



**UNIVERSIDAD ALFONSO X EL SABIO
FACULTAD DE MEDICINA**

PROGRAMA DE DOCTORADO

**INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y TRASLACIONAL
EN ENFERMEDADES DE ALTA PREVALENCIA**

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DE FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS CON
COMPLICACIONES GRAVES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD
COVID-19 EN SEGUIMIENTO EN ATENCIÓN PRIMARIA**

AUTORA: IRINA LOPEZ LARRAYOZ

DIRECTOR: DRA. M. ROSA ALONSO MELERO

Villanueva de la Cañada, 2023

Dedicado a todos mis compañeros y compañeras médicos/as, enfermeros/as, auxiliares, celadores/as y demás personal de los centros sanitarios y sociosanitarios que durante la pandemia de la COVID-19 lucharon y siguen luchando contra un terrible enemigo invisible y desconocido, aún a riesgo de sus vidas, buscando la salud y el bienestar de los enfermos a su cargo.

Un virus es una mala noticia envuelta en proteínas.

Sir Peter Brian Medawar, inmunólogo

Es mucho más importante saber qué persona tiene la enfermedad que qué enfermedad tiene la persona.

Hipócrates

Navegando en la pandemia de la COVID-19 nos hemos subido al bote salvavidas. La tierra firme queda lejos todavía.

Marc Lipsitch, epidemiólogo

El buen médico trata la enfermedad; el gran médico trata al paciente que tiene la enfermedad.

William Osler, médico

AGRADECIMIENTOS

Durante la elaboración de este trabajo de investigación son muchas las personas e instituciones que han participado de alguna manera en el mismo y me gustaría expresar mi agradecimiento por el apoyo y la ayuda que me han prestado todos estos años.

En primer lugar, me gustaría agradecer a la Universidad Alfonso X El Sabio la oportunidad que me ha brindado de realizar mis estudios de doctorado y de desarrollar en sus aulas el interés que siempre he tenido en ejercer la docencia.

A mi directora de tesis, la Dra. María Rosa Alonso Melero por la confianza que depositó en mí para realizar este trabajo, y su ayuda y apoyo constante en su elaboración.

A Anita, que en los meses finales de este proyecto siempre ha estado dispuesta a contestar a todas mis preguntas y pendiente de la evolución de mi trabajo.

A mis compañeros del Centro de Salud de El Soto, que tanto me ayudaron en la primera parte de esta investigación, durante el reclutamiento de los pacientes. En especial quería expresar mi agradecimiento a Blanca, por sus críticas y orientación al principio de este proyecto que me ayudaron a mejorarlo, y por su respaldo todo este tiempo.

A mis padres, Luis y María Lourdes, por todo el esfuerzo y sacrificio que emplearon en que pudiera estudiar para convertirme en médico, mi vocación, y por todo lo que me han enseñado a lo largo de mi vida.

Por último, pero no menos importantes, a mi marido Santiago y a mis hijos Javier y Sofia, parte esencial de mi vida. Gracias por la paciencia infinita que habéis tenido estos años, por vuestra comprensión cuando no os he dedicado todo el tiempo que me hubiera gustado y que os merecías o necesitabais. Por vuestro cariño y apoyo constante que me han permitido llegar a este momento.

A todos mi cariño y mi más profundo agradecimiento,

Irina

ÍNDICES

INDICE DE CONTENIDOS

I.	<u>INTRODUCCION</u>	1
1	Breve historia de la enfermedad COVID-19	4
2	Evolución de la enfermedad COVID-19 en España	8
3	Otras pandemias a lo largo de la historia	10
4	Características de los coronavirus	16
5	Epidemias causadas por los virus SARS CoV-1 y del MERS-CoV	19
6	Características del virus SARS CoV-2	22
7	Variantes del virus SARS CoV-2	25
	7.1 Variante de bajo monitoreo/seguimiento	25
	7.2 Variante de interés	27
	7.3 Variante de preocupación	27
	7.4 Variante con grandes consecuencias	27
8	Fisiopatología de la enfermedad COVID-19	29
9	Fases de la infección por el virus SARS CoV-2	37
10	Manifestaciones clínicas de la infección por el virus SARS CoV-2	40
II.	<u>JUSTIFICACION DEL ESTUDIO</u>	41
III.	<u>OBJETIVOS</u>	45
IV.	<u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	48
1.	Tipo de estudio	49
2.	Ámbito del estudio	51
3.	Población del estudio	52
4.	Cálculo del tamaño muestral	53
5.	Estrategia de búsqueda bibliográfica	54
6.	Variables de investigación	56
7.	Fuentes de datos	59
8.	Análisis estadístico	60
9.	Consideraciones éticas y legales	61

V. <u>RESULTADOS</u>	62
1. Análisis estadístico descriptivo de los datos	63
1.1 Descripción de la distribución de la muestra por edad y sexo	64
1.2 Descripción de patologías crónicas	69
1.3 Descripción de ingresos hospitalarios y de complicaciones graves de los casos	84
2. Análisis estadístico inferencial de los datos	96
2.1 Relación entre tener una edad mayor de 60 años y padecer una complicación grave por COVID-19	97
2.2 Relación entre tener una patología crónica y padecer una complicación grave por COVID-19	97
2.3 Resumen de las relaciones entre las patologías crónicas y la edad mayor de 60 años y padecer una complicación grave por COVID-19	103
VI. <u>DISCUSIÓN</u>	104
1. Riesgo de COVID grave relacionado con la edad de los pacientes	109
2. Riesgo de COVID grave relacionado con la diabetes mellitus	113
3. Riesgo de COVID grave relacionado con la EPOC	116
4. Riesgo de COVID grave relacionado con el asma	120
5. Riesgo de COVID grave relacionado con la hipertensión arterial	124
6. Riesgo de COVID grave relacionado con la fibrilación auricular	129
7. Riesgo de COVID grave relacionado con la cardiopatía isquémica	134
8. Riesgo de COVID grave relacionado con la insuficiencia cardíaca	139
9. Riesgo de COVID grave relacionado con la insuficiencia renal crónica ..	145
10. Riesgo de COVID grave relacionado con el cáncer	149
11. Riesgo de COVID grave relacionado con la inmunodepresión	154
12. Limitaciones del estudio	164
13. Investigaciones futuras	166
VII. <u>CONCLUSIONES</u>	167

VIII. <u>BIBLIOGRAFIA</u>	170
IX. <u>ANEXOS</u>	218
1. Manual de instrucciones para la recogida de datos del estudio	219
2. Cuaderno de recogida de datos	227
3. Informe favorable de la Comisión Local de Investigación del Área Oeste de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid	233
4. Informe del Comité de Ética del Hospital universitario de Móstoles ...	234

INDICE DE TABLAS

Tabla 1	Términos MeSH de la búsqueda bibliográfica	54
Tabla 2	Descripción de la distribución de casos y controles en la muestra	64
Tabla 3	Descripción de la edad la muestra	65
Tabla 4	Descripción de la edad de casos y controles	66
Tabla 5	Descripción de la edad categorizada, en ser o no mayor de 60 años en la muestra	67
Tabla 6	Descripción de la edad categorizada en ser o no mayor de 60 años, en casos y controles	67
Tabla 7	Descripción de la distribución por sexo en la muestra	68
Tabla 8	Descripción de la distribución por sexo en casos y controles	68
Tabla 9	Descripción de la distribución de diabetes en la muestra	69
Tabla 10	Descripción de la distribución de diabetes en casos y controles	69
Tabla 11	Descripción de la distribución del EPOC en la muestra	70
Tabla 12	Descripción de la distribución de la EPOC en casos y controles	71
Tabla 13	Descripción de la distribución del asma en la muestra	72
Tabla 14	Descripción de la distribución del asma en casos y controles	72
Tabla 15	Descripción de la distribución de la hipertensión arterial en la muestra.....	73

Tabla 16	Descripción de la distribución de la hipertensión arterial en casos y controles	74
Tabla 17	Descripción de la distribución de la fibrilación auricular en la muestra.....	75
Tabla 18	Descripción de la distribución de la fibrilación auricular en casos y controles	75
Tabla 19	Descripción de la distribución de los infartos agudos de miocardio en la muestra	76
Tabla 20	Descripción de la distribución de los infartos agudos de miocardio en casos y controles	77
Tabla 21	Descripción de la distribución de la insuficiencia cardíaca crónica en la muestra	78
Tabla 22	Descripción de la distribución de la insuficiencia cardíaca crónica en casos y controles	78
Tabla 23	Descripción de la distribución de la insuficiencia renal crónica en la muestra	79
Tabla 24	Descripción de la distribución de la insuficiencia renal crónica en casos y controles	80
Tabla 25	Descripción de la distribución de los cánceres que han estado activos en los últimos cinco años en la muestra	81
Tabla 26	Descripción de la distribución de los cánceres que han estado activos en los últimos cinco años en casos y controles	81
Tabla 27	Descripción de la distribución de la inmunodepresión en la muestra ..	82

Tabla 28	Descripción de la distribución de la inmunodepresión en casos y controles.....	83
Tabla 29	Descripción de la frecuencia de ingresos hospitalarios de más de 24 horas en los casos.....	84
Tabla 30	Descripción de la frecuencia de ingresos hospitalarios de más de 24 horas en los casos distribuido por sexo	84
Tabla 31	Descripción de la frecuencia de ingresos en UCI en los casos	85
Tabla 32	Descripción de la frecuencia de ingresos en UCI en los casos por sexo	86
Tabla 33	Descripción de la frecuencia de presentación de complicaciones graves en los casos	87
Tabla 34	Descripción de la frecuencia de presentación de complicaciones graves en los casos distribuida por sexo	87
Tabla 35	Descripción de la frecuencia de presentación de neumonía en los casos	88
Tabla 36	Descripción de la frecuencia de presentación de neumonía en los casos distribuida por sexo	89
Tabla 37	Descripción de la frecuencia de presentación de tromboembolismo pulmonar en los casos	90
Tabla 38	Descripción de la frecuencia de presentación de tromboembolismo pulmonar en los casos distribuida por sexo	90
Tabla 39	Descripción de la frecuencia de presentación de coagulación intravascular diseminada en los casos	91

Tabla 40	Descripción de la frecuencia de presentación de coagulación intravascular diseminada en los casos distribuida por sexo	92
Tabla 41	Descripción de la frecuencia de presentación de shock séptico en los casos.....	93
Tabla 42	Descripción de la frecuencia de presentación de shock séptico en los casos.....	93
Tabla 43	Descripción de la frecuencia de fallecimientos en los casos	94
Tabla 44	Descripción de la frecuencia de fallecimientos en los casos distribuida por sexo	95
Tabla 45	Regresión logística condicional de la relación entre tener 60 o más años previamente a la infección por SARS CoV-2 y la presentación de complicaciones graves por COVID-19	97
Tabla 46	Regresión logística condicional de la relación entre padecer diabetes previa a la infección por SARS CoV-2 y la presentación de complicaciones graves por COVID-19	97
Tabla 47	Regresión logística condicional de la relación entre padecer EPOC previa a la infección por SARS CoV-2 y la presentación de complicaciones graves por COVID-19	98
Tabla 48	Regresión logística condicional de la relación entre padecer asma previa a la infección por SARS CoV-2 y la presentación de complicaciones graves por COVID-19	98
Tabla 49	Regresión logística condicional de la relación entre padecer HTA previa a la infección por SARS CoV-2 y la presentación de complicaciones graves por COVID-19	99

Tabla 50	Regresión logística condicional de la relación entre haber padecer una fibrilación auricular previa a la infección por SARS CoV-2 y la presentación de complicaciones graves por COVID-19	99
Tabla 51	Regresión logística condicional de la relación entre haber padecido un infarto agudo de miocardio previo a la infección por SARS CoV-2 y la presentación de complicaciones graves por COVID-19.....	100
Tabla 52	Regresión logística condicional de la relación entre padecer insuficiencia cardíaca crónica previo a la infección por SARS CoV-2 y la presentación de complicaciones graves por COVID-19	100
Tabla 53	Regresión logística condicional de la relación entre padecer insuficiencia renal crónica previa a la infección por SARS CoV-2 y la presentación de complicaciones graves por COVID-19	101
Tabla 54	Regresión logística condicional de la relación entre haber padecido un cáncer activo los últimos 5 años a la infección por SARS CoV-2 y la presentación de complicaciones graves por COVID-19	101
Tabla 55	Regresión logística condicional de la relación entre padecer inmunodepresión previa a la infección por SARS CoV-2 y la presentación de complicaciones graves por COVID-19	102

INDICE DE FIGURAS

Figura 1	Mapa de China	4
Figura 2	Representación de incidencia de casos en cada uno de los brotes de la COVID-19 en España	9
Figura 3	Grandes pandemias a lo largo de la historia	10
Figura 4	Trajes de protección personal para médicos durante la peste negra y en la pandemia provocada por el SARS CoV-2	12
Figura 5	The National Library of Medicine. New Haven, Conn.; Illustrated Current News, 1918	14
Figura 6	Tipos de coronavirus	17
Figura 7	Historia de los coronavirus humanos	18
Figura 8	Mapa genómico del SARS CoV-2	23
Figura 9	Representación esquemática de un coronavirus ssRNA	24
Figura 10	Phylogenetic relationships of SARS-CoV-2 clades	28
Figura 11	Ciclo de replicación del virus SARS CoV-2	30
Figura 12	Fisiopatología de la lesión aguda cardiaca provocada por el virus SARS CoV-2	34
Figura 13.	Fases de la COVID-19	38
Figura 14	Relación de sujetos reclutados para el estudio	64

Figura 15	Diagrama de caja de la edad de la muestra	65
Figura 16	Diagrama de caja de la edad de casos y controles	66
Figura 17	Gráfico de barras de la distribución de la diabetes en casos y controles.....	70
Figura 18	Gráfico de barras de la distribución del EPOC en casos y controles...	71
Figura 19	Gráfico de barras de la distribución del asma en casos y controles.....	73
Figura 20	Gráfico de barras de la distribución de la hipertensión arterial en casos y controles	74
Figura 21	Gráfico de barras de la fibrilación auricular en casos y controles	76
Figura 22	Gráfico de barras de los infartos agudos de miocardio casos y controles.....	77
Figura 23	Gráfico de barras de la insuficiencia cardíaca casos y controles	79
Figura 24	Gráfico de barras de la distribución de la insuficiencia renal crónica en casos y controles	80
Figura 25	Gráfico de barras de los cánceres que han estado activos en los últimos cinco años casos y controles	82
Figura 26	Gráfico de barras de la distribución de la inmunodepresión en casos y controles	83
Figura 27	Diagrama de barras de la frecuencia de ingresos hospitalarios de más de 24 horas en los casos distribuida por sexo	85

Figura 28	Diagrama de barras de la frecuencia de ingresos en UCI en los casos distribuida por sexo	86
Figura 29	Diagrama de barras de la frecuencia de presentación de complicaciones graves en los casos distribuida por sexo	88
Figura 30	Diagrama de barras de la frecuencia de presentación de neumonía en los casos distribuida por sexo	89
Figura 31	Diagrama de barras de la frecuencia de presentación de tromboembolismo pulmonar en los casos distribuida por sexo	91
Figura 32	Diagrama de barras de la frecuencia de presentación de coagulación intravascular diseminada en los casos, por sexo	92
Figura 33	Diagrama de barras de la frecuencia de presentación de shock séptico en los casos	94
Figura 34	Diagrama de barras de la frecuencia de fallecimientos en los casos distribuida por sexo	95
Figura 35	Gráfico de barras de las OR de presentar complicaciones graves por la enfermedad COVID-19, teniendo patologías crónicas previas a la infección por el virus SARS CoV-2	103
Figura 36	Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca relacionada con la enfermedad COVID-19	143

INDICE DE ABREVIATURAS

ACE 2:	Enzima Convertidora de Angiotensina 2 por sus siglas en inglés.
ADN:	Ácido Desoxirribonucleico.
ARN:	Ácido Ribonucleico.
BKI:	Inhibidor de la tirosina quinasa de Bruton
CD 147:	Cluster of differentiation 147.
CIAP-2:	Clasificación Internacional de Atención Primaria, segunda edición.
CID:	Coagulación Intravascular Diseminada.
CIE 10:	Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición.
CoV:	Coronavirus
COVID-19:	Coronavirus Disease 2019.
CS:	Centro de Salud.
DABK:	Des-Arg9-Bradiquinina.
EII:	Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
EEUU:	Estados Unidos.
EKG:	Electrocardiograma.
EMMPRIN:	Extracellular matrix metalloproteinase inducer.

EPI.	Equipo de Protección Individual.
EPOC:	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
FA:	Fibrilación auricular.
Factor de vWF:	Factor de Von Willebrand.
FARME:	Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.
FEV1	Volumen de aire espirado forzado en el primer segundo.
FVC	Capacidad vital forzada.
FiO2:	Fracción de oxígeno en el aire inspirado.
HCT:	Hematopoietic cell transplantation, trasplante de células hematopoyéticas.
HTA:	Hipertensión arterial.
HR:	Hazard ratio o coeficiente de riesgos instantáneo.
IC:	Intervalo de confianza.
ICC:	Insuficiencia cardiaca congestiva.
IFEMA:	Institución Ferial de Madrid.
IL:	Interleuquina.
IMC:	Índice de masa corporal

IMID:	Enfermedades inflamatorias inmunomediadas, por sus siglas en inglés.
INF α :	Interferon α .
IRA:	Insuficiencia renal aguda.
IRC:	Insuficiencia renal crónica.
JAK:	Janus kinasa.
MERS CoV:	Coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio por sus siglas en inglés.
MeSH:	Medical Subject Heading.
NETS:	Trampas extracelulares neutrofílicas.
NLRP3:	Criopirina o inflamosomas o pyrin domain-containing protein 3.
NOD:	Derivado del inglés nucleotide-binding oligomerization domain.
NT- pro-BNP:	Porción N terminal del propéptido natriurético tipo B.
OR:	Odds Ratio.
OMS:	Organización Mundial de la Salud.
PAI-1:	Inhibidor del activador del plasminógeno-1.
PANGO:	Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak.
PaO ₂ :	Presión parcial de oxígeno.

PCR:	Reacción en cadena de la polimerasa por sus siglas en inglés.
RENAVE:	Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica.
RR:	Riesgo relativo.
SARS CoV-1:	Coronavirus tipo 1 causante del Síndrome Agudo Respiratorio Grave por sus siglas en inglés (Severe Acute Respiratory Syndrome).
SARS-CoV-2:	Coronavirus tipo 2 causante del Síndrome Agudo Respiratorio Grave por sus siglas en inglés (Severe Acute Respiratory Syndrome).
SDRA:	Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto.
SEOM:	Sociedad Española de Oncología Médica.
SIDA:	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.
SNC:	Sistema nervioso central.
SOTRs:	Recipients of solid organ transplants, receptores de trasplantes de órganos sólidos.
SRAA:	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona.
STAT1:	Signal transducer and activator of transcription 1 human.
TAR:	Terapia antirretroviral.
TEP:	Tromboembolismo pulmonar.
TMPRSS2:	Proteasa transmembrana serina 2.

TNF:	Factor de Necrosis Tumoral por sus siglas en inglés.
UCI:	Unidad de Cuidados Intensivos.
VIH:	Virus de la Inmunodeficiencia Humana.
Virus H1N1:	Virus influenza A subtipo H (hemaglutina) 1-N (neuraminidasa)1, gripe A.

I. INTRODUCCIÓN

La pandemia mundial causada por el coronavirus denominado SARS CoV-2 ha supuesto un impacto sin precedentes en la era moderna a nivel sanitario, humano, social y económico.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) (1) declaró el 30 de enero de 2020 que la infección causada por el SARS CoV-2, denominada COVID -19 (Coronavirus Disease 2019), era una Emergencia Sanitaria, tras el brote epidémico de neumonías virales originado en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, comunicado por China el 31 de diciembre de 2019. El 11 de marzo de 2020, con 118.000 casos notificados de infección por SARS CoV-2 y 4.291 personas fallecidas, la OMS consideró que la COVID-19 era una pandemia debido a su extensión a más de 114 países en todo el mundo.

Igual que ocurrió con otras pandemias en el pasado, como la peste en 1665 y la de gripe en 1918, el coronavirus ha supuesto un enorme reto sanitario y social. Debido a su rápida expansión, las estructuras sanitarias de los países afectados no fueron capaces de atender a todos los casos, incluyendo países avanzados con España, Francia o Estados Unidos. La pandemia por COVID-19 ha puesto de manifiesto que no estamos preparados para afrontar una emergencia sanitaria de estas características. La falta de conocimiento sobre las vías concretas de transmisión del virus las primeras semanas, y la falta de medios para dotar a los profesionales sanitarios de medidas de protección adecuadas, provocaron que estos profesionales se vieran muy afectados por la infección. En España (2), hasta un 22,9 % de profesionales sanitarios se infectó durante la primera “oleada” del virus (1 de cada 5 casos COVID-19 diagnosticados entre los meses de febrero y mayo del 2020), una incidencia de infección en sanitarios mucho mayor que la comunicada en otros países (10% en Italia, 3% en Estados Unidos y un 3,8% en China).

En los momentos de mayor incidencia de la infección, durante los meses de marzo y abril de 2020, se produjo una carencia de profesionales sanitarios porque estaban enfermos por COVID-19. Esto unido al gran número de pacientes que necesitaban atención sanitaria (bien en Atención Primaria donde se atendieron el 80% de los casos, bien a nivel hospitalario) provocó una sobrecarga del sistema sanitario con hospitales colapsados y UCIs (Unidades de Cuidados Intensivos) llenas de pacientes con COVID-19, que no permitía ni atender correctamente a los enfermos con COVID-19 ni con otras

patologías igualmente graves que se seguían produciendo, como infartos agudos de miocardio, accidentes cerebrovasculares, cáncer, etc. Además, esta saturación de los hospitales obligó a suspender todas las consultas y operaciones que no fuesen urgentes o relacionadas con la COVID-19, lo que produjo un enorme retraso en el diagnóstico y tratamiento de otras enfermedades menos graves, pero igualmente relevantes.

El confinamiento en el domicilio de la población decretado por el Gobierno de España tenía un doble objetivo; Por un lado, frenar la expansión comunitaria de la infección y disminuir el número de pacientes y, por otro, intentar evitar situaciones de riesgo (accidentes de tráfico, accidentes de trabajo en profesiones de riesgo, actividades lúdicas peligrosas) de forma que no tuvieran que atenderse en los hospitales traumatismos graves, lo que dejó camas libres en las plantas de los centros sanitarios y en las UCIs para los pacientes con COVID-19.

.

1. BREVE HISTORIA DE LA ENFERMEDAD COVID-19

Los científicos chinos (3,4) identificaron a un nuevo coronavirus como el responsable de los casos de neumonía viral y lo denominaron SARS-CoV-2 (Síndrome Agudo Respiratorio Severo Coronavirus 2), por su similitud genética (de un 79%) (4,5) con el coronavirus responsable del Síndrome Agudo Respiratorio (SARS- CoV-1) que apareció en China en 2002.



Figura 1. Mapa de China. Fuente: www.espanol.mapsofworld.com

Los cinco primeros casos de neumonía viral en la ciudad de Wuhan se notificaron entre el 18 y el 29 de diciembre de 2019. Cuatro de los pacientes fueron ingresados por distrés respiratorio agudo y uno de ellos falleció. Todos los pacientes referían haber tenido relación directa o indirecta con el mercado de mariscos de la ciudad, donde se vendía carne de hasta 112 especies de animales diferentes, algunas de origen salvaje como

civetas, ratas, zorros, cocodrilos, salamandras, serpientes, puercoespines, además de otras especies cuyo comercio era ilegal como el pangolín. Las medidas higiénico-sanitarias de este mercado eran escasas y se relacionó la infección de estos pacientes con el contacto con algún animal enfermo (6,7,8).

El 1 de enero del 2020 se cierra el mercado de Wuhan sin clara evidencia de transmisión de la enfermedad entre personas. El 2 de enero del 2020, 41 pacientes habían sido hospitalizados. El 7 de enero las autoridades chinas anunciaron que habían identificado el agente etiológico de las neumonías como un nuevo tipo de coronavirus. También se habían descartado otros patógenos virales como causantes de las neumonías, como el SARS CoV, el MERS-CoV, el virus de la gripe y de la gripe aviar y el adenovirus.

Sin embargo, en un estudio publicado en el Lancet el 24 de enero de 2020 (9), realizado por investigadores chinos, sobre esos primeros 41 pacientes hospitalizados por COVID-19, se recoge que el primer paciente empezó a sentir síntomas el 1 de diciembre de 2019 y no estaba relacionado con el mercado de Wuhan. Posteriormente, en una nota de prensa publicada por el South China Morning Post, en marzo del 2020, se sugiere que el caso índice del SARS CoV-2 sería un paciente de 55 años, residente en Hubei, que comenzó con síntomas de la enfermedad el 17 de noviembre de 2019. Todo esto sugiere que el virus estaba circulando en la provincia de Hubei mucho antes de lo que se creía.

El 12 de enero de 2020 no se habían notificado nuevos casos, por lo que las autoridades asumieron que se trataba de un brote autolimitado ligado al mercado de Wuhan, que la vía de transmisión era desconocida pero que no se producía de persona a persona. Hasta ese momento sólo se hacían pruebas diagnósticas a los pacientes con sintomatología. Diez días después 571 casos habían sido notificados en otras 25 provincias de China (7,8) y, en la provincia de Hubei, había 95 pacientes en estado crítico y fallecido 17 personas más. El contagio de los contactos estrechos de los pacientes y del personal sanitario apoyó la teoría de que el virus podía transmitirse persona a persona, probablemente por la exposición a las microgotas de las secreciones respiratorias de los pacientes. El desplazamiento de la población entre las provincias chinas con motivo de la celebración del Año Nuevo Chino en enero del 2020 favoreció la propagación de la infección. A partir de entonces el número de personas contagiadas fue creciendo

exponencialmente en la China continental, y el 30 de enero de 2020 ya se habían notificado 9.692 casos en China y 90 casos en diferentes países como Taiwán, Tailandia, Vietnam, Malasia, Nepal, Sri Lanka, Camboya, Japón, Singapur, Corea, Emiratos Árabes Unidos, Estados Unidos, Filipinas, Irán, India, Australia, Canadá, Finlandia, Francia y Alemania.

El primer caso de infección por el nuevo coronavirus notificado en el continente americano apareció en Washington, Estados Unidos, el 19 de enero de 2020. Era un hombre de 35 años que había estado en Wuhan visitando a un familiar. El 24 de enero del 2020 se notifica el primer caso de COVID-19 en Europa, en Burdeos, Francia, en una mujer que había viajado recientemente a China.

Sin embargo, el 4 de mayo de 2020, el médico francés Yves Cohen, responsable de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Avicenne, Bobigny, cerca de Paris, afirmó en una entrevista, que el 27 de diciembre de 2019 había ingresado en su servicio un paciente con neumonía, al que se le realizaron pruebas diagnósticas para los virus conocidos hasta entonces, que fueron negativas. Posteriormente se volvieron a analizar las muestras del paciente, esta vez, para detectar SARS CoV-2 y la prueba fue positiva para el nuevo coronavirus. Este sería realmente el primer paciente de COVID-19 conocido en Europa.

El 31 de enero del 2020 se detectó el primer caso de COVID-19 en España (10), en la isla de La Gomera, provincia de Canarias. Era un turista alemán y se consideró un caso exportado de un brote epidémico en Alemania. El 24 de febrero de 2020 se notificaron el primer caso de COVID-19 en España peninsular, en Cataluña, una turista italiana que había estado de viaje en Milán y Bérgamo, dos zonas de Italia con brotes de infección por SARS CoV-2. El 14 de marzo de 2020 se consideró que la transmisión del virus en España era comunitaria y el gobierno de la nación declaró el Estado de Alarma y el confinamiento de la población en sus domicilios. El 20 de marzo se habían notificado ya en España más de 20.000 personas contagiadas y 1.000 pacientes fallecidos.

El SARS CoV-2 se propagó a todos los países del mundo con millones de contagiados y fallecidos. Afortunadamente en diciembre de 2020 aparecieron las primeras vacunas

frente al virus, creadas con una nueva tecnología basada en el ARN mensajero. Eran la Vacuna de BioNTech y Pfizer y la vacuna de Moderna aprobadas en Estados Unidos, América del Sur y Europa. Por otro lado, se fabricaba la vacuna Sputnik V en Rusia y la vacuna de Sinopharm en China. Las vacunas frente a este coronavirus han ayudado a frenar la expansión de la infección y, sobre todo, ha disminuido la tasa de casos graves de COVID-19 y de fallecimientos.

2. EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD COVID-19 EN ESPAÑA

En España, hasta agosto del 2022, se han registrado 7 brotes u “oleadas” de la enfermedad COVID-19 (figura 2) (10).

El primer pico de incidencia se produjo entre los meses de marzo y abril del 2020, fue el de mayor mortalidad, por el desconocimiento que se tenía sobre el virus y su fisiopatología, así como la falta de medios para combatirlo. Los hospitales estaban colapsados y hubo días en los que fallecieron más de 1000 personas, lo que obligó a improvisar morgues como el Palacio de Hielo de Madrid. Fue el brote del Primer Estado de alarma, del distanciamiento social, y del adiós de los seres queridos en la distancia sin poder estar junto a ellos en sus últimos momentos de vida.

El segundo rebrote se produjo entre septiembre y octubre del 2020, tras la relajación de restricciones durante el verano.

La tercera “ola” comenzó en las navidades de 2020/2021 y fue máxima en enero del 2021. Se convirtió en el rebrote más letal tras el primero. Habían llegado las primeras vacunas que se administraron a los pacientes mayores de 65 años y personal sanitario y sociosanitario.

El cuarto rebrote fue muchísimo más leve y coincidió con la Semana Santa en marzo-abril 2021.

El quinto abarcó el verano del 2021, especialmente el mes de agosto, y afectó fundamentalmente a la población joven, entre los 20 y 29 años, que aún no estaba vacunada. La variante del virus predominante fue la gamma.

La sexta ola, causada por una nueva variante del virus, ómicron, mucho más contagiosa, pero con menor letalidad, se produjo durante los meses de enero y febrero de 2022. Aun así, dado el gran número de contagiados, más de 5 millones de personas, también ha dejado una alta mortalidad.

Por último, en junio 2022 se ha producido un rebrote de contagios entre la población mayor de 65 años, y probablemente en la población general, pero no sabremos nunca los datos reales ya que, en mayo de 2022 se “gripalizó” el seguimiento epidemiológico de la COVID 19, y se cambiaron los protocolos de diagnóstico de la enfermedad, de forma que sólo se realizaban pruebas diagnóstica ante la sospecha de la enfermedad en pacientes mayores de 60 años, inmunodeprimidos, embarazadas y personal sanitario o sociosanitario.

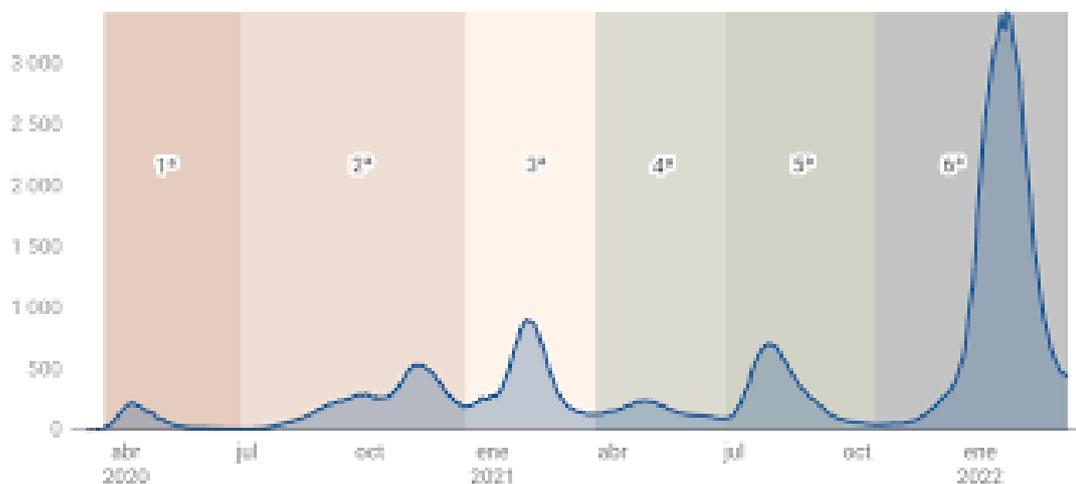


Figura 2: Representación de incidencia de casos en cada uno de los brotes de la COVID-19 en España.

Fuente: J. Millán / 20minutos.es

3. OTRAS PANDEMIAS A LO LARGO DE LA HISTORIA

Si se compara la pandemia actual provocada con el SARS CoV-2 con otras pandemias de la humanidad (figura 3) (11), encontramos muchas similitudes entre lo que ocurrió en esos momentos de la historia y lo que ha sucedido ahora, con la salvedad de que actualmente los avances científicos en el ámbito sanitario y la rápida creación de una vacuna frente al virus han ayudado a frenar las consecuencias de esta pandemia.

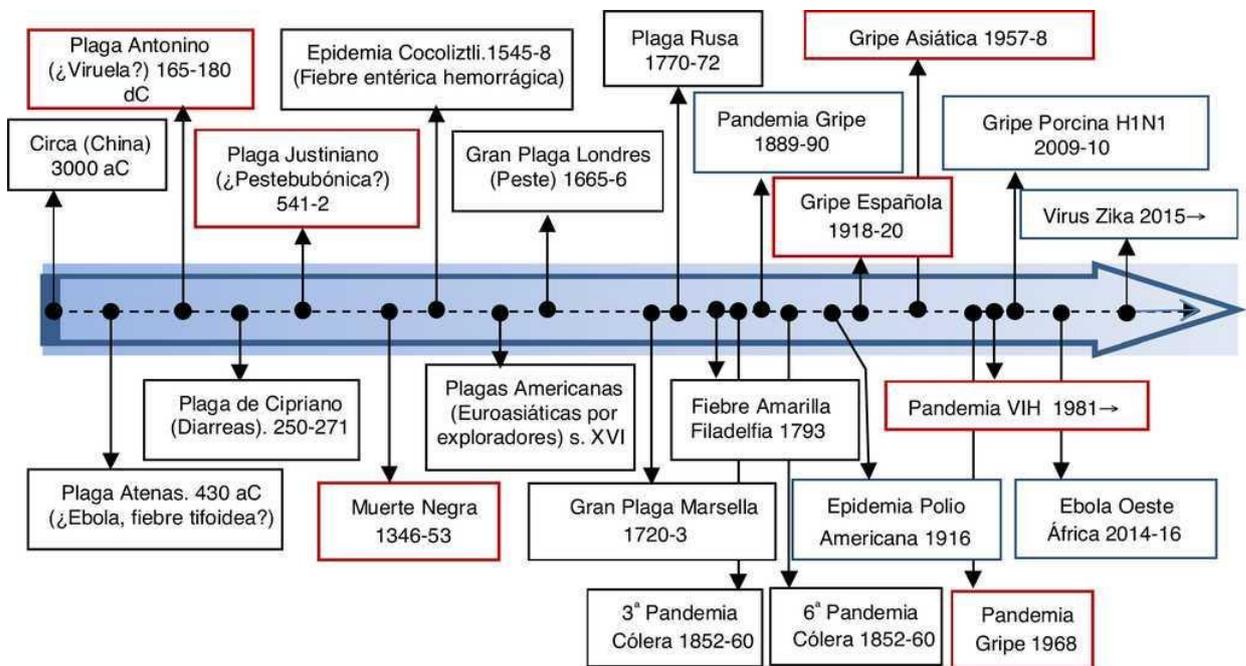


Figura 3: Grandes pandemias a lo largo de la historia. Fuente: Semergen, 2020;46 Supl 1: 48-54

Un primer ejemplo sería la peste negra (11,12), una pandemia que azotó Europa durante casi cuatro siglos, y que se originó en China en el año 1347 y se extendió por toda Asia, norte de África y Europa debido a las relaciones comerciales entre esas regiones. El SARS CoV-2 también se inició en China y se extendió rápidamente a nivel mundial gracias a los viajes internacionales generalizados ya fuera por razones comerciales, laborales o lúdicas. La peste negra afectaba más a los barrios pobres de las ciudades, la

COVID-19 ha tenido mayor incidencia también entre las poblaciones más vulnerables especialmente en Estados Unidos, Latinoamérica y probablemente África (pero sobre este último continente hay menos información). La peste negra provocó una gran mortandad en toda Europa (se calcula que hubo más de 25 millones de fallecidos), la COVID-19 también tuvo una alta mortalidad, hasta del 7% de los casos notificados en los primeros meses de la pandemia. A lo largo de cuatro siglos, la peste negra tuvo al menos siete rebrotes. La COVID-19 en España ha presentado hasta el momento también siete brotes o aumentos significativos de la incidencia de casos. Durante el siglo XV se acusó a los judíos de ser los causantes de la peste negra y se los persiguió en varias regiones de Europa. Respecto al SARS CoV-2 se ha acusado a China de haber creado el virus en un laboratorio y en algunas regiones del mundo se ha estigmatizado a la población china por culpa de la pandemia. A los enfermos de la peste negra se les reclusa en sus domicilios, y los pacientes de la COVID-19 debían guardar cuarentena en sus casas o en habitaciones de los hospitales, con aislamiento social para evitar la propagación de la epidemia. La “cuarentena” empezó a aplicarse en Italia en el siglo XIV en un intento de evitar la propagación de la peste negra. Se llamó cuarentena porque se aislaba a los barcos y a los viajeros provenientes de Asia durante 40 días (en honor a los cuarenta días que Cristo ayunó en el desierto según la Biblia) para comprobar que no estaban enfermos.

Por último, como ha ocurrido en la pandemia actual, donde el personal sanitario ha utilizado trajes de protección individual (EPI) para aislarse de los enfermos contagiados que atendían, durante las epidemias de peste negra, los médicos vestían trajes especiales de largas túnicas, sombrero y máscaras faciales con nariz muy alargada, en un intento de protegerse de los “malos humores” causantes de la enfermedad, como puede verse en una ilustración de la época (figura 4).



Figura 4: Trajes de protección personal para médicos durante la peste negra y en la pandemia provocada por el SARS CoV-2. Fuente: A la izquierda imagen de un grabado de 1656. A la derecha fotografía de un médico con el EPI en abril 2020.

Un segundo ejemplo sería lo ocurrido con la mal llamada “gripe española” a principios del siglo XX (12, 13, 14). Realmente se originó en marzo de 1918 en Kansas, Estados Unidos y en México, y se expandió a Europa a través de las tropas norteamericanas que llegaron para luchar en la Primera Guerra Mundial. El conflicto bélico (con los movimientos de los ejércitos y los refugiados que huían de la guerra) y las malas condiciones higiénicas de la época favorecieron su rápida expansión por todo el continente europeo. Tuvo una alta mortalidad como la COVID-19 en los primeros meses de pandemia (se han notificado oficialmente a la OMS unos 7 millones de fallecidos por COVID-19, aunque se estima que la cifra real esté entorno a los 15 millones de personas fallecidas entre los años 2020 y 2021). Se estima que murieron entre 25 y 50 millones de personas a nivel mundial por la gripe, pero las cifras no son fiables ya que, durante esa época, existía mucha censura gubernamental sobre la epidemia. De hecho, comenzó a llamarse gripe española porque, en España, que era neutral durante la Primera Guerra Mundial, no existía dicha censura y era el país donde se publicaban más datos e información sobre la enfermedad. Esta censura u ocultación de datos a la población también ha ocurrido en algunos países del mundo con la pandemia causada por el SARS CoV-2 como en China. La gripe española tuvo 3 brotes: primavera de 1918, otoño de ese mismo año y principios del 1919. Y como ya hemos comentado, en España, se han producido 7 “oleadas” o brotes de la COVID- 19. La mayor mortalidad de la gripe se

produjo entre los meses de septiembre y diciembre de 1918, donde fallecieron entre un 10 y un 20% de los pacientes contagiados. En España, esa alta mortandad, supuso un crecimiento poblacional negativo ese año.

La gripe comenzó afectando a los soldados y refugiados de la guerra (habitantes en peores condiciones económicas e higiénicas) como el SARS CoV-2 en algunos países, pero terminó expandiéndose a todas las clases sociales. La segunda fase ocurrida en otoño de 1918 se expandió por toda Sudamérica, lo que provocó discriminación de la población latinoamericana en Estados Unidos, como ha ocurrido con la población china y el virus SARS CoV-2. Algunos países minimizaron los efectos de la gripe de 1918, o incluso negaron su existencia, entre ellos Argentina (que consideraba que no era causada por una infección sino una carencia de alimentos), tal como ha ocurrido con la COVID-19, cuando al principio de la pandemia, varios líderes mundiales despreciaron la peligrosidad del SARS CoV-2, como el presidente de Estados Unidos o de Brasil, o el primer ministro de Reino Unido.

Los pacientes infectados por la gripe debían permanecer aislados en sus domicilios o en centros hospitalarios, como ha ocurrido con la COVID-19. También se recomendó a la población el uso generalizado de mascarillas, especialmente en personal sanitario y voluntarios, el lavado frecuente de las manos, ventilar las casas, y el distanciamiento social, igual que ha ocurrido en la actual pandemia (figura 5). La gripe de 1918 sobrepasó la capacidad de atención sanitaria de los países como ha ocurrido actualmente con el virus SARS CoV-2. Tuvieron que instalarse hospitales de campaña o crear hospitales en edificios que no tenía dicha función (en el caso de la COVID-19 en Madrid se creó de un hospital en el IFEMA y posteriormente se construyó el Hospital de Pandemias Isabel Zendal). En 1918 tampoco había suficiente personal sanitario para atender a todos los enfermos, y muchos de los profesionales sanitarios, especialmente enfermeras, se contagiaron de la gripe, tal como ha ocurrido con la pandemia actual.



Figura 5: Fuente: The National Library of Medicine. New Haven, Conn.; Illustrated Current News, 1918

En ambas pandemias, los síntomas de la infección como fiebre, tos, astenia eran similares, y la causa principal del fallecimiento de los pacientes, fueron las complicaciones, especialmente las neumonías, y la falta de un tratamiento eficaz contra el virus. Durante un tiempo se experimentó con un suero contra la difteria para tratar la gripe sin resultados positivos, como ocurrió con la hidroxiclороquina frente al coronavirus al principio de la pandemia actual.

Hay que recordar también la epidemia de “gripe asiática” de 1957 a 1958, causada por el virus de la influenza A, subtipo H2N2, creado por una recombinación entre virus de gripe humanos y virus de gripe aviaries. También se originó en China y se extendió rápidamente a la India y Australia, y posteriormente al resto de Asia, Europa y Estados Unidos. Tuvo una alta letalidad, se estima que causó 1.1 millón de muertes en los primeros diez meses de la epidemia. La OMS ya funcionaba como organización mundial

de la salud y centralizó la información sobre la epidemia e impulsó la rápida fabricación de una vacuna frente al virus, aunque consideró que se trataba de una “epidemia de gripe benigna”, a pesar de su rápida expansión y su mortalidad. Este virus desapareció en 10 años, pero dio lugar a un nuevo subtipo, virus de la influenza A H3N2, que provocó una nueva epidemia, la llamada “gripe de Hong Kong” porque se originó en esa ciudad. Se propagó rápidamente gracias al turismo, pero también fue controlada por una vacuna. Es una de las cepas del virus de la influenza causante de la gripe estacional en la actualidad.

La última vez que la OMS declaró una pandemia mundial antes de la COVID-19, fue en 2009 con la aparición del virus de la influenza A H1N1 o gripe A. Se originó en Estados Unidos y se propagó al resto de países con rapidez. Uno de cada 5 habitantes del mundo se contagió, afortunadamente su tasa de mortalidad era baja, del 0,02%. Gracias a la coordinación de la OMS y la colaboración científica de los países se desarrolló una vacuna eficaz en pocos meses (como ha sucedido con la COVID-19).

4. CARACTERÍSTICAS DE LOS CORONAVIRUS

Los coronavirus son virus formados por una sola cadena de ARN en sentido positivo, lineal no segmentado, rodeada de una cápsula, que pertenecen al orden Nidovirales, familia *Coronaviridae* y subfamilia *Orthocoronavirinae*. (figura 6). Suelen causar infecciones respiratorias y gastrointestinales en mamíferos y aves (15,16).

Esta subfamilia se compone de cuatro géneros:

- **Alfa:** coronavirus humano 229E (HCoV-229E) y NL63 (HCoV-NL63).

- **Beta:** coronavirus humano OC43 (HCoV-OC43 o betacoronavirus 1), HKU1 (HCoV-HKU1), coronavirus del SARS (sarbecovirus: SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2) y del MERS (MERS-CoV).

- **Gamma y deltacoronavirus,** que infectan a las aves.

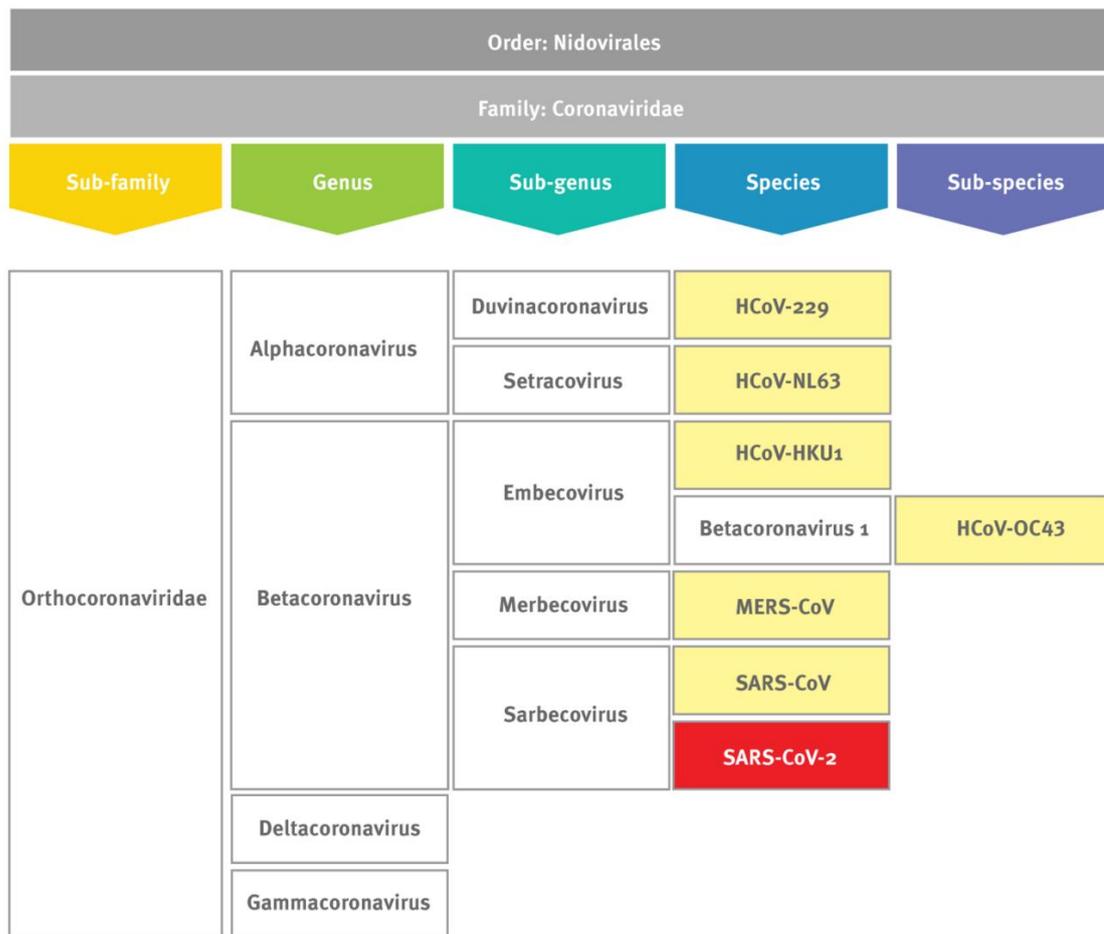


Figura 6: Tipos de coronavirus. Fuente: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/la-historia-de-los-coronavirus-humanos-es-breve-pero-quedan-capitulos-por-escribir>

Desde la década de 1930 (figura 7) se conoce a los coronavirus como patógenos en animales, tras identificar a los coronavirus causantes de la bronquitis aviar y de la hepatitis murina. Desde entonces se han identificado numerosos coronavirus causantes de infecciones en aves y mamíferos (15, 16). Se sabe que los murciélagos son los animales reservorios principales de los coronavirus alfa y beta, que afectan fundamentalmente a los mamíferos, incluido el hombre, mientras que las aves son los animales reservorios de los tipos gamma y delta. Sin embargo, algunos coronavirus que han afectado a los seres humanos han utilizado otros reservorios como el SARS CoV-1 con las civetas y el MERS con los dromedarios. Respecto al SARS CoV-2, se ha descubierto una alta coincidencia genética (de hasta el 88%) con varios coronavirus existentes en los murciélagos como el bat-SL-CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21, identificados en 2018 en Zhoushan (17), este de

China, pero no se ha conseguido identificar al huésped intermedio entre el murciélago y el hombre. Se ha postulado que ese huésped intermedio podría ser el pangolín o alguna serpiente que se vendía en el mercado de Wuhan, pero no ha podido comprobarse.

Los coronavirus tienen una alta capacidad de recombinación, es decir, de combinar fragmentos de ARN no segmentados de dos virus diferentes. Además, tienen una alta tasa de mutaciones, sin capacidad de reparación del ARN mutado. Esto les da una gran capacidad de adaptación a nuevos huéspedes y la posibilidad de que aparezcan nuevas variantes del virus con mayor capacidad contagiosa y distintos grados de virulencia, como ha ocurrido con el SARS CoV-2. Una vez que este virus zoonótico salta la barrera entre especies por esta capacidad de adaptación y afecta al ser humano, la transmisión entre personas es posible, fundamentalmente mediante gotitas respiratorias. La posibilidad de nuevas cepas patógenas de coronavirus ya fue advertida por científicos del laboratorio de Enfermedades Emergentes de Hong Kong en un artículo publicado en 2007 (18). Los autores afirmaban que existía un gran reservorio de coronavirus potencialmente peligrosos para el ser humano en los murciélagos de herradura. Su alta capacidad de recombinación y mutación podía dar lugar a cepas con capacidad de infectar al ser humano. Todo esto, unido a la cultura de consumir animales exóticos en el sur de China, podía ser una amenaza latente de que surgieran nuevos coronavirus tipo SARS CoV-1, concluían en el artículo.

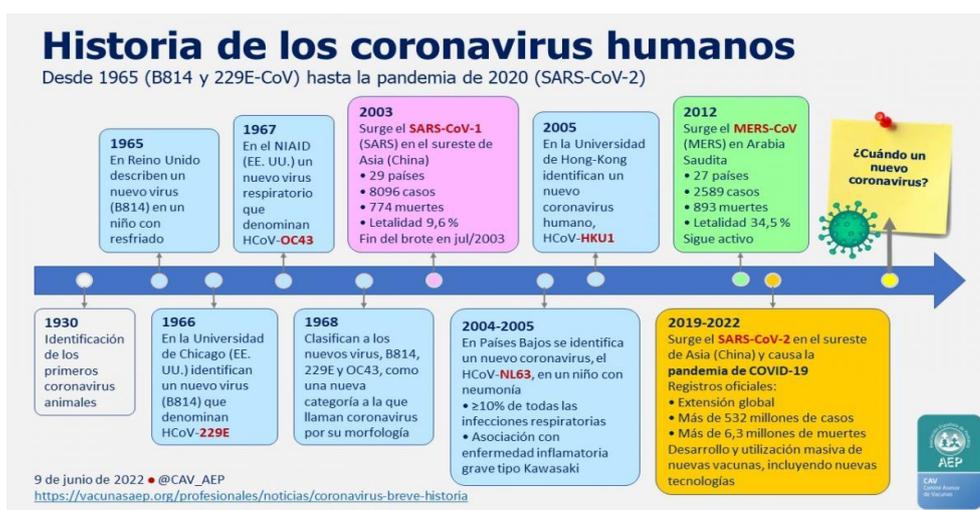


Figura 7. Historia de los coronavirus humanos. Fuente <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/la-historia-de-los-coronavirus-humanos-es-breve-pero-quedan-capitulos-por-escribir>

5. EPIDEMIAS DE LOS VIRUS SARS CoV-1 Y MERS-CoV

Hasta el año 2003 se consideraba que existían cuatro coronavirus que eran endémicos en las poblaciones humanas y causaban el resfriado común autolimitado (los serotipos 229E, HKU1, NL63 y OC43). Estas infecciones normalmente eran leves, como cuadros catarrales. Sin embargo, ha habido dos brotes epidémicos graves anteriores al COVID-19, debidos a β -coronavirus: El SARS-CoV-1 (el Síndrome Respiratorio Agudo que apareció a finales de 2002 en el sur de China) y MERS-CoV (síndrome del Coronavirus de Oriente Medio que apareció en 2012) con una alta tasa de letalidad, del 10% en el SARS-1 y del 37% en el MERS-CoV, pero afortunadamente, con baja contagiosidad. Hubo aproximadamente sólo 10.000 contagios en todo el mundo y 1.667 fallecidos entre las dos epidemias. Las semejanzas genéticas entre los tres síndromes respiratorios son menores que las del SARS CoV-2 con los coronavirus de los murciélagos. Con el SARS CoV-1 es del 79% y con el MERS CoV del 50%.

La epidemia causada por el SARS CoV-1 comienza en otoño de 2002 (19), en la provincia de Guangdong, en el sur de China, con una epidemia de neumonías atípicas. A finales de febrero de 2003 ya se habían notificado casos en varios países del mundo como Hong Kong, Vietnam, Indonesia, Filipinas, Tailandia y Canadá, hasta propagarse por 29 países. El Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) lo llamó Síndrome Respiratorio Severo Agudo (SARS por sus siglas en inglés). En abril de 2003, gracias al trabajo conjunto de varios investigadores a nivel internacional, se identificó al virus causante de la epidemia, el denominado SARS CoV, un nuevo coronavirus, transmisible persona a persona mediante las gotitas respiratorias. Se cree que el virus se originó en los murciélagos, y de ahí pasó al ser humano a través de un huésped intermedio, probablemente el gato civeta, un hurón u algún otro pequeño mamífero. La mayoría de los contagiados, 8.096 casos, eran adultos, con una edad media de 44 años. El 60% eran mujeres y solo afectó a 228 niños menores de 15 años con un curso mucho más benigno que en los adultos. El periodo de incubación medio era de 6 días. La fiebre $> 38^{\circ}$ estaba presente en todos los pacientes, así como las mialgias, los escalofríos y la cefalea. Un 20% de los contagiados presentaba tos seca y disnea progresiva entre 3 y 7 días tras el inicio de los síntomas, que evolucionaba a una neumonía atípica con infiltrados intersticiales bilaterales en las regiones basales del pulmón, de distribución periférica

(similares a la neumonía causada por el SARS CoV-2) y a una insuficiencia respiratoria grave, con una letalidad de hasta el 9% (fallecieron 774 pacientes). Varios estudios sugirieron que el daño pulmonar no estaba causado directamente por la replicación viral, sino por la respuesta inmunitaria e inflamatoria exagerada del huésped humano. Algo similar a lo que ocurre en la neumonía por COVID-19, como se explicará más adelante. También se identificaron algunos factores de riesgo para que los pacientes contagiados tuvieran un peor pronóstico, como una edad mayor de 60 años y tener inmunodepresión.

