

ORIGINAL

Recibido: 26/8/2022
 Aceptado: 27/5/2023
 Publicado: 6/6/2023
 e202306046
 el-e14

Factors associated with the risk of hospitalization and death related to SARS-CoV-2 infection

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio respeta los principios de la *Declaración de Helsinki* y la normativa legal sobre la confidencialidad de los datos mediante pseudoanonimización de pacientes. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del Área Integrada de Talavera de la Reina (Código CEIm: 50/2020), previo a su puesta en marcha.

CORRESPONDENCIA

María del Carmen de Diego Castell
 Centro de Salud Santa Olalla,
 Plaza Calvo Sotelo, s/n,
 CP 45530, Santa Olalla (Toledo), España.
 mdiegod@sescam.jccm.es

CITA SUGERIDA

De Diego-Castell MC, García-López E, González-González J, Álvarez-Gregori JA, Mohedano-Moriano A, Criado-Álvarez JJ. Factores asociados al riesgo de hospitalización y muerte relacionados con la infección por SARS-CoV-2. Rev Esp Salud Pública. 2023; 97: 6 de junio e202306046.

Factores asociados al riesgo de hospitalización y muerte relacionados con la infección por SARS-CoV-2

AUTORES

María del Carmen de Diego-Castell **(1,2)**
 Eduardo García-López **(3)**
 Jaime González-González **(4,5)**
 Joaquín Antonio Álvarez-Gregori **(6)**
 Alicia Mohedano-Moriano **(4)**
 Juan José Criado-Álvarez **(4,7)**

FILIACIONES

- (1)** Médico Residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Santa Olalla, Gerencia de Atención Integrada de Talavera de la Reina. Talavera de la Reina (Toledo), España.
- (2)** Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud, Universidad Castilla-La Mancha (UCLM). Talavera de la Reina (Toledo), España.
- (3)** Médico Residente de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Presentación Sabio. Móstoles (Madrid), España.
- (4)** Profesor Asociado de la Universidad de Castilla-La Mancha (UCLM). Talavera de la Reina (Toledo), España.
- (5)** Médico de Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Santa Olalla, Gerencia de Atención Integrada de Talavera de la Reina. Talavera de la Reina (Toledo), España.
- (6)** Médico de Medicina Familiar y Comunitaria. Servicio de Urgencias del Hospital Nuestra Señora del Prado, Gerencia de Atención Integrada de Talavera de la Reina. Talavera de la Reina (Toledo), España.
- (7)** Médico de Medicina Familiar y Comunitaria y de Medicina Preventiva y Salud Pública. Director-Gerente del Instituto de Ciencias de la Salud de Castilla-La Mancha. Consejería de Sanidad. Talavera de la Reina (Toledo), España.

RESUMEN

FUNDAMENTOS // La COVID-19 ha puesto a prueba la sanidad mundial, provocando una elevada mortalidad. Existen factores de riesgo que asocian mayor gravedad y mortalidad por COVID-19, pero se desconoce su impacto individual. Tampoco existen criterios fijos para un ingreso hospitalario. Por ello, este estudio pretendió analizar los factores asociados a la gravedad de la COVID-19 y crear modelos predictivos de riesgo de hospitalización y exitus por COVID-19.

MÉTODOS // Se realizó un estudio descriptivo de cohorte retrospectiva en Talavera de la Reina (Toledo, España). Los datos fueron recogidos mediante registros informatizados de Atención Primaria, Urgencias y Hospitalización. La muestra estuvo compuesta por 275 pacientes mayores de dieciocho años diagnosticados de COVID-19 en un laboratorio centralizado del 1 de marzo al 31 de mayo de 2020. Se ejecutó el análisis mediante SPSS, creándose sendos modelos predictivos de riesgo de hospitalización y exitus mediante regresión lineal.

RESULTADOS // La probabilidad de hospitalización aumentó de forma independiente con la polifarmacia (OR 1,086; IC95% 1,009-1,169), el índice de Charlson (OR 1,613; IC95% 1,158-2,247), el antecedente de infarto agudo de miocardio (IAM) (OR 4,358; IC95% 1,114-17,051) y la presencia de síntomas COVID (OR 7,001; IC95% 2,805-17,475). La probabilidad de exitus se asoció de forma independiente con la edad, aumentando un 8.1% (OD 1,081; IC95% 1,054-1,110) por cada año del paciente.

CONCLUSIONES // La comorbilidad, la polifarmacia, el antecedente de IAM y la presencia de síntomas de COVID-19 predicen un riesgo de hospitalización. La edad de los individuos predice el riesgo de exitus. Detectar los pacientes con alto riesgo de hospitalización y exitus nos permite delimitar la población diana y definir las medidas a implementar.

PALABRAS CLAVE // COVID-19; Hospitalización; Muerte; Comorbilidad.

ABSTRACT

BACKGROUND // COVID-19 has tried out global health causing high mortality. There are some risk factors that associate greater severity and mortality from COVID-19; but their individual impact is unknown yet. There are also no fixed criteria for hospital admission. For this reason, this study aimed to analyze the factors associated with the severity of COVID-19 and create predictive models for the risk of hospitalization and death due to COVID-19.

METHODS // A descriptive retrospective cohort study was made in Talavera de la Reina (Toledo, Spain). Data were collected through computerized records of Primary Care, Emergencies and Hospitalization. The sample consisted of 275 patients over eighteen years old diagnosed with COVID-19 in a centralized laboratory from March 1st to May 31st, 2020. Analysis was carried on using SPSS, creating two predictive models for the risk of hospitalization and death using linear regression.

RESULTS // The probability of hospitalization increased independently with polypharmacy (OR 1.086; CI95% 1.009-1.169), the Charlson index (OR 1.613; CI95% 1.158-2.247), the history of acute myocardial infarction (AMI) (OR 4.358; 95% CI 1.114-17.051) and the presence of COVID symptoms (OR 7.001; 95% CI 2.805-17.475). The probability of death was independently associated with age, increasing 8.1% (OD 1.081; 95% CI 1.054-1.110) for each year of the patient.

CONCLUSIONS // Comorbidity, polypharmacy, history of AMI and the presence of COVID-19 symptoms predict the risk of hospitalization. The age of individuals predicts the risk of death. Detecting patients at high risk of hospitalization and death allows us to define the target population and define measures to implement.

KEYWORDS // COVID-19; Hospitalization; Death; Comorbidity.

INTRODUCCIÓN

LA COVID-19 ES UNA INFECCIÓN RESPIRATORIA causada por el virus SARS-CoV-2 (1). Surgió en Wuhan (China) en diciembre de 2019, y dada su velocidad de expansión por todo el mundo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró pandemia el 11 de marzo de 2020 (2). Desde entonces, la enfermedad ha supuesto una crisis sanitaria mundial, que ha puesto a prueba los sistemas sanitarios de los diferentes países y ha provocado una elevada mortalidad: Según datos oficiales (3), hasta el 13 de junio de 2020 se notificaron 7.625.883 casos de COVID-19 en el mundo y se registraron 425.931 fallecidos; en España, el número de afectados y fallecidos ascendió a 243.209 y 27.136, respectivamente.

