

Clínica atípica y mortalidad en adultos mayores hospitalizados con neumonía por COVID-19

Atypical clinical and mortality in older adults hospitalized with COVID-19 pneumonia

Tlalnelli Valencia-Blancas^{1a}, Lucía Herlinda Pérez-Orozco^{2b}, Verónica Durán-Gómez^{2c}, Evelín García-Barboza^{3d}, Roberto Rivelino López-Anguiano^{4e}

Resumen

Introducción: la neumonía causada por el SARS-CoV-2 es un problema de salud pública. Los adultos mayores son vulnerables y la forma de presentación atípica retarda el diagnóstico y aumenta la mortalidad. En este grupo las manifestaciones clínicas atípicas son más frecuentes.

Objetivo: identificar las manifestaciones clínicas y la mortalidad de la neumonía por COVID-19 en adultos mayores hospitalizados.

Material y métodos: estudio observacional transversal comparativo, realizado del 1 de julio del 2020 al 31 de diciembre del 2021 en un hospital general de la Ciudad de México. Se incluyeron pacientes de 60 años o más que fueron hospitalizados con diagnóstico de COVID-19.

Resultados: participaron 267 adultos mayores; el 53.9% fueron hombres, con una mediana de 74 años. Las comorbilidades más frecuentes en esta población fueron diabetes mellitus 2 (DM2), hipertensión arterial sistémica (HAS) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El 41.2% mostró presentación atípica de la enfermedad; la mortalidad en la población estudiada fue de 53.5%.

Conclusiones: la presentación atípica de la neumonía por COVID-19 es común en los adultos mayores de 60 años y se incrementa significativamente a medida que son más longevos. La ausencia de sintomatología típica de neumonía y el desconocimiento de la presentación más habitual podría retrasar el diagnóstico y la atención oportuna en este grupo etario, lo cual podría incrementar las complicaciones y la mortalidad.

Abstract

Background: Pneumonia caused by SARS-CoV-2 is a public health problem. Older adults are vulnerable and the atypical presentation delays diagnosis and increases mortality. In this group the atypical clinical manifestations are more frequent.

Objective: To identify the clinical manifestations and mortality of COVID-19 pneumonia in hospitalized older adults.

Material and methods: A comparative cross-sectional observational study was carried out, from July 1, 2020, to December 31, 2021, in a general hospital of Mexico City. Patients aged 60 years or more who were hospitalized with a diagnosis of COVID-19 were included.

Results: 267 older adults participated; 53.9% were men, with a median age of 74 years. The most frequent comorbidities in this population were type 2 diabetes mellitus (T2DM), hypertension and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 41.2% showed atypical presentation of the disease; mortality in the studied population was 53.5%.

Conclusions: The atypical presentation of COVID-19 pneumonia is common in adults over 60 years of age and it increases significantly as they become older. The absence of typical symptoms of pneumonia and the ignorance of the most common signs could delay diagnosis and timely care in this age group, which may increase complications and mortality.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 2, Servicio de Geriatria. Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 27, Servicio de Geriatria. Ciudad de México, México

³Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 27, Servicio de Medicina Interna. Ciudad de México, México

⁴Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Ciudad de México Norte, Coordinación Auxiliar Médica de Investigación en Salud. Ciudad de México, México

ORCID: 0009-0006-4263-5604^a, 0000-0002-5561-7046^b, 0000-0003-2646-8421^c, 0000-0002-4110-1356^d, 0000-0002-2108-8721^e

Palabras clave

Manifestaciones Clínicas
COVID-19
Neumonía
Adulto Mayor
Mortalidad

Keywords

Signs and Symptoms
COVID-19
Pneumonia
Elderly
Mortality

Fecha de recibido: 29/07/2024

Fecha de aceptado: 05/02/2025

Comunicación con:

Roberto Rivelino López Anguiano

✉ geriobertodf@gmail.com

☎ 55 5747 3500, extensión 25252

Cómo citar este artículo: Valencia-Blancas T, Pérez-Orozco LH, Durán-Gómez V, et al. Clínica atípica y mortalidad en adultos mayores hospitalizados con neumonía por COVID-19. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2025;63(3):e6350. doi: 10.5281/zenodo.15178449