La epidemia consiguió frenarse en julio de 2003 (20) identificando a los casos índice y haciendo un seguimiento estrecho de sus contactos, con restricciones de viajes desde las zonas en las que había casos confirmados, y cuarentena obligatoria de dos semanas con suspensión de las clases en los colegios y universidades de las regiones más afectadas. También con medidas de protección para el personal sanitario, como el uso de mascarillas N-95, EPIs, guantes, ventilación de las habitaciones y desinfección con lejía de todo lo que estuviera en contacto con los pacientes. No hubo ningún tratamiento farmacológico eficaz, aunque se utilizaron varios antivirales en los enfermos más graves, ni se fabricó una vacuna.

Respecto a la epidemia causada por el MERS CoV (Síndrome Respiratorio de Oriente Medio por sus siglas en inglés), se originó en septiembre de 2012 en Arabia Saudí. (20,21). Está causado por un β coronavirus cuyo reservorio principal son los murciélagos salvajes africanos. De ahí dio el salto interespecies hasta el ser humano a través de un huésped intermedio, el dromedario (se han realizado pruebas serológicas a estos animales detectándose anticuerpos neutralizantes en varios grupos y la presencia del mismo coronavirus causante de MERS CoV en humanos en sus secreciones nasales). Se considera que es un virus zoonótico con una transmisión directa del dromedario al hombre hasta en un 25% de los casos y, en el resto, se produce por transmisión de persona a persona mediante las gotitas respiratorias. El MERS aún no se considera erradicado, ya que todos los años se produce algún caso al entrar en contacto los seres humanos con animales que sean su reservorio. Ha afectado a más de 27 países, principalmente de Oriente Medio, con un total de 2.589 casos y 893 fallecidos, lo que implica una letalidad del 34,7%. Se estima que la epidemia está controlada gracias a las medidas de prevención que se adoptaron al inicio de ésta, similares a las realizadas con el SARS CoV en el 2003,

y a que la capacidad de transmisibilidad del virus MERS CoV es mucho menor que la de los virus SARS CoV 1 y 2.

El 63,7% de los casos son varones con una edad media de 47 años, y se han descrito muy pocos casos por debajo de 15 años. Parece que tiene cierta distribución estacional siendo más frecuente durante los meses de primavera, probablemente coincidiendo con la época de cría de los dromedarios. El periodo de incubación es de 5,2 días de media. Los primeros síntomas son parecidos a los causados por otros coronavirus como fiebre, malestar general, odinofagia y tos no productiva. Posteriormente comienza la disnea secundaria a una neumonía similar a la causada por el SARS CoV. Una característica específica del MERS es que produce insuficiencia renal aguda en el 50% de los pacientes, a los 10 días del inicio de la enfermedad, y el 15% de los casos precisa un trasplante renal. Parece que este daño en los riñones se debería a la hipoxia tisular causada por la insuficiencia respiratoria grave. También son frecuentes los síntomas gastrointestinales como diarrea, náuseas y vómitos.

La mayoría de los casos graves, más del 62%, precisa ingreso hospitalario. Se han objetivado también algunos factores de riesgo que se acompañan de un peor pronóstico, como la edad avanzada, la diabetes, la hipertensión, la insuficiencia renal crónica previa, las enfermedades cardíacas crónicas, el tabaquismo y la obesidad. Por otro lado, durante el estudio de contacto de los casos, se han detectado pacientes contagiados con enfermedad leve o asintomáticos, fundamentalmente jóvenes, niños y mujeres sanas sanitarias, por lo que se estima que, probablemente, el número de casos sea mucho más elevado que las cifras recogidas hasta el momento, porque existirían muchas personas contagiadas no diagnosticadas al no requerir ingreso hospitalario.

Al igual que con el SARS CoV no se dispone de un tratamiento antiviral específico para el MERS CoV ni de una vacuna para el ser humano o los animales reservorio con el dromedario.

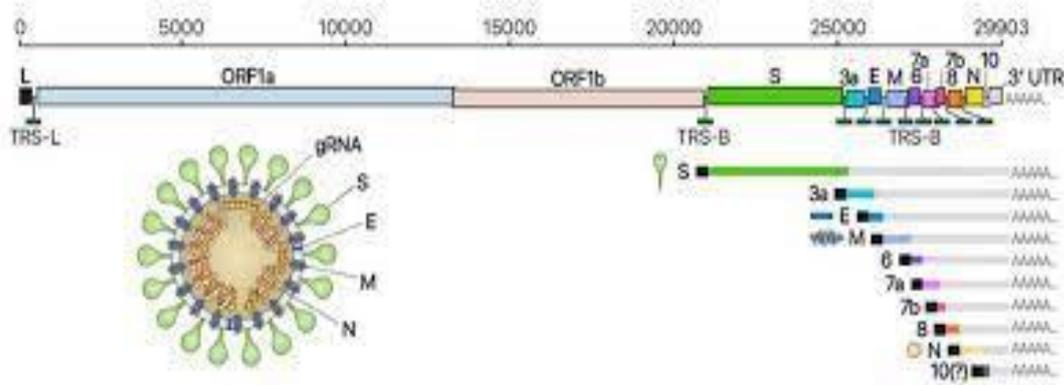
La gran diferencia entre el SARS CoV-2 y estos otros dos coronavirus, es su menor letalidad y alta transmisibilidad, lo que en realidad lo convierte en un problema sanitario, social y económico mucho mayor.

6. CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS SARS COV-2

El coronavirus originado en Wuhan también es un β Coronaviridae del grupo 2B. Su origen no está claro, pero los estudios publicados hasta ahora, parece indicar que el huésped originario de este coronavirus eran los murciélagos, como ocurre con otros coronavirus, y que de ese mamífero volador ha pasado al ser humano a través de un huésped intermedio, seguramente un animal vivo del mercado de Wuhan, ya que los primeros casos estaban relacionados epidemiológicamente con dicho mercado. En un principio se pensó que dicho huésped intermedio era el pangolín, pero no se ha llegado a una conclusión definitiva (22).

Como todos los coronavirus, el SARS CoV-2 está formado por una cadena de ARN en sentido positivo dentro de una nucleocápside, rodeado por una envoltura viral de tipo lipídica que proviene de la membrana de las células huéspedes.

La composición genética base del virus SARS CoV-2 está formada por 29.903 nucleótidos. El primer gen es el ORF1a y codifica proteínas no estructurales del virus, tras él, se encuentran los genes que codifican proteínas que formaran la estructura del virus como la S (Spike/espícula), E (Envoltura), M (membrana) y N (nucleocápside). (23)



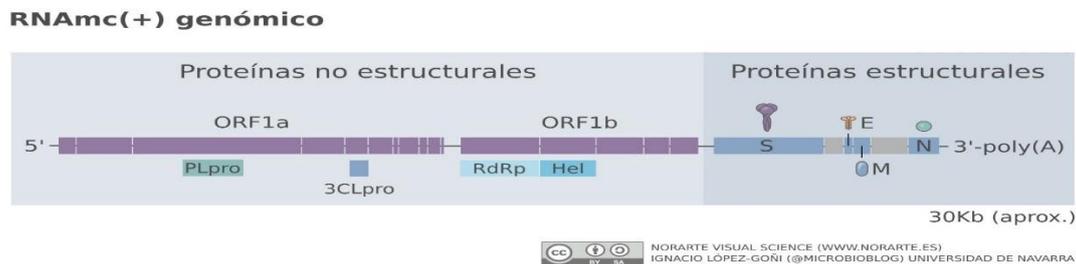


Figura 8: Mapa genómico del SARS CoV-2. Fuente: sanidad.gob.es

6.1 Partes de la partícula viral SARS Cov-2

- Nucleocapside: está formada por una cadena simple de ARN en sentido positivo compactada en forma helicoidal por la proteína N. Esta proteína también es responsable de la transcripción del ARN viral y modifica la respuesta inmunitaria del huésped, neutralizando al interferón α y a los supresores del proceso de transcripción. Además, la proteína N induce la producción de anticuerpos específicos en el paciente infectado, por lo que puede utilizarse para el diagnóstico serológico.
- Envoltura viral: es una envoltura lipídica de doble capa que proviene de la membrana de la célula huésped del virus, en la que están integradas varias proteínas virales.
- Proteína S (Spike glicoprotein): Es una proteína alargada transmembrana, insertada en la envoltura viral, responsable del aspecto de “corona” que tiene el virus en la microscopia electrónica. Es la encargada de unirse a la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2 por sus siglas en inglés), una exopeptidasa de membrana, que existe en la superficie externa de múltiples células del cuerpo humano como las del epitelio respiratorio, los enterocitos del intestino delgado, las células endoteliales, renales y del músculo liso, y, por lo tanto, de facilitar la entrada de la partícula viral en el interior de la célula huésped. La proteína S induce la principal respuesta inmunitaria del huésped y es otros de los antígenos utilizados para el diagnóstico serológico. Debido a esta capacidad

de producir una respuesta inmunitaria potente es la proteína que se ha utilizado para diseñar las vacunas de ARN frente al SARS CoV-2. También es la proteína viral que muta con más facilidad y responsable de las diferentes variantes del virus, y de aumentar su capacidad de trasmisión.

- Proteína M: Es la proteína responsable de la configuración esférica del virus, además de ser la proteína más abundante del mismo. También produce una inhibición de la respuesta inmunológica del huésped frente al virus y facilita su replicación y expansión.

- Proteína S: Es la proteína de menor tamaño y responsable del ensamblaje de las distintas partes de la partícula viral en el interior de la célula huésped y de su liberación al exterior de esta.

- Otras proteínas no estructurales y proteínas accesorias: Además de las proteínas explicadas anteriormente existen otras 15 proteínas no estructurales del virus y 8 proteínas accesorias (ORF14, 3a,3b, p6, 7a, 7b, 8b y 9b), que participan en el proceso de replicación y ensamblaje del virus y también pueden influir en la respuesta inmunitaria del huésped.

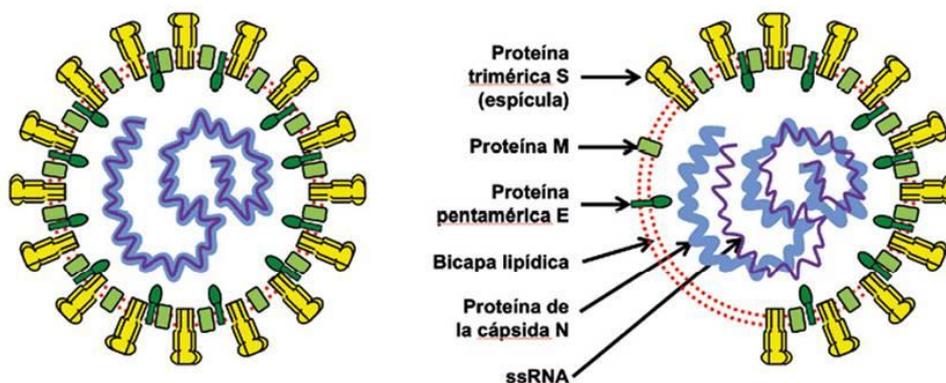


Figura 9: Representación esquemática de un coronavirus ssRNA

7. VARIANTES DEL VIRUS SARS COV-2

Hasta ahora se ha identificado 12 variantes del SARS CoV-2 (24), causadas por mutaciones o recombinaciones del material genético del virus inicial y sus sucesivos linajes, durante el proceso de replicación (figura 10). La OMS utiliza letras del alfabeto griego para nombrar las diferentes variantes, y la nomenclatura PANGO para identificar los diferentes linajes de cada variante (se considera un linaje a un grupo de virus estrechamente relacionados genéticamente entre si y con un ancestro común). Phylogenetic Assignment of Named Global Outbreak (PANGO) Lineages es una herramienta de software desarrollada por miembros de Rambaut Lab, y aplicación web cov-lineages.org asociada fue desarrollada por el Centre for Genomic Pathogen Surveillance (CGPS) en abril de 2020.

Además, la OMS clasifica las variantes de en función de su capacidad de transmisión, su virulencia o su potencial riesgo para la salud pública de Estados Unidos. Los diferentes subtipos del SARS CoV-2 pueden reclasificarse en función de su evolución epidemiológica.

Existen cuatro tipos de variantes:

—**7.1 Variantes de bajo monitoreo/seguimiento** (VBM por sus siglas en inglés): son aquellas que, aunque en el pasado hayan tenido un gran impacto sanitario por su alta prevalencia o por causar una enfermedad más grave, ya no se detectan o están circulando a niveles muy bajos, por lo que, en el momento actual, no significan un riesgo para la salud pública, Esas variantes son:

- Alpha (linajes B.1.1.7 y Q). Detectada en diciembre de 2020, denominada la cepa británica por aparecer por primera vez en el Reino Unido. Presentaba una mutación en el gen que codifica la proteína S, llamada mutación N501Y, que sirve de unión con la proteína ACE2 como hemos explicado anteriormente. En España fue la responsable de la “tercera ola” del virus en las Navidades del 2020/2021.

- Beta (linajes B.1.35 y descendientes). Detectada en diciembre 2020 en Sudáfrica. Afectaba más a gente joven sin patologías previas, pero producía más casos de enfermedad grave. Responsable de la segunda “ola” del virus en Sudáfrica. Esta variante presentaba tres mutaciones en el gen de la proteína S.
- Gamma (linajes P.1 y descendientes), denominada la variante brasileña, presenta más de 10 variaciones en el genoma viral inicial, siete de ellas afectan a la codificación de la proteína S. Afectó fundamentalmente a Sudamérica.
- Delta (linajes B.1.617.2 y AY). Detectada en la India por primera vez en octubre del 2020, con una gran expansión por su mayor transmisibilidad. Responsable en España de rebrote ocurrido en los meses de verano de 2021.
- Epsilon (B.1.43 y B.1.43): detectada en Estados Unidos, marzo del 2020.
- Dseta (P.2): detectada en Brasil en abril del 2020
- Eta (B.1.52): detectada en varios países en diciembre del 2020
- Iota (B.1.53): detectada en Estados Unidos en noviembre del 2020
- Kappa (B.1.617.1): detectada en la India en octubre del 2020
- 1.617.3; detectada en mayo del 2021
- Lamba (C.37): detectada en Perú en diciembre del 2020
- Mu (B.1.621, B.1.621.1): detectada en Colombia en enero del 2021
- Zeta (P.2): detectada en Filipinas en enero del 2021

—**7.2 Variantes de interés** (VOI por sus siglas en inglés): son variantes con mutaciones genéticas que se han asociado a una probable mayor transmisibilidad del virus y a una probable mejor capacidad neutralizante de los anticuerpos generados por las vacunas o por una infección previa. Actualmente ninguna variante del SARS CoV-2 está asignada a este grupo.

—**7.3 Variante de preocupación** (VOC por sus siglas en inglés): es una variante para la cual existe evidencia de que es más transmisible, de que produce una enfermedad más grave o más fallecimientos, o de que es capaz de eludir los anticuerpos neutralizantes producidos por la vacuna o por un contagio previo.

- Ómicron (linajes B.1.1.529, BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.3, BA.4 y BA.5): es la única variante que se encuentra actualmente en este grupo. Fue detectada por primera vez en Sudáfrica y en otros países en noviembre de 2021, y se ha extendido rápidamente a todos los países del mundo. En España actualmente supone prácticamente la causa del 100% de los contagios, y ha sido la responsable de la “sexta ola” en los meses de enero y febrero del 2022. En octubre de 2022 se identificó en EEUU un nuevo linaje de esta variante Kraken o XBB.1,5, es una de las subvariantes más contagiosa pero menos letal, y se la considera responsable del 40% de los contagios en Estados Unidos actualmente, aunque ya se ha extendido a muchos países del mundo.

—**7.4 Variante con grandes consecuencias** (VOHC, por sus siglas en inglés): son variantes de las que existe una evidencia clara de que pueden eludir las medidas médicas preventivas (vacunas) y de tratamiento para la enfermedad, causando un aumento de casos más graves y de fallecimiento. Actualmente no existe ninguna variante del SARS CoV-2 en este grupo.

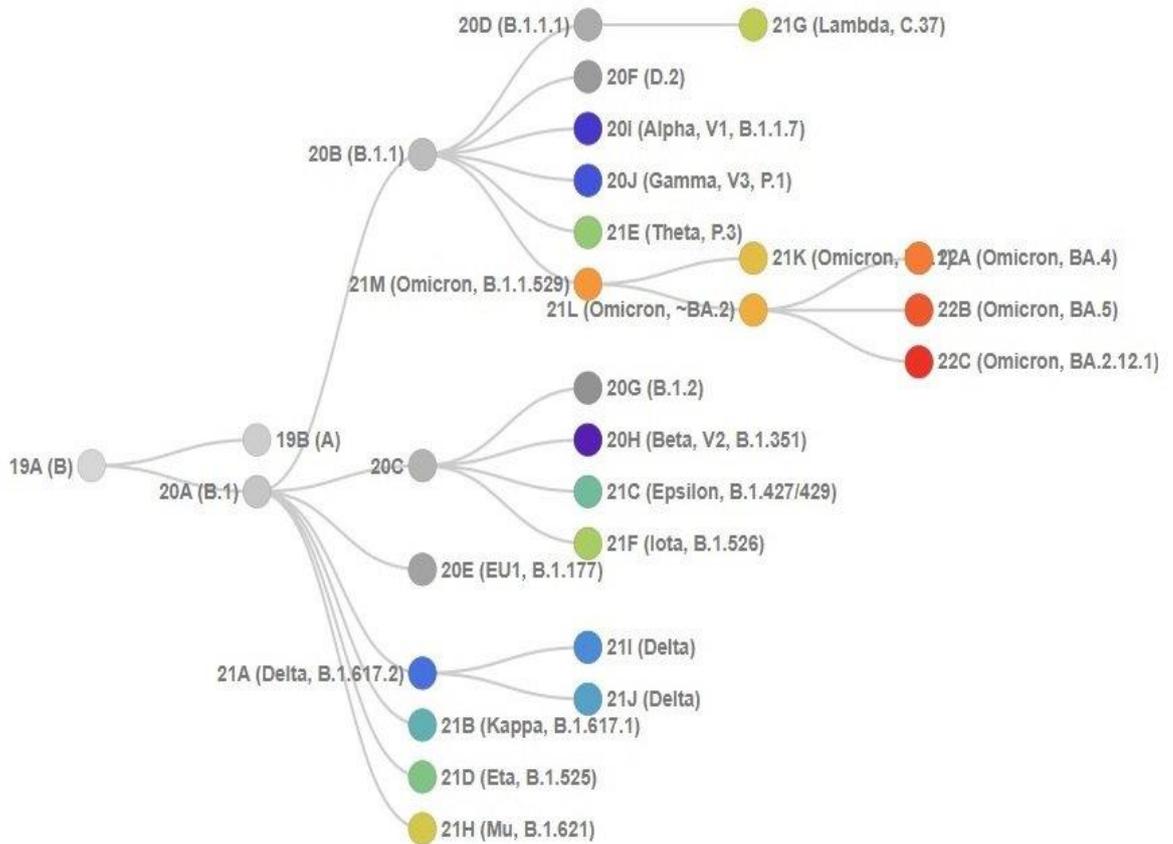


Figura 10: Phylogenetic relationships of SARS-CoV-2 clades. Fuente: nextstrain.org (colaboración entre investigadores de Seattle, en EEUU y Basilea en Suiza, que ofrece herramientas de código abierto para visualizar la genética de los brotes de SARS CoV-2)

8. FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD COVID-19

El virus se trasmite a través de la vía aérea mediante las microgotas de secreciones respiratorias, por aerosoles, y por el contacto con superficies contaminadas con dichas secreciones, aunque también está descrita la transmisión feco-oral.

El periodo de incubación de la enfermedad es de 2 a 11 días. La enfermedad puede contagiarse durante los primeros días del desarrollo de síntomas y hasta 2-3 días previos durante el periodo de incubación.

El virus se replica fundamentalmente en el epitelio respiratorio, enterocitos, endotelio, miocitos y musculo liso, produciendo al principio daño citopático y tisular directo, y posteriormente fenómenos inflamatorios que provocan la enfermedad grave y las complicaciones potencialmente letales de la COVID-19 con la neumonía bilateral con insuficiencia respiratoria severa, la coagulación intravascular diseminada y el tromboembolismo pulmonar.

El SARS CoV-2 penetra en la célula uniéndose a la proteína ACE2, una enzima cuya función es convertir a la Angiotensina I en Angiotensina 1-9 y a la Angiotensina II en Angiotensina 1-7, que tienen efectos vasodilatadores, natriuréticos, antiinflamatorios y reducen la presión arterial. Si el virus bloquea a la ACE2, aumentan los niveles de Angiotensina II, lo que provoca elevación de la tensión arterial, vasoconstricción, retención de sodio y aumento de péptidos proinflamatorios. (25) También, se ha descubierto otra vía de entrada celular del virus, mediante endocitosis, a través de la furina y la neuropilina-1, también proteínas de membrana de la célula, que están relacionadas con la activación de la respuesta inmunitaria a la infección viral. (22). Por último, se ha postulado que el CD 147 o EMMPRIN, un antígeno de identificación presente en la membrana de los leucocitos, plaquetas y células endoteliales también puede interactuar por la proteína S del virus y permitir su entrada en la célula huésped. El CD 147 está implicado en la respuesta inmunitaria y las reacciones inflamatorias, y se cree que interviene en la fisiopatología de algunas enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide o la esclerosis múltiple o procesos inflamatorios como el asma. (26)

El virus se une a la enzima ACE2 a través de la proteína S viral. Esta proteína Spike consta de dos subunidades. La subunidad S1 se une a la ACE2 y la subunidad S2 se une a otra proteína de membrana, una proteasa serina, llamada TMPRSS2 por sus siglas en inglés. La TMPRSS2 provoca la escisión de la enzima ACE2 y la endocitosis de la partícula viral mediante la fusión de la envoltura viral con la membrana celular. (27,28,29). Una vez dentro de la célula se libera el ARN viral de la nucleocápside y comienza su traducción. Al ser una cadena de ARN positiva actúa como un ARN mensajero, activando los ribosomas celulares que comenzarán a fabricar las proteínas estructurales del virus para que, posteriormente, sean glicosiladas en el retículo endoplasmático y aparato de Golgi de la célula huésped. Al mismo tiempo se realizan copias del ARN genómico del virus. El ensamblaje de las distintas partes del virus se produce en el aparato de Golgi, de donde se escinden las partículas virales completas envueltas en una vesícula que se fusiona con la membrana celular y libera al exterior los “virus hijos” (30) (Figura 11).

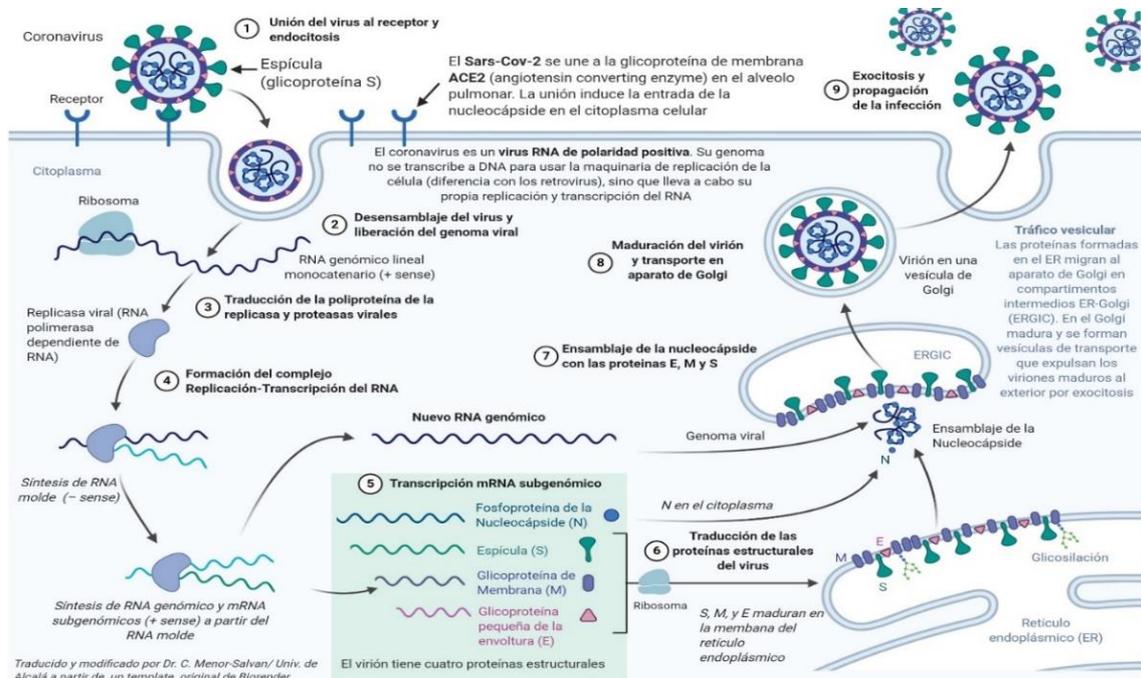


Figura 11: Ciclo de replicación del virus SARS CoV-2. Por cortesía del autor: Cesar Menor Salvan, profesor asociado de Bioquímica de la Universidad de Alcalá de Henares.

Al mismo tiempo que el virus penetra en la célula huésped a través de la unión con la enzima ACE2, se activa una cascada de señales intracelulares, que culmina con la producción de Interferón α (INF α) y citoquinas proinflamatorias, relacionadas con la respuesta inmunitaria innata del huésped. Además, el Interferón α está implicado en un aumento en la síntesis y expresión de la ACE2 en la membrana plasmática de las células del epitelio respiratorio.

Si la producción de INF α es la adecuada limita la replicación viral e induce la apoptosis de la célula infectada disminuyendo la propagación viral por el huésped. Sin embargo, se ha observado en la enfermedad por COVID-19 que, al principio de la infección, hay una escasa producción de INF α , lo que facilitaría la replicación viral y su expansión a células cercanas, aumentando el daño citopático y tisular directo del virus. Esto provocaría, a la larga, una elevación exagerada del INF α y otras citoquinas proinflamatorias y podría desencadenar la llamada “tormenta de citoquinas”, que está claramente relacionada con la enfermedad grave por COVID-19 (22).

De forma similar a como ocurre con otras infecciones virales, la variabilidad interpersonal en la respuesta del INF α podría explicar la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas del COVID-19 y el desarrollo o no de enfermedad grave.

Relacionada con esta primera respuesta inmunitaria innata mediada por el INF α y algunas citoquinas inflamatorias como la IL-6 estaría la activación del sistema del complemento. Esta activación provocaría un daño directo y una disfunción de las células endoteliales, lo que desembocaría en una inflamación en las paredes de los pequeños vasos y estaría relacionada con el síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID). Además, esta respuesta inmunitaria innata también interaccionaría con el sistema de la coagulación, en un proceso denominado “inmuntrombosis” (31). Por un lado, el daño endotelial expondría el Factor Tisular en los vasos sanguíneos lo que activaría la vía extrínseca de la coagulación. Por otro lado, los neutrófilos activados por la infección liberarían “trampas extracelulares neutrofilicas” (NETs por sus siglas en ingles), cuya función es atrapar a los patógenos en redes de ADN, histonas y otras sustancias antimicrobianas, pero que provocan secundariamente, la activación de la vía intrínseca de coagulación, mediante la activación del Factor XII. La IL-6 también se ha relacionado

directamente con un aumento de la síntesis hepática de trombopoyetina y fibrinógeno, de la expresión de factores tisulares de los monocitos y del factor de crecimiento tisular endotelial. A su vez, la activación de la trombina aumentaría la producción de IL-6 en el endotelio vascular, lo que provocaría que esta liberación incontrolada de citoquinas y la activación del sistema de la coagulación se retroalimenten (32).

También se ha observado una disfunción plaquetaria por varios factores: invasión directa del virus de los megacariocitos en la médula ósea o por la activación del complemento, que provocaría agregación plaquetaria y fenómenos de trombosis vascular.

Todos estos procesos explicarían el estado de hipercoagulabilidad que se asocia a los casos graves de COVID-19, con afectación de la microvascularización y la aparición de CID y fallo multiorgánico.

Respecto a la respuesta inmunitaria adaptativa frente a la infección por el virus SARS CoV-2 estaría basada fundamentalmente en la activación de los linfocitos T citotóxicos, que destruirían directamente a las células infectadas, y en la activación de los linfocitos B con lo que producirían anticuerpos neutralizantes específicos frente al virus. Sin embargo, la infección grave por COVID-19 se asocia a una linfopenia, que afecta a todos los tipos de linfocitos (T helper, T citotóxicos y linfocitos B) (22,28). Uno de los factores que se han asociado a esta linfopenia es la disminución en la producción del $INF\alpha$, ya que está directamente relacionado con la activación de las células presentadoras de antígenos, y secundariamente con la activación de la respuesta inmune adaptativa. Otro factor relacionado con la linfopenia sería un daño directo de SARS CoV-2 en los linfocitos, mediante infección directa de estas células inmunitarias y su posterior apoptosis o mediante el daño tisular del virus en los tejidos linfoides como los ganglios linfáticos o la médula ósea. Y, por último, la linfopenia en sangre periférica podría explicarse por el secuestro de estas células inmunitarias en los pulmones y en otros tejidos donde se ha desencadenado una respuesta inflamatoria exagerada frente a la infección.

Como hemos comentado anteriormente, el virus penetra en el organismo fundamentalmente a través de la vía aérea y comienza a replicarse en el tracto respiratorio superior e inferior. Esto provoca un daño citopático directo por parte del SARS CoV-2 en

el tejido pulmonar, acompañado de una reacción inflamación local mediada por el sistema inmunitario del huésped. Si esta respuesta es exagerada, provocará una neumonía intersticial grave y un síndrome de distrés respiratorios del adulto (SDRA). La hipoxemia secundaria dañaría a otros órganos desencadenando un fallo multiorgánico y el fallecimiento del paciente. Y, por otro lado, el estado de hipercoagulabilidad inducido por el SARS CoV-2 estaría relacionado con los episodios de tromboembolismo pulmonar tan frecuentes en estos pacientes con COVID-19 grave, a veces sin que exista neumonía previamente.

Además de esta afectación pulmonar, el SARS CoV-2 provoca complicaciones cardiovasculares con frecuencia (hasta en el 30% de los pacientes hospitalizados) (33), que afectan a la morbimortalidad de la enfermedad COVID-19 y pueden tener secuelas a largo plazo. Entre un 7 y un 28% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 tiene elevación de troponina y/o péptidos natriuréticos, La combinación de ambos marcadores elevados en un paciente es predictor de necesidad de ingreso en UCI, ventilación mecánica y muerte.

El daño miocárdico podría deberse a una infección directa de los miocardiocitos por el SARS CoV-2, aunque no ha podido demostrarse la presencia de partículas virales enteras en las biopsias miocárdicas de las autopsias, sólo presencia de ARN viral. Lo que se ha objetivado en los estudios anatomopatológicos es un infiltrado mononuclear en el miocardio, que se debería a la respuesta inmunitaria del huésped a la infección por el virus, y estaría relacionado con la reacción inflamatoria local, que, a su vez, provocaría más liberación de citoquinas proinflamatorias, retroalimentándose y causando un mayor daño miocárdico. También esta liberación incontrolada de citoquinas se ha relacionado con la aparición de arritmias. Esta miocarditis y las arritmias producen disfunción ventricular e insuficiencia cardiaca, con hipotensión, taquicardia, disnea y posible shock cardiogénico.

Asimismo, el mecanismo de penetración celular del virus a través de la proteína ACE2, bloquearía la función de esta enzima y disminuiría la conversión de angiotensina II en angiotensina 1-7 y sus efectos cardioprotectores.

En caso de que la infección provoque un síndrome de distrés respiratorio (SDRA), la hipoxemia causaría también daño miocárdico y amplificaría la respuesta inflamatoria local. Adicionalmente, los pacientes que presentan daño cardíaco por el SARS CoV-2 tiene un riesgo aumentado de sufrir SDRA, de necesidad de ventilación mecánica, de insuficiencia renal aguda y de coagulopatía (34).

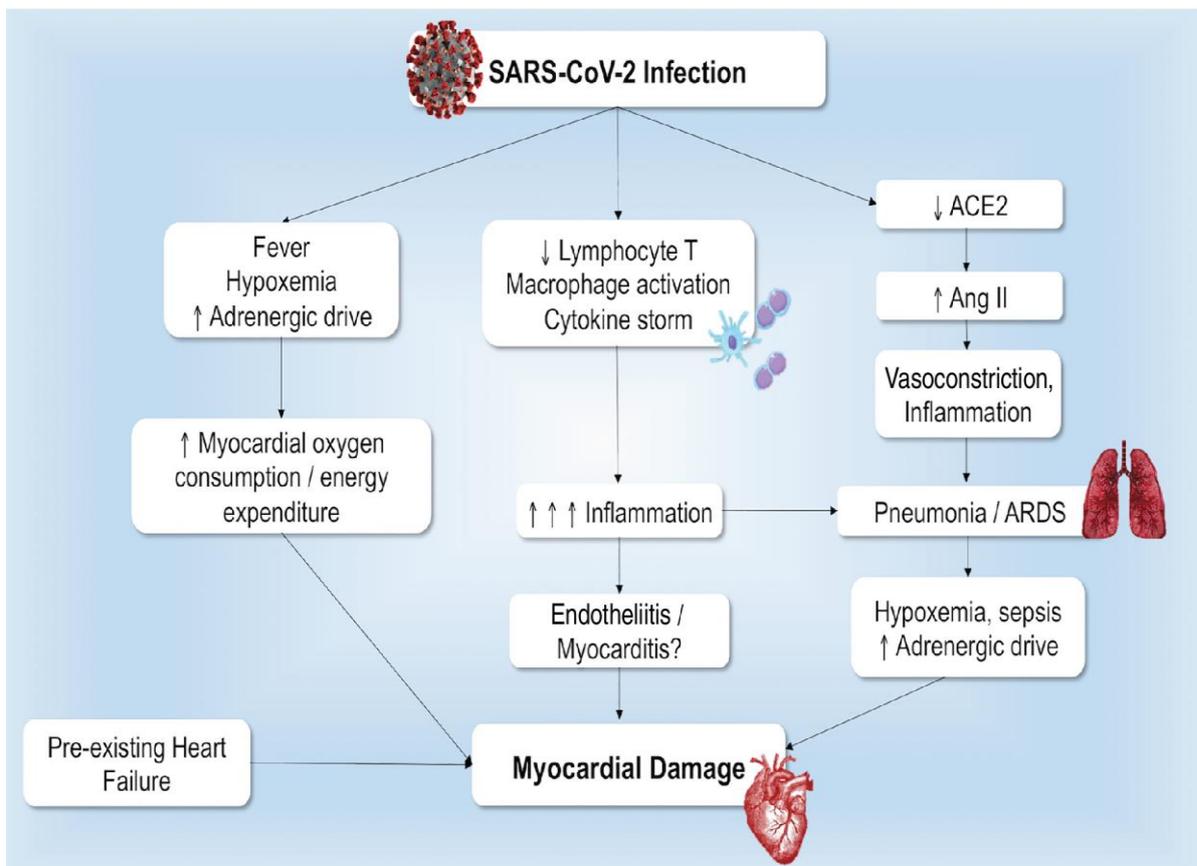


Figura 12. Fisiopatología de la lesión aguda cardíaca provocada por el virus SARS CoV-2. Imagen cedida por cortesía del autor, Dc Marco Metra, director de Cardiología de la Universidad de Berscia, Italia (35).

Finalmente, en algunos pacientes se produce un estado de hipercoagulabilidad a consecuencia de la infección por el virus SARS CoV-2 (32, 33, 34). Se han documentado criterios diagnósticos de CID hasta en un 71% de los pacientes fallecidos, y la elevación del dímero D es frecuente en los pacientes graves, incluso en estadios tempranos de la

enfermedad, y se relaciona con un peor pronóstico y un mayor riesgo de complicaciones. Esto podría provocar inestabilidad de placas de ateroma ya existentes en las arterias coronarias del paciente o microangiopatía o trombos en la circulación microvascular del miocardio, lo que llevaría a una cardiopatía isquémica con daño tisular secundario.

En resumen, el daño cardíaco puede manifestarse como una miocarditis, arritmias, isquemia miocárdica e insuficiencia cardíaca. Estas complicaciones están causadas por el daño tisular directo del virus, por desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno del miocardio (por trombosis de los grandes vasos coronarios o de la microcirculación coronaria, o por la hipoxia de causa pulmonar) y la tormenta de citoquinas provocada por una reacción inmunitaria exagerada a la infección (34, 35).

A nivel del sistema nervioso central (36) también se ha encontrado la proteína ACE2 en la membrana de neuronas en cerebros humanos y de ratón, lo que implica la posible infección del cerebro por SARS-CoV-2. Se ha postulado que la vía de entrada del coronavirus al SNC sería la transferencia de las partículas virales a través de las uniones sinápticas desde las neuronas infectadas del nervio olfativo, o bien, la infección de las células endoteliales vasculares o la migración de leucocitos a través de la barrera hematoencefálica. Esta infección del sistema nervioso estaría relacionada con los síntomas neurológicos que frecuentemente se asocian a la COVID-19 como las cefaleas, los mareos, la falta de concentración o la pérdida de memoria reciente.

Respecto a la afectación del sistema digestivo, la fisiopatología no está completamente clara, pero parece que podría deberse múltiples factores como la acción citotóxica directa del virus a nivel del epitelio intestinal y del hígado, mediante su unión a la proteína ACE2, la reacción inflamatoria exagerada del huésped e incluso los efectos secundarios de los fármacos utilizados para el tratamiento de la enfermedad COVID-19 grave. Todos estos mecanismos podrían explicar la elevación de las enzimas hepáticas que se produce en muchos pacientes con infección por SARS CoV-2 así como algunos síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea.

Por último, a nivel del tejido renal, también se han encontrado restos de partículas virales en las células de túbulo renal y en los podocitos del glomérulo, lo que implicaría una infección directa del SARS CoV-2 en estas células. Esta lesión citopática directa unida a un desequilibrio en el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), al estado hiperinflamatorio inducido por la tormenta de citoquinas, a las posibles lesiones a nivel microvascular y al estado protrombótico asociado con la COVID-19, estarían implicados en las manifestaciones renales de la COVID-19 grave como son el fracaso renal agudo o el empeoramiento de una insuficiencia renal crónica previa. Otros factores adicionales como la hipovolemia asociada al shock séptico y los posibles efectos nefrotóxicos de los fármacos utilizados en estos pacientes graves también podrían contribuir al daño renal.

9. FASES DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS SARS COV-2

Una vez explicados los procesos fisiopatológicos que acompañan a la infección por SARS CoV-2, podríamos dividir el curso de la enfermedad en tres fases: (37) (Figura 13).

- Fase temprana: se caracteriza por síntomas leves como fiebre, mialgias, cefalea y tos. El virus se multiplica principalmente en el tejido pulmonar. Abarca los siete primeros días desde el inicio de los síntomas de la enfermedad. Si el huésped consigue controlar la infección en esta fase, la enfermedad será leve, lo que ocurre en el 80% de los pacientes.

- Fase pulmonar: se caracteriza porque el virus continúa su replicación en el tejido pulmonar fundamentalmente, y provoca daño tisular directo y una reacción inflamatoria local mediada por la inmunidad del huésped. Esto ocurre según diferentes estudios entre un 15 a un 20% de los enfermos por COVID-19. El paciente desarrolla una neumonía intersticial, con disnea e hipoxia que puede evolucionar a la siguiente fase que es la más grave de la enfermedad.

- Fase de hiperinflamación: se caracteriza por un síndrome hiperinflamatorio sistémico con afectación extrapulmonar. Como hemos explicado anteriormente, en numerosos estudios se detecta una elevación de todos los biomarcadores de inflamación sistémica como la proteína C reactiva, ferritina, factor de necrosis tumoral, citoquinas proinflamatorias (IL 2, IL 6, IL 7, IL 8) y el dímero D. También aparece una linfopenia con importante disminución de los linfocitos T helper, reguladores e inmunosupresores (probablemente por infección directa del virus o a consecuencia del gasto de estas células producido durante la respuesta inmunitaria de las fases anteriores). Todo esto provoca un síndrome hemofagocítico, con una respuesta inmunitaria alterada y una elevación descontrolada de citoquinas. Esta “tormenta de citoquinas” es la responsable de la afectación de diferentes órganos como el corazón (con miocarditis, arritmias y cardiopatía isquémica), o los riñones, que puede progresar a un shock hipovolémico, hipoxia severa, coagulación intravascular diseminada (por la activación plaquetaria y de las vías de la coagulación debido a las citoquinas y también al daño directo del virus sobre el endotelio vascular) y, finalmente fallo

multiorgánico y fallecimiento del paciente. Esta fase puede aparecer entre un 3-10% de los pacientes.

Fases de la COVID-19

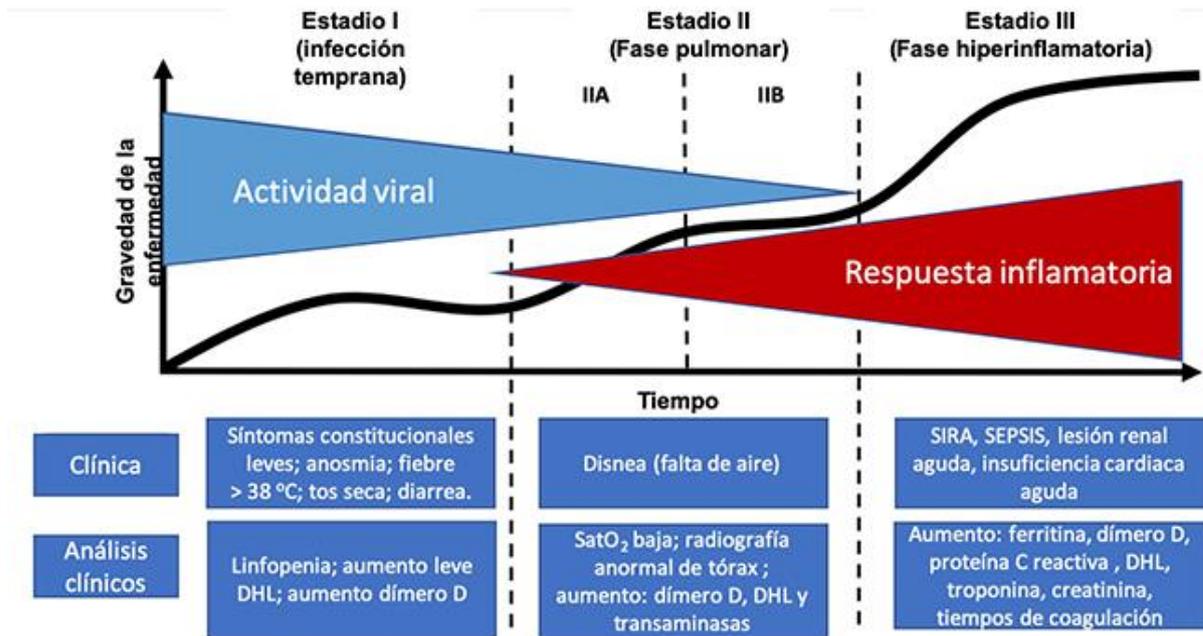


Figura 13: Fases de la COVID 19, modificado el Siddiqi et al. Fuente: Dr. Alejandro Yared Meraz Muñoz

El curso clínico de la enfermedad se fue modificando a lo largo de la pandemia, influido por la capacidad diagnóstica y de vigilancia epidemiológica de cada país. En las primeras series publicadas en China, de los pacientes de la provincia de Wuhan, el 80% tuvieron una enfermedad leve o moderada con buena evolución, el 13,8 % tuvo una enfermedad grave y hasta el 6,1 % tuvo un cuadro muy grave con insuficiencia respiratorio, shock séptico o fallo multiorgánico.

Por otro lado, en España, entre los primeros 18.609 casos notificados, el 43% requirió ingreso hospitalario por un cuadro grave y el 3,9% ingreso en UCI. Esta diferencia con los estudios chinos se debía a que, al principio, de la epidemia en España, no se contabilizaban los cuadros leves, porque sólo se realizaban pruebas diagnósticas del

SARS CoV-2 a los pacientes que ingresaban en el hospital o que pertenecía a los llamados servicios esenciales (policía, bomberos, personal sanitario). A partir el 15 de mayo del 2020, cuando empezaron a hacerse pruebas diagnósticas para el COVID-19 a todos los pacientes con síntomas compatibles y a los contactos estrechos de pacientes infectados, se comprobó que entorno al 37% eran asintomáticos, y que sólo el 3,7% necesitó ingreso hospitalario y el 0,3% ingreso en UCI.

10. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR EL VIRUS SARS COV-2

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son muy variables entre individuos y dependen de la carga viral, de las características genéticas y el estado inmunológico del huésped. La mayoría de los síntomas son leves y similares a otros cuadros catarrales o gripales: fiebre, cefalea, tos, astenia, rinitis, odinofagia, anosmia, artromialgias, náuseas o vómitos y diarrea. Hasta un 15-20% son prácticamente asintomáticos. Por otro lado, entorno a un 19% evoluciona a una enfermedad más grave con afectación pulmonar e hipoxia, que requiere ingreso hospitalario. La letalidad del virus alcanza el 7% a nivel global según los datos publicados por la OMS en mayo 2020.

Los síntomas más frecuentes (32) son la fiebre (del 47% al 87,9% de los pacientes), tos (del 25% al 67,7%), astenia (hasta el 38%), anosmia/ disgeusia (entre un 5 al 65% de los pacientes según las series, síntoma muy característico de esta enfermedad y, en muchas ocasiones, el primero en aparecer), dolor de garganta (del 13% al 24%), disnea (del 18% al 31%), diarrea (14%), cefalea (13,6%), artromialgias (14,8%).

También se han descrito otros síntomas o signos clínicos como mareo (17%), ataxia, accidente cerebro vascular (3-5% de los pacientes en algunas series de casos), obstrucción nasal, miocarditis, infarto agudo de miocardio, erupciones cutáneas (rash cutáneo, urticaria, pernio).

En los pacientes que requirieron ingreso los síntomas más frecuentes eran la fiebre, la tos, la astenia y la disnea.

La OMS considera que los pacientes tienen un cuadro severo de COVID-19 cuando al tiempo del ingreso o durante el ingreso hospitalario presentan distress respiratorio (≥ 30 respiraciones por minuto); saturación de oxígeno $\leq 93\%$, disminución en la presión parcial de oxígeno (PaO₂) para una fracción de oxígeno en el aire inspirado (f_iO₂) ≤ 300 mmHg; o complicaciones críticas como parada cardiorrespiratoria, shock séptico o/y fallo multiorgánico (38).

II. JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La mayor parte de los pacientes infectados por COVID-19 presentaban un cuadro leve o eran asintomáticos (39), aproximadamente el 81%, según los datos recogidos por las autoridades sanitarias chinas. Y hasta el 19% de los pacientes, desarrollaban complicaciones graves como neumonía severa, SDRA, miocarditis con insuficiencia cardiaca, tromboembolismo pulmonar, sepsis, fallo multiorgánico y fallecimiento.

La tasa de mortalidad global en China durante los primeros meses de la infección era del 3,8% (40), pero aumentaba hasta el 13,2% en pacientes con enfermedad cardiovascular, hasta el 9,2 % en pacientes diabéticos, hasta el 8% en pacientes con enfermedad pulmonar crónica, hasta el 8,4% en pacientes hipertensos y hasta el 7% en pacientes oncológicos, frente al 1,4% de pacientes fallecidos sin estas comorbilidades (estudios realizados con pocos pacientes que se encontraban ingresados en el hospital de Wuhan).

Según la OMS, el 3 de mayo de 2020, había en el mundo 3.462.682 personas infectadas por COVID 19, y este nuevo coronavirus había causado 244.911 muertes (7% de mortalidad global a nivel mundial). Los datos registrados el 15 de enero de 2023 son 666.021.978 casos confirmados y 6.718.702 fallecidos en todo el mundo, con una mortalidad global del 1 %, en gran parte gracias a las vacunas existentes frente al virus SARS CoV-2.

En febrero y marzo del 2020 comienzan a publicarse numerosos estudios e incluso algún metaanálisis (3, 5, 6, 39, 40) sobre pacientes ingresados por COVID-19, que relacionaban determinadas enfermedades crónicas como la hipertensión arterial, la diabetes, la cardiopatía isquémica, las enfermedades pulmonares crónicas, así como una edad mayor de 55-60 años y el sexo masculino, a una mayor severidad en la infección causada por el SARS CoV-2, y a una peor evolución clínica de los pacientes hospitalizados, especialmente de aquellos ingresados en la UCI. Aproximadamente, el 50% de los pacientes ingresados en los hospitales de la provincia de Hubei (41) tenía alguna comorbilidad; y este porcentaje aumentaba hasta los dos tercios en los pacientes ingresados en la UCI. Por ejemplo, respecto a la diabetes, varios estudios (42, 43) objetivaban que la prevalencia de diabetes en pacientes con un cuadro severo de infección

COVID-19 era cercana al 20% mientras que, en los pacientes con un cuadro leve, solo llegaba al 5,7 %, y en la población general, al 11%. En un estudio descriptivo (44) de 5.700 pacientes ingresados por la COVID-19 en el área de New York, las comorbilidades más comunes en estos enfermos eran la hipertensión arterial (57%), la obesidad (42%) y la diabetes (34%).

En este estudio se han analizado retrospectivamente los casos de enfermedad por COVID-19 o Sospecha de enfermedad por COVID-19 en la población adscrita a una zona básica de salud (Centro de Salud El Soto, situado en Móstoles), para comprobar si una edad mayor de 60 años, y la presencia de comorbilidades como diabetes, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca crónica, insuficiencia renal crónica, inmunodepresión, enfermedad oncológica o enfermedades pulmonares crónicas se habían asociado a un peor pronóstico en los pacientes infectados por SARS CoV-2. Los estudios epidemiológicos publicados hasta el momento del inicio de esta investigación (mayo del 2020) fuera de España, sobre estos factores de riesgo asociados a una peor evolución clínica de los pacientes con COVID-19, eran de tipo observacional o cohortes retrospectivas, en las que sólo se tenía en cuenta a los pacientes ingresados, no aquellos casos leves de infección que no necesitaron ingreso hospitalario (hasta el 80% de los pacientes según los estudios realizados con los sujetos enfermos de COVID-19 en Wuhan).

En España, el informe epidemiológico publicado el 21 de mayo de 2020, con los casos comunicados al RENAVE (45), se hacía distinción entre pacientes hospitalizados y pacientes no ingresados, y recogía datos sobre algunas comorbilidades y factores de riesgo. De los 248.335 casos confirmados por PCR (por sus siglas en inglés, técnica de “reacción en cadena de la polimerasa” que permite detectar fragmentos de material genético de un patógeno) recopilados en dicho informe desde la primera notificación de casos por COVID-19 en España hasta su publicación, el 61,6 % no requirió ingreso hospitalario frente a un 38,4% que sí ingresó en el hospital. Dentro del grupo de pacientes no hospitalizados el 51% presentaban alguna comorbilidad (enfermedad cardiovascular, respiratoria o diabetes y otras- el informe no especifica cuáles otras se han tenido en cuenta-), y en el grupo de pacientes hospitalizados, ese porcentaje llegaba hasta el 79,4%.

Pero estos pacientes notificados al RENAVE eran sólo los pacientes infectados por SARS CoV-2 con diagnóstico PCR positivo. En el momento de más intensidad de la pandemia (desde 9 de marzo hasta 15 de mayo de 2020) sólo se realizaba diagnóstico de COVID-19 por PCR a aquellos pacientes que acudían a un centro hospitalario o a los pacientes que pertenecía a grupos de profesiones consideradas esenciales, como personal sanitario, policías y bomberos. Esto supone que, la mayor parte de los casos leves de COVID-19, fueron diagnosticados en Atención Primaria por presentar una clínica compatible con la infección por SARS CoV-2, sin tener una prueba diagnóstica confirmatoria. De esos pacientes no se tiene información epidemiológica ni de los factores de riesgo asociados. En el informe Técnico COVID-19 de Atención Primaria realizado entre marzo y abril de 2020 en la Comunidad de Madrid y publicado el 9 de junio 2020 (46), se explicaba que los profesionales de los centros de salud de Atención Primaria de esta comunidad autónoma habían atendido, durante esos meses, a 323.583 de pacientes con sospecha o infección por COVID-19, de los que el 80 % tuvieron síntomas leves y un 10,6 % requirió ingreso hospitalario. Sólo 52.901 de estos pacientes (el 16,35% del total) tuvieron confirmación diagnóstica por PCR.

En el presente estudio se ha incluido a todos los pacientes con diagnóstico de sospecha o de infección por COVID-19 del área básica del Centro de Salud de El Soto, en Móstoles, independientemente de que tuviera o no una prueba diagnóstica PCR positiva, para intentar que la población del estudio fuera lo más representativa posible de la población real de la zona básica, ya que, si sólo se hubiera tenido en cuenta a los pacientes con PCR positiva como en estudios anteriores, se hubiera dejado fuera de la presente investigación a un alto porcentaje de pacientes con sintomatología leve que también tenía comorbilidades como la hipertensión arterial, la diabetes o cardiopatías crónicas, y que no había presentado complicaciones por la enfermedad COVID-19.

III. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal de este estudio era analizar si determinadas patologías crónicas como la hipertensión arterial, la diabetes, las enfermedades crónicas pulmonares (asma, enfisema, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), las enfermedades crónicas cardiovasculares (insuficiencia cardiaca crónica, fibrilación auricular, cardiopatía isquémica), la insuficiencia renal crónica, la enfermedad oncológica activa en los últimos 5 años, la inmunodepresión o una edad mayor de 60 años aumentaban el riesgo de tener complicaciones graves tras adquirir la infección por SARS CoV-2, como neumonía bilateral con hipoxemia, miocarditis, tromboembolismo pulmonar (TEP), coagulación intravascular diseminada (CID), shock séptico o muerte.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

El primer objetivo secundario de este estudio era conocer el porcentaje de población que ha contraído o se sospecha que ha contraído la infección por SARS CoV-2 en la población adscrita a la zona básica del Centro de Salud de El Soto en Móstoles que además tenía alguna de las comorbilidades mencionadas en el objetivo principal o eran mayores de 60 años.

El segundo objetivo secundario era conocer el porcentaje de población infectada o con sospecha de infección por SARS CoV-2 de la zona básica de salud perteneciente al CS El Soto que necesitó un ingreso hospitalario de más de 24 horas de duración.

El tercer objetivo secundario era conocer el porcentaje de población infectada o con sospecha de infección por SARS CoV-2 de la zona básica de salud perteneciente al CS El Soto que requirió ingreso hospitalario en la Unidad de Cuidados Intensivos.

El cuarto objetivo secundario era conocer el porcentaje de población infectada o con sospecha de infección por SARS CoV-2 de la zona básica de salud perteneciente al CS El Soto que sufrió alguna de las complicaciones graves recogidas en el objetivo principal.

El quinto objetivo secundario era conocer la mortalidad asociada a la enfermedad COVID-19 en la población adscrita a la zona básica de salud del CS El Soto, exceptuando a los pacientes institucionalizados.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio epidemiológico, observacional analítico retrospectivo, de casos y controles.

-Definición de caso: paciente infectado o con sospecha de infección por SARS CoV-2 que ha sufrido alguna de las complicaciones graves recogidas en el objetivo principal (una neumonía bilateral por COVID-19 con hipoxemia, miocarditis, TEP, shock séptico, CID o muerte).

