registros completos de comorbilidades. Se observó que las personas que fallecen tienen una frecuencia de registro completo de comorbilidades mayor a los que no fallecen. Estudios similares realizados en América Latina, con grandes bases de datos de vigilancia epidemiológica, obtuvieron resultados concordantes, con tasas de letalidad mayores en población de edad más avanzada de ambos sexos^{2,3}. Sin embargo, las letalidades generales fueron superiores a la de este estudio, 12% en México² y 41% en una muestra de personas hospitalizadas en Brasil³. Esto podría deberse a la metodología aplicada en la selección de la muestra, al

GRÁFICO 3. Riesgos instantáneos de muerte ajustados en personas con COVID-19, según el factor de riesgo o de protección asociado y por rango etario en Argentina, 2020 (N = 435 628).



*HTA: hipertensión arterial, †DBT: diabetes; ‡EPOC; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; §TBC: tuberculosis; ||EOP: enfermedad oncológica previa.

Fuente: Elaboración propia en base a información de la Dirección Nacional de Epidemiología e Información Estratégica con datos extraídos del SNVS 2.0.

perfil epidemiológico o al estado del sistema de salud en los países mencionados.

Las comorbilidades encontradas con mayor frecuencia en fallecidos de todos los grupos etarios fueron HTA, seguida por DBT, insuficiencia cardíaca, obesidad y EPOC. En consonancia con estos resultados, un estudio de cohorte retrospectivo llevado a cabo en Brasil³ con 44 128 casos confirmados encontró que las comorbilidades más prevalentes fueron las enfermedades cardíacas, DBT, obesidad, ER, aunque al tratarse de casos internados, las frecuencias fueron mayores. También en otro estudio llevado a cabo en el mismo país, a partir de una cohorte de 10 273 casos confirmados, se encontró que las comorbilidades más prevalentes fueron la enfermedad cardiovascular y la DBT⁴.

En la regresión de Cox, las comorbilidades que estuvieron asociadas significativamente al riesgo de fallecer ($p < 0,001$), en orden de magnitud decreciente fueron ER, insuficiencia cardíaca, EOP, obesidad, TBC, EPOC, DBT e HTA. Estos resultados coinciden con lo hallado en un estudio de cohorte retrospectivo con 51 633 casos confirmados en México², que identificó a la enfermedad renal crónica, una de las comorbilidades menos frecuentes en su población, como el factor de riesgo más importante para la mortalidad. También

identificó a la DBT, HTA y obesidad como factores de riesgo para la mortalidad.

Al momento en Argentina se han realizado escasos estudios acerca de los factores asociados a la mortalidad por COVID-19. En una investigación se describieron las comorbilidades presentes en personas fallecidas y confirmadas en los primeros 116 974 casos de COVID-19 en Argentina¹³. La HTA fue la comorbilidad más frecuente en casos confirmados y en fallecidos de 60 años o más. En fallecidos de <60 años, la más frecuente fue DBT. En otro estudio realizado a partir de 207 079 casos de COVID-19, se observó que la edad, el sexo masculino, la inmunodeficiencia, la obesidad, la enfermedad renal crónica, el cáncer y la enfermedad hepática se asociaban con una evolución grave (ingreso a la unidad de cuidados intensivos o muerte)¹⁴.

En la presente investigación, la HTA constituyó un factor de riesgo en personas menores de 60 años, sin significancia estadística en el rango de 60 a 79 años, y fue protector para mayores de 80 años. La literatura relevada plantea diferentes conclusiones respecto a considerar la HTA como un factor de riesgo para morir por COVID-19. En un metaanálisis realizado a partir de 12 estudios, se observó que la HTA presentaba un mayor riesgo de mortalidad, y aumentaba en pacientes

mayores de 60 años¹⁵. Por otro lado, la HTA contribuye al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, las cuales predisponen a una mayor mortalidad por COVID-19^{16,17}. Resulta relevante mencionar que, en Argentina, la HTA tiene una alta prevalencia, que alcanza al 46,6% de la población de 18 años o más, de acuerdo con la Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo¹⁸. Un estudio realizado en España concluyó que la HTA per se no es un factor de riesgo para la gravedad de la COVID-19, pero sí lo son las condiciones frecuentemente asociadas a la HTA, como la enfermedad cardiovascular, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad renal crónica¹⁹. Esto podría explicar que, en el presente estudio, la HTA resulte un factor protector en mayores de 80 años.