Introducción

La neumonía causada por el SARS-CoV-2 es un problema de salud pública por tratarse de una enfermedad infecciosa emergente con capacidad de transmisión alta, y por el impacto en los diferentes sistemas de salud a nivel mundial, incluido el sistema mexicano.¹ Debido a su magnitud y trascendencia hubo más de 364,191,494 casos confirmados de COVID-19 en el mundo, y más de 4,930,069 enfermos en México.²

Hasta diciembre de 2021 se confirmaron en México más de 611,650 casos de COVID-19 en adultos mayores y 48% requirieron de hospitalización. La mayoría de las muertes por COVID-19 ocurrieron en personas de 60 años o más, con una tasa de letalidad de 27.5%, la cual es mucho más alta que la de la población joven a nivel mundial (2%), y que en México es del 7.5%.² El espectro de la enfermedad es diverso, así como la sintomatología.

Los síntomas típicos del COVID-19 se caracterizan por síntomas febriles-respiratorios (fiebre, tos, disnea);³ sin embargo, estos síntomas son menos frecuentes en los adultos mayores, lo cual se puede atribuir a los cambios normales asociados al envejecimiento de los diferentes órganos y sistemas, esto también sumado a la disminución de la reserva funcional y a la falta de capacidad de adaptación, lo cual condiciona que la expresión de los signos y síntomas de la enfermedad en el adulto mayor sea diferente a la del adulto más joven,⁴ por lo que se presenta un cuadro atípico con solamente la presencia de síntomas abdomino-digestivos, síntomas generales o manifestaciones inespecíficas como fatiga, hipoxemia, declinación funcional, incontinencia urinaria, caídas y delirium.⁵

La ausencia de sintomatología típica de neumonía podría retrasar el diagnóstico, el aislamiento y la atención médica, lo cual empeora el pronóstico.⁶ Se ha reportado que la mortalidad de los pacientes con síntomas atípicos y edad mayor de 60 años fue de 3 a 10 veces más alta en comparación con quienes tuvieron síntomas típicos, menores de 60 años,^{7,8} pero en México no conocemos la frecuencia de presentación atípica ni los síntomas predominantes.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional transversal comparativo, del 1 de julio del 2020 al 31 de diciembre del 2021, en el Hospital General de Zona (HGZ) No. 27 de la Ciudad de México. Se incluyeron pacientes de 60 años o más que fueron hospitalizados con diagnóstico de COVID-19. Se consideró caso confirmado aquel participante que cumplió con la definición operacional vigente y que mostró PCR positiva a

SARS-CoV-2. Se consideró con diagnóstico de neumonía el que presentara síntomas respiratorios nuevos u opacidades bilaterales en radiografía de tórax o tomografía computarizada (TC), no explicados por derrames, colapso lobular/pulmonar o nódulos. Se excluyeron aquellos participantes con COVID-19 confirmado un mes o más antes de la hospitalización. Se eliminaron aquellos cuestionarios incompletos en cualquiera de las manifestaciones clínicas de interés. La variable de estudio principal fue la presentación atípica de la enfermedad por COVID-19, la cual se caracteriza por la ausencia de cuadro febril-respiratorio y en la que únicamente se presentan manifestaciones gastrointestinales, ataque al estado general o manifestaciones inespecíficas que parecen tener poca relación con el posterior diagnóstico de una enfermedad y que se caracterizan por la presencia de fatiga, hipoxemia, declinación funcional, incontinencia urinaria, caídas y delirium.

El estudio se registró ante el Comité de Investigación y Ética en Salud con el número R-2020-3511-051.

Se realizó un cálculo de tamaño de muestra de acuerdo con la fórmula de eventos por variable. Se consideró una frecuencia del desenlace de 20% en el menor de los grupos y un total de 5 posibles factores de riesgo ($10 \times k/n$), por lo que el tamaño de muestra estimado fue de 250 participantes, lo cual permitió hacer modelos multivariados ajustados por 5 variables.

