



TESIS DOCTORAL

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, SOCIALES, EVOLUCIÓN Y ASISTENCIA DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE INFECCIÓN CONFIRMADA POR SARS-CoV-2 EN LAS ÁREAS DE SALUD DE DON BENITO-VILLANUEVA DE LA SERENA Y BADAJOZ.

UN ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO Y DE SEGUIMIENTO DURANTE DOS AÑOS EN TÉRMINOS DE MORTALIDAD Y REINFECCIÓN

MANUEL TEJERO MAS

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOLOGÍA MOLECULAR Y CELULAR,
BIOMEDICINA Y BIOTECNOLOGÍA**

Con la conformidad de:

Dr. Francisco de Asís Buitrago Ramírez
(Director de Tesis)

Esta tesis cuenta con la autorización del director de la misma y de la Comisión Académica del programa. Dichas autorizaciones constan en el Servicio de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Extremadura.

2023

El miedo lleva a la ira, la ira lleva al odio, el odio lleva al sufrimiento.
Maestro Yoda (*Star Wars*, Episodio I, La amenaza fantasma)

*Sea lo que sea lo que salga de estas puertas tenemos más
posibilidades de vivir si trabajamos juntos. ¿Lo entiendes?
Si trabajamos juntos, sobreviviremos.*
Máximo Décimo Meridio (*Gladiator*)

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	5
ÍNDICE DE FIGURAS	7
ÍNDICE DE TABLAS	8
RELACIÓN DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS	10
RESUMEN	11
ABSTRACT	12
1. INTRODUCCIÓN	13
1.1. Origen de la pandemia y protocolos de actuación frente a la misma en España y Extremadura	14
1.2. Áreas de Salud de Don Benito-Villanueva de la Serena y Badajoz.....	16
1.3. Características de la transmisión, período de incubación y personal de riesgo de contagio de SARS-CoV-2	16
1.4. Diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2	21
1.5. Síntomas de la infección por SARS-CoV-2	23
1.6. Gravedad de la infección e impacto de la pandemia	24
1.7. Tipos de vacunas y su papel en el control de la pandemia	29
1.8. Hospitalización por COVID-19	30
1.9. Fármacos y COVID-19	34
1.10. Secuelas por COVID-19	37
1.11. Reinfecciones por SARS-CoV-2	39
1.12. Mortalidad e ingresos hospitalarios tras superar la primoinfección	40
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	41
2.1. Hipótesis	42
2.2. Objetivos	42
3. PACIENTES Y METODOLOGÍA	44
3.1. Diseño	45
3.2. Pacientes	45
3.3. Variables de estudio	46
3.3.1. Variables sociosanitarias y antecedentes patológicos	46
3.3.2. Variables relacionadas con el manejo clínico de los pacientes durante la primoinfección por SARS-CoV-2	48
3.3.3. Variables relacionadas con el seguimiento durante 2 años de los pacientes sobrevivientes a la primoinfección por SARS-CoV-2	48
3.4. Análisis estadístico	49
4. RESULTADOS	50
4.1. Características generales de los 1.422 pacientes incluidos	51
4.2. Ingresos hospitalarios y mortalidad por COVID-19	64
4.3. Comorbilidades, ingresos y muertes en función del nivel de renta y tamaño del núcleo de residencia de los pacientes	79
4.4. Resultados en función del ámbito (atención primaria/hospital) donde se atendió a los pacientes con COVID-19	80

4.5. Análisis de las secuelas en los pacientes que superaron la COVID-19	83
4.6. Seguimiento a 2 años de los pacientes que superaron la COVID-19	86
4.7. Reinfecciones e ingresos hospitalarios en los pacientes sobrevivientes a la COVID-19	88
4.8. Mortalidad en los 2 años de seguimiento de la cohorte sobreviviente a la COVID-19	95
4.9. Mortalidad, ingresos y secuelas en pacientes con determinadas patologías crónicas	99
5. DISCUSIÓN	102
5.1. Comparación de los resultados con la bibliografía consultada	107
5.2. Fortalezas y limitaciones	118
5.3. Aplicación a la práctica clínica	120
6. CONCLUSIONES	122
7. BIBLIOGRAFÍA	125

AGRADECIMIENTOS

La idea de este trabajo de investigación surgió por la situación desbordante y extenuante vivida en las consultas de atención primaria durante la pandemia, siendo el abordaje de los pacientes que sufrían COVID-19 una importante carga de trabajo en nuestra práctica clínica diaria.

El inicio de la pandemia tuvo lugar al final de mi etapa de formación como Médico Interno Residente de Medicina Familiar y Comunitaria y al inicio de mi trabajo en el Centro de Salud Don Benito Oeste, lo que se tradujo en una mayor responsabilidad en un contexto de alta presión asistencial. Han sido tres años llenos de cambios en mi vida, tanto en lo laboral como en lo puramente personal, pero he tenido la suerte de contar con excelentes compañeros de trabajo y con la mejor familia que cualquier persona pudiera desear.

Quisiera dar las gracias especialmente a mi familia, a la que dedico esta Tesis doctoral.

Como ya he comentado previamente, han sido años de cambios, y en el camino siempre me ha acompañado mi mujer, Alba, también médico, con la que llevo compartiendo mi vida desde hace catorce años. Sin duda es la persona que mejor me conoce y cuando vuelvo del trabajo, pese a vivir situaciones similares en su día a día, nunca pierde su atención en mis palabras. Siempre ha estado conmigo, en las buenas y en las malas, siendo además la persona que más me ha hecho evolucionar y crecer como persona. Junto a ella, el pasado 18 de octubre de 2022 viví el momento más feliz de mi vida (que, hasta aquella fecha, había sido el día en que nos casamos), el nacimiento de mi hija Carmen, a la que también quiero dedicar este Trabajo.

También debo dar las gracias a mis padres, porque sin sus valores inculcados desde mi niñez de humildad, responsabilidad y disciplina, no sería la persona que soy y nunca me habría planteado siquiera la posibilidad de hacer un trabajo como este.

A mi hermano, porque siempre me ha enseñado a ver el lado positivo de las cosas y porque siempre ha estado conmigo cuando lo he necesitado.

A mis suegros, porque sin su ayuda (y obviamente la de mi mujer y mis padres), nunca habría dispuesto del tiempo necesario para poder culminar esta Tesis doctoral, por cuidar con mucho amor y cariño a mi hija y por esos días de comer en su casa a mesa puesta.

También me gustaría agradecer a João Meireles da Silva su asesoramiento y participación. Por supuesto, agradezco a mi director de Tesis doctoral, Francisco Buitrago Ramírez, su apoyo incondicional, ayuda y asesoramiento a la hora de realizar el proyecto. No solo

fue un tutor ejemplar e inigualable durante mi formación como Médico Interno Residente de Medicina Familiar y Comunitaria, sino que también me ha enseñado a hacerme preguntas, buscar respuestas, interpretar la literatura científica y, por encima de todo, a no olvidar los valores más importantes de la medicina: la escucha activa y la empatía. Nunca podré agradecerle todo lo que me ha aportado, no solo como médico, sino también como persona.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo que refleja la procedencia de los 1.422 pacientes incluidos al inicio del estudio	51
Figura 2. Población infectada (n=1422) por rangos de edad, según su área sanitaria de procedencia	57
Figura 3. Población infectada (n=1422) por rangos de edad, según su sexo	57
Figura 4. Distribución por sexo de los 235 trabajadores sociosanitarios	59
Figura 5. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos según las consecuencias agudas de la COVID-19	64
Figura 6. Mortalidad de la COVID-19 por rangos de edad	65
Figura 7. Ingresos hospitalarios por COVID-19 en función de la edad y el sexo	67
Figura 8. Distribución de los ingresos en UCI por COVID-19 según el rango de edad	73
Figura 9. Distribución por rango de edad y sexo de los pacientes que acudieron en una o más ocasiones a urgencias hospitalarias	81
Figura 10. Distribución por rango de edad y sexo de los 75 pacientes con secuelas de COVID-19 seguidos en consultas hospitalarias	83
Figura 11. Diagrama de flujo de los pacientes a los que se le completa el seguimiento 2 años después de superar la COVID-19.....	86
Figura 12. Distribución mensual de las primeras reinfecciones acaecidas durante el seguimiento	92
Figura 13. Evolución durante la COVID-19 de los pacientes con obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares y demencia	101

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características generales y comorbilidades de la población estudiada por áreas sanitarias (Don Benito-Villanueva y Badajoz)	53
Tabla 2a. Características generales, comorbilidades y toma de fármacos de la población según sexo (ambas áreas sanitarias)	54
Tabla 2b. Características generales, comorbilidades y toma de fármacos de la población según sexo (área de Don Benito-Villanueva)	55
Tabla 2c. Características generales, comorbilidades y toma de fármacos de la población según sexo (área de Badajoz)	56
Tabla 3. Distribución de la población por grupos de edad	58
Tabla 4. Profesión de los 235 trabajadores sociosanitarios con COVID-19 en función del sexo	58
Tabla 5a. Características generales y comorbilidades de la población activa laboralmente de ambas áreas sanitarias, según su profesión, categorizada por el Código Nacional de Ocupaciones (CNO)	59
Tabla 5b. Características generales y comorbilidades de la población activa laboralmente de ambas áreas sanitarias, según su profesión, categorizada por el Código Nacional de Ocupaciones (CNO)	60
Tabla 6. Características generales, comorbilidades, toma de fármacos e ingresos hospitalarios de los pacientes según su código de tarjeta sanitaria individual (TSI)	61
Tabla 7. Comorbilidades y toma de fármacos en función del grupo de edad y tamaño del municipio de residencia (> o < de 20.000 habitantes)	63
Tabla 8. Ámbito sanitario de atención, mortalidad e ingresos hospitalarios de los 1.422 pacientes con COVID-19	65
Tabla 9. Ámbito sanitario de atención, mortalidad e ingresos hospitalarios por COVID-19 según la presencia o ausencia de ingreso hospitalario en el año previo a la primoinfección.....	66
Tabla 10. Distribución de los ingresos hospitalarios por COVID-19 en función de la edad y sexo	67
Tabla 11. Edad, procedencia, estancia hospitalaria y evolución de los pacientes con ingreso hospitalario por COVID-19, según sexo y área sanitaria	68
Tabla 12. Características generales, comorbilidades y toma de fármacos de los pacientes con COVID-19 en función de si precisaron o no de ingreso hospitalario	69
Tabla 13. Variables predictoras de ingresos hospitalarios por COVID-19	70
Tabla 14. Características generales, comorbilidades y toma de fármacos de la población ingresada en función de si vive o muere a consecuencia de la COVID-19	71
Tabla 15. Variables predictoras de muerte en la población ingresada por COVID-19	71
Tabla 16. Características generales, comorbilidades y toma de fármacos de la población ingresada, en función de si ingresó o no en UCI	72
Tabla 17. Características generales, comorbilidades y toma de fármacos de la población con COVID-19 en función de si sobrevivió o murió	74
Tabla 18. Variables predictoras de mortalidad en la población total analizada con COVID-19	74
Tabla 19. Características generales, comorbilidades y toma de fármacos de la población en función de si ingresó o no en UCI	75
Tabla 20. Variables predictoras de ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos por COVID-19	76
Tabla 21. Características generales, comorbilidades y toma de fármacos de la población	

que superó la COVID-19 o murió extrahospitalariamente frente a la que murió en el hospital	77
Tabla 22. Variables predictoras de ingreso y muerte en el hospital por COVID-19	77
Tabla 23. Características generales, comorbilidades y toma de fármacos de la población con COVID-19 que sobrevivió sin ingreso hospitalario frente a la que ingresó o murió por la enfermedad	78
Tabla 24. Variables predictoras de ingreso o muerte por COVID-19	79
Tabla 25. Evolución de los pacientes en función de su grupo de edad y del tamaño del municipio de residencia (> o < de 20.000 habitantes)	80
Tabla 26. Características generales, comorbilidades y toma de fármacos de la población con COVID-19 en función de si acudió o no al hospital	82
Tabla 27. Variables predictoras de consultas en el hospital por COVID-19	82
Tabla 28. Abordaje en consultas externas hospitalarias, en función del sexo, de los pacientes con secuelas por COVID-19 en los 2 años de seguimiento	84
Tabla 29. Características generales, comorbilidades y toma de fármacos de los pacientes con y sin secuelas de la COVID-19.....	85
Tabla 30. Variables predictoras de secuelas en la población con COVID-19	85
Tabla 31. Eventos en el seguimiento de 2 años de los pacientes con COVID-19.....	87
Tabla 32. Evolución de los pacientes con COVID-19 en función de su grupo de edad y núcleo de residencia durante los 2 años de seguimiento	88
Tabla 33. Características generales, comorbilidades y toma de fármacos de la población en función de la presencia o ausencia de reinfección	89
Tabla 34. Características generales, comorbilidades y toma de fármacos de los pacientes con COVID-19 en función de si el primer episodio de reinfección ocurrió antes o después de recibir la primera dosis de vacuna	90
Tabla 35. Distribución y características, en función del sexo, de los pacientes con reinfecciones durante el seguimiento	91
Tabla 36. Variables predictoras de reinfecciones durante los 2 años de seguimiento	92
Tabla 37. Comparación de las características generales, comorbilidades y toma de fármacos de la población con y sin ingresos hospitalarios durante los 2 años de seguimiento tras superar la COVID-19	94
Tabla 38. Variables predictoras de ingresos hospitalarios durante los 2 años de seguimiento	95
Tabla 39. Comparación de las características generales, comorbilidades y toma de fármacos de la población viva y fallecida al finalizar los 2 años de seguimiento	96
Tabla 40. Variables predictoras de mortalidad durante los 2 años de seguimiento	97
Tablas 41a (*) y 41b (**). Características, toma de fármacos y evolución de la población activa laboralmente durante la primoinfección y el seguimiento, en función de su profesión	98
Tabla 42. Evolución de los pacientes con diabetes y parámetros analíticos más próximos al diagnóstico de COVID-19	100
Tabla 43 Evolución de los pacientes con obesidad y parámetros analíticos más próximos al diagnóstico de COVID-19	100
Tabla 44. Evolución de los pacientes con enfermedades cardiovasculares y parámetros analíticos más próximos al diagnóstico de COVID-19.....	100
Tabla 45. Evolución de los pacientes con demencia y parámetros analíticos más próximos al diagnóstico de COVID-19	101

RELACIÓN DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo
ARA-II: Antagonistas del receptor de angiotensina II
ARN: Ácido ribonucleico
CIAP-2: Clasificación Internacional de Atención Primaria
CNO: Código Nacional de Ocupaciones
COVID-19: Enfermedad por coronavirus (*coronavirus disease*) del año 2019
COLESTEROL-LDL: Colesterol presente en lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoprotein*)
ECA-2: Enzima convertidora de angiotensina 2
ENE-COVID: Encuesta Seroepidemiológica de la Infección por el Virus SARS-CoV2 en España
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
HR: *Hazard ratio*
IC: Intervalo de confianza
IDPP4: Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4
IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
INE: Instituto Nacional de Estadística
ISFAS: Instituto Social de las Fuerzas Armadas
MUFACE: Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado
MUGEJU: Mutualidad General Judicial
MERS-CoV: Coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio de Oriente Medio (*Middle East Respiratory Syndrome*)
OMS: Organización Mundial de la Salud
OR: *Odds ratio*
PCR: Reacción en cadena de la polimerasa (*polimerase chain reaction*)
RENAVE: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
RR: Riesgo relativo
SAHS: Síndrome de apnea-hipopnea del sueño
SARS-CoV-2: Coronavirus tipo 2 causante del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (posteriormente conocido como *COVID-19*)
SEPAD: Servicio Extremeño de Promoción de la Autonomía y Atención a la Dependencia
SES: Servicio Extremeño de Salud
SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*
TSI: Tarjeta Sanitaria Individual
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
VIH: Virus de inmunodeficiencia humana
VS: *Versus*

RESUMEN

Objetivo. Analizar las características sociodemográficas, comorbilidades y seguimiento durante dos años de los pacientes diagnosticados de COVID-19 en el primer semestre de la pandemia en las áreas de salud de Badajoz y Don Benito-Villanueva de la Serena, así como identificar las variables predictoras de ingresos hospitalarios, mortalidad, secuelas y reinfecciones.

Pacientes y metodología. Estudio retrospectivo, observacional, en dos fases, con análisis de la información recogida en las historias clínicas del Servicio Extremeño de Salud. En la primera fase se incluyeron los 1.422 pacientes con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 y en la segunda fase, de seguimiento posterior al alta epidemiológica, se incluyeron 1.358.

Resultados. La incidencia de COVID-19 fue de 3,7 casos/1.000 habitantes (edad media 45,6 años; 53,2% mujeres) y la tasa de mortalidad del 2,0% (2,6% en hombres; 1,5% en mujeres). Un 13,4% de los pacientes precisaron ingreso hospitalario, siendo la mortalidad en ellos del 8,9%. El 5,4% de los supervivientes presentaron secuelas y las tasas de reinfecciones, ingresos hospitalarios y de mortalidad durante el seguimiento fueron 16,3%, 13,5% y 4,2%, respectivamente. La toma de inmunosupresores (OR: 3,63) y los antecedentes de fibrilación auricular (OR: 2,52) fueron variables predictivas de ingresos hospitalarios; el padecimiento de una enfermedad autoinmune o trasplante (OR: 10,52), el cáncer y la edad, las variables predictoras de muerte; el tabaquismo, ser trabajador sociosanitario y ser mujer, las variables con mayor capacidad predictiva de reinfección.

Conclusiones. La tasa de mortalidad fue del 2,0% y la de hospitalización, del 13,4%, con diferencias entre las áreas sanitarias.

ABSTRACT

Objective. To analyze sociodemographic characteristics, comorbidity, and two-year follow-up of patients diagnosed with COVID-19 during the first 6 months of the pandemic in the Badajoz and Don Benito-Villanueva de la Serena Health Areas, as well as to identify predictor variables for hospital admissions, mortality, sequelae, and reinfection.

Patients and methods. Retrospective observational two-phase study based on the analysis of data collected from the Servicio Extremeño de Salud [Extremadura Healthcare Service] medical records. All 1422 patients with a confirmed SARS-CoV-2 infection diagnosis were included in the first phase and, in the second phase (follow-up after epidemiologic discharge), 1358 patients were included.

Results. An incidence of COVID-19 of 3.7 cases per 1000 population was determined (mean age: 45.6 years; 53.2% females) and mortality rate was 2.0% (2.6% for males; 1.5% for females). 13.4% of patients required hospital admission, for which 8.9% mortality was noted. 5.4% of survivors suffered from sequelae. Reinfection, hospital admission, and mortality rates during follow-up were 16.3%, 13.5% and 4.2% respectively. Taking immunosuppressive medication (HR: 3.63) and a history of atrial fibrillation (HR: 2.52) were identified as predictor variables for hospital admissions; suffering from an autoimmune disease, being a transplant recipient (HR: 10.52), cancer and age were identified as predictor variables for death; and smoking, being a health professional and being female were identified as variables with highest predictive capacity for reinfection.

Conclusions. Mortality rate was 2.0% and hospital admission rate was 13,4%; differences between health areas were noted.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Origen de la pandemia y protocolos de actuación frente a la misma en España y Extremadura

En diciembre de 2019, en los hospitales de la ciudad de Wuhan (provincia china de Hubei), se registró un brote de una nueva neumonía en pacientes que, al menos en la mitad de los casos, habían acudido al Mercado Mayorista de Mariscos de Huanan, localizado en la anteriormente mencionada ciudad de Wuhan^{1,2}. El agente etiológico identificado fue un coronavirus de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario positivo con envoltura³ de la familia *Coronaviridae* y perteneciente al género *Betacoronavirus*^{4,5}. Dado que su genoma coincide en un 96% con un coronavirus que afecta a los murciélagos, sin evidencia de transmisión desde este huésped al ser humano, se piensa que los primeros pacientes se infectaron a través de un intermediario⁶, hipótesis plausible dado que en ese mercado se negocia con múltiples animales vivos (serpientes, reptiles, pájaros, marmotas, murciélagos...) ⁴. Posteriormente hubo una rápida transmisión de persona a persona y aparición de casos a nivel mundial que justificó la declaración de pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020⁶. El 14 de marzo se declaró en España el estado de alarma con un confinamiento estricto de la población en sus domicilios⁷. Entre abril y junio se fueron levantando progresivamente las restricciones en las distintas Comunidades Autónomas⁷.

Han sido y siguen siendo enormes las consecuencias de todo tipo de la infección por este virus, conocido como SARS-CoV-2 (*Coronavirus tipo 2 del Síndrome Agudo Respiratorio Severo*) y su cuadro clínico, conocido como COVID-19 (acrónimo del inglés *Coronavirus Disease-2019*)³. Se trata de una patología altamente contagiosa, aunque con una menor repercusión en términos de morbimortalidad que la infección por otros coronavirus, como el síndrome agudo respiratorio severo por coronavirus-1 (que se extendió por el sur de China en 2002), cuya tasa de letalidad fue del 11%, y la infección por el coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), que se transmitió de camellos a humanos en Arabia Saudí en el año 2012 y cuya tasa de letalidad fue del 34,4%^{8,9}.

La mayor parte de los pacientes con COVID-19 solo precisan tratamiento sintomático, pero en caso de mala evolución o complicaciones el tratamiento debe proporcionarse lo antes posible para obtener mejores resultados¹⁰. En los pacientes hospitalizados, el tratamiento se escoge de forma individualizada atendiendo a la agresividad de la enfermedad, su forma clínica y las comorbilidades de los pacientes¹¹.

Al inicio de la pandemia, la realización de pruebas diagnósticas para confirmar la infección estaba indicada en casos muy seleccionados. A partir del 15 de marzo de 2020, admitiéndose que existía “transmisión comunitaria”, se indicó la realización de pruebas diagnósticas en pacientes hospitalizados, personal sanitario y trabajadores de servicios esenciales¹². Poco después, a principios de mayo¹³, se recomendó la realización en las primeras 24 horas de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a todo caso sospechoso. Así, durante la mayor parte de la pandemia, para tratar de controlar la transmisión de la enfermedad se realizaron pruebas diagnósticas a toda persona con sospecha de infección en las primeras 24 horas, permaneciendo en aislamiento a la espera de resultados y procediéndose a su seguimiento en caso de confirmarse el caso. También se realizó el aislamiento y estudio de los contactos estrechos de los pacientes diagnosticados de esta enfermedad.

El Procedimiento de actuación frente a casos de COVID-19 del Servicio Extremeño de Salud (SES) fue cambiando de acuerdo a la situación epidemiológica, pero fue muy notoria la modificación que se produjo a finales de diciembre de 2021, por un incremento acelerado de la transmisión comunitaria. En este momento se suspendió el estudio de contactos estrechos salvo en entornos vulnerables (centros sociosanitarios, centros sanitarios, centros penitenciarios) y se excluyó de la indicación de realizar cuarentena a los pacientes con pauta de vacunación completa, priorizándose el seguimiento de algunos pacientes seleccionados (aquellos que presentaban signos o síntomas de riesgo, los residentes en entornos vulnerables, los mayores de 70 años, los inmunodeprimidos, las embarazadas y las personas no vacunadas)¹⁴.

En marzo de 2022, considerando los altos niveles de inmunidad alcanzados en la población española, la Comisión de Salud Pública aprobó una nueva actualización del protocolo de actuación ante la infección, que se puso en marcha el día 28 de ese mismo mes. En esta actualización dejó de recomendarse la indicación de pruebas diagnósticas en la población sospechosa, salvo en personas con factores de vulnerabilidad (mayores de 60 años, inmunodeprimidos y embarazadas), que perteneciesen o residiesen en ámbitos vulnerables (sanitarios y sociosanitarios) o que fueran casos clínicamente graves, eliminándose el aislamiento de los casos confirmados leves y asintomáticos, así como la cuarentena de los contactos estrechos^{15,16}. No obstante, se seguía señalando la importancia de medidas preventivas como el uso de la mascarilla en todos los ámbitos y se recomendaba evitar el contacto de los casos positivos y los contactos de positivos con personas vulnerables^{15,16}.

De este modo, durante aproximadamente los dos primeros años de pandemia, estuvo indicada la realización de pruebas diagnósticas a pacientes sospechosos y, durante buena parte

de ese tiempo, también se realizó el estudio de los contactos estrechos, por lo que la incidencia calculada de la infección en esos dos primeros años se aproxima más a la real que la incidencia calculada en etapas posteriores al 28 de marzo de 2022.

1.2. Áreas de Salud de Don Benito-Villanueva de la Serena y Badajoz

El área de salud de Don Benito-Villanueva de la Serena (en adelante, “*Don Benito-Villanueva*”) se encuentra en el sureste de Extremadura, cuenta con aproximadamente 140.000 habitantes, predominantemente en ámbito rural y con gran dispersión geográfica, con un solo núcleo poblacional de más de 63.000 habitantes, conformado por dos ciudades muy próximas entre sí (Don Benito y Villanueva de la Serena), y dos hospitales (uno en Don Benito y otro en Talarrubias)¹⁷.

El área de salud de Badajoz se ubica al suroeste de Extremadura, cuenta con 270.059 habitantes (es la de mayor población dentro de las 8 áreas sanitarias de la Comunidad Autónoma de Extremadura) y con una gran parte de la población concentrada en la ciudad de Badajoz y sus alrededores, localizándose en Badajoz la totalidad de los hospitales¹⁸.

1.3. Características de la transmisión, período de incubación y personal de riesgo de contagio de SARS-CoV-2

La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) es el receptor al que se une el virus, a través de su proteína *spike*, para acceder a las células del organismo⁵. Según reflejan algunos estudios realizados en animales, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los fármacos que bloquean el eje renina-angiotensina-aldosterona, es decir, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II), pueden dar lugar a una sobreexpresión de dicha enzima¹⁹. Sin embargo, tal y como detallaremos más adelante, la toma de estos fármacos no empeora la evolución de la enfermedad y no está indicada su retirada.

La transmisión persona a persona es la principal vía de contagio de la enfermedad (fundamentalmente por contacto estrecho con partículas procedentes de las vías respiratorias de personas contagiadas)⁵. La transmisión a través de superficies contaminadas es posible, pero no supone una vía de transmisión notable⁵.

Los viajes acompañando a un paciente infectado son considerados exposiciones de alto riesgo (sobre todo en contactos estrechos y en viajes de duración prolongada)⁵. Además, los entornos cerrados implican mayor riesgo de contagio que los abiertos⁵.

Según algunos autores, el riesgo de transmisión de la enfermedad desde individuos asintomáticos parece ser inferior al riesgo de transmisión por un paciente sintomático, con una *odds ratio* (OR) de 0,21 (0,14-0,31), y los niños y adolescentes menores de 20 años tienen una infecciosidad hacia sus convivientes superior a la de los adultos de 60 años o más, con una OR de 1,58 (1,28-1,95)²⁰.

La OMS recomienda el uso de mascarilla en cualquier entorno (abierto o cerrado) donde exista transmisión generalizada y sea difícil mantener la distancia social o en lugares pobremente ventilados²¹.

Cada vez que el virus se replica en el interior de una célula pueden originarse mutaciones en su genoma. De este modo, a fecha de enero de 2022 ya se habían reconocido 13 variantes de SARS-CoV-2: Alfa, Beta, Gamma, Delta, Épsilon, Dseta, Eta, Zeta, Iota, Kappa, Lambda, Mi y Ómicron²².

El período de incubación del virus es de hasta 14 días, aunque en la mayoría de los casos se limita a 4-5 días después de la exposición al caso origen²³. El período de incubación de la variante Ómicron es más corto y los primeros síntomas suelen aparecer a los 3 días de la exposición, con mayor frecuencia de síntomas de las vías respiratorias superiores (congestión nasal, estornudos...)²³.

La incidencia de casos fue variable a lo largo de la pandemia, de manera que en marzo de 2022 habían tenido lugar seis olas de contagios en nuestro país²⁴.

En un primer momento las pruebas diagnósticas, por su limitada disponibilidad, se destinaron a profesionales sanitarios con síntomas o a pacientes con enfermedad grave⁷, lo que dio lugar a una infraestimación de los contagios, diseñándose la Encuesta Seroepidemiológica de la Infección por el Virus SARS-CoV-2 en España (ENE-COVID), un estudio de seroprevalencia en dos fases (que abarcaron la primera y segunda olas)⁷.

Durante la primera ola, se estimó que se había infectado el 6,0% de la población española y que, además, en la población residente en territorios de interior, la prevalencia fue superior al 10%⁷. La prevalencia fue superior a mayor edad de los pacientes, en aquellos con

título de bachiller o superior (especialmente en hombres) y en los residentes en ciudades o áreas de alto nivel socioeconómico⁷. La OR de seroprevalencia también fue superior en trabajadores sanitarios y en otros trabajadores del sector ocupacional (1,60 y 1,46 respectivamente)⁷. La prevalencia en fumadores fue inferior a la encontrada en no fumadores (4,7% frente al 7,2%)⁷.

En la provincia de Badajoz, la prevalencia de seropositivos en la primera ola osciló entre el 2 y el 4%, encontrándose las prevalencias más elevadas en las Comunidades Autónomas de Madrid, Castilla La Mancha, Castilla y León y en la provincia de Barcelona⁷.

Durante la segunda ola, la distribución de la edad de los pacientes que se contagiaron por primera vez fue diferente, de manera que se infectaron más los pacientes de entre 20 y 29 años. Los pacientes mayores, especialmente los hombres, se contagiaron menos (lo que pudo deberse a las medidas tomadas en centros sociosanitarios y a la reducción de los contactos sociales en las personas mayores, con la finalidad de evitar el contagio)⁷.

Algunos autores han subrayado el papel de las condiciones climatológicas en los contagios y también el de los cambios estacionales²⁵. Un estudio con pacientes contagiados en Inglaterra y Gales reveló que las infecciones por los coronavirus son más frecuentes cuando la radiación solar media diaria fue inferior a 300 kJ/m²/h (OR 4,3; p<0,001), cuando la humedad relativa era superior al 84% (OR 1,9; p<0,001), cuando la temperatura del aire era inferior a 10°C (OR 6,7; p<0,001) y cuando hay menos de 4 horas de luz solar (OR 2,4; p<0,001)²⁵. Otros autores, españoles en este caso²⁶, trataron de explicar las diferencias de seroprevalencia de SARS-CoV-2 en las provincias españolas del estudio ENE-COVID²⁷, observándose que dicha seroprevalencia variaba entre el 0,2% y el 13,6%, por influencia de factores ecológicos, ambientales y demográficos, concluyendo que el 50% de las diferencias podían explicarse por la altitud y también que una densidad de población elevada era un factor predictivo de transmisión²⁶.

La mayoría de los casos en niños, en las primeras series de casos de la pandemia, resultaron del contagio de sus familiares o convivientes, siendo el caso índice habitual un adulto²⁸.

Según datos procedentes de un metaanálisis, la tasa de ataque secundaria en el entorno doméstico (esto es, la razón expresada en porcentaje entre el número de nuevos casos surgidos del contacto con el caso índice y el número total de contactos con el mismo caso) fue del 42,7% para la variante Ómicron, del 36,4% para la variante Alfa, del 29,7% para Delta y del 22,5% para Beta. Los autores señalan que la vacunación se ha asociado con un descenso en la susceptibilidad de los pacientes para contagiarse, siendo mayor para las variantes Alfa y Delta que para Ómicron²⁹.

En un estudio realizado en población de Barcelona se encontró que, en las secciones censales de menos ingresos, en comparación con las secciones más ricas, el riesgo relativo (RR) de infección para hombres era de 1,43 y para mujeres de 1,58³⁰.

En otro estudio retrospectivo realizado en Aragón se objetivó que los trabajadores con bajos salarios, los parados (con o sin prestación de desempleo) y las personas que perciben renta mínima de inserción tenían mayor riesgo de adquirir COVID-19 que los trabajadores con salarios anuales superiores a 18.000 euros³¹. Se ha sugerido que este mayor riesgo podría deberse a que los trabajadores con sueldos bajos suelen desempeñar tareas consideradas esenciales, con mayor exposición o contacto con otras personas y menor posibilidad de teletrabajo³¹. Además, suele ocurrir que las personas con bajos ingresos conviven con más personas en viviendas más pequeñas, lo que también facilita el contagio³¹. También se ha sugerido como explicación que las poblaciones que viven en entornos más empobrecidos están más expuestas a factores de estrés crónico y, en ocasiones, tienen menor acceso a los sistemas sanitarios³¹.

Por otra parte, se ha señalado que la prevalencia de COVID-19 es superior en pacientes que trabajan fuera de casa (sin realizar teletrabajo) y en pacientes que trabajan en el ámbito sanitario o sociosanitario, lo que sugiere que el contacto con personas (ya sean pacientes o clientes) incrementa el riesgo de infección³².

Otros investigadores confirmaron que los individuos con mayor riesgo de contagio eran aquellos que se dedicaban a trabajos de bajos ingresos o poco cualificados (como los del sector de la construcción), los trabajadores de la salud y los trabajadores del sector servicios (transporte, comercio minorista...)³³. Los trabajos con baja remuneración, como se ha comentado antes, suelen corresponder con el desempeño de funciones sociales “esenciales”, sin posibilidad de realizar teletrabajo, lo que explica que estos trabajadores tengan mayor riesgo de contagio^{31,33}.

Según datos de la OMS, el 14% de los casos de COVID-19, antes de las vacunas, se presentaban en personas que se dedicaban al cuidado de la salud de otras personas³⁴. En un estudio realizado en Escocia se concluye que las personas que trabajan en el ámbito del cuidado de personas y sus convivientes representan el 17,2% de los ingresos hospitalarios de pacientes con edades comprendidas entre 18 y 65 años (algo más de la sexta parte de los ingresos en edad trabajadora)³⁵. Sin embargo, otros autores indican que algunas características demográficas (como la raza negra) y ciertos factores comunitarios (como el contacto reciente con un paciente positivo) se relacionan más con la seropositividad de las personas que trabajan en la protección

de la salud que su propia exposición en el puesto de trabajo³⁶. Estos factores demográficos y comunitarios podrían haber alcanzado mucho más peso desde el inicio de la vacunación³².