En el presente estudio se observó un menor riesgo instantáneo de muerte en personas con registro de asma. Otras investigaciones han asociado el asma con un menor riesgo de adquirir o desarrollar formas graves de COVID-19, y sugieren como posible explicación la menor presencia de receptores de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA-2), los cuales serían sitios de unión del SARS-CoV-2. Se proponen como posibles explicaciones la respuesta inmunitaria generada por el asma alérgico o los tratamientos con corticoides inhalados^{20,21}. La OMS plantea que no hay claridad sobre si el asma incrementa el riesgo de desenlaces graves por COVID-19²².

Al analizar la TBC, el estudio arrojó HR significativos para personas menores de 60 años, y no significativos para personas de 60 años o más. Sin embargo, la falta de significancia podría relacionarse con la baja cantidad de casos registrados de COVID-19 en personas con TBC de 60 años o más. Los hallazgos concuerdan con la información oficial del país²³, donde se evidencia una mayor letalidad en las personas con TBC activa respecto a aquellas sin esta patología, la cual disminuye con la edad, desde 30 veces superior en jóvenes de 20 a 29 años a 1,8 veces en mayores de 60 años.

En cuanto a las variables relacionadas al consumo de tabaco (fumador y ex fumador), inicialmente se consideró su inclusión en la presente investigación; sin embargo, los resultados preliminares obtenidos no fueron consistentes con la bibliografía revisada²⁴⁻²⁷ así como tampoco fue congruente entre los distintos grupos etarios estudiados. Además, se observó una diferencia importante en la prevalencia del consumo actual de cigarrillos, que es de 11,8% en los registros analizados, y de 22,2% en la población general argentina¹⁸. Se consideró que puede existir un sesgo de selección o un mal registro del dato; por ese motivo, se decidió excluir dichas variables del estudio.

En relación con los posibles sesgos de la presente investigación, el de selección estaría presente producto del recorte de la base mediante la inclusión de los registros de casos con datos completos en la sección "comorbilidades" (30,4% de los casos confirmados). Además, se observó que el porcentaje de registro completo fue diferente en

los fallecidos (58,6%) y en los no fallecidos (29,6%). Otros estudios de similares características^{4,28}, acuerdan que la principal limitación sería la validación de la base de datos, ya que no se pueden corroborar cada una de las variables analizadas y se podría estar sobreestimando la magnitud de la asociación; es decir, se podría introducir un sesgo en los indicadores de asociación estimados más allá del 1. En este sentido, se realizó una comparación de la frecuencia observada de personas con HTA, obesidad y DBT respecto a la prevalencia de estas enfermedades a nivel nacional¹⁸. Se encontraron valores similares para DBT, aunque importantes diferencias en cuanto a HTA y obesidad, que fueron menores en la muestra del presente estudio para la totalidad y por grupos de edad. Las diferencias encontradas indican que podría existir un subregistro de comorbilidades en el SNVS 2.0, menor para DBT. Sin embargo, es importante considerar que existen diferencias en los criterios de recopilación de datos entre ambas fuentes de información. Por otro lado, otras investigaciones destacan que el autorreporte de las comorbilidades al momento de la atención médica podría introducir un sesgo de recuerdo y, de esta manera, subestimar la frecuencia de presentación de estas en las bases de vigilancia.

Con el fin de evaluar la magnitud de este posible sesgo, se realizaron los mismos análisis a partir de una muestra de los casos de los establecimientos con mejor calidad de carga; es decir, los que tenían al menos el 80% de los casos con la sección de "Comorbilidades/factores de riesgo" completa. Los parámetros de asociación estimados no mostraron grandes diferencias con los informados en este estudio, por lo cual se puede suponer que el bajo porcentaje de carga no estaría sesgando las asociaciones evaluadas.

La fortaleza de este estudio consiste en proveer información relevante respecto a la asociación entre los factores de riesgo y la mortalidad por COVID-19 a nivel nacional, contemplando todos los casos confirmados en el país luego de un año de pandemia. Además, el análisis de supervivencia contempló un uso máximo de los datos de la cohorte²⁹, y realizó un ajuste por edad, variable descripta en la bibliografía como un factor de riesgo crítico para la mortalidad: el modelo multivariado mostró resultados en línea con las investigaciones realizadas acerca de esta temática a nivel internacional.