Para el análisis de datos se empleó estadística descriptiva (mediana, rangos intercuartílicos, frecuencias y porcentaje). Para determinar las diferencias entre los pacientes con síntomas atípicos/inespecíficos y típicos se utilizó la prueba *U* de Mann-Whitney para las variables cuantitativas y la prueba de chi cuadrada. Para conocer los factores asociados a presentación atípica y mortalidad se emplearon modelos de regresión logística sin ajuste y ajustados por los principales factores de riesgo y se calcularon *odds ratios* (OR) y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Resultados

Se incluyeron en total 267 participantes, de los cuales 53.9% fueron hombres, con una mediana de edad de 74 años. El 13.9% de los pacientes hospitalizados fueron mayores de 85 años. Las comorbilidades más frecuentes en esta población fueron diabetes tipo 2, hipertensión arterial sistémica (HAS) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El 41.2% mostró presentación atípica de la enfermedad (cuadro I).

Al evaluar la presentación típica, es posible observar que los síntomas más frecuentes fueron fiebre, tos no produc-

Cuadro I Características de pacientes adultos mayores con neumonía por SARS-CoV-2 ($n = 267$)

Variable	Mediana	P25-P75
Edad (en años)	74	68-80
DHL (UI/L)	394	304-542
Linfocitos ($\times 10^3$)	0.69	0.48-1.0
	<i>n</i>	%
Sexo masculino	144	53.9
Grupo de edad		
60-74 años	146	54.7
75-84 años	84	31.5
85 o más	37	13.9
Diabetes tipo 2	122	45.7
HAS	176	65.9
EPOC	37	13.9
Presentación atípica	110	41.2

DHL: deshidrogenasa láctica; HAS: hipertensión arterial sistémica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

tiva, disnea y odinofagia. Al analizar los síntomas abdomino-digestivos, encontramos que el síntoma más frecuente fue la náusea, seguido por dolor abdominal y diarrea. Dentro de los síntomas generales, el síntoma más común fue la cefalea con 66.67%, seguido por la presentación de mialgias y artralgias. Dentro de las manifestaciones inespecíficas, la fatiga y la hiporexia fueron el síntoma más común de la población estudiada. La declinación funcional se presentó en el 53.9% y el delirium en un 49.06% de la población, y fue la presentación más común el delirium hipoactivo (cuadro II).

Al comparar las características de acuerdo con el tipo de presentación de los síntomas, se observaron diferencias significativas para la variable edad, con mayor edad en el grupo con presentación atípica; la presencia de enfermedad vascular cerebral (EVC) y cardiopatía también fue más frecuente en este grupo. La deshidrogenasa láctica (DHL) y la temperatura fueron mayores en el grupo con presentación típica (cuadro III).

Al analizar los factores asociados a la presentación típica, en análisis sin ajuste encontramos que ser mayor de 85 años, el antecedente de EVC y cardiopatía incrementaron el riesgo de presentación atípica (cuadro IV), lo cual conservó significación estadística en el modelo multivariado ($R^2 0.167$) (cuadro V).

La mortalidad en la población estudiada fue de 53.5%. La presentación atípica que encontramos se asoció a un incremento en la mortalidad con un OR de 2.14 (IC 95% 1.30-3.54), $p = 0.003$, $R^2 = 0.045$.

Cuadro II Síntomas en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 en adultos mayores de 60 años

Síntomas típicos febriles respiratorios		
	Mediana	Mín-máx
Temperatura (°C)	37.9	36.7-38.6
	<i>n</i>	%
Fiebre	144	53.9
Tos		
Ausente	121	45.3
No productiva	102	38.2
Productiva	44	16.4
Disnea	146	54.6
Dolor torácico	97	36.3
Odinofagia	111	41.5
Rinorrea	38	14.2
Síntomas abdomino-digestivos		
Náusea	125	46.8
Vómito	67	25.0
Dolor abdominal	108	40.8
Diarrea	96	35.9
Disgeusia	78	29.1
Manifestaciones inespecíficas		
Hiporexia	221	82.7
Fatiga	228	85.3
Delirium		
Ausente	136	50.9
Hipoactivo	88	32.9
Hiperactivo	28	10.4
Mixto	15	5.6
Caídas	28	10.4
Incontinencia urinaria	23	8.6
Declinación funcional	144	53.9

Discusión

La neumonía por COVID-19 es una patología que afecta a todos los grupos de edad; sin embargo, la presentación es más severa en los adultos mayores, en los cuales se ha observado una presentación de los síntomas diferente de los síntomas típicos respiratorios de otros grupos de edad.⁹