El SARS-CoV-2 se manifiesta con síntomas variados y de diferente gravedad, desde un cuadro clínico de resfriado común con tos y fiebre (80% de los casos) hasta neumonías graves con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y disfunción multiorgánica (4). Actualmente, se desconoce el porcentaje de pacientes que no desarrollan síntomas. La edad avanzada y ciertas afecciones médicas crónicas se han asociado con mayor gravedad y mortalidad por COVID-19 (5); sin embargo, se desconoce el impacto de cada uno de estos factores en el desarrollo de enfermedad grave.

Las características del ámbito rural incluyen una mayor vulnerabilidad socioeconómica y de comorbilidad de los individuos, así como una menor capacidad de adaptación del sistema sanitario ante una sobrecarga asistencial como la sufrida en los primeros momentos de la pandemia. Todo ello ha podido influir en una mayor demanda de atención en los servicios de Urgencias y de ingreso hospitalario en este ámbito y, sin embargo, son pocos los estudios realizados en el ámbito rural acerca de la COVID-19 (6).

Si bien se están desarrollando modelos para predecir la probabilidad de enfermedad crítica

en pacientes hospitalizados con COVID-19, no existen criterios fijos para la admisión hospitalaria de pacientes (7), ya que estos varían según el país, la región y la disponibilidad de terapia específica para la COVID-19. Con el objetivo de dar una respuesta efectiva a una situación clínica tan rápidamente cambiante es necesario adaptar los recursos disponibles y aplicar distintas estrategias. Por ello, el presente estudio pretendió analizar los factores asociados a la gravedad de la enfermedad y crear sendos modelos predictivos de riesgo de hospitalización y exitus de pacientes diagnosticados de COVID-19 en ámbito rural.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño. Se realizó un estudio descriptivo a partir de una cohorte retrospectiva representativa de la población, siguiendo las recomendaciones STROBE para estudios observacionales (8).

Pacientes y ámbito de estudio. La muestra estuvo compuesta por pacientes mayores de dieciocho años diagnosticados de la COVID-19, mediante prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) positiva, realizada en el laboratorio centralizado de un área preferentemente rural en Talavera de la Reina (Toledo, España), del 1 de marzo al 31 de mayo de 2020. No existieron criterios de exclusión.

Variables. La variable principal, *Gravedad de la Enfermedad*, fue creada a partir de la bibliografía disponible (9), considerando tres categorías: *Enfermedad Leve* (pacientes asintomáticos o pauci-asintomáticos que no requirieron ingreso hospitalario); *Enfermedad Moderada* (pacientes ingresados en Hospital, pero no en Unidad de Cuidados Intensivos -UCI-, que fueron finalmente dados de alta por mejoría); y *Enfermedad Severa* (pacientes ingresados en UCI o que fallecieron durante el ingreso). Se analizaron variables sociodemográficas como edad, sexo, procedencia (comunidad frente a residencia de ancianos), actividad laboral (sanitario, trabajador esencial en pandemia, trabajador no esencial, jubilado). Se recogieron variables sanita-

Factores asociados al riesgo de hospitalización y muerte relacionados con la infección por SARS-CoV-2.

MARÍA DEL CARMEN DE DIEGO-CASTELL et al.

rias (hospitalización, ingreso en UCI y exitus), clínicas (antecedentes patológicos, medicación crónica y síntomas presentes), analíticas y radiográficas. Se creó la variable *Comorbilidad* a partir del Índice de Charlson Abreviado que comprende las variables: Accidente cerebrovascular (ACV), Diabetes mellitus (DM), Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), Insuficiencia cardíaca o Cardiopatía isquémica, Demencia, Enfermedad arterial periférica (EAP), Enfermedad renal crónica (ERC) en fase de diálisis y Cáncer. Se consideró ausencia de comorbilidad entre 0 y 1 puntos, comorbilidad baja con 2 puntos y comorbilidad alta con 3 o más puntos (10).

Metodología:

Fuentes de información. Los pacientes se reclutaron a partir de los resultados de PCR positivas para COVID-19 obtenidas en el laboratorio centralizado de Talavera de la Reina (Toledo, España). Las variables sociodemográficas y sanitarias se obtuvieron utilizando en todos los casos tres fuentes de información: los registros informatizados de Atención Primaria, de Hospitalaria y la historia clínica electrónica de Urgencias.

Muestreo. A partir de las 709 PCR positivas registradas en el laboratorio en el periodo de estudio, se obtuvo una muestra aleatorizada simple de 275 pacientes mediante programa *Epidat*, versión 4.1. Tomando la máxima indeterminación (prevalencia del 50%), una precisión del 5% y nivel de confianza del 95% ($p < 0,05$), el tamaño muestral mínimo fue de 250 pacientes y se incrementó un 10% como tasa de no respuesta.

Aspectos éticos. El estudio respetó los principios de la *Declaración de Helsinki* y la normativa legal sobre confidencialidad de los datos mediante pseudoanonimización de pacientes. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del Área Integrada de Talavera de la Reina (Código CEIm:50/2020), previo a su puesta en marcha.

Análisis estadístico de los datos. En el estudio descriptivo se detallaron los totales y la distribución por sexo de las variables cualitativas mediante sus frecuencias absolutas y relativas, y de las variables cuantitativas a través de media y desviación estándar (DE) o mediana con rango intercuartílico (RI). Se estableció la significación estadística en 0,05. Se realizó un análisis bivariado de los factores asociados a la gravedad de la enfermedad mediante ANOVA para variables cuantitativas y X^2 de Pearson para variables cualitativas. Para calcular la probabilidad de ingreso hospitalario y la probabilidad de exitus, se crearon sendos modelos multivariantes de regresión logística, incluyendo todas las variables y empleando el método *backward*. Se obtuvo una fórmula de predicción. La bondad del ajuste de los modelos se expresó con la R^2 de Nagelkerke y la prueba de Hosmer y Lemeshow ($p > 0,05$). La probabilidad de hospitalización y exitus se determinó con el área bajo la curva ROC. Para el análisis de datos se empleó el programa *SPSS*, versión 29.0.

RESULTADOS

|||||

SE RECOGIERON DATOS DE 275 PACIENTES. La edad media fue de 64,1 años (DE=17,8) y el 55,6% eran mujeres.