-Definición de control: paciente infectado o con sospecha de infección por SARS CoV-2 que no ha sufrido ninguna de las complicaciones graves recogidas en el objetivo principal.

En el presente estudio no se ha examinado cada complicación recogida en el objetivo principal como un evento individual. Se ha considerado a todas las complicaciones como un solo evento o variable combinada, de forma que, si el paciente sufre cualquiera de ellas, lo consideraremos un paciente “caso” con mal pronóstico, independientemente de cuál o cuántas complicaciones tenga.

Se han agrupado todas estas complicaciones como una variable combinada porque la base fisiopatológica de todas ellas es activación exagerada del sistema inmunitario del huésped (la tormenta de citoquinas) y la consiguiente reacción inflamatoria que provoca el coronavirus en los diferentes tejidos, como los alveolos pulmonares, el glomérulo renal, el miocardio y el endotelio vascular. Este síndrome hiperinflamatorio (47) (linfocitosis hemofagocítica secundaria) causaría que un 5-10% de pacientes evolucione a cuadros clínicos más graves con insuficiencia respiratoria, shock séptico y fallo multiorgánico.

Se ha planteado que la COVID-19 presenta tres etapas fisiopatológicas distintas pero superpuestas (37). Una primera fase en la que la patogenicidad viral sería predominante, seguida de un segundo periodo, que sólo ocurre en algunos pacientes, en la que las consecuencias de una respuesta inflamatoria excesiva del huésped (responsable de la aparición de TEP, CID, miocarditis, o fallo multiorgánico), superarían a la patología viral

de base. La fase intermedia con afectación pulmonar y presencia o no de hipoxemia sería el punto de inflexión entre las anteriores, y el momento de plantear cambios terapéuticos, entre ellos la utilización de terapia antiinflamatoria (no indicada en la primera fase, pero específica para el tratamiento de la última etapa de la enfermedad).

Las complicaciones graves consideradas en este estudio son la neumonía con hipoxemia, el tromboembolismo pulmonar (TEP), miocarditis aguda, coagulación intravascular diseminada (CID), shock séptico y el fallecimiento del paciente. Sus características serán explicadas en el apartado de las variables del estudio.

2. AMBITO Y PERIODO DEL ESTUDIO

El estudio se ha realizado en la población adscrita a la zona básica de salud perteneciente al centro de salud de El Soto, en Móstoles, de la Dirección Asistencial Oeste de la Comunidad de Madrid. El periodo de tiempo que se ha analizado comprende desde el 9 de marzo de 2020 (cuando se aceptó que existía transmisión comunitaria de la infección por SARS CoV-2 en la Comunidad de Madrid) hasta el 15 de mayo 2020, momento en el que se cambiaron los criterios diagnósticos de infección/sospecha de infección por coronavirus y comenzó a realizarse la prueba diagnóstica de la PCR a todos los pacientes con algún síntoma sospechoso como fiebre, tos, anosmia, disnea, diarrea o lesiones cutáneas urticariformes de reciente aparición.

Durante el periodo del estudio, el diagnóstico de infección/sospecha de infección por SARS CoV-2 era clínico, excepto en pacientes graves ingresados, que acudieran a un centro hospitalario o pertenecientes a profesiones esenciales como sanitarios o sociosanitarios, bomberos, policía, a los cuales se realizaba la prueba diagnóstica PCR.

3. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Todos los pacientes diagnosticados de Infección por COVID-19 o de Sospecha de Infección por COVID-19 durante el periodo del estudio (del 9 de marzo 2020 al 15 de mayo 2020), pertenecientes a la zona básica de salud del CS de El Soto, situado en Móstoles y perteneciente a la Dirección Asistencial Oeste de la Comunidad de Madrid.

1. Criterios de inclusión:

- Todos los pacientes que tenía abierto en su historia clínica de AP Madrid un episodio de Infección por COVID-19 o por Sospecha de Infección por COVID-19 según la clasificación diagnóstica CIAP-2 con los siguientes códigos: A77 con el descriptor “Sospecha de infección por coronavirus” y A77.01 “Infección por COVID-19” (CIE 10 B34.2 y CIE 10 Z20.828), que fueran mayores de 18 años, y que no estuvieran institucionalizados (ingresados de forma permanente en una residencia de ancianos o similar).

2. Criterios de exclusión:

- Pacientes diagnosticados de otro tipo de patologías virales como gripe, gripe A, gastroenteritis viral aguda, faringitis aguda durante el periodo del estudio.

- Pacientes menores de 18 años.

- Pacientes institucionalizados. No se han recogido datos de estos pacientes debido a que se podían provocar sesgos en la muestra, ya que es una población que generalmente tiene muchas comorbilidades y una edad muy avanzada. Además, cuando este grupo de pacientes presentaron complicaciones graves por COVID-19 no fueron trasladados al hospital sino tratados en la propia residencia. Y, por último, el comité ético que evaluó la idoneidad de este estudio consideró que debían quedar excluidos del mismo.

4. CALCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Se ha calculado el tamaño muestral mediante la aplicación Calculadora de tamaño muestral GRANMO (48). Se ha considerado un riesgo α del 0,05 y un riesgo β del 0,20, con una proporción de exposición para los sujetos del 43% frente a la hipertensión arterial (49), por lo que se estima el tamaño muestral de 101 casos y 202 controles, para detectar una Odd Ratio mínima de 2,1. Respecto al factor de exposición de diabetes (49) la proporción de expuestos en los controles es del 14%, por lo que, manteniendo los mismo riesgos α y β , el tamaño muestra debería de ser de 102 casos y 204 controles, para una Odd ratio mínima de 2.5.

Para seleccionar la muestra de población de pacientes con sospecha o infección por COVID-19 (población aproximadamente de 900 pacientes, calculada a partir de los listados de pacientes obtenidos del programa eSOAP), se ha realizado un muestreo aleatorio, mediante un programa informativo específico, asignando a cada paciente un número y realizando la selección de los casos al azar. Después, se han seleccionado 2 controles por cada caso, de forma también aleatoria, pero apareándolos por sexo, ya que, en estudios anteriormente publicados, parece haber diferencias en la afectación y la gravedad de la infección por SARS CoV-2 entre los hombres y las mujeres.

5. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica de artículos relacionados con la temática de este estudio desde diciembre de 2019 hasta la actualidad. Se han consultado las principales bases de datos relacionadas con las Ciencias de la Salud como PubMed, Cochrane Library y Scielo, así como los documentos sobre la pandemia por COVID-19 publicados por la OMS y en el Ministerio de Sanidad de España.

Se han utilizados los siguientes Medical Subject Heading (MeSH) asociados a cada una de las variables del estudio, recogidos en la tabla 1, utilizando para la búsqueda la expresión “COVID-19 and ...” seguida del MeSH correspondiente.

MeSH	Nº de artículos encontrados
Risk factors	3770
Comorbidities	2406
Poor outcomes	732
Gender	1206
Age and aging	2930
Hypertension	1305
Cardiovascular disease	3882
Coronary heart disease	408
Ischemic heart disease	372
Heart failure	614
Atrial fibrillation	64
Diabetes	2118
Asthma	408
Chronic Obstructive Lung Disease (COPD)	256
Chronic renal insufficiency or chronic kidney disease	114
Cancer patients	1901
Inmunodeficiency	672
Immunocompromised patients	368
HIV	830

Tabla 1: Términos MeSH de la búsqueda bibliográfica.

Se seleccionaron aquellos artículos más relevantes que tenían el texto completo disponible, escritos en español o en inglés, y que fueran estudios observacionales, series de casos, casos-control, de cohortes retrospectivos, revisiones sistemáticas o metaanálisis. Se descartaron los artículos que no tenían relación directa con las variables de este estudio, y aquellos realizados en población que había recibido al menos una dosis de alguna de las vacunas disponibles para el SARS CoV-2, ya que se ha demostrado en numerosas investigaciones sobre la eficacia de estas vacunas que reducen la mortalidad y el riesgo de complicaciones en los pacientes con COVID-19, y por lo tanto no podían compararse con los enfermos de este estudio. También se excluyeron los estudios repetidos y aquellos que aún no habían sido publicados y revisados por pares.

6. VARIABLES DE INVESTIGACION

— **6.1 La variable combinada de complicaciones graves** por la infección por SARS CoV-2 en la población de estudio. Eran variables de tipo cualitativo dicotómicas (Sí ha tenido una complicación/No ha tenido una complicación). Considerando como SÍ la aparición de cualquiera de las complicaciones.

Se han considerado complicaciones graves las siguientes:

- 6.1.1 Neumonía bilateral por COVID-19 con hipoxemia. El patrón radiológico típico de la neumonía por COVID 19 (50, 51) son opacidades difusas y/o patrón de afectación intersticial en vidrio deslustrado en uno o más lóbulos, frecuentemente bilateral, con distribución periférica o difusa. La hipoxemia se define por una saturación de oxígeno por pulsioximetría o gasometría menor del 90% o una Presión Parcial de O₂ (Pp O₂) en sangre arterial menor de 60 mm Hg. Es una variable cualitativa dicotómica (Sí ha tenido neumonía/No ha tenido neumonía).
- 6.1.2 Tromboembolismo pulmonar (TEP) definido como la ocupación tromboembólica de alguna rama del árbol arterial pulmonar, con elevación dímero D.
- 6.1.3 Miocarditis (52) definida como un cuadro clínico de dolor precordial con elevación difusa de ST con forma cóncava en el EKG (electrocardiograma), con la aparición de derrame pericárdico y engrosamiento de la pared miocárdica por ecocardiograma, y elevación de troponinas, dímero D y NT- pro BNP (porción N terminal del propéptido natriurético tipo B) en sangre periférica.
- 6.1.4 Coagulación intravascular diseminada (CID) (53) producida por la activación excesiva y anormal de la trombina y fibrina acompañada de agregación plaquetaria, lo que provoca, en un primer momento, fenómenos de tipo trombótico a nivel vascular, y posteriormente, una vez agotados los factores de la coagulación, fenómenos hemorrágicos.

- 6.1.5 Shock séptico (54) que es una de las manifestaciones más graves de una infección. Se debe a una respuesta inflamatoria severa sistémica que provoca un colapso cardiovascular y/o microcirculatorio, que lleva a una grave hipoperfusión tisular con un fallo multiorgánico.

- 6.1.6 Fallecimiento.

- 6.1.7 Ingreso hospitalario de más de 24 horas.

- 6.1.8 Ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos

— **6.2 Las variables secundarias** del estudio eran la edad y el sexo de los sujetos, así como la presencia de enfermedades crónicas asociadas que pudieran influir en una mayor frecuencia de sufrir complicaciones graves por la COVID-19, como la EPOC, el asma, la hipertensión arterial, la diabetes, la insuficiencia renal crónica, paciente oncológico en tratamiento activo con quimioterapia en los últimos 5 años, algún tipo de inmunosupresión (SIDA o portador VIH, receptor de fármacos inmunosupresores), la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca crónica y la fibrilación auricular. Cada una de las enfermedades es una variable cualitativa dicotómica (Sí tiene/No tiene la enfermedad).

- 6.2.1 La edad, que es una variable cuantitativa continua.

- 6.2.2 El sexo de los pacientes, que es una variable cualitativa dicotómica (masculino/femenino).

- 6.2.3 La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Se ha considerado que un paciente tenía una enfermedad pulmonar obstructiva crónica si existía un episodio abierto en su historia clínica del programa AP Madrid con el código CIAP-2 R95 o CIE 10 J43 y J44.

- 6.2.4 El asma. Se ha considerado que un paciente tenía asma si existía un episodio abierto en su historia clínica del programa AP Madrid con el código CIAP-2 R96 o CIE 10 J45.

- 6.2.5 La diabetes. Se ha considerado que un paciente tenía diabetes si existía un episodio abierto en su historia clínica del programa AP Madrid con el código CIAP-2 T89 o T90 o CIE 10 E8, E10, E11 o E13.
- 6.2.6 La hipertensión arterial (HTA). Se ha considerado que un paciente tenía hipertensión arterial si existía un episodio abierto en su historia clínica del programa AP Madrid con el código CIAP-2 K86 o CIE 10 I10.
- 6.2.7 La fibrilación auricular (FA). Se ha considerado que un paciente tenía FA si existía un episodio abierto en su historia clínica del programa AP Madrid con el código CIAP-2 K78 / CIE 10 I48.
- 6.2.8 La insuficiencia cardiaca. Se ha considerado que un paciente tenía insuficiencia cardiaca si existía un episodio abierto en su historia clínica del programa AP Madrid con el código CIAP-2 K77 o CIE 10 I50.
- 6.2.9 La cardiopatía isquémica. Se ha considerado que un paciente tenía una cardiopatía isquémica si existía un episodio abierto en su historia clínica del programa AP Madrid con el código CIAP-2 K74/K75/K76 o CIE 10 I20/I21/I22/I23/I24/I25
- 6.2.10 La insuficiencia renal crónica (IRC). Se ha considerado que un paciente tenía IRC si existía un episodio abierto en su historia clínica del programa AP Madrid con el código CIAP-2 U99 o CIE 10 N18/R39.
- 6.2.11 Inmunodeficiencia. Se ha considerado que un paciente tenía una inmunodeficiencia cuando existía un episodio abierto en su historia clínica del programa AP Madrid relacionado con el VIH, inmunodeficiencias congénitas, trasplante de órganos con los códigos CIAP-2 B90/B99 o CIE 10 B20/B21/ D73 a 78/ D80 a 84/ D86/D89/R70/R71. Y/o pacientes en tratamiento con fármacos inmunosupresores para enfermedades de origen autoinmune (como la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide o el lupus).
- 6.2.12 Cáncer. Se ha considerado que un paciente tenía cáncer cuando existía un episodio abierto en su historia clínica del programa AP Madrid con los códigos CIAP-2 B72 a 74/ D74 a 77/ F74/H75/L71/N74/R84/S77/T71/U75 a 77/ X75 a 76/ Y77 a 78 o CIE 10 C00 a C14/C15 a C26/C30 a C58/C60 a C96/ D00 a D49.

7. FUENTES DE DATOS

En el estudio se han utilizado las siguientes fuentes digitales de datos:

1. El programa informático de AP Madrid: es el programa informático utilizado en la consulta de Atención Primaria para la realización y el registro de las historias clínicas de los pacientes.
2. El programa HORUS: es el programa informático que permite acceder a las historias clínicas de los pacientes de los diferentes hospitales de la Comunidad de Madrid.
3. Historia Clínica Hospitalaria de los pacientes accediendo mediante el programa HORUS y visor de hospitales o de los programas informáticos correspondientes de cada hospital.
4. Los programas informáticos de Consulta Web y eSOAP de la página web de SALUDA, que permiten obtener los listados de los pacientes relacionados una determinada patología clínica sin tener que acceder a los datos personales de esos pacientes.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El programa informático utilizado para el análisis estadístico de los datos de este estudio ha sido Stata Statistics/ Data análisis, versión 16.1.

Se ha realizado un análisis descriptivo y un análisis inferencial.

En el análisis descriptivo se han descrito las variables cuantitativas y categóricas del estudio. La única variable cuantitativa era la edad, tanto en los casos como en los controles. Se han utilizado las medidas de descripción más comunes, como la media, la desviación estándar, el percentil 25, 50 y 75, la asimetría, el máximo y el mínimo. Así como, gráficos de caja para comprobar si existe algún valor muy alejado de la media.

El resto de las variables estudiadas son categóricas/cualitativas (el paciente Sí cumple la variable/No la cumple): el sexo, comorbilidades como la hipertensión arterial, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el asma, la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardiaca, la fibrilación auricular, la insuficiencia renal crónica, la diabetes, inmunodepresión y enfermedad oncológica, así como la variable combinada de complicaciones graves de la infección por el virus SARS CoV-2. Se han analizado usando las medidas de descripción más comunes, como la frecuencia absoluta y relativa. Se han utilizado gráficos de sectores o de barras para su representación en imágenes.

En el análisis inferencial se han empleado técnicas de regresión logística condicional para las variables de respuesta categórica, y técnicas de regresión lineal para las variables de respuesta cuantitativa. De esta forma se podido calcular la Odds Ratio o riesgo relativo de padecer una complicación grave por la enfermedad COVID-19 para cada una de las comorbilidades estudiada.

Se ha fijado el máximo error α en el 0,05, por lo que todos los resultados estadísticos del análisis inferencial tienen un intervalo de confianza (IC) del 95%.

9. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El estudio ha respetado las directrices de la Declaración de Helsinki y sus revisiones posteriores, así como las normas de buena práctica clínica recogidas en el Convenio Europeo para la Protección de los Derechos Humanos y la Dignidad del Ser Humano respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina (“Convenio de Oviedo” suscrito el 4 de abril de 1997).

Se ha solicitado y conseguido la aprobación del estudio por la Comisión Local de Investigación del Área Oeste de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid (Anexo 3) y el Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario de Móstoles (Anexo 4), al que también se ha pedido la exención al deber del consentimiento informado.

Para mantener en todo momento la confidencialidad de la información recogida se ha identificado a cada paciente por un código de numérico asociado a su ficha médica. Una vez recogidos los datos, la relación de dichos códigos con los pacientes ha sido destruida, consiguiendo anonimizar la base de datos. En los resultados del estudio no se han incluido, en ningún caso, datos personales de los pacientes que pudieran permitir su identificación. Así se ha asegurado la confidencialidad de la información clínica obtenida en cumpliendo con la Ley de Protección de datos de Carácter personal 15/1999 y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, tanto en la recogida de datos como en el análisis posterior y posibles publicaciones. Además, la investigación se ha realizado bajo el amparo de la Ley de autonomía del Paciente del 2002 y Ley de investigación Biomédica del 2007.

Este estudio se ha realizado en un contexto académico asistencial y no ha recibido financiación de ninguna entidad.

La autora declara que no existe por su parte ningún conflicto de interés relacionado con el tema de la investigación.

V. RESULTADOS

1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Una vez realizada la recopilación de datos, se obtuvieron para el estudio un total de 607 posibles sujetos. De todos ellos, 105 pacientes cumplían los criterios para ser incluidos en el grupo de los casos y 502 personas cumplían los criterios para ser incluidas en el grupo de los controles. Se escogieron a todos los individuos disponibles para ser casos (105 pacientes) ya que eran los mínimos sujetos necesarios para que los datos del estudio fueran estadísticamente significativos, aplicando el programa de la Calculadora GRAMMO. Respecto a los individuos seleccionados para el grupo control, se desestimaron aquellos que eran menores de 31 años ya que ningún caso tenía menos de esa edad, para que la población de este estudio fuera lo más homogénea posible respecto a la edad de los pacientes seleccionados. Tampoco se tuvieron en cuenta a aquellos controles que desarrollaron una enfermedad COVID-19 (diagnosticada por una prueba PCR) en los 6 meses siguientes a la fecha de finalización de nuestro estudio (14 de mayo de 2020) porque se consideraban muy raras las reinfecciones por las primeras cepas del virus SARS CoV-2 antes de 6 meses del primer contagio. Se asumió que estos sujetos no habían tenido realmente COVID-19 durante el periodo del estudio.

De entre los sujetos que sí cumplían todos los criterios de inclusión para el grupo control se escogieron aleatoria y anónimamente 210 individuos mediante un programa informático específico. Los casos y los controles se agruparon por sexo 1:2.

En el grupo de los casos había 44 mujeres y 61 varones. En el grupo control había 88 mujeres y 122 varones (figura 14).

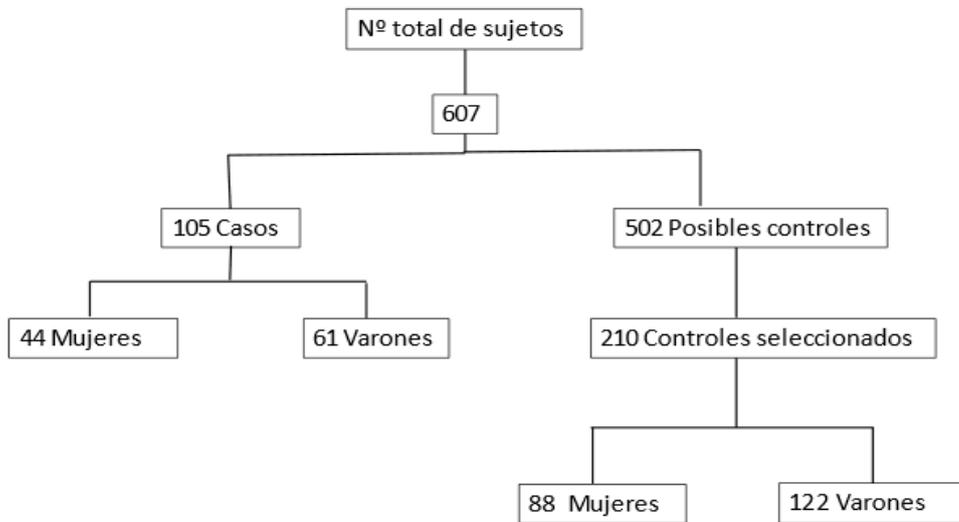


Figura 14: Relación de sujetos reclutados para el estudio

1.1 DESCRIPCIÓN DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA POR EDAD Y SEXO

En el presente estudio se han analizado un total de 315 sujetos, repartidos entre 105 casos (el 33,3%) (pacientes diagnosticados de COVID19, con complicaciones graves) y 210 controles (el 66,7%) (pacientes diagnosticados de COVID19, sin complicaciones graves) (tabla 2).

Casos/Control	Freq.	Percent	Cum.
Caso	105	33.33	33.33
Control	210	66.67	100.00
Total	315	100.00	

Tabla 2: Descripción de la distribución de casos y controles en la muestra

Respecto a la edad, la media de la muestra está en 56,3 años, desviación estándar (SD) de 12,7. Cabe destacar la heterogeneidad de la edad con un mínimo de 31,5 años y un máximo de 93,5 años. Además, existe una asimetría positiva de 0,6 (tabla 3).

variable	mean	p50	p25	p75	max	min	sd	skewness
EDAD	56.30952	55.5	45.5	63.5	93.5	31.5	12.70119	.6006956

Tabla 3: Descripción de la edad la muestra

En el siguiente gráfico de caja (figura 15) se observa que hay una cierta desviación de la mediana hacia edades más mayores, con el sujeto que tiene 93,5 años como un valor alejado. Esto corrobora la asimetría de 0,6 reflejada en la tabla anterior.

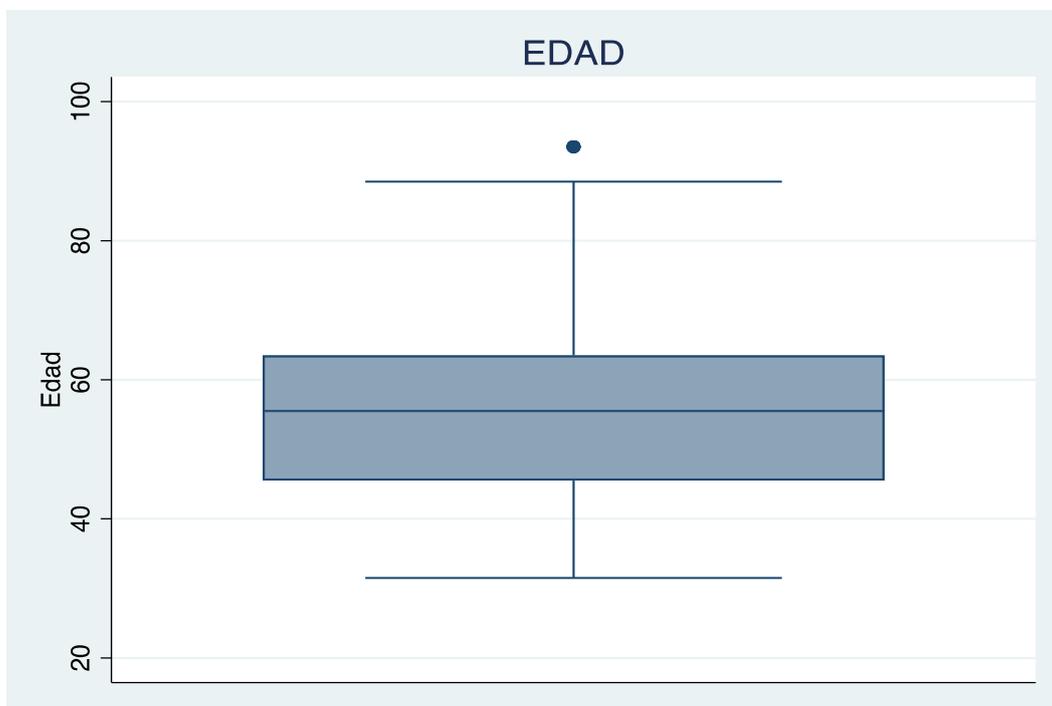


Figura 15: Diagrama de caja de la edad de la muestra

Si se diferencia por casos y controles, los casos son más mayores en edad, tanto en la media como en la mediana, respecto de los controles. También, se puede apreciar como los controles presentan una asimetría positiva mayor que los casos (tabla 4).

CASOS	mean	p50	p25	p75	max	min	sd	skewness
Caso	63.5381	62.5	56.5	70.5	93.5	31.5	12.98366	.0890892
Control	52.69524	51.5	43.5	60.5	93.5	35.5	10.91353	.8325909
Total	56.30952	55.5	45.5	63.5	93.5	31.5	12.70119	.6006956

Tabla 4: Descripción de la edad de casos y controles

En los gráficos de caja siguientes, se puede comprobar la asimetría positiva de los controles respecto a la edad. Además, tienen un mayor número de sujetos con valores alejados (figura 16).

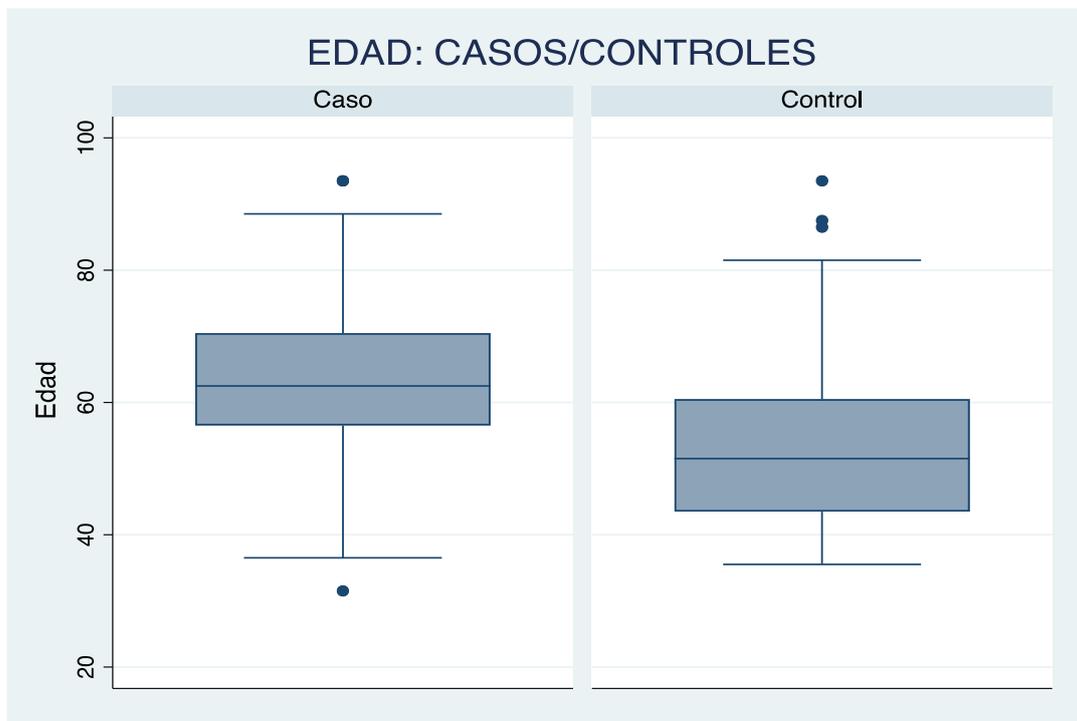


Figura 16: Diagrama de caja de la edad de casos y controles

Si se diferencia la edad entre sujetos menores de 60 años y con 60 o más años, se aprecia que el 38,7% del total de los sujetos tenían 60 o más años. Dentro de cada grupo, cabe señalar que el porcentaje de sujetos mayores o igual a 60 años en los casos es más del doble que en los controles, siendo 63,8% y 26,2%, respectivamente (tablas 5 y 6).

Edad mayor de 60 años	Freq.	Percent	Cum.
< 60 años	193	61.27	61.27
>=60 años	122	38.73	100.00
Total	315	100.00	

Tabla 5: Descripción de la edad categorizada, en ser o no mayor de 60 años, en la muestra

-> CASOS = Caso

Edad mayor de 60 años	Freq.	Percent	Cum.
< 60 años	38	36.19	36.19
>=60 años	67	63.81	100.00
Total	105	100.00	

-> CASOS = Control

Edad mayor de 60 años	Freq.	Percent	Cum.
< 60 años	155	73.81	73.81
>=60 años	55	26.19	100.00
Total	210	100.00	

Tabla 6: Descripción de la edad categorizada en ser o no mayor de 60 años, en casos y controles

En cuanto a la distribución por sexo de la población de este estudio, el 41,9% de los sujetos fueron mujeres y el 58,1% varones (tabla 7).

Sexo	Freq.	Percent	Cum.
Mujer	132	41.90	41.90
Varón	183	58.10	100.00
Total	315	100.00	

Tabla 7: Descripción de la distribución por sexo en la muestra

Si se diferencia entre casos y controles, los porcentajes no cambian debido al emparejamiento por sexo entre ambos grupos (1:2) (tabla 8).

-> CASOS = Caso

Sexo	Freq.	Percent	Cum.
Mujer	44	41.90	41.90
Varón	61	58.10	100.00
Total	105	100.00	

-> CASOS = Control

Sexo	Freq.	Percent	Cum.
Mujer	88	41.90	41.90
Varón	122	58.10	100.00
Total	210	100.00	

Tabla 8: Descripción de la distribución por sexo en casos y controles

1.2 DESCRIPCIÓN DE PATOLOGÍAS CRÓNICAS

Respecto a **la diabetes**, se aprecia la distribución global y diferenciada por casos y controles en las siguientes tablas 9 y 10, y en la figura 17. En total, el 13,3% de los sujetos tenían diabetes. En la diferenciación por grupos, el 22,9% de los casos tenía diabetes frente al 8,6% de los controles.

Diabetes	Freq.	Percent	Cum.
No	273	86.67	86.67
Si	42	13.33	100.00
Total	315	100.00	

Tabla 9: Descripción de la distribución de diabetes en la muestra

-> CASOS = Caso

Diabetes	Freq.	Percent	Cum.
No	81	77.14	77.14
Si	24	22.86	100.00
Total	105	100.00	

-> CASOS = Control

Diabetes	Freq.	Percent	Cum.
No	192	91.43	91.43
Si	18	8.57	100.00
Total	210	100.00	

Tabla 10: Descripción de la distribución de diabetes en casos y controles

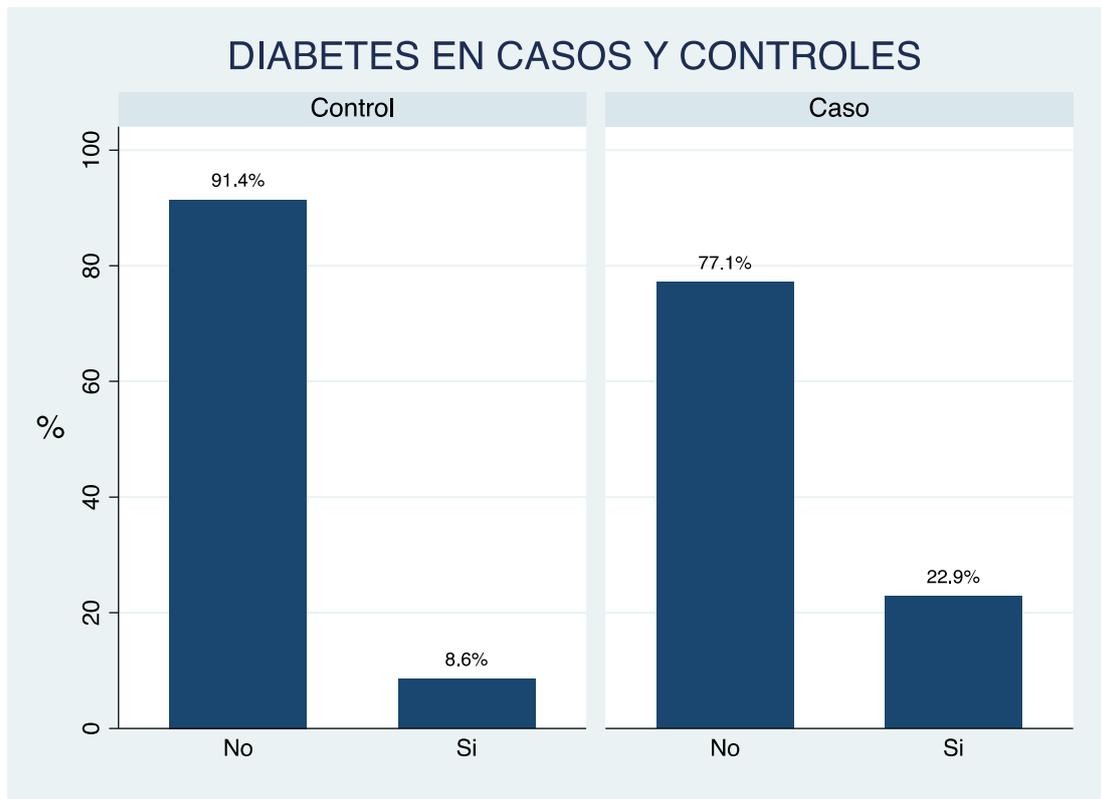


Figura 17: Gráfico de barras de la distribución de la diabetes en casos y controles

Respecto a la frecuencia de **la enfermedad pulmonar obstructiva crónica**, los porcentajes de distribución en la población del estudio son los mismos tanto de forma global como por casos y controles, teniendo EPOC sólo el 1,9% de los sujetos del estudio en ambos grupos (tabla 11). En la tabla 12 y la figura 18 puede verse la distribución de la EPOC entre los casos y los controles.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Freq.	Percent	Cum.
No	309	98.10	98.10
Si	6	1.90	100.00
Total	315	100.00	

Tabla 11: Descripción de la distribución del EPOC en la muestra

-> CASOS = Control

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Freq.	Percent	Cum.
No	206	98.10	98.10
Si	4	1.90	100.00
Total	210	100.00	

-> CASOS = Caso

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Freq.	Percent	Cum.
No	103	98.10	98.10
Si	2	1.90	100.00
Total	105	100.00	

Tabla 12: Descripción de la distribución de la EPOC en casos y controles

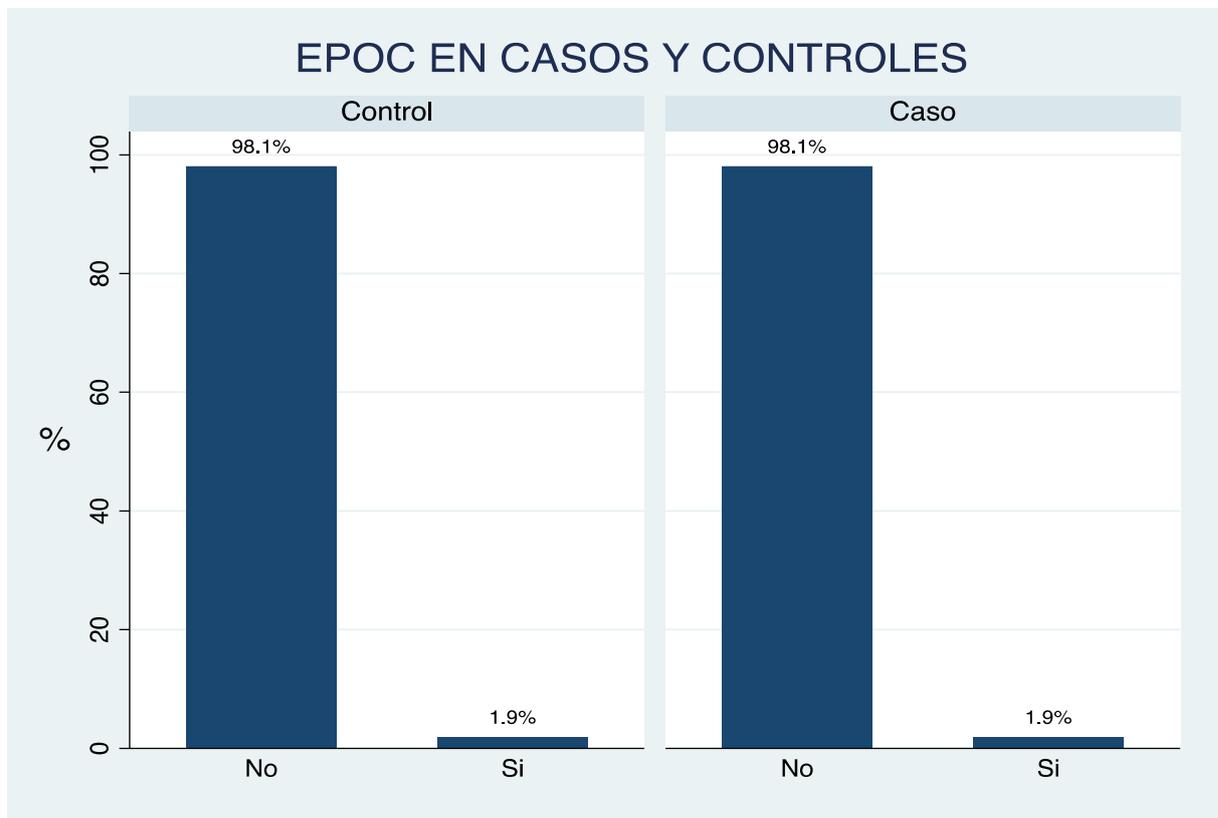


Figura 18: Gráfico de barras de la distribución del EPOC en casos y controles

Al observar los datos sobre **el asma**, el reparto de la patología fue diferente entre los grupos que considerando el total de la población del estudio. Los casos padecían menos asma que los controles, un 2,9% y 8,6%, respectivamente (tablas 13 y 14, y figura 19).

Asma	Freq.	Percent	Cum.
No	294	93.33	93.33
Si	21	6.67	100.00
Total	315	100.00	

Tabla 13: Descripción de la distribución del asma en la muestra

-> CASOS = Caso

Asma	Freq.	Percent	Cum.
No	102	97.14	97.14
Si	3	2.86	100.00
Total	105	100.00	

-> CASOS = Control

Asma	Freq.	Percent	Cum.
No	192	91.43	91.43
Si	18	8.57	100.00
Total	210	100.00	

Tabla 14: Descripción de la distribución del asma en casos y controles

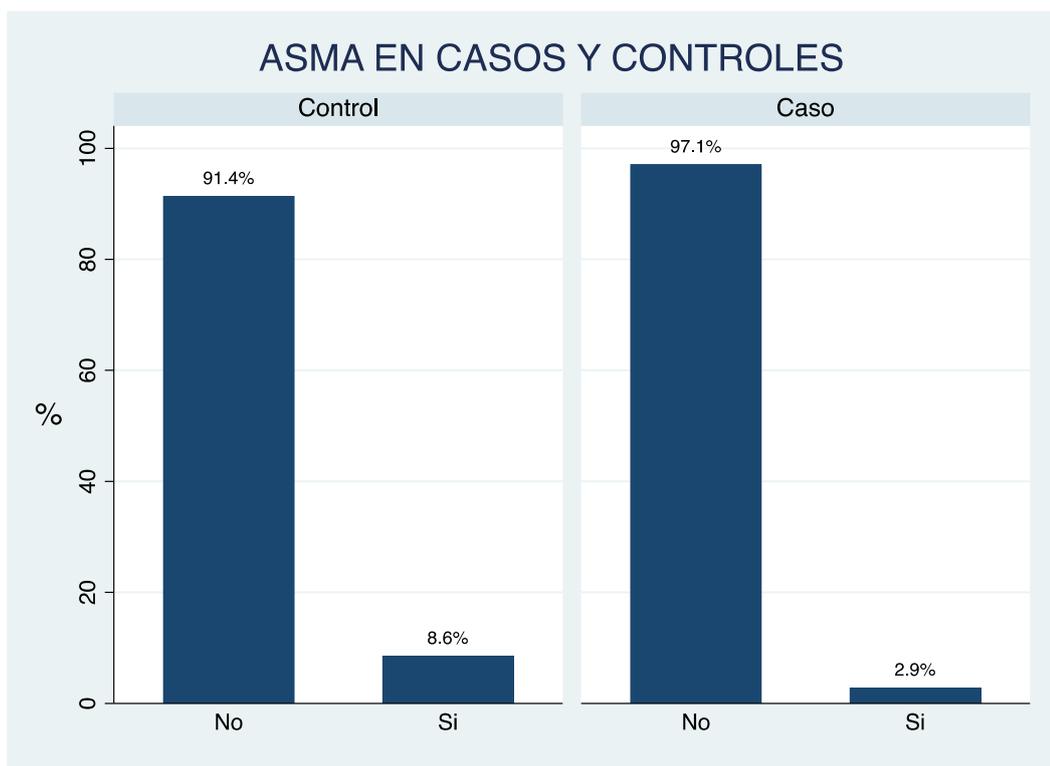


Figura 19: Gráfico de barras de la distribución del asma en casos y controles

De los sujetos de la muestra, el 32,4% presentaban **hipertensión arterial** (tabla 15). Si observamos la distribución por los dos grupos casos y controles, hay una diferenciación entre la frecuencia de unos individuos respecto a otros, siendo el porcentaje de hipertensos en los casos del 46,7% y en los controles del 25,2% (tabla 16 y figura 20).

Hipertensión arterial	Freq.	Percent	Cum.
No	213	67.62	67.62
Si	102	32.38	100.00
Total	315	100.00	

Tabla 15: Descripción de la distribución de la hipertensión arterial en la muestra

-> CASOS = Caso

Hipertensi ón arterial	Freq.	Percent	Cum.
No	56	53.33	53.33
Si	49	46.67	100.00
Total	105	100.00	

-> CASOS = Control

Hipertensi ón arterial	Freq.	Percent	Cum.
No	157	74.76	74.76
Si	53	25.24	100.00
Total	210	100.00	

Tabla 16: Descripción de la distribución de la hipertensión arterial en casos y controles

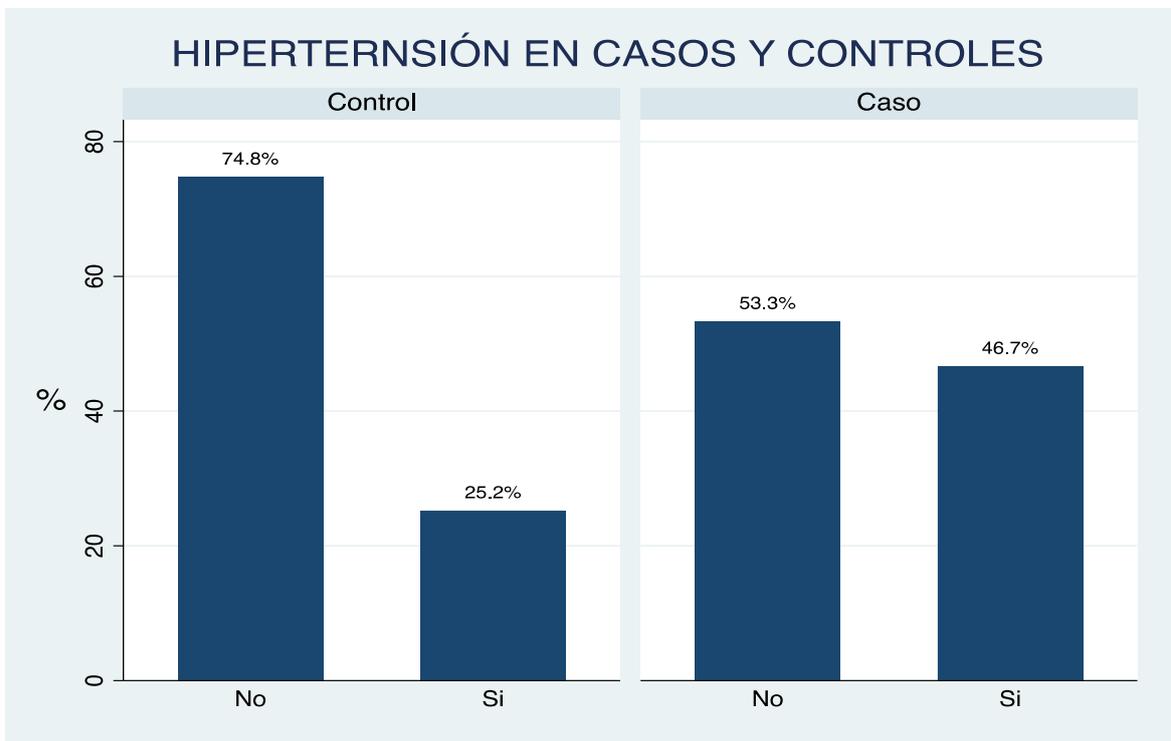


Figura 20: Gráfico de barras de la distribución de la hipertensión arterial en casos y controles

Si se analizan los datos obtenidos respecto a **la fibrilación auricular**, los casos tuvieron más complicaciones graves por COVID-19 (el 4,8%) que los controles (el 0,5%) (tablas 17 y 18, y figura 21).

Fibrilación auricular	Freq.	Percent	Cum.
No	309	98.10	98.10
Si	6	1.90	100.00
Total	315	100.00	

Tabla 17: Descripción de la distribución de la fibrilación auricular en la muestra

-> CASOS = Caso

Fibrilación auricular	Freq.	Percent	Cum.
No	100	95.24	95.24
Si	5	4.76	100.00
Total	105	100.00	

-> CASOS = Control

Fibrilación auricular	Freq.	Percent	Cum.
No	209	99.52	99.52
Si	1	0.48	100.00
Total	210	100.00	

Tabla 18: Descripción de la distribución de la fibrilación auricular en casos y controles

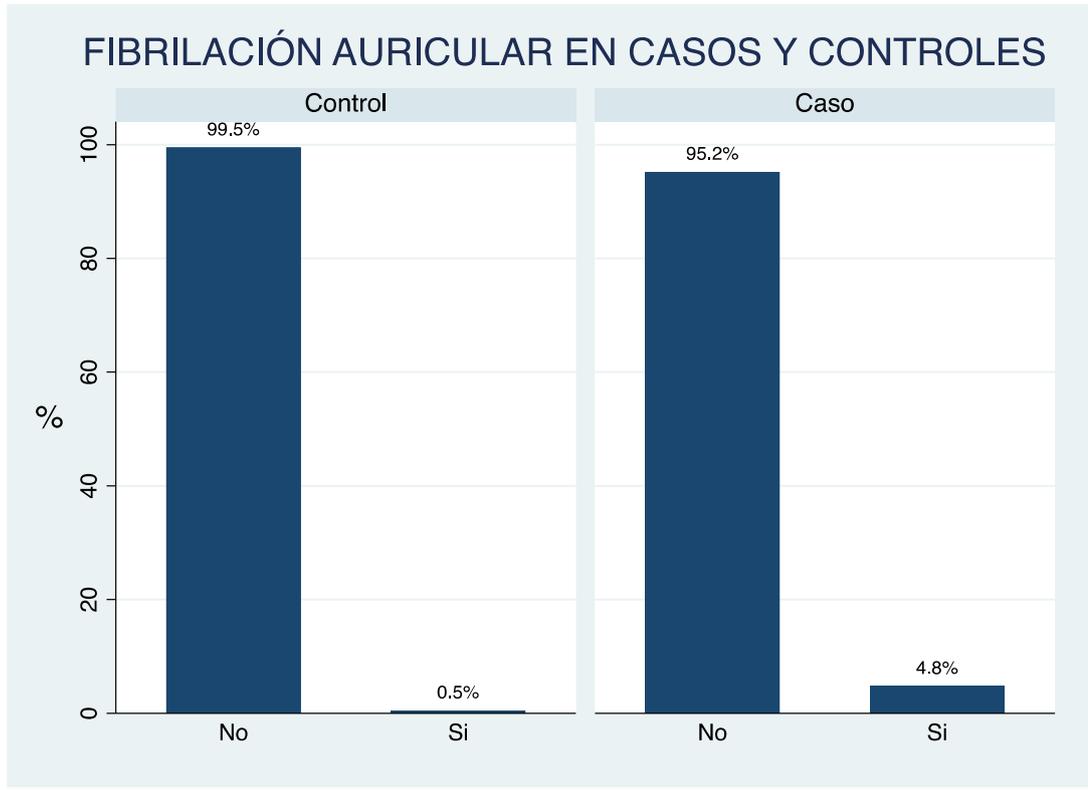


Figura 21: Gráfico de barras de la fibrilación auricular en casos y controles

Por otro lado, sólo el 4,8% de los casos y el 2,9% de los controles tenían **antecedentes de cardiopatía isquémica** o infarto agudo de miocardio (tablas 19 y 20, y figura 22).

Infarto agudo de miocardio	Freq.	Percent	Cum.
No	304	96.51	96.51
Si	11	3.49	100.00
Total	315	100.00	

Tabla 19: Descripción de la distribución de los infartos agudos de miocardio en la muestra

-> CASOS = Caso

Infarto agudo de miocardio	Freq.	Percent	Cum.
No	100	95.24	95.24
Si	5	4.76	100.00
Total	105	100.00	

-> CASOS = Control

Infarto agudo de miocardio	Freq.	Percent	Cum.
No	204	97.14	97.14
Si	6	2.86	100.00
Total	210	100.00	

Tabla 20: Descripción de la distribución de los infartos agudos de miocardio en casos y controles

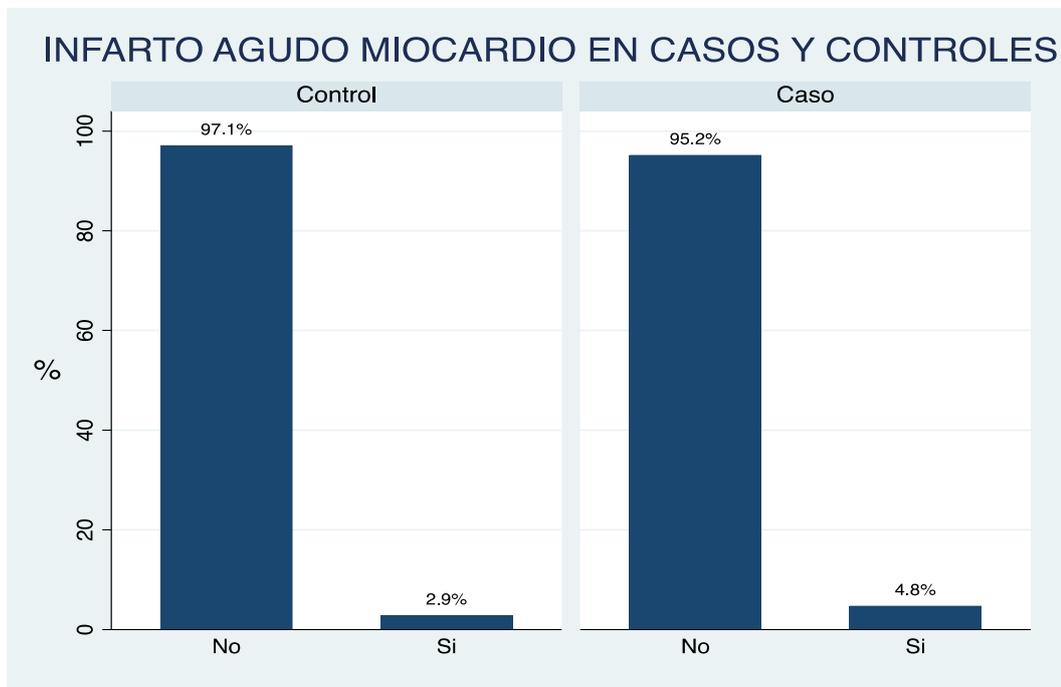


Figura 22: Gráfico de barras de los infartos agudos de miocardio casos y controles

En la población del estudio menos del 1% de los sujetos prestaban **insuficiencia cardíaca crónica**, tal como puede observarse en la tabla 21. Si analizamos los datos de cada grupo, el 1,9% de los casos tenía insuficiencia cardíaca y sólo el 0,48% de los controles (tabla 22 y figura 23).

Insuficiencia cardíaca crónica	Freq.	Percent	Cum.
No	312	99.05	99.05
Si	3	0.95	100.00
Total	315	100.00	

Tabla 21: Descripción de la distribución de la insuficiencia cardíaca crónica en la muestra

-> CASOS = Caso

Insuficiencia cardíaca crónica	Freq.	Percent	Cum.
No	103	98.10	98.10
Si	2	1.90	100.00
Total	105	100.00	

-> CASOS = Control

Insuficiencia cardíaca crónica	Freq.	Percent	Cum.
No	209	99.52	99.52
Si	1	0.48	100.00
Total	210	100.00	

Tabla 22: Descripción de la distribución de la insuficiencia cardíaca crónica en casos y controles

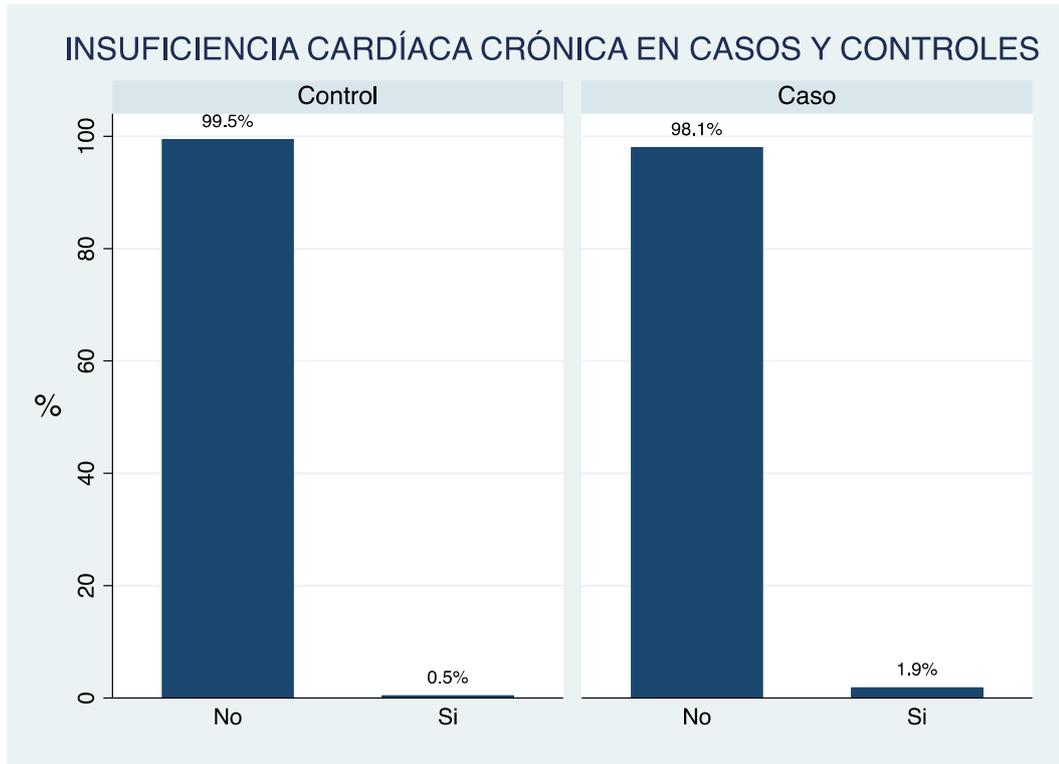


Figura 23: Gráfico de barras de la insuficiencia cardíaca casos y controles

Respecto a la **insuficiencia renal crónica**, la frecuencia global de esta patología fue del 1,27%. Si analizamos cada grupo por separado, la frecuencia de IRC en los casos fue inferior al 3%, y en los controles fue menos del 0,5% (tablas 23 y 24, y figura 24).