También se ha señalado que la menor incidencia de enfermedad grave en los trabajadores del ámbito sociosanitario puede estar relacionada con la edad joven de esta población y con la mayor frecuencia de detección de enfermedad leve o casos positivos asintomáticos, por el uso más extendido de los test diagnósticos en este colectivo³².

Un estudio realizado en los trabajadores de un hospital de Madrid reveló que los sanitarios tenían una mayor tasa de infecciones que los trabajadores no sanitarios (37,4% frente a un 29,8%; $p=0,006$) detectándose, como factor protector en el análisis multivariante, el empleo de equipos de protección individual (OR: 0,56) y, como factor de riesgo, el contacto previo con un paciente infectado (OR: 1,69)³⁷. Además, casi un 32% de las infecciones acontecieron sin síntomas asociados³⁷.

Otros autores apuntan que la prevalencia de infección en profesionales de la salud es del 19,4% y que esta prevalencia se incrementa en profesionales que no han recibido entrenamiento para la colocación y retirada del equipo de protección individual, con respecto a aquellos que sí recibieron este entrenamiento (25,8% frente a un 17,2%; $p=0,009$)³⁸.

En Estados Unidos, un estudio realizado en trabajadores sanitarios contagiados por SARS-CoV-2 refleja que la mayor parte de los pacientes fueron mujeres (79%), la mayoría en un rango de edad entre 16 y 44 años, y con un 8% de ingresos hospitalarios³⁹. Enfermería fue la titulación principal de los trabajadores contagiados (30%) y las residencias de ancianos el entorno de trabajo más común (67%)³⁹. Otro estudio recoge una mayor proporción de casos de COVID-19 en trabajadores de cuidados de larga duración (46,6%) y de hospitales (27,7%), siendo casi la mitad de los pacientes afectados enfermeros (49,4%), pero con cifras inferiores de hospitalización y muertes⁴⁰.

En las residencias de ancianos los pacientes contagiados no pueden mantener, en muchos casos, un adecuado distanciamiento de sus cuidadores o del resto de residentes (por dependencia u otros factores)⁴¹. Además, los pacientes con demencia pueden sufrir episodios de agitación o tener comorbilidades de índole neuropsiquiátrica que dificultan su adherencia a las medidas de control de los contagios (como el uso de la mascarilla), con un mayor riesgo de contagio y de morbimortalidad⁴¹. También durante la pandemia se restringieron las visitas en las residencias de ancianos, limitándose a situaciones de últimos días, lo que pudo tener consecuencias psicológicas tanto en los residentes como en sus familiares⁴². Todo ello sugiere que en estas instituciones el manejo de la pandemia ha sido verdaderamente complejo⁴¹ y que

la comunicación fluida entre los centros sociosanitarios y los profesionales sanitarios de atención primaria y hospitalaria tuvo una gran trascendencia⁴², evitando traslados innecesarios y proporcionando los tratamientos más adecuados con la mínima demora.

Un estudio descriptivo realizado con la población de residencias de ancianos de Galicia, entre marzo de 2020 y marzo de 2022, reveló que la tasa de ataque fue del 5,8% en la primera ola, del 10,4% en la segunda, del 6,3% en la tercera, del 0,1% en la cuarta y del 27,3% en la quinta y sexta⁴³. En cuanto a la tasa de mortalidad, fue superior durante la primera ola (21,8%) y más baja en la sexta y última ola (2,4%)⁴³. También se ha sugerido que, aunque las vacunas no evitan por completo la aparición de brotes de COVID-19 en las residencias de ancianos, sí que disminuyen su gravedad, permaneciendo asintomática el 64% de la población re infectada⁴⁴.

1.4. Diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2

Durante la pandemia, el virus ha experimentado mutaciones que han provocado cambios en la proteína *spike*⁴⁵. La variante Alfa se detectó por primera vez en Reino Unido a finales de 2020 y se convirtió en la variante principal hasta la aparición de Delta⁵. Esta variante destacó por ser un 50%-75% más contagiosa que las previas y tener una elevada morbilidad⁵. La variante Beta fue predominante en Sudáfrica a finales de 2020, pero no fue una variante predominante a nivel global⁵. La variante Gamma se identificó por primera vez en Japón en diciembre de 2020 y fue prevalente en Brasil, pero tampoco se convirtió en una variante predominante a nivel global⁵. La variante Delta se identificó por primera vez en Brasil y se convirtió en la variante más prevalente a nivel global hasta la llegada de Ómicron, estando más asociada a casos graves, como se ha comentado antes, que la variante Alfa⁵.

Los test de antígenos son las pruebas diagnósticas más accesibles para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 y su capacidad diagnóstica no se ha visto limitada con la aparición de las nuevas variantes, incluyendo la variante Ómicron⁴⁵. También son más baratos que las pruebas de PCR, aunque tienen una menor sensibilidad, lo que obliga a realizar otra prueba diagnóstica ante un resultado negativo en un paciente sospechoso o con una exposición reciente al virus⁴⁵. La PCR permite identificar la presencia del virus, aunque se generen mutaciones en el gen S (que codifica la proteína *spike*), al disponer de más dianas genómicas para su detección⁴⁵. La mayor parte de los test de antígenos detectan proteínas de la nucleocápside, por lo que las mutaciones de la proteína *spike* no tienen un impacto en la precisión diagnóstica de estas pruebas⁴⁵. El estado de vacunación de los pacientes tampoco influye a la hora de interpretar los resultados de estos test de antígenos⁴⁵.

El diagnóstico de una reinfección (definida como “un nuevo episodio de infección en un paciente que la padeció con anterioridad”) se realiza sin dificultad con cualquiera de las pruebas (test de antígenos y/o PCR) si han transcurrido varios meses entre los dos episodios. Sin embargo, si la ventana entre infección y reinfección es ≤ 3 meses, es preferible la utilización de un test de antígenos, dado que una PCR positiva puede deberse a la presencia de restos de ARN vírico en las vías respiratorias⁴⁵. Según los resultados de un estudio realizado a principios de 2020 en China con 96 pacientes, los restos de ARN vírico pueden detectarse en muestras respiratorias durante un tiempo variable tras superar la enfermedad, que se incrementa en caso de infección severa, en mayores de 60 años y más habitualmente en hombres⁴⁶.

La detección de ARN viral en vías respiratorias no necesariamente implica capacidad para generar contagios, puesto que la capacidad infectiva depende de la concentración del virus en las muestras, que se correlaciona con la cantidad de ciclos de amplificación de PCR necesarios para detectar o diagnosticar la infección (si se requieren pocos ciclos de amplificación para la detección del virus es porque su concentración es elevada)⁵. Una PCR positiva para SARS-CoV-2 puede correlacionarse con infección activa con capacidad de contagio según un umbral de ciclos determinado, que puede variar entre menos de 32 ciclos y menos de 24 ciclos, dependiendo del estudio^{5,47,48}. De este modo, una PCR positiva con pocos ciclos de amplificación puede servir como marcador de infecciosidad en pacientes que arrastran síntomas residuales⁴⁸.

Las vacunas generan anticuerpos contra la proteína *spike*⁴⁵. Existen test serológicos que detectan anticuerpos contra la nucleocápside y otros contra la proteína *spike*⁴⁵. Si la prueba serológica empleada solamente detecta anticuerpos contra la proteína *spike*, no puede distinguirse la respuesta inmunológica propia de la infección de la generada por la vacunación⁴⁵. Además, los estudios sugieren que los pacientes vacunados tienen menor tendencia a fabricar anticuerpos contra la nucleocápside ante una infección por SARS-CoV-2, lo que puede generar ciertas limitaciones a la hora de interpretar estudios de seroprevalencia^{45,49}.

El diagnóstico de la enfermedad puede producirse de forma incidental, siendo de una importancia vital no caer en la inercia clínica y no achacar la sintomatología del paciente de forma automatizada a la infección. En la actualidad, dadas las nuevas variantes del virus y dado que una parte importante de la población ha superado la infección y/o se ha vacunado, la sintomatología de la infección a menudo es leve, por lo que se debe estar abierto a otras posibilidades diagnósticas en pacientes con sintomatología moderada o grave¹⁰.

Según un estudio realizado en población de la provincia de Gerona, en la segunda ola de la pandemia (del 25 de junio de 2020 al 8 de diciembre de 2020) se hicieron más test y se detectaron más casos que en la primera ola (del 1 de marzo de 2020 al 24 de junio de 2020); además, los pacientes de la primera ola tenían más edad y peor estado de salud, y hubo un mayor porcentaje de ingresos⁵⁰.

1.5. Síntomas de la infección por SARS-CoV-2

Los síntomas iniciales de la infección por SARS-CoV-2 son similares en los pacientes que presentan enfermedad leve y enfermedad moderada o grave⁵¹.

En un estudio observacional en dos etapas de la pandemia (una en la que la variante Delta era la predominante y otra posterior en la que lo fue la variante Ómicron) se concluyó que los síntomas más prevalentes fueron la congestión nasal (respectivamente, 77% y 82%), cefalea (75% y 78%), estornudos (63% y 71%) y dolor de garganta (61% y 71%)^{23,52}. La pérdida de olfato fue mucho más prevalente durante la etapa de la variante Delta que durante la etapa de Ómicron (52,7% frente a 16,7%; $p=0,001$) y los ingresos hospitalarios también fueron más habituales durante la etapa de la variante Delta que durante la circulación de la variante Ómicron (2,6% frente a 1,9%; $p=0,03$)⁵².

En una revisión sistemática con datos procedentes de 24 estudios realizados en 13 países se documentó, con un intervalo de confianza (IC) del 95%, que entre un 28,5% y un 53,9% de los pacientes desarrollaron alteraciones olfatorias y un 38,2% del gusto (IC 95%: 24,0%-53,6%)⁵¹. Con la edad disminuyó de forma significativa la aparición de estos síntomas⁵³. Se han descrito casos de anosmia o pérdida parcial del olfato que se podrían relacionar con daños en el bulbo olfatorio (observándose microsangrados o realce anormal en resonancias magnéticas realizadas en estos pacientes)⁵⁴.

La prevalencia de síntomas gastrointestinales (incluyendo diarrea, náuseas, vómitos o dolor abdominal) es de aproximadamente el 17,6%, según las conclusiones de un metaanálisis con datos de la pandemia en 2020⁵⁵.

Otros síntomas que pueden presentarse son: alteraciones dermatológicas (reacción macular/papular/morbiliforme, urticarial...), conjuntivitis, caídas, delirium o alteración del estado general, entre otros²³.

La disnea, una semana después del inicio de síntomas, es muy característica de la infección por SARS-CoV-2²³ y hace recomendable la valoración presencial de los pacientes. Sin embargo, se trata de un síntoma poco fiable en su correlación con la hipoxemia, de manera que presenta una sensibilidad apenas del 50% si se establece el punto de corte de hipoxemia en una saturación del 92%⁵⁶. Se planteó la realización de la pulsioximetría como una herramienta útil en la telemedicina para el manejo de los pacientes de alto riesgo. Sin embargo, según se deduce de los resultados de un ensayo clínico, la técnica de monitorización domiciliar de la saturación de oxígeno no conllevó un incremento en la supervivencia o mayor tiempo de estancia en el propio domicilio frente a aconsejar a los pacientes acudir directamente al hospital en caso de presentar disnea⁵⁷.

Otras complicaciones que pueden desencadenarse durante la COVID-19 son de tipo cardíaco (arritmias, insuficiencia cardíaca...), neurológicas (la encefalopatía es frecuente en pacientes críticos), tromboembólicas o inflamatorias (con parámetros analíticos sugestivos de una importante respuesta inflamatoria, manifestándose como fiebre persistente). Los tromboembolismos venosos aparecen en un 10-40% de los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI)²³.

Las manifestaciones neurológicas pueden aparecer en la mitad de los pacientes hospitalizados, aunque su intensidad y frecuencia se han reducido con el inicio de la vacunación⁵⁸. La encefalopatía es común en pacientes críticos^{23,58} y el riesgo de accidente cerebrovascular se correlaciona con la severidad de la enfermedad (se sugiere que es secundario al estado proinflamatorio y disfunción endotelial que conlleva la infección)⁵⁸.

1.6. Gravedad de la infección e impacto de la pandemia

En una revisión de 61 estudios realizada antes de la disponibilidad de vacunas se señalaba que al menos un tercio de la población infectada permanecía asintomática⁵⁹, porcentaje que podría haber aumentado desde la vacunación⁶⁰. En otro estudio, del Centro Chino de Control y Prevención de Enfermedades, realizado durante la primera ola de la pandemia, se indica que el 81% de los pacientes desarrollan enfermedad leve (sin neumonía o con neumonía leve), el 14% enfermedad severa (con disnea, hipoxia, o afectación pulmonar superior al 50% en 1-2 días) y un 5% enfermedad crítica (fallo respiratorio, shock o fallo multiorgánico), con una mortalidad general del 2,3% (que alcanza el 49,0% en pacientes críticos, siendo del 8,0% en pacientes de entre 70-79 años y del 14,8% en mayores de 80 años)^{23,61}. Si se

tiene en cuenta que la gran mayoría de los pacientes atraviesan la infección de forma asintomática o leve, la mortalidad estimada posiblemente sea superior a la real²³.

Según una serie de 610 casos de COVID-19 en pacientes mayores de 18 años, atendidos en un centro de salud urbano en España durante el año 2020, la evolución desfavorable (definida como ingreso hospitalario en planta o UCI y/o mortalidad) ocurrió en el 14,9% de los pacientes (mediana de edad de 45 años) y tuvo, como variables clínicas predictoras, la edad (OR: 1,07), el sexo masculino (OR: 3,28) y ser fumador o exfumador (OR: 2,57)⁶². También fueron predictoras de evolución desfavorable la alteración de conciencia, la disnea, la expectoración y la astenia⁶².

Otro estudio español realizado en pacientes con COVID-19 contagiados entre marzo y mayo de 2020 refleja que la hipertensión arterial no es un factor de riesgo independiente para la hospitalización o enfermedad severa, pero que sí lo son la existencia de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular previa y la existencia de enfermedad renal crónica⁶³.

Otro estudio realizado en Galicia, también entre marzo y mayo de 2020, reveló que el 23,8% de los pacientes precisó hospitalización, el 2,7% ingresó en una UCI y la mortalidad fue del 5,2% (con un 28,3% del total de las muertes acaecidas fuera del hospital)⁶⁴. La estancia media hospitalaria fue de 19 días y el tiempo medio de estancia en UCI de 15 días⁶⁴.

Según los resultados obtenidos en un estudio realizado en población española, los pacientes con obesidad grado 3, en comparación con la población sin dicho grado de obesidad, presentan un RR para hospitalización del 2,20 y un RR de para la aparición de COVID-19 severa del 2,30, siendo estos efectos más pronunciados en la población menor de 50 años⁶⁵.

La tasa media de hospitalización por COVID-19 en población menor de 18 años en Estados Unidos fue de 48,2 por 100.000 pacientes^{28,66}. Por otro lado, un análisis de la población de 7 países (Francia, Alemania, Italia, España, Corea del Sur, Reino Unido y Estados Unidos) reflejó que la mortalidad por COVID-19 en población de entre 0 y 19 años fue de 0,17 por 100.000 pacientes, a fecha de febrero de 2021^{28,67}.

En otro estudio realizado también en Estados Unidos en 2.449 pacientes que padecieron COVID-19 entre febrero y marzo de 2020, se registró que el 67% de los pacientes diagnosticados tenían una edad ≥ 45 años, concentrándose el 80% de los fallecidos en pacientes mayores de 65 años⁶⁸. En los hombres se han registrado cifras más elevadas de casos críticos y muertes en múltiples estudios de cohortes²³.

En un estudio se valoraron datos de seroprevalencia y de mortalidad por COVID-19 desde el 15 de abril de 2020 hasta el 1 de enero de 2021, antes de la introducción de la vacunación

sistemática y de la aparición de las nuevas variantes. Los países con una mayor tasa de mortalidad, en julio de 2020, fueron Portugal (2,1%), Mónaco (1,8%), Japón (1,70%), España (1,7%) y Grecia (1,6%). En el conjunto de países la tasa de mortalidad descendió de un 0,47% a un 0,31% en el período analizado, es decir, en un período de apenas 8 meses, en la etapa prevacunación, se produjo un descenso relativo del 33% en la tasa de mortalidad⁶⁹.

Un estudio de cohortes analizó el papel de la raza y la etnia en la mortalidad por COVID-19 en pacientes atendidos en un hospital de Nueva York. No se encontraron diferencias entre la población hispana, la negra no hispana y la blanca no hispana⁷⁰. Sin embargo, sí se han observado tasas de mortalidad más elevadas en la población recluida en prisiones⁷¹.

Algunos autores han planteado la asociación entre polimorfismos de los genes responsables del grupo sanguíneo ABO y la aparición de fallo respiratorio en la infección por SARS-CoV-2. Los pacientes del grupo A presentaron mayor riesgo, con una OR de 1,45 (IC 95%: 1,20-1,75) y los pacientes del grupo O, menor riesgo que los demás grupos (OR: 0,65; IC 95%: 0,53-0,79)⁷².

En cuanto al cáncer, en un estudio retrospectivo se observó un incremento del riesgo de muerte en pacientes con algún tipo de cáncer (OR: 5,96)⁷³, incrementándose el riesgo si se trata de un cáncer activo en progresión o con tratamiento reciente⁷⁴.

Otro estudio otorga al cáncer activo, tras el análisis multivariante, una OR para mortalidad de 2,26⁷⁵.

Los cánceres hematológicos son los que conllevan mayor riesgo de muerte en pacientes con COVID-19, seguido del cáncer de pulmón. Además, los pacientes con tumores en estadios avanzados y/o en progresión, con quimioterapia activa, edad avanzada o patologías comórbidas también tienen mayor riesgo de mortalidad⁷³.

Un estudio español, realizado con pacientes en el período de marzo a mayo de 2020, reveló que los pacientes con cáncer tienen un mayor riesgo de adquirir SARS-CoV-2 (OR: 1,08) y que, cuando padecen la enfermedad, presentan mayor riesgo de hospitalización (OR: 1,33) y mayor mortalidad (OR: 1,12), riesgo que se incrementa en pacientes menores de 70 años o con neoplasias hematológicas⁷⁶.

Un consenso internacional de la Sociedad Europea de Oncología Médica recomendó, durante la fase aguda de la pandemia, la reducción de la radioterapia, el cambio de la quimioterapia intravenosa a quimioterapia oral y evitar el uso de inmunoterapia. Sin embargo, la evidencia para apoyar estas recomendaciones era poco sólida⁷⁷. En cuanto a las terapias

hormonales (empleadas en el cáncer de mama y el cáncer de próstata) no existe evidencia para recomendar su abandono y pueden mantenerse durante la infección por SARS-CoV-2⁷³.

La enfermedad renal crónica y la hipertensión arterial son más prevalentes en los pacientes que padecen COVID-19 severa⁷⁸.

En lo relativo a la diabetes la evidencia es insuficiente para concluir si la diabetes predispone o no a adquirir el virus. Sin embargo, se ha sugerido una asociación entre el nivel de hemoglobina glicosilada y la evolución de la infección, situándose el punto de corte para el incremento del riesgo en un porcentaje de hemoglobina glicosilada superior a 7,5% o al 10%⁷⁹.

Un estudio señala que los pacientes con una hemoglobina glicosilada $\geq 10\%$ tenían, con respecto a pacientes con hemoglobina glicosilada entre 6,5% y 7,0%, una mayor mortalidad (OR en diabetes tipo 1 de 2,23 y 1,61 en la diabetes tipo 2), comportándose también como factores de riesgo el sexo masculino, la edad avanzada, el deterioro de función renal, la etnia no blanca, un bajo nivel socioeconómico y la existencia previa de un episodio de ictus o insuficiencia cardíaca⁸⁰. Sin embargo, en el análisis realizado por otros autores, ni la edad, ni el tipo de diabetes, ni el nivel de hemoglobina glicosilada ni la existencia de complicaciones de la diabetes contribuyen a incrementar el riesgo de la variable combinada “intubación traqueal para ventilación mecánica o muerte”⁸¹.

La diabetes se asocia a mayor gravedad de la infección, encontrándose el RR para ingresos en UCI entre 1,47 y 1,96 y, para mortalidad, entre 1,48 y 1,83⁸². Algunos autores plantean que la diabetes tipo 1 se asocia a peor evolución y pronóstico que la diabetes tipo 2, con un riesgo de muerte hospitalaria del 3,51% en la diabetes tipo 1 y del 2,03% en la diabetes tipo 2⁷⁹. También se ha observado una peor evolución en los pacientes con diabetes y bajo nivel socioeconómico, aunque es posible que esto se deba a que un bajo nivel socioeconómico se asocia a peores indicadores de salud⁷⁹.

La infección por SARS-CoV-2 es más grave en pacientes con enfermedad cardiovascular previa y edad avanzada. Un metaanálisis revela que la hipertensión arterial incrementa el riesgo de enfermedad severa (OR: 2,36; IC 95%: 1,46-3,83), al igual que la existencia de enfermedad cardiovascular previa (OR: 3,42; IC 95%: 1,88-6,22)⁸³.

La actividad física parece reducir la gravedad de la infección⁸⁴. Según datos de un estudio realizado en 65.361 pacientes, la actividad física elevada (catalogada como de más de 150 minutos/semana) y la moderada (60-149 minutos/semana) se asocian a cifras más bajas de

hospitalización, ingresos en UCI, uso de ventilación mecánica y de mortalidad, en comparación con la actividad física escasa (inferior a 60 minutos/semana)⁸⁵.

En el caso de la actividad física elevada, los RR de hospitalización, ingreso en UCI, ventilación mecánica y muerte fueron inferiores a los de la actividad moderada (0,66, 0,59, 0,55 y 0,58, respectivamente), lo que avala a la actividad física intensa como un factor protector en la evolución de la COVID-19⁸⁵.

Según los resultados de un estudio en población de Inglaterra, el riesgo de enfermedad grave o muerte con la variante Ómicron es inferior al de las variantes anteriores. Además, el estudio señala que la población con COVID-19 y vacunada posteriormente tenía menor riesgo de mortalidad con las variantes Delta u Ómicron (OR: 0,47)⁸⁶.

Padecer COVID-19 durante el embarazo no conlleva mayor riesgo de muerte en la mujer, a diferencia de la mayor mortalidad asociada al síndrome agudo respiratorio severo por coronavirus-1 (18%) y al síndrome respiratorio relacionado con el coronavirus de Oriente Medio (25%)⁸⁷.

Las complicaciones fetales por COVID-19 incluyen aborto espontáneo (2%), retraso del crecimiento intrauterino (10%) y parto prematuro (39%)⁸⁷. Un estudio realizado en 108 embarazadas reflejó que 3 de ellas ingresaron en UCI, pero no se produjo ninguna muerte materna⁸⁸; además, también se produjo la muerte de un neonato y una muerte intrauterina⁸⁸.

La telemedicina y la consulta telefónica se han mostrado durante la pandemia como herramientas útiles para reducir las visitas presenciales innecesarias, tanto en el ámbito de atención primaria como hospitalaria^{89,90}. Sin embargo, durante la pandemia ha podido existir un exceso de mortalidad por otras enfermedades, en relación con una demora en la asistencia sanitaria por la sobrecarga de los sistemas de salud²³.

En un estudio en población de Estados Unidos, que analiza la mortalidad entre marzo de 2020 y enero de 2021, se observó un incremento en la mortalidad por cualquier causa de un 22,9%, frente al 2,5% de crecimiento en los años previos, por lo que, sin duda, la pandemia ha dejado una huella imborrable⁹¹. Otro estudio señala que en la población de 29 países desarrollados (entre los que se incluye España), hubo aproximadamente un millón de muertes

más de las esperadas, siendo España uno de los países donde la mortalidad total superó más a la esperada, sobre todo en las mujeres⁹¹.

1.7. Tipos de vacunas y su papel en el control de la pandemia

La vacunación reduce sustancialmente el riesgo de enfermedad severa, aunque algunas poblaciones, como los adultos de más de 80 años, inmunodeprimidos y pacientes con ciertas comorbilidades (como la enfermedad renal crónica), siguen teniendo mayor riesgo de enfermedad grave²³.

Según datos de la Estrategia de Vacunación COVID-19 en España, a fecha de 4 febrero de 2022, un 92,7% de la población de 12 o más años tenía al menos una dosis administrada y el 90,8% había completado la pauta de primovacunación⁹².

Las vacunas de ARN mensajero pueden ser de dos tipos: monovalentes (cuya diana es el virus original) o bivalentes (con dos dianas, tanto el virus original como variantes de Ómicron). Son monovalentes la vacuna de subunidades recombinantes (NVX-CoV2373, de Novavax, autorizada por la comisión Europea el 20 de diciembre de 2021)⁹² y la de vector adenovirico (Ad26.COV2.S, de Janssen/Johnson y Johnson)⁹³. Son bivalentes las vacunas diseñadas por Pfizer-BioNTech (BNT16b2) y Moderna (mRNA-1273)⁹³.

La vacuna de AstraZeneca (de vector adenovirico), que se administraba a población de entre 60 y 69 años, dejó de recibirse y administrarse en España a finales del verano de 2021, tras la valoración del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos⁹⁴.

El beneficio de una cuarta dosis de la vacuna de Pfizer se ha demostrado en un estudio realizado en 50.000 pacientes de residencias de ancianos de Israel, en el que se comparó la eficacia de la administración de 4 frente a 3 dosis durante la ola de Ómicron, confirmándose una protección del 34% (30%-37%) frente a la infección, del 64% (56%-71%) frente a hospitalización por enfermedad leve-moderada, del 67% (57%-75%) frente a hospitalización por enfermedad grave y del 72% (57%-83%) en términos de mortalidad⁹⁵.

Las vacunas con mejor balance riesgo/beneficio son las de ARN mensajero⁹³. El riesgo de efectos adversos de las vacunas es, en general, pequeño. Sin embargo, los casos de trombocitopenia y síndrome de Guillain-Barré relacionados con las vacunas de vector

adenovírico son más graves que los de miocarditis encontrados con las vacunas de ARN mensajero⁹³.

El síndrome de trombosis con trombocitopenia aparece en muy raras ocasiones tras la administración de vacunas de vectores de adenovirus y el 93% de los casos tiene lugar entre los 3 y 30 días tras la administración de vacunas de AstraZeneca o Jansen⁹⁶.

Un estudio español señaló que el riesgo de síndrome de trombosis con trombocitopenia es mayor en población joven (menores de 49 años), que la mortalidad en la población que tiene notificado este efecto adverso es del 24,4% y que la frecuencia de este síndrome oscila entre 1 caso por cien mil habitantes y 1 caso por millón de habitantes inmunizados con las citadas vacunas de adenovirus⁹⁶. Las vacunas de adenovirus también se han relacionado con casos de Síndrome de Guillain-Barré, por lo que deben evitarse en pacientes con historia de esta enfermedad⁵⁸. A pesar de todo, una historia previa de tromboembolismo venoso o de predisposición al mismo no supone una contraindicación para ninguna vacuna⁷³.

Los pacientes vacunados con síntomas compatibles con la infección deberían realizarse un test para descartar la enfermedad¹⁰, dado que la vacuna no es totalmente eficaz contra las nuevas variantes del virus y la inmunidad disminuye con el tiempo.

1.8. Hospitalización por COVID-19

En la evolución de la COVID-19 es importante valorar si el paciente cuenta con el apoyo y los recursos necesarios para realizar el aislamiento de forma segura (con los cuidados y asistencia adecuados a su nivel de independencia y calidad de vida)¹⁰.

Algunos autores plantean como criterios de derivación para valoración del paciente en urgencias hospitalarias la presencia de: disnea severa, saturación de oxígeno inferior al 90% y signos o síntomas de hipoperfusión y/o hipoxia (deterioro del nivel de consciencia, caídas, hipotensión, cianosis, anuria...)¹⁰.

En una serie de 5.700 casos que fueron ingresados en 12 hospitales de Nueva York entre marzo y abril de 2020, la edad media de los pacientes fue de 63 años y sus principales comorbilidades fueron la hipertensión (56,6%), obesidad (41,7%) y la diabetes (33,8%). Ingresaron en UCI el 14,2%, con una mortalidad del 21%⁹⁷.

Otros autores realizaron un estudio similar sobre 20.133 pacientes hospitalizados en Reino Unido, con una edad media de 73 años, con cardiopatía crónica, diabetes no complicada y asma bronquial como principales comorbilidades (respectivamente 31%, 21% y 18% de los pacientes); el 17% de los pacientes ingresaron en UCI y fallecieron el 26%⁹⁸.

En otro estudio retrospectivo con una muestra de 684 pacientes hospitalizados en Nueva York, se trató de valorar la mortalidad en relación al sobrepeso y la obesidad, obteniéndose tras el control de variables de confusión, un RR de mortalidad para sobrepeso de 1,4 (IC 95%: 1,1-1,9) y para obesidad de 1,3 (IC 95%: 1,0-1,7)⁹⁹. En el análisis diferenciado por sexo el RR de mortalidad para la obesidad fue significativo en los hombres ($p=0,03$), pero no para las mujeres (0,40)⁹⁹.

En un metaanálisis de 20 estudios de pacientes hospitalizados (salvo en uno, que incluyó pacientes con y sin hospitalización), el 43% tuvo ingreso en UCI o infección severa, encontrándose una prevalencia del 5% de enfermedad renal crónica (rango 0,6%-57,1%), del 17% de diabetes (rango 6%-33,3%) y del 33% de hipertensión (11,5%-64,7%)¹⁰⁰. La prevalencia de insuficiencia renal aguda fue del 17% y, pese a la elevada heterogeneidad de los estudios, se asoció a un mayor riesgo de mortalidad, con una OR de 15,27 (IC 95%: 4,82-48,36), precisando un 5% de los pacientes terapia renal sustitutiva (rango, 0,8%-14,7%)¹⁰⁰.

La edad avanzada es un factor de riesgo bien conocido de mortalidad. En consecuencia, el peso de diferentes comorbilidades sobre la mortalidad podría variar según el rango de edad de los pacientes analizados.

Un estudio realizado en 834 pacientes hospitalizados en Barcelona mayores de 60 años entre febrero y mayo de 2020 reveló que la edad media de los pacientes fallecidos fue superior a la de los supervivientes (84 años frente a 77 años), que no existían diferencias en mortalidad por género y que tanto la enfermedad renal crónica (OR: 2,79) como la insuficiencia cardíaca (OR: 1,60) incrementaban la mortalidad¹⁰¹. En los pacientes con cáncer, enfermedad hepática crónica, obesidad y diabetes se observó un incremento del riesgo, pero sin llegar a alcanzar la significación estadística¹⁰¹.

Por otro lado, en un estudio multicéntrico también realizado en España sobre pacientes mayores de 80 años hospitalizados entre marzo y mayo de 2020 se encontró una mortalidad del 46,9%, siendo factores de riesgo de muerte la edad, el sexo masculino y algunos parámetros vitales o analíticos, pero no la presencia de comorbilidades (incluyendo demencia)¹⁰².

Hasta el 25% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 precisan tratamiento en UCI, lo que supondría un 5%-8% de la población infectada⁵¹. No obstante, existen diferencias en cuanto a los ingresos en UCI que podrían deberse a diferentes criterios de ingreso locales, culturales o geográficos⁵¹.

Un estudio realizado en población hospitalizada por COVID-19 en Estados Unidos (con más de 66.000 pacientes)¹⁰³, mostró que su media de edad fue de 62,8 años con discreto predominio de hombres (52,9%), precisando tratamiento en UCI el 22,1% (con mortalidad del 38,6% frente al 12,9% de los que ingresan en planta) y ventilación mecánica el 16,4% (con una mortalidad del 57,2% frente a un 11,0% de los que no la recibieron). La distribución de los pacientes ingresados en función de grupos de edad fue: entre 0-19 años (0,9%), entre 20 y 49 años (21,3%), 50-69 años (38,2%) y ≥ 70 años (39,5%)¹⁰³. La mortalidad en cada grupo fue: 0,6% en pacientes de 0-19 años, 4,1% entre los de 20-49 años, 14,8% entre los de 50-69 años, y 30,6% para pacientes ≥ 70 años¹⁰³. La estancia hospitalaria (contando los días en planta hasta el fallecimiento) fue de 8,5 días en los pacientes que sobrevivieron y de 10,0 en los que murieron. La mortalidad de los hombres fue superior a la de las mujeres (20,5% frente a 16,5%)¹⁰³. Según el análisis multivariante, el sexo masculino se asociaba a un 30% de riesgo de mortalidad y el riesgo también se incrementaba por cada década de vida, de manera que, en comparación con los pacientes de entre 50-59 años, los pacientes de entre 60-69 años, 70-79 años y más de 80 tuvieron, respectivamente, 1,7, 2,7 y 4,3 veces más riesgo de mortalidad¹⁰³. En este estudio se reflejó que la diabetes sin complicaciones no supone un factor de riesgo de mortalidad y que la asociación de otras comorbilidades metabólicas con la mortalidad depende de la edad (así, la hipertensión no complicada solo se comportó como factor de riesgo en pacientes hospitalizados de entre 20 y 39 años)¹⁰³. Por el contrario, la hipertensión complicada, la diabetes con complicaciones y la obesidad fueron factores de riesgo independientes en la mayoría de los grupos de edad (aunque sus riesgos relativos variaban con la misma, de manera que las comorbilidades metabólicas otorgaban especialmente mayor vulnerabilidad a los pacientes jóvenes)¹⁰³.

En otro estudio de pacientes hospitalizados en León se observó que la enfermedad reumatológica activa, la dislipemia, la enfermedad cardiovascular y la enfermedad pulmonar intersticial se asociaron con un aumento de la mortalidad¹⁰⁴.

Entre las complicaciones que pueden aparecer en la COVID-19 destacan el síndrome de distrés respiratorio, la insuficiencia renal aguda, la elevación de enzimas hepáticas, y la aparición

de delirium/encefalopatía, daño cardíaco (cardiomiopatías, arritmias, muerte súbita de origen cardíaco...) y trombosis⁵¹.