Las características de la muestra se detallan en la **TABLA 1**. Fueron hospitalizados el 50,9%, permaneciendo ingresados una media de 15,6±15,3 días y una mediana de once días [RI 7,0-18,0]. En UCI ingresó el 7,3%, con una media de 25,9±17,8 días y una mediana de 27,5 días [RI 12,3-33,3]. Los varones ingresaron en mayor proporción que las mujeres tanto en planta (55,7% frente a 38,6%; $p = 0,001$) como UCI (10,7% frente a 4,6%; $p = 0,045$). Tras un año de seguimiento, habían muerto el 17,1%, con una edad media de 81,5 años (DE 11,5), habiendo además fallecido el 50% en los siete primeros días tras el diagnóstico [RI 3,0-84,0].

Presentaron *Enfermedad Grave* el 18,9%, en mayor proporción varones (55,8%). Los indivi-

Factores asociados al riesgo de hospitalización y muerte relacionados con la infección por SARS-CoV-2.

MARÍA DEL CARMEN DE DIEGO-CASTELL et al.

Rev Esp Salud Pública
Volumen 97
6/6/2023
e202306046

Tabla 1
Características de la muestra según sexo.

Características		TOTAL (N=275) n (%)	Hombres (N=122) n (%)	Mujeres (N=153) n (%)	p
Procedencia	Comunidad	208 (75,6)	95 (77,9)	113 (73,9)	0,265
	Residencia	67 (24,4)	27 (22,1)	40 (26,1)	
Actividad laboral	Sanitarios y Trabajadores esenciales	96 (34,9)	30 (24,6)	66 (43,1)	0,001
	Trabajadores no esenciales, Jubilados, Otros	179 (65,1)	92 (75,4)	87 (56,9)	
Gravedad enfermedad	Leve	134 (48,7)	46 (37,7)	88 (57,5)	0,002
	Moderada	89 (32,4)	47 (38,5)	42 (27,5)	
	Grave	52 (18,9)	29 (23,8)	23 (15,0)	
Comorbilidad (índice Charlson)	Baja (2 puntos)	128 (46,5)	50 (18,2)	78 (28,4)	0,063
	Alta (≥3 puntos)	147 (53,5)	72 (26,2)	75 (27,3)	
Medicación crónica	No toman	59 (21,5)	26 (21,3)	33 (21,6)	0,475
	Entre 1-5 fármacos	104 (37,8)	51 (41,8)	53 (34,6)	
	≥6 fármacos (Polimedicado)	112 (40,7)	45 (36,9)	67 (43,8)	
Antecedentes patológicos	HTA	127 (46,2)	70 (57,3)	57 (37,3)	0,001
	DM	66 (24)	29 (23,8)	37 (24,2)	0,526
	DL	98 (35,6)	51 (41,8)	47 (30,7)	0,038
	EPOC	28 (10,2)	20 (16,4)	8 (5,2)	0,002
	Asma	22 (8)	5 (4,1)	17 (11,1)	0,026
	Fumador	48 (17,5)	33 (27,0)	15 (9,8)	<0,001
	Obesidad	61 (22,2)	34 (27,9)	27 (17,6)	0,030
	Enfermedad Tumoral	27 (9,8)	13 (10,7)	14 (9,2)	0,412
	ACV	26 (9,5)	13 (10,7)	13 (8,5)	0,343
	IAM	14 (5,1)	9 (7,4)	5 (3,3)	0,103
	TEP	1 (0,4)	1 (0,8)	0 (0)	0,444
	TVP	8 (2,9)	6 (4,9)	2 (1,3)	0,080
	FA	41 (14,9)	23 (18,9)	18 (11,8)	0,071
	ERC	37 (13,5)	20 (16,4)	17 (11,1)	0,136
ICC/Cardiopatía Isquémica	14 (5,1)	6 (2,2)	8 (2,9)	0,567	
Inmunosupresión	18 (6,5)	4 (1,5)	14 (5,1)	0,041	
Depresión/Ansiedad	32 (11,6)	12 (4,4)	20 (7,3)	0,262	

HTA: Hipertensión Arterial; DM: Diabetes mellitus; DL: Dislipemia; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; ACV: Accidente cerebrovascular; IAM: Infarto Agudo de Miocardio; TEP: Tromboembolismo Pulmonar; TVP: Trombosis Venosa Pulmonar; FA: Fibrilación Auricular; ERC: Enfermedad Renal Crónica; ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva.

Factores asociados al riesgo de hospitalización y muerte relacionados con la infección por SARS-CoV-2.

MARÍA DEL CARMEN DE DIEGO-CASTELL et al.

duos de la muestra fueron asintomáticos en el 16% de los casos. Los síntomas más relevantes fueron fiebre (68,4%), tos (58,5%) y disnea (43,6%). Los resultados radiográficos, analíticos y gasométricos se detallan en la **TABLA 2**.

La gravedad aumentó con la edad, siendo la edad media en los pacientes con *Enfermedad Leve* de 58,6 años (DE 20,5) y con *Enfermedad Grave* de 72,7 años (DE 15,8; $p < 0,001$). Ser mujer y trabajador sanitario o esencial se asoció a menor gravedad de la enfermedad [**TABLA 3**]. Los datos radiográficos, analíticos y gasométricos asociados a gravedad de la enfermedad se detallan en la **TABLA 4**.

El modelo predictivo de ingreso hospitalario se muestra en la **TABLA 5** y la fórmula de predicción obtenida es:

$$\text{logit}(p) = -4,665 + 0,478*[\text{Índice de Charlson}] + 0,082*[\text{Número de fármacos}] + 1,472*[\text{IAM}] + 1,946*[\text{Síntomas}]$$

Este modelo predice el 73,1% (IC95%: 66,3-79,8) de los casos correctamente, según el área bajo la curva ROC.

El riesgo de exitus se asocia de forma independiente con la edad [**TABLA 6**] y se calcula a partir de la fórmula:

$$\text{logit}(p) = -7,232 + 1,081*[\text{Edad}]$$

Este modelo predice el 66% (IC95% 57,2-74,9) de los casos correctamente, según la curva ROC.

DISCUSIÓN



EL ANÁLISIS DE LOS FACTORES ASOCIADOS a la gravedad de la enfermedad muestra que el riesgo de hospitalización aumenta de forma lineal con la comorbilidad y con el número de fármacos crónicos del paciente. No todos los pacientes con una condición subyacente particular tienen un riesgo uniformemente alto de COVID grave; sin embargo, en pacien-

tes con comorbilidad alta el riesgo de gravedad es muy superior (11). De este modo, nuestro modelo predice que, por cada punto de comorbilidad del Índice de Charlson, aumenta un 61,3% el riesgo de hospitalización. Asimismo, pese a que una mayor comorbilidad implica mayor número de fármacos crónicos, resulta relevante que la polifarmacia se asocie de forma independiente a mayor riesgo de hospitalización, incrementando un 8,6% la probabilidad por cada fármaco añadido (12).