Insuficiencia renal crónica	Freq.	Percent	Cum.
No	311	98.73	98.73
Si	4	1.27	100.00
Total	315	100.00	

Tabla 23: Descripción de la distribución de la insuficiencia renal crónica en la muestra

-> CASOS = Caso

Insuficiencia renal crónica	Freq.	Percent	Cum.
No	102	97.14	97.14
Si	3	2.86	100.00
Total	105	100.00	

-> CASOS = Control

Insuficiencia renal crónica	Freq.	Percent	Cum.
No	209	99.52	99.52
Si	1	0.48	100.00
Total	210	100.00	

Tabla 24: Descripción de la distribución de la insuficiencia renal crónica en casos y controles

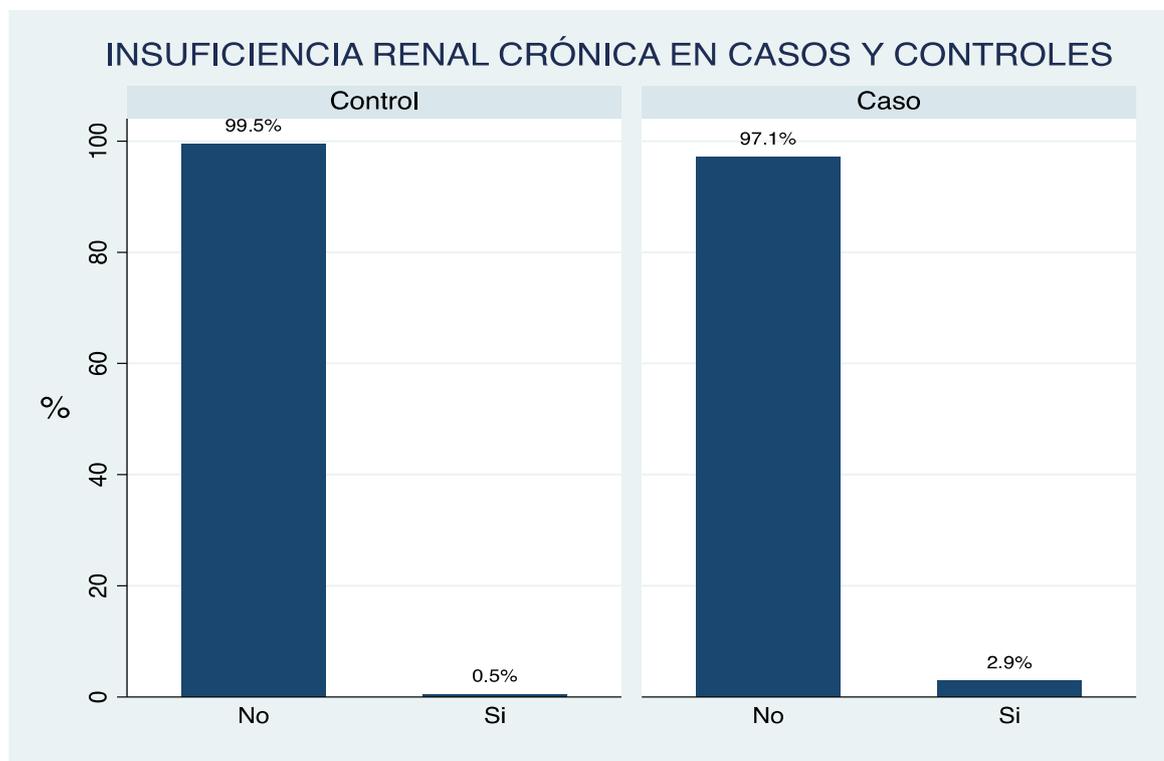


Figura 24: Gráfico de barras de la distribución de la insuficiencia renal crónica en casos y controles

Sólo cinco de los sujetos del estudio habían tenido **un cáncer activo en los últimos 5 años**, cuatro pacientes en el grupo de los casos y un paciente del grupo de los controles. Las frecuencias y la distribución de esta patología se muestran en las siguientes tablas 25 y 26 y en la figura 25.

Cáncer activo último 5 años	Freq.	Percent	Cum.
No	310	98.41	98.41
Si	5	1.59	100.00
Total	315	100.00	

Tabla 25: Descripción de la distribución de los cánceres que han estado activos en los últimos cinco años en la muestra

-> CASOS = Caso

Cáncer activo último 5 años	Freq.	Percent	Cum.
No	101	96.19	96.19
Si	4	3.81	100.00
Total	105	100.00	

-> CASOS = Control

Cáncer activo último 5 años	Freq.	Percent	Cum.
No	209	99.52	99.52
Si	1	0.48	100.00
Total	210	100.00	

Tabla 26: Descripción de la distribución de los cánceres que han estado activos en los últimos cinco años en casos y controles

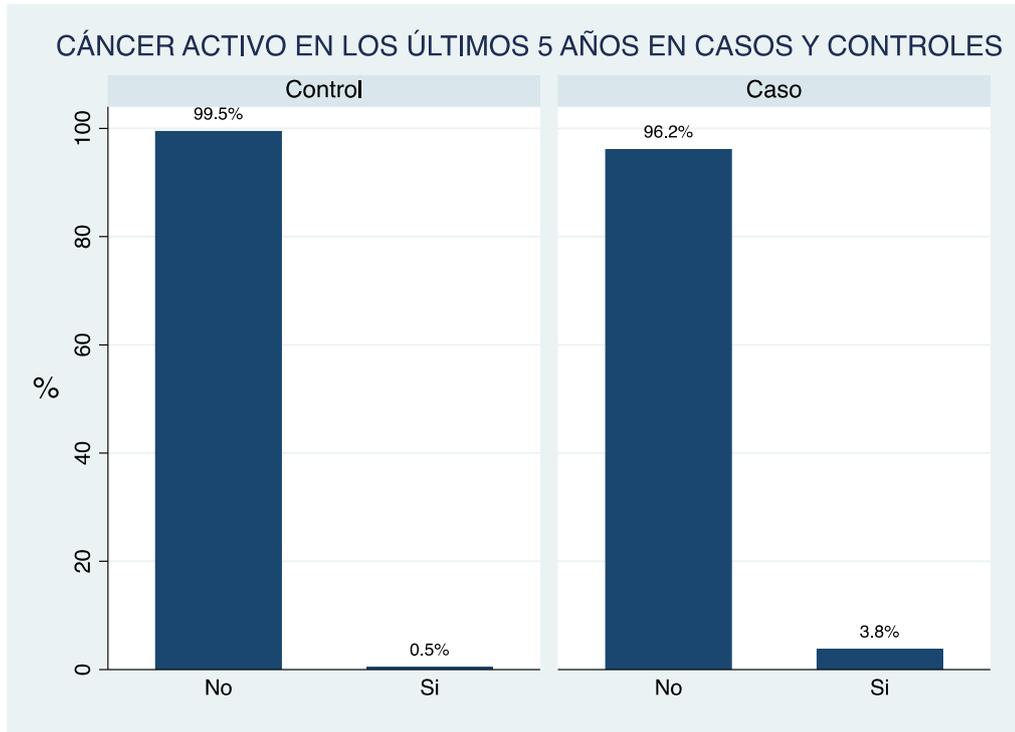


Figura 25: Gráfico de barras de los cánceres que han estado activos en los últimos cinco años casos y controles

En la población del estudio, el 5,4% del total de los sujetos presentaba **algún tipo de inmunodepresión** (VIH, inmunodeficiencias congénitas, tratamientos inmunosupresores, pacientes trasplantados). En lo que respecta a la distribución por casos y controles, un 6,7% de los casos tenía inmunodeficiencia frente a un 4,8% de los controles (tablas 27 y 28, y figura 26).

Inmuno depresión	Freq.	Percent	Cum.
No	298	94.60	94.60
Si	17	5.40	100.00
Total	315	100.00	

Tabla 27: Descripción de la distribución de la inmunodepresión en la muestra

-> CASOS = Caso

Inmuno depresión	Freq.	Percent	Cum.
No	98	93.33	93.33
Si	7	6.67	100.00
Total	105	100.00	

-> CASOS = Control

Inmuno depresión	Freq.	Percent	Cum.
No	200	95.24	95.24
Si	10	4.76	100.00
Total	210	100.00	

Tabla 28: Descripción de la distribución de la inmunodepresión en casos y controles

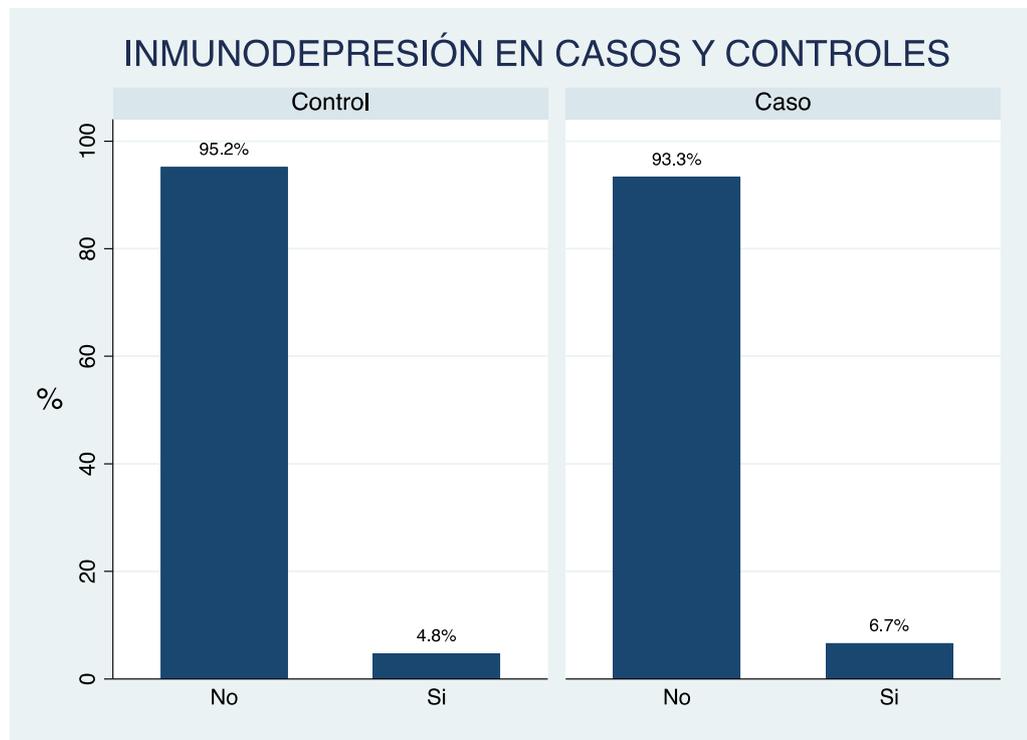


Figura 26: Gráfico de barras de la distribución de la inmunodepresión en casos y controles

1.3 DESCRIPCIÓN DE INGRESOS HOSPITALARIOS Y DE COMPLICACIONES GRAVES DE LOS CASOS

En este apartado, se describen los datos de frecuencia de los ingresos hospitalarios y las complicaciones graves por COVID-19 que presentaron los casos, ya que los controles por definición no sufrieron ningún evento grave.

Todos los casos (100%) estuvieron **ingresados más de 24 horas** en el hospital (tabla 29). Si consideramos a todos los sujetos de la población adscrita al CS El Soto con infección o sospecha de infección por SARS CoV-2 durante el periodo del estudio (607 pacientes), el 17,29% precisó un ingreso hospitalario.

Ingreso hospitalario >24 horas	Freq.	Percent	Cum.
Si	105	100.00	100.00
Total	105	100.00	

Tabla 29: Descripción de la frecuencia de ingresos hospitalarios de más de 24 horas en los casos

Además, de todos los pacientes ingresados el 58,1% fueron varones y el 41,9% mujeres como puede apreciarse en las siguientes tablas y en la figura donde se representa la distribución por sexos (tabla 30 y figura 27).

Ingreso hospitalario >24 horas	Sexo		Total
	Mujer	Varón	
Si	44	61	105
	41.90	58.10	100.00
Total	44	61	105
	41.90	58.10	100.00

Tabla 30: Descripción de la frecuencia de ingresos hospitalarios de más de 24 horas en los casos distribuido por sexo

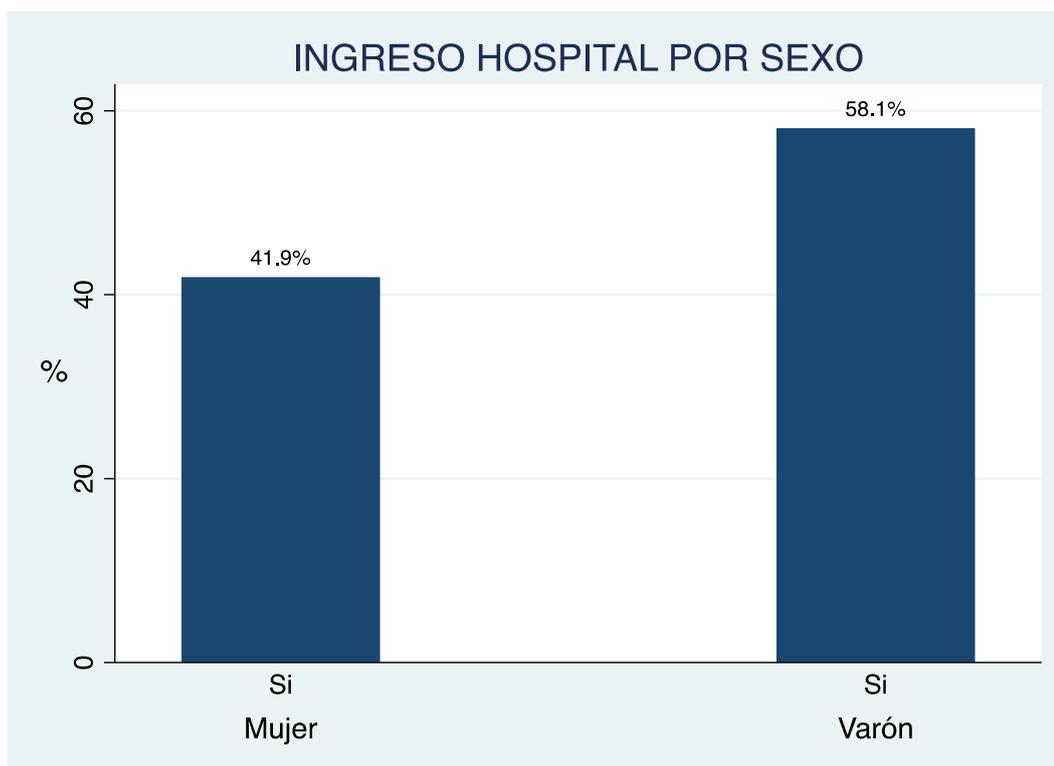


Figura 27: Diagrama de barras de la frecuencia de ingresos hospitalarios de más de 24 horas en los casos distribuida por sexo

Sin embargo, sólo el 8,6% de los casos requirieron **ingreso en la UCI**, como se aprecia en la tabla 31 (el 1,48% del total de la población con Infección o Sospecha de Infección por SARS CoV-2 adscrita al CS El Soto durante el periodo del estudio).

Ingreso en UCI	Freq.	Percent	Cum.
No	96	91.43	91.43
Si	9	8.57	100.00
Total	105	100.00	

Tabla 31: Descripción de la frecuencia de ingresos en UCI en los casos

Entre los nueve sujetos que requirieron un ingreso en la UCI había 7 varones y 2 mujeres (tabla 32 y figura 28).

Ingreso en UCI	Sexo		Total
	Mujer	Varón	
No	42 40.00	54 51.43	96 91.43
Si	2 1.90	7 6.67	9 8.57
Total	44 41.90	61 58.10	105 100.00

Tabla 32: Descripción de la frecuencia de ingresos en UCI en los casos por sexo

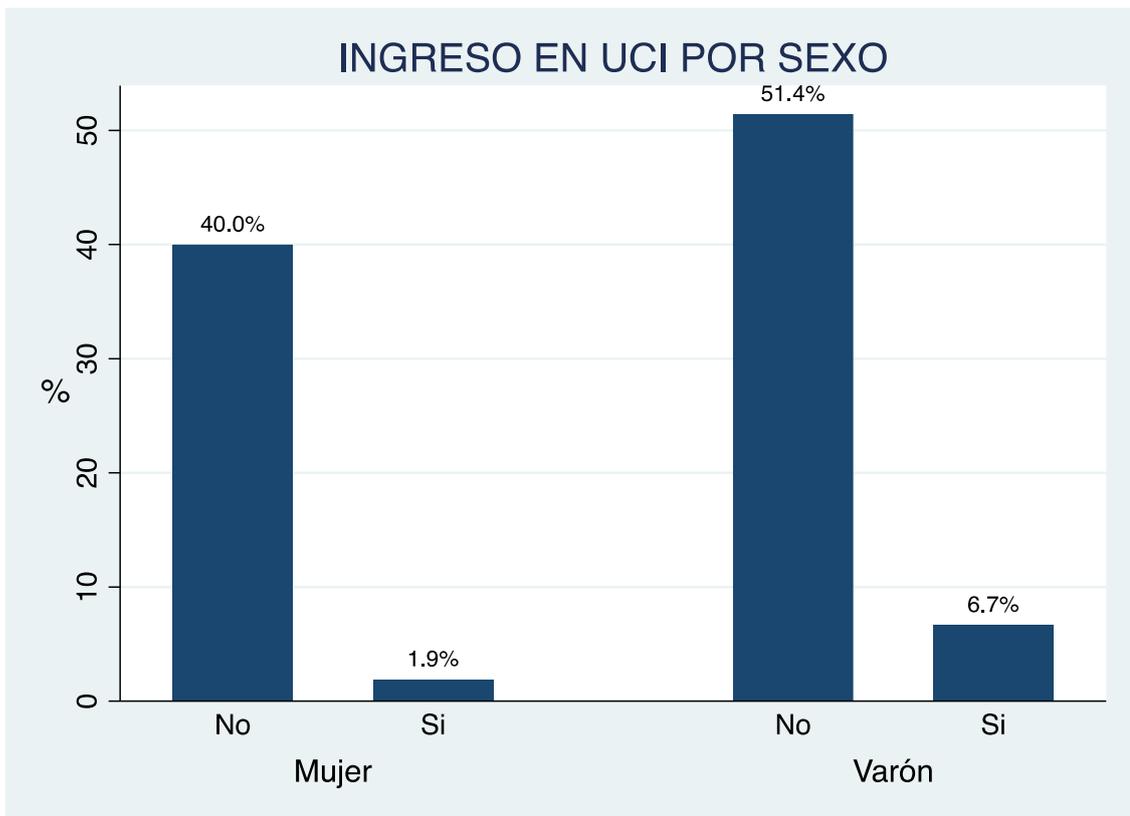


Figura 28: Diagrama de barras de la frecuencia de ingresos en UCI en los casos distribuida por sexo

Todos los sujetos ingresados en el hospital tuvieron algún tipo de **complicación grave derivada de la COVID-19**, como neumonía, tromboembolismo pulmonar, coagulación intravascular diseminada, shock séptico o muerte (tabla 33).

Complicaciones graves por COVID19	Freq.	Percent	Cum.
Si	105	100.00	100.00
Total	105	100.00	

Tabla 33: Descripción de la frecuencia de presentación de complicaciones graves en los casos

En la tabla 34 y en la figura 29, se aprecia que más 58.1% de los casos que tuvieron complicaciones graves fueron varones.

Complicaciones graves por COVID19	Sexo		Total
	Mujer	Varón	
Si	44	61	105
	41.90	58.10	100.00
Total	44	61	105
	41.90	58.10	100.00

Tabla 34: Descripción de la frecuencia de presentación de complicaciones graves en los casos distribuida por sexo

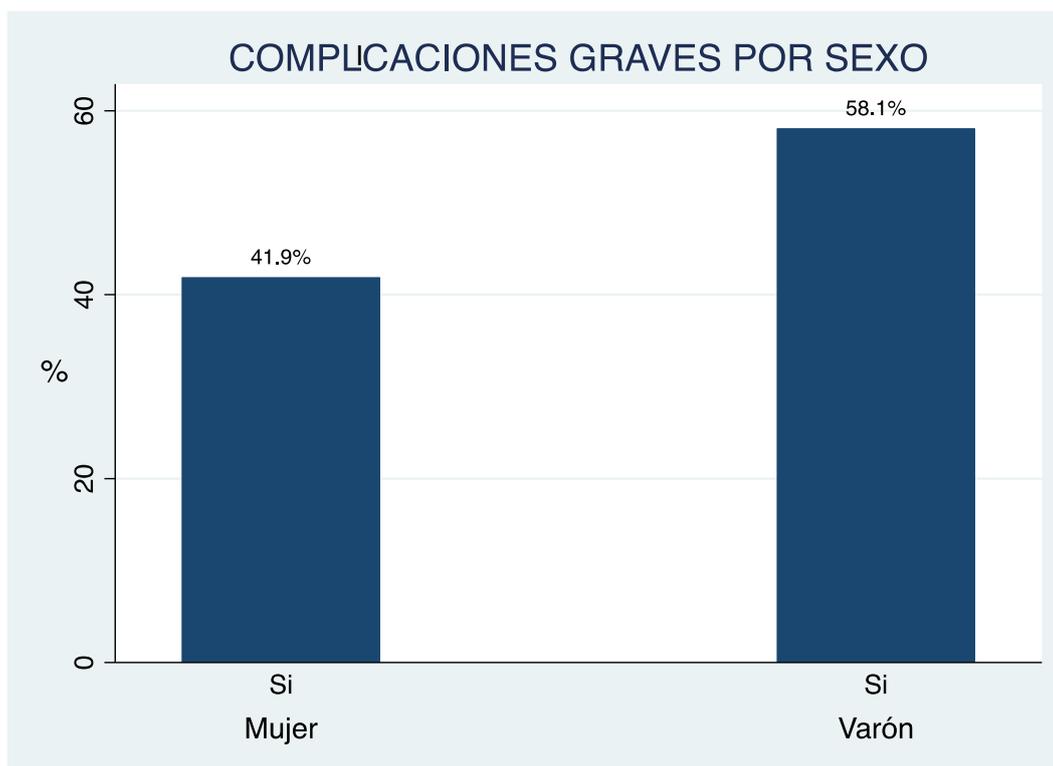


Figura 29: Diagrama de barras de la frecuencia de presentación de complicaciones graves en los casos distribuida por sexo

Respecto a **la neumonía** como complicación de la COVID-19, hay que señalar que solo uno de los casos no tuvo un proceso neumónico y que ese paciente era un varón (tabla 35).

Radiodiagnóstico de neumonía	Freq.	Percent	Cum.
No	1	0.95	0.95
Si	104	99.05	100.00
Total	105	100.00	

Tabla 35: Descripción de la frecuencia de presentación de neumonía en los casos

Al observar la frecuencia de presentación de neumonía por sexo, los varones son los que tuvieron más esa complicación, en un 57,1% de los sujetos, frente al 41,9% de las mujeres, aunque eso también implica que todas las mujeres de la muestra tuvieron neumonía (tabla 36 y figura 30).

Radiodiagnóstico de neumonía	Sexo		Total
	Mujer	Varón	
No	0 0.00	1 0.95	1 0.95
Si	44 41.90	60 57.14	104 99.05
Total	44 41.90	61 58.10	105 100.00

Tabla 36: Descripción de la frecuencia de presentación de neumonía en los casos distribuida por sexo

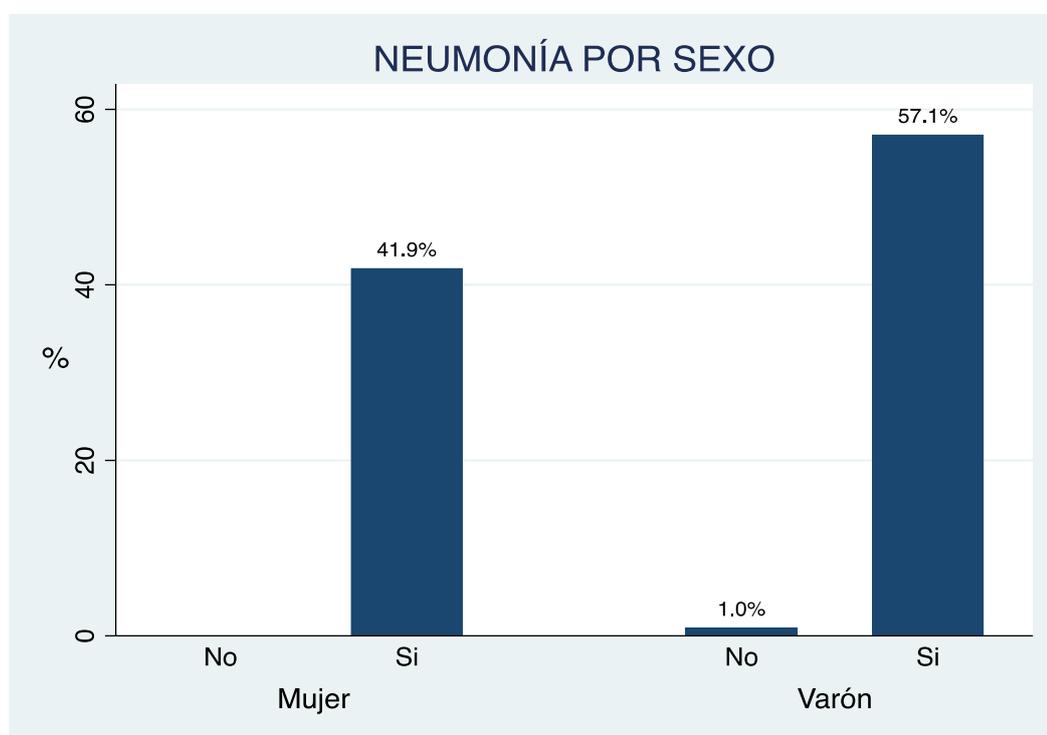


Figura 30: Diagrama de barras de la frecuencia de presentación de neumonía en los casos distribuida por sexo

Si consideramos la frecuencia de aparición del **tromboembolismo pulmonar**, se puede observar, en la siguiente tabla, que el 5,7% de los casos presentaron esta complicación grave.

Tromboembolismo pulmonar	Freq.	Percent	Cum.
No	99	94.29	94.29
Si	6	5.71	100.00
Total	105	100.00	

Tabla 37: Descripción de la frecuencia de presentación de tromboembolismo pulmonar en los casos

Así mismo, el porcentaje de aparición de este evento adverso distribuido por sexo es el mismo para hombres y mujeres, un 2,9% (tabla 38 y figura 31).

Tromboembolismo pulmonar	Sexo		Total
	Mujer	Varón	
No	41 39.05	58 55.24	99 94.29
Si	3 2.86	3 2.86	6 5.71
Total	44 41.90	61 58.10	105 100.00

Tabla 38: Descripción de la frecuencia de presentación de tromboembolismo pulmonar en los casos distribuida por sexo

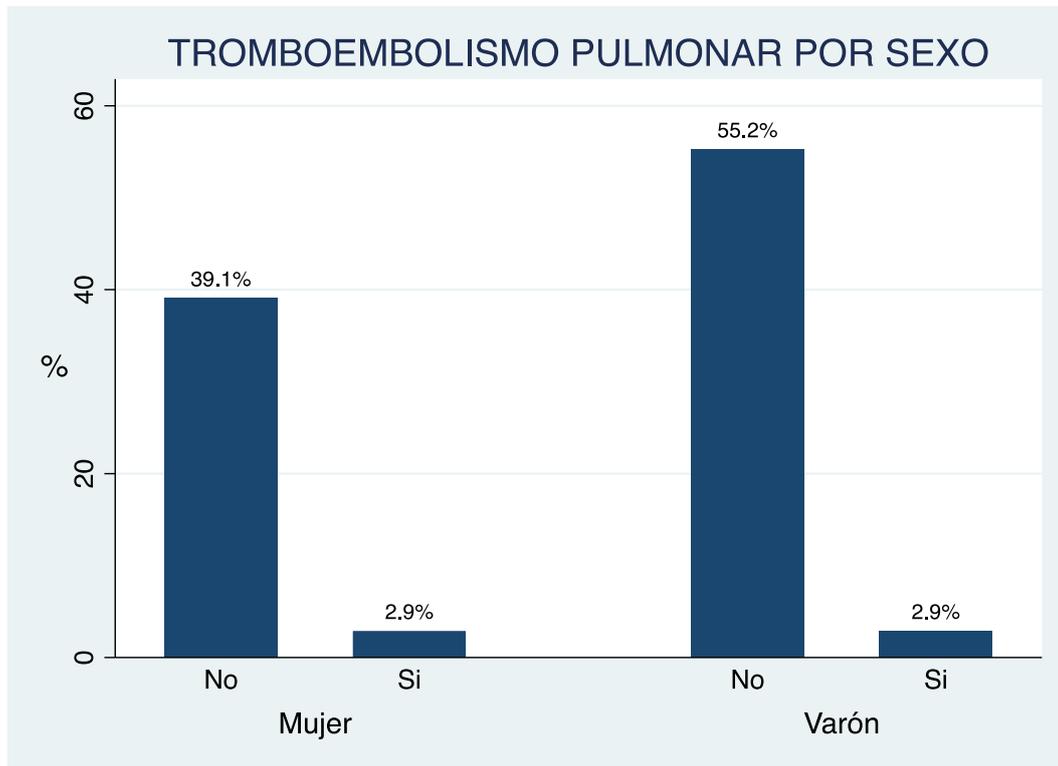


Figura 31: Diagrama de barras de la frecuencia de presentación de tromboembolismo pulmonar en los casos distribuida por sexo

En cuanto a haber padecido **una coagulación intravascular diseminada**, solo uno de los casos tuvo esta complicación y fue un varón (tablas 39 y 40, y figura 32).

Coagulación intravascular diseminada	Freq.	Percent	Cum.
No	104	99.05	99.05
Si	1	0.95	100.00
Total	105	100.00	

Tabla 39: Descripción de la frecuencia de presentación de coagulación intravascular diseminada en los casos

Coagulación intravascular diseminada	Sexo		Total
	Mujer	Varón	
No	44 41.90	60 57.14	104 99.05
Si	0 0.00	1 0.95	1 0.95
Total	44 41.90	61 58.10	105 100.00

Tabla 40: Descripción de la frecuencia de presentación de coagulación intravascular diseminada en los casos distribuida por sexo

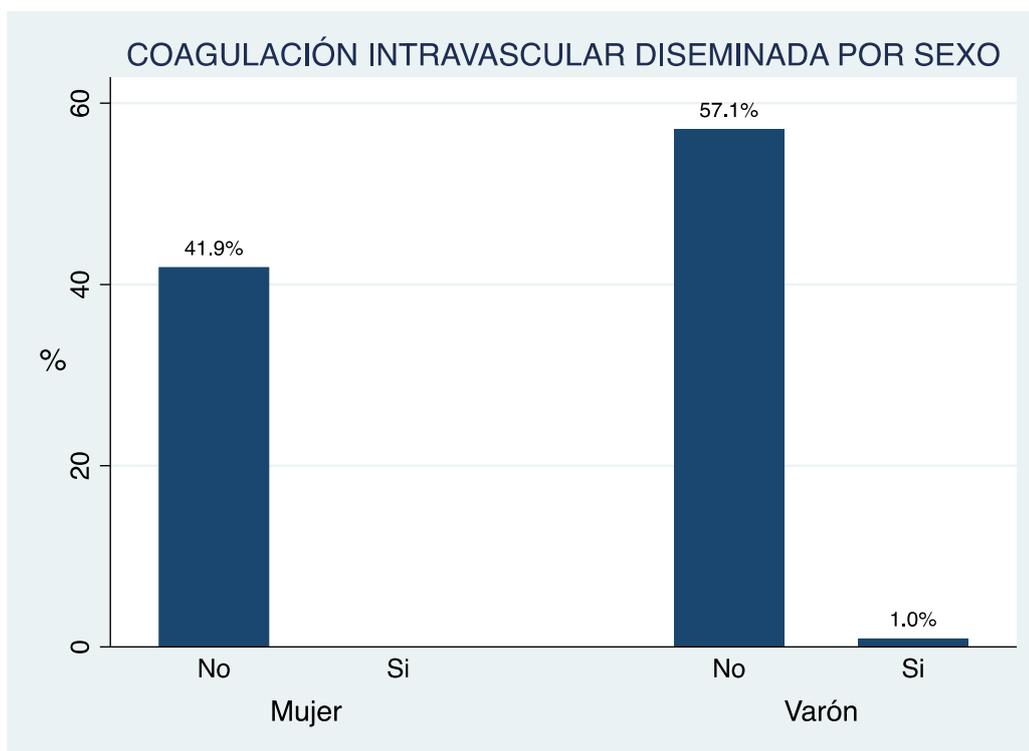


Figura 32: Diagrama de barras de la frecuencia de presentación de coagulación intravascular diseminada en los casos, por sexo

Por otro lado, hay que destacar que ningún sujeto de la muestra tuvo **un shock séptico** como complicación de la COVID-19 (tabla 41).

Shock séptico	Freq.	Percent	Cum.
No	105	100.00	100.00
Total	105	100.00	

Tabla 41: Descripción de la frecuencia de presentación de shock séptico en los casos

En la tabla 42 y la figura 33, se pueden ver la distribución por sexo de esta complicación, que coincide con la que se podía apreciar en la descripción por sexo de los casos (tabla 7), ya que ninguno de los sujetos tuvo esa complicación.

Shock séptico	Sexo		Total
	Mujer	Varón	
No	44	61	105
	41.90	58.10	100.00
Total	44	61	105
	41.90	58.10	100.00

Tabla 42: Descripción de la frecuencia de presentación de shock séptico en los casos

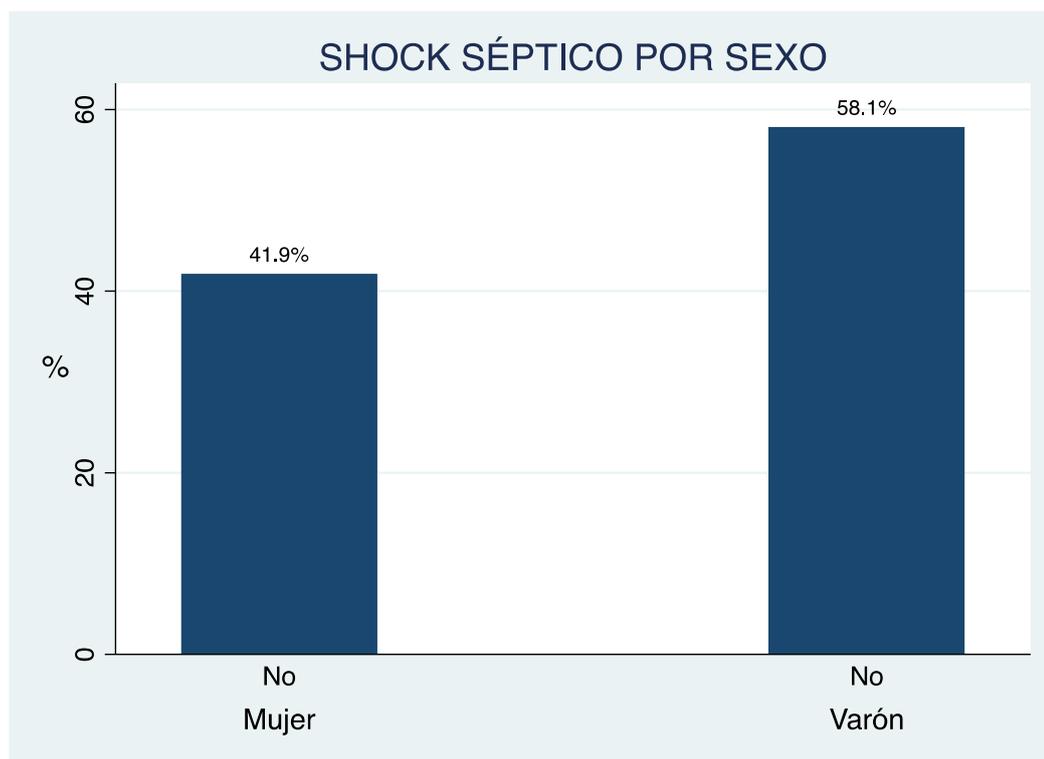


Figura 33: Diagrama de barras de la frecuencia de presentación de shock séptico en los casos

Para finalizar la parte descriptiva del análisis estadístico de este estudio, puede observarse, en la siguiente tabla, que menos del 10% de los casos **fallecieron** por esta enfermedad. Si consideramos a toda la población de adscrita al CS El Soto con infección o sospecha de infección por SARS CoV-2 durante el periodo del estudio (607 sujetos), sólo fallecieron el 1,64% de los enfermos con COVID-19.

Muerte	Freq.	Percent	Cum.
No	95	90.48	90.48
Si	10	9.52	100.00
Total	105	100.00	

Tabla 43: Descripción de la frecuencia de fallecimientos en los casos

De los diez casos que fallecieron, solo el 2,9% fueron mujeres frente a un 6,7% de varones (tabla 44 y figura 34).

Muerte	Sexo		Total
	Mujer	Varón	
No	41 39.05	54 51.43	95 90.48
Si	3 2.86	7 6.67	10 9.52
Total	44 41.90	61 58.10	105 100.00

Tabla 44: Descripción de la frecuencia de fallecimientos en los casos distribuida por sexo

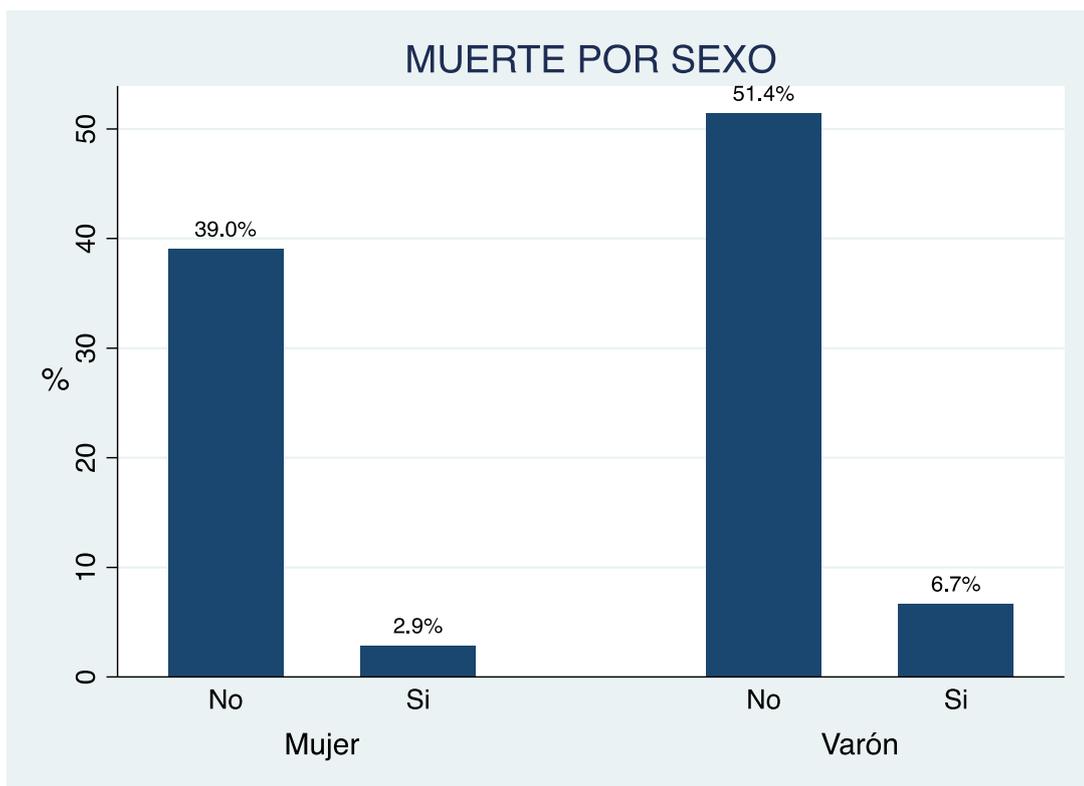


Figura 34: Diagrama de barras de la frecuencia de fallecimientos en los casos distribuida por sexo

2. ANÁLISIS INFERENCIAL

En este apartado, se analizarán las posibles relaciones entre tener una edad mayor de 60 años o determinadas patologías crónicas como diabetes, enfermedades crónicas pulmonares (EPOC, asma), hipertensión arterial, enfermedades crónicas cardiacas (insuficiencia cardiaca crónica, fibrilación auricular, cardiopatía isquémica), insuficiencia renal crónica, enfermedad oncológica activa en los últimos 5 años e inmunodepresión, y presentar un riesgo aumentado de sufrir complicaciones graves tras adquirir la infección por SARS CoV-2, como neumonía bilateral con hipoxemia, miocarditis, tromboembolismo pulmonar (TEP), coagulación intravascular diseminada (CID), shock séptico o muerte.

El presente trabajo es un estudio de casos y controles, por lo que la fuerza de asociación entre estas variables se expondrá en forma de Odds Ratio (OR).

Para realizar estos análisis se ha utilizado una regresión logística condicional. Se ha creado una variable llamada IDTERNA, por ser datos de emparejamientos 1:2 agrupados por sexo. Al usar este tipo de regresión se consigue una estimación mejor de los resultados dando más potencia al análisis.

Todas las variables de patologías crónicas se han relacionado con la variable Complicaciones graves por COVID-19 (CGRAVES), porque sufrir cualquiera de las complicaciones se ha considerado un evento adverso y se quería estudiar la relación entre cada una de las comorbilidades y la posibilidad de tener alguna complicación por la enfermedad COVID-19.

2.1 RELACIÓN ENTRE TENER UNA EDAD MAYOR DE 60 AÑOS Y PADECER UNA COMPLICACIÓN GRAVE POR COVID-19

Una vez analizados los datos del estudio, parece que tener ≥ 60 años al contraer la infección por SARS CoV-2, puede ser un factor de riesgo para presentar hasta 6,1 (IC 95%: 3,3 a 11,3) veces más complicaciones graves por COVID-19 que siendo un paciente < 60 años (tabla 45).

CGRAVES	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
EDAD60	6.124826	1.916615	5.79	0.000	3.316889	11.30984

Tabla 45: Regresión logística condicional de la relación entre tener 60 o más años previamente a la infección por SARS CoV-2 y la presentación de complicaciones graves por COVID-19

2.2 RELACIÓN ENTRE TENER UNA PATOLOGÍA CRÓNICA Y PADECER UNA COMPLICACIÓN GRAVE POR COVID-19

En la segunda regresión se ha analizado si padecer **diabetes** supone un riesgo para sufrir una complicación grave por la infección causada por el virus SARS CoV-2. Se puede observar en la tabla 46 que tener diabetes aumenta en 3,61 veces la probabilidad (IC95%: 1,7 a 7,4) de presentar un evento adverso por COVID-19, con un valor $p=0,001$.

CGRAVES	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
DIABETES	3.583485	1.335102	3.43	0.001	1.726524	7.437696

Tabla 46: Regresión logística condicional de la relación entre padecer diabetes previa a la infección por SARS CoV-2, y la presentación de complicaciones graves por COVID-19

Al analizar lo que ocurre con **la enfermedad pulmonar obstructiva crónica**, el riesgo de complicaciones graves es igual a 1 (IC 95% 0,18 a 5,45), por lo que este resultado no es significativo con una $p=1$ (tabla 47).

CGRAVES	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
EPOC	1	.8660254	-0.00	1.000	.183163	5.459617

Tabla 47: Regresión logística condicional de la relación entre padecer EPOC previa a la infección por SARS CoV-2, y la presentación de complicaciones graves por COVID-19

Sin embargo, si el paciente presentaba un diagnóstico de **asma** antes de infectarse por coronavirus, podría tener un factor protector frente a sufrir alguna complicación grave por COVID-19 con una OR de 0,3 (IC 95% 0,09 a 1,07), aunque este resultado no es del todo significativo $p=0,06$ (tabla 48).

CGRAVES	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
ASMA	.3040913	.1955643	-1.85	0.064	.0862159	1.072558

Tabla 48: Regresión logística condicional de la relación entre padecer asma previa a la infección por SARS CoV-2 y la presentación de complicaciones graves por COVID-19

Respecto al análisis de los datos relacionados con **la hipertensión arterial**, se puede observar en la tabla 49 que tener HTA antes de infectarse por SARS CoV-2 aumenta 2,4 veces la probabilidad (IC 95%: 1,5 a 3,9) de presentar una complicación grave por la enfermedad COVID-19, con un valor de p muy significativo (p=0,000).

CGRAVES	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
HTA	2.401803	.5877603	3.58	0.000	1.486738 3.880076

Tabla 49: Regresión logística condicional de la relación entre padecer HTA previa a la infección por SARS CoV-2 y la presentación de complicaciones graves por COVID-19

Si se tienen en cuenta los resultados relacionados con **la fibrilación auricular** previa a la infección por el coronavirus, esta arritmia multiplica casi por 10 veces (IC 95%: 1,2 a 85,6) la probabilidad de tener una complicación grave derivada de la enfermedad COVID-19 (tabla 50).

CGRAVES	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
FA	9.999999	10.95445	2.10	0.036	1.168303 85.59423

Tabla 50: Regresión logística condicional de la relación entre haber padecer una fibrilación auricular previa a la infección por SARS CoV-2 y la presentación de complicaciones graves por COVID-19

Si se observan las dos siguientes regresiones (tablas 51 y 52), parece que tener un diagnóstico previo a la infección por SARS CoV-2 de **infarto agudo de miocardio o de una insuficiencia cardíaca crónica** no conlleva un riesgo mayor de sufrir complicaciones graves por la enfermedad COVID-19. Para la cardiopatía isquémica la OR resultante es de 1,7 (IC95%: 0,5 a 5,5), y para la insuficiencia cardíaca crónica la OR es de 4 (IC95%: 0,4 a 44,1). Ninguno de estos resultados es estadísticamente significativo.

CGRAVES	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
IAM	1.666667	1.009217	0.84	0.399	.5086518	5.461059

Tabla 51: Regresión logística condicional de la relación entre haber padecido un infarto agudo de miocardio previo a la infección por SARS CoV-2 y la presentación de complicaciones graves por COVID-19

CGRAVES	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
ICC	4	4.898979	1.13	0.258	.3627064	44.11281

Tabla 52: Regresión logística condicional de la relación entre padecer insuficiencia cardíaca crónica previo a la infección por SARS CoV-2 y la presentación de complicaciones graves por COVID-19

Cuando se analizan los resultados obtenidos respecto a **la insuficiencia renal crónica**, se aprecia en la tabla 53 que padecer IRC antes de infectarse por SARS CoV-2 no parece estar relacionado con la aparición de complicaciones por la COVID-19. La OR es de 6, pero el Intervalo de Confianza al 95% abarca desde 0,62 a 57,68, con una $p=0,1$.

CGRAVES	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
IRC	6	6.928203	1.55	0.121	.6241204 57.68118

Tabla 53: Regresión logística condicional de la relación entre padecer insuficiencia renal crónica previa a la infección por SARS CoV-2 y la presentación de complicaciones graves por COVID19

En el caso de haber tenido **un cáncer activo los últimos 5 años**, la probabilidad de sufrir complicaciones graves tras la infección por SARS CoV-2 se multiplica por 8 (IC 95%: 0,9 a 71,6), pero este resultado no llega a ser estadísticamente significativo ($p=0,06$) (tabla 54).

CGRAVES	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]
ONCO	8	8.944271	1.86	0.063	.8941651 71.57514

Tabla 54: Regresión logística condicional de la relación entre haber padecido un cáncer activo los últimos 5 años a la infección por SARS CoV-2 y la presentación de complicaciones graves por COVID-19

Por último, presentar algún tipo de **inmunodepresión** previamente a la infección por el coronavirus, no parecen estar relacionado con la aparición de complicaciones graves por la enfermedad COVID-19. La OR obtenida es de 1,47 (IC 95%, 0,52 a 4,15) con una $p=0.5$, por lo tanto, es un valor sin significación estadística (tabla 55).

CGRAVES	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
INMDE	1.470169	.7799561	0.73	0.468	.5197409	4.158607

Tabla 55: Regresión logística condicional de la relación entre padecer inmunodepresión previa a la infección por SARS CoV-2 y la presentación de complicaciones graves por COVID-19

2.3 RESUMEN DE LAS RELACIONES ENTRE LAS PATOLOGÍAS CRÓNICAS Y LA EDAD MAYOR DE 60 AÑOS Y PADECER UNA COMPLICACIÓN GRAVE POR COVID-19

A continuación, se expone mediante un gráfico de barras con las OR de presentar complicaciones graves por COVID-19, teniendo patologías crónicas previas a la infección por el virus SARS CoV-2 (figura 35).

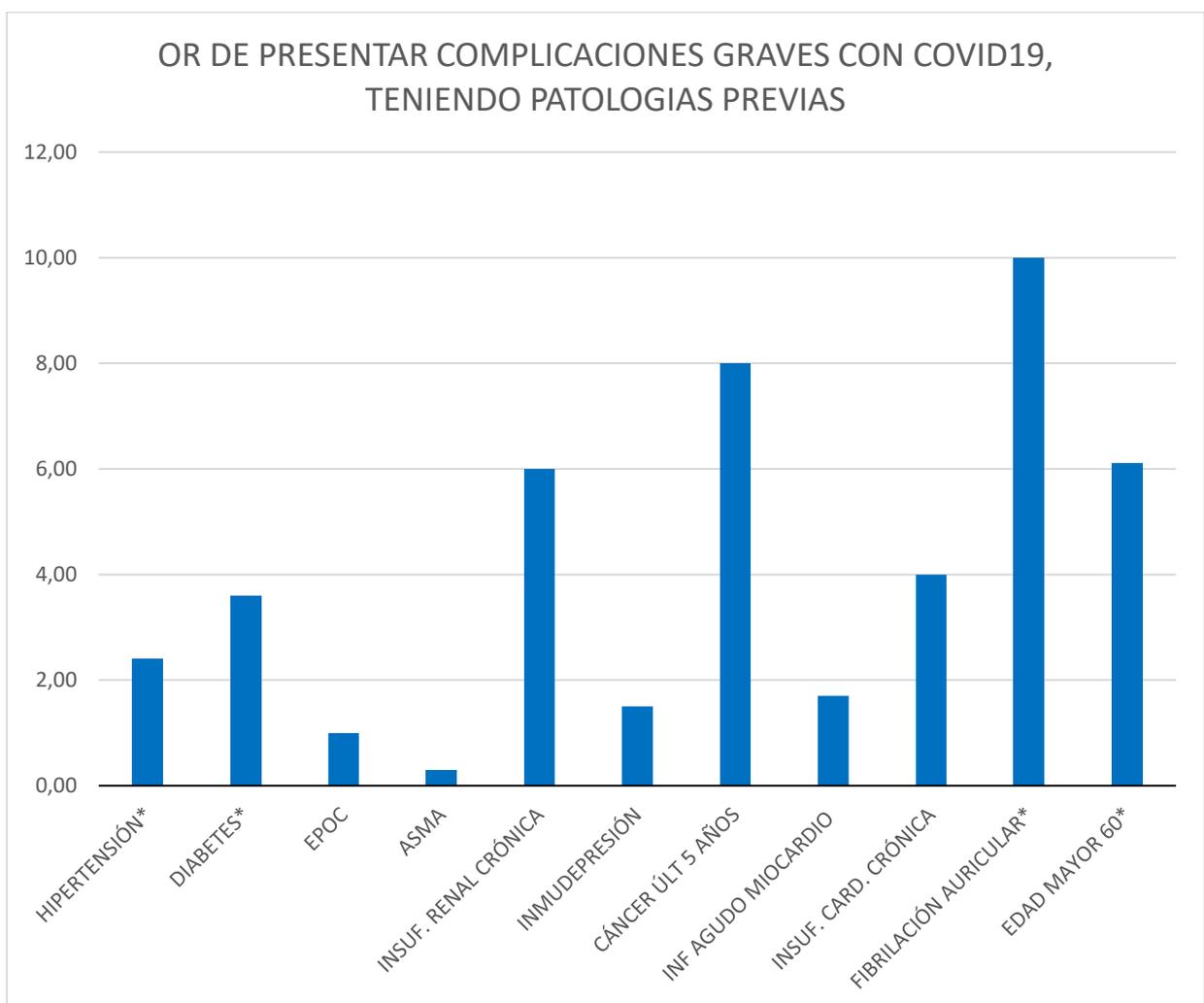


Figura 35: Gráfico de barras de las OR de presentar complicaciones graves por la enfermedad COVID-19, teniendo patologías crónicas previas a la infección por el virus SARS CoV-2. (Legenda: Resultado significativo → *)

VI. DISCUSIÓN

La pandemia ha causado un enorme impacto a nivel sanitario, económico, social y personal en todo el mundo, como se ha expuesto en la introducción. Las primeras semanas, los profesionales sanitarios que se enfrentaron a este nuevo virus trataron a los pacientes aplicando los conocimientos que se tenían de otras infecciones similares como la gripe común, el H1N1, el SARS CoV-1 o el MERS, en un intento de controlar la propagación de la nueva enfermedad y sus consecuencias. Enseguida aparecieron los primeros estudios epidemiológicos sobre el virus SARS CoV-2, y se pensó que los factores de riesgos asociados a sus complicaciones y mortalidad serían los mismos que los que se asociaban a los patógenos similares. Entre estos factores pronto se objetivó que la edad avanzada, el sexo masculino, la hipertensión arterial o la diabetes aumentaban las complicaciones graves o la mortalidad en esta nueva enfermedad. Pero todos los resultados provenían de estudios realizados en pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado o grave, y no había datos comparando estos factores de riesgo entre la población con COVID-19 leve y los pacientes ingresados.

Nuestro estudio pretende llenar esa falta de información sobre los factores de riesgo en la población no hospitalizada y averiguar si realmente estos factores de riesgo son más frecuentes entre la población con COVID-19 grave.

En este estudio se ha analizado la relación que la edad y determinadas comorbilidades como la HTA, la diabetes, la EPOC, el asma, las cardiopatías crónicas, la insuficiencia renal crónica y la inmunodepresión, podían tener con un peor pronóstico en los pacientes infectados por el virus SARS CoV-2.

Se han seleccionado estas enfermedades crónicas y la edad como variables a estudiar porque, según los resultados de investigaciones publicadas previamente, parecía que estaban asociadas a un mayor riesgo de padecer una COVID grave y a un aumento de la mortalidad de estos enfermos. Además, estas comorbilidades son frecuentes en Atención Primaria, ámbito donde se ha realizado nuestro estudio, y nos parecía importante poder identificar a aquellos pacientes que pudieran tener un pronóstico peor en caso de infectarse por el virus SARS CoV-2. De esta manera, seríamos capaces de hacer un

seguimiento clínico más estrecho de estos enfermos y detectar rápidamente las posibles complicaciones derivadas de la infección y mejorar su pronóstico.