La mortalidad de la neumonía por SARS-CoV-2 en los pacientes críticos es muy elevada, tratándose en general de pacientes mayores y con anorexia¹⁰⁵. En un estudio de pacientes hospitalizados en Wuhan que desarrollaron neumonía, se documentó una media de 5 días desde el inicio de los síntomas hasta la aparición de la disnea, 7 días hasta el ingreso hospitalario y 8 días hasta la aparición del síndrome agudo de distrés respiratorio. Un 26% de los pacientes ingresaron en UCI y la mortalidad fue del 4,3%¹⁰⁵. Otros autores han señalado que el tiempo de supervivencia de los pacientes que fallecían en la UCI era de 1-2 semanas¹⁰⁶.

La mortalidad está influida por la presencia de síndrome de distrés respiratorio severo⁵¹. Un estudio que comparó la mortalidad de pacientes con distrés respiratorio y ventilación mecánica por COVID-19 frente al mismo cuadro clínico, pero no provocado por COVID-19, refleja que la mortalidad a los 28 días en el primer grupo fue del 30% y en el segundo del 38%, con diferencias estadísticamente no significativas (OR: 0,77-1,26), lo que sugiere que la mortalidad por del distrés respiratorio por COVID-19 es similar a la de otros síndromes de distrés respiratorio¹⁰⁷. La edad avanzada es un factor de riesgo para la aparición del síndrome de distrés respiratorio, al igual que la fiebre elevada¹⁰⁸; sin embargo, la fiebre elevada también se asoció con una menor mortalidad¹⁰⁸.

En los pacientes con infección severa se recomiendan, como parámetros de seguimiento¹¹: proteína C reactiva, lactato deshidrogenasa, coagulación (tiempos de protrombina, tromboplastina y dímero D), troponinas y electrocardiograma (repetir tras inicio de fármacos que puedan alargar el QT). También se recomienda valorar las serologías para virus hepatotropos, monitorización de transaminasas y despistaje del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), que pueden modificar el manejo de los pacientes (algunos tratamientos son hepatotóxicos y además puede indicarse el inicio de terapia antirretroviral)¹¹. La radiografía de tórax con equipo portátil puede ser suficiente para evaluar si existen complicaciones pulmonares¹¹.

Si se sospecha una infección bacteriana secundaria (por nuevo pico febril tras la desaparición de la fiebre o una nueva consolidación en la radiografía de tórax) estaría justificada la administración de antibióticos de forma empírica. A nivel hospitalario se recomiendan hemocultivos y cultivos de esputo con tinción de Gram, siendo útil valorar los niveles de procalcitonina (las cifras bajas van en contra de una neumonía bacteriana, aunque cifras elevadas no confirman el diagnóstico)¹¹.

Según los resultados de un metaanálisis de 118 estudios (de los que el 92% recoge exclusivamente pacientes ingresados en el hospital), la prevalencia de pacientes coinfectados simultáneamente por SARS-CoV-2 y por otro patógeno respiratorio es del 19% (con predominio en pacientes que no se encuentran en UCI), mientras que la prevalencia de pacientes que estando contagiados por SARS-CoV-2 se sobreinfectan posteriormente por otro patógeno respiratorio es del 24% (con una prevalencia mayor, del 41%, en pacientes que están ingresados en UCI). De este modo, los autores concluyen que pueden generarse coinfecciones y sobreinfecciones por virus respiratorios (con prevalencias del 10% y 4%, respectivamente), bacterias (8% y 20%, respectivamente) y hongos (4% y 8%, respectivamente), y que todos ellos empeoran la evolución de la COVID-19 e incrementan la mortalidad¹⁰⁹.

En todos los pacientes hospitalizados se recomienda profilaxis farmacológica del tromboembolismo venoso¹¹.

1.9. Fármacos y COVID-19

Desde los primeros momentos de la pandemia surgieron hipótesis acerca del papel negativo que algunos fármacos podían tener en la evolución de la enfermedad.

Un estudio de cohortes realizado en Barcelona informó que la edad (OR: 1,01), el estar institucionalizado (OR: 20,19), el tener una enfermedad neurológica (OR: 1,35) y la toma de diuréticos (OR: 1,39), antiagregantes (OR: 1,36) y benzodiazepinas (OR: 1,24) son factores de riesgo para la adquisición de COVID-19, mientras que la toma de IECA (OR: 0,78), ARA-II (OR: 0,70) y estatinas (OR: 0,75) actúan como fármacos protectores¹¹⁰.

La toma de AINE no empeora la evolución de la infección en comparación con el tratamiento con paracetamol (ni en términos de mortalidad ni de necesidad de sistemas de soporte respiratorio)¹¹¹.

En otro estudio en población danesa, que comparaba pacientes que habían tomado en los 30 días previos al test positivo algún AINE frente a los que no los habían tomado, no se detectaron diferencias significativas en términos de mortalidad, hospitalización, ingresos en UCI, ventilación mecánica o terapia renal sustitutiva¹¹². Otros estudios muestran resultados similares¹¹³, por lo que los AINE siguen siendo una opción terapéutica útil y válida en múltiples perfiles de pacientes. En una revisión bibliográfica se sugiere emplear paracetamol para el control de la fiebre en pacientes con COVID-19 y no retirar los AINE en aquellos pacientes que los tomaban, si no existe un motivo específico para su retirada¹¹.

Ciertos fármacos inhalados, como glicopirronio, formoterol y la combinación de glicopirronio con formoterol y budesonida pueden inhibir parcialmente la replicación del coronavirus, por lo que se sugiere que podrían tener un potencial efecto protector en los pacientes con COVID-19¹¹⁴. Sin embargo, en un estudio observacional realizado en 327 pacientes hospitalizados en Madrid, los broncodilatadores inhalados (los más utilizados en este estudio fueron los anticolinérgicos) y los corticoides inhalados no mejoraron la evolución de la infección, ni en términos de mortalidad ni de estancia hospitalaria¹¹⁵. De ahí que sea importante tomar precauciones a la hora de utilizar medicación nebulizada con el fin de controlar o reducir la transmisión de la enfermedad¹⁵.

Los IECA y los ARA-II no deben suspenderse durante la infección, salvo que exista algún otro motivo para su retirada (por ejemplo, hipotensión o daño renal agudo)¹¹.

Las estatinas son fármacos con perfil antiinflamatorio y se han propuesto como herramienta terapéutica para pacientes con COVID-19. Sin embargo, también podrían incrementar el riesgo de entrada del virus por una mayor expresión de receptores ECA-2¹¹⁶.

En un estudio que comparaba una cohorte de pacientes que tomaban estatinas en prevención primaria con pacientes que no las tomaban, se detectó que en el grupo con toma de estatinas se produjeron un 16% menos de hospitalizaciones por COVID-19 (OR: 0,86), que todas las estatinas contribuían a ese descenso, siendo la mejor OR para fluvastatina (0,75), y que descendieron las hospitalizaciones con las terapias de baja y moderada intensidad, pero no con las de alta intensidad¹¹⁷. Los resultados de este estudio en términos de mortalidad intrahospitalaria por COVID-19 fueron similares¹¹⁷.

En otro estudio retrospectivo la mortalidad disminuyó con el tratamiento con estatinas (OR: 0,58)¹¹⁶ y en un metaanálisis de estudios observacionales se documentó que el uso de estatinas podría mejorar la evolución de la infección¹¹⁸. Sin embargo, en un ensayo multicéntrico en el que se comparaba la administración oral de 20 mg de atorvastatina frente a placebo en pacientes ingresados en UCI por COVID-19 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de trombosis venosa, arterial o mortalidad por todas las causas¹¹⁹.

También se ha estudiado la influencia de ciertos antidiabéticos orales y de la insulina en pacientes con COVID-19. La toma de metformina previa a un ingreso hospitalario se ha asociado a un descenso en la mortalidad en algunos metaanálisis, pero los estudios no parecen lo suficiente sólidos como para establecer una relación de causalidad⁷⁹. Además, puede ser peligroso emplear metformina en pacientes hospitalizados por el aumento del riesgo de acidosis láctica⁷⁹.

En otro metaanálisis se observó un efecto protector para mortalidad de la metformina (OR: 0,54), agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (OR: 0,51) y de los inhibidores del transportador de sodio-glucosa 2 (OR: 0,60)¹²⁰. Por el contrario, se documentó que los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (IDPP4) y la insulina aumentaban el riesgo de mortalidad durante la hospitalización (OR: 1,23 y 1,70, respectivamente)¹²⁰.

Otros fármacos como las sulfonilureas, las tiazolinendionas y los inhibidores de las alfa-glucosidasas tuvieron un efecto neutral sobre la mortalidad¹²⁰.

Un sesgo al que se enfrentan los estudios que valoran el papel de los IDPP4 en la mortalidad de la infección, es que, en general, los pacientes diabéticos mayores o con enfermedad renal crónica tienen una mayor probabilidad de tener prescrito alguno de estos fármacos⁸².

Con respecto a la aspirina, en un ensayo clínico multicéntrico con pacientes hospitalizados de varios países (Reino Unido, Indonesia y Nepal), se observó que la toma de 150 mg diarios de aspirina no generaba cambios en la mortalidad¹²¹. Un estudio de seguimiento ha sugerido que la aspirina podría estar asociada con un descenso en la mortalidad a 180 días, pero la reducción no resultó estadísticamente significativa, con una OR de 0,85 (IC 95%: 0,71-1,03)¹²².

Por el momento no existen motivos para retirar la aspirina ni las estatinas en pacientes hospitalizados, si bien ha existido preocupación por la alteración de las transaminasas que pueden generar las estatinas y el efecto hepatotóxico añadido de algunos tratamientos para la COVID-19, así como por el riesgo de sangrado relacionado con la toma de aspirina¹¹.

Con respecto a los fármacos en relación con la salud mental, un estudio de cohortes realizado con 576 pacientes hospitalizados reflejaba que el tratamiento crónico con benzodiazepinas no producía cambios ni en mortalidad ni en términos de progresión a enfermedad grave, ni tampoco aumentaba la probabilidad de aparición de síndrome de distrés respiratorio ni de ingresos en UCI¹²³.

En una revisión sistemática de 7 estudios con 92.947 pacientes se ha señalado el posible efecto protector de los antidepresivos y especialmente de la fluvoxamina para reducir la mortalidad y las hospitalizaciones por COVID-19, pero no existe una evidencia sólida sobre su seguridad en pacientes con dicha enfermedad¹²⁴. Así, un ensayo clínico en Brasil en pacientes con alto riesgo de síntomas graves que compara la dosis de 100 mg de fluvoxamina dos veces al día frente a placebo otorga al tratamiento una menor necesidad de hospitalización (definida

como valoración en el servicio de urgencias durante más de 6 horas o traslado para ingreso hospitalario) con un RR de 0,68 (IC 95%: 0,52-0,88)¹²⁵.

En un estudio de 56 pacientes con COVID-19 se objetivó, tras realizar un ajuste por edad, género y la dicotomía de estar o no institucionalizado, que la toma de antipsicóticos aumentaba el riesgo de mortalidad, con una OR de 11,1 (IC 95%: 1,4-96,0)¹²⁶. En ese mismo estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de mortalidad para género, institucionalización y demencia¹²⁶. Sin embargo, en otro estudio de 464 pacientes no se confirmó la asociación de los antipsicóticos con un mayor riesgo de mortalidad (OR: 1,00)¹²⁷.

Los opioides pueden generar inmunosupresión y depresión del sistema respiratorio, por lo que se ha investigado su papel en la evolución de la infección. Un metaanálisis reveló que la historia de toma de estos fármacos, tras el ajuste de otras variables, se asociaba a mayor riesgo de ingreso en UCI (OR: 3,05-4,17) y mayor riesgo de muerte (OR: 1,09-2,72) pero no cambiaba el riesgo de necesidad de ventilación mecánica¹²⁸.

En relación con los inmunosupresores, su uso en otras enfermedades víricas se ha asociado a una mayor gravedad, aunque la decisión de suspender corticoides, fármacos biológicos u otro tipo de inmunosupresores debe tomarse de forma individualizada¹¹. Un estudio realizado sobre pacientes con patologías autoinmunes y COVID-19 atendidos en consultas externas de reumatología reveló que el 43,9% de estos pacientes precisaron hospitalización y que, mientras la presencia de enfermedad sistémica aumentaba el riesgo de ingreso, no lo hicieron los fármacos modificadores de la enfermedad¹²⁹. Otra revisión sugiere que los inmunosupresores tampoco empeoran la evolución de pacientes con diversas patologías (trasplantes, patologías neurológicas autoinmunes, inmunodeficiencias primarias o VIH)¹³⁰.

1.10. Secuelas por COVID-19

El término *COVID-19 agudo* incluye la sintomatología de la infección que acontece en las 4 primeras semanas desde el contagio, mientras que el término *síndrome post-COVID* se emplea para “la persistencia de síntomas que, habiendo aparecido durante o después del contagio, se mantienen durante más de 2 meses, generan deterioro en la calidad de vida de los pacientes y no se explican por otro diagnóstico alternativo”⁶⁰.

La forma más efectiva de prevenir secuelas es, obviamente, evitar el contagio (empleando vacunación, mascarilla, distancia social, higiene de manos...)⁶⁰.

El porcentaje de secuelas tras la primoinfección presenta una elevada variabilidad en la literatura (desde cifras del 10% a superiores al 80%), dependiendo del tiempo de seguimiento, la población estudiada y el diseño del estudio¹³¹. Sin embargo, parece claro que su incidencia es elevada.

En un estudio español realizado sobre población ingresada en el hospital, el 63,9% presentaron síntomas residuales (principalmente respiratorios o generales), con una mayor prevalencia de cefaleas y problemas de salud mental en las mujeres¹³², mientras que en otro estudio también español basado en encuestas, un 86,5% de los pacientes tuvieron síntomas residuales, con predominio en mujeres (79%)¹³³, continuando el 5% de los pacientes con los síntomas en un seguimiento medio de 185 días¹³³.

Según los resultados de un estudio observacional de cohortes realizado entre marzo de 2020 y abril de 2022 en trabajadores de 9 centros sociosanitarios de Italia que no precisaron hospitalización, la prevalencia de secuelas tras superar COVID-19 disminuía según avanzaron las olas de la pandemia y el número de dosis de vacunas administradas¹³⁴. De este modo, la prevalencia de secuelas tras la primera ola era del 48,1%, en la segunda del 35,9% y en la tercera del 16,5%. La prevalencia de secuelas en pacientes no vacunados fue del 41,8%, del 30,0% en los vacunados con una dosis, del 17,4% en los vacunados con 2 dosis y del 16,0% en los que recibieron 3 dosis de vacunas. En este mismo estudio, la edad avanzada, un índice de masa corporal elevado, las alergias y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se asociaron a un mayor riesgo de síntomas post-COVID¹³⁴.

Los datos de un metaanálisis¹³⁵ indicaban que, a los 3 meses de superar una infección sintomática, el 6,2% de los pacientes experimentaron síntomas post-COVID (fatiga persistente, dolor corporal, cambios de humor, alteración de la memoria o síntomas respiratorios). Las mujeres mayores de 20 años tuvieron mayor probabilidad de síntomas post-COVID que los hombres y los pacientes menores de 20 años menos probabilidad de síntomas post-COVID que los mayores de 20 años¹³⁵.

Tras superar una infección leve, el período de recuperación suele ser rápido (dos semanas), mientras que en las infecciones graves el periodo de recuperación es más prolongado (2-3 meses)^{23,60}. En un estudio se destaca que la persistencia de los síntomas post-COVID puede alcanzar los 9 meses en pacientes hospitalizados frente a 4 meses en pacientes no hospitalizados¹³⁵. Algunos autores recomiendan revisar sistemáticamente una semana después del alta (y no más tarde de 2-3 semanas), a los pacientes que ingresan en el hospital por infección severa, por el riesgo de síntomas residuales⁶⁰. El cuadro clínico de secuelas más frecuente incluye

síntomas físicos (como la fatiga o la disnea) y/o también psíquicos/cognitivos (ansiedad, depresión, pérdida de memoria y de concentración...) ^{23,60}. Se desconoce si estos síntomas pueden aparecer tras una infección asintomática ⁶⁰.

Son manifestaciones neurológicas frecuentes en el síndrome post-COVID: deterioro cognitivo, parestesias, cefaleas, disgeusia, anosmia, mialgias, mareos, visión borrosa y acúfenos ⁵⁸.

En un metaanálisis de 18 estudios observacionales la recuperación completa del olfato a los 30 y 180 días ocurrió respectivamente en el 74% y 96% de los pacientes, mientras que la recuperación del gusto fue del 78% y 98%, respectivamente. La recuperación del olfato fue menor a mayor severidad de los síntomas, a mayor congestión nasal y en las mujeres ¹³⁶.

1.11. Reinfecciones por SARS-CoV-2

En un estudio realizado en Qatar se destaca que el riesgo de enfermedad grave por reinfección es de 0,12 veces el riesgo de enfermedad grave por la primoinfección (lo que sugiere que las reinfecciones son más leves que las primoinfecciones) ¹³⁷. Sin embargo, otros autores han apuntado que el riesgo de enfermedad grave por la reinfección es idéntico al de la primoinfección ¹³⁸, por lo que el riesgo asociado a las reinfecciones es controvertido.

Otro estudio realizado en población de Sudáfrica reveló que el RR de sufrir reinfecciones en comparación con sufrir primoinfección fue disminuyendo con cada una de las olas de infección por SARS-CoV-2 pero, en noviembre de 2021, la OR de reinfecciones frente a infección primaria se incrementó notablemente, lo que sugiere un mecanismo de evasión inmunológica de la variante Ómicron (en la segunda y tercera ola, los contagios habrían tenido lugar por un incremento en la transmisión más que por evasión inmunológica) ¹³⁹. De este modo, la OR de reinfecciones frente a primoinfección en la primera ola fue de 0,15, de 0,12 para Beta en la segunda ola, de 0,09 para Delta en la tercera ola y aumentó a 0,25 para Ómicron en la cuarta ola ¹³⁹.

Otros autores también indican que los pacientes que han superado previamente la COVID-19 alcanzan una tasa de efectividad en la prevención de reinfección por la variante Alfa del 90,2%, del 85,7% para la variante Beta, del 92,0% para la variante Delta y del 56,0% frente a la variante Ómicron ¹⁴⁰.

Finalmente, un estudio que comparó 40.947 pacientes que sufrieron reinfección por SARS-CoV-2 y 443.588 pacientes sin reinfecciones, concluye que los pacientes que sufrieron reinfecciones tenían mayor riesgo de muerte por todas las causas a los 6 meses (OR: 2,17; IC 95%: 1,93-2,45) y también un mayor riesgo de ingreso hospitalario (OR: 3,32; IC 95%: 3,13-3,51)¹⁴¹. La mediana de tiempo entre la primera y la segunda infección de los pacientes fue de 191 días. Además, los pacientes que presentaron reinfecciones tenían mayor riesgo de sufrir, al menos, una secuela (OR: 2,10; IC 95%: 2,04-2,16)¹⁴¹.

1.12. Mortalidad e ingresos hospitalarios tras superar la primoinfección

Aunque la infección por coronavirus puede desencadenar un aumento del riesgo y muerte cardiovascular durante la infección que persiste tras la recuperación, la evidencia es limitada, dado que a menudo los períodos de seguimiento son cortos, el tamaño muestral es pequeño o los estudios se restringen a pacientes con COVID-19 severa¹⁴².

Un estudio realizado en Estonia¹⁴³ reveló que la población ≥ 60 años con COVID-19 presentaba un aumento del riesgo de muerte que persistía incluso un año después de haber superado la infección, en términos de mortalidad cardiovascular, cáncer, enfermedades respiratorias u otras causas de mortalidad¹⁴³.

En otro estudio reciente que comparaba, tras un seguimiento de hasta 18 meses, los resultados en una cohorte que superó la COVID-19 frente a dos grupos de control (uno contemporáneo y otro histórico, que no sufrieron la infección), se concluye que el superar la infección conlleva un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular y de mortalidad por todas las causas tanto a corto como a largo plazo¹⁴².

También otros autores observaron que los pacientes que superaron la COVID-19 tuvieron un aumento de mortalidad al año, especialmente en el grupo que sufrió una forma grave de la enfermedad¹⁴⁴.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis

Las hipótesis planteadas en el desarrollo de esta Tesis doctoral han sido:

1. Las características sociodemográficas y comorbilidades de los pacientes diagnosticados de infección confirmada por SARS-CoV-2 durante el primer semestre de la pandemia (1 de marzo-31 de agosto de 2020) son distintas en las áreas de salud de Badajoz y Don Benito-Villanueva de la Serena y pueden condicionar la evolución de la enfermedad.
2. En el curso clínico de la infección confirmada por SARS-CoV-2, las variables con mayor capacidad predictiva de necesidad de acudir a los servicios de urgencias hospitalarios, de ingresos hospitalarios (en plantas hospitalarias y en las Unidades de Cuidados Intensivos) y de mortalidad (en la población hospitalizada y no hospitalizada) son diferentes entre los pacientes de las áreas de salud de Badajoz y Don Benito-Villanueva de la Serena.
3. En un período de seguimiento de dos años, de los pacientes que superaron la infección por SARS-CoV-2, el porcentaje de vacunaciones, de secuelas, las tasas de reinfecciones, de ingresos y de mortalidad es diferente en los pacientes de las áreas sanitaria de Badajoz y de Don Benito-Villanueva de la Serena.

2.2. Objetivos

Los objetivos principales de esta Tesis doctoral han sido los siguientes:

1. Analizar y comparar las características sociodemográficas, las comorbilidades y la evolución de los pacientes diagnosticados de infección confirmada por SARS-CoV-2 durante el primer semestre de la pandemia (del 1 de marzo al 31 de agosto de 2020) en las áreas de salud de Badajoz y Don Benito-Villanueva de la Serena.
2. Identificar, en los pacientes diagnosticados de infección confirmada por SARS-CoV-2, las variables con mayor capacidad predictiva de consultas en los servicios de urgencias hospitalarias, de ingresos (en plantas hospitalarias y en Unidades de Cuidados Intensivos), de mortalidad (tanto en hospitalizados como en la población general) y de aparición de secuelas con seguimiento en consultas externas hospitalarias.
3. Conocer la evolución, en un período de seguimiento de dos años, de los pacientes que superaron la infección (porcentaje de vacunaciones, tasas de reinfecciones, ingresos y mortalidad).

4. Identificar las variables con mayor capacidad predictiva de sufrir, al menos, un episodio de reinfección en los dos años posteriores al alta epidemiológica.

Los objetivos secundarios de esta Tesis doctoral han sido los siguientes:

1. Analizar y describir la distribución de los pacientes diagnosticados de COVID-19 durante el primer semestre de la pandemia (del 1 de marzo al 31 de agosto de 2020) en las áreas de salud de Badajoz y Don Benito-Villanueva de la Serena, en función de la edad, sexo, trabajo desempeñado, comorbilidades, situación de dependencia o institucionalización, código de la tarjeta sanitaria individual (TSI) y lugar de residencia en núcleos mayores o menores de 20.000 habitantes.
2. Conocer y analizar, durante el periodo de seguimiento de dos años, la prevalencia y tipo de secuelas atendidas en consultas externas hospitalarias, así como el porcentaje de reinfecciones en diferentes grupos de pacientes y en diferentes épocas del año.
3. Conocer y analizar la evolución de los pacientes con COVID-19 y diabetes, obesidad, enfermedades cardiovasculares o demencia.

3. PACIENTES Y METODOLOGÍA

3.1. Diseño

Estudio retrospectivo, observacional, con análisis de la información recogida durante dos años en las historias clínicas del sistema JARA Asistencial, en la plataforma CORNALVO de resultados de análisis clínicos y en las restantes aplicaciones de la historia clínica digital del SES, de todos los pacientes con COVID-19 confirmada mediante pruebas diagnósticas de infección por SARS-CoV-2, en el primer semestre de la pandemia (del 1 de marzo al 31 de agosto de 2020), en las áreas de salud de Badajoz y Don Benito-Villanueva de la Serena, en la comunidad autónoma de Extremadura.

3.2. Pacientes

En una primera etapa del estudio se seleccionaron todos los pacientes (sin límite de edad), pertenecientes a las dos áreas sanitarias anteriormente mencionadas, que tenían, en la pestaña “Problemas de salud” de su historia clínica digital, registros del código A77.01 de la Clasificación Internacional de Atención Primaria (CIAP-2), que corresponde a “*caso confirmado de infección debida a coronavirus*”, en el intervalo entre el 1 de marzo y el 31 de agosto de 2020.

Se excluyeron los pacientes con COVID-19 sin pruebas diagnósticas registradas y aquellos con datos incompletos en su historia clínica (sin registro de sus antecedentes, tratamientos y/o de la evolución de la enfermedad).

Pese a existir un total de 1.638 códigos diagnósticos A77.01 de la CIAP-2 registrados en el periodo analizado, la muestra final incluida en esta Tesis doctoral fue de 1.422 pacientes. Se excluyeron 216 pacientes: 105 por tener el código diagnóstico asignado sin la confirmación con una prueba diagnóstica, 15 por tener asignación del citado código diagnóstico en dos ocasiones para un único episodio de infección confirmada, 10 por haberse infectado en un momento distinto al indicado por el código diagnóstico (primer semestre de pandemia), 84 por ausencia de documentación sobre la evolución de la primoinfección en la historia clínica, 1 por haber tenido ingreso hospitalario por problemática social (imposibilidad de adecuado aislamiento domiciliario) y otro paciente que al detectar el acceso a su historia clínica rechazó el uso de sus datos.

El estudio se realizó en dos fases. En la primera de ellas se recogieron las características sociodemográficas, comorbilidades, tratamientos crónicos, el manejo y evolución de la primoinfección y la existencia o ausencia de secuelas en los pacientes que superaron la COVID-

19 (valoradas en consultas externas hospitalarias). En la segunda fase, se consultó de forma individualizada en la historia clínica la evolución, en los dos años posteriores al alta epidemiológica, de todos los pacientes que superaron la primoinfección y el número de visitas a consultas por secuelas (así como el servicio donde fueron valoradas), reinfecciones, hospitalizaciones, tasas de vacunación y mortalidad. Aunque fueron 1.394 los pacientes que superaron la infección, en esta segunda fase del estudio se incluyeron 1.358 pacientes, dado que los 36 pacientes restantes fueron dados de baja en el sistema informático del SES o carecían de información clínica en su historia tras haber superado la primoinfección.

3.3. Variables de estudio

3.3.1. Variables sociosanitarias y antecedentes patológicos

Edad, sexo, residencia (domicilio o institucionalizado), área sanitaria (Don Benito-Villanueva de la Serena o Badajoz), situación laboral (activo, parado, jubilado), tipo de empleo (según clasificación del Código Nacional de Ocupaciones del Instituto Nacional de Estadística)¹⁴⁵, código de TSI^{146,147}, situación de dependencia (independiente o dependiente para al menos una actividad básica de la vida diaria), embarazo, antecedentes de enfermedad cardiovascular (equivalente a situación de prevención secundaria por antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular o arteriopatía periférica), EPOC, asma, síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS), antecedentes de fibrilación auricular, demencia, neoplasia activa, enfermedades autoinmunes o trasplante (en caso afirmativo, la enfermedad específica y el tipo de trasplante), infección crónica (definida como infección por hepatitis B, hepatitis C, VIH o tuberculosis no curada), ingreso hospitalario en el año previo al inicio de la infección por cualquier etiología, ingreso hospitalario en el año previo al inicio de la infección por patología cardiorrespiratoria, enfermedad renal crónica y obesidad. Factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia y tabaquismo activo.

En lo relativo a parámetros analíticos se registraron sus valores más cercanos al comienzo de la enfermedad, siempre dentro del año previo: glucemia en ayunas, hemoglobina glicosilada, colesterol total, colesterol presente en lipoproteínas de baja densidad (colesterol-LDL), triglicéridos e índice albúmina/creatinina.

También se incluyeron como variables dicotómicas la toma continuada de ciertos medicamentos que podrían afectar a la evolución de la infección: benzodiazepinas, opioides,

antipsicóticos, antidepresivos e inmunosupresores.

La edad al inicio de la infección (en años) fue también posteriormente agrupada por rangos de edad: 0-18 años, 19-49 años, 50-64 años, 65-74 años y ≥ 75 años.

El lugar de residencia fue clasificado en función del número de habitantes (núcleos poblacionales mayores o menores de 20.000 habitantes).

La categorización de la profesión se realizó, como se ha comentado, siguiendo la clasificación del Código Nacional de Ocupaciones (CNO)¹⁴⁵ que contempla los siguientes grupos:

- CNO 0: Ocupaciones militares.
- CNO 1: Directores y gerentes.
- CNO 2: Técnicos y profesionales científicos e intelectuales.
- CNO 3: Técnicos y profesionales de apoyo.
- CNO 4: Empleados contables, administrativos y otros empleados de oficina
- CNO 5: Trabajadores de los servicios de restauración, personales, protección y vendedores.
- CNO 6: Trabajadores cualificados en el sector agrícola, ganadero, forestal y pesquero.
- CNO 7: Artesanos y trabajadores cualificados de las industrias manufactureras y la conducción (excepto operadores de instalaciones y maquinaria).
- CNO 8: Operadores de instalaciones y maquinaria y montadores.
- CNO 9: Ocupaciones elementales.

Los profesionales sociosanitarios fueron clasificados, atendiendo al puesto de trabajo desempeñado en el momento de adquisición de la COVID-19, en las siguientes categorías: médico de familia, médico especialista hospitalario, enfermería especializada (no matró) o no especializada, matró, trabajador de los cuidados a las personas, profesional de la salud no clasificado bajo otros epígrafes, auxiliar de enfermería, odontólogos y estomatólogos, técnico en laboratorio de diagnóstico clínico, dietistas y nutricionistas y farmacéuticos.

La aproximación al nivel socioeconómico de los pacientes se realizó con la única herramienta disponible en el sistema informático del SES y que se corresponde con el código de la TSI asignado según el porcentaje de aportación económica que corresponde a cada nivel de renta económica. Estas son las categorías contempladas:

- TSI 001: Usuarios exentos de aportación (incluye pensiones no contributivas y sus

beneficiarios).

- TSI 002: Pensionistas con rentas inferiores a 100.000 € anuales.
- TSI 003: Activos laboralmente, asimilados y sus beneficiarios, con rentas inferiores a 18.000 € anuales.
- TSI 004: Activos laboralmente, asimilados y sus beneficiarios, con rentas entre 18.000-100.000 € anuales.
- TSI 005: Activos, asimilados y sus beneficiarios, o pensionistas con rentas superiores a 100.000 € anuales.
- TSI 006: Mutualistas y clases pasivas pertenecientes a alguna de las tres mutualidades estatales: Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado (MUFACE), Instituto Social de las Fuerzas Armadas (ISFAS) y Mutualidad General Judicial (MUGEJU).
- Población sin TSI asignado.

3.3.2. Variables relacionadas con el manejo clínico de los pacientes durante la primoinfección por SARS-CoV-2

Se incluyeron aquí la fecha de comienzo de la primoinfección y el alta epidemiológica, el manejo exclusivo en el ámbito de la atención primaria o la presencia de al menos una consulta en el hospital (en este último caso, especificando presencia o ausencia de derivación desde atención primaria, y días de evolución de la sintomatología en el momento de la consulta), la necesidad de ingreso hospitalario (indicando en caso afirmativo, si se produce ingreso en UCI, el tiempo de estancia hospitalaria y tiempo de estancia en UCI), la mortalidad y la aparición o ausencia de secuelas en los sobrevivientes, valoradas en consultas externas.

En los casos donde hubo varios ingresos hospitalarios por la primoinfección por SARS-CoV-2, se desglosó la estancia hospitalaria de cada uno de los ingresos y se calculó la estancia hospitalaria total.

3.3.3. Variables relacionadas con el seguimiento durante 2 años de los pacientes sobrevivientes a la primoinfección por SARS-CoV-2

En este apartado se incluyeron variables con información relativa al número de dosis de vacuna administradas, número de reinfecciones confirmadas con prueba diagnóstica, ingresos hospitalarios y mortalidad por reinfecciones, presencia de otros ingresos hospitalarios de cualquier etiología (recogiendo si, al menos uno de ellos, era de tipo urgente), número de visitas a cada servicio clínico donde se realiza dicho seguimiento (neumología, otorrinolaringología, neurología, medicina interna u otros servicios hospitalarios) y tipo de secuelas (disnea residual, astenia, anosmia, cefalea de nueva aparición, epilepsia residual,

neuropatía) y la mortalidad (detallando la causa de la muerte y el lugar de fallecimiento).

También se registró la fecha en que los pacientes recibieron la primera dosis de vacuna, la fecha del primer episodio de reinfección (y del segundo, si lo hubo, durante el seguimiento) y la fecha de la última visita a consultas externas hospitalarias por secuelas dentro de los dos años posteriores a haber superado la primoinfección.

En total, la base de datos elaborada contaba con 72 variables primarias.

3.4. Análisis estadístico

El análisis y tratamiento de datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) 22.0 para Windows. Para el análisis descriptivo univariante de las variables cuantitativas los parámetros que se utilizaron como representativos de la muestra fueron media y desviación típica en distribuciones normales, y mediana y los cuartiles 1 y 3 en distribuciones no normales. Para variables cualitativas se tomaron las frecuencias observadas y proporciones. La normalidad de las variables se comprobó a través del test de Kolmogorov–Smirnov y diagramas de normalidad, estudiándose la homocedasticidad mediante la prueba de Levene. En el análisis bivariante de distribuciones normales se empleó la prueba T para muestras independientes en el caso de variables cuantitativas y la prueba χ^2 con el test exacto de Fisher en el caso de variables categóricas. En el estudio bivariante de las variables sin distribución normal se utilizó el test no paramétrico U de Mann-Whitney.

El análisis multivariante se realizó mediante un modelo de regresión logística binaria, introduciéndose todas las variables que fueron clínica o estadísticamente significativas en el análisis bivariante. Se consideró como nivel de significación una $p < 0,05$ y como medida de riesgo la *odds ratio* (OR), con su correspondiente intervalo de confianza del 95%.