Las personas con enfermedades cardiovasculares constituyen un grupo de mayor riesgo para desarrollar síntomas graves por la COVID-19. En esta línea, el modelo establece que el antecedente de IAM multiplica por cuatro el riesgo de hospitalización. En la patogenia de estas enfermedades se encuentra una reducción de receptores ACE2 y altos niveles de Angiotensina II, asociados a insuficiencia respiratoria y a distrés respiratorio agudo. La alta incidencia de síntomas cardiovasculares observada parece relacionada con la respuesta inflamatoria sistémica, el efecto de la desregulación de ACE2, junto con la propia disfunción pulmonar y la hipoxia (13).

Finalmente, los pacientes asintomáticos tienen siete veces menor probabilidad de ingresar que aquellos con síntomas, dato que concuerda con que, ya desde los primeros momentos, los protocolos establecieran la cuarentena y vigilancia de síntomas sin necesidad de intervención en estos casos (14). Con las variables expresadas, el modelo de riesgo de hospitalización tiene un alto valor predictivo (73,1%). No estarían incluidos en la fórmula, por ejemplo, aquellos pacientes que incluso sin tener factores de riesgo presentan enfermedad catastrófica (15) o una carga viral elevada (16).

En cuanto al modelo predictivo de exitus, nuestro estudio establece la edad como único predictor del riesgo de muerte, incrementándose un 8,1% por cada año del paciente, en clara consonancia con la mayoría de las publicaciones a nivel mundial (17-19). Así, en un aná-

Factores asociados al riesgo de hospitalización y muerte relacionados con la infección por SARS-CoV-2.

MARÍA DEL CARMEN DE DIEGO-CASTELL et al.

Rev Esp Salud Pública
Volumen 97
6/6/2023
e202306046

Pruebas		TOTAL n/N (%)	Hombres n/N (%)	Mujeres n/N (%)	P	
Datos Radiográficos (N=275)	No realizada	100/275 (36,4)	30/122 (24,6)	70/153 (45,8)	0,001	
	Normal	43/175 (24,6)	16/92 (17,4)	27/83 (32,5)		
	Infiltrado No Consolidado Unilateral	27/175 (15,4)	18/92 (19,6)	9/83 (10,8)		
	Infiltrado No Consolidado Bilateral	66/175 (37,7)	37/92 (40,2)	29/83 (34,9)		
	Neumonía Consolidativa Unilateral	12/175 (6,9)	5/92 (5,4)	7/83 (8,4)		
	Neumonía Consolidativa Bilateral	26/175 (14,9)	15/92 (16,3)	11/83 (13,3)		
Datos Analíticos (N=159)	Leucopenia (<4,0 x10 ³ /uL)	10/159 (6,3)	6/86 (7,0)	4/73 (5,5)	0,991	
	Leucocitosis (>11,0 x10 ³ /uL)	23/159 (14,5)	13/86 (15,1)	10/73 (13,7)		
	Linfopenia (<1,0 x10 ³ /uL)	73/159 (45,9)	43/86 (50,0)	30/73 (41,1)	0,168	
	Plaquetopenia (<140 x10 ³ /uL)	27/159 (17,0)	16/86 (18,6)	11/73 (15,1)	0,970	
	Fibrinogeno alto (>450 mg/dl)	137/155 (88,4)	76/84 (90,5)	62/71 (87,3)	0,407	
	AST alto (>41 UI/L)	47/142 (33,1)	33/74 (44,6)	22/68 (32,4)	0,019	
	ALT alto (>54 UI/L)	28/157 (17,8)	19/86 (22,1)	9/71 (12,7)	0,002	
	LDH alto (>513 UI/L)	72/139 (51,8)	47/73 (64,4)	25/63 (39,7)	0,002	
	Procalcitonina alta (>0,12 ng/ml)	68/69 (98,6)	44/44 (100)	24/25 (96,0)	0,362	
	PCR alta (>10,0 mg/l)	134/157 (85,4)	75/85 (88,2)	59/72 (81,9)	0,188	
	Ferritina alta (>250,00 ng/ml)	33/45 (73,3)	20/20 (100)	13/25 (52,0)	<0,001	
	Dímero D alto (>500,00 ng/ml)	116/145 (80,0)	69/79 (87,3)	47/66 (71,2)	0,014	
	Act. protrombina baja (<75%)	54/155 (34,8)	31/84 (36,9)	23/71 (32,4)	0,339	
	Troponina I alta (>0,023 ng/ml)	4/45 (8,9)	2/25 (8,0)	2/20 (10,0)	0,606	
	CK alta (>174 UI/L)	31/96 (32,3)	20/50 (40,0)	11/46 (23,9)	0,014	
	Creatinina alta (>1,27 mg/dl)	44/157 (28,0)	29/85 (34,1)	15/72 (20,8)	<0,001	
	Urea alta (>43 mg/dl)	74/159 (46,5)	45/86 (52,3)	29/73 (39,7)	0,081	
Datos Gasométricos (N=132)	pH	Bajo (<7,35)	7/132 (5,3)	3/71 (4,2)	4/61 (6,6)	0,327
		Normal (7,35-7,45)	61/132 (46,2)	31/71 (43,7)	30/61 (49,2)	
		Alto (>7,45)	64/132 (48,5)	37/71 (52,1)	27/61 (44,3)	
	pO ₂	Bajo (<83 mmHg)	96/131 (73,3)	51/71 (71,8)	45/60 (75,0)	0,908
		Normal (83-108 mmHg)	21/131 (16,0)	13/71 (18,3)	8/60 (13,3)	
	pCO ₂	Alto (>108 mmHg)	14/131 (10,7)	7/71 (9,9)	7/60 (11,7)	0,043
		Bajo (<35 mmHg)	74/131 (56,5)	46/71 (64,8)	28/60 (46,7)	
		Normal (35-48 mmHg)	52/131 (39,7)	23/71 (32,4)	29/60 (48,3)	
	HCO ₃	Alto (>48 mmHg)	5/131 (3,8)	2/71 (2,8)	3/60 (5,0)	0,577
		Bajo (<22 mmol/l)	31/130 (23,8)	18/70 (25,7)	13/60 (21,7)	
Normal (22-29 mmol/l)		87/130 (66,9)	46/70 (65,7)	41/60 (68,3)		
	Alto (>29 mmol/l)	12/130 (9,2)	6/70 (8,6)	6/60 (10,0)	0,229	
	SatO ₂ baja (<95%)	74/130 (56,9)	43/70 (61,4)	31/60 (51,7)		
	PAFI bajo (<400 mmHg)	45/111 (40,5)	23/55 (41,8)	22/56 (39,3)	0,986	
	Lactato alto (>1,60 mmol/l)	42/122 (34,5)	25/68 (36,8)	17/54 (31,5)	0,339	

AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanina aminotransferasa; LDH: Lactato deshidrogenasa; PCR: Proteína C reactiva; ACT protrombina: Actividad de protrombina; CK: Creatina cinasa; pH: Potencial hidrógeno; pO₂: Presión parcial de oxígeno; pCO₂: Presión parcial de dióxido de carbono; HCO₃: Bicarbonato; SatO₂: Saturación de oxígeno; PAFI (PaO₂/FiO₂): Índice de PAFI (que mide la relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno).