Se ha utilizado un estudio observacional retrospectivo analítico de casos-control, usando como controles a la población con COVID-19 leve o moderado que no necesitó ser ingresada en el hospital, porque, hasta la fecha, casi todos los estudios que se habían realizado eran puramente epidemiológicos descriptivos o de cohortes y siempre en población hospitalizada.

Para la obtención de los resultados, se han emparejado los casos con los controles por sexo con una proporción 1:2. Se ha utilizado esta proporción porque es la que más potencia podía dar al análisis estadístico. Una proporción mayor, como por ejemplo 1:3 no habría aportado más potencia estadística al estudio y, por otro lado, habría obligado a utilizar una muestra mucho mayor.

Se han agrupado los casos y los controles por sexo porque, en estudios previos descriptivos o de cohortes, ya se había señalado que los varones tenían un mayor riesgo de complicaciones graves en la infección por SARS CoV-2 que las mujeres (55, 56), a pesar de que hombres y mujeres enfermaban de COVID-19 en la misma proporción (57). En el artículo de Peckham et al. (58), un metaanálisis de más de 3 millones de pacientes, se concluye que los varones tienen una OR de 2,84 de ingresar en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y una OR del 1,39 de fallecer respecto a las mujeres.

Esta diferencia entre sexos se puede explicar por varias razones. Una de ellas es la diferente respuesta inmunológica que presentan las mujeres frente la infección por SARS-CoV-2 y otros virus, como se ha objetivado en varios estudios (59, 60, 61, 62). Las mujeres tienen una mayor cantidad y actividad de las células inmunitarias relacionadas con la inmunidad innata como monocitos, macrófagos y células dendríticas. También tienen un mayor número de células T nativas (aquellas que aún no han tenido contacto con un patógeno) y mantienen estas células nativas más tiempo durante su envejecimiento, si lo comparamos con lo que ocurre en los varones. Esto confiere a la población femenina una inmunidad innata más fuerte y mantenida en el tiempo. Los estrógenos también jugarían un papel importante en esta característica femenina estimulando la inmunidad innata en las mujeres.

Sin embargo, en los varones, este tipo de linfocitos T nativos y otras células de la inmunidad innata, empezarían a disminuir más rápidamente que en las mujeres a partir de los 60 años, proceso que se ha denominado inmunosenescencia. Además, en los hombres estaría aumentada la actividad de las vías inflamatorias, lo que podría favorecer en los varones la aparición de la denominada “tormenta de citocinas”, proceso fisiopatológico que está en la base de las complicaciones graves que aparecen en la enfermedad COVID-19.

Varios genes relacionados con esta inmunidad innata se codifican en el cromosoma X. Se ha postulado que en las mujeres no hay una desactivación completa del otro cromosoma X y expresarían una mayor cantidad de genes relacionados con la respuesta inmunitaria, y de esa forma su sistema inmunológico sería más potente.

Por otro lado, las mujeres expresan menos cantidad de ACE2 en la membrana celular, que es la “puerta de entrada” que utiliza el virus SARS CoV-2 para penetrar en el interior de la célula huésped, como ya se ha explicado en la introducción. Además, los estrógenos parecen tener una acción moduladora a la baja de la actividad de la ACE2. Asimismo, la proteína TMPRSS2, que tienen un papel crucial en la capacidad del SARS Cov-2 para infectar a las células a través de su relación con la ACE2, está regulada por los andrógenos, que aumentan su síntesis. Esto podría explicar parte de ese aumento de riesgo que tienen los varones de padecer COVID grave, ya que facilitaría la entrada de las partículas virales en el interior de las células (63).

Además de las razones biológicas explicadas anteriormente, se ha postulado que podrían existir factores sociales y de comportamiento que harían a los hombres más propensos a padecer complicaciones en la infección por SARS CoV-2, como que los varones consumen alcohol y tabaco con más frecuencia que las mujeres, lo que conlleva un mayor número de comorbilidades como EPOC, HTA o hepatopatías, y una mayor exposición a situaciones de riesgo para contagiarse por el virus (no se puede beber o fumar sin retirar primero la mascarilla).

En nuestro estudio, el 41,9 % de los sujetos eran mujeres y el 58,1% eran varones. Si analizamos inferencialmente nuestros casos teniendo en cuenta el sexo, el número de varones ingresados en UCI es mayor que el de mujeres (7 y 2 respectivamente) con una

OR 2,58 (IC 95% 0,52 a 12,60, $p=0,24$). También hay un mayor número de varones fallecidos (7 varones/3 mujeres), con una OR de 1,71 (IC 95% 0,43 a 6,74, $p=0,44$). Pero ninguno de los dos valores tenía significación estadística.

Analizar la influencia del sexo de los pacientes en el desarrollo de las complicaciones graves por COVID-19 no era un objetivo de esta investigación, ya que, teniendo en cuenta los estudios anteriormente publicados, se ha considerado que esa diferencia de riesgo entre los dos sexos ya estaba demostrada.

Se procede a continuación a analizar y comparar los resultados de nuestro estudio con los datos de la bibliografía previamente publicada, para cada una de las variables que se han investigado.

1. RIESGO DE COVID GRAVE RELACIONADO CON LA EDAD DE LOS PACIENTES

La media de nuestra muestra era de 56,3 años. Si diferenciamos entre casos y controles, los casos tenían una edad media mayor (63,53 años) que los controles (52,69 años). Si, además, analizamos las diferencias entre casos y controles considerando sólo a los sujetos con una edad mayor de 60 años, el número de casos mayores de 60 años (63,8%) era más del doble que el de controles (26,2%). Según estos datos ser mayor de 60 años, podría aumentar en más de 6 veces la posibilidad de tener complicaciones graves por COVID-19 (OR 6,1; IC 95%: 3,3 a 11,3, $p < 0,000$).

Estos resultados serían similares a los obtenidos en estudios previos epidemiológicos sobre pacientes COVID-19 hospitalizados. Los primeros datos de investigaciones chinas sobre los factores de riesgo para presentar una enfermedad COVID grave, parecían indicar que la edad $>$ de 60 años, el sexo masculino y algunas comorbilidades como la HTA y la diabetes estaban relacionadas con una mayor mortalidad en caso de infección por SARS CoV-2. A medida que se incrementaba la edad de los pacientes aumentaba la letalidad de la infección: Del 0,4 % o menor en pacientes de 40 años o menos, del 1,3 % hasta los de 50 años, del 3,6 % hasta los 60 años, del 8 % a partir de los 70 años y del 14,8 % en pacientes de más de 80 años, con una tasa global de mortalidad del 2,3 % (64). En el estudio epidemiológico francés de Salje et al (65) sobre pacientes hospitalizados desde febrero hasta mayo 2020 por COVID 19 los resultados fueron parecidos, encontrando una mortalidad global del el 0,5%, oscilando entre el 0,001% en los menores de 20 años y el 8,3% en los mayores de 80 años. En el estudio estadounidense de Richardson et al (44) también se obtuvo una gran diferencia en la tasa mortalidad según la edad de los pacientes. No falleció ningún paciente con 18 años o menos, entre los 19 y los 64 años la letalidad fue del 1,98% y en los mayores de 65 años alcanzó el 26,6%. Y según el Centro de Control de Datos de la Enfermedad Covid-19 norteamericano, en su revisión de enero de 2021, el 80% de los fallecimientos por COVID ocurrían en pacientes mayores de 65 años, tomando sólo datos de EEUU (66).

En el estudio chino de Wu et al (67) con 201 pacientes ingresados también en Wuhan por COVID-19, una edad mayor de 65 años suponía un riesgo de SDRA de 3,26 (IC 95%

2,08 a 5,11, $p < 0,001$) y de muerte de 6,17 (IC 95% 3,26 a 11,67, $p < 0,001$). En otra investigación china (68) sobre 204 pacientes mayores de 60 años ingresados en los hospitales de Wuhan de diciembre a febrero del 2020 por COVID-19, el riesgo de mortalidad fue 5,3 veces mayor en los pacientes >70 años (IC 95% 3,1 a 9,0, $p < 0,001$). Además, por cada 5 años de aumento de edad, el riesgo de muerte se incrementaba en 1,55 veces.

En el metaanálisis de Zheng et al. (69) con 3027 pacientes se observó una Odds Ratio (OR) de 6 para desarrollar complicaciones graves por COVID-19 en pacientes de más de 65 años. Resultados muy similares a los de nuestro estudio. Otro metaanálisis realizado por Barek et al. (70) sobre 55 estudios epidemiológicos publicados hasta mayo del 2020, se encontró que los pacientes de ≥ 50 años presentaban 300 veces más riesgo de fallecer por COVID-19 que los pacientes menores de 50 años (OR de 324,23; IC 95% 139,25 a 802,20, $p < 0,00001$). Por último, en el estudio realizado por Petrilli et al. (71) en hospitales de Nueva York, con un total de 5.279 pacientes ingresados con COVID-19, la edad fue el factor de riesgo más importante para ingresar en el hospital, con una OR de 37,9 (IC 95% 26,1 a 56,0) para los pacientes de 75 años o más. También se incrementaba la posibilidad de sufrir una enfermedad COVID-19 grave con la edad avanzada. Con una OR de 3,5 (IC 95% 2,5 a 4,8), para los enfermos de 75 años o más, y una OR de 2,9 (IC 95% 2,1 a 4,0) para los pacientes de 65 a 74 años.

Este aumento del riesgo de sufrir complicaciones graves por el SARS CoV-2 podría deberse a la inmusenescencia, es decir, al proceso de declive del sistema inmunitario que se produce en los pacientes con la edad (72). Ante una infección, el sistema inmunitario del paciente debería iniciar una respuesta inflamatoria local para reclutar a los leucocitos relacionadas con la inmunidad innata, que destruirán directamente a las células infectadas, y activaran a los linfocitos de T y B de la inmunidad adaptativa, Se ha objetivado en varios estudios sobre el envejecimiento en humanos que, con la edad, disminuyen el número de células T citotóxicas (inmunidad innata) y células T nativas (aquellos linfocitos T que aún no han tenido contacto con ningún patógeno) y la actividad del resto de células inmunitarias (entre ellas los linfocitos B productores de anticuerpos neutralizantes). Asimismo, se conoce que con la edad disminuye la producción de INF α (factor inmunológico que interfiere en la replicación viral) y que algunas proteínas no

estructurales del SARS CoV-2 son capaces de bloquear directamente al INF α . Por lo tanto, la disminución en la producción de INF α asociada a la edad junto con la supresión viral directa, y la disminución en el número y actividad de las células inmunitarias con la edad avanzada, causarían en estos pacientes una mayor vulnerabilidad a la infección por SARS-CoV-2 y una disminución de la capacidad inmunitaria de los enfermos para hacer frente a la infección.

Al mismo tiempo, con el envejecimiento se establece en el organismo un “proceso de inflamación crónica de baja intensidad” debido, probablemente, a múltiples factores como el deterioro de la función hepática y renal, las infecciones crónicas, el contacto con tóxicos exógenos, el daño en el ADN celular, el estrés oxidativo celular o las enfermedades autoinmunes (73). En la vejez tampoco se destruyen adecuadamente las denominadas células senescentes (células que han llegado al final de su ciclo vital) y tienden a acumularse en los tejidos. Estas células senescentes secretan sustancias proinflamatorias en su entorno inmediato como IL6, IL 8 e INF contribuyendo a ese “estado de inflamación crónica” (74).

Por otro lado, como se ha explicado en la introducción, el virus SARS CoV-2 se une a la proteína ACE2 para penetrar en el interior de la célula huésped. Al bloquear a la ACE2, disminuye la conversión de la angiotensina II (un mediador proinflamatorio) en angiotensina 1-7 (un mediador antiinflamatorio). El aumento de angiotensina II provoca un aumento en la permeabilidad vascular y favorece la inflamación local.

Con el envejecimiento también se produce un estado protrombótico. Las células senescentes del endotelio vascular pueden secretar factores protrombóticos como el PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno-1), el tromboxano A2 y el vWF (factor de Von Willebrand). Además, tienen deterioradas las uniones intercelulares lo que deterioraría la barrera endotelial y aumentaría la permeabilidad vascular y la activación de la vía intrínseca de la coagulación. Como se ha explicado en la fisiopatología de la enfermedad COVID-19, la propia infección y la respuesta inmune que provoca favorece la aparición de fenómenos trombóticos. En los pacientes de edad avanzada este efecto causado por el SARS CoV-2 estaría acentuado por la activación `protrombótica propia de la edad.

Todos estos factores causarían una activación constante y anormal del sistema inmunitario, facilitarían el contagio por el SARS CoV-2 y la aparición de las complicaciones graves derivadas de la “tormenta de citoquinas” que aparece en los enfermos críticos.

En conclusión, la edad de los pacientes es uno de los factores de riesgo independientes para padecer una complicación grave o fallecer por COVID-19 más importantes de esta enfermedad. Los pacientes mayores de 60 años deberían tener una vigilancia clínica especial en el caso de infectarse por SARS CoV-2.

2. RIESGO DE COVID GRAVE RELACIONADO CON LA DIABETES MELLITUS

En nuestro estudio el 13,3% de los pacientes tenía diabetes. Si analizamos cada grupo por separado, el 22,9% de los casos tenían diabetes, y sólo el 8,6% de los controles. Se estima que la diabetes afecta al 14.8% de la población española (75) por lo tanto, nuestros resultados globales son similares. Sin embargo, el grupo de los casos tienen una prevalencia mayor de pacientes diabéticos que la población general.

Se conoce por epidemias previas debidas al virus de la gripe común y el H1N1 (76) que los pacientes con diabetes presentaban un riesgo aumentado de contagiarse por estos patógenos. Sin embargo, varios estudios epidemiológicos respecto al COVID-19, sugieren que la diabetes no predispone para sufrir una infección por SARS CoV-2, es decir, que los pacientes diabéticos no tienen más riesgo de sufrir COVID-19 que la población general. No obstante, la diabetes como comorbilidad se encuentra con más frecuencia en los pacientes que sufren una COVID-19 severa. En el estudio epidemiológico realizado por Wu et al. (77) con 72.314 casos de COVID-19 registrados en la provincia de Wuhan hasta el 11 de febrero de 2020, la mortalidad global fue del 2,3%. Sin embargo, esta cifra se elevó hasta el 7,3% en los pacientes diabéticos.

Si realizamos el análisis inferencial de nuestro estudio, tener diabetes mellitus antes de infectarse por SARS CoV-2 podría ser un factor de riesgo para sufrir complicaciones graves por COVID-19, con una OR de 3,6 (IC 95% 1,7 a 7,5, $p < 0,001$). En 2003, durante la epidemia causada por el SARS CoV-1 se publicaron estudios epidemiológicos (78) sobre factores de riesgo asociados a un peor pronóstico y se observó que los pacientes diabéticos tenían 3 veces más riesgo de ingreso en la UCI o muerte que los pacientes no diabéticos (RR de 3,1; IC 95% 1,4 a 7,2, $p = 0,01$). Por lo que sería esperable que ocurriera lo mismo con la infección causada por el virus SARS CoV-2.

En una revisión sistemática italiana (79) con 1038 pacientes ingresados en UCI por COVID-19, la diabetes fue la comorbilidad más frecuente. Además, los pacientes diabéticos presentaban un riesgo aumentado de ingreso en la UCI (OR de 2,79; IC 95 % 1,85 a 4,22, $p < 0,0001$), y de mortalidad (OR de 3,21; IC 95 % 1,82 a 5,64, $p < 0,0001$). En otro estudio de cohortes retrospectivas realizado en Wuhan sobre 191 pacientes

hospitalizados por COVID-19 (64) la diabetes también incrementaba las posibilidades de fallecer por esta enfermedad (RR de 2,85; IC 95% 1,35 a 6,05, $p=0,0062$).

En la revisión sistemática de Zhou et al. (80) sobre 34 estudios de pacientes con COVID-19 grave, se objetivó que los pacientes diabéticos presentaban un riesgo mayor de complicaciones graves o de fallecer por esta enfermedad que los pacientes no diabéticos (OR 2,63; IC 95% 2,08 a 3,33). En otro metaanálisis realizado en la India (81) se incluyeron 33 estudios (16.003 pacientes) con pacientes diabéticos con y sin COVID-19 grave, se encontró que la diabetes aumentaba la mortalidad por COVID-19 con una OR de 1,90 (IC 95% 1,37 a 2,64, $p < 0,01$). También se asoció la diabetes con una COVID-19 grave con una OR agrupada de 2,75 (IC 95% 2,09 a 3,62, $p < 0,01$).

En el estudio realizado con datos clínicos y demográficos de la totalidad de la población inglesa registrada en el Servicio de Salud Británico (82) en febrero 2020 (61.414.470), un tercio de los pacientes fallecidos por COVID-19 tenía diabetes (englobando a pacientes con diabetes tipo 1, tipo 2 y otros tipos de diabetes). Si se ajustaban los resultados por edad, sexo y etnia, el riesgo de muerte hospitalaria en los pacientes diabéticos estaba aumentado con relación a los enfermos sin diabetes (OR de 3,51; IC 95%: 3,16–3,90 en personas con diabetes tipo 1 y OR de 2,03; IC 95%: 1,97–2,09 en personas con diabetes tipo 2). Este estudio es el que más se asemeja a nuestra investigación porque analiza datos de enfermos hospitalizados con COVID grave con los de otros pacientes infectados por SARS CoV-2 que no necesitaron ingreso. Otros metaanálisis llegan a resultados similares (83, 84, 85, 86).

Este aumento del riesgo para padecer complicaciones graves por COVID-19 de los pacientes diabéticos puede deberse a varios factores. Uno de los más importantes es la edad. A mayor edad más prevalencia de la diabetes en la población general y, por lo tanto, también en la población infectada por SARS CoV-2, y mayor frecuencia de complicaciones debidas a la COVID-19. La diabetes también produciría una alteración en el sistema inmunitario del paciente, que unido al fenómeno de la inmunosenescencia explicado anteriormente, lo haría menos eficaz para combatir la infección por el virus SARS CoV-2.

Por otro lado, la enfermedad COVID-19 desestabiliza la diabetes de los pacientes contagiados. A mayor nivel de glucosa en sangre en el momento del ingreso por COVID-19 o durante el mismo, los pacientes tienen peor pronóstico (87, 88, 89). Además, normalmente, los pacientes diabéticos presentan otras comorbilidades que también aumentarían el riesgo de COVID grave, como la obesidad, la insuficiencia renal crónica, la cardiopatía isquémica o HTA.

Asimismo, el síndrome metabólico frecuentemente asociado a los pacientes diabéticos, especialmente a aquellos enfermos que también tienen obesidad, produciría un estado proinflamatorio que haría a los pacientes diabéticos más susceptibles de sufrir la “tormenta de citoquinas” asociada a la fisiopatología del COVID grave (90).

Por último, la diabetes se relaciona con una desregulación de sistema de la coagulación, existiendo un desequilibrio entre los factores trombogénicos y los fibrinolíticos, a favor de los primeros. Además, tanto la resistencia a la insulina como la diabetes tipo 2 se asocian con una disfunción endotelial y una mayor agregación y activación plaquetaria (91). Todas estas anomalías favorecen el desarrollo de un estado protrombótico en los pacientes diabéticos, que se incrementaría con la infección por el SARS CoV-2, y favorecería la aparición de algunas complicaciones como el tromboembolismo pulmonar.

3. RIESGO DE COVID GRAVE RELACIONADO CON LA EPOC

Respecto a la EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica), un 1,9% de los casos y de los controles tenía esta enfermedad antes de la infección por SARS CoV-2. Sin embargo, en estudios epidemiológicos realizados en España, se estima que el 9,1% de la población general adulta padece EPOC (14,3% de los varones y un 3,9% de las mujeres) (92), aunque es una enfermedad frecuentemente infradiagnosticada. Se considera que hasta el 75% de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica no están diagnosticados, a pesar de que, si se les realizara una espirometría, cumplirían criterios de EPOC ($FEV1/FVC < 70\%$). Esa falta de diagnóstico previo podría explicar los datos recogidos en nuestro estudio. En otras investigaciones epidemiológicas de cohortes realizadas en China en pacientes hospitalizados, la prevalencia de EPOC variaba entre el 1% y 10%, siendo la media del 2,4% (93). En el estudio de Guan et al. (3) con 1.099 pacientes hospitalizados y no hospitalizados, sólo el 1,1% tenía EPOC, con igual distribución entre pacientes con COVID-19 grave y no grave, como ocurre en nuestros resultados. En investigaciones italianas también se registra una baja prevalencia de pacientes EPOC con infección por COVID-19, entre el 4 al 9%. (94). Sin embargo, en algunos estudios publicados con población de Estados Unidos, la proporción de pacientes con EPOC alcanzaba hasta el 30% de los enfermos ingresados en UCI con COVID-19.

También se tiene conocimiento, por numerosas investigaciones previas, que padecer EPOC predispone a tener infecciones respiratorias graves como bronquitis o neumonías causadas por patógenos respiratorios como el neumococo y el virus de la gripe. (93) Sería lógico pensar que con la enfermedad COVID-19 ocurriría lo mismo. Sin embargo, en este estudio tener diagnosticada una EPOC previamente a la infección por SARS CoV-2 no se asocia a un mayor riesgo de padecer una COVID-19 grave (OR de 1,00; IC 95% 0,18 a 5,45, $p>1$). Si revisamos la información publicada previamente, los datos son contradictorios, tal como ocurría con las cifras de prevalencia de EPOC en los pacientes infectados por SARS CoV-2. Hay estudios que reflejan un riesgo relativo aumentado de complicaciones graves, ingreso en UCI y fallecimiento en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y otros que, como en esta investigación, no encuentran ese aumento de riesgo de complicaciones (95).

En la revisión sistemática de Alqahtani et al. (96) sobre 15 estudios con 2.473 pacientes ingresados por COVID-19, de los cuales 58 (2,4%) tenían EPOC, los pacientes con bronquitis crónica presentaban un riesgo mayor de enfermedad COVID-19 grave comparado con los pacientes sin esta patología crónica (RR de 1,88; IC 95 % 1,4 a 2,4). En otro estudio chino (97) con 1.590 pacientes con infección por SARS CoV-2 ingresados en hospitales de la provincia de Hubei hasta el 31 de enero 2020, también se objetivó que tener EPOC aumentaba el riesgo de presentar un ingreso en UCI, ventilación mecánica o fallecimiento por COVID-19 (HR -hazard ratio- ajustado por edad y tabaquismo de 2,68; IC 95% 1,42 a 5,05, $p=0.002$). En el estudio de cohortes de Aveyard et al. (98) sobre la asociación entre la COVID grave y las enfermedades pulmonares crónicas se incluyeron 8.256.161 personas, de las que el 2,3% tenían EPOC, y sólo el 0,2% ingresaron en el hospital por COVID-19. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se asoció a un mayor riesgo de ingreso hospitalario (HR de 1,85; IC 95% 1,75 a 1,95) y de fallecimiento (HR de 1,55; IC 95% 1,41 a 1,70). Y por último en el metaanálisis de Zheng et al. (69) sobre 13 estudios publicados hasta el 20 de marzo de 2020, con un total de 3.027 pacientes con infección por SARS CoV-2, la enfermedad respiratoria crónica (no especifica qué tipo de patología respiratoria) incrementaba el riesgo que sufrir una COVID-19 grave o de fallecer (OR de 5,15; IC 95% 2,51 a 10,57, $p < 0,00001$). Resultados similares se obtuvieron en los estudios de Parohan et al. (99) y Huang et al. (100).

En contraposición, hay otras investigaciones que no encuentran esa asociación entre tener EPOC y sufrir una COVID-19 grave. En el estudio realizado en Qatar por Khatib et al. (101) con 1.079 pacientes admitidos en la UCI con infección grave por SARS CoV-2 entre marzo y julio de 2020, los enfermos con EPOC no tuvieron una mayor mortalidad (OR de 1,02; IC 95% 0,43 a 2,44, $p=0.959$). En otro estudio multicéntrico realizado en 30 Unidades de Cuidados Intensivos de España y Andorra entre marzo y mayo de 2020, con 663 pacientes (102), la prevalencia de EPOC entre los enfermos que sobrevivieron y los que fallecieron por COVID-19 era casi la misma (4,13% y 4,43% respectivamente con una $p=0,836$), como ocurre en nuestra investigación. Y en la revisión sistemática realizada por Halpin et al. (103) se llega a la conclusión de que la EPOC no parece estar asociada a un mayor riesgo de complicaciones por COVID-19.

A pesar de estos datos contradictorios, unos a favor de los resultados de nuestro estudio y otros en contra, existen factores que podrían influir en que los pacientes con EPOC tuvieran un peor pronóstico al contagiarse por SARS CoV-2. Uno de ellos es que los pacientes con enfermedad obstructiva crónica tienen una reserva pulmonar disminuida, una hipersecreción de moco bronquial y en los casos moderados-severos, una hipoxemia crónica, lo que provocaría una peor tolerancia a la insuficiencia respiratoria causada por la afectación pulmonar de SARS CoV-2. Además, los pacientes con EPOC expresan la ACE2 en mayor proporción en el tejido pulmonar que otras personas, lo que favorecería la penetración del virus en las células. (93).

Por otro lado, la mayor parte de los pacientes con EPOC son fumadores. El acto de fumar implica un mayor riesgo de contagio por SARS CoV-2 porque el fumador se retira la mascarilla y tiene un contacto mayor entre la mano y la boca, facilitando la entrada del virus en el organismo (94). El consumo de tabaco provoca también una disminución en el aclaramiento ciliar del moco bronquial y en el número de células natural killer y de macrófagos en el tejido pulmonar, lo que empeoraría la respuesta inmunitaria frente a esta y otras infecciones respiratorias.

Sin embargo, según los datos analizados del estudio presente, padecer EPOC previamente a la infección por SARS CoV-2 no se asocia a un mayor riesgo de tener una COVID-19 grave. Una posible explicación de esta ausencia de riesgo podría ser el infradiagnóstico de esta enfermedad. Es muy posible que un alto porcentaje de los pacientes ingresados con COVID-19 grave tuvieran también EPOC si se les hubiera hecho una espirometría, pero esta prueba diagnóstica ha estado restringida durante los primeros meses de la pandemia porque su realización presentaba un riesgo elevado de contagio del SARS CoV-2 por la formación de aerosoles. Otra posible razón de que los pacientes con EPOC no parecen tener un mayor riesgo de COVID grave puede ser que estos enfermos crónicos tomaron más precauciones que la población general y disminuyeron sus interacciones sociales durante la primera fase de la pandemia hasta la llegada de las vacunas frente al SARS CoV-2, con lo que se infectaron menos que el resto de la población, y por lo tanto tuvieron menos complicaciones graves. Tampoco hay que olvidar que la mayoría de las investigaciones publicadas previamente al presente estudio se realizaron con personas hospitalizadas por una COVID-19 grave, sin tener datos de los

enfermos con COVID-19 leve, que no acudieron a los hospitales. En nuestro estudio se ha considerado también a estos pacientes dentro del grupo control.

Por último, se ha postulado que la terapia de mantenimiento utilizada en la EPOC, especialmente con corticoesteroides inhalados podrían tener un efector protector frente a la reacción inflamatoria local que provoca el SARS CoV-2 en los pulmones y que es la causante de las neumonías y del SDRA (103). Aunque, el informe GOLD 2020 (104) concluyó que no había datos certeros sobre la influencia de la terapia con corticoides en la EPOC y el riesgo o la posible protección frente a desarrollar una COVID-19 grave, y que era necesario realizar más estudios en esta población de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

4. RIESGO DE COVID GRAVE RELACIONADO CON EL ASMA

Respecto al asma, los resultados de este estudio muestran que los pacientes asmáticos eran más frecuentes entre los controles (8,6%) que entre los casos (2,9%). En varios estudios realizados en la población europea y española (105, 106, 107, 108, 109) la prevalencia del asma en la población adulta estaría entorno al 5%, sobre el 14-15 % en los adolescentes y en el 10% en los niños menores de 12 años. Por lo tanto, este estudio tiene un porcentaje mayor de pacientes asmáticos entre los controles, que la media de la población adulta, al contrario que entre los casos, donde el porcentaje de pacientes asmáticos es menor. En uno de los primeros estudios epidemiológicos publicados con 140 pacientes hospitalizados graves por COVID-19 en Wuhan (110) no había ningún asmático, cuando la prevalencia en la población china del asma en adultos se estimaba que era del 4,2%. Esta ausencia de pacientes asmáticos ingresados con COVID grave también sucedía en otras investigaciones posteriores en China (97) e Italia (111). Sin embargo, en estudios epidemiológicos estadounidenses se objetivaba una prevalencia del asma en pacientes hospitalizados por COVID-19 entre el 8% y el 10 %, aunque estas cifras no eran mayores entre los pacientes fallecidos (112).

Si se realiza el análisis inferencial de los datos de este estudio, la OR que relaciona tener asma con presentar complicaciones graves por COVID-19 es de 0,3 (IC 95% 0,09 a 1,07, $p=0,06$), por lo que el asma podría ser un factor protector frente para desarrollar una COVID-19 grave, aunque no llega a la significación estadística.

En otros trabajos publicados sobre el asma y la infección por SARS CoV-2 también se considera al asma, especialmente al asma alérgica, como factor protector para desarrollar COVID-19 grave (113, 114). En la revisión sistemática de Wang et al. (115) se incluyeron 5 estudios publicados hasta junio de 2020, donde se compararon 767 pacientes asmáticos con 8.234 pacientes no asmáticos. En el metaanálisis posterior, la presencia de asma no produjo un aumento significativo de la mortalidad entre los enfermos con COVID-19 (OR de 0,96; IC 95% 0,70 a 1,30, $p= 0,79$). El asma crónica tampoco aumentó el riesgo de ingreso en UCI ni se asoció a una hospitalización más prolongada en los pacientes asmáticos con infección por SARS CoV-2.

Parece que los pacientes alérgicos con un recuento de eosinófilos en sangre periférica > 150 células/uL presentan menos ingresos hospitalarios por COVID-19 y una menor mortalidad hospitalaria. En el estudio de cohortes multicéntrico de Ho et al. (116) realizado en 6 hospitales de la ciudad de Nueva York, se analizaron 10.523 pacientes diagnosticados con infección por SARS CoV-2, de los cuales, 4.902 fueron hospitalizados y 468 tenían un diagnóstico de asma (4,4%). Los pacientes con asma tuvieron una mortalidad más baja (OR de 0,64, ajustada por edad, comorbilidades y tratamientos previos; IC 95% 0,53 a 0,77, $p < 0,001$) y una menor tasa de hospitalización y admisión en la unidad de cuidados intensivos (OR de 0,43; IC 95% 0,28 a 0,64, $p < 0,001$ y OR de 0,51; IC 95% 0,41 a 0,64, $p < 0,001$, respectivamente). Además, aquellos pacientes con y sin asma, que tenían eosinófilos sanguíneos mayores o iguales a 200 células/ μ L, tuvieron una mortalidad menor.

Sin embargo, en el asma grave debida a un aumento de los neutrófilos (fenotipo neutrofílico), esa protección no existiría, e incluso podría considerarse como factor de riesgo para tener complicaciones graves por la infección por SARS CoV-2 (95).

En el estudio de cohortes con 492.768 participantes registrados en el Biobanco del Reino Unido (117), de los cuales el 13% eran asmáticos, se encontró que los pacientes con asma tenían un riesgo mayor de COVID grave (OR ajustado de 1,39; IC 95% 1,13 a 1,71, $p = 0,002$). Esta relación era mayor en las personas con asma no alérgica (OR ajustado de 1,48; IC 95% 1,15 a 1,92, $p = 0,003$). Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con asma alérgica no hubo una asociación estadísticamente significativa con la COVID-19 grave (OR de 1,27; IC 95% 0,95 a 1,70, $p = 0,09$). En el estudio OpenSAFELY (118) con 17.278.392 pacientes, el 14% de los sujetos tenía asma. Aquellos enfermos asmáticos con un tratamiento reciente con corticoides sistémicos tenían un riesgo aumentado para fallecer por la COVID-19 (OR de 1,55; IC 95% 1,39 a 1,73), aunque las personas asmáticas que no habían utilizado corticoides sistémicos recientemente no presentaban ese incremento de mortalidad (OR de 0,99; IC 95% 0,93 a 1,05).

Los pacientes asmáticos alérgicos o eosinofílicos, tienen activada la vía inmunitaria denominada TH2 (119, 120), regulada por los linfocitos TH2, que involucra también a otras células inmunitarias como los eosinófilos, mastocitos, células innatas de tipo 2 e

interleucinas como IL 4, IL 5 e IL 13. Las citoquinas IL 4, IL 13 e IL 19, reducen la expresión de ACE-2 y de TMPRSS2 e inhiben la secreción de otras citoquinas proinflamatorias como IL 1, IL 1b, TNF α , IL 6 e IL 12, citoquinas implicadas en la patogénesis de la COVID grave. Por estas razones, la activación inmune de tipo TH2 podría estar involucrada en una mejor respuesta inmunitaria a la infección por SARS CoV-2, con una posible disminución en la síntesis de receptores de la ACE2 y TMPRSS2 (vía de entrada celular principal del SARS CoV-2, como se ha comentado en la introducción) y una menor reacción inflamatoria provocada por el virus. Esto explicaría que, en contra de lo que ocurre con otros virus respiratorios que provocan exacerbaciones del asma y aumento de la comorbilidad/mortalidad, en estos enfermos, padecer asma alérgica no aumenta la probabilidad de ingreso hospitalario ni muerte por COVID-19 (114, 115, 119, 121).

Sin embargo, en los pacientes con asma grave o de tipo neutrofílico, se produce una mayor expresión de las proteínas ACE2 y TMPRSS2, lo que podría justificar que, en este subgrupo de pacientes asmáticos, hubiera un riesgo mayor de desarrollar una enfermedad COVID-19 grave (97, 122).

Asimismo, aquellos pacientes con asma leve o moderada que no tenían un correcto control de su enfermedad antes de infectarse con el SARS CoV-2, presentaban mayor riesgo de intubación o necesidad de respiración mecánica en caso de desarrollar una neumonía por COVID-19 grave, probablemente debido a que el estado proinflamatorio de su asma mal controlada favorecía el desarrollo de la tormenta de citoquinas (123).

Algunas publicaciones previas han implicado al tratamiento broncodilatador en la acción protectora del asma frente a la COVID-19 grave. Por ejemplo, los corticoides inhalados podrían disminuir la reacción inflamatoria local. El formoterol inhalado o los fármacos antimuscarínicos de acción prolongada, también podrían disminuir la síntesis de citoquinas IL 6, IL8 e IFN γ , implicados en el proceso inflamatorio de las complicaciones de la COVID-19 (124, 125). En el caso del asma grave tratado con anticuerpos monoclonales como el omalizumab, tampoco se ha visto un aumento de complicaciones graves con la infección por SARS CoV-2

En este estudio, los resultados que relacionan el asma con posible factor protector para evitar desarrollar complicaciones graves por COVID-19 no son estadísticamente significativos. Esto podría deberse a que el tamaño muestral no es muy grande, y a que no se ha hecho distinción entre los pacientes con asma alérgica (y eosinófilos elevados en sangre) y los pacientes con asma no alérgica (con fenotipo neutrofílico). Otra posible explicación es la falta de un registro correcto en el historial médico de los pacientes del asma como enfermedad clínica independiente, ya que muchas veces esta patología respiratoria queda englobada bajo un diagnóstico más genérico de “Fiebre del Heno” que engloba otros procesos alérgicos primaverales (como rinitis o conjuntivitis) además del asma.

5. RIESGO DE COVID GRAVE RELACIONADO CON LA HIPERTENSION ARTERIAL

El 32,4% de los sujetos de la muestra eran hipertensos (102 pacientes de un total de 315). Si analizamos la distribución entre los casos y los controles, existe una clara diferencia en la frecuencia de esta enfermedad crónica. El 46,7% de los casos presentaban hipertensión frente al 25,2% de los controles. Según el estudio epidemiológico [Di@bet.es](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.042) (42), el 42,6 % de la población española mayor de 18 años es hipertensa. Los varones tienen mayor prevalencia de la enfermedad (49,9%) frente a las mujeres (37.1%). Estos datos se asemejan a los obtenidos en este trabajo en el grupo de los casos, sin embargo, entre los controles la frecuencia de hipertensión es mucho más baja. En el estudio [Di@bet.es](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.042) se observó que el 37,4% de los pacientes con HTA estaban sin diagnosticar. Esa falta de diagnóstico previo podría explicar la menor prevalencia de hipertensión arterial entre la población de la muestra de la presente investigación.

Al realizar el análisis inferencial de los datos recogidos en nuestro estudio, presentar HTA previamente a la infección por SARS CoV-2, podría aumentar en 2,4 veces la probabilidad de padecer una complicación grave por la COVID-19 (IC 95% 1,5 a 3,9, $p=0,000$).

Dos estudios observacionales realizados en España utilizando los datos de la red SEMI-COVID de pacientes hospitalizados por COVID-19 en 2020 (126, 127) concluyen que la HTA es un factor de riesgo para cualquier causa de mortalidad en caso de infección por SARS CoV-2. La prevalencia de hipertensión en los pacientes de ambos estudios era del 50,9% de un total de 15.111 pacientes ingresados por COVID-19. En el segundo estudio se comparó las características clínicas de los pacientes que sobrevivieron a la infección y los que fallecieron por su causa. La prevalencia de HTA fue del 70,6% en los enfermos que murieron por la COVID-19 y del 45,5 % en los que superaron la enfermedad viral. Y la conclusión fue que, tener HTA previa a la infección por SARS CoV-2, aumentaba el riesgo de mortalidad por cualquier causa independientemente de la edad, sexo u otras patologías cardiovasculares (como cardiopatía isquémica o FA) con una OR del 1,3 (IC 95% 1,08 a 1,43, $p<0,002$). En el estudio epidemiológico publicado en China sobre 1.590 pacientes ingresados por COVID-19 en diferentes hospitales del

país entre diciembre de 2019 y enero de 2020 (97), la hipertensión era la comorbilidad más frecuente, un 16,9% de los enfermos, y padecer HTA previa a la infección suponía un riesgo mayor de muerte, ingreso en UCI o necesidad de ventilación mecánica, con una OR 1.58 (IC 95% 1,07 a 2,3). En otra investigación epidemiológica china realizada en febrero 2020 utilizando la base de datos de 44.662 casos confirmados de COVID-19 en todo el país (128), se encontró una mortalidad global del 2,3%, que aumentaba hasta el 6,3% en los pacientes hipertensos (era un estudio epidemiológico descriptivo sin análisis del riesgo relativo). En el artículo publicado en el Lancet por Zhou et al. (64) sobre 191 pacientes ingresados graves en hospitales de Wuhan durante los primeros dos meses de la pandemia, se observa que el 48% de los enfermos tenía alguna comorbilidad, y que la hipertensión era la enfermedad asociada más frecuente. Además, la prevalencia de HTA en el grupo de enfermos que fallecieron era mucho mayor (un 48% frente al 23% en el grupo de los pacientes que superaron la enfermedad). Eso suponía que ser hipertenso antes de infectarse por SARS CoV-2 conllevaba 3 veces más riesgo de fallecer (OR 3,05 IC 95% 1,57 a 5,92). Sin embargo, en otra investigación observacional sobre pacientes hospitalizados por COVID-19, publicado en Italia (129) no se encontraba esa asociación entre HTA y mortalidad, a pesar de que el 54,9% de los pacientes ingresados por la infección viral eran hipertensos. Italia fue uno de los países más afectados por la pandemia durante los primeros meses, con una alta mortalidad (7,2%). La edad media de los pacientes fallecidos en este país era de 79 años y el 73% eran hipertensos (130). En otro metaanálisis italiano (131) sobre las comorbilidades asociadas a la COVID-19 publicado posteriormente, en agosto de 2020, la HTA estaba presente en el 19,31% de los pacientes ingresados. Comparando el grupo de pacientes hipertensos que presentaron una enfermedad COVID-19 de moderada gravedad con el grupo de pacientes hipertensos que ingresaron en la UCI o fallecieron, la OR era de 1,93 (IC 95% 1,63 a 3,07). En una investigación de cohortes de 10.926 pacientes realizada en el Reino Unido (118) sobre factores de riesgos asociados a mortalidad por COVID-19, se encontró que la HTA presentaba una OR de 1,09 (IC 95% 1,05 a 1,14) asociada a la mortalidad por coronavirus. Si los resultados se ajustaban por edad, la OR aumentaba hasta 3,10 (IC 95% 1,69 a 5,70) en los pacientes mayores de 70 años, y disminuía a una OR de 0,73 (IC 95% 0,69 a 0,78) entre los 18 y 39 años. En otro estudio epidemiológico también del Reino Unido (132) realizado sobre las comorbilidades de más de 20.000 pacientes ingresados en 208 hospitales ingleses de enero a abril del 2020, se demostró una asociación entre las

enfermedades cardiovasculares crónicas (entre ellas la HTA) y un incremento de mortalidad en los enfermos hospitalizados por COVID-19, siendo la OR de 1,16 (IC 95% 1,08 a 1,24).

En otro metaanálisis realizado en noviembre de 2020 sobre los estudios publicados en la Cochrane Library por Mahamat-Saleh et al. (133) el riesgo relativo de morir por COVID-19 si se padecía HTA previamente a la infección por SARS CoV-2 era del 1,42 (IC 95% 1,30 a 1,54). Y el riesgo absoluto de mortalidad estaba aumentado en un 11%.

En el estudio presente, la OR relacionada con la HTA era mayor, probablemente porque se han comparado pacientes ingresados con complicaciones graves por la infección (no sólo fallecidos) con pacientes que presentaron una COVID-19 leve o moderada que no requirieron hospitalización. La prevalencia de HTA aumenta con la edad de los pacientes, así como la asociación con otras patologías cardiovasculares como la cardiopatía isquémica y la FA, factores implicados con un pronóstico peor en caso de infección por SARS CoV-2. Como se ha explicado en el apartado del riesgo de COVID grave relacionado con la edad, el porcentaje de pacientes mayores de 60 años en el grupo de los casos (63,8%) es más del doble que en el grupo de los controles (26,2%). En esta investigación el 35,23% de los casos hipertensos eran mayores de 60 años y el 16,2 % eran mayores de 70 años. Sin embargo, sólo el 13,8 % de los controles hipertensos eran mayores de 60 años y el 3,8% mayores de 70 años, un valor cuatro veces inferior al obtenido en el grupo de los casos. Esa relación entre edad e la HTA podría explicar que en este estudio obtengamos una OR con un valor más elevado que en algunas de las investigaciones previas.

En resumen, parece que la hipertensión es una comorbilidad asociada a un peor pronóstico en la COVID-19, pero no como factor independiente sino en asociación a la edad y otras patologías cardiovasculares (134).

Se ha considerado que la ACE2 podría ser la clave para explicar esta peor evolución de la enfermedad COVID-19 en los pacientes hipertensos. La ACE2 es una parte fundamental del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Tiene la función de convertir a la Angiotensina I en Angiotensina 1-9 y a la Angiotensina II en Angiotensina 1-7. Ambas tienen efectos vasodilatadores, natriuréticos, antiinflamatorios y reducen la

presión arterial. Cuando el SARS CoV-2 se une a la ACE2 y la bloquea, aumentan los niveles de Angiotensina II, lo que provocaría una elevación de la tensión arterial, vasoconstricción, retención de sodio y aumento de péptidos proinflamatorios (135, 136). Además, se ha comprobado en ratones de experimentación que un déficit en la presencia de la proteína ACE2 en la membrana de las células del epitelio pulmonar está asociado a un aumento de los síntomas respiratorios en presencia de daño pulmonar. Al mismo tiempo se produce un aumento de la permeabilidad vascular con extravasación de plasma hacia los tejidos, favoreciendo la aparición del síndrome de distrés respiratorio. La ACE2 también está involucrada en la actividad de un metabolito de la bradiquinina, la des-Arg9 bradiquinina (DABK), que es un mediador inflamatorio pulmonar. Cuando disminuyen los niveles de ACE2 aumenta la expresión del receptor del DABK en la membrana de las células pulmonares, amplificando la reacción inflamatoria local ante una infección y empeorando el daño provocado en el tejido pulmonar (130).

Otro mecanismo involucrado en esta asociación entre la HTA y un peor pronóstico de la COVID-19, sería una desregulación del sistema inmune, que está presente en los pacientes hipertensos. Se sabe que la aparición de la HTA está relacionada con alteraciones en el sistema inmunitario tanto innato como adaptativo, mediante fenómenos inflamatorios y de estrés oxidativo. Especial importancia tiene el papel del inflamosoma NLRP3 presente en los monocitos y las células dendríticas. Los inflamosomas son complejos de proteínas, situados en el citoplasma celular, que están relacionados con la inmunidad innata y los procesos inflamatorios. Son capaces de activar a la caspasa-1 o enzima convertidora de la interleucina 1, responsable de la “maduración” de las proteínas precursoras de la IL 1 y la IL 18 (137). Y, al mismo tiempo, la propia hipertensión produce una alteración en la inmunidad de los pacientes, con una disminución y un mal funcionamiento, entre otros, de los linfocitos CD8+, que responderían peor frente a las infecciones virales y contribuiría a la producción patológica de citoquinas, implicadas en las complicaciones graves de la COVID-19 (135, 138). En concreto, la IL6 es una citoquina clave en la desregulación de la respuesta inflamatoria del sistema inmune que se produce en la hipertensión. Su producción está elevada en los pacientes hipertensos, y sabemos que la IL6 está implicada en la tormenta de citoquinas, responsable de la enfermedad COVID-19 grave (130).

La disfunción en el endotelio vascular también está involucrada en la patogénesis y progresión de la hipertensión. Esta alteración en las células endoteliales está directamente relacionada con procesos inflamatorios y de estrés oxidativo. Durante la última fase fisiopatológica de la infección por SARS CoV-2, la elevada síntesis de citoquinas provocaba aún más inflamación en las paredes de los vasos, con exposición del Factor Tisular y la activación de la cascada de la coagulación, la aparición de fenómenos trombóticos y finalmente, desencadenaba una coagulación intravascular diseminada con fallo multiorgánico (138).

6. RIESGO DE COVID GRAVE RELACIONADO CON LA FIBRILACION AURICULAR

En este trabajo el 4,8 % de los casos tenía fibrilación auricular frente al 0,5% de los controles. Se estima que el 4,4 % de la población española tiene fibrilación auricular (FA), pero los porcentajes varían mucho con la edad (139). En los menores de 50 años es del 0,3%, entre los 60-69 el porcentaje se eleva al 4,6%, entre los 70-79 hasta el 9,3% y en los mayores de 80 años llega hasta el 18 %. Son cifras similares a estudios epidemiológicos realizados en Europa, como el estudio Rotterdam y el estudio FAMA de Portugal, pero son cifras bastante más elevadas que en estudios americanos donde el porcentaje de fibrilación auricular en mayores de 80 años es del 9%. La aparición de FA está estrechamente relacionada con la edad y la existencia de cardiopatía previa como valvulopatías, miocardiopatías, o infarto agudo de miocardio.

Según análisis inferencial de los datos de este trabajo, padecer fibrilación auricular antes de infectarse por SARS CoV-2, podría aumentar el riesgo de sufrir una complicación grave por coronavirus casi 10 veces (OR de 9,99; IC 95% 1,2 a 85,6). No hay muchos estudios específicos sobre la prevalencia de FA en pacientes con COVID-19. Las arritmias cardiacas son frecuentes en los pacientes graves con infección por SARS CoV.2, y dentro de éstas, la fibrilación auricular es la más habitual. En un estudio estadístico del Instituto de Salud Italiano publicado en marzo del 2020 sobre 355 pacientes fallecidos por COVID-19 el 24% presentaban FA antes de la infección (140). Y en otro publicado sobre 99 pacientes ingresados por neumonía grave por COVID-19, el 36% tenían fibrilación auricular (141).

Respecto a la aparición de novo de FA en pacientes infectados por SARS CoV-2 hay pocos datos, sólo alguna notificación de casos o pequeños estudios. Basándonos en ellos, el porcentaje de pacientes que desarrollan fibrilación auricular durante la infección por coronavirus varía entre el 3,6 y el 6,7% (142, 143, 144). Los pacientes que desarrollan FA son los de mayor edad y con al menos un factor de riesgo para esta arritmia como la hipertensión arterial. Además, la aparición de fibrilación auricular durante el ingreso se asocia a un incremento de mortalidad y de eventos trombóticos (143).

En el estudio de cohortes de 1053 pacientes hospitalizados graves por COVID-19 realizado en New York (145), investigaron la asociación entre FA y mortalidad, tanto la existencia de una fibrilación auricular previa a la infección como una fibrilación auricular de nueva aparición durante la hospitalización. También se analizaron otras variables como la edad, el sexo, la hipoxemia y la insuficiencia renal. Los resultados indicaban que el 14,6% de los pacientes tenían FA antes de la infección por SARS CoV-2, y que la arritmia apareció de novo en un 9,6% de los pacientes. Los enfermos de COVID-19 hospitalizados con fibrilación auricular tenían una mortalidad más elevada (39,2 %) que los pacientes que no tenían dicha arritmia (13,4 %). Ajustados los resultados por edad y otras comorbilidades, la existencia de FA previa a la infección y la aparición de fibrilación auricular durante la hospitalización se asociaban, de manera independiente, a un aumento de la mortalidad a 30 días, con una OR de 1,93 y 2,87 respectivamente.

En el metaanálisis del Hospital de Nanjing, China, de Chen et al. (146) donde se analizaron 36 estudios epidemiológicos publicados hasta marzo del 2021, los resultados son parecidos. Los pacientes que presentaban una fibrilación auricular antes de la infección por SARS CoV-2 tenían un incremento de la mortalidad hospitalaria, con una OR acumulada de 2,07 (IC 95% 1,60 a 2,67, $p < 0,001$). Asimismo, tenían la necesidad de ventilación mecánica con más frecuencia que los pacientes sin FA, con una OR acumulada del 4,53 (IC 95% 1,33 a 15,38, $p < 0,05$). La aparición de novo de la arritmia durante el síndrome de distrés respiratorio provocado por la neumonía grave de la COVID-19, también estaba relacionada con un aumento de la mortalidad con una OR de 2,38 (IC 95% 2,04 a 2,77, $p < 0,001$). Otro metaanálisis, también chino, publicado en octubre 2021 (147), llega a unos resultados similares, con una prevalencia de la fibrilación auricular del 11% en los pacientes hospitalizados por COVID-19, y un aumento de la mortalidad en estos enfermos con una OR del 2,98 (IC 95% 1,91 a 4,66) en el caso de FA previa a la infección y una OR del 2,32 (IC 95% 1,60 a 3,37) cuando la arritmia aparecía de novo durante el ingreso hospitalario.

Los pacientes del grupo de casos en nuestro estudio tenían más edad que los pacientes del grupo control y una mayor prevalencia de hipertensión arterial, lo que los haría más propensos a padecer fibrilación auricular antes de la infección por SARS CoV-2, o a

desarrollarla durante la misma. Analizando el subgrupo de pacientes-casos con fibrilación auricular, el 60% de los sujetos eran hipertensos y el 80% eran mayores de 69 años.

La presencia de FA durante la infección por SARS CoV-2 parece estar asociada a un mayor riesgo de complicaciones graves, probablemente debido a la miocarditis producida por la infección de las células cardíacas directamente por el virus, a una alteración de la microvascularización miocárdica, con eventos de cardiopatía isquémica, a la hipoxia secundaria a la afectación pulmonar, a tromboembolismo causado por la propia arritmia, y a los procesos inflamatorios provocados por la tormenta de citoquinas. Presumiblemente, los pacientes que desarrollaban fibrilación auricular durante la infección por el coronavirus presentaban previamente alguna lesión cardíaca que favorecía la aparición de esta arritmia como fibrosis o remodelado auricular, y la infección por el SARS CoV-2 fue el detonante de la FA.

Los procesos fisiopatológicos que relacionan la aparición de fibrilación auricular con la enfermedad COVID-19 no están claros (148, 149). Se han implicado varios factores como una disminución de la proteína ACE2 por su unión con el virus, la relación entre el CD 147 (otra proteína de la membrana celular) (26) y la proteína viral Spike, la tormenta de citoquinas, un estado adrenérgico secundario al distrés respiratorio, un daño endotelial directo del virus o a una alteración en el equilibrio electrolítico y ácido-base debido a las complicaciones secundarias de la infección por el SARS CoV-2.

El bloqueo de la proteína ACE2 en la membrana celular por las partículas virales produce una disminución en la degradación de la angiotensina II. Esto causa una elevación de angiotensina II que está relacionada con procesos de vasoconstricción, hipertrofia cardíaca, fibrosis y anoxia tisular, lo que favorece la aparición de la fibrilación auricular. Asimismo, provoca una inflamación en la grasa epicárdica, lo que está vinculado con el remodelado de la aurícula izquierda y la aparición de la FA. En el endotelio, el descenso de la proteína ACE2 ocasiona un aumento de la permeabilidad vascular, disfunción endotelial e inflamación con apoptosis de las células endoteliales, mecanismos fisiopatológicos que promueven la aparición de aterosclerosis. A nivel cerebral, el déficit de la proteína ACE2 provoca un aumento de la actividad del sistema simpático, que también incrementa el riesgo de la arritmia, y se ha relacionado con los

síntomas de ansiedad que presentan algunos pacientes infectados por SARS CoV-2. En el túbulo renal, esta disminución de la proteína ACE2 se asocia con una alteración de la reabsorción de sodio y potasio (la hipopotasemia es una alteración electrolítica frecuente en los pacientes con COVID grave), lo que puede producir daño en el tejido renal e hipertensión arterial por retención de sodio y agua (149).

La unión de la proteína S del virus con el CD 147 en la membrana celular, promueve la alteración en la regulación de determinadas citoquinas, aumentando el stress oxidativo de los miocardiocitos y efectos inotrópicos negativos en el corazón. El CD 147 es un potente inductor de la interleucina 18. Los niveles elevados de IL 18 se ha relacionado con el remodelado del tejido cardiaco y la aparición de fibrilación auricular (26).

También se conoce que la proteína S de algunos coronavirus es capaz de interactuar con el ácido siálico, presente en las glucoproteínas de la membrana celular. Esta molécula es capaz de activar la vía de señales intracelulares llamada RhoA, relacionada con los síndromes coronarios severos y la fibrosis cardiaca, aunque hacen faltan más estudios para poder implicar al ácido siálico con la generación de una fibrilación auricular (149).

El proceso proinflamatorio inducido por la tormenta de citoquinas que aparece en la COVID-19 grave, sería capaz de causar la apoptosis de las células cardiacas y la alteración en el sistema de conducción eléctrico del corazón, especialmente a nivel de la aurícula. La elevación de IL 6 provoca activación de las células endoteliales y de las plaquetas, favoreciendo la ruptura de placas de ateroma presentes en los vasos coronarios, provocando infartos de miocardio agudo y facilitando la aparición de arritmias como la fibrilación auricular. Asimismo, el SARS CoV-2, a través de su unión con la proteína ACE2, aumenta la síntesis de receptores de tipo NOD (derivado del inglés nucleotide-binding oligomerization domain), que se unen al inflamosoma NLRP3 o criopirina (137). El efecto proarritmogénico del NLRP3 en la aurícula se debería a un acortamiento en la duración del potencial de acción por una reentrada rápida del potasio en el interior celular, la salida prematura de calcio del retículo sarcoplasmático con la generación de nuevos potenciales de acción antes de que se repolarice completamente la célula, y la aparición de procesos de remodelado y fibrosis en la aurícula izquierda.