Al analizar el cuadro clínico típico, encontramos que el 57.9% de los participantes presentó un cuadro típico, caracterizado principalmente por la presencia de fiebre, tos no productiva y disnea. Este cuadro clínico difiere de lo encontrado por Liu *et al.*, para quienes los síntomas más comunes fueron fiebre, seguida de tos y esputo.¹⁰

Cuadro III Características clínicas según el tipo de presentación de los síntomas en pacientes adultos mayores de 60 años con neumonía por SARS-CoV-2

Variable	Presentación atípica (n = 110)	Presentación típica (n = 157)	p
	n (%)	n (%)	
Sexo masculino*	85 (54.1)	59 (53.6)	0.935
Grupo de edad*			< 0.001
60-74 años	48 (43.6)	98 (62.4)	
75-84 años	36 (32.7)	48 (30.6)	
85 o más	26 (23.6)	11 (7.0)	
Diabetes tipo 2*	53 (48.2)	69 (43.9)	0.494
HAS*	77 (70)	99 (63.1)	0.231
EPOC*	15 (13.8)	22 (14.0)	0.954
ERC*	9 (8.2)	7 (4.5)	0.207
EVC*	13 (11.8)	1 (0.6)	< 0.001
Cardiopatía*	17 (15.5)	11 (7.0)	0.027
Cáncer*	2 (1.8)	5 (3.2)	0.492
	Mediana (P25, P75)	Mediana (P25, P75)	
Edad (en años)†	76 (70-84)	72 (66-78)	< 0.001
Temperatura (° C)†	36.6 (36.3, 36.8)	38.5 (37.9, 39.1)	< 0.001
IMC (kg/m ²)†	28.2 (23.6, 33.4)	28 (24.3, 32.4)	0.829
Deshidrogenasa láctica (UI/L)†	352.5 (266.7, 501.2)	442 (318, 557)	< 0.001
Linfocitos (x10 ³)†	0.71 (0.47, 1.04)	0.68 (0.48, 0.99)	0.761

HAS: hipertensión arterial sistémica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; EVC: enfermedad vascular cerebral; IMC: índice de masa corporal

*se empleó chi cuadrada; †se usó U de Mann-Whitney

Cuadro IV Factores asociados a la presentación atípica. OR sin ajuste

Factor de riesgo	OR	IC 95%	R ²	p
Grupo de edad				
60-74	1	Referencia		
75-84	1.53	0.88-2.66	0.08	0.131
85 o más	4.82	2.20-10.5		< 0.001
EVC	20.9	2.69-162	0.08	0.004
Cardiopatía	2.42	1.08-5.40	0.02	0.030
ERC	1.68	0.59-4.77	0.005	0.330
Estado nutricional				
IMC < 23	1.42	0.75-2.69		
IMC 23-27	1.23	0.70-2.16	0.007	0.462
IMC + 27	1	Referencia		

OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%

El 42.1% de los participantes presentó síntomas atípicos, caracterizados por declinación funcional y delirium, que representó el 48.9%, entre el que predominó el hipoactivo. Esto fue menor que lo reportado por Helms *et al.*, quienes establecieron hasta un 70% de casos severos de la enfermedad.¹¹ Estos resultados muestran una mayor frecuencia de presentación atípica respecto a lo reportado por

Cuadro V Factores asociados a la presentación atípica. Modelo de regresión logística múltiple

Factor de riesgo	OR	IC 95%	p
Grupo de edad			
60-74	1	Referencia	
75-84	1.30	0.73-2.33	0.363
85 o más	4.02	1.78-9.06	0.001
EVC	17.73	2.23-141.1	0.007
Cardiopatía	2.43	1.05-5.62	0.036

R² 0.167

OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; EVC: enfermedad vascular cerebral