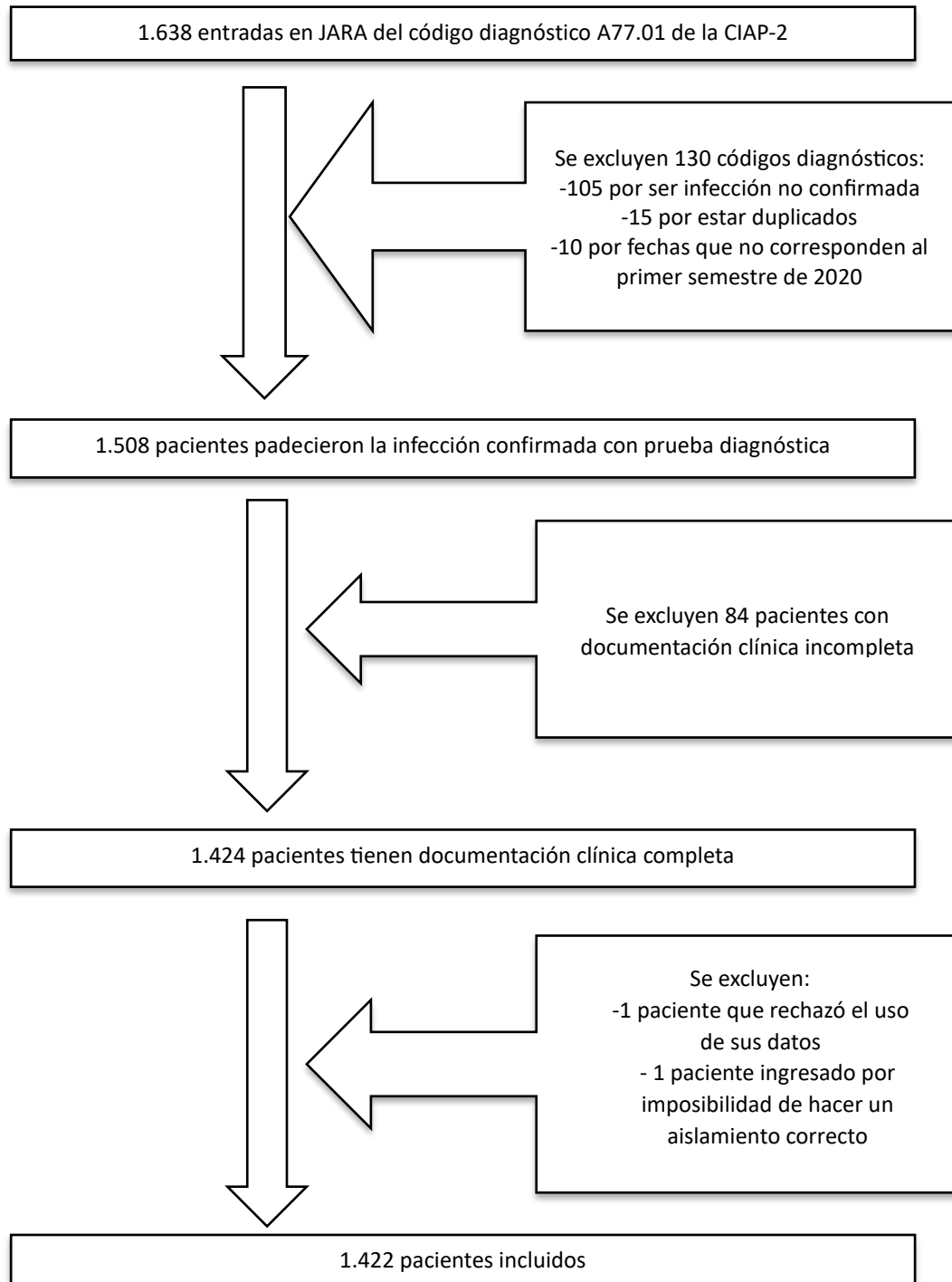
Antes del inicio del estudio, el protocolo de investigación fue revisado, evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Badajoz.

4. RESULTADOS

4.1. Características generales de los 1.422 pacientes incluidos

La procedencia de la muestra incluida en esta Tesis doctoral aparece reflejada en la figura 1.

Figura 1. Diagrama de flujo que refleja la procedencia de los 1.422 pacientes incluidos al inicio del estudio



En el sistema JARA Asistencial se documentaron en el primer semestre de la pandemia (marzo-agosto de 2020) un total de 1.638 registros del código A77.01 de la CIAP-2, correspondiente a la *infección confirmada por SARS-CoV-2*. De ellos solamente 1.508 tenían confirmación de la infección con alguna prueba diagnóstica (919 en el área sanitaria de Badajoz y 589 en el área de Don Benito-Villanueva), y 1.422 pacientes (870 correspondientes al área sanitaria de Badajoz y 552 a la de Don Benito-Villanueva) fueron los finalmente incluidos en este trabajo de Tesis doctoral, al constar en su historia clínica datos completos sobre antecedentes, evolución y manejo de la infección (figura 1).

Si se tiene en cuenta que la población registrada en la Memoria 2021 del área de salud de Badajoz era de 270.059 habitantes¹⁸, la incidencia de casos confirmados de COVID-19 en el primer semestre de pandemia fue del 0,34%, mientras que en el área de Don Benito-Villanueva, con una población estimada de 140.000 habitantes¹⁷, la incidencia de casos confirmados fue del 0,42%. Estos datos representan en el conjunto de ambas áreas sanitarias una incidencia del 0,37% o, dicho de otro modo, de 3,7 casos/1.000 habitantes.

La edad media de los 1.422 pacientes incluidos (53,2% eran mujeres) fue de 45,6 años (50,8 en el área de Don Benito-Villanueva y 42,3 años en el área de Badajoz; $p < 0,001$), con un mayor porcentaje de personas dependientes e institucionalizadas en Don Benito-Villanueva que en Badajoz (13,8% y 15,4% frente a 4,0% y 3,1%, respectivamente) y también con una mayor prevalencia en el área de Don Benito-Villanueva de hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, obesidad, enfermedad cardiovascular, EPOC, SAHS, demencia, tumores y de toma de benzodiazepinas, opioides, antipsicóticos y antidepresivos (tabla 1).

El 16,5% de los pacientes incluidos pertenecían al colectivo de profesionales sociosanitarios (tabla 1), predominando las mujeres en estas profesiones (tabla 2a). No hubo diferencias significativas entre las edades medias de los hombres y mujeres del área sanitaria de Don Benito-Villanueva (tabla 2b) ni tampoco entre los hombres y mujeres del área sanitaria de Badajoz (tabla 2c). También se observó que los hombres tenían mayor prevalencia de hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, obesidad, antecedentes de enfermedades cardiovasculares, EPOC, SAHS y un mayor porcentaje de ingresos hospitalarios por problemas cardiorrespiratorios en el año previo a la infección que las mujeres, mientras que éstas presentaron un mayor consumo de antidepresivos y benzodiazepinas (tabla 2a). El porcentaje de hombres y mujeres dependientes e institucionalizados en centros sociosanitarios fue mayor en el área de salud de Don Benito-Villanueva, con un porcentaje de hombres dependientes del

11,7%, frente al 3,1% en Badajoz ($p=0,000$) y de hombres institucionalizados del 13,6%, frente al 2,8% en Badajoz ($p=0,000$) (tablas 2b y 2c). En cuanto a las mujeres, el porcentaje de mujeres dependientes fue del 15,8% en el área de Don Benito-Villanueva frente al 4,8% en el área de Badajoz ($p=0,000$) y, el de mujeres institucionalizadas, del 17,2% en el área de Don Benito-Villanueva frente al 3,3% en el área de Badajoz ($p=0,000$), tal y como se detalla en las tablas 2b y 2c.

Tabla 1. Características generales y comorbilidades de la población estudiada por áreas sanitarias (Don Benito-Villanueva y Badajoz)

	TOTAL (n=1422)	DON BENITO- VILLANUEVA (n=552)	BADAJOS (n=870)	P
Edad en años, media (DE)	45,6 (22,6)	50,8 (23,6)	42,3 (21,3)	0,000
Mujeres, n (%)	757 (53,2%)	279 (50,5%)	478 (54,9%)	0,105
Trabajadores, n (%)	588 (41,4%)	217 (39,3%)	371 (42,6%)	0,214
Profesionales sociosanitarios, n (%)	235 (16,5%)	84 (15,2%)	151 (17,4%)	0,290
Dependientes, n (%)	111 (7,8%)	76 (13,8%)	35 (4,0%)	0,000
Institucionalizados, n (%)	112 (7,9%)	85 (15,4%)	27 (3,1%)	0,000
Hipertensión arterial, n (%)	369 (25,9%)	195 (35,3%)	174 (20,0%)	0,000
Dislipemia, n (%)	256 (18,0%)	131 (23,7%)	125 (14,4%)	0,000
Diabetes, n (%)	141 (9,9%)	70 (12,7%)	71 (8,2%)	0,005
Tabaquismo, n (%)	108 (7,6%)	39 (7,1%)	69 (7,9%)	0,548
Obesidad, n (%)	235 (16,5%)	107 (19,4%)	128 (14,7%)	0,021
Enfermedad renal crónica, n (%)	64 (4,5%)	28 (3,2%)	36 (6,5%)	0,003
Enfermedades cardiovasculares, n (%)	118 (8,3%)	65 (11,8%)	53 (6,1%)	0,000
Asma, n (%)	138 (9,7%)	48 (8,7%)	90 (10,3%)	0,306
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n (%)	38 (2,7%)	22 (4,0%)	16 (1,8%)	0,014
Síndrome de apnea-hipopnea del sueño, n (%)	59 (4,1%)	29 (5,3%)	30 (3,4%)	0,096
Fibrilación auricular, n (%)	49 (3,4%)	27 (4,9%)	22 (2,5%)	0,017
Demencia, n (%)	51 (3,6%)	36 (3,6%)	15 (1,7%)	0,000
Cáncer activo, n (%)	46 (3,2%)	27 (4,9%)	19 (2,2%)	0,005
Enfermedades autoinmunes o trasplante, n (%)	26 (1,8%)	13 (2,4%)	13 (1,5%)	0,238
Inmunosupresores, n (%)	18 (1,3%)	8 (1,4%)	10 (1,1%)	0,622
Infección crónica, n (%)	10 (0,7%)	4 (0,7%)	6 (0,7%)	0,939
Benzodiacepinas, n (%)	185 (13,0%)	95 (17,2%)	90 (10,3%)	0,000
Opioides, n (%)	57 (4,0%)	31 (5,6%)	26 (3,0%)	0,014
Antipsicóticos, n (%)	34 (2,4%)	22 (4,0%)	12 (1,4%)	0,002
Antidepresivos, n (%)	172 (12,1%)	79 (14,3%)	93 (10,7%)	0,041
Núcleo urbano >20.000 habitantes, n (%)	962 (67,7%)	308 (55,8%)	654 (75,2%)	0,000
≥1 ingreso hospitalario en año previo, n (%)	96 (6,8%)	43 (7,8%)	53 (6,1%)	0,214
≥1 ingreso cardiorrespiratorio en año previo, n (%)	25 (1,8%)	14 (2,5%)	11 (1,3%)	0,075

DE: Desviación estándar.

Tabla 2a. Características generales, comorbilidades y toma de fármacos de la población según sexo (ambas áreas sanitarias)

	TOTAL (n=1422)	HOMBRES (n=665)	MUJERES (n=757)	P
Edad en años, media (DE)	45,6 (22,6)	45,3 (22,8)	45,8 (22,4)	0,667
Trabajadores, n (%)	588 (41,4 %)	259 (38,9%)	329 (43,5%)	0,085
Profesionales sociosanitarios, n (%)	235 (16,5%)	64 (9,6%)	171 (22,6%)	0,000
Dependientes, n (%)	111 (7,8%)	44 (6,6%)	67 (8,9%)	0,117
Institucionalizados, n (%)	112 (7,9%)	48 (7,2%)	64 (8,5%)	0,388
Hipertensión arterial, n (%)	369 (25,9%)	190 (28,6%)	179 (23,6%)	0,035
Dislipemia, n (%)	256 (18,0%)	137 (20,6%)	119 (15,7%)	0,017
Diabetes, n (%)	141 (9,9%)	79 (11,9%)	62 (8,2%)	0,029
Tabaquismo, n (%)	108 (7,6%)	55 (8,3%)	53 (7,0%)	0,367
Obesidad, n (%)	235 (16,5%)	125 (18,8%)	110 (14,5%)	0,031
Enfermedad renal crónica, n (%)	64 (4,5%)	29 (4,4%)	35 (4,6%)	0,812
Enfermedades cardiovasculares, n (%)	118 (8,3%)	72 (10,8%)	46 (6,1%)	0,001
Asma, n (%)	138 (9,7%)	64 (9,6%)	74 (9,8%)	0,923
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n (%)	38 (2,7%)	32 (4,8%)	6 (0,8%)	0,000
Síndrome de apnea-hipopnea del sueño, n (%)	59 (4,1%)	40 (6,0%)	19 (2,5%)	0,001
Fibrilación auricular, n (%)	49 (3,4%)	26 (3,9%)	23 (3,0%)	0,369
Demencia, n (%)	51 (3,6%)	21 (3,2%)	30 (4,0%)	0,415
Cáncer activo, n (%)	46 (3,2%)	26 (3,9%)	20 (2,6%)	0,178
Enfermedades autoinmunes o trasplantes, n (%)	26 (1,8%)	8 (1,2%)	18 (2,4%)	0,099
Inmunosupresores, n (%)	18 (1,3%)	6 (0,9%)	12 (1,6%)	0,250
Infección crónica, n (%)	10 (0,7%)	4 (0,6%)	6 (0,8%)	0,667
Benzodiazepinas, n (%)	185 (13,0%)	67 (10,1%)	118 (15,6%)	0,002
Opioides, n (%)	57 (4,0%)	24 (3,6%)	33 (4,4%)	0,472
Antipsicóticos, n (%)	34 (2,4%)	20 (3,0%)	14 (1,8%)	0,154
Antidepresivos, n (%)	172 (12,1%)	57 (8,6%)	115 (15,2%)	0,000
Núcleo urbano >20.000 habitantes, n (%)	962 (67,7%)	428 (64,4%)	534 (70,5%)	0,013
≥1 ingreso hospitalario en año previo, n (%)	96 (6,8%)	49 (7,4%)	47 (6,2%)	0,384
≥1 ingreso cardiorrespiratorio en año previo, n (%)	25 (1,8%)	17 (2,6%)	8 (1,1%)	0,032

DE: Desviación estándar.

Tabla 2b. Características generales, comorbilidades y toma de fármacos de la población según sexo (área de Don Benito-Villanueva)

	HOMBRES (n=273)	MUJERES (n=279)	P
Edad en años, media (DE)	50,8 (23,3)	50,7 (24,0)	0,962
Trabajadores, n (%)	97 (35,3%)	120 (43,0%)	0,072
Profesionales sociosanitarios, n (%)	21 (7,7%)	63 (22,6%)	0,000
Dependientes, n (%)	32 (11,7%)	44 (15,8%)	0,167
Institucionalizados, n (%)	37 (13,6%)	48 (17,2%)	0,235
Hipertensión arterial, n (%)	102 (37,4%)	93 (33,3%)	0,322
Dislipemia, n (%)	76 (27,8%)	55 (19,7%)	0,025
Diabetes, n (%)	44 (16,1%)	26 (9,3%)	0,016
Tabaquismo, n (%)	23 (8,4%)	16 (5,7%)	0,217
Obesidad, n (%)	59 (21,6%)	48 (17,2%)	0,190
Enfermedad renal crónica, n (%)	18 (6,6%)	18 (6,5%)	0,946
Enfermedades cardiovasculares, n (%)	43 (15,8%)	22 (7,9%)	0,004
Asma, n (%)	19 (7,0%)	29 (10,4%)	0,152
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n (%)	18 (6,6%)	4 (1,4%)	0,002
Síndrome de apnea-hipopnea del sueño, n (%)	19 (7,0%)	10 (3,6%)	0,076
Fibrilación auricular, n (%)	13 (4,8%)	14 (5,0%)	0,889
Demencia, n (%)	15 (5,5%)	21 (7,5%)	0,334
Cáncer activo, n (%)	17 (6,2%)	10 (3,6%)	0,150
Enfermedades autoinmunes o trasplantes, n (%)	3 (1,1%)	10 (3,6%)	0,054
Inmunosupresores, n (%)	2 (0,7%)	6 (2,2%)	0,163
Infección crónica, n (%)	2 (0,7%)	2 (0,7%)	0,983
Benzodiacepinas, n (%)	34 (12,5%)	61 (21,9%)	0,003
Opioides, n (%)	14 (5,1%)	17 (6,1%)	0,622
Antipsicóticos, n (%)	14 (5,1%)	8 (2,9%)	0,175
Antidepresivos, n (%)	25 (9,2%)	54 (19,4%)	0,001
Núcleo urbano >20.000 habitantes, n (%)	143 (52,4%)	165 (59,1%)	0,110
≥1 ingreso hospitalario en año previo, n (%)	25 (9,2%)	18 (6,5%)	0,236
≥1 ingreso cardiorrespiratorio en año previo, n (%)	11 (4,0%)	3 (1,1%)	0,027

DE: Desviación estándar.

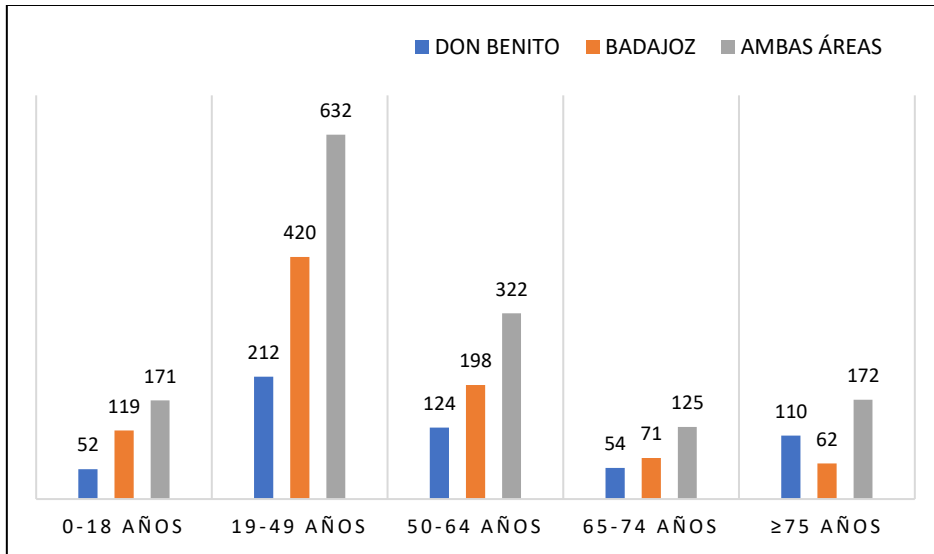
Tabla 2c. Características generales, comorbilidades y toma de fármacos de la población según sexo (área de Badajoz)

	HOMBRES (n=392)	MUJERES (n=478)	P
Edad en años, media (DE)	41,4 (21,7)	43,0 (21,0)	0,302
Trabajadores, n (%)	162 (41,3%)	209 (43,7%)	0,477
Profesionales sociosanitarios, n (%)	43 (11,0%)	108 (22,6%)	0,000
Dependientes, n (%)	12 (3,1%)	23 (4,8%)	0,191
Institucionalizados, n (%)	11 (2,8%)	16 (3,3%)	0,647
Hipertensión arterial, n (%)	88 (22,4%)	86 (18,0%)	0,102
Dislipemia, n (%)	61 (15,5%)	64 (13,4%)	0,363
Diabetes, n (%)	35 (8,9%)	36 (7,5%)	0,454
Tabaquismo, n (%)	32 (8,2%)	37 (7,7%)	0,818
Obesidad, n (%)	66 (16,8%)	62 (13,0%)	0,109
Enfermedad renal crónica, n (%)	11 (2,8%)	17 (3,6%)	0,533
Enfermedades cardiovasculares, n (%)	29 (7,4%)	24 (5,0%)	0,145
Asma, n (%)	45 (11,5%)	45 (9,4%)	0,320
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n (%)	14 (3,6%)	2 (0,4%)	0,001
Síndrome de apnea-hipopnea del sueño, n (%)	21 (5,4%)	9 (1,9%)	0,005
Fibrilación auricular, n (%)	13 (3,3%)	9 (1,9%)	0,180
Demencia, n (%)	6 (1,5%)	9 (1,9%)	0,691
Cáncer activo, n (%)	9 (2,3%)	10 (2,1%)	0,838
Enfermedades autoinmunes o trasplantes, n (%)	5 (1,3%)	8 (1,7%)	0,630
Inmunosupresores, n (%)	4 (1,0%)	6 (1,3%)	0,746
Infección crónica, n (%)	2 (0,5%)	4 (0,8%)	0,562
Benzodiacepinas, n (%)	33 (8,4%)	57 (11,9%)	0,091
Opioides, n (%)	10 (2,6%)	16 (3,3%)	0,493
Antipsicóticos, n (%)	6 (1,5%)	6 (1,3%)	0,729
Antidepresivos, n (%)	32 (8,2%)	61 (12,8%)	0,029
Núcleo urbano >20.000 habitantes, n (%)	285 (72,7%)	369 (77,2%)	0,127
≥1 ingreso hospitalario en año previo, n (%)	24 (6,1%)	29 (6,1%)	0,973
≥1 ingreso cardiorrespiratorio en año previo, n (%)	6 (1,5%)	5 (1,0%)	0,524

DE: Desviación estándar.

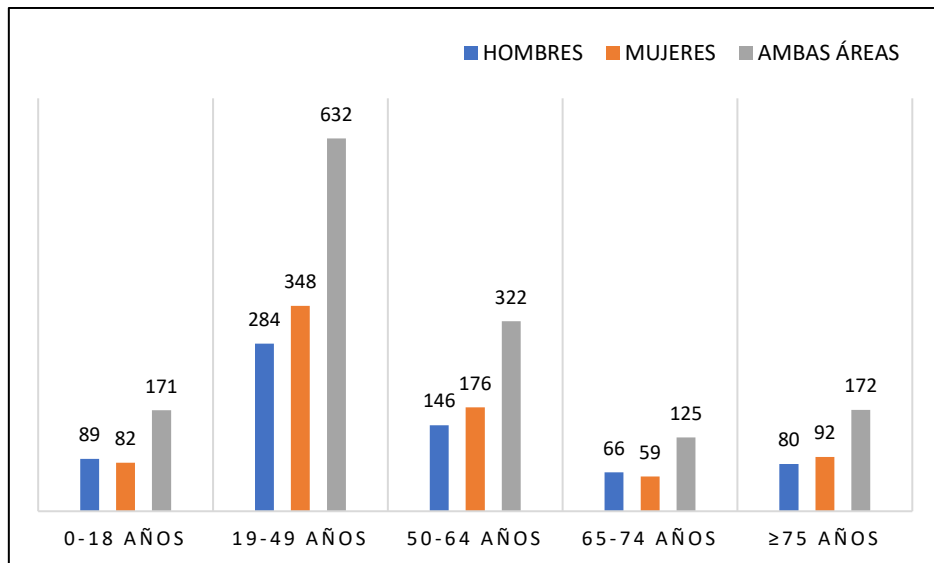
La distribución de la población por grupos etarios (figuras 2, figura 3 y tabla 3) revela que el mayor porcentaje de pacientes con COVID-19 en la población total estudiada correspondió al grupo de 19-49 años, con el 44,4% del total de casos, seguido del grupo de 50-64 años con el 22,6%, mientras que en el análisis por áreas sanitarias el 19,9% de los casos de COVID-19 correspondió a personas ≥75 años en Don Benito-Villanueva frente al 7,1% que supuso en el área de Badajoz ($p=0,000$). En el segmento de 19-49 años se concentraron el 48,3% y 38,4% de los casos en las áreas de Badajoz y Don Benito-Villanueva, respectivamente ($p=0,000$).

Figura 2. Población infectada (n=1422) por rangos de edad, según su área sanitaria de procedencia



Nota: Las diferencias para los grupos de 19-49 años y de ≥75 años son estadísticamente significativas.

Figura 3. Población infectada (n=1422) por rangos de edad, según su sexo



Nota: No se detectan diferencias estadísticamente significativas para ningún grupo de edad.

Tabla 3. Distribución de la población por grupos de edad

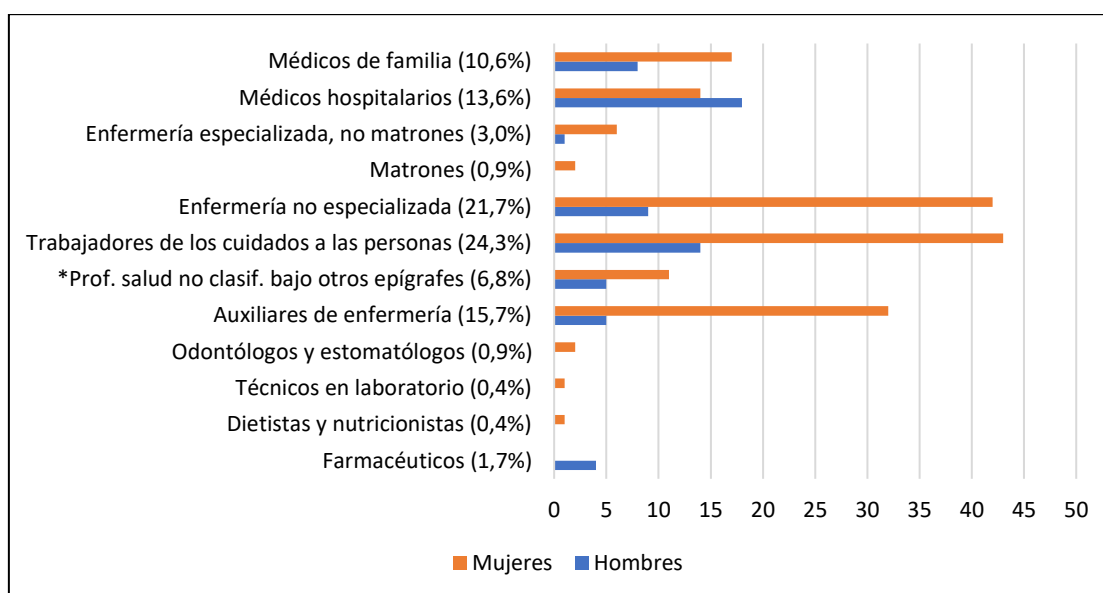
	TOTAL (n=1422)	DON BENITO- VILLANUEVA (n=552)	BADAJOS (n=870)	P	HOMBRES (n=665)	MUJERES (n=757)	P
0-18 años, n (%)	171 (12,0%)	52 (9,4%)	119 (13,7%)	0,016	89 (13,4%)	82 (10,8%)	0,140
19-49 años, n (%)	632 (44,4%)	212 (38,4%)	420 (48,3%)	0,000	284 (42,7%)	348 (46,0%)	0,216
50-64 años, n (%)	322 (22,6%)	124 (22,5%)	198 (22,8%)	0,897	146 (22,0%)	176 (23,2%)	0,561
65-74 años, n (%)	125 (8,8%)	54 (9,8%)	71 (8,2%)	0,293	66 (10,1%)	59 (7,8%)	0,132
≥75 años, n (%)	172 (12,1%)	110 (19,9%)	62 (7,1%)	0,000	80 (12,0%)	92 (12,2%)	0,943

La distribución por categoría profesional de los 235 trabajadores sociosanitarios (el 72,8% de ellos eran mujeres) incluidos entre los 1.422 pacientes con COVID-19 (tabla 4 y figura 4) muestra que el 25,5% de ellos eran enfermeros, el 24,2% médicos (13,6% médicos hospitalarios y 10,6% médicos de familia), el 24,3% trabajadores de los cuidados a las personas y el 15,7% auxiliares de enfermería.

Tabla 4. Profesión de los 235 trabajadores sociosanitarios con COVID-19 en función del sexo

CATEGORÍA PROFESIONAL (% del total de sociosanitarios)	TOTAL (n=235)	HOMBRES (n=64)	MUJERES (n=171)	P
Médicos de familia (10,6%)	25	8 (12,5%)	17 (9,9%)	0,571
Médicos especialistas hospitalarios (13,6%)	32	18 (28,1%)	14 (8,2%)	0,000
Médicos (en general) (24,2%)	57	26 (40,6%)	31 (18,1%)	0,000
Enfermería especializada (salvo matrones) (3,0%)	7	1 (1,6%)	6 (3,5%)	0,435
Matrones (0,9%)	2	0 (0%)	2 (1,2%)	0,385
Enfermería no especializada (21,7%)	51	9 (14,1%)	42 (24,6%)	0,082
Enfermeros (en general) (25,5%)	60	10 (15,6%)	50 (29,2%)	0,033
Trabajadores de los cuidados a las personas (24,3%)	57	14 (21,9%)	43 (25,1%)	0,603
Profesionales de la salud no clasificables bajo otros epígrafes (6,8%)	16	5 (7,8%)	11 (6,4%)	0,709
Auxiliares de enfermería (15,7%)	37	5 (7,8%)	32 (18,7%)	0,041
Odontólogos y estomatólogos (0,9%)	2	0 (0%)	2 (1,2%)	0,385
Técnicos en laboratorio de diagnóstico clínico (0,4%)	1	0 (0%)	1 (0,6%)	0,540
Dietistas y nutricionistas (0,4%)	1	0 (0%)	1 (0,6%)	0,540
Farmacéuticos (1,7%)	4	4 (6,3%)	0 (0%)	0,001

Figura 4. Distribución por sexo de los 235 trabajadores sociosanitarios



*Profesionales de la salud no clasificados bajo otros epígrafes.

La distribución por actividad profesional de los 588 trabajadores activos (edad media 43,3 años; 56,0% mujeres), muestra que la mayoría de los trabajadores pertenecían a los grupos 5, 2 y 9 del CNO y que la hipertensión arterial, la obesidad, la dislipemia, el asma y el tabaquismo fueron las patologías crónicas más prevalentes en esta población (tablas 5a y 5b).

Tabla 5a. Características generales y comorbilidades de la población activa laboralmente de ambas áreas sanitarias, según su profesión, categorizada por el Código Nacional de Ocupaciones (CNO)

	TOTAL (N=588*)	CNO 0 (N=3)	CNO 1 (N=13)	CNO 2 (N=171)	CNO 3 (N=18)	CNO 4 (N=57)
Edad en años, media (DE)	43,3 (12,0)	35,0 (7,2)	46,1 (11,8)	43,1 (12,3)	39,3 (11,6)	45,6 (11,1)
Mujeres, n (%)	329 (56,0%)	1 (33,3%)	2 (15,4%)	109 (63,7%)	5 (27,8%)	35 (61,4%)
Hipertensión arterial, n (%)	78 (13,3%)	0 (0%)	4 (30,8%)	16 (9,4%)	2 (11,1%)	10 (17,5%)
Dislipemia, n (%)	66 (11,2%)	0 (0%)	3 (23,1%)	17 (9,9%)	1 (5,6%)	8 (14,0%)
Diabetes, n (%)	24 (4,1%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (4,7%)	1 (5,6%)	2 (3,5%)
Tabaquismo, n (%)	54 (9,2%)	0 (0%)	1 (7,7%)	12 (7,0%)	1 (5,6%)	9 (15,8%)
Obesidad, n (%)	73 (12,4%)	0 (0%)	3 (23,1%)	14 (8,2%)	2 (11,1%)	6 (10,5%)
Enfermedad renal crónica, n (%)	6 (1,0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,2%)	0 (0%)	1 (1,8%)
Enfermedades cardiovasculares, n (%)	11 (1,9%)	0 (0%)	1 (7,7%)	6 (3,5%)	0 (0%)	2 (3,5%)
Asma, n (%)	62 (10,5%)	0 (0%)	2 (15,4%)	16 (9,4%)	4 (22,2%)	13 (22,8%)
EPOC, n (%)	4 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
SAHS, n (%)	27 (4,6%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (4,7%)	0 (0%)	3 (5,3%)
Fibrilación auricular, n (%)	3 (0,5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)

DE: Desviación estándar; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SAHS: Síndrome de apnea-hipopnea del sueño; CNO: Código Nacional de Ocupaciones. *6 pacientes eran mutualistas cuya profesión no aparecía registrada (no incluidos en ningún CNO, pero sí en la población total trabajadora).

Tabla 5b. Características generales y comorbilidades de la población activa laboralmente de ambas áreas sanitarias, según su profesión, categorizada por el Código Nacional de Ocupaciones (CNO)

	TOTAL (N=588*)	CNO 5 (N=197)	CNO 6 (N=8)	CNO 7 (N=36)	CNO 8 (N=16)	CNO 9 (N=63)
Edad, media (DE), años	43,3 (12,0)	43,0 (12,0)	46,6 (10,3)	39,2 (12,8)	48,7 (8,4)	44,8 (12,5)
Mujeres, n (%)	329 (56,0%)	130 (66,0%)	1 (12,5%)	7 (19,4%)	0 (0%)	37 (58,7%)
Hipertensión arterial, n (%)	78 (13,3%)	27 (13,7%)	1 (12,5%)	5 (13,9%)	4 (25%)	8 (12,7%)
Dislipemia, n (%)	66 (11,2%)	16 (8,1%)	1 (12,5%)	4 (11,1%)	1 (6,3%)	14 (22,2%)
Diabetes, n (%)	24 (4,1%)	7 (3,6%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (12,5%)	4 (6,3%)
Tabaquismo, n (%)	54 (9,2%)	22 (11,2%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (12,5%)	7 (11,1%)
Obesidad, n (%)	73 (12,4%)	25 (12,7%)	2 (25,0%)	10 (27,8%)	3 (18,8%)	8 (12,7%)
Enfermedad renal crónica, n (%)	6 (1,0%)	1 (0,5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6,3%)	1 (1,6%)
Enfermedades cardiovasculares, n (%)	11 (1,9%)	2 (1,0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Asma, n (%)	62 (10,5%)	17 (8,6%)	0 (0%)	5 (13,9%)	0 (0%)	5 (7,9%)
EPOC, n (%)	4 (0,7%)	2 (1,0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3,2%)
SAHS, n (%)	27 (4,6%)	7 (3,6%)	2 (25,0%)	4 (11,1%)	2 (12,5%)	1 (1,6%)
Fibrilación auricular, n (%)	3 (0,5%)	1 (0,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,6%)

*DE: Desviación estándar; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SAHS: Síndrome de apnea-hipopnea del sueño; CNO: Código Nacional de Ocupaciones. *6 pacientes eran mutualistas cuya profesión no aparecía registrada (no incluidos en ningún CNO, pero sí en la población total trabajadora).*

Al realizar un análisis de la población en función de su tarjeta sanitaria individual (TSI), no fue posible recoger el tipo de TSI de los 28 fallecidos por no constar en JARA, además de las de otros 15 pacientes que no tenían asignada categoría alguna de TSI en el momento de acceder a su historia clínica. Hubo, por tanto, 43 valores perdidos entre los 1.422 pacientes (3,0%). El 40,4% (574 pacientes) tenían asignada una TSI 003 (rentas inferiores a 18.000 euros/año), el 21,3% (303 pacientes) poseían TSI 004 (rentas anuales entre 18.000-100.000 euros), el 15,8% (225 pacientes) tenían TSI 002 (pensionistas con renta variable de hasta 100.000 euros anuales), el 16,0% (227 pacientes) tenían TSI 001 (pensiones no contributivas y sus beneficiarios), el 2,6% (37 pacientes) tenían una TSI 006 (mutualistas o clases pasivas del Estado, también con rentas anuales muy variables) y el 0,9% (13 pacientes), TSI 005 (trabajadores o pensionistas con rentas superiores a 100.000 euros anuales).