Todos estos mecanismos fisiopatológicos favorecerían la aparición de novo de una fibrilación auricular en los pacientes con enfermedad COVID-19 grave y aumentaría el riesgo de complicaciones e incrementaría la mortalidad en estos enfermos. También estarían involucrados en un empeoramiento del pronóstico en los pacientes que tenían esta arritmia antes de infectarse por el virus SARS CoV-2.

7. RIESGO DE COVID GRAVE RELACIONADO CON LA CARDIOPATIA ISQUÉMICA

En nuestro estudio el 4,8% de los casos tenía antecedentes de cardiopatía isquémica frente al 2,9% de los controles.

En España no existen muchos estudios sobre la prevalencia de la enfermedad coronaria. Se considera que es un país con bajo riesgo cardiovascular, aunque con tendencia a aumentar en los últimos años, probablemente por el aumento de la obesidad y el envejecimiento de la población (150, 151). La incidencia de cardiopatía isquémica que se registró en el primer estudio era del 2,21 % globalmente, y del 3,14% para los varones y del 1,44% para las mujeres. Estos datos coincidirían con los resultados de esta investigación respecto al grupo control. Sin embargo, el grupo de los casos presentaría una prevalencia aumentada de cardiopatía isquémica.

Si comparamos estos datos los del resto de Europa, España tiene una baja prevalencia de cardiopatía isquémica junto a países como Portugal, Francia, Italia o Grecia. Por otro lado, las naciones del Norte y Este de Europa tiene una prevalencia mucho mayor (152). Ocurre lo mismo si cotejamos los datos de España con la información que tenemos de Estados Unidos, donde la cardiopatía isquémica se estima que afecta al 6,4% de la población (el 7,9% de los varones y el 5,1% de las mujeres). En un estudio realizado por la Universidad de Pensilvania (153) comparando datos de Estados Unidos y China, la prevalencia de enfermedades cardiovasculares en los pacientes con COVID-19 era del 9% y 4 %, muy similar a la prevalencia en la población general (9% en EEUU y 3,7% en China), por lo que parece que, tener una enfermedad cardiovascular no aumenta el riesgo de infectarse por SARS CoV-2. Sin embargo, si se analizaba el subgrupo de pacientes que necesitaron ingreso por COVID grave, la prevalencia de enfermedad cardiovascular era del 27,8% en Estados Unidos, del 21,4% en Italia y del 14,7% en la República Popular China. En un pequeño estudio observacional realizado en Wuhan sobre 187 pacientes hospitalizados por COVID-19 (154), el 35,3% presentaban alguna enfermedad cardiovascular (incluyendo HTA, enfermedad coronaria u otras miocardiopatías) y el 27,8% sufrieron isquemia aguda durante el ingreso diagnosticada mediante la elevación sérica de troponina. La mortalidad hospitalaria fue del 7,6% en los pacientes sin

cardiopatía previa ni elevación de la troponina durante la hospitalización, del 13,3 % en pacientes con enfermedad cardíaca previa sin elevación de la troponina, del 37,5% en los enfermos sin antecedentes de patología cardiovascular, pero con elevación de la troponina durante el ingreso, y del 69,4% en aquellos pacientes con cardiopatía previa y elevación de la troponina durante la estancia en el hospital.

Respecto al análisis inferencial en nuestro estudio, presentar cardiopatía isquémica antes de contagiarse por SARS CoV-2 no supondría un aumento de riesgo para padecer complicaciones graves por la COVID-19, con una OR del 1,7, pero sin significación estadística ya que el IC 95% era del 0,5 al 5,46. Estos resultados se contradicen con los de otros estudios previos. Por ejemplo, en un pequeño metaanálisis de Wang B. et al (155), sobre 1.558 pacientes, tener una enfermedad cardiovascular (no especifica si es sólo cardiopatía isquémica o si engloba también a la insuficiencia cardíaca y a algunas arritmias como la fibrilación auricular) puede estar asociado a una progresión a una enfermedad COVID grave (OR de 2,93; IC 95% 1,73 a 4,96, $p < 0,001$).

En otro estudio realizado en Turquía con pacientes hospitalizados en marzo y abril de 2020 (156), la presencia de cardiopatía isquémica previa al ingreso estaría relacionada con un mayor riesgo de presentar complicaciones graves por COVID-19 (OR de 1,26; IC 95% 1,06 a 1,50, $p = 0,009$). En un estudio de cohortes realizado en el Norte de Milán sobre 500 pacientes que acudieron al hospital entre el 24 de febrero y el 24 de marzo de 2020 (157), el 12,6 % de los pacientes presentaba cardiopatía isquémica. Se estudió la relación entre el antecedente de infarto agudo de miocardio y la mortalidad por COVID-19, obteniendo un riesgo relativo del 3,21 (IC 95% 2,02 a 5,10, $p < 0,001$). Otra investigación italiana de la misma época (158), también concluyó que padecer cardiopatía isquémica previa a la infección por SARS CoV-2 aumentaba el riesgo de muerte por COVID-19 (sólo el 9% de los supervivientes presentaban enfermedad cardíaca frente al 45% de los fallecidos, con una $p < 0,001$). Se pueden encontrar resultados similares en un estudio realizado en Estados Unidos sobre 2.215 pacientes adultos admitidos en la UCI por COVID-19 (159). Se observó que padecer una enfermedad coronaria previa a la infección viral por SARS CoV-2, provocaba un aumento de la mortalidad con una OR de 1,4 (IC 95% 1,07 a 2,02).

En el estudio de casos control realizado en China por Gu et al. (160) sobre mortalidad por COVID-19 y cardiopatía isquémica, el 26,6 % de los casos (pacientes fallecidos) tenía cardiopatía isquémica previa al ingreso, frente al 8% de los controles (pacientes supervivientes). Esto supone una OR de 4,19 con un IC 95% de 2,5 a 7,11 para fallecer por COVID-19 si se presenta una historia de enfermedad coronaria previa a la infección por SARS CoV-2. Esta investigación no puede compararse directamente con nuestro estudio porque sólo tuvo en cuenta la mortalidad como evento para la definición de casos y porque agruparon los casos y los controles por edad no por sexo como en la presente investigación.

Otro estudio de cohortes realizado en China por Lui et al. (161) con 2.044 pacientes con COVID-19 que acudieron a los hospitales de la provincia de Wuhan entre enero y marzo del 2020, encontró una asociación entre tener antecedentes de cardiopatía isquémica y una peor evolución en la infección por SARS CoV-2 especialmente en los pacientes hipertensos y los varones (OR de 2,75; IC 95% 1,76 a 4,29, $p < 0,001$).

En otro metaanálisis chino con 1.527 enfermos (162), donde se comparaba pacientes hospitalizados por COVID-19 que necesitaron ingreso en UCI comparado con aquellos pacientes menos graves, se detectó una enfermedad cardio-cerebro vascular en el 16,7% de los pacientes graves y sólo en el 6,2% de los casos no severos, lo que implicaba un riesgo relativo del 3,30 (IC 95% 2,03 a 5,36). Asimismo, entre el 8 y el 11% de los enfermos más graves presentaron daño cardíaco agudo durante su ingreso. Haciendo un análisis inferencial de estos datos, el riesgo relativo de sufrir lesiones cardíacas agudas en los pacientes severos ingresados en UCI es del 13,40 (IC 95% 3,6-50,47, $p < 0,001$).

Otros estudios también chinos obtienen resultados similares (64, 69, 163, 164, 165, 166) así como en el estudio OpenSAFELY de Reino Unido (118).

Por último, en el metaanálisis realizado por Liang et al (167), con 22.148 pacientes de 40 estudios, tener antecedentes de cardiopatía isquémica y enfermedad COVID-19 parece estar asociado a un peor pronóstico, con una OR de 3,42 (IC 95% 2,38 a 4,13, $p < 0,001$). Si analizados estos resultados por subgrupos de complicaciones, los pacientes con cardiopatía isquémica presentan un aumento de mortalidad (OR de 3,75 IC 95% 2,91 a 4,82), de ingreso en UCI (OR de 2,25; IC 95% 1,34 a 3,79) y de enfermedad severa (OR

de 3,23; IC 95% 2,19 a 4,77). También se comprobó que existía una asociación entre cardiopatía isquémica, un peor pronóstico por COVID-19 y tener hipertensión arterial, y que dicha relación no ocurría con otros factores de riesgo como la edad, el sexo, la insuficiencia cardiaca, ni con el diseño del estudio ni el tipo de muestra.

La razón de estos resultados puede explicarse por la fisiopatología de la COVID-19. El SARS CoV-2 puede afectar al sistema cardiovascular de varias formas. Por un lado, gracias a las autopsias realizadas en pacientes fallecidos por COVID-19, sabemos que el coronavirus es capaz de infectar directamente a los miocardiocitos, mediante su unión a la proteína ACE2 presente en la membrana de estas células. En el estudio de Oudit et al. (168) se detectó ARN viral en el tejido cardiaco del 35% de las autopsias. Este daño citopático directo provocado por el virus induce una reacción inflamatoria local (se han detectado infiltrados linfocitarios en el miocardio de estos enfermos) y una miocarditis con más o menos repercusión clínica. Además, se produce un aumento en la Angiotensina II por su falta de metabolismo a través de la proteína ACE2 que se encuentra bloqueada por la proteína S del virus. La angiotensina II produce un aumento de la tensión arterial y vasoconstricción, que pueden empeorar una enfermedad cardiaca subyacente. Asimismo, la reacción inflamatoria exagerada que se produce en el huésped junto con la infección viral de las células endoteliales de los vasos coronarios puede inducir la desestabilización y ruptura de las placas de ateroma preexistentes, y la aparición de cardiopatía isquémica aguda. Igualmente, en la fase de hiperinflamación que aparece en los enfermos más graves, se produce un estado de hipercoagulabilidad y disfunción plaquetaria que también favorece la ruptura de las placas de ateroma y la formación de trombos en la circulación coronaria (169, 170, 171).

Por otro lado, la hipoxemia que se produce en los pacientes con neumonía grave disminuye el aporte de oxígeno al miocardio, lo que provoca aumento del metabolismo anaerobio, acidosis y liberación de radicales libres que dañan los fosfolípidos de la membrana celular. También induce la entrada de iones de calcio dentro las células, lo que causa un daño directo y procesos de apoptosis en los miocardiocitos (162). Todos estos procesos pueden desencadenar también un empeoramiento en una enfermedad cardiaca de base.

La diferencia de resultados observada entre este estudio y las investigaciones comentadas anteriormente, podría explicarse porque en este estudio comparamos población con COVID-19 leve o moderado que no precisó hospitalización con pacientes hospitalizados, mientras que en otros estudios hacen la comparación entre pacientes hospitalizados que progresaron a COVID muy grave o muerte y los que no progresaron o sobrevivieron. Asimismo, como se ha comentado al principio de este apartado, en España la prevalencia de cardiopatía isquémica es baja, menor que en algunos países donde se realizaron los otros estudios como Estados Unidos. Por otro lado, algunas investigaciones hablan de enfermedad cardiovascular englobando bajo la misma a la hipertensión, la cardiopatía isquémica, las arritmias cardíacas como la fibrilación auricular o a la insuficiencia cardíaca, y no se centran específicamente en la enfermedad coronaria. También es posible que la muestra este estudio sea más heterogéneo respecto a la edad que otros trabajos donde los subgrupos de comorbilidades se agrupaban según la edad y no según el sexo de los pacientes. Esto ha podido influir en los resultados ya que la prevalencia de cardiopatía isquémica aumenta con la edad de los pacientes y con la presencia de hipertensión arterial (que a su vez también se incrementa con el envejecimiento).

8. RIESGO DE COVID GRAVE RELACIONADO CON LA INSUFICIENCIA CARDIACA

En la muestra de este estudio menos del 1% de los pacientes (3 sujetos) presentaba insuficiencia cardiaca. Si distinguimos entre los casos y los controles, el 1,90% de los casos (2 personas) tenía insuficiencia cardiaca frente al 0,48% de los controles (1 paciente).

Según el estudio PATHWAYS-HF (172), publicado en enero de 2022, la prevalencia de la insuficiencia cardiaca en el año 2019 fue del 1,89% (IC 95% 1,70 a 2,08) en la población mayor de 18 años, con una tasa de incidencia de 2,78 casos nuevos por cada 1.000 sujetos/año. Dicha prevalencia se ha mantenido estable en los últimos 5 años. Es una enfermedad muy relacionada con la edad, de forma que su prevalencia aumenta hasta el 9% de la población mayor de 80 años. En este estudio, la prevalencia de insuficiencia cardiaca es más baja, probablemente porque los sujetos de nuestro grupo control son pacientes más jóvenes, y en nuestro grupo control no se pudo incluir a los pacientes institucionalizados en residencias geriátricas, que son una de las poblaciones más afectada por esta enfermedad.

Respecto al análisis inferencial de los datos del estudio, presentar insuficiencia cardiaca antes de contagiarse por SARS CoV-2 conlleva una OR de 4, pero con un IC 95% de 0,44 a 44,1, lo que no es un resultado estadísticamente significativo.

De nuevo, como ocurría en la cardiopatía isquémica, nuestros resultados no coinciden con otras investigaciones publicadas. Como hemos explicado en el apartado anterior sobre la cardiopatía isquémica, numerosos estudios han demostrado que la enfermedad cardiovascular (englobando a la enfermedad coronaria, a la insuficiencia cardiaca y otros trastornos del corazón) se asocia a un mal pronóstico en la enfermedad COVID-19.

En el estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico realizado con 6.439 pacientes ingresados en los hospitales del Monte Sinaí de Nueva York entre febrero y junio del 2020 (173), el 6,6% de los sujetos tenía historia previa de insuficiencia cardiaca. Los enfermos con insuficiencia cardiaca presentaban más comorbilidades asociadas como HTA o diabetes, y durante el ingreso tuvieron cifras más elevadas de tensión arterial y

menor saturación de oxígeno. Respecto a los parámetros de laboratorio los pacientes con insuficiencia cardiaca presentaban con más frecuencia linfopenia y plaquetopenia, pero cifras más elevadas de la creatinina, las transaminasas hepáticas, el dímero D, el péptido natriurético, la troponina y los reactantes de fase aguda. Además, la historia previa de insuficiencia cardiaca era un factor de riesgo independiente para ingresar en una UCI (OR de 1,71; IC 95% 1,25 a 2,34, $p = 0,001$), para la necesidad de ventilación mecánica (OR de 3,64; IC 95% 2,56 a 5,16, $p < 0,001$) o para fallecer por COVID-19 (OR de 1,88; IC95% 1,27 a 2,78, $p = 0,002$).

En otro estudio de cohortes realizado en hospitales de Madrid entre febrero y marzo del 2020, con 3.080 pacientes ingresados y diagnosticados de COVID-19 (174), el 4.9% de los sujetos tenía historia previa de insuficiencia cardiaca. Estos pacientes eran más mayores y con más comorbilidades que los que no tenían insuficiencia cardiaca. Además, tuvieron más mortalidad que los enfermos sin insuficiencia cardiaca (un 48,7% vs. 19%; $p < 0,001$), y presentaron con más frecuencia signos de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y eventos trombóticos que el grupo sin la enfermedad (aunque estos valores no alcanzaron la significación estadística). Por otro lado, un 2,5% de los pacientes desarrollaron un episodio de insuficiencia cardiaca durante el ingreso. De estos sujetos, el 78% no tenían historia previa de insuficiencia cardiaca. La mortalidad en este grupo también fue más elevada que entre los enfermos que no sufrieron ningún episodio de ICC durante la hospitalización (46,8% vs. 19,7%; $p < 0,001$). Aunque, en este último subgrupo de pacientes, desarrollar insuficiencia cardiaca durante la infección por SARS CoV-2 no alcanzó la significación estadística como factor independiente de riesgo de mortalidad (OR de 1,40; IC 95%: 0,98 a 1,98, $p = 0,062$).

Un resultado similar se obtuvo en el estudio de Saleh et al. (175) en Arabia Saudita, sobre 723 pacientes ingresados en la UCI con enfermedad Covid-19 confirmada. El subgrupo de enfermos con insuficiencia cardiaca (59 sujetos) tenía una edad mayor y más comorbilidades que los pacientes sin esta enfermedad cardíaca. Los enfermos con insuficiencia cardiaca y COVID-19 tuvieron una estancia más larga en la unidad de cuidados intensivos y mayor tasa de mortalidad hospitalaria y en la UCI que los pacientes sin insuficiencia cardiaca (64,3% vs. 44,6%, valor de $p < 0,01$ y 54,5% vs. 39%, valor de $p = 0,02$, respectivamente).

En el estudio francés CORONADO sobre 2.796 pacientes diabéticos ingresados por COVID-19 con un seguimiento posterior de 28 días sobre la mortalidad (176), la insuficiencia cardíaca estaba presente en el 9.4% de los enfermos diabéticos que sobrevivieron y en el 19,2% de los pacientes fallecidos, lo que supone una OR ajustada por edad del 1,59 (IC 95% 1,21 a 2,10). Este estudio no puede compararse con nuestra investigación porque sólo se centra los pacientes diabéticos con COVID-19, y en el estudio presente se han investigado todos los pacientes con enfermedad COVID-19 con diabetes o sin ella.

Otro estudio de cohortes realizado en Carolina del Norte, Estados Unidos, comparaba pacientes con insuficiencia cardíaca ingresados de abril a septiembre de 2020 por COVID-19 con pacientes con insuficiencia cardíaca hospitalizados por otras causas, con un total de 132.312 sujetos (177). El 24% de los pacientes con insuficiencia cardíaca y COVID-19 fallecieron durante su hospitalización, frente al 2,6% de los enfermos con insuficiencia cardíaca que ingresaron por otra razón.

En un estudio retrospectivo realizado en un hospital de Londres (178) sobre pacientes ingresados con antecedentes de insuficiencia cardíaca del 1 de marzo al 6 de mayo de 2020, se analizaron los datos de 134 sujetos, 40 enfermos tenían además COVID-19. Este grupo de pacientes tuvo una mortalidad más elevada (50%) que los pacientes con insuficiencia cardíaca sin infección por SARS CoV-2 (10,6%), con un RR (riesgo relativo) del 4,70 (IC 95% 2,42 a 9,12, $p < 0,001$). La causa más frecuente de fallecimiento (el 60%) fue la neumonía por COVID-19 y, en el otro 40%, fue la neumonía más la reagudización de una insuficiencia cardíaca previa.

En otro estudio chino de Chen et al. (179) sobre las características clínicas de 274 pacientes ingresados en un hospital de Wuhan de enero a febrero de 2020, se compararon 113 fallecidos por COVID-19 con 161 pacientes supervivientes. El 48% de los enfermos que murieron tenían hipertensión arterial y el 14% otras enfermedades cardiovasculares. La causa de muerte más frecuente fue la insuficiencia respiratoria aguda. Además, en grupo de los fallecidos, el 77% de los sujetos presentaron daño cardíaco agudo y el 48% insuficiencia cardíaca, frente al 17% y 3% respectivamente del grupo de supervivientes.

En el metaanálisis realizado por Yonas E. et al. (180) sobre 18 estudios con un total de 21.640 sujetos con insuficiencia cardiaca e infección por SARS CoV-2, se encontró un aumento del riesgo de hospitalización (OR de 2,37; IC 95% 1,48 a 3,79) y de la mortalidad en estos pacientes (OR de 3,46; IC 95% 2,52 a 4,75). Asimismo, en el estudio se compararon los resultados con los datos que se tenían de investigaciones previas sobre la asociación entre insuficiencia cardiaca e infección por el virus de la influenza y la mortalidad hospitalaria, encontrándose que la COVID-19 tenía mayor riesgo de mortalidad que la gripe.

La afectación cardiaca que se produce en la infección por SARS CoV-2, y por lo tanto ese aumento de gravedad y mortalidad de los pacientes con insuficiencia cardiaca y COVID-19, es un proceso complejo que aparece por múltiples mecanismos. Por una parte, la acción citotóxica directa del virus sobre los miocardiocitos y las células del endotelio vascular, lo que desencadenaría una reacción inflamatoria local con endotelitis y miocarditis, y disfunción ventricular secundaria (35). Si el paciente evoluciona a la tercera fase de la COVID-19, la tormenta de citoquinas, se originaría un estado inflamatorio generalizado con empeoramiento de las lesiones del miocardio y la microvascularización, eventos trombóticos por la disfunción plaquetaria y activación de la cascada de la coagulación. Se conoce por estudios anteriores a la pandemia (181) que la citoquina proinflamatoria IL6 está implicada en la progresión de la disfunción ventricular y de la insuficiencia cardiaca. En un estudio de cohortes de 2.329 pacientes ingresados con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección disminuida antes de la COVID-19, la IL 6 estaba elevada en el 50% de los sujetos y esa elevación era un factor independiente que aumentaba la mortalidad en estos enfermos (182). Además, cuando el SARS CoV-2 se une a la proteína ACE2 activa al inflamósoma NLRP3, implicado en los procesos inflamatorios, que jugarían un papel muy importante en el empeoramiento de una insuficiencia cardiaca preexistente (183).

Por otro lado, la fiebre y la hipoxemia secundarias a la neumonía por SARS CoV-2, desencadenan la activación del sistema nervioso simpático, con elevación de los niveles de adrenalina, lo que provoca un aumento en el consumo de energía y oxígeno por parte del miocardio (184). Si este órgano ya se encontraba previamente dañado por una insuficiencia cardiaca u otra miocardiopatía, responderá peor al estrés que un corazón

sano y se producirá una reagudización de la insuficiencia cardiaca o su aparición por primera vez.

La neumonía COVID grave, con afectación bilateral de varios lóbulos pulmonares provoca una hipertensión pulmonar que también repercute desfavorablemente en la función contráctil del ventrículo derecho y, secundariamente, puede desencadenar una insuficiencia cardiaca congestiva.

Además, la disminución de la actividad de la proteína ACE2 por estar bloqueada por el virus conlleva un aumento de los niveles de Angiotensina II, relacionada con la vasoconstricción, hipertensión arterial y procesos proinflamatorios. En animales de experimentación se ha comprobado que bloquear la proteína ACE2 favorece el desarrollo de disfunción ventricular izquierda y de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (figura 36).

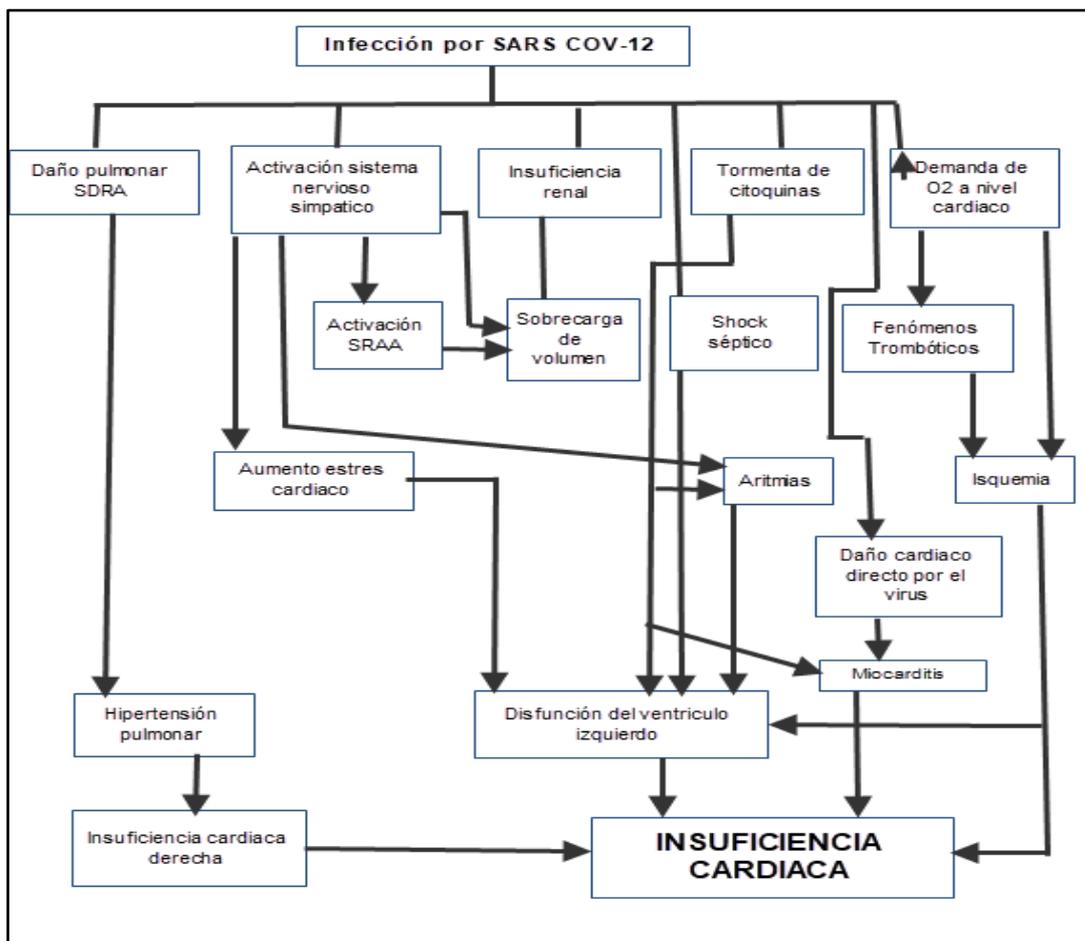


Figura 36: Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca relacionada con la enfermedad COVID-19

Una de las razones que podría explicar los resultados de este estudio es la baja prevalencia de insuficiencia cardiaca en la muestra. Esto puede deberse a una falta de identificación del episodio de insuficiencia cardiaca en la historia clínica de los pacientes. Muchas veces, las reagudizaciones de insuficiencia cardiaca quedan registradas bajo otros episodios de la historia médica del paciente asociados a esta enfermedad, como la cardiopatía isquémica y la fibrilación auricular. Otra explicación para estos datos es que se ha estudiado a población con COVID-19 leve-moderado que no necesitó hospitalización y con COVID-19 grave que ingresó en el hospital al menos 24 horas, y el resto de las investigaciones se basan solamente en poblaciones de pacientes ingresados.

9. RIESGO DE COVID GRAVE RELACIONADO CON LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

En la población de este estudio la prevalencia de insuficiencia renal crónica (IRC) fue del 1,27%. En el grupo de los casos era mayor, de un 2,86% frente al grupo de los controles, que sólo fue del 0,48%.

Según el estudio de Manuel Gorostidi et al. (185) publicado en 2018, la prevalencia de IRC en España sería del 15,1%, más frecuente en varones (23,1% vs. 7,3% en mujeres), aumentaría con la edad (4,8% en sujetos de 18-44 años, 17,4% en sujetos de 45-64 años, y 37,3% en sujetos ≥ 65 años), y es más frecuentes en pacientes con enfermedad cardiovascular. La prevalencia mundial estimada de IRC sería del 11,8% en mujeres y del 10,4% en varones, con muchas variaciones entre distintos países y regiones del mundo. Por ejemplo, en Europa, la prevalencia de IRC oscilaría entre el 3,3% en Noruega y el 17,3% en el noreste de Alemania. En Estados Unidos estaría entorno al 13%. Todos estos datos suponen que en España la prevalencia de insuficiencia renal crónica es más alta que la de muchos países europeos, pero similar a la de EEUU.

En el presente estudio, sin embargo, la prevalencia de IRC es mucho más baja. La explicación más probable a estos resultados es la falta de registro en el historial médico de los pacientes de la insuficiencia renal crónica como una enfermedad con identidad propia, quedando anotada bajo los episodios de otras enfermedades asociadas a la misma como la diabetes o la hipertensión arterial.

Respecto al análisis inferencial de los datos de este estudio, padecer insuficiencia renal crónica puede suponer una OR de 6 para padecer complicaciones graves por COVID-19. Sin embargo, el intervalo de confianza es de 0,62 a 57,68 con una $p=0,1$, por lo que estos resultados no tienen significación estadística. Esto no coincide con otras investigaciones epidemiológicas publicadas previamente.

Por ejemplo, en el metaanálisis de Fang et al. (186) con 61 estudios epidemiológicos, se analizó la relación entre las comorbilidades, la edad, el sexo y la severidad de la COVID-19. La insuficiencia renal crónica fue la comorbilidad que más se asoció a mortalidad con un RR 7,10 (IC 95%: 3,1-16,02, $p < 0,001$).

En el estudio de cohortes de Petrilli et al (71) sobre 5.279 pacientes diagnosticados de COVID-19 en un hospital de Nueva York entre el 1 de marzo y el 8 de abril de 2020, analizando los factores de riesgo para hospitalización y muerte. 2.741 pacientes ingresaron en el hospital, de los cuales el 21% tenía insuficiencia renal crónica, frente a sólo el 2,6 % de los que no necesitaron hospitalización. Por lo tanto, padecer insuficiencia renal crónica y COVID-19 suponía una OR de 2,6 (IC 95% 1,9 a 3,6, $p < 0,001$) para sufrir un ingreso.

En un estudio de mortalidad asociada al COVID-19 sobre 17.000.000 sujetos infectados utilizando los datos registrados en OpenSAFELY del Reino Unido (118) también se encontró un riesgo aumentado de mortalidad en los enfermos que presentaban enfermedad renal crónica. En concreto, si el filtrado glomerular del paciente estaba entre el 30-60 ml/min/1,73 m², la OR era de 1,33 (IC 95% 1,28 a 1,40). Si el filtrado glomerular era menor de 30 ml/min/1,73 m², la OR era de 2,52 (IC 95% 2,33 a 2,72).

En el estudio de cohortes realizado por Cheng et al. (187) en la provincia de Wuhan con 701 pacientes admitidos en las urgencias hospitalarias con COVID-19, se investigó la relación entre tener insuficiencia renal y mortalidad. Un 2% de los sujetos tenía IRC previa. Durante el ingreso un 5,1% de los pacientes desarrolló una insuficiencia renal aguda (IRA). En aquellos enfermos que tenía una elevación previa de los niveles de creatinina en sangre, el porcentaje de IRA alcanzó el 11,9%, mientras que sólo un 4% los pacientes que tenían niveles normales de creatinina al ingreso sufrieron una insuficiencia renal aguda. La mortalidad hospitalaria aumentó en aquellos enfermos que desarrollaron una insuficiencia renal aguda, siendo mayor a medida que disminuía el filtrado glomerular. Por ejemplo, el riesgo de mortalidad en los pacientes con IRA estadio 3 (creatinina 4 mg/dl), era del 9,81 (IC 95% 5.46 a 17.65, $p < 0,001$), y en los enfermos con IRA estadio 1 (aumento de 1.5 los niveles de creatinina basal) era de 3,51 (IC 95% 1.53 a 8,02, $p < 0,003$).

En otro estudio realizado por Gupta et al (159) en EEUU sobre mortalidad a los 28 días en pacientes ingresados en la UCI por COVID-19, también se encontró un riesgo aumentado en aquellos pacientes con insuficiencia renal en cualquier estadio (del 1 al 4), con una OR 2,43 (IC 95 %, 1,46 a 4,05).

En el estudio de Uribarri et al. (188) basado en el análisis de los datos recogidos en el registro de HOPE COVID-19, el objetivo era evaluar la asociación entre el grado de insuficiencia renal al ingreso y la mortalidad por COVID-19. Se incluyeron 758 pacientes. Sólo el 8.5% de los pacientes tenía antecedentes de insuficiencia renal crónica, sin embargo, el 30% de los enfermos tenía insuficiencia renal al ingreso. La elevación de la creatinina (y la disminución del filtrado glomerular) se comportó como un factor de riesgo independiente para la mortalidad, a menor filtrado, mayor riesgo con una OR de 8,6 (IC 95% 1,8 a 40,5, $p < 0,001$) para el grupo de pacientes con filtrados glomerulares < 30 ml/min/1,73 m² y una OR de 2,2 (IC 95% 0,8–5,9, $p = 0,128$) en el grupo de enfermos con filtrados de 30–60 ml/min/1,73 m².

En otro estudio epidemiológico español realizado en el Hospital Puerta de Hierro de Majadahonda (Madrid) (189) sobre 1.821 pacientes ingresados con COVID-19, el 21% de los sujetos tenía elevación de los niveles plasmáticos de creatinina al ingreso, de estos el 43,5% tenían antecedentes de IRC. Por otro lado, el 11,4% de los ingresados con niveles de creatinina normales de inicio, desarrollaron una insuficiencia renal aguda durante la hospitalización. Respecto a la mortalidad, tener IRC previa al ingreso era un factor de riesgo para muerte hospitalaria con una OR 4,17 (IC 95% 3,08 a 5,66). También la presencia de una elevación de creatinina al ingreso se asoció a un incremento de mortalidad con una OR 2,24 (IC 95% 2,19 a 2,30).

En el metaanálisis de Liu et al. (190) con un total de 36 estudios y 6.395 pacientes con COVID-19 se compararon las características clínicas entre el grupo de pacientes con enfermedad grave y el grupo con enfermedad más leve. En el grupo de sujetos con una COVID más severa estaba incrementada la presencia de insuficiencia renal crónica, con una OR 3,28 (IC 95% 2 a 5,37, $p < 0,00001$). También en este grupo de pacientes se produjeron más episodios de insuficiencia renal aguda, con una OR 11,02 (IC 95% 6,54 a 18,57, $p < 0,00001$).

Por último, el estudio de cohortes STOP COVID (191) realizado en EEUU sobre mortalidad asociada a la insuficiencia renal crónica con 4.264 pacientes ingresados en la UCI por COVID-19 muy grave, también se objetivó una asociación entre la IRC y la mortalidad a los 14 y 28 días de seguimiento de estos enfermos. El 12% de los pacientes

tenía insuficiencia renal crónica y el 3% estaban en tratamiento con hemodiálisis. El riesgo de mortalidad en ambos grupos fue igual, de 1,67 (IC 95% 1.47 a 1.91). En la revisión sistemática de Pecky et al. (192) sobre pacientes con IRC en tratamiento conservador o en hemodiálisis con infección por SARS CoV-2 se llegaron a unas conclusiones similares. Los pacientes con enfermedad renal crónica tenían más riesgo de complicaciones graves por la COVID-19 y mayor mortalidad.

Las conclusiones de estas investigaciones no coinciden con los resultados de nuestro estudio. Lo más probable es que esta diferencia se deba a una falta de registro adecuado de la insuficiencia renal crónica en la historia clínica del paciente.

No se conoce completamente el mecanismo por el que el SARS CoV-2 produce el daño a nivel renal. Los enfermos con IRC tienen un estado proinflamatorio crónico y una alteración en la inmunidad innata y adaptativa. Por epidemias víricas previas como la de la Gripe A en 2009, se sabe que estos pacientes son más susceptibles de sufrir neumonía viral e insuficiencia respiratoria. Los componentes celulares necesarios para que el virus penetre en la célula (ACE2, TMPRSS2 y la catepsina I) están ampliamente presentes en el riñón, especialmente en las células de túbulo renal proximal y los podocitos del glomérulo. La detección de albuminuria, hematuria y ARN viral en la orina de los enfermos de COVID-19 sugiere la posibilidad de una infección directa del tejido renal por parte del SARS CoV-2. Por otro lado, la tormenta de citoquinas desencadenada por la respuesta inmune exagerada a la infección por el coronavirus podría provocar una inflamación del tejido renal o nefritis, un incremento de la permeabilidad vascular a nivel del glomérulo y a una la depleción de volumen sanguíneo por una alteración del sistema cardiovascular. Todo esto produciría como consecuencia una hipoperfusión de los túbulos renales, una nefritis túbulo intersticial y una insuficiencia renal aguda (complicación frecuente entre los enfermos con COVID-19) o un empeoramiento de una insuficiencia renal crónica previa (193, 194). Asimismo, la medicación utilizada para tratar a los enfermos con COVID grave también podría provocar un empeoramiento de su función renal. Por último, los pacientes con IRC son personas de más edad que tienen asociadas otras comorbilidades como hipertensión arterial y diabetes, todos ellos factores de riesgo para desarrollar complicaciones severas secundarias a la infección por SARS CoV-2.

10. RIESGO DE COVID GRAVE RELACIONADO CON EL CANCER

En la muestra de este estudio había 5 pacientes con cáncer activo en los últimos 5 años, lo que supone un 1,59% de total de sujetos. En el grupo de los casos fueron 4 pacientes con cáncer activo (el 3,81% de los enfermos) y en el grupo de los controles sólo hubo un paciente oncológico (el 0.48% del total). Estos datos de prevalencia de cáncer son similares a los encontrados en la población general en España.

Se estima en que 2018 se diagnosticaron en todo el mundo 18.1 millones de casos nuevos de cáncer en todo el mundo, lo que supone una tasa de 197,9/100.000 habitantes. Si nos fijamos en la incidencia de diferentes países, en EEUU fue de 352,2/100.000 habitantes (195), en Reino Unido de 319,2/100.000 habitantes y en China de 201,7/100.000 habitantes (196). En España, según los datos de la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica), la incidencia en 2021 se situaría entorno a los 601/100.000 habitantes, y la prevalencia a los 5 años de 1.695 por 100.000 habitantes, entorno al 1,69% de la población (incluyendo todos los tipos de cáncer y todas las edades). Los tumores más frecuentes entre los varones son el de próstata, el de colon y recto, el de pulmón y el de vejiga. Entre la población femenina los cánceres más frecuentes son el de mama y el de colon y recto (197).

Respecto al análisis inferencial de los resultados de este estudio, tener cáncer activo en los 5 años previos a la infección por SARS CoV-2 podría suponer un riesgo alto de complicaciones graves, con una OR de 8 (IC 95% 0,9 a 71,6, $p=0,06$), aunque este dato no llega a ser estadísticamente significativo.

Los resultados de otras investigaciones previas son heterogéneos. Los primeros estudios publicados sobre población china parecían indicar que los pacientes con cáncer tenían una mayor probabilidad de desarrollar una COVID-19 grave y de mortalidad, sobre todo si habían recibido tratamiento antitumoral en las semanas previas a la infección por el coronavirus, Sin embargo, estudios posteriores en EEUU y Reino Unido no se encuentra esa asociación entre mortalidad, tipo de tumor y tratamiento antitumoral tal como se expone a continuación.

En el estudio chino de Zhang et al. (198) realizado con pacientes ingresados por COVID 19 en 3 hospitales de Wuhan, entre enero y febrero de 2020, se registraron 28 pacientes con cáncer. La tasa de mortalidad en este grupo fue del 28%. Y haber recibido terapia antitumoral en los 14 días previos a la infección fue el factor de riesgo más importante para el ingreso en la UCI o fallecer, con una OR de 4.079 (IC 95% 1.086 a 15.322, $p < 0,037$). Se obtuvieron resultados similares en el estudio chino realizado con datos nacionales por Liang et al. (199). Los pacientes con cáncer y COVID-19 tuvieron una enfermedad más grave o fallecieron en mayor proporción que aquellos sujetos sin enfermedad oncológica, especialmente si habían recibido tratamiento con quimioterapia en el mes previo al ingreso.

En el estudio británico sobre factores de riesgos asociados a mortalidad usando los datos del OpenSAFELY (118), que incluída más de 17 millones de pacientes y 10.926 muertes asociadas a la enfermedad por COVID-19, parecía que tener cáncer diagnosticado en los 5 años anteriores a la infección por SARS CoV-2 estaba relacionado con un aumento de mortalidad. En concreto, padecer un tumor de órgano sólido presentaban una OR ajustada por edad y sexo de 1,72 (IC 95% 1,50 a 1,96). Y el diagnóstico previo de un cáncer hematológico tenía un riesgo aún mayor, con una OR de 2,80 (IC 95% 2,08 a 3,78).

Sin embargo, en otro estudio del Reino Unido de Lee et al. (200) sobre 800 pacientes con cáncer que ingresaron por COVID-19, entre marzo y abril de 2020, no se encontró un aumento significativo de mortalidad en los pacientes que recibieron quimioterapia en las cuatro semanas previas a la infección, una vez que los resultados se ajustaban por edad, sexo y comorbilidades. Tampoco en aquellos enfermos que habían recibido radioterapia, inmunoterapia o terapia hormonal. La mortalidad en este estudio asociada los pacientes con cáncer y COVID-19 fue del 28%, pero no dependía del tipo de tumor o del tratamiento recibido, sino de si el paciente tenía edad avanzada (OR de 9,24; IC 95% 6,56 a 10,02, $p < 0,0001$), de que fuera varón (OR de 1,67; IC 95% 1,19 a 2,34, $p = 0,003$) y de las comorbilidades asociadas como las enfermedades cardiovasculares (OR de 2,32; IC 95% 1,47 a 3,64) o la hipertensión arterial (OR de 1,95; IC 95% 1,36 a 2,80).

En el estudio de Miyashita et al. (201) en la ciudad de New York, con 5.688 pacientes ingresados por COVID-19, el 6% tenía cáncer (334 sujetos). En el grupo de pacientes oncológicos se detectó un mayor riesgo de intubación y ventilación mecánica, RR de 1,89 (IC 95% 1,37 a 2,61). Sin embargo, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de muerte en los pacientes con cáncer y COVID-19 y aquellos enfermos de COVID-19 que no tenía un diagnóstico oncológico previo (similar a lo que ha sucedido en nuestra investigación).

En otro estudio estadounidense de cohortes de Kuderer et al. (202) se analizaron las características clínicas de 928 pacientes hospitalizados por COVID-19 y con el diagnóstico de cáncer activo o en remisión, entre marzo y abril del 2020, de EEUU, Canadá y España, y la mortalidad a los 30 días de seguimiento. Se encontró una asociación entre la edad, el sexo masculino y tener un cáncer activo con una mayor probabilidad de fallecer por COVID-19. Sin embargo, la raza, la obesidad, el tipo de tumor, el tratamiento antitumoral recibido o la cirugía reciente no estaban relacionados con un aumento de la mortalidad. Unos resultados similares se obtuvieron en el estudio realizado por Mehta et al. (203) y el metaanálisis realizado por Zarifkar et al. (204).

En el estudio realizado por Várnai et al. (205) sobre mortalidad hospitalaria con pacientes ingresados en 69 hospitales del Reino Unido, mayores de 18 años, durante el periodo de marzo a agosto de 2020, con diagnóstico de COVID-19 y cáncer activo, se tuvieron en cuenta variables como la edad, sexo, tipo de tumor y de tratamiento quimioterápico recibido y las comorbilidades asociadas. Se incluyeron 2.515 pacientes, el 58% eran varones y la edad media era de 72 años. El 58% de los sujetos tenía alguna comorbilidad asociada como HTA, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cardiovascular o insuficiencia renal. Durante el estudio fallecieron 966 pacientes (el 38% del total). La mortalidad era superior en los pacientes de más edad (OR de 1,04; IC 95% 1,03 a 1,05), de sexo masculino (OR de 1,53; IC 95% 1,23 a 1,90) y con enfermedades cardiovasculares (OR de 1,26; IC 95% 1,03 a 1,55) o insuficiencia renal crónica (OR de 1,58; IC 95% 1,19 a 2,09). Por otro lado, haber recibido tratamiento con quimioterapia en el momento del diagnóstico y las 4 semanas anteriores no suponía un mayor riesgo de fallecimiento (OR de 0,82; IC 95% 0,62 a 1,07). Sin embargo, en el

subgrupo de pacientes con tumores hematológicos y en tratamiento con inmunoterapia se registró un aumento de mortalidad (OR de 1,73; IC 95% 1,00 a 2,99).

El cáncer parece ser un factor de riesgo para sufrir una enfermedad grave y/o fallecer por SARS CoV-2. Este riesgo podría deberse al estado de inmunodepresión de estos pacientes, secundario a los tratamientos de antitumorales, especialmente la inmunoterapia (205). Asimismo, se sabe que los pacientes oncológicos tienen un estado proinflamatorio que podría agravarse por la infección por SARS CoV-2. Se ha comunicado que la COVID-19 puede inducir la transformación del STAT1 (signal transducer and activator of transcription 1 humano) a STAT3, un grupo de proteínas que actúa con transcriptor del ADN en el núcleo celular y puede ser activado por diferentes ligandos como el interferón alfa (INF α) o la interleukina 6 (206). Es conocido también que la vía celular janus kinasas (JAK)/ STAT3 está activada en numerosos tumores, lo que provoca un estado proinflamatorio en el paciente oncológico. Por otro lado, el INF α tiene una función supresora muy conocida sobre las células tumorales. La activación del STAT3 por parte del SARS CoV-2 favorecería la respuesta inflamatoria exagerada al virus y la tormenta de citoquinas. Además, la COVID-19 inhibiría la acción antitumoral del INF α a través de sus proteínas accesorias como la ORF3b. Por otra parte, la IL 6 se encuentra elevada tanto en la infección grave por SARS CoV-2 como en los tejidos tumorales, y se considera un factor de mal pronóstico en ambas enfermedades.

Pero en el pronóstico de los enfermos con COVID-19 y cáncer también influirían el tipo de tumor del paciente (mayor riesgo en pacientes con tumores hematológicos como se ha explicado anteriormente), el estadio y la actividad del tumor (205, 207), ya que pacientes con tumores metastásicos o en fase terminal tendrían un estado de salud muy deteriorado previo a la infección por SARS CoV-2, lo que favorecería una peor evolución de la enfermedad por COVID-19. Sin embargo, el aumento de mortalidad y gravedad en los pacientes oncológicos e infectados por SARS Co-2 parece estar muy influido por otros factores de riesgo relacionados con la COVID-19 de forma independiente como la edad (pacientes mayores de 60 años), sexo (masculino) y las comorbilidades asociadas (enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal o EPOC).

Los resultados del presente estudio pueden deberse a varios factores. Uno de ellos es que sólo se ha considerado como variable tener cáncer activo y/o con tratamiento activo hace menos de 5 años (se ha considerado que el cáncer se encuentra en remisión sin no ha habido recaída tras 5 años de seguimiento). No se ha tenido en cuenta los diagnósticos de cáncer si esta patología había sido diagnosticada y tratada hace más de 5 años. Ni se ha diferenciado entre tumor sólido o hematológico ni en el tipo de tratamiento oncológico recibido. Tampoco se ha analizado exclusivamente la mortalidad asociada al SARS CoV-2 sino también el riesgo de padecer una enfermedad COVID-19 grave. En muchas de las investigaciones previamente publicadas no se especifica si los pacientes tenían con un cáncer reciente o en tratamiento activo, o si era un tumor en remisión, y se analiza solamente el riesgo de muerte. Además, los estudios realizados sobre pacientes con COVID-19 y cáncer son muy heterogéneos entre sí, ya que hay múltiples tipos de tumores (pulmón, mama, colon, hematológicos, gástrico, etc.) con una evolución, un pronóstico y unos tratamientos muy diversos. En algunos casos es complicado esclarecer realmente la causa de la muerte de estos pacientes; si se debe a la COVID-19, al propio proceso oncológico del enfermo o a la disminución de las sesiones de los tratamientos durante los primeros meses de la pandemia. En ocasiones el tratamiento se interrumpió precisamente por el miedo a que la inmunodepresión que producía en estos enfermos pudiera hacerles más susceptibles de infectarse por el coronavirus y desarrollar una COVID-19 grave. En otros casos, el colapso del sistema sanitario al principio de la pandemia impidió la continuidad de los tratamientos con quimio/radio o inmunoterapia en algunos pacientes, empeorando el pronóstico de su enfermedad oncológica.

Por último, es muy probable que los pacientes oncológicos y sus familiares convivientes hayan tomado más precauciones durante la pandemia frente al contagio por SARS CoV-2, manteniendo el distanciamiento social, y eso habría permitido que estos enfermos de cáncer se infectaran en menor proporción que la población general, y tuvieran menos complicaciones relacionadas directamente con el coronavirus.

11. RIESGO DE COVID GRAVE RELACIONADO CON LA INMUNODEPRESION

En este estudio el 5,4% de los sujetos sufría algún tipo de inmunodepresión, considerando cualquier inmunodeficiencia primaria o adquirida. Entre las segundas, se ha considerado la infección por VIH, la administración de fármacos inmunosupresores para el tratamiento de algunos tumores (especialmente de origen hematológico) y para algunas enfermedades autoinmunes (también denominadas enfermedades inflamatorias inmunomediadas o IMID) como enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante o el lupus, y el tratamiento antirrechazo de los órganos trasplantados. Es complicado saber la prevalencia exacta de estas enfermedades, pero en un estudio publicado en marzo de 2019 (208), se estimó que las IMID afectaban a un 6,39% de la población española. Según el informe epidemiológico de la Comunidad de Madrid de diciembre de 2022 (209), la prevalencia de personas infectadas por VIH era del 0,33% de la población de esta comunidad. Por último, la tasa de pacientes trasplantados en España en 2020 fue de 92 pacientes por millón de habitantes, muy por delante de otros países de la Unión Europea (210).

La distribución de los pacientes con inmunosupresión entre los dos grupos de este estudio era parecida. Entre los casos había 7 pacientes con inmunodepresión, lo que suponía el 6,67% del total y entre los controles, había 10 sujetos, un 4,76%.

Respecto al análisis inferencial de los datos obtenidos en esta investigación, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos para padecer una complicación grave por COVID-19. La OR fue de 1,47 (de 0,52 a 4,15) con un IC del 95% y una $p=0,46$.

Los primeros estudios publicados sobre factores de riesgo para presentar una enfermedad COVID-19 grave parecían indicar que los pacientes inmunocomprometidos eran un grupo de enfermos con peor pronóstico. Sin embargo, las investigaciones posteriores con poblaciones más numerosas de estos pacientes no han demostrado una clara relación entre la inmunosupresión y una evolución peor de la infección por SARS CoV-2, independiente de otros factores de riesgo como la edad, el sexo masculino, la enfermedad cardiovascular o la diabetes (211), como sucede en el estudio presente.

Primero analizaremos la información disponible sobre los pacientes con tumores hematológicos y los receptores de trasplante con células hematopoyéticas (HCT: Hematopoietic cell transplantation), que presentan diferentes tipos de inmunosupresión. Los primeros tienen dañado parte de su sistema inmunitario por la propia enfermedad o la toxicidad de las terapias utilizadas, que producen especialmente neutropenia, lo que los hace más vulnerables a las infecciones. Los receptores de HCT tienen un sistema inmunitario nuevo procedente del donante y además reciben terapia inmunosupresora (que afecta especialmente a los linfocitos T) para evitar el rechazo del trasplante. Ambos grupos tienen más riesgo de desarrollar infecciones graves.

El estudio multicéntrico de casos y controles de Wang et al. (212) se realizó con una base de datos sobre más de 73.668.830 pacientes, 517.580 de los cuales tenían tumores hematológicos, 17.130 fueron diagnosticados de COVID-19, y 420 tenían ambas enfermedades. Entre los resultados cabe destacar que los pacientes con tumores hematológicos se contagiaron en mayor proporción que los enfermos no oncológicos, y que su tasa de hospitalización fue mayor (un 51,9 % frente a un 23,5% respectivamente). También la tasa de mortalidad fue más elevada para los pacientes con COVID-19 y diagnóstico reciente de un tumor hematológico (un 14,8% frente al 5,2% de mortalidad de los pacientes con COVID-19 pero sin enfermedad oncológica). Pero estos resultados no están ajustados según otras comorbilidades como hipertensión arterial o diabetes.

En el estudio español multicéntrico de Piñana et al. (213) se incluyeron 367 pacientes adultos y pediátricos con tumores hematológicos e infección por SARS CoV-2. La edad media fue de 64 años. La mortalidad global relacionada con la COVID-19 fue del 27%, más elevada que en la población general, cuya mortalidad estaba comprendida entre el 3 y 10% según diferentes estudios epidemiológicos (211, 214), y dependía de que el paciente desarrollara o no una neumonía grave con insuficiencia respiratoria, más que del tipo de tumor o terapia oncológica recibida. La comorbilidad más asociada al riesgo de enfermedad COVID-19 grave fue la hipertensión (OR 2; IC 95% 1,3 a 3,2, $p = 0,02$). Otros factores que se asociaron a una mayor mortalidad fueron la edad > 70 años (OR de 2,1; IC 95 % 1,2 a 3,8, $p = 0,011$) y enfermedad oncohematológica no controlada (OR de 2,9; IC 95% 1,6 a 5,2, $p < 0,0001$).

En el estudio europeo multicéntrico de Scarfo et al. (215) con 190 pacientes con leucemia linfocítica crónica e infección por SARS CoV-2, el 79% de los enfermos presentaron una COVID-19 grave y esa gravedad estaba directamente relacionada con la edad avanzada. Por otro lado, la mortalidad fue del 36,4% en estos pacientes graves y no estaba relacionada ni con la edad ni con otras comorbilidades. También se encontró que algunos fármacos antitumorales como el ibrutinib (un inhibidor de Bruton, BTK) podrían tener un efecto protector frente a la hospitalización por COVID-19.

En el metaanálisis de Vijenthira et al. (216) se incluyeron 34 estudios de Europa, Asia y América del Norte, con un total de 3.377 pacientes diagnosticados de tumores hematológicos e infección por SARS CoV-2. La mortalidad global fue del 34%, siendo mayor en los pacientes mayores de 60 años. Por otro lado, el tratamiento reciente antitumoral, incluida la terapia inmune no se asoció a una mayor mortalidad (RR de 1,22; IC 95% 0,84 a 1,78, $p=0,29$). Resultados parecidos se obtuvieron en el estudio español multicéntrico de García-Suárez et al. (217), con 697 pacientes con neoplasias hematológicas y COVID-19, la mortalidad fue mayor los pacientes de edad > 60 años (RR 3,17; IC 95% 1,25 a 8,00, $p=0,015$) y también en los que estaban en tratamiento antineoplásico activo con anticuerpos monoclonales (RR de 2,02; IC 95% 1,14 a 3,60, $p=0,016$). Pero no aumentó de manera significativa en los pacientes con trasplante de células hematopoyéticas (RR de 0,79; IC 95% 0,31 a 2,07, $p=0,6$) ni en tratamiento con quimioterapia convencional reciente (RR de 1,50; IC 95% 0,99 a 2,29, $p=0,0561$).

Resumiendo, como se ha explicado en el apartado anterior sobre el cáncer como factor de riesgo para padecer una COVID-19 grave, tener un cáncer activo, especialmente de origen hematológico, o haber recibido inmunoterapia en las 4 semanas previas al infección podría asociarse a un mayor riesgo de complicaciones graves secundarias a la infección por el virus SARS CoV-2, aunque este riesgo está muy influenciado por otros factores como la edad, el sexo masculino o comorbilidades (199, 200, 201, 202, 203, 204).

Por otra parte, los pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos (SOTRs por sus siglas en inglés) reciben tratamiento inmunosupresor para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped. Este tratamiento afecta fundamentalmente a la actividad de los linfocitos T, lo que podría predisponer a estos pacientes a padecer infecciones virales más

graves, como las causadas por el virus de la gripe, virus respiratorio sincicial o los rinovirus (218). Los estudios publicados durante las primeras semanas de la pandemia parecían indicar que los pacientes SOTRs presentaban formas más graves de COVID-19 y una mayor mortalidad, cercana al 27% de los pacientes (219, 220).

En el estudio estadounidense multicéntrico de cohortes de Kate et al. (221) sobre 482 pacientes receptores de un trasplante de órgano sólido ingresados por COVID-19, se objetivó una mortalidad global del 20,5%. Dicha mortalidad estaba asociada a la edad y algunas comorbilidades como la enfermedad cardiovascular o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, pero no se relacionaba ni con el tipo ni el grado de inmunosupresión de los pacientes trasplantados.