RELEVANCIA PARA POLÍTICAS E INTERVENCIONES SANITARIAS

Se espera que los resultados de este estudio permitan orientar la producción de estrategias de prevención enfocadas particularmente en la población con mayor riesgo. Ante la posible necesidad de reforzar los esquemas de vacunación frente al advenimiento de cepas más virulentas, y futuras necesidades estratégicas, esta investigación proporcionará evidencia para la priorización de grupos en la Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19.

RELEVANCIA PARA LA INVESTIGACIÓN EN SALUD

La presente investigación es pionera en analizar la asociación entre comorbilidades y mortalidad para el COVID-19 en Argentina. Sería interesante continuar con el análisis específico de esta temática para cada región del país y realizar otro tipo de investigaciones que provean información para mitigar los daños de la pandemia en Argentina. En esta línea, se podrían indagar las especificidades de las personas que requieren internación en unidades de cuidados intensivos, lo que implicaría diseñar una investigación a partir de la producción de fuentes primarias, dado que este dato

es deficiente en las bases nacionales de vigilancia en salud. Además, resulta pertinente llevar a cabo una investigación que profundice en la asociación entre el tratamiento de la HTA y la mortalidad por COVID-19.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES: Todos los autores realizaron contribuciones sustanciales a la concepción y el diseño del estudio, y a la recopilación, análisis e interpretación de los datos; participaron en la redacción del artículo y en la revisión crítica sustancial de su contenido intelectual; y aprobaron la versión final del manuscrito.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES: No hubo conflicto de intereses durante la realización del estudio.