Las características generales y evolución de los pacientes en función del código de su TSI se muestran en la tabla 6. Los pacientes del grupo TSI 002 fueron los de edad media más elevada y con mayores prevalencias de institucionalización, dependencia, toma de psicofármacos, comorbilidades e ingresos hospitalarios.

Tabla 6. Características generales, comorbilidades, toma de fármacos e ingresos hospitalarios de los pacientes según su código de tarjeta sanitaria individual (TSI)

	TSI 001 (n=227)	TSI 002 (n=225)	TSI 003 (n=574)	TSI 004 (n=303)	TSI 005 (n=13)	TSI 006 (n=37)
Edad en años, media (DE)	50,7 (26,0)	70,7 (18,1)	35,4 (15,5)	41,5 (16,1)	46,4 (20,8)	35,0 (21,7)
Mujeres, n (%)	132 (58,1%)	112 (49,8%)	312 (54,4%)	166 (54,8%)	4 (30,8%)	15 (40,5%)
Área de salud de Don Benito-Vva, n (%)	90 (39,6%)	117 (52,0%)	214 (37,3%)	98 (32,3%)	1 (7,7%)	8 (21,6%)
Trabajadores, n (%)	18 (7,9%)	12 (5,3%)	322 (56,1%)	214 (70,6%)	7 (53,8%)	14 (37,8%)
Profesionales sociosanitarios, n (%)	3 (1,3%)	2 (0,9%)	96 (16,7%)	128 (42,2%)	5 (38,5%)	1 (2,7%)
Dependientes, n (%)	34 (15,0%)	61 (27,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Institucionalizados, n (%)	32 (14,1%)	66 (29,3%)	0 (0%)	0(0%)	0 (0%)	0 (0%)
Hipertensión arterial, n (%)	91 (40,1%)	149 (66,2%)	63 (11,0%)	36 (11,9%)	2 (15,4%)	5 (13,5%)
Dislipemia, n (%)	60 (26,4%)	99 (44,0%)	44 (7,7%)	35 (11,6%)	1 (7,7%)	6 (16,2%)
Diabetes, n (%)	32 (14,1%)	65 (28,9%)	22 (3,8%)	11 (3,6%)	1 (7,7%)	0 (0%)
Tabaquismo, n (%)	23 (10,1%)	11 (4,9%)	45 (7,8%)	24 (7,9%)	1 (7,7%)	1 (2,7%)
Obesidad, n (%)	59 (26,0%)	73 (32,4%)	65 (11,3%)	32 (10,6%)	0 (0%)	1 (2,7%)
Enfermedad renal crónica, n (%)	19 (8,4%)	31 (13,8%)	3 (0,5%)	3 (1,0%)	0 (0%)	0 (0%)
Enfermedades cardiovasculares, n (%)	36 (15,9%)	55 (24,4%)	3 (0,5%)	9 (3,0%)	0 (0%)	2 (5,4%)
Asma, n (%)	25 (11,0%)	15 (6,7%)	65 (11,3%)	29 (9,6%)	1 (7,7%)	1 (2,7%)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n (%)	7 (3,1%)	21 (9,3%)	5 (0,9%)	1 (0,3%)	0 (0%)	1 (2,7%)
Síndrome de apnea-hipopnea del sueño, n (%)	6 (2,6%)	19 (8,4%)	15 (2,6%)	17 (5,6%)	0 (0%)	1 (2,7%)
Fibrilación auricular, n (%)	12 (5,3%)	28 (12,4%)	2 (0,3%)	1 (0,3%)	0 (0%)	1 (2,7%)
Demencia, n (%)	14 (6,2%)	31 (13,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Cáncer activo, n (%)	8 (3,5%)	19 (8,4%)	7 (1,2%)	5 (1,7%)	0 (0%)	0 (0%)
Enfermedades autoinmunes o trasplantes, n (%)	9 (4,0%)	3 (1,3%)	6 (1,0%)	4 (1,3%)	1 (7,7%)	0 (0%)
Inmunosupresores, n (%)	7 (3,1%)	3 (1,3%)	4 (0,7%)	1 (0,3%)	1 (7,7%)	0 (0%)
Infección crónica, n (%)	2 (0,9%)	2 (0,9%)	4 (0,7%)	2 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)
Benzodiacepinas, n (%)	55 (24,2%)	68 (30,2%)	33 (5,7%)	12 (4,0%)	1 (7,7%)	2 (5,4%)
Opioides, n (%)	12 (5,3%)	29 (12,9%)	8 (1,4%)	2 (0,7%)	0 (0%)	1 (2,7%)
Antipsicóticos, n (%)	13 (5,7%)	14 (6,2%)	3 (0,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Antidepresivos, n (%)	49 (21,6%)	63 (28,0%)	35 (6,1%)	11 (3,6%)	1 (7,7%)	1 (2,7%)
Núcleo urbano >20.000 habitantes, n (%)	143 (63,0%)	148 (65,8%)	355 (61,8%)	248 (81,8%)	13 (100%)	29 (78,4%)
≥1 ingreso hospitalario en año previo, n (%)	19 (8,4%)	41 (18,2%)	19 (3,3%)	7 (2,3%)	1 (7,7%)	1 (2,7%)
≥1 ingreso cardiorrespiratorio en año previo, n (%)	7 (3,1%)	14 (6,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ingresos por la primoinfección, n (%)	28 (12,3%)	81 (36,0%)	29 (5,1%)	29 (9,6%)	3 (23,1%)	3 (8,1%)

DE: Desviación estándar; TSI: Tarjeta Sanitaria Individual; Vva: Villanueva.

Nota: Los pacientes fallecidos como consecuencia de la primoinfección no tienen documentado su TSI y por tanto no están representados en esta tabla.

El análisis de las comorbilidades en función de tres grupos de edad (50-64 años, 65-74 o ≥ 75 años) y del lugar de residencia (municipios mayores o menores de 20.000 habitantes) reveló que en los municipios de más de 20.000 habitantes hubo un mayor porcentaje de población dependiente e institucionalizada en los tres grupos de edad y que, en los pacientes ≥ 75 años procedentes de núcleos urbanos grandes, también fueron mayores las prevalencias de demencia (31,9% vs 15,1%) y de pacientes con toma de benzodiazepinas (48,7% vs 32,1%) y menor el porcentaje de pacientes con algún tipo de cáncer (10,1% vs 22,6%; $p=0,028$; tabla 7).

Tabla 7. Comorbilidades y toma de fármacos en función del grupo de edad y tamaño del municipio de residencia (> o < de 20.000 habitantes)

	50-64 años (>20.000 habitantes) n=213	50-64 años (<20.000 habitantes) n=109	P	65-74 años (>20.000 habitantes) n=76	65-74 años (<20.000 habitantes) n=49	P	≥75 años (>20.000 habitantes) n=119	≥75 años (<20.000 habitantes) n=53	P
Demencia, n (%)	1 (0,5%)	0 (0%)	0,474	2 (2,6%)	1 (2,0%)	0,833	38 (31,9%)	8 (15,1%)	0,021
Dependientes, n (%)	8 (3,8%)	0 (0%)	0,040	10 (13,2%)	1 (2,0%)	0,032	70 (58,8%)	19 (35,8%)	0,005
Institucionalizados, n (%)	6 (2,8%)	0 (0%)	0,077	12 (15,8%)	1 (2,0%)	0,014	76 (63,9%)	15 (28,3%)	0,000
Hipertensión arterial, n (%)	66 (31,0%)	36 (33,0%)	0,709	50 (65,8%)	33 (67,3%)	0,857	104 (87,4%)	45 (84,9%)	0,658
Dislipemia, n (%)	63 (29,6%)	27 (24,8%)	0,363	42 (55,3%)	22 (44,9%)	0,258	54 (45,4%)	26 (49,1%)	0,655
Diabetes, n (%)	22 (10,3%)	12 (11,0%)	0,851	21 (27,6%)	14 (28,6%)	0,909	37 (31,1%)	17 (32,1%)	0,898
Tabaquismo, n (%)	28 (13,1%)	10 (9,2%)	0,296	8 (10,5%)	4 (8,2%)	0,662	2 (1,7%)	2 (3,8%)	0,400
Obesidad, n (%)	45 (21,1%)	25 (22,9%)	0,710	30 (39,5%)	16 (32,7%)	0,440	14 (26,4%)	35 (29,4%)	0,688
Enfermedad renal crónica, n (%)	5 (2,3%)	2 (1,8%)	0,756	8 (10,5%)	1 (2,0%)	0,073	32 (26,9%)	11 (20,8%)	0,391
Enfermedades cardiovasculares, n (%)	16 (7,5%)	7 (6,4%)	0,719	19 (25,0%)	4 (8,2%)	0,018	49 (41,2%)	21 (39,6%)	0,848
Cáncer activo, n (%)	9 (4,2%)	4 (3,7%)	0,811	4 (5,3%)	2 (4,1%)	0,763	12 (10,1%)	12 (22,6%)	0,028
Enfermedades autoinmunes o trasplantes, n (%)	6 (2,8%)	4 (3,7%)	0,676	2 (2,6%)	2 (4,1%)	0,653	2 (1,7%)	0 (0%)	0,342
Inmunodeprimidos por inmunosupresores, n (%)	4 (1,9%)	3 (2,8%)	0,611	1 (1,3%)	2 (4,1%)	0,324	1 (0,8%)	0 (0%)	0,503
Asma, n (%)	21 (9,9%)	11 (10,1%)	0,947	0 (0%)	0 (0%)	NA	7 (5,9%)	5 (9,4%)	0,399
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n (%)	3 (1,4%)	3 (2,8%)	0,399	5 (6,6%)	5 (10,2%)	0,466	11 (9,2%)	19 (18,9%)	0,075
Síndrome de apnea hipopnea del sueño, n (%)	15 (7,0%)	10 (9,2%)	0,499	10 (13,2%)	5 (10,2%)	0,620	5 (4,2%)	1 (1,9%)	0,445
Fibrilación auricular, n (%)	4 (1,9%)	1 (0,9%)	0,509	3 (3,9%)	4 (8,2%)	0,317	26 (21,8%)	10 (18,9%)	0,657
Benzodiacepinas, n (%)	32 (15,0%)	21 (19,3%)	0,331	18 (23,7%)	7 (14,3%)	0,200	58 (48,7%)	17 (32,1%)	0,042
Opioides, n (%)	12 (5,6%)	5 (4,6%)	0,691	5 (6,6%)	4 (8,2%)	0,738	17 (14,3%)	9 (17,0%)	0,649
Antipsicóticos, n (%)	6 (2,8%)	0 (0,0%)	0,077	3 (3,9%)	0 (0%)	0,159	12 (10,1%)	7 (13,2%)	0,546
Antidepresivos, n (%)	30 (14,1%)	10 (9,2%)	0,206	18 (23,7%)	13 (26,5%)	0,719	47 (39,5%)	16 (30,2%)	0,242

NA: No aplicable.

4.2. Ingresos hospitalarios y mortalidad por COVID-19

Durante el curso clínico de la infección fallecieron 28 personas (mortalidad del 2,0%) y el 13,4% (191 pacientes) requirieron ingreso hospitalario (el 17,0% de los hombres y el 10,3% de las mujeres; $p < 0,001$), con un mayor porcentaje de ingresos en los pacientes del área sanitaria de Don Benito-Villanueva que en la de Badajoz (17,2% frente al 11,0%; $p = 0,001$), habiendo sido el 79,1% de los 1.422 pacientes recogidos en esta Tesis doctoral atendidos exclusivamente en el ámbito de la atención primaria (figura 5 y tabla 8). La distribución por rangos de edad de los 28 pacientes fallecidos se muestra en la figura 6, correspondiendo 21 de ellos (75,0% de los fallecidos) a personas de edad ≥ 75 años.

Figura 5. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos según las consecuencias agudas de la COVID-19

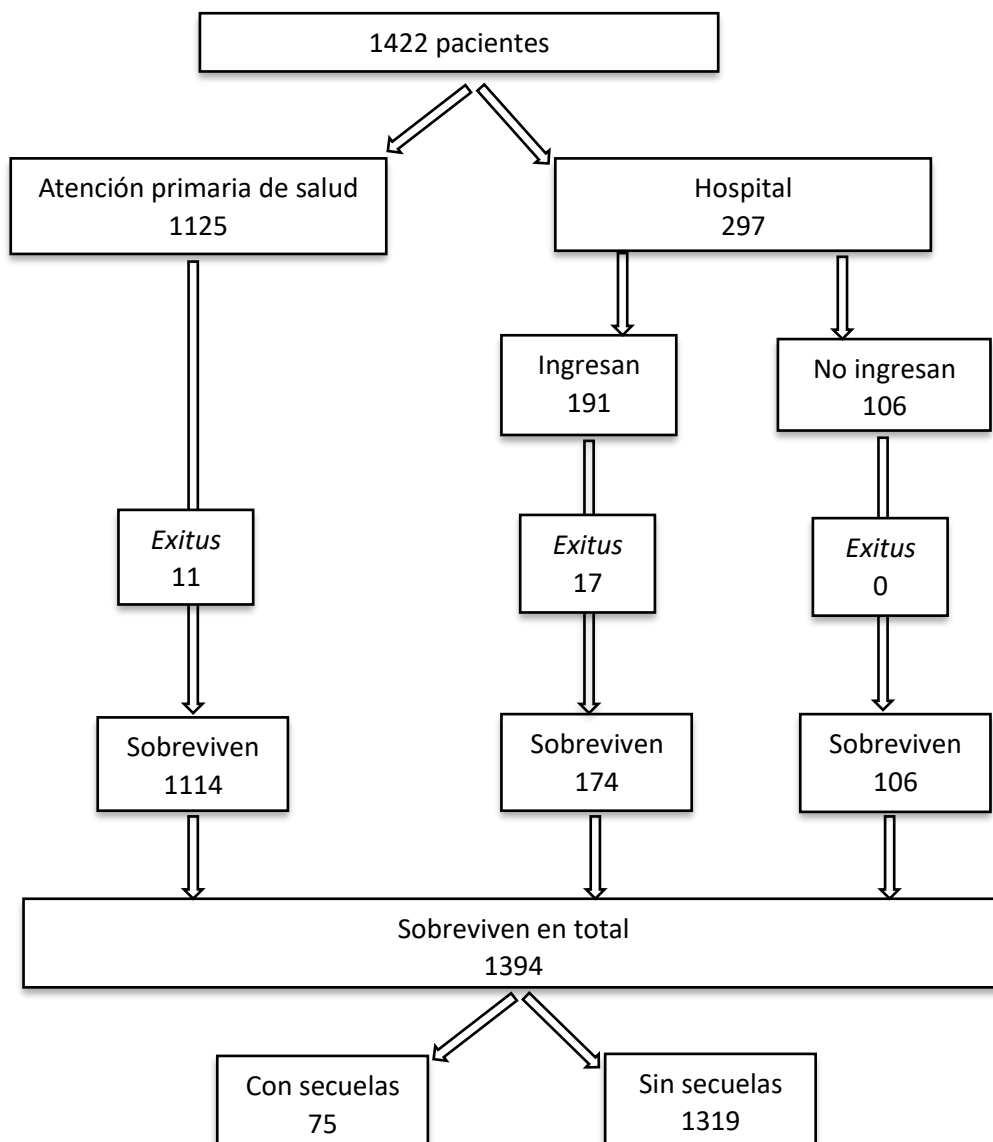


Tabla 8. Ámbito sanitario de atención, mortalidad e ingresos hospitalarios de los 1.422 pacientes con COVID-19

	TOTAL (n=1422)	HOMBRES (n=665)	MUJERES (n=757)	P	DON BENITO- VVA (n=552)	BADAJOZ (n=870)	P
Ingresos hospitalarios, n (%)	191 (13,4%)	113 (17,0%)	78 (10,3%)	0,000	95 (17,2%)	96 (11,0%)	0,001
Ingresos en UCI, n (%)	12 (0,8%)	9 (1,4%)	3 (0,4%)	0,049	3 (0,5%)	9 (1,0%)	0,324
Fallecidos, n (%)	28 (2,0%)	17 (2,6%)	11 (1,5%)	0,135	17 (3,1%)	11 (1,3%)	0,016
Fallecidos a nivel extrahospitalario, n (%)	11 (0,8%)	5 (0,8%)	6 (0,8%)	0,930	7 (1,3%)	4 (0,5%)	0,090
Pacientes con evolución desfavorable, n (%)*	202 (14,2%)	118 (17,7%)	84 (11,1%)	0,000	102 (18,5%)	100 (11,5%)	0,000
Pacientes con manejo exclusivo por atención primaria**, n (%)	1125 (79,1%)	511 (76,8%)	614 (81,1%)	0,048	416 (75,4%)	709 (81,5%)	0,006

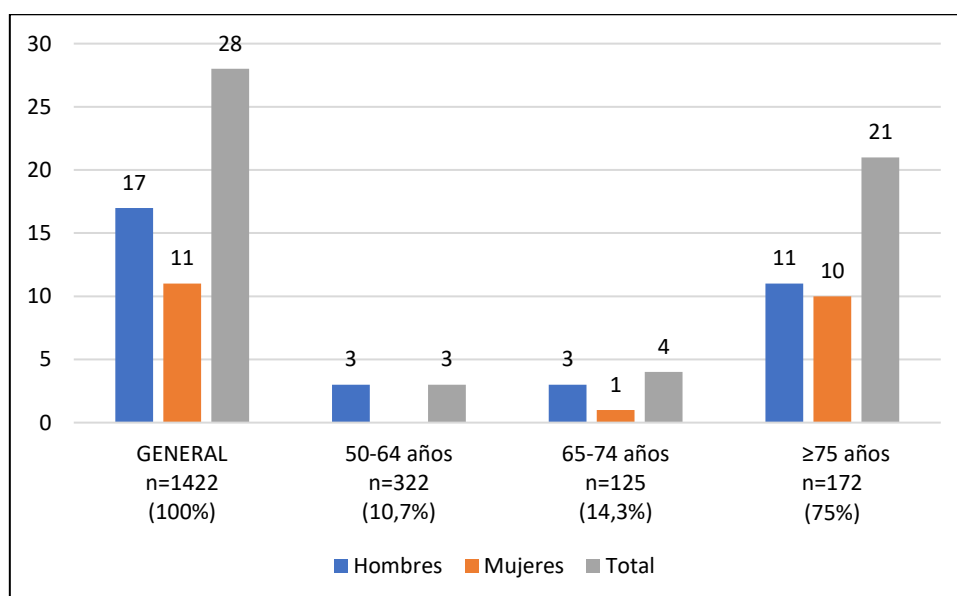
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VVA: Villanueva.

*Evolución desfavorable: Ingresos o mortalidad (tanto intra como extrahospitalaria).

**Sin consultas en urgencias hospitalarias ni ingresos hospitalarios.

Nota: 2 pacientes embarazadas ingresaron con coronavirus por motivo de finalización de la gestación, pero no como consecuencia de la sintomatología derivada de la infección (tuvieron partos sin incidencias y alta tras una estancia hospitalaria de 3 días), por lo que no se incluyen dentro de los 191 pacientes que ingresaron por la infección.

Figura 6. Mortalidad de la COVID-19 por rangos de edad



Nota: En la población de menos de 50 años no se produce ningún fallecimiento. En las filas se reflejan los porcentajes de fallecidos con respecto al total de exitus.

Un total de 297 pacientes (el 20,9% de los 1.422 incluidos en este estudio) acudieron al hospital: 132 (44,4%) por iniciativa propia y los 165 restantes (55,6%) derivados desde el ámbito de la atención primaria, con una evolución media de la sintomatología de 6,5±5,4 días. De los 297 pacientes vistos en el hospital, ingresaron 191 (el 64,3% de los 297 pacientes), concretamente, el 46,2% de los que acudieron por iniciativa propia (61 pacientes) y el 78,8% de los que fueron derivados por atención primaria (130 pacientes); p=0,000.

Del total de los 191 pacientes precisaron ingreso hospitalario por COVID-19, 167 de ellos (87,4%) correspondieron a los 1.326 pacientes que no habían tenido ingresos hospitalarios durante el año anterior a la pandemia y los 24 ingresos restantes (12,6%) a los 96 pacientes con algún ingreso por cualquier motivo en el año previo al inicio de la infección (p=0,001). Así pues, ingresaron por COVID-19 el 12,6% (167 pacientes) de los 1.326 pacientes que no tenían ingresos hospitalarios previos, frente al 25,0% de ingresos por COVID-19 (24 pacientes de 96) que se dieron entre los pacientes que tenían registrado algún ingreso en el año previo al inicio de la infección (p=0,001, tabla 9). Estos resultados fueron similares en las dos áreas sanitarias. También fue mayor la mortalidad por COVID-19 en el grupo de pacientes con ingresos hospitalarios previos, tanto para el total de la población (8,3% vs 1,5%; p=0,000), como en el análisis separado por áreas sanitarias (tabla 9).

Tabla 9. Ámbito sanitario de atención, mortalidad e ingresos hospitalarios por COVID-19 según la presencia o ausencia de ingreso hospitalario en el año previo a la primoinfección

	TOTAL, AMBAS ÁREAS (n=1422)	SIN INGRESOS, AMBAS ÁREAS (n=1326)	CON INGRESOS, AMBAS ÁREAS (n=96)	P	SIN INGRESOS, DON BENITO-VVA (n=509)	CON INGRESOS, DON BENITO-VVA (n=43)	P	SIN INGRESOS, BADAJOZ (n=817)	CON INGRESOS, BADAJOZ (n=53)	P
Ingresos hospitalarios, n (%)	191 (13,4%)	167 (12,6%)	24 (25,0%)	0,001	82 (16,1%)	13 (30,2%)	0,018	85 (10,4%)	11 (20,8%)	0,020
Ingresos en UCI, n (%)	12 (0,8%)	9 (0,7%)	3 (3,1%)	0,011	3 (0,6%)	0 (0%)	0,614	6 (0,7%)	3 (5,7%)	0,001
Fallecidos, n (%)	28 (2,0%)	20 (1,5%)	8 (8,3%)	0,000	13 (2,6%)	4 (9,3%)	0,014	7 (0,9%)	4 (7,5%)	0,000
Pacientes con manejo exclusivo por atención primaria*, n (%)	1125 (79,1%)	1056 (79,6%)	69 (71,9%)	0,071	388 (76,2%)	28 (65,1%)	0,104	668 (81,8%)	41 (77,4%)	0,424

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VVA: Villanueva.

*Sin consultas en urgencias hospitalarias ni ingresos hospitalarios.

Nota: 2 pacientes embarazadas ingresaron con coronavirus por motivo de finalización de la gestación (no por la gravedad de la infección) y no se incluyen dentro de los 191 pacientes que ingresaron por la infección.

La distribución por grupo de edades de los 191 pacientes que ingresaron a consecuencia de la COVID-19 (tabla 10 y figura 7) mostró que la mayoría de los ingresos, el 57,1% (109 de 191), correspondían a pacientes ≥ 65 años (el 64,2% en el área de salud de Don Benito-Villanueva y el 50,0% en el área de Badajoz).

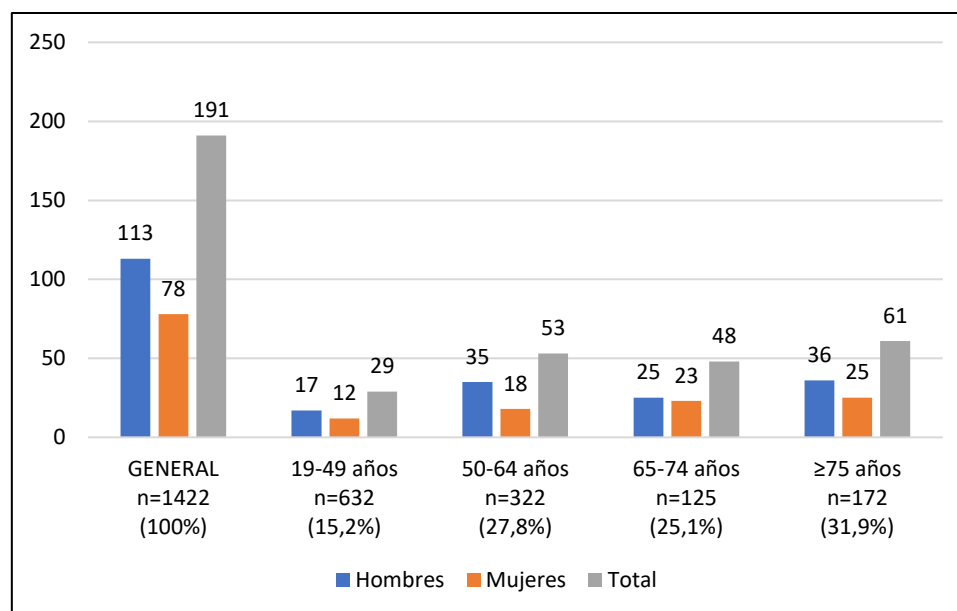
Tabla 10. Distribución de los ingresos hospitalarios por COVID-19 en función de la edad y sexo

	TOTAL DON BENITO-VVA	HOMBRES	MUJERES	P	TOTAL BADAJOZ	HOMBRES	MUJERES	P
General, n/total (%)	95/552 (17,2%)	60/273 (22,0%)	35/279 (12,5%)	0,003	96/870 (11,0%)	53/392 (13,5%)	43/478 (9,0%)	0,034
19-49 años, n/total (%)	9/212 (4,2%)	5/98 (5,1%)	4/114 (3,5%)	0,066	20/420 (4,8%)	12/186 (6,5%)	8/234 (3,4%)	0,147
50-64 años, n/total (%)	25/124 (20,2%)	15/59 (25,4%)	10/65 (15,4%)	0,165	28/198 (14,1%)	20/87 (23,0%)	8/111 (7,2%)	0,002
65-74 años, n/total (%)	24/54 (44,4%)	17/36 (47,2%)	7/18 (38,9%)	0,561	24/71 (33,8%)	8/30 (26,7%)	16/41 (39,0%)	0,277
≥ 75 años, n/total (%)	37/110 (33,6%)	23/52 (44,2%)	14/58 (24,1%)	0,026	24/62 (38,7%)	13/28 (46,4%)	11/34 (32,4%)	0,258

VVA: Villanueva.

Nota: No se producen ingresos en la población de 0 a 18 años.

Figura 7. Ingresos hospitalarios por COVID-19 en función de la edad y el sexo



Nota: En la población de 0-18 años no se produjo ningún ingreso hospitalario.

Los porcentajes en las filas representan el porcentaje de ingresos en el grupo etario respecto al total de ingresos (191).

La edad media de los 191 pacientes ingresados fue de 66,0 años (68,8 en los pacientes del área de Don Benito-Villanueva y 63,3 en la de Badajoz; $p=0,011$) con una estancia media hospitalaria de 12,0 días y una mortalidad del 8,9%. El 68,1% de los pacientes que ingresaron habían contactado previamente con atención primaria, siendo ese porcentaje mayor en el área de salud de Don Benito-Villanueva (75,8% frente a 60,4% en el área de Badajoz; $p=0,023$, tabla 11).

Tabla 11. Edad, procedencia, estancia hospitalaria y evolución de los pacientes con ingreso hospitalario por COVID-19, según sexo y área sanitaria

	TOTAL (n=191)	HOMBRES (n=113)	MUJERES (n=78)	P	DON BENITO-VVA (n=95)	BADAJOZ (n=96)	P
Edad en años, media (DE)	66,0 (14,9)	65,4 (13,7)	67,0 (16,4)	0,465	68,8 (13,8)	63,3 (15,4)	0,011
Estancia hospitalaria en días, media (DE)	12,0 (9,3)	12,5 (9,8)	11,4 (8,5)	0,423	11,9 (7,6)	12,2 (10,7)	0,852
Evolución de la sintomatología al ingreso en días (DE)	6,9 (4,8)	6,8 (4,5)	7,0 (5,3)	0,758	6,4 (4,9)	7,4 (4,7)	0,134
Derivados desde atención primaria, n (%)	130 (68,1%)	77 (68,1%)	53 (67,9%)	0,978	72 (75,8%)	58 (60,4%)	0,023
Ingresados en UCI, n (%)	12 (6,3%)	9 (8,0%)	3 (3,8%)	0,249	3 (3,2%)	9 (9,4%)	0,077
Fallecidos, n (%)	17 (8,9%)	12 (10,6%)	5 (6,4%)	0,315	10 (10,5%)	7 (7,3%)	0,432

DE: Desviación estándar; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; VVA: Villanueva.

La comparación de los 191 pacientes que ingresaron por COVID-19 frente a los 1.231 que no precisaron de ingreso hospitalario (tabla 12) reveló que los pacientes que ingresaron tenían mayores edades (66,0 frente a 42,4; $p=0,000$), con un predominio de hombres (59,2% vs 40,8%), de pacientes dependientes (15,2% vs 6,7%; $p=0,000$), institucionalizados (11,0% vs 7,4%; $p=0,000$) y también con mayores prevalencias de demencia, hipertensión, dislipemia, diabetes, obesidad, enfermedad renal crónica, enfermedades cardiovasculares, EPOC, SAHS, antecedentes de arritmias embolígenas, enfermedades autoinmunes y toma de inmunosupresores, benzodiazepinas, opioides, antidepresivos y mayor porcentaje de ingresos hospitalarios en el año previo al inicio de la infección. En el análisis separado por áreas sanitarias los resultados fueron similares.

Tabla 12. Características generales, comorbilidades y toma de fármacos de los pacientes con COVID-19 en función de si precisaron o no de ingreso hospitalario

	SIN INGRESOS HOSPITALARIOS (n=1231)	CON INGRESOS HOSPITALARIOS (n=191)	P
Edad en años, media (DE)	42,4 (22,0)	66,0 (14,9)	0,000
Mujeres, n (%)	679 (89,7%)	78 (10,3%)	0,000
Hombres, n (%)	552 (83,0%)	113 (17,0%)	0,000
Trabajadores, n (%)	538 (43,7%)	50 (26,2%)	0,000
Profesionales sociosanitarios, n (%)	218 (17,7%)	17 (8,9%)	0,002
Dependientes, n (%)	82 (6,7%)	29 (15,2%)	0,000
Institucionalizados, n (%)	91 (7,4%)	21 (11,0%)	0,085
TSI 001, n (%)	199 (87,7%)	28 (12,3%)	0,597
TSI 002, n (%)	146 (63,5%)	84 (36,5%)	0,000
TSI 003, n (%)	545 (94,9%)	29 (5,1%)	0,000
TSI 004, n (%)	274 (90,4%)	29 (9,6%)	0,026
TSI 005, n (%)	10 (76,9%)	3 (23,1%)	0,306
TSI 006, n (%)	34 (91,9%)	3 (8,1%)	0,336
Hipertensión arterial, n (%)	261 (21,2%)	108 (56,5%)	0,000
Dislipemia, n (%)	176 (14,3%)	80 (41,9%)	0,000
Diabetes, n (%)	91 (7,4%)	50 (26,2%)	0,000
Tabaquismo, n (%)	92 (7,5%)	16 (8,4%)	0,661
Obesidad, n (%)	169 (13,7%)	66 (34,6%)	0,000
Enfermedad renal crónica, n (%)	40 (3,2%)	24 (12,6%)	0,000
Enfermedades cardiovasculares, n (%)	79 (6,4%)	39 (20,4%)	0,000
Asma, n (%)	120 (9,7%)	18 (9,4%)	0,888
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n (%)	17 (1,4%)	21 (11,0%)	0,000
Síndrome de apnea-hipopnea del sueño, n (%)	42 (3,4%)	17 (8,9%)	0,000
Fibrilación auricular, n (%)	37 (3,0%)	12 (6,3%)	0,021
Demencia, n (%)	38 (3,1%)	13 (6,8%)	0,010
Cáncer activo, n (%)	30 (2,4%)	16 (8,4%)	0,000
Enfermedades autoinmunes o trasplantes, n (%)	19 (1,5%)	7 (3,7%)	0,042
Inmunosupresores, n (%)	12 (1,0%)	6 (3,1%)	0,013
Infección crónica, n (%)	9 (0,7%)	1 (0,5%)	0,749
Benzodiacepinas, n (%)	141 (11,5%)	44 (23,0%)	0,000
Opioides, n (%)	38 (3,1%)	19 (9,9%)	0,000
Antipsicóticos, n (%)	27 (2,2%)	7 (3,7%)	0,215
Antidepresivos, n (%)	132 (10,7%)	40 (20,9%)	0,000
Núcleo urbano >20.000 habitantes, n (%)	839 (68,2%)	123 (64,4%)	0,302
≥1 ingreso hospitalario en año previo, n (%)	72 (5,8%)	24 (12,6%)	0,001
≥1 ingreso por patología cardiorrespiratoria en año previo, n (%)	14 (1,1%)	11 (5,8%)	0,000

DE: Desviación estándar; TSI: Tarjeta sanitaria individual.