Riquelme *et al.*, quienes reportaron que el 77% de sus pacientes de mayor edad presentaron una clínica habitual;¹² sin embargo, en su análisis no se contemplaron manifestaciones inespecíficas de la enfermedad y fueron estas las más características en la presentación de la enfermedad en los ancianos, denominada "neumonía senil" por Osler con base en el patrón de baja temperatura y los síntomas cerebrales en el 30% de adultos mayores de 75 años.¹³ Venkatesan *et al.*, en su estudio con 101 pacientes mayores de 65 años con una media de edad de 74 años,

describieron una presentación atípica de neumonía en el 45% de los casos.¹⁴

La diferencia entre la prevalencia de la presentación atípica en adultos mayores en los diversos estudios puede radicar en las diferentes variables consideradas como síntomas atípicos de la enfermedad y en la diferencia de frecuencia de comorbilidades. La frecuencia de fatiga, náusea y diarrea en nuestra población fue más alta comparada con el estudio de Guan *et al.*, quienes reportaron la presencia de fatiga en un 38%, náusea en un 5% y diarrea en un 4%.¹⁵ La elevada frecuencia de síntomas atípicos en el adulto mayor se debe a cambios en el envejecimiento normal de los más significativos asociados a la neumonía por COVID-19; entre esos cambios, se encuentran los anatómicos y los funcionales a nivel pulmonar, como la disminución del área de superficie para el intercambio de gases, el aumento en el espacio muerto, la disminución de las barreras inmunológicas en el epitelio respiratorio y el aumento de la expresión de la ECA 2, receptor del SARS-CoV-2.¹⁶ Al mismo tiempo, existen cambios inmunológicos, como el deterioro de la regulación de la temperatura corporal a una menor respuesta ante los pirógenos, que, aunado a los cambios por inmunosenescencia, se suma a la disminución de la capacidad de los linfocitos B y linfocitos T CD4+ y CD8+¹⁷ para generar respuestas inmunitarias efectivas ante la exposición a nuevos antígenos, lo que se traduce en la ausencia de fiebre.^{18,19}

Otros factores que pueden contribuir a la presentación atípica de la enfermedad son la desnutrición, el mayor número de comorbilidades, la disminución de las barreras mucosas y la disminución del reflejo de la tos entre otros.²⁰ En resumen, la disminución de reservas fisiológicas conduce a una menor tolerancia a los desafíos de su homeostasis, dado que los adultos mayores gastan a mayor velocidad las reservas para compensar los cambios propios del envejecimiento y más aún de los procesos infecciosos.²¹ Estos cambios, asociados a las comorbilidades, justifican hasta el 50% de la mortalidad en los adultos mayores desnutridos.²²

Al analizar las características clínicas de los pacientes de acuerdo con el tipo de síntomas presentados, es posible encontrar una mayor edad en el grupo de síntomas atípicos: 76 frente a 72 años, con una diferencia significativa. La presencia de EVC y cardiopatía mostraron una mayor frecuencia en el grupo con síntomas atípicos, en los cuales se mostró una menor temperatura y DHL. Los factores de riesgo de síntomas atípicos en el modelo multivariado fueron edad mayor a 85 años, EVC y cardiopatía, lo cual puede explicarse por el aumento de un estado de hipercoagulabilidad, vasculitis y cardiomiopatía.²³ El corazón y el cerebro se ven afectados por el estado inflamatorio sistémico no solo por la infección por COVID-19 sino también por el fenómeno conocido como *inflammaging*, que se caracteriza

por un aumento de citosinas proinflamatorias con el envejecimiento normal, como el TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, y la activación crónica de macrófagos, cambios que por sí mismos contribuyen a la tormenta de citoquinas, característica de este padecimiento que provoca la estimulación del sistema nervioso simpático y predispone a cardiomiopatía por estrés y arritmias cardíacas con más alto riesgo de eventos cardioembólicos.²⁴ Como factor contribuyente a la cardiopatía, se suma la hipoxemia, además de que se ha vinculado la señalización mediada por ECA 2, que provoca daño miocárdico directo.²⁵

Otros factores asociados a la severidad por COVID-19 son las enfermedades crónico-degenerativas, como la diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión arterial sistémica,²⁶ las cuales fueron las comorbilidades más frecuentes en nuestro estudio, que sumadas al *inflammaging* favorecen una respuesta inflamatoria exagerada, denominada “tormenta de citoquinas”, y desencadenan una presentación clínica severa y la muerte por COVID-19.²⁷