Tabla 3
Variables asociadas a la gravedad de la enfermedad.

Variables		ENFERMEDAD LEVE	ENFERMEDAD MODERADA	ENFERMEDAD GRAVE	p
		N=134 (48,7%) n (%)	N=89 (32,4%) n (%)	N=52 (18,9%) n (%)	
Sexo	Varón	46 (34,3)	47 (52,8)	29 (55,8)	0,002
	Mujer	88 (65,7)	42 (47,2)	23 (44,2)	
Procedencia	Comunidad	97 (72,4)	78 (87,6)	33 (63,5)	0,717
	Residencia	37 (27,6)	11 (12,4)	19 (36,5)	
Actividad laboral	Sanitarios y Trabajadores esenciales	82 (61,2)	11 (12,4)	3 (5,8)	<0,001
	Trabajadores no esenciales, Jubilados, Otros	52 (38,8)	78 (87,6)	49 (94,2)	
Antecedentes patológicos	HTA	38 (28,4)	53 (59,6)	36 (69,2)	<0,001
	DM	24 (17,9)	24 (27,0)	18 (34,6)	0,012
	DL	38 (28,4)	40 (44,9)	20 (38,5)	0,066
	EPOC	8 (6,0)	13 (14,6)	7 (13,5)	0,056
	Asma	9 (6,7)	9 (10,1)	4 (7,7)	0,652
	Fumador	15 (11,2)	19 (21,3)	14 (26,9)	0,006
	Obesidad	22 (16,4)	22 (24,7)	17 (32,7)	0,013
	Enfermedad Tumoral	9 (6,7)	6 (6,7)	12 (23,1)	0,004
	ACV	8 (6,0)	13 (14,6)	5 (9,6)	0,202
	IAM	5 (3,7)	7 (7,9)	2 (3,9)	0,675
	TEP	0 (0)	1 (1,1)	0 (0)	0,697
	TVP	3 (2,2)	4 (4,5)	1 (1,9)	0,857
	FA	19 (14,2)	9 (10,1)	13 (25,0)	0,170
	ERC	9 (6,7)	18 (20,2)	10 (19,2)	0,006
	ICC/Cardiopatía Isquémica	4 (3,0)	6 (6,7)	4 (7,7)	0,136
Inmunosupresión	8 (6,0)	4 (4,5)	6 (11,5)	0,285	
Depresión	10 (7,5)	15 (16,9)	7 (13,5)	0,109	
Comorbilidad (Charlson)	Baja (2 puntos)	79 (59,0)	31 (34,8)	18 (34,6)	<0,001
	Alta (≥3 puntos)	55 (41,0)	58 (65,2)	34 (65,4)	
	No toman	35 (26,1)	20 (22,5)	4 (7,7)	
Medicación	Entre 1-5 fármacos	48 (35,8)	36 (40,5)	20 (38,5)	0,014
	≥6 fármacos (Polimedicado)	51 (38,1)	33 (37,1)	28 (53,9)	

Factores asociados al riesgo de hospitalización y muerte relacionados con la infección por SARS-CoV-2.

MARÍA DEL CARMEN DE DIEGO-CASTELL et al.

HTA: Hipertensión Arterial; DM: Diabetes mellitus; DL: Dislipemia; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; ACV: Accidente cerebrovascular; IAM: Infarto Agudo de Miocardio; TEP: Tromboembolismo Pulmonar; TVP: Trombosis Venosa Pulmonar; FA: Fibrilación Auricular; ERC: Enfermedad Renal Crónica; ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva; MEG: Malestar General.

Clínica y pruebas complementarias asociadas a la gravedad de la enfermedad.

Clínica y pruebas	ENFERMEDAD LEVE	ENFERMEDAD MODERADA	ENFERMEDAD GRAVE	p	
	N=134 (48,7%) n (%)	N=89 (32,4%) n (%)	N=52 (18,9%) n (%)		
Clínica	Asintomático	40 (29,9)	3 (3,4)	1 (1,9)	<0,001
	Ageusia	21 (15,7)	7 (7,9)	4 (7,7)	0,068
	Anosmia	20 (14,9)	6 (6,7)	4 (7,7)	0,076
	Fiebre	69 (51,5)	74 (83,1)	45 (86,5)	<0,001
	Tos	70 (52,2)	60 (67,4)	31 (59,6)	0,151
	Disnea	28 (20,9)	50 (56,2)	42 (80,8)	<0,001
	Diarrea	28 (20,9)	22 (24,7)	9 (17,3)	0,788
	Mialgias	33 (24,6)	25 (28,1)	14 (26,9)	0,659
	Síndrome Confusional	5 (3,7)	5 (5,6)	2 (3,8)	0,824
	Astenia	15 (11,2)	11 (12,4)	5 (9,6)	0,851
	Cefalea	12 (9,0)	13 (14,6)	6 (11,5)	0,421
	Odinofagia	7 (5,2)	4 (4,5)	1 (1,9)	0,352
	Datos Radiográficos (N=275)	No realizada	95 (70,9)	2 (2,2)	4 (7,7)
Normal		27 (20,1)	9 (10,1)	7 (13,5)	
Infiltrado No Consolidado Unilateral		6 (4,5)	16 (18,0)	5 (9,6)	<0,001
Infiltrado No Consolidado Bilateral		4 (3,0)	40 (44,9)	22 (42,3)	
Neumonía Consolidativa Unilateral		1 (0,7)	9 (10,1)	2 (3,8)	
Neumonía Consolidativa Bilateral		1 (0,7)	13 (14,6)	12 (23,1)	
Datos Analíticos (N=159)		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	
	Leucopenia (<4,0 x10 ³ /uL)	1/24 (4,2)	6/86 (7,0)	3/49 (6,1)	0,063
	Leucocitosis (>11,0 x10 ³ /uL)	3/24 (12,5)	6/86 (7,0)	14/49 (28,6)	
	Linfopenia (<1,0 x10 ³ /uL)	7/24 (29,2)	39/86 (45,3)	27/49 (55,1)	0,040
	Plaquetopenia (<140 x10 ³ /uL)	4/24 (16,7)	15/86 (17,4)	8/49 (16,3)	0,331
	Fibrinogeno alto (>450 mg/dl)	17/24 (70,8)	79/83 (95,2)	42/48 (87,5)	0,323
	AST alto (>41 UI/L)	2/23 (8,7)	28/74 (37,8)	25/45 (55,6)	<0,001
	ALT alto (>54 UI/L)	2/24 (8,3)	19/85 (22,4)	7/48 (14,6)	0,943
	LDH alto (>513 UI/L)	1/22 (4,5)	41/75 (54,7)	30/42 (61,2)	<0,001
	Procalcitonina alta (>0,12 ng/ml)	1/1 (100)	42/43 (97,7)	25/25 (100)	0,492
	PCR alta (>10,0 mg/l)	9/24 (37,5)	77/84 (91,7)	48/49 (98,0)	<0,001
	Ferritina alta (>250,00 ng/ml)	7/13 (53,8)	15/17 (88,2)	11/15 (73,3)	0,284
	Dímero D alto (>500,00 ng ml)	11/23 (47,8)	69/81 (85,2)	36/41 (87,8)	0,001
	Act. protrombina baja (<75%)	3/24 (12,5)	29/83 (34,9)	22/48 (45,8)	0,007
	Troponina I alta (>0,023 ng/ml)	0/6 (0)	1/25 (4,0)	3/14 (21,4)	0,065
	CK alta (>174 UI/L)	3/15 (20,0)	20/53 (37,7)	8/28 (28,6)	0,192
Creatinina alta (>1,27 mg/dl)	2/24 (8,3)	21/84 (25,0)	21/49 (42,9)	0,011	
Urea alta (>43 mg/dl)	2/24 (8,3)	41/86 (47,7)	31/49 (63,3)	<0,001	

AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanina aminotransferasa; LDH: Lactato deshidrogenasa; PCR: Proteína C reactiva; ACT protrombina: Actividad de protrombina; CK: Creatina cinasa; pH: Potencial hidrógeno; pO₂: Presión parcial de oxígeno; pCO₂: Presión parcial de dióxido de carbono; HCO₃: Bicarbonato; SaO₂: Saturación de oxígeno; PAFI (PaO₂/Fio₂): Índice de PAFI (que mide la relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno).

Tabla 4 (continuación)
Clínica y pruebas complementarias asociadas a la gravedad de la enfermedad.

Clínica y pruebas	ENFERMEDAD			p		
	LEVE n/N (%)	MODERADA n/N (%)	GRAVE n/N (%)			
Datos Gasométricos (N=132)	pH	Bajo (<7,35)	0/13 (0)	2/75 (2,7)	5/44 (11,4)	0,741
		Normal (7,35-7,45)	9/13 (69,2)	34/75 (45,3)	18/44 (40,9)	
		Alto (>7,45)	4/13 (30,8)	39/75 (52,0)	21/44 (47,7)	
	pO ₂	Bajo (<83 mmHg)	5/13 (38,5)	57/74 (77,0)	34/44 (77,3)	0,109
		Normal (83-108 mmHg)	6/13 (46,2)	9/74 (12,2)	6/44 (13,6)	
		Alto (>108 mmHg)	2/13 (15,4)	8/74 (10,8)	4/44 (9,1)	
	pCO ₂	Bajo (<35 mmHg)	4/13 (30,8)	45/74 (60,8)	25/44 (56,8)	0,679
		Normal (35-48 mmHg)	8/13 (61,5)	29/74 (39,2)	15/44 (34,1)	
		Alto (>48 mmHg)	1/13 (7,7)	0/74 (0)	4/44 (9,1)	
	HCO ₃	Bajo (<22 mmol/l)	0/12 (0)	16/74 (21,6)	15/44 (34,1)	0,016
		Normal (22-29 mmol/l)	9/12 (75,0)	53/74 (71,6)	25/44 (56,8)	
		Alto (>29 mmol/l)	3/12 (25,0)	5/74 (6,8)	4/44 (9,1)	
SatO ₂ baja (<95%)	2/13 (15,4)	44/73 (60,3)	28/44 (63,6)	0,017		
PAFI bajo (<400 mmHg)	13/13 (100)	16/49 (32,7)	16/32 (50,0)	0,559		
Lactato alto (>1,60 mmol/l)	1/12 (8,3)	21/68 (30,9)	20/42 (47,6)	0,008		

AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanina aminotransferasa; LDH: Lactato deshidrogenasa; PCR: Proteína C reactiva; ACT protrombina: Actividad de protrombina; CK: Creatina cinasa; pH: Potencial hidrógeno; pO₂: Presión parcial de oxígeno; pCO₂: Presión parcial de dióxido de carbono; HCO₃: Bicarbonato; SatO₂: Saturación de oxígeno; PAFI (PaO₂/FIO₂): Índice de PAFI (que mide la relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno).

Tabla 5
Modelo predictivo del riesgo de hospitalización. Análisis multivariante de regresión logística.

Variables	B	Significación estadística	OR Exp(B)	IC95% para Exp(B)	
				Inferior	Superior
Índice de Charlson	0,478	0,005	1,613	1,158	2,247
Número de fármacos	0,082	0,028	1,086	1,009	1,169
Antecedente de IAM	1,472	0,034	4,358	1,114	17,051
Presencia de síntomas	1,946	<0,001	7,001	2,805	17,475
Constante	-4,665	<0,001	0,009	-	-

B: Coeficiente Beta; OR: Odds Ratio; Exp(B): Exponencial de Beta; IC95%: Intervalo de Confianza al 95%; IAM: Infarto Agudo de Miocardio; Prueba de Hosmer y Lemeshow $\chi^2=6,994$ (p=0,537; p>0,05); R² de Nagelkerke=0,225.

Factores asociados al riesgo de hospitalización y muerte relacionados con la infección por SARS-CoV-2.

MARÍA DEL CARMEN DE DIEGO-CASTELL et al.

Tabla 6
Modelo predictivo del riesgo de exitus. Análisis multivariante de regresión logística.

Variables	B	Significación estadística	OR Exp(B)	IC95% para Exp(B)	
				Inferior	Superior
Edad	0,078	<0,001	1,081	1,054	1,110
Constante	-7,232	<0,001	-	-	-

B: Coeficiente Beta; OR: Odds Ratio; Exp(B): Exponencial de Beta; IC95%: Intervalo de Confianza al 95%; Prueba de Hosmer y Lemeshow $\chi^2=6,541$ (p=0,587; p>0,05); R² de Nagelkerke=0,302.

lisis del Reino Unido, el riesgo de muerte entre las personas de ochenta años o más fue veinte veces mayor que aquellos entre cincuenta y cincuenta y nueve años (20). Tanto peso tiene la edad como factor de riesgo de mortalidad que otras variables quedan moduladas por ella, de forma que, por ejemplo, el efecto pronóstico de las comorbilidades clínicas de la COVID-19 puede variar en función de la edad media de los pacientes (21).