Nota: Todos los porcentajes se calculan en columnas salvo los de sexo y TSI (en filas).

En el análisis mediante regresión logística binaria las variables con mayor capacidad predictiva de ingresos hospitalarios durante la pandemia de COVID-19 fueron la toma de inmunosupresores (OR: 3,63; IC 95%: 1,22-10,83) y los antecedentes de existencia de fibrilación auricular (OR: 2,52; IC 95%: 1,22-5,40), mientras que el sexo femenino actuó como variable protectora (OR: 0,56; IC 95%: 0,40-0,80) (tabla 13). También el ser un paciente con un código de

TSI 002 se comportó como factor de riesgo para ingresos hospitalarios (OR: 1,66; IC 95%: 1,09-2,52).

Tabla 13. Variables predictoras de ingresos hospitalarios por COVID-19

	<i>Odds ratio</i>	<i>IC 95% para odds ratio</i>	<i>P</i>
Edad	1,054	1,041-1,067	0,000
Sexo femenino	0,564	0,396-0,802	0,001
Dependencia	2,526	1,446-4,411	0,001
TSI 002	1,655	1,087-2,522	0,019
Obesidad	1,744	1,187-2,561	0,005
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	2,226	1,064-4,657	0,034
Fibrilación auricular	2,522	1,207-5,398	0,014
Inmunosupresores	3,630	1,216-10,834	0,021

TSI: Tarjeta sanitaria individual.

El análisis comparativo de los 191 pacientes que ingresaron en función de si fallecieron durante el ingreso (17 pacientes) o recibieron el alta con vida (174 pacientes), reveló que murieron los pacientes con más edad (76,5 frente a 65,0 años; $p=0,002$), sin actividad laboral, con mayor prevalencia de enfermedad renal crónica, tumores, enfermedades autoinmunes o trasplante y toma de inmunosupresores, benzodiacepinas y opioides (tabla 14). En el análisis de regresión logística la presencia de enfermedades autoinmunes o trasplante (OR: 8,58; IC 95%: 1,32-55,92) y de cáncer activo (OR: 3,96; IC 95%: 1,01-15,53) fueron las variables con mayor capacidad predictiva de muerte entre los ingresados (tabla 15).

Tabla 14. Características generales, comorbilidades y toma de fármacos de la población ingresada en función de si vive o muere a consecuencia de la COVID-19

	INGRESARON Y RECIBIERON ALTA (n=174)	INGRESARON Y MURIERON (n=17)	P
Edad en años, media (DE)	65,0 (14,9)	76,5 (10,3)	0,002
Mujeres, n (%)	73 (42,0%)	5 (29,4%)	0,315
Trabajadores, n (%)	50 (28,7%)	0 (0%)	0,010
Profesionales sociosanitarios, n (%)	17 (9,8%)	0 (0%)	0,177
Dependientes, n (%)	24 (13,8%)	5 (29,4%)	0,087
Institucionalizados, n (%)	18 (10,3%)	3 (17,6%)	0,358
Hipertensión arterial, n (%)	96 (55,2%)	12 (70,6%)	0,221
Dislipemia, n (%)	75 (43,1%)	5 (29,4%)	0,275
Diabetes, n (%)	45 (25,9%)	5 (29,4%)	0,751
Tabaquismo, n (%)	15 (8,6%)	1 (5,9%)	0,697
Obesidad, n (%)	63 (36,2%)	3 (17,6%)	0,125
Enfermedad renal crónica, n (%)	18 (10,3%)	6 (35,3%)	0,003
Enfermedades cardiovasculares, n (%)	33 (19,0%)	6 (35,3%)	0,111
Asma, n (%)	17 (9,8%)	1 (5,9%)	0,601
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n (%)	20 (11,5%)	1 (5,9%)	0,480
Síndrome de apnea-hipopnea del sueño, n (%)	16 (9,2%)	1 (5,9%)	0,647
Fibrilación auricular, n (%)	11 (6,3%)	1 (5,9%)	0,943
Demencia, n (%)	11 (6,3%)	2 (11,8%)	0,395
Cáncer activo, n (%)	12 (6,9%)	4 (23,5%)	0,018
Enfermedades autoinmunes o trasplantes, n (%)	4 (2,3%)	3 (17,6%)	0,001
Inmunosupresores, n (%)	4 (2,3%)	2 (11,8%)	0,033
Infección crónica, n (%)	1 (0,6%)	0 (0%)	0,754
Benzodiazepinas, n (%)	36 (20,7%)	8 (47,1%)	0,014
Opioides, n (%)	15 (8,6%)	4 (23,5%)	0,050
Antipsicóticos, n (%)	6 (3,4%)	1 (5,9%)	0,610
Antidepresivos, n (%)	35 (20,1%)	5 (29,4%)	0,369
Núcleo urbano >20.000 habitantes, n (%)	111 (63,8%)	12 (70,6%)	0,577
≥1 ingreso hospitalario en año previo, n (%)	20 (11,5%)	4 (23,5%)	0,153
≥1 ingreso por patología cardiorrespiratoria en año previo, n (%)	9 (5,2%)	2 (11,8%)	0,265

DE: Desviación estándar.

Tabla 15. Variables predictoras de muerte en la población ingresada por COVID-19

	Odds ratio	IC 95% para odds ratio	P
Edad	1,071	1,022-1,124	0,004
Cáncer activo	3,955	1,007-15,527	0,049
Enfermedades autoinmunes o trasplante	8,579	1,316-55,922	0,025

La comparación de las características generales y comorbilidades de los 191 pacientes ingresados en función de si permanecieron en plantas hospitalarias (179 pacientes) o si precisaron ingresar en las UCI (12 pacientes) no mostró diferencias significativas, salvo mayores prevalencias en UCI de enfermedades autoinmunes o trasplante (16,7% vs 2,8%; p=0,013) y toma de fármacos inmunosupresores (16,7% vs 2,2%; p=0,006), así como tendencias a mayor

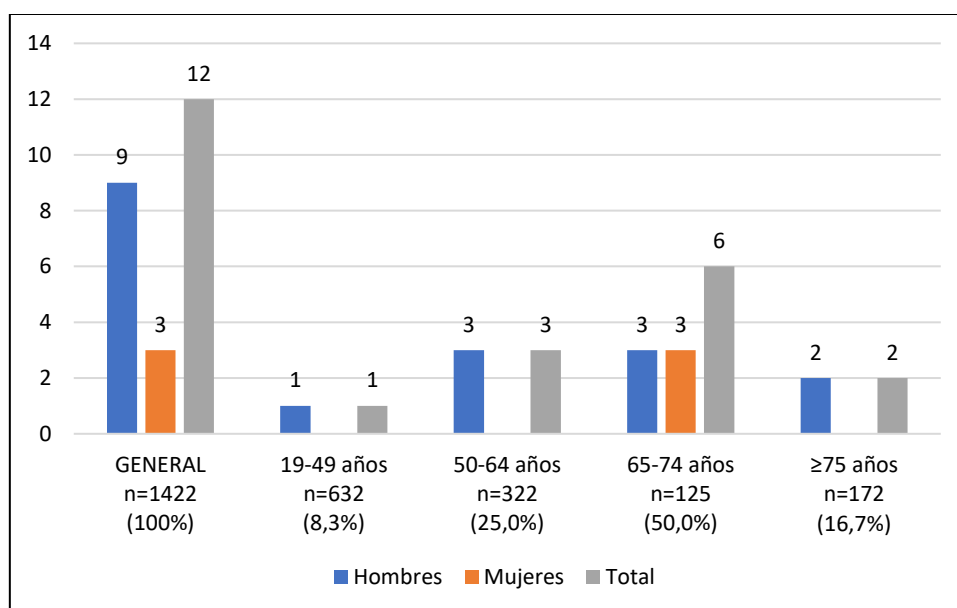
prevalencia de hipertensión arterial ($p=0,053$) y enfermedades cardiovasculares ($p=0,059$) en los que ingresaron en UCI (tabla 16). En el análisis de regresión logística binaria solamente la toma de inmunosupresores (OR: 8,75; IC 95%: 1,43-53,63) permaneció como variable predictora de ingresos en UCI entre los pacientes que ingresaron por COVID-19 en los hospitales. La distribución por rango de edad de los 12 pacientes ingresados en las UCI se muestra en la figura 8.

Tabla 16. Características generales, comorbilidades y toma de fármacos de la población ingresada, en función de si ingresó o no en UCI

	INGRESADOS EN PLANTAS (n=179)	INGRESADOS EN UCI (n=12)	P
Edad en años, media (DE)	65,9 (15,2)	67,5 (9,5)	0,597
Mujeres, n (%)	75 (41,9%)	3 (25,0%)	0,249
Trabajadores, n (%)	49 (27,4%)	1 (8,3%)	0,146
Profesionales sociosanitarios, n (%)	17 (9,5%)	0 (0%)	0,263
Dependientes, n (%)	29 (16,2%)	0 (0%)	0,130
Institucionalizados, n (%)	21 (11,7%)	0 (0%)	0,209
Hipertensión arterial, n (%)	98 (54,7%)	10 (83,3%)	0,053
Dislipemia, n (%)	75 (41,9%)	5 (41,7%)	0,987
Diabetes, n (%)	46 (25,7%)	4 (33,3%)	0,560
Tabaquismo, n (%)	15 (8,4%)	1 (8,3%)	0,996
Obesidad, n (%)	62 (34,6%)	4 (33,3%)	0,927
Enfermedad renal crónica, n (%)	21 (11,7%)	3 (25,0%)	0,179
Enfermedades cardiovasculares, n (%)	34 (19,0%)	5 (41,7%)	0,059
Asma, n (%)	18 (10,1%)	0 (0%)	0,248
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n (%)	21 (11,7%)	0 (0%)	0,209
Síndrome de apnea-hipopnea del sueño, n (%)	14 (7,8%)	3 (25,0%)	0,043
Fibrilación auricular, n (%)	12 (6,7%)	0 (0%)	0,354
Demencia, n (%)	13 (7,3%)	0 (0%)	0,334
Cáncer activo, n (%)	14 (7,8%)	2 (16,7%)	0,284
Enfermedades autoinmunes o trasplantes, n (%)	5 (2,8%)	2 (16,7%)	0,013
Inmunosupresores, n (%)	4 (2,2%)	2 (16,7%)	0,006
Infección crónica, n (%)	1 (0,6%)	0 (0%)	0,795
Benzodiazepinas, n (%)	39 (21,8%)	5 (41,7%)	0,113
Opioides, n (%)	18 (10,1%)	1 (8,3%)	0,847
Antipsicóticos, n (%)	7 (3,9%)	0 (0%)	0,485
Antidepresivos, n (%)	38 (21,2%)	2 (16,7%)	0,707
Núcleo urbano >20.000 habitantes, n (%)	117 (65,4%)	6 (50,0%)	0,282
≥1 ingreso hospitalario en año previo, n (%)	21 (11,7%)	3 (25,0%)	0,179
≥1 ingreso por patología cardiorrespiratoria en año previo, n (%)	11 (6,1%)	0 (0%)	0,376

DE: Desviación estándar; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Figura 8. Distribución de los ingresos en UCI por COVID-19 según el rango de edad



UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Nota: En la población de entre 0-18 años no se produce ningún ingreso en UCI.

Se reflejan los porcentajes de ingresos en UCI con respecto al total de ingresos en UCI en las filas.

No se detectan diferencias estadísticamente significativas al comparar los ingresos en UCI por sexos en los diferentes rangos de edad, pero cuando se comparan los ingresos en UCI en la población general en hombres y mujeres, las diferencias detectadas sí presentan significación estadística (1,4 % en los hombres, frente a un 0,4 % en las mujeres, con $p=0,049$).

Un total de 1.394 pacientes sobrevivieron a la infección y 28 (2,0%) fallecieron. La comparación de ambos grupos muestra que los pacientes que fallecieron tenían mayor edad (80,1 vs 44,9 años; $p=0,000$), eran mayoritariamente hombres (60,7%), y tenían mayor prevalencia de institucionalización, dependencia, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, enfermedad renal crónica, antecedentes de enfermedades cardiovasculares, EPOC, demencia, tumores, enfermedades autoinmunes o trasplante y toma de inmunosupresores, benzodiazepinas, opioides, antipsicóticos, antidepresivos e ingresos hospitalarios en el año previo al inicio de la infección (tabla 17). Similares hallazgos se encontraron en el análisis comparativo entre las dos áreas sanitarias.

Tabla 17. Características generales, comorbilidades y toma de fármacos de la población con COVID-19 en función de si sobrevivió o murió

	SOBREVIVEN (n=1394)	FALLECIDOS (n=28)	P
Edad en años, media (DE)	44,9 (22,3)	80,1 (10,4)	0,000
Mujeres, n (%)	746 (53,5%)	11 (39,3%)	0,135
Trabajadores, n (%)	588 (42,2%)	0 (0%)	0,000
Profesionales sociosanitarios, n (%)	235 (16,9%)	0 (0%)	0,017
Dependientes, n (%)	95 (6,8%)	16 (57,1%)	0,000
Institucionalizados, n (%)	98 (7,0%)	14 (50,0%)	0,000
Hipertensión arterial, n (%)	347 (24,9%)	22 (78,6%)	0,000
Dislipemia, n (%)	246 (17,6%)	10 (35,7%)	0,014
Diabetes, n (%)	132 (9,5%)	9 (32,1%)	0,000
Tabaquismo, n (%)	105 (7,5%)	3 (10,7%)	0,529
Obesidad, n (%)	230 (16,5%)	5 (17,9%)	0,848
Enfermedad renal crónica, n (%)	56 (4,0%)	8 (28,6%)	0,000
Enfermedades cardiovasculares, n (%)	106 (7,6%)	12 (42,9%)	0,000
Asma, n (%)	137 (9,8%)	1 (3,6%)	0,268
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n (%)	35 (2,5%)	3 (10,7%)	0,008
Síndrome de apnea-hipopnea del sueño, n (%)	58 (4,2%)	1 (3,6%)	0,877
Fibrilación auricular, n (%)	44 (3,2%)	5 (17,9%)	0,000
Demencia, n (%)	45 (3,2%)	6 (21,4%)	0,000
Cáncer activo, n (%)	39 (2,8%)	7 (25,0%)	0,000
Enfermedades autoinmunes o trasplantes, n (%)	23 (1,6%)	3 (10,7%)	0,000
Inmunosupresores, n (%)	16 (1,1%)	2 (7,1%)	0,005
Infección crónica, n (%)	10 (0,7%)	0 (0%)	0,653
Benzodiazepinas, n (%)	171 (12,3%)	14 (50,0%)	0,000
Opioides, n (%)	52 (3,7%)	5 (17,9%)	0,000
Antipsicóticos, n (%)	30 (2,2%)	4 (14,3%)	0,000
Antidepresivos, n (%)	160 (11,5%)	12 (42,9%)	0,000
Núcleo urbano >20.000 habitantes, n (%)	942 (67,6%)	20 (71,4%)	0,666
≥1 ingreso hospitalario en año previo, n (%)	88 (6,3%)	8 (28,6%)	0,000
≥1 ingreso por patología cardiorrespiratoria en año previo, n (%)	21 (1,5%)	4 (14,3%)	0,000

DE: Desviación estándar.

En el análisis bivalente mediante regresión logística binaria las variables predictoras de mortalidad por COVID-19 fueron la edad, la presencia de cáncer activo y el padecimiento de una enfermedad autoinmune o trasplante, correspondiendo a esta última la mayor potencia (OR: 10,52; IC 95%: 2,38-46,51; tabla 18).

Tabla 18. Variables predictoras de mortalidad en la población total analizada con COVID-19

	Odds ratio	IC 95% para odds ratio	P
Edad	1,084	1,049-1,121	0,000
Cáncer activo	3,629	1,376-9,573	0,009
Enfermedades autoinmunes o trasplantes	10,520	2,379-46,514	0,002

La comparación de las características generales y de las comorbilidades de los pacientes que ingresaron en UCI (12 pacientes) frente a los 1.410 que no necesitaron este ingreso (tabla 19) revela que quienes ingresaron en UCI eran pacientes de mayor edad (67,5 vs 45,4 años; $p=0,000$), predominantemente hombres (75,0%), la mayoría de ellos no eran trabajadores en activo y presentaban mayores prevalencias de hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, enfermedad renal crónica, enfermedades cardiovasculares, SAHS, tumores, enfermedades autoinmunes o trasplante, toma de inmunosupresores, benzodicepinas y con mayores porcentajes de antecedentes de ingreso hospitalario en el año previo. En el análisis separado por áreas sanitarias los resultados fueron similares.

Tabla 19. Características generales, comorbilidades y toma de fármacos de la población en función de si ingresó o no en UCI

	SIN INGRESOS EN UCI (n=1410)	CON INGRESOS EN UCI (n=12)	P
Edad en años, media (DE)	45,4 (22,6)	67,5 (9,5)	0,000
Mujeres, n (%)	754 (53,5%)	3 (25,0%)	0,049
Trabajadores, n (%)	587 (41,6%)	1 (8,3%)	0,020
Profesionales sociosanitarios, n (%)	235 (16,7%)	0 (0%)	0,122
Dependientes, n (%)	111 (7,9%)	0 (0%)	0,311
Institucionalizados, n (%)	112 (7,9%)	0 (0%)	0,309
Hipertensión arterial, n (%)	359 (25,5%)	10 (83,3%)	0,000
Dislipemia, n (%)	251 (17,8%)	5 (41,7%)	0,032
Diabetes, n (%)	137 (9,7%)	4 (33,3%)	0,006
Tabaquismo, n (%)	107 (7,6%)	1 (8,3%)	0,923
Obesidad, n (%)	231 (16,4%)	4 (33,3%)	0,115
Enfermedad renal crónica, n (%)	61 (4,3%)	3 (25,0%)	0,001
Enfermedades cardiovasculares, n (%)	113 (8,0%)	5 (41,7%)	0,000
Asma, n (%)	138 (9,8%)	0 (0%)	0,254
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n (%)	38 (2,7%)	0 (0%)	0,564
Síndrome de apnea-hipopnea del sueño, n (%)	3 (2,0%)	56 (4,0%)	0,000
Fibrilación auricular, n (%)	49 (3,5%)	0 (0%)	0,511
Demencia, n (%)	51 (3,6%)	0 (0%)	0,502
Cáncer activo, n (%)	44 (3,1%)	2 (16,7%)	0,008
Enfermedades autoinmunes o trasplantes, n (%)	24 (1,7%)	2 (16,7%)	0,000
Inmunosupresores, n (%)	16 (1,1%)	2 (16,7%)	0,000
Infección crónica, n (%)	10 (0,7%)	0 (0%)	0,770
Benzodicepinas, n (%)	180 (12,8%)	5 (41,7%)	0,003
Opioides, n (%)	56 (4,0%)	1 (8,3%)	0,443
Antipsicóticos, n (%)	34 (2,4%)	0 (0%)	0,586
Antidepresivos, n (%)	170 (12,1%)	2 (16,7%)	0,626
Núcleo urbano >20.000 habitantes, n (%)	956 (67,8%)	6 (50,0%)	0,189
≥1 ingreso hospitalario en año previo, n (%)	93 (6,6%)	3 (25,0%)	0,011
≥1 ingreso por patología cardiorrespiratoria en año previo, n (%)	25 (1,8%)	0 (0%)	0,642

DE: Desviación estándar; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Nota: De los 12 ingresos en UCI, 9 se produjeron en el área de Badajoz y 3 en el área de Don Benito-Villanueva.

En el análisis bivalente mediante regresión logística binaria las variables predictoras de ingresos por COVID-19 en las UCI, en la población total analizada, fueron la toma de inmunosupresores (OR: 20,55; IC 95%: 3,44-122.63) y la presencia de hipertensión arterial. La probabilidad de ingreso en las mujeres tuvo tendencia a ser menor, sin llegar a la significación estadística (OR: 0,26; IC 95%: 0,07-1,06; $p=0,060$); tabla 20.

Tabla 20. Variables predictoras de ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos por COVID-19

	<i>Odds ratio</i>	IC 95% para <i>odds ratio</i>	P
Hipertensión arterial	13,477	2,906-62,504	0,001
Toma de inmunosupresores	20,548	3,443-122,628	0,001
Sexo femenino	0,263	0,066-1,056	0,060

De los 28 pacientes que fallecieron por COVID-19 un total de 17 murieron en un hospital (10 en el área de Don Benito-Villanueva y 7 en Badajoz) y los 11 restantes en el ámbito extrahospitalario. La comparación de los fallecidos en hospitales frente a la población restante de 1.405 pacientes (sobrevivientes totales y fallecidos a nivel extrahospitalario) mostró que los fallecidos en el hospital eran pacientes de mayor edad (76,5 frente a 45,2 años; $p=0,000$), predominantemente hombres (70,6%), no activos laboralmente y con mayores prevalencias de dependencia, hipertensión arterial, diabetes, enfermedad renal crónica, enfermedades cardiovasculares, demencias, tumores activos, enfermedades cardiovasculares, enfermedades autoinmunes o trasplante, toma de inmunosupresores, benzodiazepinas, opioides y antidepresivos y también con un mayor porcentaje de ingresos hospitalarios en el año anterior al inicio de la infección, tanto por cualquier motivo como por enfermedades cardiorrespiratorias (tabla 21). Los resultados fueron muy parecidos en el análisis separado por áreas sanitarias. En el área de Badajoz hubo un menor porcentaje de defunciones hospitalarias correspondientes a pacientes institucionalizados (1 de 7; 14,3%) que en el área sanitaria de Don Benito-Villanueva (2 de 10; 20,0%), aunque sin significación estadística ($p=0,761$).

Las variables predictoras de ingreso y muerte por COVID-19 en el análisis de regresión logística binaria se muestran en la tabla 22, destacando la presencia de enfermedades autoinmunes o trasplante (OR: 17,03; IC 95%: 3,53-82,04) y la edad como variables predictoras, siendo menor la probabilidad de ingreso hospitalario y muerte en las mujeres (OR: 0,30; IC 95%: 0,10-0,91); tabla 22.

Tabla 21. Características generales, comorbilidades y toma de fármacos de la población que superó la COVID-19 o murió extrahospitalariamente frente a la que murió en el hospital

	SOBREVIVIENTES TOTALES Y FALLECIDOS EXTRAHOSPITALARIAMENTE (n=1405)	FALLECIDOS EN EL HOSPITAL (n=17)	P
Edad en años, media (DE)	45,2 (22,5)	76,5 (10,3)	0,000
Mujeres, n (%)	752 (53,5%)	5 (29,4%)	0,048
Trabajadores, n (%)	588 (41,9%)	0 (0%)	0,000
Profesionales sociosanitarios, n (%)	235 (16,7%)	0 (0%)	0,065
Dependientes, n (%)	106 (7,5%)	5 (29,4%)	0,001
Institucionalizados, n (%)	109 (7,8%)	3 (17,6%)	0,132
Hipertensión arterial, n (%)	357 (25,4%)	12 (70,6%)	0,000
Dislipemia, n (%)	251 (17,9%)	5 (29,4%)	0,218
Diabetes, n (%)	136 (9,7%)	5 (29,4%)	0,007
Tabaquismo, n (%)	107 (7,6%)	1 (5,9%)	0,789
Obesidad, n (%)	232 (16,5%)	3 (17,6%)	0,900
Enfermedad renal crónica, n (%)	58 (4,1%)	6 (35,3%)	0,000
Enfermedades cardiovasculares, n (%)	112 (8,0%)	6 (35,3%)	0,000
Asma, n (%)	137 (9,8%)	1 (5,9%)	0,592
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n (%)	37 (2,6%)	1 (5,9%)	0,409
Síndrome de apnea-hipopnea del sueño, n (%)	58 (4,1%)	1 (5,9%)	0,718
Fibrilación auricular, n (%)	48 (3,4%)	1 (5,9%)	0,580
Demencia, n (%)	49 (3,5%)	2 (11,8%)	0,068
Cáncer activo, n (%)	42 (3,0%)	4 (23,5%)	0,000
Enfermedades autoinmunes o trasplantes, n (%)	23 (1,6%)	3 (17,6%)	0,000
Inmunosupresores, n (%)	16 (1,1%)	2 (11,8%)	0,000
Infección crónica, n (%)	10 (0,7%)	0 (0%)	0,727
Benzodiazepinas, n (%)	177 (12,6%)	8 (47,1%)	0,000
Opioides, n (%)	53 (3,8%)	4 (23,5%)	0,000
Antipsicóticos, n (%)	33 (2,3%)	1 (5,9%)	0,343
Antidepresivos, n (%)	167 (11,9%)	5 (29,4%)	0,028
Núcleo urbano >20.000 habitantes, n (%)	950 (67,6%)	12 (70,6%)	0,795
≥1 ingreso hospitalario en año previo, n (%)	92 (6,5%)	4 (23,5%)	0,006
≥1 ingreso por patología cardiorrespiratoria en año previo, n (%)	23 (1,6%)	2 (11,8%)	0,002

DE: Desviación estándar.

Tabla 22. Variables predictoras de ingreso y muerte en el hospital por COVID-19

	Odds ratio	IC 95% para odds ratio	P
Edad	1,067	1,030-1,104	0,000
Sexo femenino	0,304	0,101-0,909	0,033
Enfermedades autoinmunes o trasplantes	17,028	3,534-82,041	0,000

La comparación de la población que ingresó o murió por la primoinfección frente a la población que sobrevivió a la COVID-19 sin necesidad de ingresar (tabla 23), mostró que estos últimos eran pacientes más jóvenes, predominantemente mujeres, con mayor prevalencia de trabajadores activos y profesionales sociosanitarios, mientras que los que ingresaron o fallecieron eran pacientes de más edad, predominantemente hombres, institucionalizados, dependientes, con pluripatología (hipertensión, dislipemia, diabetes, obesidad, enfermedad renal crónica, enfermedades cardiovasculares, EPOC, asma, fibrilación auricular, tumores, demencia), con mayores porcentajes de toma de inmunosupresores, benzodiazepinas, opioides, antipsicóticos y antidepresivos y con un mayor porcentaje de ingresos en el año anterior a la infección. Los resultados fueron similares en las dos áreas sanitarias.

Tabla 23. Características generales, comorbilidades y toma de fármacos de la población con COVID-19 que sobrevivió sin ingreso hospitalario frente a la que ingresó o murió por la enfermedad

	SOBREVIVIENTES SIN INGRESO (n=1220)	INGRESARON O FALLECIERON (n=202)	P
Edad en años, media (DE)	42,0 (21,6)	67,1 (15,2)	0,000
Mujeres, n (%)	673 (55,2%)	84 (41,6%)	0,000
Trabajadores, n (%)	538 (44,1%)	50 (24,8%)	0,000
Profesionales sociosanitarios, n (%)	218 (17,9%)	17 (8,4%)	0,001
Dependientes, n (%)	71 (5,8%)	40 (19,8%)	0,000
Institucionalizados, n (%)	80 (6,6%)	32 (15,8%)	0,000
Hipertensión arterial, n (%)	251 (20,6%)	118 (58,4%)	0,000
Dislipemia, n (%)	171 (14,0%)	85 (42,1%)	0,000
Diabetes, n (%)	87 (7,1%)	54 (26,7%)	0,000
Tabaquismo, n (%)	90 (7,4%)	18 (8,9%)	0,446
Obesidad, n (%)	167 (13,7%)	68 (33,7%)	0,000
Enfermedad renal crónica, n (%)	38 (3,1%)	26 (12,9%)	0,000
Enfermedades cardiovasculares, n (%)	73 (6,0%)	45 (22,3%)	0,000
Asma, n (%)	120 (9,8%)	18 (8,9%)	0,681
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n (%)	15 (1,2%)	23 (11,4%)	0,000
Síndrome de apnea-hipopnea del sueño, n (%)	42 (3,4%)	17 (8,4%)	0,001
Fibrilación auricular, n (%)	33 (2,7%)	16 (7,9%)	0,000
Demencia, n (%)	34 (2,8%)	17 (8,4%)	0,000
Cáncer activo, n (%)	27 (2,2%)	19 (9,4%)	0,000
Enfermedades autoinmunes o trasplantes, n (%)	19 (1,6%)	7 (3,5%)	0,061
Inmunosupresores, n (%)	12 (1,0%)	6 (3,0%)	0,019
Infección crónica, n (%)	9 (0,7%)	1 (0,5%)	0,702
Benzodiazepinas, n (%)	135 (11,1%)	50 (24,8%)	0,000
Opioides, n (%)	37 (3,0%)	20 (9,9%)	0,000
Antipsicóticos, n (%)	24 (2,0%)	10 (5,0%)	0,010
Antidepresivos, n (%)	125 (10,2%)	47 (23,3%)	0,000
Núcleo urbano >20.000 habitantes, n (%)	831 (68,1%)	131 (64,9%)	0,358
≥1 ingreso hospitalario en año previo, n (%)	68 (5,6%)	28 (13,9%)	0,000
≥1 ingreso por patología cardiorrespiratoria en año previo, n (%)	12 (1,0%)	13 (6,4%)	0,000

DE: Desviación estándar.

Las variables con mayor capacidad predictora de ingreso o muerte en el análisis de regresión fueron la institucionalización (OR: 14,29; IC 95%: 4,73-43,16), la dependencia (OR: 5,13; IC 95%: 1,76-14,90) y la toma de fármacos inmunosupresores (OR: 3,19; IC 95%: 1,07-9,58): tabla 24.

Tabla 24. Variables predictoras de ingreso o muerte por COVID-19

	<i>Odds ratio</i>	IC 95% para <i>odds ratio</i>	P
Edad	1,070	1,058-1,083	0,000
Sexo femenino	0,545	0,383-0,776	0,001
Institucionalización	14,287	4,730-43,156	0,000
Dependencia	5,125	1,763-14,901	0,003
Obesidad	1,605	1,092-2,361	0,016
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	2,862	1,327-6,170	0,007
Toma de inmunosupresores	3,194	1,065-9,581	0,038

4.3. Comorbilidades, ingresos y muertes en función del nivel de renta y tamaño del núcleo de residencia de los pacientes

El análisis comparativo de las comorbilidades y del impacto de la COVID-19 en función del nivel de ingresos en la población con rentas inferiores a 18.000 euros/año (574 pacientes con TSI 003; 54,4% mujeres) frente a la población con rentas superiores a 18.000 euros/año (316 pacientes con TSI 004 o TSI 005; 53,8% mujeres) mostró que en el grupo con mayores rentas económicas hubo una mayor edad media de los pacientes (41,7 años frente a 35,4; $p=0,000$), menor porcentaje de manejo exclusivo en atención primaria (80,1% vs 87,8%; $p=0,002$), mayor porcentaje de ingresos hospitalarios (10,1% vs 5,1; $p=0,004$), mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares y SAHS y mayor porcentaje de secuelas valoradas en consultas externas hospitalarias (8,5% vs 4,2%; $p=0,007$).

El análisis de los ingresos hospitalarios en función del código de la TSI de los pacientes en los que pudo disponerse de este dato ($n=1379$), reveló que el mayor porcentaje de ingresos se presentó entre los pacientes portadores de TSI 002 (36,0%), seguido de los pacientes con TSI 005 (23,1%), TSI 001 (12,3%), TSI 004 (9,6%), TSI 006 (8,1%) y TSI 003 (5,1%).

En el análisis de las consultas a urgencias hospitalarias, de los ingresos hospitalarios y muertes en tres grupos de edad (50-64 años, 65-74 o ≥ 75 años) en función del lugar de residencia (municipios mayores o menores de 20.000 habitantes) (tabla 25), solamente se encontraron diferencias significativas en el grupo de pacientes ≥ 75 años, presentando los residentes en núcleos poblacionales de menos de 20.000 habitantes mayores porcentajes de consultas a

urgencias hospitalarias (54,7% vs 31,1%; p=0,003) y de ingresos hospitalarios (49,1% frente a 29,4%; p=0,013).

Tabla 25. Evolución de los pacientes en función de su grupo de edad y del tamaño del municipio de residencia (> o < de 20.000 habitantes)

	50-64 años (>20.000 hab.) (n=213)	50-64 años (<20.000 hab.) (n=109)	P	65-74 años (>20.000 hab.) (n=76)	65-74 años (<20.000 hab.) (n=49)	P	≥75 años (>20.000 hab.) (n=119)	≥75 años (<20.000 hab.) (n=53)	P
Con ≥1 consultas en urgencias hospital, n (%)	57 (26,8%)	29 (26,6%)	0,976	39 (51,3%)	21 (42,9%)	0,355	37 (31,1%)	29 (54,7%)	0,003
Ingresos, n (%)	35 (16,4%)	18 (16,5%)	0,985	31 (40,8%)	17 (34,7%)	0,494	35 (29,4%)	26 (49,1%)	0,013
Ingresos en UCI, n (%)	2 (0,9%)	1 (0,9%)	0,985	3 (3,9%)	3 (6,1%)	0,579	1 (0,8%)	1 (1,9%)	0,554
Fallecidos, n (%)	2 (0,9%)	1 (0,9%)	0,985	3 (3,9%)	1 (2,0%)	0,554	15 (12,6%)	6 (11,3%)	0,812

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; hab.: habitantes.