Cómo citar este artículo: Laurora M, Gómez LV, Flamenco Marucco A, Santoro FM, Ottonello F, Rearte R. Factores de riesgo asociados a la mortalidad en personas con COVID-19: estudio de supervivencia en Argentina, 2020. *Rev Argent Salud Pública.* 2021;13 Supl COVID-19:e45. Publicación electrónica 30 Dic 2021.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica Enfermedad por coronavirus (COVID-19) [Internet]. Washington D.C.: OPS; 2020 [citado 19 Jul 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- ² Parra-Bracamonte GM, Lopez-Villalobos N, Parra-Bracamonte FE. Clinical characteristics and risk factors for mortality of patients with COVID-19 in a large data set from Mexico. *Annals of Epidemiology* [Internet]. 2020 [citado 11 Ago 2021];52:93-8. Doi: [10.1016/j.annepidem.2020.08.005](https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2020.08.005)
- ³ de Souza FSH, Hojo-Souza NS, de Oliveira Batista BD, da Silva CM, Guidoni DL. On the analysis of mortality risk factors for hospitalized COVID-19 patients: A data-driven study using the major Brazilian database. *PLoS ONE* [Internet]. 2021 [citado 11 Ago 2021];16.
- ⁴ Menezes Soares R de C, Mattos LR, Raposo LM. Risk Factors for Hospitalization and Mortality due to COVID-19 in Espírito Santo State, Brazil. *Am J Trop Med.* 2021;103(3):1184-90.
- ⁵ Miguel García F. Factores de riesgo: una nada inocente ambigüedad en el corazón de la medicina actual. *Revista de Atención Primaria.* 1998;22(9):585-595.
- ⁶ Organización Mundial de la Salud. Factores de riesgo [Internet]. Ginebra: OMS; 2002 [citado 11 Ago 2021]. Disponible en: https://www.who.int/topics/risk_factors/es/
- ⁷ Almeida Filho N, Rouquayrol MZ. Introducción a la epidemiología. Viviana Martinovich, traductora. Buenos Aires: Editorial Lugar; 2019.
- ⁸ Honorable Congreso de la Nación Argentina. Salud Pública: Enfermedades Infecciosas. Boletín Nacional del 28 de octubre de 1960.
- ⁹ Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Régimen Legal de las Enfermedades - COVID-19. Boletín Oficial N.º 34344. 2020:5.
- ¹⁰ Ley de Protección de los Datos Personales. Buenos Aires. Boletín Oficial No 29517. 2000:1-3.
- ¹¹ Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Resolución 1480/2011. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Presidencia de la Nación [Internet]. 2011 [citado 06 Ago 2021]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/legislacion/medicamentos/resolucion_1480-2011.pdf
- ¹² Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Design strategies to improve study accuracy. En: *Modern Epidemiology*. 3º ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008:168-82.
- ¹³ Rearte A, Baldani AEM, Barcena Barbeira P, Domínguez CS, Laurora MA, Pesce M, et al. Características epidemiológicas de los primeros 116 974 casos de COVID-19 en Argentina, 2020. *Rev Argent Salud Publica.* 2020;12 Supl COVID-19:e5. Publicación electrónica 4 Ago 2020.
- ¹⁴ Schonfeld D, Arias S, Bossio JC, Fernandez H, Gozal D, Pérez-Chada D. Clinical presentation and outcomes of the first patients with COVID-19 in Argentina: results of 207079 cases from a national database. *PLoS ONE* [Internet]. 2021 [citado 07 Oct 2021];16(2): e0246793. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246793>
- ¹⁵ Du Y, Zhou N, Zha W, Lv Y. Hypertension is a clinically important risk factor for critical illness and mortality in COVID-19: a meta-analysis. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis.* [Internet]. 2021 [citado 04 Jun 2021];31:745-755. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.12.009>
- ¹⁶ Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation* [Internet]. 2020 [citado 04 Jun 2021];1648-1655. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>
- ¹⁷ Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertension.* 2020;33(5).
- ¹⁸ Instituto Nacional de Estadística y Censos. Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos. [Internet] 2021 [citado 09 Ago 2021]. Disponible en: https://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf
- ¹⁹ Fresán U, Guevara M, Trobajo-Sanmartín C, Burgui C, Ezpeleta C, Castilla J. Hypertension and related comorbidities as potential risk factors for COVID-19. *Journal of Clinical Medicine.* 2021;10(6):1194.
- ²⁰ Sunjaya AP, Allida SM, di Tanna GL, Jenkins C. Asthma and risk of infection, hospitalization, ICU admission and mortality from COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Journal of Asthma* [Internet]. 2021 [citado 06 Ago 2021]. Doi: [10.1080/02770903.2021.1888116](https://doi.org/10.1080/02770903.2021.1888116)
- ²¹ Hussein MH et al. Asthma and COVID-19; different entities, same outcome: a meta-analysis of 107,983 patients, *Journal of Asthma* [Internet]. 2021 [citado 06 Ago 2021]. Doi: [10.1080/02770903.2021.1881970](https://doi.org/10.1080/02770903.2021.1881970)
- ²² Organización Mundial de la Salud. Asthma and COVID-19 Scientific brief 19 April 2021 Background [Internet] Ginebra: OMS; 2021 [citado el 28 Sept 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/who-2019-ncov-sci-brief-asthma-2021.1>
- ²³ Ministerio de Salud de la Nación Argentina, Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis, Tuberculosis en Argentina. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: MSN; 2021:40-49.
- ²⁴ Organización Mundial de la Salud. Smoking and COVID-19 [Internet]. Ginebra: OMS; 2020 [citado 06 Ago 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/smoking-and-covid-19>
- ²⁵ Hou H, Li Y, Zhang P, Wu J, Shi L, Xu J et al. smoking is independently associated with an increased risk for COVID-19 mortality: a systematic review and meta-analysis based on adjusted effect estimates. *Nicotine & Tobacco Research* [Internet]. 2021 [citado 06 Ago 2021]. Doi: <https://doi.org/10.1093/ntr/ntab112>
- ²⁶ Shi C, Wang L, Ye J et al. Predictors of mortality in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021 [citado 06 Ago 2021];21:663. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06369-0>
- ²⁷ Taylor E, Marson E, Elhadi M, Macleod K, Yu Y, Davids R et al. Factors associated with mortality in patients with COVID-19 admitted to intensive care: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia.* 2021; 76(9):1224-1232. [Internet]. 2021 [citado 06 Ago 2021]. Doi: [10.1111/anae.15532](https://doi.org/10.1111/anae.15532)
- ²⁸ Kammar-García A, Vidal-Mayo JJ, Vera-Zertuche JM, Lazcano-Hernández M, Vera-López O, Segura-Badilla O et al. Impact of comorbidities in Mexican SARS-CoV-2-positive patients: a retrospective analysis in a national cohort. *Rev Invest Clin* [Internet]. 2020 [citado 08 Ago 2021];72(3):151-158. Doi: [10.24875/RIC.20000207](https://doi.org/10.24875/RIC.20000207)
- ²⁹ Kramer M. *Clinical Epidemiology and Biostatistics*. 1º ed. Berlín: Springer-Verlag; 1988: 236-247.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.