En otro estudio estadounidense multicéntrico de cohortes con pacientes ingresados en la UCI por COVID-19 grave (222), se comparaba la evolución clínica y la mortalidad entre pacientes SOTRs (98 sujetos) y pacientes no trasplantados (288 sujetos). No se encontraron diferencias en cuanto a mortalidad entre los dos grupos (RR de 0,92; IC 95% 0,70 a 1,22) a los 28 días de seguimiento. También fueron similares en ambos grupos los resultados de otras variables como la necesidad de ventilación mecánica, la gravedad de la insuficiencia respiratoria o precisar la administración de fármacos vasopresores. La tasa de mortalidad global de estos pacientes críticos SOTRs estaba entorno al 43%, similar a la de la población general ingresada en UCI por COVID-19 recogida en otros estudios epidemiológicos, e incluso menor que la publicada en las primeras investigaciones realizadas sobre pacientes críticos en la provincia de Wuhan, que alcanzaban el 62% de mortalidad (223). Se han obtenidos resultados similares en otros estudios multinacionales (224, 225), y no se ha encontrado una mayor mortalidad en los pacientes con trasplante de órgano sólido y COVID-19 comparándolos con pacientes no trasplantados infectados por SARS CoV-2. Por último, en un metaanálisis realizado por la Universidad de Miami (226) sobre 60 investigaciones publicadas hasta octubre de 2020, se encontró que los pacientes SOTRs tenían una mayor probabilidad de hospitalización por COVID-19 (hasta el 81% de los casos) que la población general, probablemente porque los médicos que atendieron a estos pacientes los ingresaron en algunos casos como medida de prevención de complicaciones graves. En ese mismo metaanálisis no se encontraron diferencias en cuanto a la afectación pulmonar neumónica

ni a la mortalidad de los pacientes trasplantados respecto a resto de enfermos infectados por SARS CoV-2.

Si se estudia cada tipo de trasplante por separado, parece que los pacientes receptores de un trasplante de pulmón o de corazón pueden tener una mayor mortalidad que la población general, mientras que los receptores de órganos abdominales como riñón o hígado presentaban una mortalidad similar al resto de pacientes infectados por el virus SARS CoV-2 (211).

En conclusión, los pacientes con trasplante de órgano sólido ingresan más a menudo por la enfermedad COVID-19 que los pacientes no trasplantados, pero su mortalidad global no es mayor, y está influida, como en la población general, por la edad y las comorbilidades. Una posible explicación sería que la terapia inmunosupresora que reciben estos pacientes para evitar el rechazo del trasplante evitaría o mitigaría la tormenta de citoquinas provocada por el virus SARS CoV-2, que es la responsable de las complicaciones graves de la infección y de su mortalidad en la mayoría de los casos.

Otro gran grupo de pacientes con inmunodeficiencia yatrogénica son los pacientes que reciben fármacos inmunosupresores para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, como el Crohn o enfermedades reumáticas como el lupus o la artritis reumatoide (211). Algunos de estos tratamientos afectan a la función de las células T y otros van dirigidos contra determinadas citoquinas como el TNF α o la interleucina 6. Después de las primeras semanas de la pandemia se creó la Global Rheumatology Alliance COVID-19 (GRA COVID-19), un registro internacional de pacientes reumatológicos e infectados por SARS CoV-2 de más de 40 países, lo que permitió la realización de varios estudios epidemiológicos puramente descriptivos. Los resultados de la primera serie de casos (600 sujetos) analizada mediante los datos de este registro se publicó en mayo de 2020 (227). El 46% de los pacientes ingresaron en el hospital y fallecieron el 9% de ellos. Los factores de riesgo para la hospitalización eran similares a los de la población general como la edad y las comorbilidades, especialmente la HTA, otras enfermedades cardiovasculares, la diabetes y la insuficiencia renal crónica, además del uso crónico de corticoides orales. El tratamiento crónico con dosis diarias de prednisona ≥ 10 mg/día se asoció a un mayor riesgo de hospitalización (OR de 2,05; IC

95% 1,06 a 3,96). Sin embargo, el tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) convencionales solos o en combinación con medicamentos biológicos o inhibidores de la Janus quinasa no se asoció con un aumento en la hospitalización de estos pacientes (OR de 1,23; IC 95% 0,70 a 2,17 y OR de 0,74; IC 95% 0,37 a 1,46, respectivamente). Por otro lado, la utilización de fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) se asoció con una reducción de las probabilidades de hospitalización (OR de 0,40; IC 95% 0,19 a 0,81). Posteriormente se publicó otra investigación (228), utilizando también el registro GRA COVID-19, sobre factores de riesgo asociados a la mortalidad por COVID-19. El estudio recogió un total de 3.729 pacientes (la edad media era de 57 años, 68% eran mujeres), de los cuales fallecieron 390 (10,5%). Los factores de riesgo independientes asociados con la mortalidad fueron la edad (66–75 años: OR de 3,00; IC 95% 2,13 a 4,22; >75 años: OR de 6,18; IC 95% 4,47 a 8,53; ambos vs ≤ 65 años), el sexo masculino (OR de 1,46, IC 95% 1,11 a 1,91), la hipertensión combinada con enfermedad cardiovascular (OR de 1,89, IC 95% 1,31 a 2,73), enfermedad pulmonar crónica (OR de 1,68; IC 95% 1,26 a 2,25) y dosis crónica de prednisolona >10 mg/día (OR de 1,69; IC 95% 1,18 a 2,41; vs ninguna ingesta de glucocorticoides). La actividad moderada/alta de la enfermedad (frente a remisión/actividad baja de la enfermedad) también se asoció con mayores probabilidades de muerte (OR de 1,87; IC 95% 1,27 a 2,77). Otros fármacos como el rituximab (OR de 4,04; IC 95% 2,32 a 7,03), la sulfasalazina (OR de 3,60; IC 95% 1,66 a 7,78), los inmunosupresores (azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolato o tacrolimus: OR de 2,22; IC 95% 1,43 a 3,46) y no recibir ningún fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME) (OR de 2,11; IC 95% 1,48 a 3,01) se asociaron con mayores probabilidades de muerte, en comparación con la monoterapia con metotrexato. Otros FARME sintéticos o biológicos no se asociaron con un aumento de la mortalidad relacionada con la COVID-19.

Posteriormente, se han publicado algunos estudios de cohortes, comparando pacientes hospitalizados por COVID-19 con enfermedades reumáticas con pacientes sin estas patologías. La investigación realizada por D'Silva et al. (229) en los hospitales de Boston, comparó la evolución clínica de 52 pacientes reumatológicos con COVID-19 con 104 pacientes infectados por SARS CoV-2 sin estas enfermedades. El 75% de los pacientes con patología reumática recibía tratamiento con fármacos inmunosupresores.

En el estudio se vio que los pacientes con enfermedad reumática ingresaron más en la UCI y necesitaron ventilación mecánica con mayor frecuencia (OR de 3,11; IC 95% 1,07 a 9,05). La mortalidad fue similar entre los dos grupos (3 pacientes (6%) vs 4 pacientes (4%), $p=0,69$). Pero cuando este mismo grupo realizó un estudio posterior (230) con un mayor número de pacientes (143 sujetos con enfermedad reumáticas frente a 688 controles), no se encontró un aumento de riesgo entre los pacientes reumáticos ni para el ingreso en UCI ni para la necesidad de ventilación mecánica, cuando los resultados se ajustaban por edad, sexo y comorbilidades asociadas. Ninguno de los dos estudios recoge datos sobre tratamientos, por los que realmente no se pueden comparar a la presente investigación, ya que no todos los pacientes de las cohortes analizadas estaban inmunodeprimidos.

En otro estudio posterior de cohortes mucho mayor (231) realizado con 2.379 pacientes con enfermedades reumáticas y 142.750 pacientes sin estas patologías ingresados por COVID-19) se comparó, dentro de la cohorte de pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes, la evolución clínica de los enfermos según los diferentes tratamientos inmunosupresores. No se encontró aumento del riesgo de evento combinado (ingreso en UCI, ventilación mecánica o muerte) entre los pacientes que tenía tratamiento con FARME convencionales (RR de 1,19; IC 95% 0,87 a 1,62) ni para los fármacos FARME sintéticos o biológicos (RR de 1,31; IC 95% 0,80 a 2,14). Sin embargo, los pacientes con tratamiento crónico con glucocorticoides presentaron un aumento de riesgo para este evento combinado de ingreso en UCI, ventilación mecánica y muerte (RR de 1,74; IC del 95% 1,28 a 2,38).

En los pacientes con tratamiento con fármacos inmunosupresores o biológicos para otras enfermedades autoinmunes (por ejemplo, la enfermedad inflamatoria intestinal, EII) también cabría esperar un peor pronóstico en caso de infección por SARS CoV-2. En los primeros estudios publicados sobre epidemiología de la EII y la COVID-19 (232) no se encontró que los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tuvieran más incidencia de COVID-19 que la población general. La mayor parte de los casos fueron leves (80%) y los casos graves estaban relacionados con la edad >65 años y las comorbilidades asociadas a COVID grave como la diabetes o las enfermedades cardiovasculares.

En un estudio observacional realizado en el Hospital de Fuenlabrada en Madrid, con 85 pacientes con COVID y EII por Guerra et al. (233), el tratamiento inmunosupresor (inmunomoduladores y terapias biológicas) no se asoció a un mayor riesgo de COVID-19 grave. El 80% de los casos fueron leves y sólo falleció un 1,2 % de los pacientes.

En el estudio multinacional de cohortes de Allocca et al. (234) se reclutaron 23.849 pacientes con EII, de los cuales 97 presentaron EII e infección por SARS CoV-2. La mortalidad en este último grupo fue del 1% en comparación con el 9% en la población general. En el análisis multivariable, la edad > 65 años se asoció con un mayor riesgo de neumonía y hospitalización (RR de 11,6; IC 95% 2,18 a 62,60; y RR de 5,1; IC 95% 1,10 a 23,86, respectivamente). También el tratamiento crónico con corticosteroides sistémicos aumentó el riesgo de hospitalización (RR de 7,6; IC 95% 1,48 a 40,05). Por otro lado, el tratamiento con anticuerpos monoclonales se asoció a un menor riesgo de neumonía (RR de 0,1; IC 95% 0,04 a 0,52) y de hospitalización (RR de 0,3; IC 95% 0,10 a 0,90).

Estos resultados parecen señalar que, excepto el tratamiento crónico con corticosteroides a dosis altas, el tratamiento inmunosupresor para la EII no se asociaría con un mayor riesgo de COVID-19 grave, e incluso podrían tener un efecto potencialmente protector bloqueando la tormenta de citoquinas en la COVID-19. En particular, los fármacos inhibidores del TNF que bloquean la liberación de citoquinas proinflamatorias.

Llama la atención el peor pronóstico que tienen los pacientes tratados con corticoides sistémicos de forma crónica, frente a la mejoría de supervivencia que producen los corticoides administrados en la fase de tormenta de citoquinas de la enfermedad COVID-19. Probablemente esta diferencia se deba a otras comorbilidades asociadas al tratamiento corticoesteroideo crónico como la hipertensión arterial, la obesidad y la diabetes, los cuales son factores de riesgo asociados a una enfermedad COVID-19 grave.

A continuación, analizaremos la información que existe respecto a los pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en tratamiento con terapia antirretroviral (TAR) y la enfermedad COVID-19. El VIH provoca una linfopenia por la infección directa de los linfocitos CD4, y un estado proinflamatorio en estos enfermos.

Una vez inicia la terapia TAR, la recuperación completa de la funcionalidad del sistema inmunitario puede tardar varios años.

En un pequeño estudio epidemiológico prospectivo realizado en el Ramon y Cajal en abril del 2020 por Vizcarra et al (235), se compararon las características clínicas de los pacientes ingresados con VIH y COVID-19 (52 sujetos) con los pacientes en seguimiento en las consultas externas por VIH (1.288 personas). Las conclusiones del estudio fueron que los pacientes con VIH se infectaban en igual proporción que la población general y que tenían más comorbilidades que los pacientes VIH no infectados por SARS CoV-2 (como HTA, enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad renal crónica). El 25% de los sujetos tuvo una enfermedad COVID-19 grave y un 12% precisó ingreso en UCI, con una mortalidad del 4% (similar a la de la población general). De entre los enfermos más graves, el 67% tenía un recuento de linfocitos CD4 menor de 200 células por μL .

En otro estudio epidemiológico realizado en la ciudad de New York, se compararon las características y evolución clínica de 88 pacientes ingresados por COVID-19 con VIH con pacientes sin la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (236). El estudio concluyó que las complicaciones graves y la mortalidad fueron similares en ambos grupos. Otra investigación estadounidense posterior (237), multicéntrica, con un mayor número de pacientes (286 sujetos), concluyó que la edad avanzada, el recuento de menos 200 linfocitos CD4/mm³ en sangre periférica, la enfermedad renal crónica y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica eran predictores independientes de hospitalización en los pacientes con VIH y COVID-19. El 94% de los pacientes recibía tratamiento TAR. Respecto a los pacientes ingresados en la UCI (47 personas) y los pacientes fallecidos (27 personas), el recuento bajo de linfocitos CD4 (<200 células/mm³) en sangre periférica tuvo un efecto negativo significativo sobre la supervivencia (RR de 3.32; IC 95% 1.11 a 9.93), así como la HTA (RR de 2.44; IC 95% 1.01 a 5.55) y la EPOC (RR de 3.65; IC 95% 1.56 a 8.56). Unos resultados similares se comentan en el estudio de Ho HE et al. (238) realizado en la ciudad de Nueva York entre los meses de marzo y abril de 2020.

Resumiendo, los pacientes inmunodeprimidos, bien de forma intrínseca como los enfermos portadores de VIH, bien de forma yatrogénica por la administración de

fármacos inmunosupresores, ingresan más a menudo por COVID-19, pero su mortalidad global no es mayor, y está influida, como en la población general, por la edad y las comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o insuficiencia renal). Aunque, en algunos subgrupos de pacientes, el riesgo de mortalidad podría estar aumentado, como sucedería en los pacientes con tumores hematológicos y tratamiento intensivo con inmunoterapia, en los enfermos con trasplantes de células hematopoyéticas, en los pacientes con un tratamiento crónico con corticoesteroides sistémicos, y los portadores de VIH con un recuento de linfocitos CD4 < 200 células/mm³ en sangre periférica.

Una posible explicación de que su mortalidad no sea mayor que la población general infectada por SARS CoV-2 podría ser que la terapia inmunosupresora que reciben estos pacientes o su inmunodepresión de base disminuiría la tormenta de citoquinas provocada por el coronavirus, proceso fisiopatológico responsable de las complicaciones graves de la enfermedad COVID-19, y de su mortalidad en la mayoría de los casos.

12. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente estudio no está exento de limitaciones, relacionadas con la metodología utilizada y su carácter observacional, a pesar de ser un estudio de casos-control, no puramente descriptivo.

Puede existir un sesgo de selección respecto a la muestra de los controles, ya que es presumible que no sean semejantes en todas las características demográficas a los casos, especialmente respecto a la edad. Se ha agrupado a los casos y los controles por sexo para intentar minimizar las diferencias entre los dos grupos.

Otra limitación puede derivarse de un registro inadecuado o no completo de los datos de los sujetos en los episodios médicos de la historia clínica del paciente en el sistema informático de AP Madrid y en el de los hospitales donde fueron ingresados. Este sesgo de información podría haber influido en que los resultados de este estudio no hayan sido estadísticamente significativos en algunas patologías crónicas como en la insuficiencia renal crónica, en la insuficiencia cardiaca o en el asma.

Por otro lado, durante el periodo del estudio la mayoría de los diagnósticos realizados de enfermedad COVID-19 se basaba en la clínica del paciente, y en un pequeño porcentaje de enfermos (los más graves que ingresaban en el hospital o los que pertenecían a profesiones esenciales como bomberos, policías o personal sanitario) se basaba en una prueba diagnóstica PCR, por lo que es posible que algunos pacientes considerados COVID positivo durante el periodo del estudio en realidad tuvieran otras infecciones virales como gripe o rinofaringitis aguda.

Por último, podría existir un sesgo de confusión por no haber considerado a los pacientes institucionalizados de nuestra área básica (que eran 240 pacientes ingresados en una residencia de ancianos). Pero, por otra parte, si se hubieran incluido en el estudio, habría provocado una muestra más heterogénea, porque son pacientes con múltiples patologías crónicas, de mayor edad y por lo tanto con mayor fragilidad. Además, al estar internos en una institución cerrada, eran susceptibles de haber sufrido una mayor tasa de contagio por el virus SARS CoV-2.

A pesar de estas limitaciones, los resultados del presente estudio son muy similares a los recogidos en las investigaciones previas de múltiples países, excepto los datos publicados con relación a patologías como la insuficiencia renal crónica o la insuficiencia cardiaca. Se piensa que esta disparidad con estudios anteriores podría deberse a la falta de un registro adecuado de los datos en las historias clínicas de los pacientes.

13. INVESTIGACIONES FUTURAS

La crisis sanitaria causada por la COVID-19 ha tenido un gran impacto a nivel sanitario, económico y social. A pesar de que toda la comunidad científica ha concentrado sus esfuerzos en analizar las características del virus SARS CoV-2, su fisiopatología y complicaciones, así como los posibles tratamientos y las vacunas, aún quedan incógnitas y lagunas de conocimiento sobre esta enfermedad. Por esa razón se debe seguir investigando sobre esta nueva patología.

Sería interesante realizar un nuevo estudio de casos/control con los pacientes infectados por SARS CoV-2 en los siguientes “picos” de la pandemia antes de que empezarán a administrarse las vacunas frente al virus (julio 2020 y diciembre 2020/enero 2021), cuando se realizaban test diagnósticos a todos los pacientes con sospecha de infección por SARS CoV-2, para verificar si se mantienen los resultados de esta investigación. Se deberían incluir en este segundo estudio como factores de riesgo también a los pacientes fumadores y a los pacientes obesos, aunque sea un poco difícil identificarlos debido a la falta de registro en las historias clínicas de los enfermos del hábito tabáquico y del índice de masa corporal (IMC).

Por otro lado, se debería llevar a cabo alguna investigación analizando la evolución clínica de los pacientes con rinoconjuntivitis alérgica e infección por SARS CoV-2, ya que tienen activada la vía inflamatoria TH2 al igual que los pacientes asmáticos, y probablemente también presenten cierta protección frente a las complicaciones graves causadas por la enfermedad COVID-19.

Por último, tras la vacunación generalizada de la población frente al SARS CoV-2, sería interesante efectuar otro estudio de casos/control o cohortes, para comprobar si se mantienen los mismos riesgos relativos para sufrir una COVID-19 grave en los enfermos con patologías crónicas o si, gracias a las vacunas, ha disminuido el número de ingresos y las complicaciones graves en estos pacientes.

VII. CONCLUSIONES

Una vez analizados y realizada la discusión de los resultados de este estudio con la bibliografía previamente publicada, se ha podido llegar a las siguientes conclusiones:

1. La edad de los pacientes es uno de los factores de riesgo independiente más importante para sufrir una complicación grave o fallecer por COVID-19. Este riesgo se debe probablemente fenómeno de la inmunosenescencia y a un proceso de “inflamación crónica” asociados al envejecimiento y a la acumulación de comorbilidades en los pacientes más ancianos. Las personas mayores de 60 años deberían tener una vigilancia clínica más estrecha en el caso de infectarse por SARS CoV-2.

2. Los pacientes con diabetes y COVID-19 presentan tres veces más riesgo de sufrir complicaciones graves por esta enfermedad. Este peor pronóstico estaría relacionado con una cierta inmunodepresión asociada a la diabetes y a un estado proinflamatorio y protrombótico que se dan en estos enfermos crónicos.

3. En este estudio no se ha podido concluir que los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica presentaran un riesgo mayor de padecer COVID grave. Este resultado puede deberse a que esta patología está infradiagnosticada (se estima que hasta un 75% de las personas tienen esta enfermedad no están diagnosticados) y a que las personas diagnosticadas de enfermedad pulmonar obstructiva crónica tomaron más precauciones para no contagiarse por el virus SARS CoV-2 en los primeros meses de pandemia. Al confrontar esta conclusión con la bibliografía revisada en la discusión, se ha podido ver que también existen datos contradictorios, con investigaciones que demuestran un mayor riesgo de complicaciones graves por COVID-19 en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y otros estudios que no encuentran esa asociación.

4. Los pacientes que tienen hipertensión arterial y/o fibrilación auricular presentan un riesgo elevado de desarrollar una enfermedad COVID grave. Por lo tanto, estos grupos de enfermos necesitan un seguimiento presencial o telefónico más continuado durante su infección por COVID-19, para detectar, lo más precozmente, las posibles complicaciones derivadas de la infección por SARS CoV-2 que pondrían en riesgo la vida del paciente.

5. En este estudio otras patologías como la cardiopatía isquémica no parecen estar relacionadas con un mayor riesgo de sufrir una enfermedad COVID-19 grave. Tampoco la insuficiencia cardiaca o la insuficiencia renal, aunque en estas dos últimas comorbilidades, los resultados del presente estudio pueden deberse a una falta de registro de estas enfermedades crónicas en la historia clínica de los sujetos de nuestra muestra.

6. La enfermedad oncológica y la inmunodepresión (pacientes VIH positivos, receptores trasplantes de órganos o de terapias inmunosupresoras para el tratamiento de enfermedades crónicas autoinmunes) tampoco parecen asociarse a un peor pronóstico en caso de infección por SARS CoV-2, excepto en algunos pacientes receptores de un trasplante de células hematopoyéticas y/o que hayan recibido terapia inmunosupresora para un cáncer hematológico en las 4 semanas previas, y los pacientes con tratamiento crónico con corticoesteroides sistémicos.

7. Por último, tener asma podría ser un factor protector frente a complicaciones graves de la infección por el virus SARS CoV-2, aunque este resultado en el presente estudio no alcanzó la significación estadística.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization (OMS) (sede Web) (consultado el 8 de junio de 2020). Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Working group for the surveillance and control of COVID-19 in Spain. The first wave of the COVID-19 pandemic in Spain: characterisation of cases and risk factors for severe outcomes, as at 27 April 2020. *Euro Surveill.* (Internet) 2020 Dec (consultado el 8 de junio de 2020); 25(50):2001431.
Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33334400/>.
doi: 10.2807/15607917.ES.2020.25.50.2001431
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. (China Medical Treatment Expert Group for Covid-19). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* (Internet) 2020 Apr 30 (consultado el 8 de junio de 2020); 382(18):1708-1720. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109013/>. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
4. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* (Internet) 2020 May (consultado el 8 de junio de 2020); 94:91-95. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32173574/>.
doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
5. Santoso A, Pranata R, Wibowo A, Al-Farabi MJ, Huang I, Antariksa B. Cardiac injury is associated with mortality and critically ill pneumonia in COVID-19: A meta-analysis. *Am J Emerg Med.* (Internet) 2021 Jun (consultado el 6 de mayo de 2022); 44:352-357. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32331955/>.
doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.052.
6. M Koury J, Hirschhaut M. Reseña histórica del COVID-19. ¿Cómo y por qué llegamos a esta pandemia? *Acta Odontológica Venezolana. Edición Especial: COVID-19, Año 2020* (Internet) (Consultado el 10 de mayo de 2022). Disponible en <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2020/especial/art-2/>

7. Cronología de la respuesta de la OMS a la COVID-19 (sede web), (consultado el 10 de mayo de 2022). Disponible en <https://www.who.int/es/news/item/29-06-2020-covidtimeline>
8. COVID REFERENCE (sede Web). Hoffmann C, Kamps BS. Los primeros ocho meses. Traducción de Gualani Gualani A y García-Rosales Delgado J. (consultado el 10 de mayo de 2022). Disponible en https://covidreference.com/timeline_es
9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* (Internet). 2020 Feb 15 (consultado el 10 de junio de 2020) ;395(10223):497-506. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264/> doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
10. Chiarroni C y Millán J. Radiografía de dos años de pandemia: seis olas, 10 millones de casos y 100.000 muertos por covid en España. *Periódico 20 Minutos*. Lunes 14 de marzo de 2022 (consultado el 16 de mayo de 2022). Disponible en <https://www.20minutos.es/noticia/4958994/0/radiografia-de-dos-anos-de-pandemia-seis-olas-10-millones-de-casos-y-100-000-muertos-por-covid-en-espana/>
11. Serrano-Cumplido A, Antón-Eguía Ortega PB, Ruiz García A, Olmo Quintana V, Segura Fragoso A, Barquilla Garcia A, et al. COVID-19. La historia se repite y seguimos tropezando con la misma piedra [COVID-19. History repeats itself and we keep stumbling on the same stone]. *Semergen* (Internet) 2020 Aug (consultado el 16 de mayo de 2022);46 Suppl 1: 48-54. Spanish.
Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32646730/>.
doi: 10.1016/j.semerg.2020.06.008.
12. Galeana P. Las epidemias a lo largo de la historia. *Antropología Americana* (Internet), vol 5, núm 10(2020) pags 13-45. (consultado el 17 de mayo de 2022). Disponible en <https://revistasipgh.org/index.php/anam/article/view/844/1218>
doi.org/10.35424/anam102020%25f

13. Romera-Álvarez L, Gómez-Cantarino S, Checa-Peñalver A, Dios-Aguado M, & Queirós P J. Gripe española de 1918 versus SARS-CoV-2: Comparativa a través de la historia. *Revista de Enfermagem Referência (Internet)* 2021 (consultado el 17 de mayo de 2022);5,1, Supl.e20141.

Disponible en <https://www.redalyc.org/journal/3882/388270423011/388270423011.pdf>. doi.org/10.12707/RV20141

14. Álvarez A. La historia del COVID-19 en tiempos del Coronavirus. Un ensayo inconcluso. *Pasado Abierto (Internet)*, 2020 May (consultado el 17 de mayo de 2022), Núm 11. Disponible en

<https://fh.mdp.edu.ar/revistas/index.php/pasadoabierto/article/view/4215/4257>

15. Comité Asesor de vacunas de la AEP. La historia de los coronavirus humanos es breve, pero quedan capítulos por escribir. Asociación Española de Pediatría (AEP) (sede Web), publicado el 9 de junio de 2022 (consultado el 20 de junio de 2022). Disponible en <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/coronavirus-breve-historia>

16. Mulabbi EN, Tweyongyere R, Byarugaba DK. The history of the emergence and transmission of human coronaviruses. *Onderstepoort J Vet Res. (Internet)* 2021 Feb 10 (consultado el 25 de mayo de 2022) ;88(1): e1-e8. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33567843/>. doi: 10.4102/ojvr.v88i1.1872

17. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet (Internet)*. 2020 Feb 22 (consultado el 23 de mayo de 2022) ;395(10224):565-574. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007145/>. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.

18. Cheng VC, Lau SK, Woo PC, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev (Internet)*. 2007 Oct (consultado el 25 de mayo de 2022);20(4):660-94. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17934078/>. doi: 10.1128/CMR.00023-07.

19. Castro-Sansores JC, Góngora-Biachi RA. Síndrome Respiratorio Agudo Severo: la primera epidemia del siglo XXI. *Revista Biomédica (Internet)*, 2003 abr. (consultado el 25 de mayo de 2022) ;14(2):89-100.

Disponible en <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=15712>.

doi: [org/10.32776/revbiomed.v14i2.346](https://doi.org/10.32776/revbiomed.v14i2.346)

20. Wallace A. Cómo fueron controladas las epidemias de SARS y MERS, otros coronavirus para los que no hay vacuna. *BBC News Mundo (sede Web)*. Publicado el 20 de mayo de 2020. (consultado el 27 de mayo de 2022). Disponible en <https://www.bbc.com/mundo/noticias-52797076>

21. Reina J, Reina N. El coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (The Middle East respiratory syndrome coronavirus). *Med Clin (Barc) (Internet)*. 2015 Dec (consultado el 27 de mayo de 2022) 21;145(12):529-31. Spanish. Disponible en <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-el-coronavirus-causante-del-sindrome-S0025775315005308>. doi: 10.1016/j.medcli.2015.09.014.

22. van Eijk LE, Binkhorst M, Bourgonje AR, Offringa AK, Mulder DJ, Bos EM, et al. COVID-19: immunopathology, pathophysiological mechanisms, and treatment options. *J Pathol. (Internet)* 2021 Jul (consultado el 30 de mayo de 2022);254(4):307-331. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33586189/>. doi: 10.1002/path.5642.

23. Salgado S, Maiso A, González Torralba F. Epidemiología y fisiopatología de la COVID-19- *Rev. patol. respir (Internet)*, 2020 Dic (consultado el 27 de mayo 2022) ; 23(supl.3): 246-250. Disponible en https://hp.dev3.link/descargas/PR_23-S3_S246-S250.pdf

24. Clasificación y definiciones de las variantes del SARS-CoV-2. Publicado por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) (sede Web), última actualización el 26 de abril de 2022, versión en español. (consultado el 27 de mayo de 2022). Disponible en <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>

25. Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors-lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens Res.* (Internet) 2020 Jul (consultado el 30 de mayo de 2022);43(7):648-654. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32341442/>. doi: 10.1038/s41440-020-0455-8.
26. Wang K, Chen W, Zhang Z, Deng Y, Lian JQ, Du P, et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct Target Ther* (Internet). 2020 Dec (consultado el 30 de mayo de 2022); 4;5(1):283. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33277466/>. doi: 10.1038/s41392-020-00426-x.
27. Ruiz-Bravo A, Jiménez-Valera M. SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharm* (Internet). 2020 Jun (consultado el 30 de mayo de 2022); 61(2): 63-79.
Disponible en https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2340-98942020000200001. doi.org/10.30827/ars.v61i2.15177
28. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol.* (Internet) 2020 Apr (consultado el 2 de junio de 2022); 92(4):424-432. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31981224/>. doi: 10.1002/jmv.25685
29. Oliva Marín, J. E. SARS-CoV-2: origen, estructura, replicación y patogénesis. *Alerta* (Internet), 2020 Apr (consultados el 3 de junio de 2022)3(2), 79–86. Disponible en https://alerta.salud.gob.sv/wp-content/uploads/2020/07/07-Sars-CoV-2_7_agosto_2020_pag_79-86.pdf, doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9619
30. Maroto-Vela M C. SARS-CoV-2: Problemas e incertidumbres. *ANALES RANM* (Internet), 2020 Jun (consultado el 2 de junio de 2022);137(02):98-103. Disponible en https://analesranm.es/revista/2020/137_02/13702_rev01. doi.org/10.32440/ar.2020.137.02.rev01

31. Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favalaro EJ, Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta* (Internet). 2020 Aug (consultado el 2 de junio de 2022); 507:167-173. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32348783/>. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.027.
32. Ministerio de Sanidad de España. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Información científico-técnica, actualización de 15 de enero 2021. (sede Web) (Consultado en el 18 de febrero de 2021). Disponible en <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/ITCoronavirus/home.htm>
33. Rozado J, Ayesta A, Morís C, Avanzas P. Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en pacientes con COVID-19. Isquemia, trombosis y disfunción cardiaca, *Rev Esp Cardiol* (Internet), 2020 Dic (consultado el 2 de junio de 2022);20, Suppl E:2-8. Disponible en <https://www.revespcardiol.org/es-fisiopatologia-enfermedad-cardiovascular-pacientes-con-articulo-S1131358720300285>. doi.org/10.1016/S1131-3587(20)30028-5.
34. Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JVG, Ferreira LVL, Junqueira de Andrade LZ, Oei SSML, et al. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *J Hum Hypertens* (Internet). 2021 Jan (consultado el 28 de mayo de 2022); 35(1):4-11. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32719447/>. doi: 10.1038/s41371-020-0387-4.
35. Tomasoni D, Italia L, Adamo M, Inciardi RM, Lombardi CM, Solomon SD, Metra M. COVID-19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. *Eur J Heart Fail* (Internet). 2020 Jun (consultado el 28 de junio de 2022);22(6):957-966. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7273093/>. doi: 10.1002/ejhf.1871.

36. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) (Internet). Last Update 2022 Oct 13 (consultado el 5 de noviembre de 2021). StatPearls. Treasure Island (FL): Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
37. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* (Internet). 2020 May (consultado el 28 de junio de 2022); 39(5):405-407. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32362390/>. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012.
38. World Health Organization (OMS) (sede Web) (consultado el 14 de junio de 2020). Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected, publicado el 13 de marzo 2020. Disponible en <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>
39. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res* (Internet). 2020 Aug (consultado el 26 de junio de 2022); 1;116(10):1666-1687. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32352535/> doi: 10.1093/cvr/cvaa106.
40. World Health Organization (OMS) (sede Web) (consultado el 14 de junio de 2020). Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19), publicado el 17 de abril de 2020. Disponible en <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
41. Novel Coronavirus, Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) en China. *ZHonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* (Internet) 2020 Feb (consultado el 2 de junio de 2020); 41:145-151. Disponible en <https://rs.yiigle.com/CN112338202002/1184694.htm>. doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003

42. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr (Internet)*. 2020 Jul-Aug (consultado el 5 de junio de 2020);14(4):395-403.

Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32334395/>.

doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.018.

43. Yan Y, Yang Y, Wang F, Ren H, Zhang S, Shi X, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care (Internet)*. 2020 Apr (consultado el 5 de junio de 2020);8(1):e001343. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32345579/>. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001343.

44. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA (Internet)*. 2020 May (consultado el 15 de junio de 2020); 26;323(20):2052-2059. Erratum in: *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2098. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32320003/>. doi: 10.1001/jama.2020.6775

45. Equipo COVID-19. RENAVE. Informe nº 32. Situación de COVID-19 en España a 21 de mayo de 2020. Centro Nacional de Epidemiología (CNE), Instituto Carlos III (sede Web) (consultado el 20 de julio de 2020). Disponible en <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/Informe%20n%C2%BA%2032.%20Situaci%C3%B3n%20de%20COVID-19%20en%20Espa%C3%B1a%20a%2021%20de%20mayo%20de%202020.pdf>

46. Informe Técnico COVID-19 Atención Primaria Marzo-Abril 2020. Gerencia Asistencial Atención Primaria de Madrid (Sede Web). Servicio Madrileño de Salud (consultado el 20 de julio 2020). Disponible en <https://www.comunidad.madrid/noticias/2020/06/09/elaboramos-estudio-pacientes-covid-19-atendidos-centros-salud>

47. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* (Internet). 2020 Mar 28 (consultado el 25 de mayo de 2022);395(10229):1033-1034. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192578/>. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
48. Calculadora de Tamaño Muestral GRANMO (sede Web) (Internet) (consultada el 14 de julio del 2020). Disponible en <https://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/granmo/>
49. Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A, et al. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. ResultadosdelestudioDi@bet.es. *Rev Esp Cardiol*, (Internet) 2016 Jun (consultado el 6 de junio de 2020):69(6):572-578. Disponible en <https://www.revespcardiol.org/es-prevalencia-diagnostico-tratamiento-control-hipertension-articulo-S030089321600035X>. doi.org/10.1016/j.recesp.2015.11.036
50. Sánchez-Oro R, Torres Nuez J, Martínez-Sanz G. Radiological findings for diagnosis of SARS-CoV-2 pneumonia (COVID-19). *Med Clin (Barc)* (Internet). 2020 Jul (consultado el 25 de junio de 2020);10;155(1):36-40. English, Spanish. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32321656/>. doi: 10.1016/j.medcli.2020.03.004.
51. Fernández-Pérez GC, Oñate Miranda M, Fernández-Rodríguez P, Velasco Casares M, Corral de la Calle M, Franco López A et al. SARS-CoV-2: cómo es, cómo actúa y cómo se expresa en la imagen. *Radiología* (Internet). 2021 March-April (consultado el 30 de mayo de 2021); 63(2): 115–126. Disponible en <https://www.elsevier.es/en-revista-radiologia-119-articulo-sars-cov-2-como-es-como-actua-S0033833820301582>. doi: 10.1016/j.rx.2020.10.006
52. Irabien-Ortiz Á, Carreras-Mora J, Sionis A, Pàmies J, Montiel J, Tauron M. Fulminant myocarditis due to COVID-19. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* (Internet). 2020 Jun (consultado el 14 de julio de 2020); 73(6):503-504. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32345547/>. doi: 10.1016/j.rec.2020.04.005

53. Páramo JA. Coagulación Intravascular Diseminada. *MedClin (Barc)* (Internet). 2006 Nov (consultado el 26 de julio de 2020);127(20):785-9. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775306724009>.

doi: 10.1157/13095816

54. Bruhn C A, Pairumani M R, Hernández P G. Manejo del Paciente con shock séptico. *Rev. Med. Clin. Condes* (Internet) 2011 May (consultado el 27 de julio de 2020); 22(3) 293-301]. Disponible en <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-manejo-del-paciente-shock-septico-S0716864011704291>.

doi: 10.1016/S0716-8640(11)70429-1

55. Jun T, Nirenberg S, Weinberger T, Sharma N, Pujadas E, Cordon-Cardo C, et al. Analysis of sex-specific risk factors and clinical outcomes in COVID-19. *Commun Med* (Internet) 2021 Jun (consultado el 26 de mayo de 2022); 1, 3. Disponible en <https://www.nature.com/articles/s43856-021-00006-2#citeas>. doi.org/10.1038/s43856-021-00006-2

56. Meng Y, Wu P, Lu W, Liu K, Ma K, Huang L, Cai J, Zhang H, Qin Y, Sun H, Ding W, Gui L, Wu P. Sex-specific clinical characteristics and prognosis of coronavirus disease-19 infection in Wuhan, China: A retrospective study of 168 severe patients. *PLoS Pathog.* (Internet) 2020 Apr 28 (consultado el 28 de mayo de 2022);16(4):e1008520.

Disponible en

<https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371%2Fjournal.ppat.1008520>.

doi: 10.1371/journal.ppat.1008520.

57. The Sex, Gender and COVID-19 Project. (sede Web) Last Update 2022 Sep, 15 (consultado el 28 de mayo de 2022). Disponible en <https://globalhealth5050.org/the-sex-gender-and-covid-19-project/>

58. Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. *Nat Commun (Internet)*. 2020 Dec 9(consultado el 28 de mayo de 2022); 11(1):6317. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33298944/>. doi: 10.1038/s41467-020-19741-6.
59. Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, Israelow B, Lucas C, Klein J, et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature (Internet)*. 2020 Dec (consultado el 26 de mayo de 2022);588(7837):315-320. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32846427/>. doi: 10.1038/s41586-020-2700-3.
60. Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, Tannenbaum C, Klein SL. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol (Internet)*. 2020 Jul (consultado el 26 de mayo de 2022);20(7):442-447. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32528136/>. doi: 10.1038/s41577-020-0348-8.
61. Mussini C, Cozzi-Lepri A, Menozzi M, Meschiari M, Franceschini E, Rogati C, et al. Modena Covid-19 Working Group (MoCo19). Better prognosis in females with severe COVID-19 pneumonia: possible role of inflammation as potential mediator. *Clin Microbiol Infect. (Internet)* 2021 Aug (consultado el 27 de mayo de 2022);27(8):1137-1144. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33359539/>. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.010.
62. Scully EP, Gupta A, Klein SL. Sex-biased clinical presentation and outcomes from COVID-19. *Clin Microbiol Infect. (Internet)* 2021 Aug (consultado el 27 de mayo de 2022);27(8):1072-1073. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33813116/>. doi: 10.1016/j.cmi.2021.03.027.
63. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ (Internet)*. 2020 May 25 (consultado el 27 de mayo de 2022); 11(1):29. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32450906/>. doi: 10.1186/s13293-020-00304-9.

64. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. (Internet) 2020 Mar 28 (consultado el 3 de junio de 2022); 395(10229):1054-1062. Erratum in: *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171076/>. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
65. Salje H, Tran Kiem C, Lefrancq N, Courtejoie N, Bosetti P, Paireau J, et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science*. (Internet) 2020 Jul 10(consultado el 4 de junio de 2022);369(6500):208-211. Erratum in: *Science*. 2020 Jun 26;368(6498). Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32404476/>. doi: 10.1126/science.abc3517.
66. COVID Data Tracker, Centers for disease control and prevention (CDC), (sede Web). Last Update 2023, January 11 (consultado el 10 de junio de 2022). Disponible en: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker>.
67. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*.(Internet) 2020 Jul 1(consultado el 3 de junio de 2022);180(7):934-943. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1;180(7):1031. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167524/>. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
68. Li P, Chen L, Liu Z, Pan J, Zhou D, Wang H, et al. Clinical features and short-term outcomes of elderly patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. (Internet) 2020 Aug (consultado el 12 de junio de 2022); 97:245-250. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32492533/>. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.107.
69. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. (Internet) 2020 Aug (consultado el 4 de junio de 2022) ;81(2):e16-e25. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445320302346>. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021.

70. Barek MA, Aziz MA, Islam MS. Impact of age, sex, comorbidities and clinical symptoms on the severity of COVID-19 cases: A meta-analysis with 55 studies and 10014 cases. *Heliyon*.(Internet) 2020 Dec (consultado el 11 de junio de 2022) ;6(12):e05684. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33344791/>. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e05684.
71. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. (Internet) 2020 May 22 (consultado el 12 de junio de 2022); 369:m1966. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32444366/>. doi: 10.1136/bmj.m1966.
72. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev*. (Internet) 2021 Jan (consultado el 3 de junio de 2022); 65:101205. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33137510/>. doi: 10.1016/j.arr.2020.101205.
73. Bartleson JM, Radenkovic D, Covarrubias AJ, Furman D, Winer DA, Verdin E. SARS-CoV-2, COVID-19 and the Ageing Immune System. *Nat Aging*. (Internet) 2021 Sep (consultado el 10 de junio de 2022);1(9):769-782. Disponible en <https://www.nature.com/articles/s43587-021-00114-7>. doi:10.1038/s43587-021-00114-7.
74. Nehme J, Borghesan M, Mackedenski S, Bird TG, Demaria M. Cellular senescence as a potential mediator of COVID-19 severity in the elderly. *Aging Cell*. (Internet) 2020 Oct (consultado el 11 de junio de 2022); 19(10):e13237. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7576296/>. doi: 10.1111/accel.13237.
75. Sociedad Española de Diabetes (SED). España es el segundo país con mayor prevalencia de diabetes de Europa (nota de prensa). Publicado el 14 de noviembre de 2021 (consultado el 14 de junio de 2021). Disponible en <https://www.sediabetes.org/comunicacion/sala-de-prensa/espana-es-el-segundo-pais-con-mayor-prevalencia-de-diabetes-de-europa/>

76. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* (Internet) 2020 Sep (consultado el 26 de junio de 2022);8(9):782-792.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7367664/>.

doi: 10.1016/S2213-8587(20)30238-2.

77. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* (Internet) 2020 Apr 7 (consultado el 20 de junio de 2022); 323(13):1239-1242. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32091533/>.

doi: 10.1001/jama.2020.2648.

78. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwosh HA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA.* (Internet) 2003 Jun 4 (consultado el 18 de junio de 2022); 289(21):2801-9. Erratum in: *JAMA.* 2003 Jul 16;290(3):334. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12734147/>, doi: 10.1001/jama.289.21.JOC30885.

79. Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol* (Internet) 2020 Jun (consultado el 26 de junio de 2022); 127: 104354. 15. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195018/>.

doi: 10.1016/j.jcv.2020.104354.

80. Zhou Y, Yang Q, Chi J, Dong B, Lv W, Shen L and Wang Y. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* (Internet) 2020 Oct (consultado el 20 de junio de 2022); 99:47-56.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7381888/>.

doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.029.

81. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr. (Internet)* 2020 Jul-Aug (consultado el 22 de junio de 2022);14(4):535-545. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7200339/>. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.044.
82. Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol. (Internet)* 2020 Oct (consultado el 27 de junio de 2022);8(10):813-822. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7426088/>. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30272-2.
83. Feldman EL, Savelieff MG, Hayek SS, Pennathur S, Kretzler M, Pop-Busui R. COVID-19 and Diabetes: A Collision and Collusion of Two Diseases. *Diabetes. (Internet)* 2020 Dec (consultado el 25 de junio de 2022);69(12):2549-2565. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7679769/>. doi: 10.2337/dbi20-0032.
84. Varikasuvu SR, Dutt N, Thangappazham B, Varshney S. Diabetes and COVID-19: A pooled analysis related to disease severity and mortality. *Prim Care Diabetes. (Internet)* 2021 Feb (consultado el 25 de junio de 2022);15(1):24-27. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7456278/>, doi: 10.1016/j.pcd.2020.08.015.
85. Abdi A, Jalilian M, Sarbarzeh PA, Vlaisavljevic Z. Diabetes and COVID-19: A systematic review on the current evidences. *Diabetes Res Clin Pract. (Internet)* 2020 Aug (consultado el 26 de junio de 2022); 166:108347. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7375314/>. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108347.

86. Zhou Y, Chi J, Lv W, Wang Y. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Diabetes Metab Res Rev.* (Internet) 2021 Feb (consultado el 18 de junio de 2022); 37(2): e3377. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7361201/>. doi: 10.1002/dmrr.3377.
87. Zhang Y, Li H, Zhang J, Cao Y, Zhao X, Yu N, et al. The clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and secondary hyperglycaemia with coronavirus disease 2019: A single-centre, retrospective, observational study in Wuhan. *Diabetes Obes Metab.* (Internet) 2020 Aug (consultado el 27 de junio de 2022);22(8):1443-1454. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7273002/>. doi: 10.1111/dom.14086
88. Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr.* (Internet) 2020 Jul-Aug (consultado el 24 de junio de 2022);14(4):303-310. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195120/>. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.004.
89. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* (Internet) 2020 Jun 2 (consultado el 27 de junio de 2022);31(6):1068-1077.e3. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7252168/>. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.021
90. Landstra CP, de Koning EJP. COVID-19 and Diabetes: Understanding the Interrelationship and Risks for a Severe Course. *Front Endocrinol (Lausanne).* (Internet) 2021 Jun 17 (consultado el 22 de junio de 2022); 12:649525. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8247904/>. doi: 10.3389/fendo.2021.649525.

91. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract.* (Internet) 2020 Apr (consultado el 22 de junio de 2022); 162:108142.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144611/>.

doi: 10.1016/j.diabres.2020.108142.

92. Soriano JB, Miravittles M. Datos epidemiológicos de EPOC en España. *Arch Bronconeumol.* (Internet) 2007 Jun (consultado el 10 de agosto de 2022);43,2-9, jun 2007. Disponible en <https://www.archbronconeumol.org/es-datos-epidemiologicos-epoc-espana-articulo-13100985>. doi10.1016/S0210-5705(09)71003-9

93. Leung JM, Niikura M, Yang CWT, Sin DD. COVID-19 and COPD. *Eur Respir J.* (Internet) 2020 Aug 13 (consultado el 10 de agosto de 2022);56(2):2002108. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7424116/>.

doi: 10.1183/13993003.02108-2020.

94. Olloquequi J. COVID-19 Susceptibility in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest.* (Internet) 2020 Oct (consultado el 11 de Agosto de 2022);50(10):e13382. Disponible en <https://europepmc.org/article/med/32780415>. doi: 10.1111/eci.13382.

95. Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy.* (Internet) 2021 Feb (consultado el 10 de agosto de 2022) ;76(2):428-455. Disponible en <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.14657>. doi: 10.1111/all.14657.

96. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Almehmadi M, Alqahtani AS, et al. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* (Internet) 2020 May 11 (consultado el 12 de Agosto de 2022) ;15(5): e0233147. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7213702/>.

doi: 10.1371/journal.pone.0233147.

97. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. (China Medical Treatment Expert Group for COVID-19). Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* (Internet) 2020 May 14 (consultado el 12 de agosto de 2022) ;55(5):2000547. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7098485/>. doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
98. Aveyard P, Gao M, Lindson N, Hartmann-Boyce J, Watkinson P, Young D, et al. Association between pre-existing respiratory disease and its treatment, and severe COVID-19: a population cohort study. *Lancet Respir Med.* (Internet) 2021 Aug (consultado el 11 de agosto de 2022) ;9(8):909-923. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213260021000953>. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00095-3.
99. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male.* (Internet) 2020 Dec (consultado el 11 de agosto de 2022) ;23(5):1416-1424. Disponible en <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13685538.2020.1774748> doi: 10.1080/13685538.2020.1774748.
100. Huang BZ, Chen Z, Sidell MA, Eckel SP, Martinez MP, Lurmann F, et al. Asthma Disease Status, COPD, and COVID-19 Severity in a Large Multiethnic Population. *J Allergy Clin Immunol Pract.* (Internet) 2021 Oct (consultado el 14 de agosto de 2022);9(10):3621-3628.e2. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8353223/>. doi: 10.1016/j.jaip.2021.07.030.
101. Khatib MY, Ananthe Gowda DC, Elshafei MS, El-Zeer H, Abdaljawad WI, Shaheen MA, et al. Predictors of mortality and morbidity in critically ill COVID-19 patients: An experience from a low mortality country. *Health Sci Rep.* (Internet) 2022 May 17 (consultado el 16 de Agosto de 2022); 5(3): e542. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9111769/>. doi: 10.1002/hsr2.542.

102. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Bordell A, de la Red de UCI Española para COVID-19. Patient characteristics, clinical course and factors associated to ICU mortality in critically ill patients infected with SARS-CoV-2 in Spain: A prospective, cohort, multicentre study. *Rev Esp Anestesiol Reanim (Engl Ed)*. (Internet) 2020 Oct (consultado el 17 de Agosto de 2022);67(8):425-437. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32800622/>. doi: 10.1016/j.redar.2020.07.003.

103. Halpin DMG, Criner GJ, Agusti A. COVID-19 and COPD: lessons beyond the pandemic. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. (Internet) 2021 Nov (consultado el 16 de agosto de 2022) 1;321(5):L978-L982. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8598249/>. doi: 10.1152/ajplung.00386.2021.

104. Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, Singh D, Anzueto A, Martinez FJ, et al. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. (Internet) 2021 Jan 1 (consultado el 18 de agosto de 2022); 203(1): 24-36. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7781116/>. doi: 10.1164/rccm.202009.

105. Bercedo A, Martínez-Torres A, González C, López-Silvarrey A, Pellegrini FJ, Aguinaga-Ontoso I, García-Marcos L, Grupo GAN España. Prevalencia y evolución temporal de síntomas de asma en España. Estudio Global Asthma Network (GAN). *An Pediatr (Internet)* 2022 Sep (consultado el 10 de octubre de 2022); 97(3):161-171. Disponible en <https://www.analesdepediatria.org/es-prevalencia-evolucion-temporal-sintomas-asma-articulo-S1695403321003751>. doi:10.1016/j.anpedi.2021.10.007

106. Pearce N, Sunyer J, Cheng S, Chinn S, Björkstén B, Burr M, et al.. Comparison of asthma prevalence in the ISAAC and the ECRHS. ISAAC Steering Committee and the European Community Respiratory Health Survey. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Eur Respir J.* (Internet) 2000 Sep (consultado el 15 de mayo de 2022);16(3):420-6.

Disponible en <https://erj.ersjournals.com/content/erj/16/3/420.full.pdf>

doi: 10.1183/9031936.00.16337700. PMID: 11028654.

107. European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) (sede Web). (consultado el 15 de mayo de 2022). Disponible en <https://www.ecrhs.org/>

108. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) (sede Web). (consultado el 15 de mayo de 2022). Disponible en <https://isaac.auckland.ac.nz/>

109. Eagan TM, Brøgger JC, Eide GE, Bakke PS. The incidence of adult asthma: a review. *Int J Tuberc Lung Dis.* (Internet) 2005 Jun (consultado el 15 de mayo de 2022);9(6):603-12. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15971386/>

110. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* (Internet) 2020 Jul (consultado el 10 de mayo de 2022);75(7):1730– 41. Disponible en <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.14238>. doi: 10.1111/all.14238.

111. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. (COVID-19 Lombardy ICU Network). Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* (Internet) 2020 Apr 28 (consultado el 17 de mayo de 2022);323(16):1574-1581. Erratum in: *JAMA.* 2021 May 25;325(20):2120. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7136855/>.

doi:10.1001/jama.2020.5394.

112. Morais-Almeida M, Pité H, Aguiar R, Ansotegui I, Bousquet J. Asthma and the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Literature Review. *Int Arch Allergy Immunol*. (Internet) 2020 Jun (consultado el 22 de mayo de 2022);181(9):680-688. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7316650/>. doi: 10.1159/000509057.

113. Barroso B, Valverde-Monge M, Cañas Jose A, Rodrigo-Muñoz JM, Gonzalez-Cano B, Villalobos-Violan V, et al. (COVID-FJD TEAM). Prevalence, Characteristics, and Outcome of Asthmatic Patients With Type 2 Diseases in Hospitalized Patients With COVID-19 in Madrid, Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. (Internet) 2020 (consultado el 6 de septiembre de 2022);30(5):382-384. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32554336>. doi: 10.18176/jiaci.0627.

114. Chhiba KD, Patel GB, Vu THT, Chen MM, Guo A, Kudlaty E, et al. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and nonhospitalized patients with COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. (Internet) 2020 Aug (consultado el 6 de septiembre de 2022);146(2):307-314.e4. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7295471/>. doi: 10.1016/j.jaci.2020.06.010

115. Wang Y, Chen J, Chen W, Liu L, Dong M, Ji J, et al. Does Asthma Increase the Mortality of Patients with COVID-19? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol* (Internet) 2021 (consultado el 18 de mayo de 2022); 182:76-82. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7573909/>. doi: 10.1159/000510953.

116. Ho KS, Howell D, Rogers L, Narasimhan B, Verma H, Steiger D. The relationship between asthma, eosinophilia, and outcomes in coronavirus disease 2019 infection. *Ann Allergy Asthma Immunol*. (Internet) 2021 Jul (consultado el 5 de septiembre de 2022);127(1):42-48. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7910126/>. doi: 10.1016/j.anai.2021.02.021.

117. Zhu Z, Hasegawa K, Ma B, Fujiogi M, Camargo CA Jr, Liang L. Association of asthma and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* (Internet) 2020 Aug (consultado el 12 de mayo de 2022);146(2):327-329.e4. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7423602/>. doi: 10.1016/j.jaci.2020.06.001.

118. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* (Internet) 2020 Aug (consultado el 20 de mayo de 2022);584(7821):430-436. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7611074/>. doi:10.1038/s41586-020-2521-4.

119. López-Tiro JJ, Contreras-Contreras EA, Cruz-Arellanes NN, Camargo-Pirrón MA, Cabrera-Buendía EO, Ramírez-Pérez GI and Vega-Acevedo G. Asthma and COVID-19. *Revista Alergia Mexico*, (Internet). 2022 (consultado el 5 de septiembre de 2022) 69, S15–S23. Disponible en <https://scielo.org.mx/pdf/ram/v69s1/2448-9190-ram-69-s1-15.pdf>. doi.org/10.29262/ram.v69iSupl1.1009

120. Muñoz X, Pilia F, Ojanguren I, Romero-Mesones C, Cruz MJ. Is asthma a risk factor for COVID-19? Are phenotypes important? *ERJ Open Res.* (Internet) 2021 Jan 25 (consultado el 5 de septiembre de 2022);7(1):00216-2020. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7667724/>. doi: 10.1183/23120541.00216-2020.

121. Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rohde G, Agache I, Almqvist C, Bruno A, et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations--a GA² LEN-DARE systematic review. *Allergy.* (Internet) 2011 Apr (consultado el 10 de mayo de 2022);66(4):458-68. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159474/>. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02505.x.