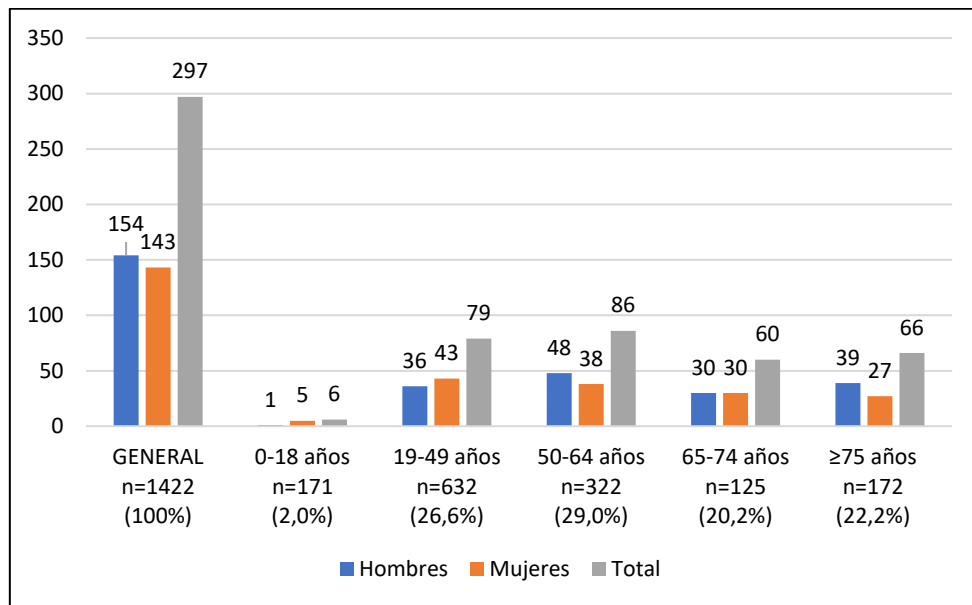
4.4. Resultados en función del ámbito (atención primaria/hospital) donde se atendió a los pacientes con COVID-19

La distribución por sexo y grupos de edad de los 1.422 pacientes con COVID-19 en función de su manejo exclusivo en el ámbito de la atención primaria o la necesidad de al menos una consulta a nivel de urgencias hospitalarias se muestra en la figura 9, destacando que 297 pacientes (20,9% del total de pacientes; 51,9% hombres) acudieron al menos en una ocasión a urgencias hospitalarias, perteneciendo el mayor número de pacientes atendidos a los grupos de mayor edad. Estos datos se aprecian con más nitidez en la tabla 26. Los pacientes atendidos en los servicios de urgencias hospitalarias son de más edad (59,2 vs 42,0; p=0,000), predominantemente hombres (51,9% vs 48,1%; p=0,048), habiendo acudido a urgencias hospitalarias 143 mujeres (el 18,9% de las 757 mujeres) y 154 hombres (el 23,2% de los 665 hombres incluidos; p<0,05). Además, en quienes acudieron a los servicios de urgencias hospitalarios hubo un menor porcentaje de profesionales sociosanitarios y una mayor prevalencia de pluripatología (hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, obesidad, enfermedad renal crónica, enfermedades cardiovasculares, EPOC, SAHS, tumores y alteraciones autoinmunes o trasplante). También, en quienes acudieron al hospital, fue mayor el porcentaje de pacientes con toma de fármacos inmunosupresores, benzodiacepinas, opioides, antidepresivos y con al menos un ingreso hospitalario en el año previo al cuadro de COVID-19 (tabla 26). No se

encontraron diferencias significativas en el análisis diferenciado en las áreas de salud de Don Benito-Villanueva y de Badajoz.

Las variables con mayor capacidad predictiva de consultas en servicios de urgencias hospitalarias por COVID-19 fueron la presencia de enfermedades autoinmunes o trasplante (OR: 2,77; IC 95%: 1,21-6,36) y de EPOC (OR: 2,54; IC 95%: 1,23-5,22); tabla 27.

Figura 9. Distribución por rango de edad y sexo de los pacientes que acudieron en una o más ocasiones a urgencias hospitalarias



Nota: Los porcentajes reflejan las consultas habidas en urgencias hospitalarias en cada grupo etario con respecto al total de urgencias hospitalarias.

Tabla 26. Características generales, comorbilidades y toma de fármacos de la población con COVID-19 en función de si acudió o no al hospital

	ACUDIERON AL HOSPITAL (n=297)	NO ACUDIERON AL HOSPITAL (n=1125)	P
Edad en años, media (DE)	59,2 (18,5)	42,0 (22,2)	0,000
Mujeres, n (%)	143 (48,1%)	614 (54,6%)	0,048
Trabajadores, n (%)	102 (34,3%)	486 (43,2%)	0,006
Profesionales sociosanitarios, n (%)	36 (12,1%)	199 (17,7%)	0,022
Dependientes, n (%)	30 (10,1%)	81 (7,2%)	0,097
Institucionalizados, n (%)	23 (7,7%)	89 (7,9%)	0,924
Hipertensión arterial, n (%)	135 (45,5%)	234 (20,8%)	0,000
Dislipemia, n (%)	103 (34,7%)	153 (13,6%)	0,000
Diabetes, n (%)	61 (20,5%)	80 (7,1%)	0,000
Tabaquismo, n (%)	23 (7,7%)	85 (7,6%)	0,913
Obesidad, n (%)	87 (29,3%)	148 (13,2%)	0,000
Enfermedad renal crónica, n (%)	24 (8,1%)	40 (3,6%)	0,001
Enfermedades cardiovasculares, n (%)	43 (14,5%)	75 (6,7%)	0,000
Asma, n (%)	30 (10,1%)	108 (9,6%)	0,795
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n (%)	24 (8,1%)	14 (1,2%)	0,000
Síndrome de apnea-hipopnea del sueño, n (%)	23 (7,7%)	36 (3,2%)	0,000
Fibrilación auricular, n (%)	13 (4,4%)	36 (3,2%)	0,323
Demencia, n (%)	13 (4,4%)	38 (3,4%)	0,410
Cáncer activo, n (%)	20 (6,7%)	26 (2,3%)	0,000
Enfermedades autoinmunes o trasplantes, n (%)	11 (3,7%)	15 (1,3%)	0,007
Inmunosupresores, n (%)	8 (2,7%)	10 (0,9%)	0,013
Infección crónica, n (%)	2 (0,7%)	8 (0,7%)	0,945
Benzodiacepinas, n (%)	59 (19,9%)	126 (11,2%)	0,000
Opioides, n (%)	24 (8,1%)	33 (2,9%)	0,000
Antipsicóticos, n (%)	8 (2,7%)	26 (2,3%)	0,701
Antidepresivos, n (%)	48 (16,2%)	124 (11,0%)	0,016
Núcleo urbano >20.000 habitantes, n (%)	201 (67,7%)	761 (67,6%)	0,992
≥1 ingreso hospitalario en año previo, n (%)	27 (9,1%)	69 (6,1%)	0,071
≥1 ingreso por patología cardiorrespiratoria en año previo, n (%)	12 (4,0%)	13 (1,2%)	0,001

DE: Desviación estándar.

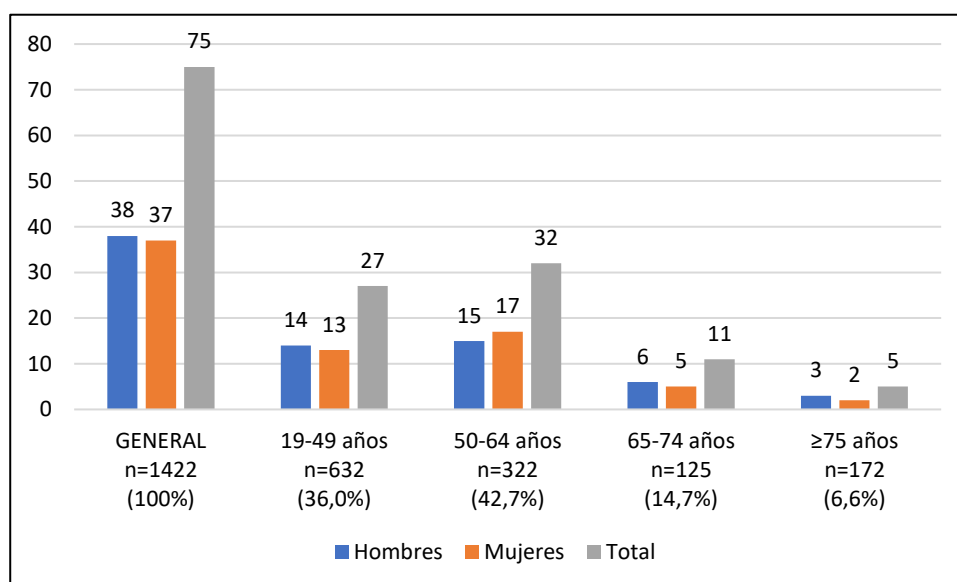
Tabla 27. Variables predictoras de consultas en el hospital por COVID-19

	Odds ratio	IC 95% para odds ratio	P
Edad	1,033	1,025-1,041	0,000
Dislipemia	1,510	1,068-2,136	0,020
Obesidad	1,562	1,112-2,195	0,010
Enfermedades cardiovasculares	1,652	1,032-2,645	0,037
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	2,537	1,233-5,221	0,011
Enfermedades autoinmunes o trasplantes	2,772	1,207-6,364	0,016

4.5. Análisis de las secuelas en los pacientes que superaron la COVID-19

Del total de los 1.422 pacientes incluidos 28 fallecieron (2,0%) y 1.394 superaron la infección, como se ha recogido en páginas anteriores. De los 1.394 supervivientes un total de 75 pacientes (el 5,4%; 38 hombres y 37 mujeres) presentaron algún tipo de secuelas post-COVID, con necesidad de seguimiento en las consultas externas hospitalarias. La mayoría de las secuelas se dieron en población ≥ 50 años (48 pacientes, esto es, el 7,8% de los pacientes de este grupo etario tuvo secuelas, lo que representa el 64,0% del total de las secuelas). La distribución por grupos de edad y sexo de los pacientes atendidos por secuelas post-COVID-19 se muestra en la figura 10, destacando el grupo de 50-64 años como el de mayor agregación de casos, dado que el 42,7% de las secuelas (32 de las 75) se presentaron en este grupo.

Figura 10. Distribución por rango de edad y sexo de los 75 pacientes con secuelas de COVID-19 seguidos en consultas hospitalarias



Nota: No se documentaron secuelas tras superar la infección en pacientes de 0-18 años. Los porcentajes reflejan las secuelas en consultas hospitalarias en cada grupo etario con respecto al total de las secuelas.

El 23,6% de los pacientes ingresados que superaron la infección presentaron algún tipo de secuelas valoradas en consultas externas hospitalarias (41 de 174), mientras que estas aparecieron en apenas un 2,8% de los pacientes no ingresados que sobrevivieron (34 de 1.220; $p=0,000$).

La evolución y análisis de los pacientes con secuelas post-COVID-19, durante los dos años de seguimiento del estudio, no mostró diferencias estadísticamente significativas en la atención prestada a hombres y mujeres, ni en lo relativo al número de consultas realizadas a las distintas especialidades (neurología, otorrinolaringología, medicina interna, neumología), ni en la

duración media del seguimiento, ni en la cantidad de visitas por mes de tiempo de seguimiento, ni tampoco en la prevalencia de los diferentes síntomas residuales (disnea, anosmia, astenia, cefaleas, epilepsia, neuropatía); tabla 28. Tampoco hubo diferencias en el análisis separado por áreas sanitarias, salvo una mayor prevalencia de astenia y anosmia en los pacientes del área sanitaria de Badajoz con respecto a la de Don Benito-Villanueva (83,6% frente a 55,0%; $p=0,010$; y 20,0% frente a 0,0%; $p=0,030$, respectivamente).

Tabla 28. Abordaje en consultas externas hospitalarias, en función del sexo, de los pacientes con secuelas por COVID-19 en los 2 años de seguimiento

	HOMBRES (n=38)	MUJERES (n=37)	P
Consulta con neumología, n (%)	19 (50,0%)	19 (51,4%)	0,907
Consulta con otorrino, n (%)	4 (10,5%)	5 (13,5%)	0,691
Consulta con neurología, n (%)	4 (10,5%)	9 (24,3%)	0,115
Consulta con medicina interna, n (%)	20 (52,6%)	20 (54,1%)	0,902
Consulta con otros servicios, n (%)	0 (0%)	1 (2,7%)	0,308
Disnea residual, n (%)	20 (52,6%)	22 (59,5%)	0,551
Astenia residual, n (%)	30 (78,9%)	27 (73,0%)	0,545
Anosmia residual, n (%)	3 (7,9%)	8 (21,6%)	0,093
Cefaleas de nueva aparición residual, n (%)	3 (7,9%)	5 (13,5%)	0,431
Epilepsia residual, n (%)	1 (2,6%)	0 (0%)	0,321
Neuropatía residual, n (%)	2 (5,3%)	3 (8,1%)	0,621
Número total de revisiones en seguimiento 2 años, media (DE)	3,05 (2,2)	3,4 (2,1)	0,448
Duración del seguimiento* en días, media (DE)	383,7 (203,6)	411,3 (211,5)	0,567
Duración del seguimiento* en meses, media (DE)	12,0 (6,7)	13,1 (7,0)	0,505
Visitas/mes** durante el seguimiento, media (DE)	0,3 (0,2)	0,3 (0,3)	0,856

DE: Desviación estándar.

*Se estima a través de la diferencia en días o meses existente entre la última revisión en consultas externas por secuelas y el alta epidemiológica.

**Resultado de la división entre el número total de visitas durante el seguimiento y la duración del seguimiento en meses.

La comparación de los 75 pacientes que presentaron secuelas (55 en el área sanitaria de Badajoz y 20 en el área de salud de Don Benito-Villanueva) frente a los 1.319 que no las padecieron (tabla 29) reveló que los pacientes con secuelas post-COVID-19 tenían más edad (55,1 años frente a 44,3 años, $p=0,000$), con mayor presencia de trabajadores en activo y de profesionales sociosanitarios, pero menor presencia de población institucionalizada o dependiente y con mayor prevalencia de patologías (hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, obesidad, EPOC y SAHS). Este perfil del paciente con secuelas se mantuvo en el análisis por separado de ambas áreas sanitarias (Badajoz y Don Benito-Villanueva).

Tabla 29. Características generales, comorbilidades y toma de fármacos de los pacientes con y sin secuelas de la COVID-19

	SIN SECUELAS (n=1319)	CON SECUELAS (n=75)	P
Edad en años, media (DE)	44,3 (22,6)	55,1 (12,1)	0,000
Mujeres, n (%)	709 (53,8%)	37 (49,3%)	0,455
Trabajadores, n (%)	544 (41,2%)	44 (58,7%)	0,003
Profesionales sociosanitarios, n (%)	214 (16,2%)	21 (28,0%)	0,008
Dependientes, n (%)	94 (7,1%)	1 (1,3%)	0,053
Institucionalizados, n (%)	97 (7,4%)	1 (1,3%)	0,047
Hipertensión arterial, n (%)	320 (24,3%)	27 (36,0%)	0,022
Dislipemia, n (%)	225 (17,1%)	21 (28,0%)	0,016
Diabetes, n (%)	117 (8,9%)	15 (20,0%)	0,001
Tabaquismo, n (%)	98 (7,4%)	7 (9,3%)	0,543
Obesidad, n (%)	209 (15,8%)	21 (28,0%)	0,006
Enfermedad renal crónica, n (%)	51 (3,9%)	5 (6,7%)	0,230
Enfermedades cardiovasculares, n (%)	97 (7,4%)	9 (12,0%)	0,140
Asma, n (%)	130 (9,9%)	7 (9,3%)	0,882
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n (%)	29 (2,2%)	6 (8,0%)	0,002
Síndrome de apnea-hipopnea del sueño, n (%)	51 (3,9%)	7 (9,3%)	0,021
Fibrilación auricular, n (%)	42 (3,2%)	2 (2,7%)	0,803
Demencia, n (%)	45 (3,4%)	0 (0%)	0,104
Cáncer activo, n (%)	36 (2,7%)	3 (4,0%)	0,516
Enfermedades autoinmunes o trasplantes, n (%)	22 (1,7%)	1 (1,3%)	0,825
Inmunosupresores, n (%)	16 (1,2%)	0 (0%)	0,337
Infección crónica, n (%)	10 (0,8%)	0 (0%)	0,449
Benzodiazepinas, n (%)	161 (12,2%)	10 (13,3%)	0,772
Opioides, n (%)	49 (3,7%)	3 (4,0%)	0,899
Antipsicóticos, n (%)	30 (2,3%)	0 (0%)	0,187
Antidepresivos, n (%)	155 (11,8%)	5 (6,7%)	0,179
Núcleo urbano >20.000 habitantes, n (%)	893 (67,7%)	49 (65,3%)	0,670
Ingreso en hospital por primoinfección, n (%)	150 (11,1%)	41 (54,7%)	0,000
≥1 ingreso hospitalario en año previo, n (%)	84 (6,4%)	4 (5,3%)	0,720
≥1 ingreso por patología cardiorrespiratoria en año previo, n (%)	20 (1,5%)	1 (1,3%)	0,899

DE: Desviación estándar.

La presencia de un ingreso por COVID-19 (OR: 10,00; IC 95%: 5,57-17,95) fue la variable con mayor capacidad predictiva de secuelas que precisaron de revisiones posteriores en las consultas externas hospitalarias, mientras que en los pacientes institucionalizados fue menor la probabilidad de presentar secuelas con dicho seguimiento (tabla 30).

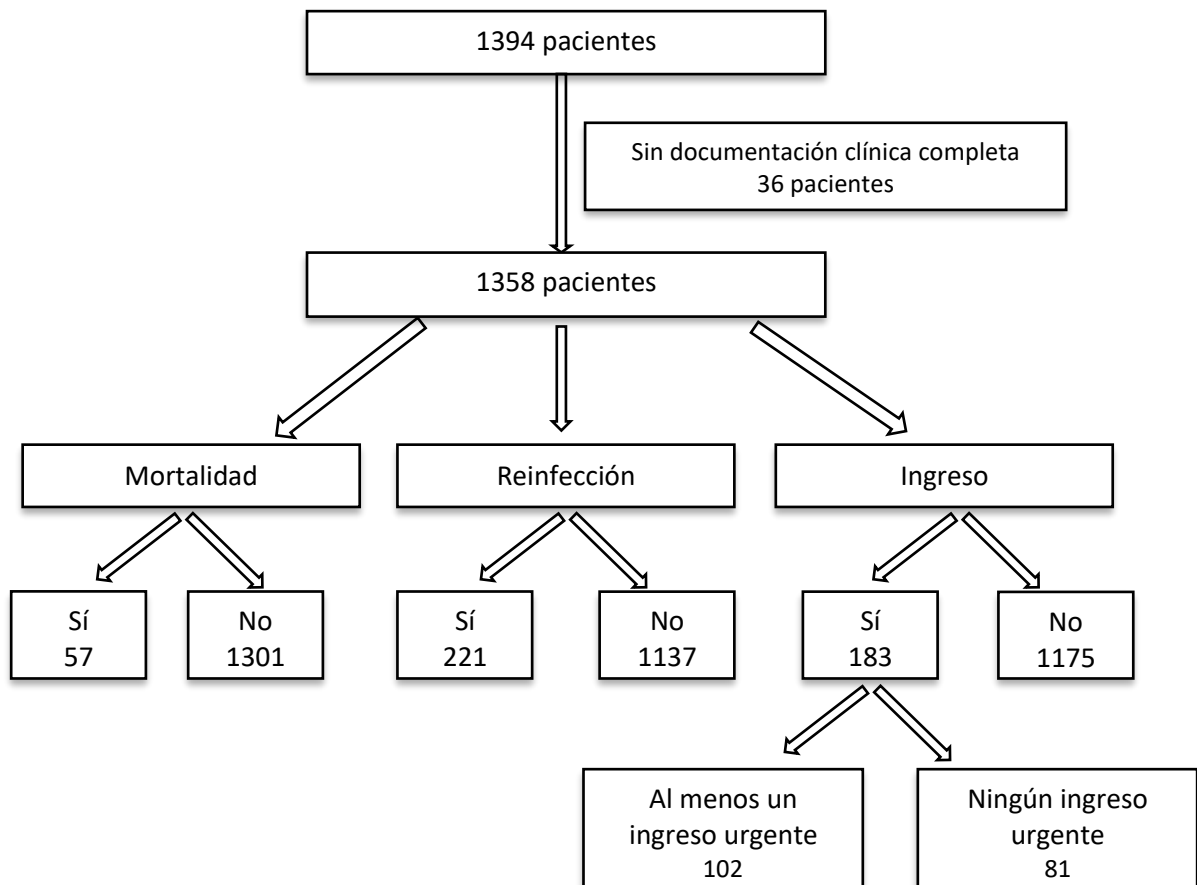
Tabla 30. Variables predictoras de secuelas en la población con COVID-19

	Odds ratio	IC 95% para odds ratio	P
Edad	1,018	1,001-1,036	0,044
Activo laboralmente	3,597	2,014-6,426	0,000
Institucionalización	0,119	0,015-0,928	0,042
Ingreso por la primoinfección	9,995	5,566-17,948	0,000

4.6. Seguimiento a 2 años de los pacientes que superaron la COVID-19

Un total de 1.394 pacientes sobrevivieron a la COVID-19, incluyéndose en este apartado del seguimiento durante dos años a 1.358 pacientes, dado que de 36 de los 1.394 pacientes no se dispuso de documentación clínica completa (figura 11).

Figura 11. Diagrama de flujo de los pacientes a los que se le completa el seguimiento 2 años después de superar la COVID-19



Hubo una tasa de mortalidad durante el seguimiento de los pacientes que superaron la COVID-19 del 4,2% (57 pacientes de los 1.358), sin diferencias entre hombres (5,1%, 32 de 632 hombres) y mujeres (3,4%, 25 de 726 mujeres; $p=0,138$), siendo mayor el tiempo transcurrido entre la curación de la COVID-19 y la primera dosis de vacuna en los hombres (con una diferencia de 12,6 días; $p=0,008$). El porcentaje de vacunación fue similar en ambos sexos (91,9% en hombres y 92,8% en mujeres; $p=0,530$). Sin embargo, el porcentaje de reinfecciones fue mayor en las mujeres (18,9% frente a 13,3%; tabla 31).

Tabla 31. Eventos en el seguimiento de 2 años de los pacientes con COVID-19

	TOTAL (n=1358)	HOMBRES (n=632)	MUJERES (n=726)	P
≥1 ingreso en hospital (cualquier etiología), n (%)	183 (13,5%)	85 (13,4%)	98 (13,5%)	0,979
≥1 ingreso urgente en hospital*, n (%)	102 (7,5%)	53 (8,4%)	49 (6,7%)	0,254
% ingresos urgentes respecto al total	55,7%	62,4%	50,0%	
Fallecidos antes de comenzar la vacunación, n (%)	25 (1,8%)	12 (1,9%)	13 (1,8%)	0,882
Vacunados entre la población viva al inicio del período vacunal, n (%)	1232 (92,4%)	570 (91,9%)	662 (92,8%)	0,530
Tiempo entre curación y primera dosis, días (DE)	311,5 (82,8)	318,3 (80,9)	305,7 (84,0)	0,008
Tiempo entre curación y primera dosis, meses (DE)	9,8 (2,7)	10,0 (2,7)	9,6 (2,8)	0,006
Número de dosis en pacientes vacunados, media (DE)	2,2 (0,8)	2,1 (0,8)	2,3 (0,7)	0,003
Mortalidad en el seguimiento de 2 años, n (%)	57 (4,2%)	32 (5,1%)	25 (3,4%)	0,138
Reinfecciones, n (%)	221 (16,3%)	84 (13,3%)	137 (18,9%)	0,005

DE: Desviación estándar.

*Ingreso no programado ni parto.

Nota: La vacunación en España se inició el 27 de diciembre de 2020.

En el análisis comparativo por áreas sanitarias se observó que un mayor porcentaje de pacientes del área sanitaria de Don Benito-Villanueva precisó de ingreso hospitalario por algún motivo durante el seguimiento (10,4% vs 5,7%; $p=0,002$) y también que fue mayor la mortalidad en el área de Don Benito-Villanueva durante el seguimiento (7,9% vs 1,9% en el área de Badajoz; $p=0,000$), aunque las tasas de reinfecciones fueron mayores en el área sanitaria de Badajoz (19,0% vs 11,9%; $p=0,001$).

La evolución durante los dos años de seguimiento de los pacientes que pertenecían a los grupos etarios de mayor edad (50-64 años, 65-74 años y ≥ 75 años) en función del lugar de residencia (en núcleos poblacionales mayores o menores de 20.000 habitantes) se muestra en la tabla 32, encontrándose únicamente como diferencias estadísticamente significativas que en el grupo de 50-64 años, los pacientes de los núcleos poblacionales de más de 20.000 habitantes tuvieron un mayor porcentaje de vacunados con al menos una dosis (99,5% frente al 93,4%; $p=0,001$).

Tabla 32. Evolución de los pacientes con COVID-19 en función de su grupo de edad y núcleo de residencia durante los 2 años de seguimiento

	50-64 años (>20.000 habitantes) (n=210)	50-64 años (<20.000 habitantes) (n=107)	P	65-74 años (>20.000 habitantes) (n=74)	65-74 años (<20.000 habitantes) (n=47)	P	≥75 años (>20.000 habitantes) (n=104)	≥75 años (<20.000 habitantes) (n=44)	P
Fallecidos, n (%)	4 (1,9%)	3 (2,8%)	0,607	6 (8,1%)	1 (2,1%)	0,170	32 (30,8%)	9 (20,5%)	0,200
Reinfecciones, n (%)	23 (11,0%)	12 (11,2%)	0,944	6 (8,1%)	6 (12,8%)	0,403	6 (5,8%)	4 (9,1%)	0,462
Ingresos, n (%)	23 (11,0%)	14 (13,1%)	0,576	24 (32,4%)	9 (19,1%)	0,110	29 (27,9%)	16 (36,4%)	0,305
Ingresos urgentes, n (% total)	10 (4,8%)	7 (6,5%)	0,505	15 (20,3%)	5 (10,6%)	0,164	27 (26,0%)	15 (34,1%)	0,316
% de ingresos urgentes con respecto al total	43,5%	50,0%	0,700	62,5%	55,6%	0,716	93,1%	93,8%	0,934
Fallecidos antes del inicio del período de vacunación, n (%)	3 (1,4%)	1 (0,9%)	0,709	2 (2,7%)	0 (0%)	0,256	16 (15,4%)	3 (6,8%)	0,155
Vacunados entre la población viva al inicio del período vacunal, n (%)	206 (99,5%)	99 (93,4%)	0,001	71 (98,6%)	45 (95,7%)	0,329	85 (96,6%)	38 (92,7%)	0,326

4.7. Reinfecciones e ingresos hospitalarios en los pacientes sobrevivientes a la COVID-19

Un 16,3% de los pacientes que sobrevivieron a la COVID-19 se re infectaron nuevamente (221 pacientes de los 1.358) durante el período de dos años de seguimiento, siendo mayor el porcentaje de mujeres re infectadas que el de hombres (18,9% vs 13,3%; p=0,005). Los pacientes que se re infectaron eran más jóvenes (con edades medias de 38,3 años frente 46,6; p=0,000), mayoritariamente mujeres, con un mayor porcentaje de profesionales sociosanitarios y con una menor prevalencia de institucionalización, dependencia y de pluripatología salvo el tabaquismo, que fue más prevalente en la población que sufrió reinfecciones (10,9% vs 7,0%; p=0,05); tabla 33.

Tabla 33. Características generales, comorbilidades y toma de fármacos de la población en función de la presencia o ausencia de reinfección

	CON REINFECCIÓN (n=221)	SIN REINFECCIÓN (n=1137)	P
Edad en años, media (DE)	38,3 (19,2)	46,6 (22,6)	0,000
Mujeres, n (%)	137 (62,0%)	589 (51,8%)	0,005
Hombres, n (%)	84 (38,0%)	548 (48,2%)	0,005
Área sanitaria Don Benito-Villanueva	62 (28,1%)	457 (40,2%)	0,001
Área sanitaria Badajoz	159 (71,9%)	680 (59,8%)	0,001
Trabajadores, n (%)	105 (47,5%)	469 (41,2%)	0,085
Profesionales sociosanitarios, n (%)	53 (24,0%)	117 (10,3%)	0,002
Dependientes, n (%)	9 (4,1%)	87 (7,7%)	0,057
Institucionalizados, n (%)	7 (3,2%)	92 (8,1%)	0,010
Hipertensión arterial, n (%)	33 (14,9%)	311 (27,4%)	0,000
Dislipemia, n (%)	27 (12,2%)	217 (19,1%)	0,015
Diabetes, n (%)	14 (6,3%)	115 (10,1%)	0,080
Tabaquismo, n (%)	24 (10,9%)	80 (7,0%)	0,050
Obesidad, n (%)	25 (11,3%)	205 (18,0%)	0,015
Enfermedad renal crónica, n (%)	3 (1,4%)	53 (4,7%)	0,024
Enfermedades cardiovasculares, n (%)	11 (5,0%)	94 (8,3%)	0,094
Asma, n (%)	21 (9,5%)	113 (9,9%)	0,842
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n (%)	2 (0,9%)	32 (2,8%)	0,096
Síndrome de apnea-hipopnea del sueño, n (%)	5 (2,3%)	53 (4,7%)	0,107
Fibrilación auricular, n (%)	5 (2,3%)	38 (3,3%)	0,402
Demencia, n (%)	4 (1,8%)	41 (3,6%)	0,172
Cáncer activo, n (%)	7 (3,2%)	32 (2,8%)	0,774
Enfermedades autoinmunes o trasplantes, n (%)	2 (0,9%)	21 (1,8%)	0,321
Inmunosupresores, n (%)	1 (0,5%)	15 (1,3%)	0,275
Infección crónica, n (%)	2 (0,9%)	8 (0,7%)	0,749
Benzodiacepinas, n (%)	29 (13,1%)	142 (12,5%)	0,795
Opioides, n (%)	4 (1,8%)	48 (4,2%)	0,087
Antipsicóticos, n (%)	4 (1,8%)	24 (2,1%)	0,773
Antidepresivos, n (%)	31 (14,0%)	128 (11,3%)	0,241
Núcleo urbano >20.000 habitantes, n (%)	155 (70,1%)	771 (67,8%)	0,497
Ingreso en el hospital por primoinfección, n (%)	20 (9,0%)	150 (13,2%)	0,089
≥1 ingreso hospitalario en año previo, n (%)	14 (6,3%)	74 (6,5%)	0,924
≥1 ingreso por patología cardiorrespiratoria en año previo, n (%)	3 (1,4%)	18 (1,6%)	0,804

DE: Desviación estándar.

La incidencia de un primer episodio de reinfección fue del 11,9% en los pacientes que no habían recibido ninguna dosis de vacuna desde que superaron la primoinfección (15 de 126) y del 14,9% (p=0,372) en los pacientes que se vacunaron sin haber sufrido un episodio previo de reinfección (179 de 1205). La tasa de reinfecciones durante el seguimiento en los pacientes no vacunados fue de 79,5 reinfecciones/1.000 pacientes-año frente a 133,0 reinfecciones/1.000 pacientes-año en los pacientes vacunados sin reinfecciones previas en el momento de recibir su primera dosis, siendo el tiempo medio para la aparición de reinfección tras la administración de una primera dosis de vacuna de 274,5 días.

Los pacientes que se re infectaron tras la vacunación tenían más edad que los pacientes con reinfección sin vacunación previa (40,1 vs 30,9 años; $p=0,005$) y eran, en mayor proporción, trabajadores en activo (52,0% vs 28,6%; $p=0,006$; tabla 34).

Tabla 34. Características generales, comorbilidades y toma de fármacos de los pacientes con COVID-19 en función de si el primer episodio de reinfección ocurrió antes o después de recibir la primera dosis de vacuna

	TRAS LA PRIMERA DOSIS DE VACUNA (n=179)	ANTES DE LA VACUNA (n=42)	P
Edad en años, media (DE)	40,1 (18,1)	30,9 (21,8)	0,005
Mujeres, n (%)	114 (63,7%)	23 (54,8%)	0,284
Hombres, n (%)	65 (36,3%)	19 (45,2%)	0,284
Trabajadores, n (%)	93 (52,0%)	12 (28,6%)	0,006
Profesionales sociosanitarios, n (%)	46 (25,7%)	7 (16,7%)	0,217
Dependientes, n (%)	8 (4,5%)	1 (2,4%)	0,538
Institucionalizados, n (%)	6 (3,4%)	1 (2,4%)	0,746
TSI 001, n (%)	35 (19,6%)	8 (19,0%)	0,941
TSI 002, n (%)	10 (5,6%)	3 (7,1%)	0,700
TSI 003, n (%)	85 (47,5%)	17 (40,5%)	0,412
TSI 004, n (%)	46 (25,7%)	12 (28,6%)	0,703
TSI 005, n (%)	1 (0,6%)	0 (0%)	NA
TSI 006, n (%)	1 (0,6%)	2 (4,8%)	0,034
Hipertensión arterial, n (%)	29 (16,2%)	4 (9,5%)	0,275
Dislipemia, n (%)	26 (14,5%)	1 (2,4%)	0,031
Diabetes, n (%)	12 (6,7%)	2 (4,8%)	0,642
Tabaquismo, n (%)	21 (11,7%)	3 (7,1%)	0,390
Obesidad, n (%)	23 (12,8%)	2 (4,8%)	0,136
Enfermedad renal crónica, n (%)	3 (1,7%)	0 (0%)	NA
Enfermedades cardiovasculares, n (%)	9 (5,0%)	2 (4,8%)	0,943
Asma, n (%)	17 (9,5%)	4 (9,5%)	0,996
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n (%)	0 (0%)	2 (4,8%)	NA
Síndrome de apnea-hipopnea del sueño, n (%)	5 (2,8%)	0 (0%)	0,273
Fibrilación auricular, n (%)	2 (1,1%)	3 (7,1%)	0,018
Demencia, n (%)	4 (2,2%)	0 (0%)	NA
Cáncer activo, n (%)	5 (2,8%)	2 (4,8%)	0,512
Enfermedades autoinmunes o trasplantes, n (%)	1 (0,6%)	1 (2,4%)	0,262
Inmunosupresores, n (%)	1 (0,6%)	0 (0%)	NA
Infección crónica, n (%)	1 (0,6%)	1 (2,4%)	0,262
Benzodiacepinas, n (%)	24 (13,4%)	5 (11,9%)	0,795
Opioides, n (%)	3 (1,7%)	1 (2,4%)	0,758
Antipsicóticos, n (%)	3 (1,7%)	1 (2,4%)	0,758
Antidepresivos, n (%)	28 (15,6%)	3 (7,1%)	0,153
Núcleo urbano >20.000 habitantes, n (%)	123 (68,7%)	32 (76,2%)	0,341
≥1 ingreso hospitalario en año previo, n (%)	10 (5,6%)	4 (9,5%)	0,346
≥1 ingreso por patología cardiorrespiratoria en año previo, n (%)	2 (1,1%)	1 (2,4%)	0,524
Ingresos hospitalarios por primoinfección, n (%)	15 (8,4%)	5 (11,9%)	0,474

DE: Desviación estándar; TSI: Tarjeta Sanitaria Individual; NA: No aplicable.