La mortalidad asociada a la presencia de delirium se ha asociado con prolongación de estancia hospitalaria, y deterioro funcional y cognitivo con respecto al estado basal.²⁸ En la revisión de la literatura se han encontrado diferentes prevalencias que oscilan entre 11 y 45%.^{29,30,31} Ticinesi *et al.* encontraron una prevalencia del 11%, y una media de edad de 82 años; sin embargo, hubo una mayor mortalidad en estos pacientes y la presencia de delirium en el 57% de los fallecidos frente a 30% de los que no lo presentaron.³²

En los adultos mayores con presencia de síntomas atípicos hay un mayor riesgo de mortalidad debido a un retraso en el diagnóstico y el tratamiento. La mortalidad mostró un riesgo de 2.1 de mortalidad en comparación con aquellos adultos mayores que mostraron una presentación típica, con el riesgo de 3 de mortalidad reportado por Mori *et al.* (2021),⁷ y el riesgo 10 veces superior a la población general reportado por el Comité de Expertos de Lancet.³³

Las limitaciones del estudio se derivan de su diseño transversal. Las variables incluidas en el modelo explican solo el 16% de los síntomas atípicos y es posible que otros factores no evaluados en este estudio puedan incrementar la explicación del desenlace, tales como la determinación de fragilidad, estado nutricional, tratamientos concomitantes, la institucionalización del paciente y el antecedente de vacunación, por lo que será necesario en estudios posteriores incluir la determinación de estos posibles factores de riesgo.

Las fortalezas del estudio se deben a la diversidad del espectro de adultos mayores incluidos, a la calidad en el registro de la información obtenida y al tamaño de mues-

tra que permite llevar a cabo la realización de un modelo multivariado.

Conclusiones

Podemos concluir que la frecuencia de la presentación atípica de la neumonía por la COVID-19 es común en los adultos mayores de 60 años (41.2% en total del grupo estudiado), se incrementa significativamente a medida que es más longeva la población y llega a ser hasta de 67.5% en pacientes mayores de 85 años que presentaron únicamente manifestaciones inespecíficas, ataque al estado general o síntomas abomino-digestivos. La ausencia de sintomatología típica de neumonía (cuadro febril-respiratorio) y el desconocimiento de la presentación más habitual podría retrasar el diagnóstico y la atención oportuna en este grupo etario, lo cual aumenta las posibles complicaciones y la mortalidad.

Es importante conocer la forma de presentación de la COVID-19 en los adultos mayores, en especial cuando se manifiesta como un síndrome geriátrico. En este estudio se manifestaron con declinación funcional y delirium, las cuales se asocian con mayor mortalidad.

Agradecimientos

Agradecemos al Servicio de Medicina Interna y Geriátrica del Hospital General de Zona No. 27.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