122. Ramakrishnan RK, Al Heialy S, Hamid Q. Implications of preexisting asthma on COVID-19 pathogenesis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* (Internet) 2021 (consultado el 4 de septiembre de 2022);320(5): L880-91. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8143784/>.
doi:10.1152/ajplung.00547.2020

123. Akenroye AT, Wood R, Keet C. Asthma, biologics, corticosteroids, and coronavirus disease 2019. *Ann Allergy Asthma Immunol.* (Internet) 2020 (consultado el 4 de septiembre de 2022);125(1):12-3.
Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7202805/>.
doi: 10.1016/j.anai.2020.05.001

124. Ferastraoaru D, Hudes G, Jerschow E, Jariwala S, Karagic M, de Vos G, et al. Eosinophilia in asthma patients is protective against severe COVID-19 illness. *J Allergy Clin Immunol Pract.* (Internet) 2021 Mar (consultado el 6 de septiembre de 2022);9(3):1152- 62.e3.
Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7826039/>.
doi: 10.1016/j.jaip.2020.12.045

125. YamayaM, NishimuraH, DengX, SugawaraM, Watanabe O, NomuraK, et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respir Investig.* (Internet) 2020 (consultado el 6 de septiembre de 2022); S2212–5345:30005–8.
Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102607/>.
doi: 10.1016/j.resinv.2019

126. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. (Grupo SEMI-COVID-19 Network). Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev Clin Esp (Barc)* (Internet). 2020 Nov (consultado el 5 de marzo de 2021);220(8):480-494. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32762922/>.
doi: 10.1016/j.rce.2020.07.003

127. Rodilla E, Saura A, Jiménez I, Mendizábal A, Pineda-Cantero A, Lorenzo-Hernández E, et al. Association of Hypertension with All-Cause Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19. *J Clin Med.* (Internet) 2020 Sep 28 (consultado el 20 de abril de 2022); 9(10):3136. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7650567/>. doi: 10.3390/jcm9103136.

128. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* (Internet) (Abstract in English) 2020 Feb 10 (consultado el 20 de abril de 2022); 41(2):145-151. Chinese.

Disponible en <https://rs.yiigle.com/CN112338202002/1184694.htm>

doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003

129. Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, Ferri C, Salvetti M, Volpe M; SARS-RAS Investigators. Age and Multimorbidity Predict Death Among COVID-19 Patients: Results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of Hypertension. *Hypertension.* (Internet) 2020 Aug (consultado el 29 de abril de 2022);76(2):366-372. Disponible en https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15324?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed.

doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15324.

130. Kreutz R, Algharably EAE, Azizi M, Dobrowolski P, Guzik T, Januszewicz A, Persu A, Prejbisz A, Riemer TG, Wang JG, Burnier M. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res.* (Internet) 2020 Aug 1 (consultado el 21 de abril de 2022);116(10):1688-1699. Erratum in: *Cardiovasc Res.* 2021 Sep 28;117(11):2394.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184480/>. doi: 10.1093/cvr/cvaa097.

131. Del Sole F, Farcomeni A, Loffredo L, Carnevale R, Menichelli D, Vicario T, et al. Features of severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* (Internet) 2020 Oct (consultado el 21 de abril de 2022);50(10): e13378. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7435565/>. doi: 10.1111/eci.13378.

132. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. ISARIC4C investigators. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* (Internet) 2020 May 22 (consultado el 22 de abril de 2022);369:m1985. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7243036/>. doi: 10.1136/bmj.m1985.

133. Mahamat-Saleh Y, Fiolet T, Rebeaud ME, Mulot M, Guihur A, El Fatouhi D, et al. Diabetes, hypertension, body mass index, smoking and COVID-19-related mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open.* (Internet) 2021 Oct 25 (consultado el 22 de abril de 2022);11(10): e052777. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8557249/>. doi: 10.1136/bmjopen-2021-052777.

134. Kario K, Morisawa Y, Sukonthasarn A, Turana Y, Chia YC, Park S, et al. Hypertension Cardiovascular Outcome Prevention, Evidence in Asia (HOPE Asia Network). COVID-19 and hypertension-evidence and practical management: Guidance from the HOPE Asia Network. *J Clin Hypertens* (Internet). 2020 Jul (consultado el 24 de abril de 2022);22(7):1109-1119. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7361740/>. doi: 10.1111/jch.13917.

135. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* (Internet) 2020 Aug 1 (consultado el 24 de abril de 2022);116(10):1666-1687. Disponible en <https://academic.oup.com/cvres/article/116/10/1666/5826160>. doi: 10.1093/cvr/cvaa106.

136. Perez A, Naljayan M, Shuja I, Florea A, Reisin E. Hypertension, Obesity, and COVID-19: a Collision of Pandemics. *Curr Hypertens Rep.* (Internet) 2021 Jun 29 (consultado el 24 de abril de 2022); 23(6):36. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8241408/>. doi.org/10.1007/s11906-021-01153-6

137. Montaña LF, Fortoul TI, Rendón E P. ¿Qué son los inflamomas? El NLRP3, por ejemplo. *Rev. Fac. Med. (Méx.)* (Internet). 2017 Feb (revisado el 6 de septiembre de 2022); 60(1): 42-49. Disponible en http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422017000100042&lng=es

138. Savoia C, Volpe M, Kreutz R. Hypertension, a Moving Target in COVID-19: Current Views and Perspectives. *Circ Res.* (Internet) 2021 Apr 2 (consultado el 24 de abril de 2022);128(7):1062-1079. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8011346/>. doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318054.

139. Gómez-Doblas JJ, Muñoz J, Martín JJ, Rodríguez-Roca G, Lobos JM, Awamleh P, et al; OFRECE study collaborators. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. (Internet) 2014 Apr (consultado el 26 de abril de 2022);67(4):259-69. Disponible en <https://www.revespcardiol.org/en-linkresolver-prevalence-atrial-fibrillation-in-spain--S1885585713002934>. doi: 10.1016/j.rec.2013.07.014.

140. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* (Internet) 2020 (consultado el 26 de abril de 2022);323(18):1775–1776. Disponible en <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763667>. doi: 10.1001/jama.2020.4683)

141. Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, Cani DS, Di Pasquale M, Tomasoni D, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J.* (Internet) 2020 May 14 (consultado el 25 de abril de 2022);41(19):1821-1829. Erratum in: *Eur Heart J.* 2020 Dec 21;41(48):4591. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7239204/>. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa388.
142. Kelesoglu S, Yilmaz Y, Ozkan E, Calapkorur B, Gok M, Dursun ZB, et al. New onset atrial fibrillation and risk factors in COVID-19. *J Electrocardiol.* (Internet) 2021 Mar-Apr (consultado el 28 de abril de 2022); 65:76-81. Disponible en <https://europepmc.org/article/PMC/PMC7825910>. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2020.12.005.
143. Pardo Sanz A, Salido Tahoces L, Ortega Pérez R, González Ferrer E, Sánchez Recalde Á, Zamorano Gómez JL. New-onset atrial fibrillation during COVID-19 infection predicts poor prognosis. *Cardiol J.* (Internet) 2021 Feb (consultado el 28 de abril de 2022);28(1):34-40. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8105065/>. doi: 10.5603/CJ.a2020.0145.
144. García-Granja PE, Veras C, Aparisi Á, Amat-Santos IJ, Catalá P, Marcos M, Cabezón G, Candela J, Gil JF, Uribarri A, Revilla A, Carrasco M, Gómez I, San Román JA. Atrial fibrillation in patients with SARS-CoV-2 infection. *Med Clin (Engl Ed).* (Internet) 2021 Jul 23 (consultado el 28 de abril de 2022);157(2):58-63. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8287852/>. doi: 10.1016/j.medcle.2021.01.010.
145. Peltzer B, Manocha KK, Ying X, Kirzner J, Ip JE, Thomas G, et al. Outcomes and mortality associated with atrial arrhythmias among patients hospitalized with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol.* (Internet) 2020 Dec (consultado el 30 de abril de 2022)31(12):3077-3085. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7675597/>. doi: 10.1111/jce.14770.

146. Chen MY, Xiao FP, Kuai L, Zhou HB, Jia ZQ, Liu M, et al. Outcomes of atrial fibrillation in patients with COVID-19 pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* (Internet) 2021 Dec (consultado el 30 de abril de 2022); 50:661-669. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8483996/>. doi: 10.1016/j.ajem.2021.09.050.
147. Li Z, Shao W, Zhang J, Ma J, Huang S, Yu P, Zhu W and Liu X. Prevalence of Atrial Fibrillation and Associated Mortality Among Hospitalized Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Cardiovasc. Med.* (Internet) 2021 Oct (consultado el 30 de abril de 2022); 8:720129. Disponible en <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2021.720129/full>. doi:10.3389/fcvm.2021.720129
148. Hu YF, Cheng WH, Hung Y, Lin WY, Chao TF, Liao JN, et al. Management of Atrial Fibrillation in COVID-19 Pandemic. *Circ J.* (Internet) 2020 Sep 25 (consultado el 1 de mayo de 2022);84(10):1679-1685. Disponible en https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/84/10/84_CJ-20-0566/_article. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0566.
149. Gawałko M, Kapłon-Cieślicka A, Hohl M, Dobrev D, Linz D. COVID-19 associated atrial fibrillation: Incidence, putative mechanisms and potential clinical implications. *Int J Cardiol Heart Vasc.* (Internet) 2020 Oct (consultado el 1 de mayo de 2022); 30:100631. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7462635/>. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100631.
150. Medrano Alberto MJ, Boix Martínez R, Cerrato Crespán E, Ramírez Santa-Pau M. Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: revisión sistemática de la literatura. *Rev Esp Salud Publica.* (Internet) 2006 Jan-Feb (consultado el 3 de mayo de 2022);80(1):5-15. Spanish. Disponible en https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_crom/vol80/vol80_1/RS801C_5.pdf. doi: 10.1590/s1135-57272006000100002.

151. Fernández-Bergés D, Buitrago Ramírez F, Palomo Cobos L, Lozano Mera L, González-Fernández MR, Rubini A, Ramírez Moreno JM, Robles Pérez-Monteoliva NR, Félix-Redondo FJ. Incidencia de cardiopatía isquémica en el estudio HERMEX y su asociación con los factores de riesgo cardiovascular clásicos. *Semergen*. (Internet) 2022 Mar (consultado el 5 de mayo de 2022);48(2):88-95. Spanish. Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1138359321002719?via%3Dihub>. doi: 10.1016/j.semerg.2021.09.007.

152. Ferreira-Gonzalez I Epidemiología de la enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol*. (Internet) 2014 (consultado el 3 de mayo de 2022);67(2):139-144. Disponible en <https://www.revespcardiol.org/es-epidemiologia-enfermedad-coronaria-articulo-S0300893213004855>. doi: 10.1016/j.recesp.2013.10.003

153. Kang Y, Chen T, Mui D, Ferrari V, Jagasia D, Scherrer-Crosbie M, et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19. *Heart*. (Internet) 2020 Aug (consultado el 3 de mayo de 2022);106(15):1132-1141. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211105/>. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317056.

154. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. (Internet) 2020 Jul 1 (consultado el 3 de mayo de 2022);5(7):811-818. Erratum in: *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):848.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7101506/>.

doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.

155. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. (Internet) 2020 Apr 8 (consultado el 6 de mayo de 2022);12(7):6049-6057. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7185114/>. doi: 10.18632/aging.103000.

156. Barman HA, Atici A, Sahin I, Alici G, Aktas Tekin E, Baycan ÖF, et al. Prognostic significance of cardiac injury in COVID-19 patients with and without coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* (Internet) 2021 Aug 1 (consultado el 6 de mayo de 2022);32(5):359-366.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7365584/>.

doi: 10.1097/MCA.0000000000000914.

157. Ciceri F, Castagna A, Rovere-Querini P, De Cobelli F, Ruggeri A, Galli L, et al. Early predictors of clinical outcomes of COVID-19 outbreak in Milan, Italy. *Clin Immunol.* (Internet) 2020 Aug (consultado el 6 de mayo de 2022); 217:108509.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7289745/>.

doi: 10.1016/j.clim.2020.108509.

158. Cipriani A, Capone F, Donato F, Molinari L, Ceccato D, Saller A, et al. Cardiac injury and mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19): insights from a mediation analysis. *Intern Emerg Med.* (Internet) 2021 Mar (consultado el 6 de mayo de 2022);16(2):419-427.

Disponible en <https://europepmc.org/article/PMC/PMC7520162>.

doi: 10.1007/s11739-020-02495-w.

159. Gupta S, Hayek SS, Wang W, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al; STOP-COVID Investigators. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med.* (Internet) 2020 Nov 1 (consultado el 7 de mayo de 2022);180(11):1436-1447. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2020 Nov 1;180(11):1555. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2021 Aug 1;181(8):1144.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7364338/>.

doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3596.

160. Gu T, Chu Q, Yu Z, Fa B, Li A, Xu L, et al. History of coronary heart disease increased the mortality rate of patients with COVID-19: a nested case-control study. *BMJ Open.* (Internet) 2020 Sep 17 (consultado el 7 de mayo de 2022);10(9): e038976.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7499679/>.

doi: 10.1136/bmjopen-2020-038976.

161. Liu D, Cui P, Zeng S, Wang S, Feng X, Xu S, et al. Risk factors for developing into critical COVID-19 patients in Wuhan, China: A multicenter, retrospective, cohort study. *EClinicalMedicine*. (Internet) 2020 Aug 25 (consultado el 7 de mayo de 2022):100471. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7391125/>. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100471.
162. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. (Internet) 2020 May (consultado el 8 de mayo de 2022);109(5):531-538. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7087935/>. doi:10.1007/s00392-020-01626-9.
163. Xie Y, You Q, Wu C, Cao S, Qu G, Yan X, et al. Impact of Cardiovascular Disease on Clinical Characteristics and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Circ J*. (Internet) 2020 Jul 22 (consultado el 8 de mayo de 2022);84(8):1277-1283. Disponible en https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/84/8/84_CJ-20-0348/_article. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0348.
164. Wei Y, Zeng W, Huang X, Li J, Qiu X, Li H, et al. Clinical characteristics of 276 hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Zengdu District, Hubei Province: a single-center descriptive study. *BMC Infect Dis*. (Internet) 2020 Jul 29 (consultado el 9 de mayo de 2022);20(1):549. Disponible en <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-020-05252-8>. doi: 10.1186/s12879-020-05252-8.
165. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J*. (Internet) 2020 May 14 (consultado el 9 de mayo de 2022);41(19):1798-1800. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7454513/>. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa231.

166. Li X, Guan B, Su T, Liu W, Chen M, Bin Waleed K, et al. Impact of cardiovascular disease and cardiac injury on in-hospital mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. (Internet) 2020 Aug (consultado el 9 de mayo de 2022);106(15):1142-1147.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7295861/>.

doi: 10.1136/heartjnl-2020-317062.

167. Liang C, Zhang W, Li S, Qin G. Coronary heart disease and COVID-19: A meta-analysis. *Medicina Clinica*. (Internet) 2021 Jun (consultado el 9 de mayo de 2022);156(11):547-554. Disponible en <https://europepmc.org/article/MED/33632508>. doi: 10.1016/j.medcli.2020.12.017.

168. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM and Butany J. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*. (Internet) 2009 Jul (consultado el 9 de mayo de 2022);39(7):618-25.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7163766/>.

doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x.

169. Liu F, Liu F, Wang L. COVID-19 and cardiovascular diseases. *J Mol Cell Biol*. (Internet) 2021 Jul 6 (consultado el 9 de mayo de 2022);13(3):161-167. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7717280/>. doi: 10.1093/jmcb/mjaa064.

170. Dhakal BP, Sweitzer NK, Indik JH, Acharya D, William P. SARS-CoV-2 Infection and Cardiovascular Disease: COVID-19 Heart. *Heart Lung Circ*. (Internet) 2020 Jul (consultado el 9 de mayo de 2022);29(7):973-987. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7274628/>.

doi:10.1016/j.hlc.2020.05.101.

171. Chung MK, Zidar DA, Bristow MR, Cameron SJ, Chan T, Harding CV 3rd, Kwon DH, Singh T, Tilton JC, Tsai EJ, Tucker NR, Barnard J, Loscalzo J. COVID-19 and Cardiovascular Disease: From Bench to Bedside. *Circ Res.* (Internet) 2021 Apr 16 (consultado el 9 de mayo de 2022);128(8):1214-1236. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8048382/>. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.317997.
172. Sicras-Mainar A, Sicras-Navarro A, Palacios B, Varela L, Delgado JF. Epidemiology and treatment of heart failure in Spain: the HF-PATHWAYS study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* (Internet) 2022 Jan (consultado el 3 de septiembre de 2022);75(1):31-38. English, Spanish. Disponible en <https://www.revespcardiol.org/es-epidemiologia-tratamiento-insuficiencia-cardiaca-espana-articulo-S0300893220305467>. doi: 10.1016/j.rec.2020.09.033.
173. Alvarez-Garcia J, Lee S, Gupta A, Cagliostro M, Joshi AA, Rivas-Lasarte M, et al. Prognostic Impact of Prior Heart Failure in Patients Hospitalized With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* (Internet) 2020 Nov 17 (consultado el 3 de septiembre de 2022);76(20):2334-2348. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7598769/>. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.549.
174. Rey JR, Caro-Codón J, Rosillo SO, Iniesta ÁM, Castrejón-Castrejón S, Marco-Clement I, et al.; CARD-COVID Investigators. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications. *Eur J Heart Fail.* (Internet) 2020 Dec (consultado el 7 de septiembre de 2022);22(12):2205-2215. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7461427/>. doi: 10.1002/ejhf.1990.
175. Saleh KB, Hafiz A, Alsulaiman K, Aljuhani O, Alharbi S, Alharbi A, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with heart failure admitted to the intensive care unit with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter cohort study. *Am Heart J Plus.* (Internet) 2021 Jul (consultado el 9 de septiembre de 2022); 7:100033. Disponible en <https://europepmc.org/article/pmc/8288252>. doi: 10.1016/j.ahjo.2021.100033.

176. Wargny M, Potier L, Gourdy P, Pichelin M, Amadou C, Benhamou PY, et al; CORONADO investigators. Predictors of hospital discharge and mortality in patients with diabetes and COVID-19: updated results from the nationwide CORONADO study. *Diabetologia*. (Internet) 2021 Apr (consultado el 7 de septiembre de 2022);64(4):778-794. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7890396/>.

doi: 10.1007/s00125-020-05351-w.

177. Bhatt AS, Jering KS, Vaduganathan M, Claggett BL, Cunningham JW, Rosenthal N, et al. Clinical Outcomes in Patients With Heart Failure Hospitalized With COVID-19. *JACC Heart Fail*. (Internet) 2021 Jan (consultado el 7 de septiembre de 2022);9(1):65-73. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7833294/>.

doi: 10.1016/j.jchf.2020.11.003.

178. Chatrath N, Kaza N, Pabari PA, Fox K, Mayet J, Barton C, et al. The effect of concomitant COVID-19 infection on outcomes in patients hospitalized with heart failure. *ESC Heart Fail*. (Internet) 2020 Oct 11 (consultado el 8 de septiembre de 2022);7(6):4443–7. Disponible en <https://europepmc.org/article/PMC/PMC7675415>.

doi: 10.1002/ehf2.13059.

179. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. (Internet) 2020 Mar 26 (consultado el 8 de septiembre de 2022);368:m1091. Erratum in: *BMJ*. 2020 Mar 31;368:m1295.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7190011/>.

doi: 10.1136/bmj.m1091.

180. Yonas E, Alwi I, Pranata R, Huang I, Lim MA, Gutierrez EJ, et al. Effect of heart failure on the outcome of COVID-19 - A meta analysis and systematic review. *Am J Emerg Med*. (Internet) 2021 Aug (consultado el 8 de septiembre de 2022); 46:204-211. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7347316/>.

doi: 10.1016/j.ajem.2020.07.009.

181. Onohuean H, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Qusti S, Alshammari EM, Batiha GE. Covid-19 and development of heart failure: mystery and truth. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* (Internet) 2021 Oct (consultado el 9 de septiembre de 2022);394(10):2013-2021.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8417660/>.

doi: 10.1007/s00210-021-02147-6.

182. Markousis-Mavrogenis G, Tromp J, Ouwerkerk W, Devalaraja M, Anker SD, Cleland JG, et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSTAT-CHF study. *Eur J Heart Fail.* (Internet) 2019 Aug (consultado el 9 de septiembre de 2022);21(8):965-973.

Disponible en <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.1482>.

doi: 10.1002/ejhf.1482.

183. Butts B, Gary RA, Dunbar SB, Butler J. The Importance of NLRP3 Inflammasome in Heart Failure. *J Card Fail.* (Internet) 2015 Jul (consultado el 9 de septiembre de 2022);21(7):586-93.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4516025/>.

doi: 10.1016/j.cardfail.2015.04.014.

184. Bader F, Manla Y, Atallah B, Starling RC. Heart failure and COVID-19. *Heart Fail Rev.* (Internet) 2021 Jan (consultado el 9 de septiembre de 2022);26(1):1-10. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7383122/>. doi: 10.1007/s10741-020-10008-2.

185. Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, de la Cruz JJ, Santamaría R, et al. Chronic kidney disease in Spain: Prevalence and impact of accumulation of cardiovascular risk factors. *Nefrologia (Engl Ed).* (Internet) 2018 Nov-Dec (consultado el 14 de septiembre de 2022);38(6):606-615. English, Spanish. Disponible en <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-S0211699518300754>. doi: 10.1016/j.nefro.2018.04.004.

186. Fang X, Li S, Yu H, Wang P, Zhang Y, Chen Z, et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. (Internet) 2020 Jul 13 (consultado el 14 de septiembre); 12(13):12493-12503.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7377860/>.

doi: 10.18632/aging.103579.

187. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* (Internet) 2020 May (consultado el 14 de septiembre de 2022);97(5):829-838. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7110296/>.

doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005.

188. Uribarri A, Núñez-Gil IJ, Aparisi A, Becerra-Muñoz VM, Feltes G, Trabattoni D, et al. HOPE COVID-19 Investigators. Impact of renal function on admission in COVID-19 patients: an analysis of the international HOPE COVID-19 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID 19) Registry. *J Nephrol.* (Internet) 2020 Aug (consultado el 14 de septiembre de 2022);33(4):737-745.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7322375/>.

doi: 10.1007/s40620-020-00790-5.

189. Portolés J, Marques M, López-Sánchez P, de Valdenebro M, Muñoz E, Serrano ML, et al. Chronic kidney disease and acute kidney injury in the COVID-19 Spanish outbreak. *Nephrol Dial Transplant.* (Internet) 2020 Aug 1 (consultado el 14 de septiembre de 2022);35(8):1353-1361.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7462722/>.

doi: 10.1093/ndt/gfaa189.

190. Liu YF, Zhang Z, Pan XL, Xing GL, Zhang Y, Liu ZS and Tu SH. The chronic kidney disease and acute kidney injury involvement in COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. (Internet) 2021 Jan 5 (consultado el 15 de septiembre de 2022);16(1): e0244779.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7785235/>.

doi: 10.1371/journal.pone.0244779. PMID: 33400721; PMCID: PMC7785235.

191. Flythe JE, Assimon MM, Tugman MJ, Chang EH, Gupta S, Shah J, et al. STOP-COVID Investigators. Characteristics and Outcomes of Individuals With Pre-existing Kidney Disease and COVID-19 Admitted to Intensive Care Units in the United States. Am J Kidney Dis. (Internet) 2021 Feb (consultado el 15 de septiembre de 2022);77(2):190-203.e1.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7501875/>.

doi: 10.1053/j.ajkd.2020.09.003.

192. Pecly IMD, Azevedo RB, Muxfeldt ES, Botelho BG, Albuquerque GG, Diniz PHP, et al. COVID-19 and chronic kidney disease: a comprehensive review. J Bras Nefrol. (Internet) 2021 Jul-Sep (consultado el 15 de septiembre de 2022);43(3):383-399.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8428633/>.

doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2020-0203.

193. Patel SK, Singh R, Rana J, Tiwari R, Natesan S, Harapan H, et al. The kidney and COVID-19 patients - Important considerations. Travel Med Infect Dis. (Internet) 2020 Sep-Oct (consultado el 15 de septiembre de 2022); 37:101831. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7395611/>.

doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101831.

194. Bruchfeld A. The COVID-19 pandemic: consequences for nephrology. Nat Rev Nephrol. (Internet) 2021 Feb (consultado el 15 de septiembre de 2022);17(2):81-82.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7703720/>.

doi: 10.1038/s41581-020-00381-4.

195. “Estadísticas sobre el cáncer” Instituto Nacional del cáncer de EEUU (NIH) (Sede Web). (consultado el 26 de septiembre de 2022).

Disponible en <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>.

196. Feng RM, Zong YN, Cao SM, Xu RH. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? *Cancer Commun (Lond)*. (Internet) 2019 Apr 29 (consultado el 26 de septiembre de 2022); 39(1):22. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6487510/>. doi: 10.1186/s40880-019-0368-6.

197. “Cifras del cáncer en España 2021” Informe de la SEOM. (sede Web). (consultado el 26 de septiembre de 2022).

Disponible en https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf

198. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol*. (Internet) 2020 Jul (consultado el 1 de octubre de 2022);31(7):894-901.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270947/>.

doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.296.

199. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. (Internet) 2020 Mar (consultado el 1 de octubre de 2022);21(3):335-337.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159000/>.

doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6.

200. Lee LY, Cazier JB, Angelis V, Arnold R, Bisht V, Campton NA, et al. UK Coronavirus Monitoring Project Team, Kerr R. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet*. (Internet) 2020 Jun 20 (consultado el 1 de octubre de 2022);395(10241):1919-1926. Erratum in: *Lancet*. 2020 Aug 22;396(10250):534. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255715/>. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31173-9.

201. Miyashita H, Mikami T, Chopra N, Yamada T, Chernyavsky S, Rizk D and Cruz C. Do patients with cancer have a poorer prognosis of COVID-19? An experience in New York City. *Ann Oncol*. (Internet) 2020 Aug (consultado el 2 de octubre de 2022);31(8):1088-1089. Disponible en [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(20\)39303-0/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)39303-0/fulltext). doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.006.

202. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, et al. COVID-19 and Cancer Consortium. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet*. (Internet) (consultado el 2 de octubre de 2022)2020 Jun 20;395(10241):1907-1918. Erratum in: *Lancet*. 2020 Sep 12;396(10253):758.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255743/>.
doi: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9.

203. Mehta V, Goel S, Kabarriti R, Cole D, Goldfinger M, Acuna-Villaorduna A, et al. Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. *Cancer Discov*. (Internet) 2020 Jul (consultado el 2 de octubre de 2022);10(7):935-941. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7334098/>.
doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0516.

204. Zarifkar P, Kamath A, Robinson C, Morgulchik N, Shah SFH, Cheng TKM, et al. Clinical Characteristics and Outcomes in Patients with COVID-19 and Cancer: a Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. (Internet) 2021 Mar (consultado el 2 de octubre de 2022);33(3): e180-e191. Disponible en <https://europepmc.org/article/MED/33261978>. doi: 10.1016/j.clon.2020.11.006.

205. Várnai C, Palles C, Arnold R, Curley HM, Purshouse K, Cheng VWT, et al. UKCCMP Team. Mortality Among Adults With Cancer Undergoing Chemotherapy or Immunotherapy and Infected With COVID-19. *JAMA Netw Open*. (Internet) 2022 Feb 1 (consultado el 3 de octubre de 2022);5(2): e220130. 2022.0130. Erratum in: *JAMA Netw Open*. 2022 Apr 1;5(4): e2210276.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8861846/>.

doi: 10.1001/jamanetworkopen.

206. du Plessis M, Fourie C, Riedemann J, de Villiers WJS, Engelbrecht AM. Cancer and Covid-19: Collectively catastrophic. *Cytokine Growth Factor Rev*. (Internet) 2022 Feb (consultado el 3 de octubre de 2022); 63:78-89.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8536488/>.

doi: 10.1016/j.cytogfr.2021.10.005.

207. Martín-Moro F, Marquet J, Piris M, Michael BM, Sáez AJ, Corona M, et al. Survival study of hospitalised patients with concurrent COVID-19 and haematological malignancies. *Br J Haematol*. (Internet) 2020 Jul (consultado el 3 de octubre de 2022);190(1): e16-e20.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267398/>.

doi: 10.1111/bjh.16801.

208. Puig L, Ruiz de Morales JG, Dauden E, Andreu JL, Cervera R, Adán A et al. La prevalencia de diez enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID) en España. *Rev. Esp. Salud Publica*. (Internet). 2019 Mar (consultado el 16 de octubre de 2022); 93: e201903013.

Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272019000100069&lng=es.

209. Dirección General de Salud Pública, Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid (sede Web). Informe Epidemiológico Vigilancia VIH/SIDA de la Comunidad de Madrid. Last Update Diciembre de 2022. (consultado el 22 de octubre de 2022).

Disponible en

https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/epid/informe_mensual_vih_web.pdf

210. Statista (sede web). (consultado el 16 de octubre de 2022). Disponible en <https://es.statista.com/estadisticas/599492/tasa-de-pacientes-trasplantados-en-paises-seleccionados/>

211. Goldman JD, Robinson PC, Uldrick TS, Ljungman P. COVID-19 in immunocompromised populations: implications for prognosis and repurposing of immunotherapies. *J Immunother Cancer*. (Internet) 2021 Jun (consultado el 18 de octubre de 2022);9(6): e002630.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8206176/>.

doi: 10.1136/jitc-2021-002630.

212. Wang Q, Berger NA, Xu R. When hematologic malignancies meet COVID-19 in the United States: Infections, death and disparities. *Blood Rev*. (Internet) 2021 May (consultado el 18 de octubre de 2022); 47:100775. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7833659/>.

doi: 10.1016/j.blre.2020.100775.

213. Piñana JL, Martino R, García-García I, Parody R, Morales MD, Benzo G, et al. Infectious Complications Subcommittee of the Spanish Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cell Therapy Group (GETH). Risk factors and outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies. *Exp Hematol Oncol*. (Internet) 2020 Aug 25 (consultado el 19 de octubre de 2022); 9:21. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7445734/>. doi: 10.1186/s40164-020-00177-z.

214. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. (Internet) 2020 Apr 7 (consultado el 19 de octubre de 2022); 323(13):1239-1242. Disponible en <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
215. Scarfò L, Chatzikonstantinou T, Rigolin GM, Quaresmini G, Motta M, Vitale C, et al. COVID-19 severity and mortality in patients with chronic lymphocytic leukemia: a joint study by ERIC, the European Research Initiative on CLL, and CLL Campus. *Leukemia*. (Internet) 2020 Sep (consultado el 19 de octubre de 2022);34(9):2354-2363. Disponible en <https://www.nature.com/articles/s41375-020-0959-x>. doi: 10.1038/s41375-020-0959-x
216. Vijenthira A, Gong IY, Fox TA, Booth S, Cook G, Fattizzo B, Martín-Moro F, et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood*. (Internet) 2020 Dec 17 (consultado el 19 de octubre de 2022);136(25):2881-2892. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7746126/>. doi: 10.1182/blood.2020008824.
217. García-Suárez J, de la Cruz J, Cedillo Á, Llamas P, Duarte R, Jiménez-Yuste V, et al. Asociación Madrileña de Hematología y Hemoterapia (AMHH). Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: lessons from a large population-based registry study. *J Hematol Oncol*. (Internet) 2020 Oct 8 (consultado el 21 de octubre 2022); 13(1):133. Disponible en <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC7542567&blobtype=pdf>. doi: 10.1186/s13045-020-00970-7.

218. Manuel O, Estabrook M; American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. RNA respiratory viral infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. (Internet) 2019 Sep (consultado el 22 de octubre de 2022);33(9): e13511.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7162209/>.

doi: 10.1111/ctr.13511.

219. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, Ratner LE, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant*. (Internet) 2020 Jul (consultado el 22 de octubre de 2022);20(7):1800-1808.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7264777/>.

doi: 10.1111/ajt.15941.

220. Fernández-Ruiz M, Andrés A, Loinaz C, Delgado JF, López-Medrano F, San Juan R, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: A single-center case series from Spain. *Am J Transplant*. (Internet) 2020 Jul (consultado el 22 de octubre de 2022);20(7):1849-1858.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9800471/>.

doi: 10.1111/ajt.15929.

221. Kates OS, Haydel BM, Florman SS, Rana MM, Chaudhry ZS, Ramesh MS, et al. UW COVID-19 SOT Study Team. Coronavirus Disease 2019 in Solid Organ Transplant: A Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis*. (Internet) 2021 Dec 6 (consultado el 18 de octubre de 2022);73(11): e4090-e4099.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7454362/>.

doi: 10.1093/cid/ciaa1097.

222. Molnar MZ, Bhalla A, Azhar A, Tsujita M, Talwar M, Balaraman V, et al. STOP-COVID Investigators. Outcomes of critically ill solid organ transplant patients with COVID-19 in the United States. *Am J Transplant.* (Internet) 2020 Nov (consultado el 22 de octubre de 2022);20(11):3061-3071.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7460925/>.

doi: 10.1111/ajt.16280.

223. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* (Internet) 2020 May (consultado el 22 de octubre de 2022);8(5):475-481. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2020 Apr;8(4):e26. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102538/>.

doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.

224. Chaudhry ZS, Williams JD, Vahia A, Fadel R, Parraga Acosta T, Prashar R, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in solid organ transplant recipients: A cohort study. *Am J Transplant.* (Internet) 2020 Nov (consultado el 22 de octubre de 2022);20(11):3051-3060.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7405160/>.

doi: 10.1111/ajt.16188.

225. Rinaldi M, Bartoletti M, Bussini L, Pancaldi L, Pascale R, Comai G, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: No difference in survival compared to general population. *Transpl Infect Dis.* (Internet) 2021 Feb (consultado el 22 de octubre de 2022);23(1): e13421.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7404509/>.

doi: 10.1111/tid.13421.

226. Raja MA, Mendoza MA, Villavicencio A, Anjan S, Reynolds JM, Kittipibul V, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis of current literature. *Transplant Rev (Orlando).* (Internet) 2021 Jan;35(1):100588.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7666542/>.

doi: 10.1016/j.trre.2020.100588.

227. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al. COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* (Internet) 2020 Jul (consultado el 25 de octubre de 2022);79(7):859-866. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7299648/>. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871.

228. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Ljung L, et al. COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* (Internet) 2021 Jul (consultado el 25 de octubre de 2022);80(7):930-942. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7843211/>. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219498.

229. D'Silva KM, Serling-Boyd N, Wallwork R, Hsu T, Fu X, Gravallesse EM, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rheumatic disease: a comparative cohort study from a US 'hot spot'. *Ann Rheum Dis.* (Internet) 2020 Sep (consultado el 25 de octubre de 2022);79(9):1156-1162. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7456555/>. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217888.

230. Serling-Boyd N, D'Silva KM, Hsu TY, Wallwork R, Fu X, Gravallesse EM, et al. Coronavirus disease 2019 outcomes among patients with rheumatic diseases 6 months into the pandemic. *Ann Rheum Dis.* (Internet) 2021 May (consultado el 25 de octubre de 2022);80(5):660-666. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7705424/>, doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219279.

231. D'Silva KM, Jorge A, Cohen A, McCormick N, Zhang Y, Wallace ZS and Choi HK. COVID-19 Outcomes in Patients With Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases Compared to the General Population: A US Multicenter, Comparative Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* (Internet) 2021 Jun (consultado el 26 de octubre de 2022);73(6):914-920.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8169514/>.

doi: 10.1002/art.41619.

232. Neurath MF. COVID-19: biologic and immunosuppressive therapy in gastroenterology and hepatology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* (Internet) 2021 Oct (consultado el 27 de octubre de 2022);18(10):705-715. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8239481/>. doi: 10.1038/s41575-021-00480-y.

233. Guerra I, Algaba A, Jiménez L, Mar Aller M, Garza D, Bonillo D, et al. Incidence, Clinical Characteristics, and Evolution of SARS-CoV-2 Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Single-Center Study in Madrid, Spain. *Inflamm Bowel Dis.* (Internet) 2021 Jan 1 (consultado el 27 de octubre de 2022);27(1):25-33. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7499624/>, doi: 10.1093/ibd/izaa221.

234. Allocca M, Chaparro M, Gonzalez HA, Bosca-Watts MM, Palmela C, D'Amico F, et al. Patients with Inflammatory Bowel Disease Are Not at Increased Risk of COVID-19: A Large Multinational Cohort Study. *J Clin Med.* 2020 Oct 31;9(11):3533. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7693947/>. doi: 10.3390/jcm9113533.

235. Vizcarra P, Pérez-Elías MJ, Quereda C, Moreno A, Vivancos MJ, Dronda F, et al. COVID-19 ID Team. Description of COVID-19 in HIV-infected individuals: a single-centre, prospective cohort. *Lancet HIV.* (Internet) 2020 Aug (consultado el 28 de octubre de 2022);7(8): e554-e564.

Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255735/>.

doi: 10.1016/S2352-3018(20)30164-8.

236. Sigel K, Swartz T, Golden E, Paranjpe I, Somani S, Richter F, et al. Coronavirus 2019 and People Living With Human Immunodeficiency Virus: Outcomes for Hospitalized Patients in New York City. *Clin Infect Dis.* (Internet) 2020 Dec 31 (consultado el 28 de octubre de 2022);71(11):2933-2938. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7337691/>. doi: 10.1093/cid/ciaa880. P
237. Dandachi D, Geiger G, Montgomery MW, Karmen-Tuohy S, Golzy M, Antar AAR, et al. Characteristics, Comorbidities, and Outcomes in a Multicenter Registry of Patients With Human Immunodeficiency Virus and Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* (Internet) 2021 Oct 5 (consultado el 28 de octubre de 2022);73(7):e1964-e1972. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7499544/>. doi: 10.1093/cid/ciaa1339.
238. Ho HE, Peluso MJ, Margus C, Matias Lopes JP, He C, Gaisa MM, et al. Clinical Outcomes and Immunologic Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in People With Human Immunodeficiency Virus. *J Infect Dis.* (Internet) 2021 Feb 13 (consultado el 28 de octubre de 2022);223(3):403-408. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7337732/>. doi: 10.1093/infdis/jiaa380.

IX. ANEXOS

ANEXO 1: MANUAL DE INSTRUCCIONES PARA LA RECOGIDA DE DATOS DEL ESTUDIO

LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS Y LA EDAD COMO POSIBLES FACTORES DE MAL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD COVID-19 ATENDIDOS EN UN CENTRO DE SALUD DE LA COMUNIDAD DE MADRID.

La pandemia mundial causada por el coronavirus denominado COVID-19 y cuyo primer brote epidémico se originó en la ciudad china de Wuhan, ha supuesto un impacto sin precedentes en la era moderna a nivel sanitario, humano, social y económico.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que la infección causada por el Coronavirus 2019 (COVID-19) era una Emergencia Sanitaria el 30 de enero de 2020, tras el brote epidémico de neumonías virales originado en la ciudad china de Wuhan, provincia de Hubei, cuyo primer caso fue comunicado el 31 de diciembre de 2019. El 11 de marzo de 2020, la OMS consideró que la infección causada por el coronavirus era una pandemia debido a su extensión a más de 114 países en todo el mundo.

Los científicos chinos identificaron un nuevo coronavirus como el responsable de los casos de neumonía viral y lo denominaron SARS-CoV-2 (Síndrome Agudo Respiratorio Severo Coronavirus 2), por su similitud genética (de un 79%) (3) con el coronavirus responsable del Síndrome Agudo Respiratorio (SARS- CoV-1).

Aunque la mayor parte de los pacientes infectados por COVID-19 tiene un cuadro leve o están asintomáticos, aproximadamente el 81%, según los datos recogidos por las autoridades sanitarias chinas, algunos pacientes, hasta el 19%, desarrollan complicaciones graves como neumonía severa, Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SARS), miocarditis con insuficiencia cardiaca, tromboembolismo pulmonar, sepsis,

fallo multiorgánico y fallecimiento. La tasa de mortalidad global en China es del 3,8%, pero aumenta hasta el 13,2% en pacientes con enfermedad cardiovascular, hasta el 9,2 % en pacientes diabéticos, hasta el 8% en pacientes con enfermedad pulmonar crónica, hasta el 8,4% en pacientes hipertensos y hasta el 7% en pacientes oncológicos, frente al 1,4% de pacientes fallecidos sin estas comorbilidades.

Este estudio pretende analizar retrospectivamente los casos de infección COVID-19 o Sospecha de Infección COVID-19 en la población adscrita a una zona básica de salud (centro de salud de El Soto, Móstoles). Se pretende comprobar si la edad mayor de 60 años, y la presencia de comorbilidades como diabetes, hipertensión, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca crónica, insuficiencia renal crónica, inmunodepresión, enfermedad oncológica o enfermedades pulmonares crónicas se asocia a un peor pronóstico en los pacientes enfermos de COVID-19. Los estudios epidemiológicos publicados hasta el momento fuera de España, sobre estos factores de riesgo asociados a una peor evolución clínica de los pacientes infectados por COVID-19, son de tipo observacional o cohortes retrospectivas en las que sólo se tiene en cuenta pacientes ingresados, no aquellos casos leves de infección que no requieren ingreso hospitalario.

En el momento de más intensidad de la pandemia (desde 9 de marzo hasta 15 de mayo de 2020) sólo se realizaba diagnóstico de COVID-19 por PCR a aquellos pacientes que acudían a un centro hospitalario o a pacientes que pertenecía a grupos considerados de profesiones esenciales, como sanitarios, policías o bomberos. Esto supone que la mayor parte de los casos leves de infección por SARS CoV-2 fueron diagnosticados desde Atención Primaria por clínica compatible, sin tener una prueba PCR confirmatoria. De esos pacientes no se tiene información epidemiológica ni de factores de riesgo asociados.

Este estudio quiere incluir a todos los pacientes con sospecha o infección por COVID-19 independientemente de que tenga o no PCR positiva, para intentar que la población del estudio sea lo más representativa posible de la población real.

OBJETIVOS

Objetivo principal: Analizar si determinadas patologías crónicas como hipertensión, diabetes, enfermedades crónicas pulmonares (asma, enfisema, EPOC), enfermedades crónicas cardíacas (insuficiencia cardíaca crónica, fibrilación auricular, cardiopatía isquémica), insuficiencia renal crónica, enfermedad oncológica activa en los últimos 5 años, inmunodepresión o una edad mayor de 60 años aumenta el riesgo de tener complicaciones graves tras adquirir la infección por el virus SARS CoV-2, como neumonía bilateral con hipoxemia, miocarditis, tromboembolismo pulmonar (TEP), coagulación intravascular diseminada (CID), shock séptico o muerte.

No se va a considerar cada complicación como un evento o factor pronóstico individual. Se van a considerar todas las complicaciones como un solo evento – variable combinada o factor de mal pronóstico, de forma que si el paciente tiene cualquiera de ellas (neumonía bilateral con hipoxemia, TEP, miocarditis, CID, shock séptico o fallecimiento) lo consideraremos un paciente “caso” con mal pronóstico, independientemente de cuál o cuáles complicaciones sean. Podemos agrupar todas estas complicaciones como una variable combinada porque la base fisiopatológica de todas ellas es la gran reacción inflamatoria que provoca el coronavirus en los diferentes tejidos, como los alveolos pulmonares, el miocardio y el endotelio vascular.

Objetivos secundarios:

Conocer el porcentaje de población que ha contraído o se sospecha que ha contraído la infección por COVID-19 en la población adscrita a la zona básica del Centro de Salud de El Soto, Móstoles, con estas patologías crónicas o mayores de 60 años

Conocer el porcentaje de población infectada o con sospecha de infección por COVID-19 que requirió ingreso hospitalario de más de 24 horas de duración en la zona básica de salud perteneciente al CS El Soto.

Conocer el porcentaje de población infectada o con sospecha de infección por COVID-19 que requirió ingreso hospitalario en la Unidad de Cuidados Intensivos en la zona básica de salud perteneciente al CS El Soto

Conocer el porcentaje de población infectada o con sospecha de infección por COVID-19 que sufrió alguna de las complicaciones graves recogidas en el objetivo principal, en la zona básica de salud perteneciente al CS El Soto

Conocer la mortalidad asociada a COVID-19 en la población adscrita a la zona básica de salud del CS El Soto, exceptuando a los pacientes institucionalizados.

AMBITO Y PERIODO DEL ESTUDIO

El estudio se realizará en la población adscrita a la zona básica de salud perteneciente al CS El Soto, en Móstoles, de la Dirección Asistencial Oeste de la Comunidad de Madrid. El periodo de tiempo que se va a analizar comprende desde el 9 de marzo de 2020 (cuando se aceptó que existía transmisión comunitaria de la infección por SARS CoV-2 en la Comunidad de Madrid) hasta el 15 de mayo 2020, momento en el que se cambiaron los criterios diagnósticos de infección/sospecha de infección por coronavirus y comenzó a realizarse la prueba PCR a todos los pacientes con algún síntoma sospechoso como fiebre, tos, disnea, diarrea, lesiones cutáneas urticariformes de reciente aparición.

POBLACIÓN

Todos los pacientes diagnosticados de Infección por COVID-19 o de Sospecha de Infección por COVID-19 durante el periodo del estudio (del 9 de marzo 2020 al 15 de mayo 2020), pertenecientes a la Zona Básica de Salud del Centro de Salud de El Soto, situado en Móstoles y perteneciente a la Dirección Asistencial Oeste de la Comunidad de Madrid.

Criterios de inclusión: todos los pacientes que tengan abierto en su historia clínica del AP Madrid un episodio por Infección COVID -19 o por Sospecha de Infección por COVID-19 según la clasificación diagnóstica CIAP-2 con los siguientes códigos: A77 con el descriptor “Sospecha de infección por coronavirus” y A77.01 “Infección por COVID-19 “(CIE 10 B34.2 y CIE 10 Z20.828), que sean mayores de 18 años, y que no estén institucionalizados.

Criterios de exclusión: Pacientes diagnosticados de otro tipo de patologías virales como gripe, gripe A, gastroenteritis viral aguda, faringitis aguda durante el periodo del estudio.

Pacientes menores de 18 años

Pacientes institucionalizados

TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio epidemiológico, observacional analítico retrospectivo, de casos y controles

Definición de caso: paciente infectado o con sospecha de infección por COVID-19 que ha sufrido alguna de las complicaciones graves definidas en el objetivo principal (una neumonía bilateral por COVID-19 con hipoxemia, miocarditis, TEP, CID o muerte).

Definición de control: paciente infectado o con sospecha de infección por COVID-19 que no ha sufrido ninguna de las complicaciones graves definidas en el objetivo principal.

VARIABLES

Variable principal: variable combinada de complicaciones graves por infección de COVID-19 en la población de estudio (neumonía bilateral por COVID-19 con hipoxemia, TEP, CID, miocarditis, shock séptico y muerte). Variables cualitativas dicotómicas (Sí ha tenido una complicación/No ha tenido una complicación). Considerando como SÍ la aparición de cualquiera de las complicaciones. NO se va a investigar cada complicación de forma individual.

Otras complicaciones consideradas dentro de la variable principal son:

-Ingreso hospitalario más de 24h: Variable cualitativa dicotómica (ha estado/no ha estado ingresado)

-Ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos. Variable cualitativa dicotómica (ha estado/no ha estado ingresado en UVI)

-Pacientes con diagnóstico radiológico de neumonía. El patrón radiológico típico de la neumonía por COVID-19 (17) son opacidades difusas y/o patrón de afectación intersticial en vidrio deslustrado en uno o más lóbulos, frecuentemente bilateral, con distribución periférica o difusa, son diagnósticos de COVID-19). Variable cualitativa dicotómica (sí ha tenido neumonía/no ha tenido neumonía)

-Muerte: pacientes infectados o con sospecha de infección por COVID-19 que han fallecido. Variable cualitativa dicotómica (Ha fallecido/no ha fallecido).

Variables secundarias:

-Edad. Variable cuantitativa continua

-Sexo de los pacientes. Variable cualitativa dicotómica (masculino/femenino)

-Enfermedades crónicas asociadas que pudieran influir en una mayor frecuencia de complicaciones graves: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Asma, hipertensión arterial, diabetes, insuficiencia renal crónica, enfermedades oncológicas (paciente oncológico en tratamiento activo con quimioterapia en los últimos 5 años, inmunosupresión (paciente con SIDA o portador VIH +, paciente en tratamiento con fármacos inmunosupresores), cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca crónica, fibrilación auricular. Cada una de las enfermedades es una variable cualitativa dicotómica (Sí tiene/No tiene la enfermedad). Se considerará que SI tienen la enfermedad cuando tengan abierto en su historial clínico de AP-Madrid el episodio de alguna de las enfermedades crónicas estudiadas.

FUENTES DE DATOS

Programa AP Madrid, programa HORUS, Historia Clínica Hospitalaria de los pacientes (acceso a través de HORUS y visor de hospitales o de los programas informáticos correspondientes de cada hospital), programa Consulta Web y eSOAP de la página web de SALUDA.

CALCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Se ha calculado el tamaño muestral mediante la aplicación Calculadora de tamaño muestral GRANMO. Se ha considerado un riesgo α del 0,05 y un riesgo β del 0,20, con una proporción de exposición para los sujetos del 43% frente a la hipertensión arterial (49), por lo que se estima el tamaño muestral de 101 casos y 202 controles, para detectar una Odd Ratio mínima de 2,1. Respecto al factor de exposición de diabetes la proporción de expuestos en los controles es del 14%, por lo que, manteniendo los mismo riesgos α y β , el tamaño muestra debería de ser de 102 casos y 204 controles, para una Odd ratio mínima de 2.5.

Para seleccionar la muestra de población de pacientes con sospecha o infección por COVID-19 (población aproximadamente de 900 pacientes, calculada a partir de los listados obtenidos de eSOAP), se ha realizado un muestreo aleatorio, mediante un programa informativo específico, asignando a cada paciente un número y realizando la selección de los casos al azar. Después, se han seleccionado 2 controles por cada caso, de forma también aleatoria, pero apareándolos por sexo.

INSTRUCCIONES PARA CUMPLIMENTAR LAS HOJAS DE RECOGIDA DE DATOS

1. Antes de empezar a rellenar la hoja de datos comprueba que el paciente cumple los criterios de CASO o de CONTROL (explicados anteriormente) para rellenar la Hoja correspondiente.

2. Utilice un bolígrafo.

3. Hay que rellenar todos los apartados.

4. Si se equivoca, no borre el dato ni use líquido corrector (tipo Typex). Tache el dato erróneo con una única línea y escriba al lado el dato correcto. No olvide firmar y fechar la corrección.

5. No olvide firmar la hoja de recogida de datos

ANEXO 2: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS**HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DE LOS CASOS****1. Código del paciente:****2. Edad** (valor numérico en años):**3. Sexo** (marcar con una x):

Varón

Mujer

4. Episodio abierto en la historia clínica del AP Madrid:(marcar con una x)Infección por COVID-19 (código A77.01)Sospecha de infección por COVID-19 (código A 77)**5. ¿El paciente ha sufrido algunas de las siguientes complicaciones?:**

(marcar con una x)

<u>Neumonía bilateral por COVID-19 con hipoxemia</u>	Si	No
--	----	----

<u>Tromboembolismo pulmonar</u>	Si	No
---------------------------------	----	----

<u>Miocarditis</u>	Si	No
--------------------	----	----

<u>Coagulación intravascular diseminada</u>	Si	No
<u>Shock séptico</u>	Si	No
<u>Ingreso hospitalario de más 24 h</u>	Sí	No
<u>Ingreso en la Unidad de cuidados Intensivos</u>	Sí	No
<u>Fallecimiento</u>	Si	No

6. Enfermedades crónicas del paciente (marcar con una x)

<u>HTA</u>	Si	No
<u>Diabetes</u>	Si	No
<u>EPOC</u>	Si	No
<u>Asma</u>	Si	No
<u>Insuficiencia Renal Crónica</u>	Si	No
<u>Enfermedad oncológica activa en los últimos 5 años</u>	Si	No

Inmunodepresión (paciente en tratamiento activo con quimioterapia u otros fármacos inmunosupresores, portador de VIH o SIDA)

Si

No

Cardiopatía isquémica (Angina, infarto agudo de miocardio)

Si

No

Insuficiencia Cardíaca Crónica

Si

No

Fibrilación auricular

Si

No

7. Nombre y firma del Investigador que recoge los datos:

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS DE LOS CONTROLES

1. Código del paciente:

2. Edad (valor numérico en años):

3. Sexo (marcar con una x):

Varón

Mujer

4. Episodio abierto en la historia clínica del AP Madrid:(marcar con una x)

Infección por COVID-19 (código A77.01)

Sospecha de infección por COVID-19 (código A 77)

5. ¿El paciente ha sufrido algunas de las siguientes complicaciones?:

Neumonía bilateral por COVID-19 con hipoxemia, Tromboembolismo pulmonar, Miocarditis, Coagulación intravascular diseminada, Shock séptico, ingreso en el hospital más de 24 horas, Ingreso en la UCI, fallecimiento.

Si

No

En caso afirmativo el paciente es **un caso** y los datos deben recogerse en la hoja de recogida de datos de los casos

6. Enfermedades crónicas del paciente (marcar con una x)

HTA Si No

Diabetes Si No

EPOC Si No

Asma Si No

Insuficiencia Renal Crónica Si No

Enfermedad oncológica activa en los últimos 5 años Si No

Inmunodepresión (paciente en tratamiento activo con quimioterapia u otros fármacos inmunosupresores, portador de VIH o SIDA) Si No

Cardiopatía isquémica (Angina, infarto agudo de miocardio)
Si No

Insuficiencia Cardíaca Crónica Si No

Fibrilación auricular Si No

7. Nombre y firma del investigador que recoge los datos:

ANEXO 3: INFORME FAVORABLE DE LA COMISIÓN LOCAL DE INVESTIGACIÓN DEL ÁREA OESTE DE ATENCIÓN PRIMARIA DE LA COMUNIDAD DE MADRID



Gerencia Asistencial
de Atención Primaria
CONSEJERÍA DE SANIDAD

INFORME DE LA COMISIÓN LOCAL DE INVESTIGACIÓN OESTE

TÍTULO: Las enfermedades crónicas como posibles factores de mal pronóstico en pacientes con infección por Covid 19 de un centro de salud de la Comunidad de Madrid

CÓDIGO de proyecto: **2020/ 01 OE**

INVESTIGADORES: IP. Irina López Larrayoz

CENTRO DE TRABAJO: Centro de salud El Soto

La Comisión Local de Investigación Oeste **INFORMA FAVORABLEMENTE** sobre la realización de dicho estudio en los centros de salud pertenecientes a la Dirección Asistencial **Oeste** de la Gerencia Asistencial de Atención Primaria de la Comunidad de Madrid.

Móstoles, a 30 de septiembre de 2020

Fdo.:

Gloria Ariza Cardiel

Presidenta de la Comisión Local de Investigación **Oeste**

**ANEXO 4: INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO DE MÓSTOLES**



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN

D^a. Concepción Cepeda González

Presidente del Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario de Móstoles

CERTIFICA:

Que este Comité ha evaluado el proyecto de investigación titulado:

“¿Las enfermedades crónicas como posibles factores de mal pronóstico en pacientes con infección por Covid 19 de un centro de salud de la Comunidad de Madrid? con nº reg. CEIC 2020/044, cuyo investigador principal es D^a. Irina López Larrayoz (Médico de Familia del Centro de Salud el Soto), y considera que se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del proyecto en relación con los objetivos del estudio.

Lo que firmo en Móstoles a 30 de septiembre de 2020.

Fdo.: Dra. Concepción Cepeda González

Presidente del CEI