La población de estudio pertenece a un ámbito preferentemente rural, con una edad media de sesenta y cuatro años. La edad avanzada, la vulnerabilidad socioeconómica y algunas enfermedades crónicas se asocian a mayor gravedad por COVID-19 (13). Nuestros resultados muestran que la DM, las afecciones cardiacas, la ERC, el cáncer, la obesidad y el tabaquismo se asocian a mayor gravedad; en consonancia a lo publicado por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) en EE.UU. (6) En esta línea, detectamos la presencia de DM en el 24% de los casos, en clara consonancia con otros estudios (22), siendo esta una de las comorbilidades más frecuentes en aquellos pacientes que desarrollan neumonía grave o fallecen a causa de la enfermedad. La sobreexpresión de ACE2 implicada en la nefropatía y en el daño cardiovascular del paciente diabético a largo plazo parece ser el mecanismo subyacente a este incremento del riesgo (13). Por otro lado, los pacientes con cáncer se deterioran más rápidamente y aumentan su riesgo, sobre todo si en el mes previo a la infección son sometidos a cirugía o quimioterapia (13). La asociación de la obesidad con otras comorbilidades y con una mayor predisposición a fenómenos tromboembólicos justifica la peor evolución de la enfermedad. Asimismo, el tabaquismo también aumenta el riesgo, aunque no parece ser el factor más relevante (13).

Uno de cada tres afectados son sanitarios o trabajadores esenciales y presentan mayoritariamente un proceso benigno. Si bien pudo existir un elevado contagio con altas

cargas virales entre este colectivo, en gran parte debido a su elevada exposición (23), los datos oficiales del Ministerio de Sanidad en España establecen un curso clínico relativamente benigno, con cifras de hospitalización, UCI y letalidad equiparables al conjunto de la población de su misma estructura de edad (13).

A pesar del elevado número de fallecidos en residencias de ancianos (24), nuestros datos no reflejan mayor mortalidad en estos pacientes. Esto puede deberse a un infradiagnóstico de los pacientes procedentes de residencia, dado el colapso en la atención sanitaria en este ámbito y la falta de derivación al hospital.

Son hospitalizados el 50,9% e ingresan en la UCI el 7,3%. En España, entre los primeros 18.609 casos notificados, el 43% requieren ingreso hospitalario y el 3,9% ingreso en UCI (13). Esta proporción tan elevada de ingresos hospitalarios y en la UCI puede estar sobrestimada, dado que durante el periodo de mayor presión del curso de una epidemia se detectan preferentemente los casos más graves. Aun así, el mayor grado de hospitalización y UCI hallado en nuestra muestra puede relacionarse con una mayor patología subyacente en el ámbito rural y una elevada vulnerabilidad social (25), junto con el desbordamiento de la atención sanitaria en todos sus ámbitos y la falta de coordinación entre niveles asistenciales (13).

Conocer la proporción de personas infectadas y asintomáticas es complejo. En nuestro estudio encontramos un 16% de asintomáticos, en consonancia a lo encontrado en el barco *Diamond Princess*, puesto en cuarentena en Japón, donde son verdaderos asintomáticos el 18% de sus 3.700 pasajeros (26); sin embargo, el estudio de seroprevalencia de España realizado en julio de 2020 registra un 33% de asintomáticos (27). Si bien la mayoría de los pacientes con la COVID-19 suelen presentar fiebre y/o síntomas de enfermedad respiratoria aguda, existen otros síntomas no específicos de COVID-19. El valor predictivo de un

Factores asociados al riesgo de hospitalización y muerte relacionados con la infección por SARS-CoV-2.


MARÍA DEL CARMEN DE DIEGO-CASTELL et al.

solo síntoma en el diagnóstico de COVID-19 es incierto (28). En nuestro estudio, fiebre y disnea se asocian a gravedad. La fiebre se presenta en el 68,4%, porcentaje similar a los registros oficiales a nivel estatal. La disnea está presente en un 43,6%, dato muy superior al referido por la OMS en China (18,6%) o España (31%) (13).

Entre las limitaciones del estudio, la validez externa puede verse afectada al incluir datos solamente de un área sanitaria extensa; sin embargo, el muestreo aleatorio del total de las PCR positivas facilita la validez interna. Por otro lado, el presente trabajo es relevante, ya que recoge resultados de un entorno preferentemente rural del que existen pocos estudios. El posible sesgo de información ante una historia clínica incompleta fue minimizado consultando los datos de cada paciente en tres fuentes de información diferentes (Atención Primaria, Urgencias y Hospitalización).

La pandemia de la COVID-19 nos ha permitido detectar las carencias del sistema sanitario. Se necesitan cambios estratégicos en la planificación y gestión de los procesos asis-

tenciales. Por un lado, la creciente innovación científico-técnica desarrollada durante la pandemia a una velocidad sin precedentes favorecerá el desarrollo de procesos diagnósticos y terapéuticos más precisos y de mayor calidad. Por otro lado, el trabajo en equipos multidisciplinares y una mejor coordinación entre niveles asistenciales permitirá optimizar la organización de los procesos de cara a alcanzar una atención sanitaria de calidad (29). El efecto disruptivo de la pandemia ha provocado la rápida desaparición de barreras para el uso de herramientas de atención remota, lo que convierte a la telemedicina en una buena opción para la atención de pacientes crónicos en el futuro (22).

Como posibles estrategias de racionalización y mejora en la atención a estos pacientes podemos considerar el establecimiento de protocolos de actuación consensuados, el uso generalizado de nuevas herramientas informáticas que faciliten la recogida de información clínica y la optimización de la coordinación entre los diferentes niveles asistenciales (30). 

Factores asociados al riesgo de hospitalización y muerte relacionados con la infección por SARS-CoV-2.

MARÍA DEL CARMEN DE DIEGO-CASTELL *et al.*



1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. *The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2*. Nat Microbiol. 2020;5(4):536-544. doi: <https://dx.doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
2. Oran DP, Topol EJ. *Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review*. Ann Intern Med. 2020;173(5):362. Epub 2020 Jun 3.
3. *COVID-19 situation update worldwide, as of week 20, updated 26 May 2022* [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [Consultado el 31 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>
4. OMS. «*Enfermedad por coronavirus, COVID-19*». Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitaria. [Internet: who.int]. Última actualización: 4 de abril de 2020. [Consultado el 26 de abril de 2020.] Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/20200404_ITCoronavirus.pdf
5. Centers for Disease Control and Prevention. *Underlying medical conditions associated with high risk for severe COVID-19: Information for healthcare providers*. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html> (consultado el 1 de marzo de 2022).
6. Maestre-Muñoz MM, Arias Á, Arias-González L, Angulo-Lara B, Lucendo AJ. *Prognostic Factors at Admission for In-Hospital Mortality from COVID-19 Infection in an Older Rural Population in Central Spain*. J Clin Med. 2021 Jan 16;10(2):318. doi: <https://dx.doi.org/10.3390/jcm10020318>. PMID: 33467207; PMCID: PMC7830028.
7. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, Li Y, Guan W, Sang L, Lu J, Xu Y, Chen G, Guo H, Guo J, Chen Z, Zhao Y, Li S, Zhang N, Zhong N, He J, China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. *Development*

and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. JAMA Intern Med. 2020;180(8):1081.