1. Organización Panamericana de la Salud. Enfermedad por el Coronavirus (COVID-19). Washington: OPS; [sin fecha de publicación]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/enfermedad-por-coronavirus-covid-19>
2. Secretaría de Salud. Comunicado Técnico Diario Nuevo Coronavirus en el Mundo (COVID-19) 30/01/2022. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/informe-tecnico-diario-covid19-2022>
3. Niu S, Tian S, Lou J, et al. Clinical characteristics of older patients infected with COVID-19: A descriptive study. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2020;89:104058. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167494320300522>
4. El Chakhtoura NG, Bonomo RA, Jump RLP. Influence of aging and environment on presentation of infection in older adults. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31:593-608.
5. Tin SS, Wiwanitkit V. Uncommon Atypical Presentations of COVID-19: Important and Should Not be Under Recognized! *J Health Sci Med Res* 2020;38(2):153-8.
6. Pop-Vicas A, Haleem A, Osman F, et al. Risk Factors and Mortality for Atypical Presentation of COVID-19 Infection in Hospitalized Patients- Lessons From the Early Pandemic. *WMJ*. 2021;120(2):94-9.
7. Mori H, Obinata H, Murakami W, et al. Comparison of COVID-19 disease between young and elderly patients: Hidden viral shedding of COVID-19. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2020. doi: 10.1016/j.jiac.2020.09.003
8. Vélez M, Velásquez-Salazar P, Acosta-Reyes J, et al. Clinical factors for the prognosis of severe illness and death in patients with COVID-19. Antioquia, Colombia: Universidad de Antioquia; 2020. pp. 9-15.
9. Li J, Huang DQ, Zou B, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. 2021;93(3):1449-58. doi: 10.1002/jmv.26424
10. Liu K, Chen Y, Lin R, et al. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect*. 2020;80(6):e14-8. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.005
11. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2268-70. doi: 10.1056/NEJMc2008597
12. Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly. Clinical and nutritional aspects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1908-14.
13. Osler W. *The principles and Practice of Medicine*. 3rd ed. New York: D. Appleton 1898; 109.
14. Venkatesan P, Gladman J, Macfarlane JT, et al. A hospital study of community acquired pneumonia in the elderly. *Thorax*. 1990;45:254-8.
15. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
16. Santesmasses D, Castro JP, Zenin AA, et al. COVID-19 is an emergent disease of aging. *Aging Cell*. 2020 Oct;19(10):e13230. doi: 10.1111/ace1.13230
17. Goronzy JJ, Weyand CM. Successful and maladaptative T cell aging. *Immunity*. 2017;46(3):364-78.
18. Norman DC. Fever in the elderly. *Clin Infect Dis*. 2000;31(1):148-51. doi: 10.1086/313896
19. Agarwal S, Busse PJ. Innate and adaptive immunosenescence. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;104(3):183-90. doi: 10.1016/j.ana1.2009.11.009
20. Cho S J, Stout-Delgado HW. Aging and lung disease. *Annual Review of Physiology*; 2020;82(1):433-59.
21. Romero-Ortuno R, Wallis S, Biram R, et al. La fragilidad clínica se suma a la gravedad de la enfermedad aguda en la predicción de la mortalidad en adultos mayores hospitalizados: un estudio observacional. *Eur J Intern Med*. 2016;35:24.
22. Álvarez-Hernández J, Planas Vila M, León-Sanz M., et al. Prevalencia y costes de la malnutrición en pacientes hospitalizados: estudio PREDyCES®. *Nutr Hosp*. 2012;27(4): 1049-59. doi: 10.3305/nh.2012.27.4.5986

23. Gusev E, Sarapultsev A. Atherosclerosis and Inflammation: Insights from the Theory of General Pathological Processes. *Int J Mol Sci.* 2023;24(9):7910. doi: 10.3390/ijms24097910
24. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-Related Stroke. *Transl Stroke Res.* 2020;11(3):322-5. doi: 10.1007/s12975-020-00818-9
25. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology.* 2020;17(5):1-2.
26. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323(20):2052-9. doi: 10.1001/jama.2020.6775. Erratum in: *JAMA.* 2020 May 26;323(20):2098. doi: 10.1001/jama.2020.7681
27. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
28. Gao Y, Gao R, Yang R, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of subsyndromal delirium in older adults in hospital or long-term care settings: A systematic review and meta-analysis. *Geriatr Nurs.* 2022;45:9-17. doi: 10.1016/j.gerinurse.2022.02.021
29. Steinmeyer Z, Vienne-Noyes S, Bernard M, et al. Acute Care of Older Patients with COVID-19: Clinical Characteristics and Outcomes. *Geriatrics (Basel).* 2020;5(4):65. doi: 10.3390/geriatrics5040065
30. Zerah L, Baudouin É, Pépin M, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of 821 Older Patients With SARS-Cov-2 Infection Admitted to Acute Care Geriatric Wards. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021;76(3):e4-e12. doi: 10.1093/gerona/glaa210
31. Fernández-Rojas MA, Luna-Ruiz Esparza MA, Campos-Romero A, et al. Epidemiology of COVID-19 in Mexico: Symptomatic profiles and presymptomatic people. *Int J Infect Dis.* 2021;104:572-9. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.086
32. Ticinesi A, Cerundolo N, Parise, A. et al. Delirium in COVID-19: epidemiology and clinical correlations in a large group of patients admitted to an academic hospital. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32;2159-66. doi: 10.1007/s40520-020-01699-6
33. Sachs JD, Karim SSA, Aknin L, et al. The Lancet Commission on lessons for the future from the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2022;400(10359):1224-80. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01585-9