8. Cuschieri S. *The STROBE guidelines*. Saudi J Anaesth. 2019 Apr;13(Suppl 1):S31-S34.
9. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M *et al*. *Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area* [PREPRINT publicado online, 22 abr 2020] [corrección publicada aparece en doi: <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.7681>]. JAMA. 2020;323(20):2052-2059. doi: <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
10. Berkman LF, Leo-Summers L, Horwitz RI. *Emotional support and survival after myocardial infarction. A prospective, population-based study of the elderly*. Ann Intern Med 1992; 117: 1003-1009.
11. Rosenthal N, Cao Z, Gundrum J, Sianis J, Safo S. *Risk Factors Associated With In-Hospital Mortality in a US National Sample of Patients With COVID-19*. JAMA Netw Open. 2020;3(12):e2029058. Epub 2020 Dec 1.
12. Rahman S, Singh K, Dhingra S, Charan J, Sharma P, Islam S, Jahan D, Iskandar K, Samad N, Haque M. *The Double Burden of the COVID-19 Pandemic and Polypharmacy on Geriatric Population-Public Health Implications*. Ther Clin Risk Manag. 2020 Oct 20;16:1007-1022. doi: <https://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S272908>. PMID: 33116550; PMCID: PMC7586020.
13. Secretaría de Estado de Sanidad Española. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias [Internet]. Gob.es. [Consultado 10 jun 2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20220113_EPIDEMIOLOGIA.pdf
14. *Procedimiento de actuación para los servicios de prevención de riesgos laborales frente a la exposición al SARS-CoV-2* [Internet]. Gob.es. [Consultado 17 jun 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/PrevencionRRL COVID-19.pdf>

Factores asociados al riesgo de hospitalización y muerte relacionados con la infección por SARS-CoV-2.

MARÍA DEL CARMEN DE DIEGO-CASTELL *et al.*

15. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, Curtis HJ, Mehrkar A, Evans D, Inglesby P, Cockburn J, McDonald HI, MacKen-na B, Tomlinson L, Douglas IJ, Rentsch CT, Mathur R, Wong AYS, Grieve R, Harrison D, Forbes H, Schultze A, Croker R, Parry J, Hester F, Harper S, Perera R, Evans SJW, Smeeth L, Goldacre B. *Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY*. *Nature*. 2020;584(7821):430. Epub 8 jul 2020.

16. Pujadas E, Chaudhry F, McBride R, Richter F, Zhao S, Wajnberg A et al. *SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality*. *Lancet Respir Med* [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [consultado 4 de enero de 2021];8(9):e70. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30354-4/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30354-4/abstract)

17. 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*. *AMA*. 2020;323(13):1239.

18. COVID-19 Forecasting Team. *Variation in the COVID-19 infection-fatality ratio by age, time, and geography during the pre-vaccine era: a systematic analysis*. *Lancet*. 2022;399(10334):1469. Epub 24 feb 2022.

19. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. *Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy*. *JAMA*. 2020;323(18):1775.

20. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, Curtis HJ, Mehrkar A, Evans D, Inglesby P, Cockburn J, McDonald HI, MacKenna B, Tomlinson L, Douglas IJ, Rentsch CT, Mathur R, Wong AYS, Grieve R, Harrison D, Forbes H, Schultze A, Croker R, Parry J, Hester F, Harper S, Perera R, Evans SJW, Smeeth L, Goldacre B. *Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY*. *Nature*. 2020;584(7821):430. Epub 8 jul 2020.

21. Mesas AE, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Sarriá Cabrera MA, Maffei de Andrade S, Sequí-Domínguez I, Martínez-Vizcaíno V. *Predictors of in-hospital COVID-19 mortality: A comprehensive systematic review and meta-analysis exploring differences by age, sex and health conditions*. *PLoS One*. 2020 Nov 3;15(11):e0241742. doi:

<https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0241742>. PMID: 33141836; PMCID: PMC7608886.

22. Bellido V, Pérez A. *COVID-19 and Diabetes*. *J Clin Med*. 2021 Nov 16;10(22):5341. doi: <https://dx.doi.org/10.3390/jcm10225341>. PMID: 34830623; PMCID: PMC8618368.

23. Pfenninger EG, Christ P, Neumüller M, Dinse-Lambracht A. *Beurteilung des Infektionsrisikos durch SARS-CoV-2 für medizinisches Personal-Erkenntnisse aus der Praxis [Assessment of the risk of infection from SARS-CoV-2 for healthcare workers-findings from practice]*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2021 Mar;64(3):304-313. Alemán. doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s00103-021-03277-1>. Epub 26 ene 2021. PMID: 33496803; PMCID: PMC7837074.

24. Fisman DN, Bogoch I, Lapointe-Shaw L, McCreedy J, Tuite AR. *Risk Factors Associated With Mortality Among Residents With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Long-term Care Facilities in Ontario, Canada*. *JAMA Netw Open*. 2020;3(7):e2015957. Epub 1 jul 2020.

25. Ingram E, Ledden S, Beardon S, Gomes M, Hogarth S, McDonald H, Osborn DP, Sheringham J. *Household and area-level social determinants of multimorbidity: a systematic review*. *J Epidemiol Community Health*. 2021 Mar;75(3):232-241. doi: <https://dx.doi.org/10.1136/jech-2020-214691>. Epub 6 nov 2020. PMID: 33158940; PMCID: PMC7892392.

26. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. *Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020*. *Eurosurveillance* [Internet]. 12 de marzo de 2020 [consultado 16 de marzo de 2020];25(10):2000180. Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>

27. *Estudio ENE-COVID19: segunda ronda estudio nacional de sero-epidemiología de la infección por SARS-CoV-2 en España. Informe preliminar*. [Internet]. Jun 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/ene-covid/docs/ESTUDIO_ENE_COVID19_SEGUNDA RONDA INFORME PRELIMINAR.pdf

◀

28. Centers for Disease Control and Prevention. *Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19)*. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>

29. *Impacto de la COVID-19 en lo NO-COVID: Estrategias e intervenciones para “re-priorizar” la atención NO-*

COVID en el Sistema Nacional de Salud. FACME. Jun 2021.

30. Martín Fernández A. *Papel de los sistemas de información y la salud electrónica en la pandemia de COVID-19. Una llamada a la acción [Role of the information systems and e-health in the COVID-19 pandemic. A call to action]*. Rev Esp Salud Pública. 21 ene 2021;95:e202101006. Español. PMID: 33473100.

Factores asociados al riesgo de hospitalización y muerte relacionados con la infección por SARS-CoV-2.

MARÍA DEL CARMEN DE DIEGO-CASTELL et al.