El 81,0% de los primeros episodios de reinfección (179 de los 221) se presentaron en población vacunada, mientras que el 19,0% restante (42 de los 221) sucedieron en población no vacunada en el momento de la reinfección.

La distribución por sexo de los 221 pacientes que se re infectaron (62,0% de ellos fueron mujeres) se muestra en la tabla 35, sin que se aprecien diferencias significativas en las distintas variables analizadas. Tampoco se encontraron diferencias en el análisis diferenciado por áreas sanitarias, salvo en la edad media de las personas que se re infectaron, que fue mayor en el área sanitaria de Don Benito-Villanueva que en la de Badajoz (47,4 años vs 34,8 años; p=0,000).

Tabla 35. Distribución y características, en función del sexo, de los pacientes con reinfecciones durante el seguimiento

	TOTAL (n=221)	HOMBRES (n=84)	MUJERES (n=137)	P
Edad media de los pacientes con reinfecciones en años (DE)	38,33 (19,18)	37,52 (2,34)	38,83 (17,68)	0,624
Número de reinfecciones en pacientes que las sufren, media (DE)	1,03 (0,18)	1,02 (0,15)	1,04 (0,19)	0,603
Período entre la primoinfección y reinfección*, días (DE)	517,60 (145,97)	515,96 (143,35)	518,60 (148,06)	0,896
Período entre la primoinfección y reinfección*, meses (DE)	16,51 (4,80)	16,46 (4,67)	16,54 (4,90)	0,901
Al menos dos reinfecciones, n (%)	7 (3,2%)	2 (2,4%)	5 (3,6%)	0,601
Ingresos hospitalarios por reinfección, n (%)	6 (2,7%)	3 (3,6%)	3 (2,2%)	0,693

DE: Desviación estándar.

*Se ha calculado como diferencia entre la fecha de inicio de la reinfección y el alta epidemiológica de la primoinfección.

El mayor porcentaje de reinfecciones tuvo lugar en el grupo de 19-49 años (136 re infectados, 22,4% del total, con un predominio de mujeres), seguido del grupo de 0-18 años (28 infectados, 17,0% del total, sin diferencias estadísticamente significativas en el análisis por sexos).

Al analizar el porcentaje de reinfecciones en los dos años de seguimiento en función del código de TSI de los pacientes se observaron los mayores porcentajes en los portadores de TSI 004, TSI 001 y TSI 003 (19,3%, 19,0% y 18,1%, respectivamente) y los menores en los portadores de TSI 002, TSI 005 y TSI 006 (5,9%, 8,3% y 9,1%, respectivamente).

Las variables predictoras de reinfecciones durante los dos años de seguimiento se muestran en la tabla 36, destacando que el tabaquismo, ser trabajador sociosanitario y el sexo femenino fueron las variables con mayor capacidad predictiva de reinfección, con OR de 1,75 (IC 95%: 1,07-2,87) para el tabaquismo, mientras que la edad actuó como un factor protector, con una OR de 0,98 (IC 95%: 0,97-0,99). En el análisis de la población del área de salud de Don Benito-Villanueva, el vivir en núcleos poblacionales mayores de 20.000 habitantes fue un factor protector de reinfecciones (OR: 0,52; IC 95%: 0,30-0,94).

Tabla 36. Variables predictoras de reinfecciones durante los 2 años de seguimiento

	Odds ratio	IC 95% para odds ratio	P
Edad	0,982	0,975-0,989	0,000
Sexo femenino	1,469	1,083-1,992	0,013
Trabajador sociosanitario	1,554	1,086-2,223	0,016
Tabaquismo	1,753	1,072-2,866	0,025

Las primeras reinfecciones, durante el período de seguimiento de dos años tras el alta epidemiológica, se presentaron mayoritariamente entre el 21 de diciembre y el 19 de marzo. De este modo, 157 reinfecciones (el 71,0% del total de primeras reinfecciones) tuvieron lugar en invierno. En primavera, verano y otoño se re infectaron por primera vez el 8,6%, 12,7% y 7,7% de los pacientes (19, 28 y 17 pacientes, respectivamente). Así pues, de los 1.358 pacientes a los que se les realizó el seguimiento durante 2 años, el 11,6% (157 pacientes) sufrió una primera reinfección en invierno frente a un 4,7% (64 pacientes) que la sufrió en cualquier otra estación del año ($p=0,000$). El mes donde se detectó un mayor número de primeras reinfecciones durante los dos años de seguimiento fue enero, con 82 reinfecciones (37,1% del total), seguido de diciembre, con 52 reinfecciones (23,5% del total), lo que sugiere una relación de las reinfecciones con la época del año (figura 12).

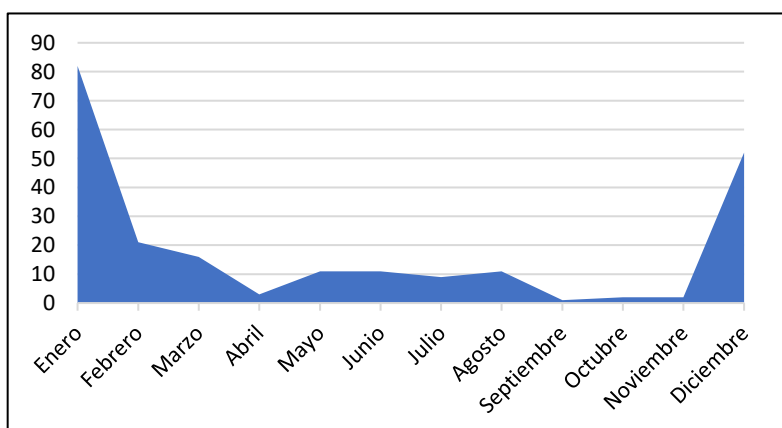


Figura 12. Distribución mensual de las primeras reinfecciones acaecidas durante el seguimiento

Nota: Se representan los primeros episodios de reinfección en números absolutos.

De los 221 pacientes que se re infectaron durante los dos años de seguimiento hubo un total de 24 (10,9%) que precisaron ingreso hospitalario por algún motivo, siendo 17 ingresos urgentes (7,7%). En 6 casos (3 hombres y 3 mujeres) el motivo de ingreso fue la propia reinfección por COVID-19, lo que supone un porcentaje de ingreso por reinfección del 2,7%, que difiere significativamente de la hospitalización por primoinfección, que fue del 13,4% ($p=0,000$). El 50% de los que ingresaron por reinfección (3 pacientes), también habían estado ingresados durante la primoinfección y un tercio (2 pacientes) no se había vacunado tras la primoinfección.

La reinfección por SARS-CoV-2 ocasionó una mortalidad del 0,9%, inferior, aunque sin diferencias estadísticamente significativas, al 2,0% de mortalidad ocasionada por la primoinfección ($p=0,271$).

La comparación de los 183 pacientes sobrevivientes a la COVID-19 que tuvieron algún ingreso hospitalario por cualquier causa durante el seguimiento con los 1.175 pacientes que no precisaron de ingresos hospitalarios (tabla 37) revela que los pacientes que ingresaron tenían mayor edad (56,4 vs 43,5 años; $p=0,000$) y mayor prevalencia de institucionalización, dependencia, hipertensión, dislipemia, diabetes, obesidad, enfermedad renal crónica, enfermedades cardiovasculares, EPOC, fibrilación auricular, demencia, tumores, enfermedades autoinmunes o trasplantes, toma de inmunosupresores, benzodiazepinas, opioides, antipsicóticos, antidepresivos e ingresos hospitalarios en el año previo. La edad media de los pacientes ingresados del área sanitaria de Don Benito-Villanueva fue mayor (61,8 años) que la de los pacientes del área de salud de Badajoz (edad media 52,6; $p=0,000$), sin otras diferencias significativas entre estos dos grupos de poblaciones.

Tabla 37. Comparación de las características generales, comorbilidades y toma de fármacos de la población con y sin ingresos hospitalarios durante los 2 años de seguimiento tras superar la COVID-19

	POBLACIÓN CON INGRESOS (n=183)	POBLACIÓN SIN INGRESOS (n=1175)	P
Edad en años, media (DE)	56,4 (22,9)	43,5 (21,6)	0,000
Mujeres, n (%)	98 (53,6%)	628 (53,4%)	0,979
Trabajadores, n (%)	49 (26,8%)	525 (44,7%)	0,000
Profesionales sociosanitarios, n (%)	19 (10,4%)	211 (18,0%)	0,011
Dependientes, n (%)	34 (18,6%)	62 (5,3%)	0,000
Institucionalizados, n (%)	30 (16,4%)	69 (5,9%)	0,000
Hipertensión arterial, n (%)	81 (44,3%)	263 (22,4%)	0,000
Dislipemia, n (%)	57 (31,1%)	187 (15,9%)	0,000
Diabetes, n (%)	27 (14,8%)	102 (8,7%)	0,009
Tabaquismo, n (%)	13 (7,1%)	91 (7,7%)	0,762
Obesidad, n (%)	49 (26,8%)	181 (15,4%)	0,000
Enfermedad renal crónica, n (%)	17 (9,3%)	39 (3,3%)	0,000
Enfermedades cardiovasculares, n (%)	38 (20,8%)	67 (5,7%)	0,000
Asma, n (%)	15 (8,2%)	119 (10,1%)	0,415
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n (%)	16 (8,7%)	18 (1,5%)	0,000
Síndrome de apnea-hipopnea del sueño, n (%)	10 (5,5%)	48 (4,1%)	0,391
Fibrilación auricular, n (%)	15 (8,2%)	28 (2,4%)	0,000
Demencia, n (%)	12 (6,6%)	33 (2,8%)	0,008
Cáncer activo, n (%)	22 (12,0%)	17 (1,4%)	0,000
Enfermedades autoinmunes o trasplante, n (%)	8 (4,4%)	15 (1,3%)	0,003
Inmunosupresores, n (%)	6 (3,3%)	10 (0,9%)	0,005
Infección crónica, n (%)	2 (1,1%)	8 (0,7%)	0,544
Benzodiacepinas, n (%)	43 (23,5%)	128 (10,9%)	0,000
Opioides, n (%)	18 (9,8%)	34 (2,9%)	0,000
Antipsicóticos, n (%)	10 (5,5%)	18 (1,5%)	0,000
Antidepresivos, n (%)	37 (20,2%)	122 (10,4%)	0,000
Núcleo urbano >20.000 habitantes, n (%)	115 (62,8%)	811 (69,0%)	0,095
≥1 ingreso hospitalario en año previo, n (%)	27 (14,8%)	61 (5,2%)	0,000
≥1 ingreso por patología cardiorrespiratoria en año previo, n (%)	13 (7,1%)	8 (0,7%)	0,000

DE: Desviación estándar.

Las variables predictoras de ingresos hospitalarios por cualquier motivo en la población seguida durante dos años se muestran en la tabla 38. La presencia de algún tipo de cáncer (OR: 5,60; IC 95%: 2,75-11,40), de una enfermedad autoinmune o trasplante (OR: 3,68; IC 95%: 1,47-9,24) o haber tenido algún ingreso hospitalario en el año previo por causa cardiorrespiratoria (OR: 3,62; IC 95%: 1,32-9,93) fueron las variables con mayor capacidad predictiva, comportándose también la toma de benzodiacepinas (OR: 2,28; IC 95%: 1,24-4,20) y la hipertensión arterial (OR: 1,96; IC 95%: 1,11-3,45) como variables predictoras de ingresos hospitalarios en la población del área de salud de Don Benito-Villanueva.

Tabla 38. Variables predictoras de ingresos hospitalarios durante los 2 años de seguimiento

	<i>Odds ratio</i>	IC 95% para <i>odds ratio</i>	P
Edad	1,013	1,004-1,022	0,005
Trabajador activo	0,661	0,453-0,964	0,032
Dependencia	3,115	1,139-8,517	0,027
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	2,767	1,257-6,090	0,011
Cáncer activo	5,602	2,753-11,399	0,000
Enfermedades autoinmunes o trasplante	3,682	1,467-9,239	0,005
≥1 ingreso en el año previo a la primoinfección por SARS-CoV-2 por patología cardiorrespiratoria	3,621	1,321-9,925	0,012

Un total de 102 de los 183 pacientes que ingresaron por cualquier motivo durante el seguimiento de dos años (55,7%) lo hicieron con carácter urgente, no programado. El análisis bivalente y el de regresión logística en este subgrupo de 102 pacientes no mostró prácticamente diferencias en las características generales, comorbilidades y variables predictoras respecto a las descritas en el grupo completo de los 183 pacientes.

Al analizar el porcentaje total de ingresos hospitalarios en los dos años de seguimiento en función del código de la TSI de los pacientes se observaron los mayores porcentajes en los que tenían asignado un código TSI 002, TSI 001 y TSI 003 (26,9%, 15,5% y 10,9%, respectivamente) y los menores en los que tenían asignado un código TSI 006, TSI 004 y TSI 005 (6,1%, 8,0% y 8,3%, respectivamente). Cuando solamente se consideraron los ingresos hospitalarios urgentes los porcentajes más elevados continuaron siendo en los grupos con TSI 002 y TSI 001 (18,3% y 11,5%, respectivamente), seguidos de los grupos con TSI 005, TSI 006, TSI 003 y TSI 004 (8,3%, 6,1%, 5,0% y 1,3%, respectivamente).

4.8. Mortalidad en los 2 años de seguimiento de la cohorte sobreviviente a la COVID-19

Durante los dos años de seguimiento de la cohorte que había padecido la COVID-19 murieron un total de 57 personas (25 mujeres y 32 hombres). La edad media de los fallecidos fue de 78,8 años frente a los 43,7 años de quienes continuaron con vida ($p=0,000$). Además, los fallecidos presentaron mayores prevalencias de dependencia, institucionalización, hipertensión arterial, dislipemia, diabetes, enfermedad renal crónica, enfermedades cardiovasculares, EPOC, fibrilación auricular, tumores, demencia y toma de benzodiazepinas, opioides, antipsicóticos, antidepresivos y también tenían mayores porcentajes de población con algún ingreso

hospitalario en el año previo a la primoinfección (tabla 39). En el análisis separado por áreas sanitarias los resultados fueron similares.

Tabla 39. Comparación de las características generales, comorbilidades y toma de fármacos de la población viva y fallecida al finalizar los 2 años de seguimiento

	VIVOS AL FINAL DEL SEGUIMIENTO (n=1301)	FALLECIDOS AL FINAL DEL SEGUIMIENTO (n=57)	P
Edad en años, media (DE)	43,7 (21,4)	78,8 (14,3)	0,000
Mujeres, n (%)	701 (53,9%)	25 (43,9%)	0,138
Trabajadores, n (%)	574 (44,1%)	0 (0%)	0,000
Profesionales sociosanitarios, n (%)	230 (17,7%)	0 (0%)	0,000
Dependientes, n (%)	60 (4,6%)	36 (63,2%)	0,000
Institucionalizados, n (%)	63 (4,8%)	36 (63,2%)	0,000
Hipertensión arterial, n (%)	303 (23,3%)	41 (71,9%)	0,000
Dislipemia, n (%)	225 (17,3%)	19 (33,3%)	0,002
Diabetes, n (%)	116 (8,9%)	13 (22,8%)	0,000
Tabaquismo, n (%)	101 (7,8%)	3 (5,3%)	0,487
Obesidad, n (%)	217 (16,7%)	13 (22,8%)	0,227
Enfermedad renal crónica, n (%)	45 (3,5%)	11 (19,3%)	0,000
Enfermedades cardiovasculares, n (%)	84 (6,5%)	21 (36,8%)	0,000
Asma, n (%)	132 (10,1%)	2 (3,5%)	0,100
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, n (%)	27 (2,1%)	7 (12,3%)	0,000
Síndrome de apnea-hipopnea del sueño, n (%)	58 (4,5%)	0 (0%)	0,103
Fibrilación auricular, n (%)	31 (2,4%)	12 (21,1%)	0,000
Demencia, n (%)	25 (1,9%)	20 (35,1%)	0,000
Cáncer activo, n (%)	26 (2,0%)	13 (22,8%)	0,000
Enfermedades autoinmunes o trasplante, n (%)	23 (1,8%)	0 (0%)	0,311
Inmunosupresores, n (%)	15 (1,2%)	1 (1,8%)	0,680
Infección crónica, n (%)	9 (0,7%)	1 (1,8%)	0,358
Benzodicepinas, n (%)	144 (11,1%)	27 (47,4%)	0,000
Opioides, n (%)	41 (3,2%)	11 (19,3%)	0,000
Antipsicóticos, n (%)	17 (1,3%)	11 (19,3%)	0,000
Antidepresivos, n (%)	134 (10,3%)	25 (43,9%)	0,000
Núcleo urbano >20.000 habitantes, n (%)	882 (67,8%)	44 (77,2%)	0,136
≥1 ingreso hospitalario en año previo, n (%)	70 (5,4%)	18 (31,6%)	0,000
≥1 ingreso hospitalario por patología cardiorrespiratoria en año previo, n (%)	14 (1,1%)	7 (12,3%)	0,000

DE: Desviación estándar.

El análisis mediante regresión logística binaria (tabla 40) mostró que la presencia de un cáncer (OR: 5,20; IC 95%: 2,08-13,0) y el estado de dependencia (OR: 3,53; IC 95%: 1,61-7,74) fueron las variables con mayor capacidad predictiva de mortalidad en los dos años de seguimiento posteriores a la infección.

Tabla 40. Variables predictoras de mortalidad durante los 2 años de seguimiento

	<i>Odds ratio</i>	IC 95% para <i>odds ratio</i>	P
Edad	1,049	1,026-1,072	0,000
Dependencia	3,534	1,614-7,741	0,002
Demencia	2,469	1,057-5,766	0,037
Cáncer activo	5,198	2,083-12,971	0,000
Ingreso en el año previo a la primoinfección por SARS-CoV-2	2,709	1,278-5,744	0,009

Aunque en 14 pacientes no constaba en la historia clínica la causa de la muerte (24,6% de los 57 fallecidos durante el seguimiento), la causa inmediata de la muerte fue el avance de un proceso oncológico en al menos 11 pacientes (19,3% de los pacientes fallecidos) y un proceso infeccioso agudo diferente al coronavirus en al menos 20 pacientes (35,1% de los pacientes). De los 57 pacientes fallecidos, 34 murieron en su domicilio (59,6%) y 23 en el hospital (40,4%). La edad media de los pacientes fallecidos fue de 75,8 años en hombres y de 82,5 en las mujeres ($p=0,075$).

La mortalidad y la evolución en la primoinfección y en los dos años de seguimiento de los 588 pacientes que mantenían actividad laboral reglada, clasificada de acuerdo al CNO, se muestra en las tablas 41a y 41b. La edad media de estos trabajadores en el momento de la primoinfección fue de 43,3 años, correspondiendo la mayor edad media a los trabajadores del CNO 8 (48,7 años). En este grupo de 588 pacientes no hubo muertes ni durante la primoinfección ni en los dos años de seguimiento. La atención sanitaria que precisaron la recibieron en un 82,7% de los casos en el ámbito de la atención primaria, presentando una tasa de reinfecciones durante el seguimiento del 18,3% y un porcentaje de ingresos por cualquier causa del 8,5%.

El análisis de la mortalidad en los dos años de seguimiento en función del código de TSI de los pacientes mostró la mayor tasa de mortalidad en quienes tenían TSI 002 (17,8% de ellos murieron durante el período de seguimiento), seguida de aquellos con TSI 001 (5,3%), TSI 003 (0,9%) y TSI 004 (0,3%), siendo nula la mortalidad en los pacientes con TSI 005 y TSI 006 en los dos años de seguimiento.

Tablas 41a (*) y 41b (). Características, toma de fármacos y evolución de la población activa laboralmente durante la primoinfección y el seguimiento, en función de su profesión**

(*)

PRIMOINFECCIÓN	TOTAL (n=588 [^])	CNO 0 (n=3)	CNO 1 (n=13)	CNO 2 (n=171)	CNO 3 (n=18)	CNO 4 (n=57)
Edad en años, media (DE)	43,3 (12,0)	35,0 (7,2)	46,1 (11,8)	43,1 (12,3)	39,3 (11,6)	45,6 (11,1)
Manejo exclusivo por atención primaria, n (%)	486 (82,7%)	2 (66,7%)	9 (69,2%)	135 (78,9%)	15 (83,3%)	42 (73,7%)
Ingresados por COVID-19, n (%)	50 (8,5%)	1 (33,3%)	4 (30,8%)	17 (9,9%)	2 (11,1%)	7 (12,3%)
Pacientes con secuelas valoradas en consultas externas, n (%)	44 (7,5%)	0 (0%)	0 (0%)	16 (9,4%)	4 (22,2%)	5 (8,8%)
Benzodiazepinas, n (%)	33 (5,6%)	0 (0%)	1 (7,7%)	6 (3,5%)	0 (0%)	5 (8,8%)
Opioides, n (%)	7 (1,2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,6%)	0 (0%)
Antipsicóticos, n (%)	4 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5,6%)	1 (1,8%)
Antidepresivos, n (%)	35 (6,0%)	0 (0%)	1 (7,7%)	5 (2,9%)	2 (11,1%)	4 (7,0%)
SEGUIMIENTO	TOTAL (n=574 ^{^^})	CNO 0 (n=3)	CNO 1 (n=13)	CNO 2 (n=167)	CNO 3 (n=18)	CNO 4 (n=56)
Vacunados, n (%)	560 (97,6%)	1 (33,3%)	13 (100%)	164 (98,2%)	16 (88,9%)	55 (98,2%)
Reinfecciones, n (%)	105 (18,3%)	0 (0%)	3 (23,1%)	36 (21,6%)	1 (5,6%)	9 (16,1%)
≥1 Ingreso hospitalario, n (%)	49 (8,5%)	0 (0%)	0 (0%)	13 (7,8%)	0 (0%)	6 (10,7%)

(**)

PRIMOINFECCIÓN	TOTAL (n=588 [^])	CNO 5 (n=197)	CNO 6 (n=8)	CNO 7 (n=36)	CNO 8 (n=16)	CNO 9 (n=63)
Edad en años, media (DE)	43,3 (12,0)	43,0 (12,0)	46,6 (10,3)	39,2 (12,8)	48,7 (8,4)	44,8 (12,5)
Manejo exclusivo por atención primaria, n (%)	486 (82,7%)	174 (88,3%)	7 (87,5%)	32 (88,9%)	12 (75,0%)	53 (84,1%)
Ingresados por COVID, n (%)	50 (8,5%)	8 (4,1%)	1 (12,5%)	2 (5,6%)	2 (12,5%)	6 (9,5%)
Pacientes con secuelas valoradas en consultas externas, n (%)	44 (7,5%)	10 (5,1%)	1 (12,5%)	1 (2,8%)	0 (0%)	6 (9,5%)
Benzodiazepinas, n (%)	33 (5,6%)	14 (7,1%)	0 (0%)	2 (5,6%)	0 (0%)	4 (6,3%)
Opioides, n (%)	7 (1,2%)	3 (1,5%)	0 (0%)	1 (2,8%)	0 (0%)	1 (1,6%)
Antipsicóticos, n (%)	4 (0,7%)	1 (0,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,6%)
Antidepresivos, n (%)	35 (6,0%)	19 (9,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (6,3%)
SEGUIMIENTO	TOTAL (n=574 ^{^^})	CNO 5 (n=194)	CNO 6 (n=8)	CNO 7 (n=35)	CNO 8 (n=16)	CNO 9 (n=61)
Vacunados, n (%)	560 (97,6%)	189 (97,4%)	8 (100%)	35 (100%)	16 (100%)	60 (98,4%)
Reinfecciones, n (%)	105 (18,3%)	42 (21,6%)	1 (12,5%)	2 (5,7%)	2 (12,5%)	9 (14,8%)
≥1 Ingreso hospitalario, n (%)	49 (8,5%)	18 (9,3%)	1 (12,5%)	2 (5,7%)	1 (6,3%)	8 (13,1%)

DE: Desviación estándar; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; CNO: Código Nacional de Ocupaciones.

[^]6 son mutualistas cuya profesión no aparecía registrada en su historia clínica; no están incluidos en ningún CNO. ^{^^}3 son mutualistas cuya profesión no aparecía registrada en su historia clínica y no se incluyen en ningún CNO.

La mortalidad por la primoinfección fue nula y solo hubo un ingreso hospitalario en UCI correspondiente al CNO 9. Del mismo modo, fue nula la mortalidad tras dos años de seguimiento.

En el seguimiento hubo 14 valores perdidos.

4.9. Mortalidad, ingresos y secuelas en pacientes con determinadas patologías crónicas

Los 141 pacientes con diabetes (79 hombres y 62 mujeres) incluidos en el grupo de los 1.422 pacientes con COVID-19 tenían una edad media de 68,9 años, unas cifras medias de hemoglobina glicosilada del 6,8% y 89,0 mg/dl de colesterol-LDL, habiendo presentado unos porcentajes de *exitus*, ingresos y secuelas post-COVID-19 en los sobrevivientes de 6,4%, 35,5% y 11,4%, respectivamente (tabla 42). La mediana de triglicéridos en los pacientes con diabetes que fallecieron fue superior a la de los pacientes con diabetes que superaron la infección (159,0 mg/dl vs 126,0 mg/dl; $p=0,030$). Sin embargo, no se detectaron diferencias significativas en los niveles de hemoglobina glicosilada según la necesidad o no de ingreso hospitalario ($p=0,928$) y tampoco según la supervivencia o mortalidad por la infección ($p=0,884$).

Los 235 pacientes con obesidad (125 hombres/110 mujeres) incluidos en el grupo de los 1.422 pacientes con COVID-19 tenían una edad media de 58,4 años, unas cifras medias de 102,0 mg/dl de colesterol-LDL, una mediana de triglicéridos de 117,0 mg/dl y unos porcentajes de *exitus*, ingresos y secuelas del 2,1%, 28,1% y 9,1%, respectivamente (tabla 43).

Los 118 pacientes con enfermedades cardiovasculares (72 hombres/46 mujeres) incluidos en el grupo de los 1.422 pacientes con COVID-19 tenían una edad media de 75,9 años, unas cifras medias de 79,5 mg/dl de colesterol-LDL, habiendo presentado unos porcentajes de *exitus*, ingresos y secuelas post-COVID-19 en los sobrevivientes de 10,2%, 33,1% y 8,5%, respectivamente (tabla 44).

Los 51 pacientes con demencia (21 hombres/30 mujeres) incluidos en el grupo de los 1.422 pacientes con COVID-19 tenían una edad media de 83,7 años, unas cifras medias de 149,2 mg/dl de colesterol total, 83,6 mg/dl de colesterol-LDL, con unos porcentajes de *exitus*, ingresos y secuelas post-COVID-19 del 11,8%, 25,5% y 0,0%, respectivamente (tabla 45). Los pacientes que ingresaron presentaban cifras inferiores de colesterol total (131,2 vs 154,4 mg/dl; $p=0,062$) y de colesterol-LDL (64,7 vs 90,0 mg/dl; $p=0,071$) que la población con manejo extrahospitalario.

En la figura 13 se resume la evolución de los pacientes con estas cuatro patologías.

Tabla 42. Evolución de los pacientes con diabetes y parámetros analíticos más próximos al diagnóstico de COVID-19

	TOTAL (n=141)	HOMBRES (n=79)	MUJERES (n=62)	P
Glucemia basal* en mg/dl, media (DE)	137,6 (46,1)	144,5 (43,8)	128,7 (47,9)	0,066
Hemoglobina glicosilada (%), media (DE)	6,8 (1,4)	6,7 (1,1)	7,0 (1,7)	0,427
Colesterol total* en mg/dl, media (DE)	163,7 (43,2)	158,1 (43,9)	170,7 (41,6)	0,116
Colesterol-LDL* en mg/dl, media (DE)	89,0 (36,9)	85,0 (35,9)	94,3 (38,0)	0,224
Triglicéridos* en mg/dl, mediana (RI)	128,5 (67)	116,0 (66)	141 (84)	0,135
Índice albúmina-creatinina* en mg/g, media (DE)	66,0 (205,6)	23,69 (46,0)	120,9 (302,7)	0,170
Edad en años, media (DE)	68,9 (15,3)	67,5 (14,1)	70,6 (16,6)	0,229
Fallecidos por primoinfección, n (%)	9 (6,4%)	5 (6,3%)	4 (6,5%)	0,976
Ingresos por primoinfección, n (%)	50 (35,5%)	36 (45,6%)	14 (22,6%)	0,005
Secuelas en sobrevivientes, n (%)	15 (11,4%)	10 (13,5%)	5 (8,6%)	0,379

DE: Desviación estándar; RI: Rango Intercuartílico; colesterol-LDL: colesterol presente en lipoproteínas de baja densidad

*Analíticas realizadas en el año previo a la primoinfección.

Tabla 43. Evolución de los pacientes con obesidad y parámetros analíticos más próximos al diagnóstico de COVID-19

	TOTAL (n=235)	HOMBRES (n=125)	MUJERES (n=110)	P
Colesterol* total en mg/dl, media (DE)	177,1 (42,9)	172,0 (43,0)	182,3 (42,3)	0,105
Colesterol-LDL* en mg/dl, media (DE)	102,0 (38,5)	98,2 (37,5)	106,1 (39,4)	0,216
Triglicéridos* en mg/dl, mediana (RI)	117,0 (80)	128 (76)	114 (83)	0,708
Índice albúmina-creatinina* en mg/g, media (DE)	42,7 (84,8)	29,8 (68,1)	64,2 (105,6)	0,175
Edad en años, media (DE)	58,4 (19,2)	58,3 (17,5)	58,6 (21,0)	0,911
Fallecidos por primoinfección, n (%)	5 (2,1%)	3 (2,4%)	2 (1,8%)	0,758
Ingresos por primoinfección, n (%)	66 (28,1%)	40 (32,0%)	26 (23,6%)	0,155
Secuelas en sobrevivientes, n (%)	21 (9,1%)	13 (10,7%)	8 (7,4%)	0,393

DE: Desviación estándar; RI: Rango intercuartílico; colesterol-LDL: colesterol presente en lipoproteínas de baja densidad.

*Analíticas realizadas en el año previo a la primoinfección.

Tabla 44. Evolución de los pacientes con enfermedades cardiovasculares y parámetros analíticos más próximos al diagnóstico de COVID-19

	TOTAL (n=118)	HOMBRES (n=72)	MUJERES (n=46)	P
Colesterol total*, mg/dl, media (DE)	148,4 (37,7)	143,9 (32,3)	154,6 (43,7)	0,156
Colesterol-LDL*, mg/dl, media (DE)	79,5 (31,3)	75,9 (23,44)	85,8 (41,5)	0,247
Triglicéridos*, mg/dl, mediana (RI)	103,0 (71)	102,0 (54)	105,0 (82)	0,569
Índice albúmina-creatinina*, mg/g, media (DE)	186,4 (334,0)	167,3 (291,5)	226,6 (427,5)	0,669
Edad en años, media (DE)	75,9 (12,9)	73,7 (12,9)	79,3 (12,3)	0,021
Fallecidos por primoinfección, n (%)	12 (10,2%)	7 (9,7%)	5 (10,9%)	0,841
Ingresos por primoinfección, n (%)	39 (33,1%)	29 (40,3%)	10 (21,7%)	0,037
Secuelas en sobrevivientes, n (%)	9 (8,5%)	7 (10,8%)	2 (4,9%)	0,289

DE: Desviación estándar; RI: Rango intercuartílico; colesterol-LDL: colesterol presente en lipoproteínas de baja densidad

*Analíticas realizadas en el año previo a la primoinfección.

Tabla 45. Evolución de los pacientes con demencia y parámetros analíticos más próximos al diagnóstico de COVID-19

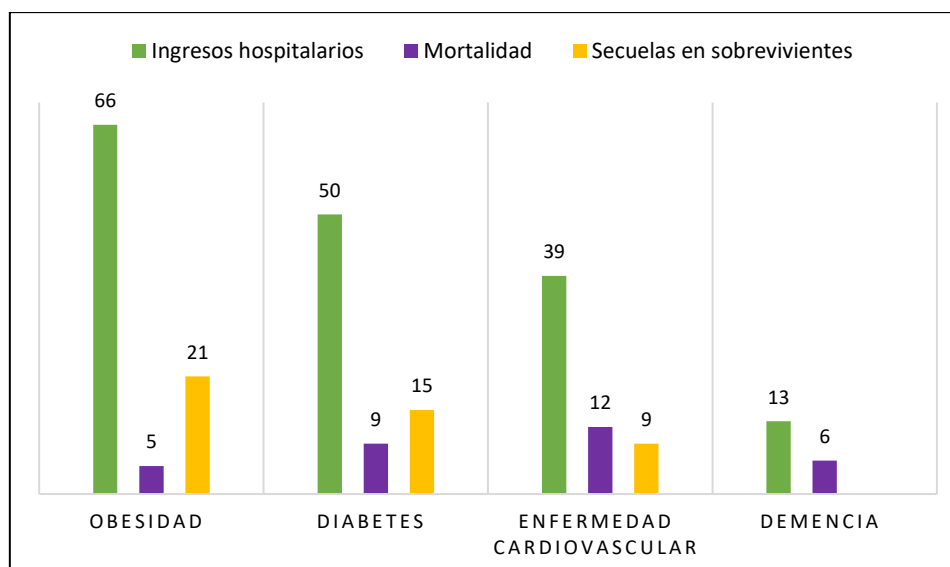
	TOTAL (n=51)	HOMBRES (n=21)	MUJERES (n=30)	P
Colesterol total*, mg/dl, media (DE)	149,2 (32,9)	138,6 (24,2)	154,9 (35,9)	0,136
Colesterol-LDL*, mg/dl, media (DE)	83,6 (32,2)	76,8 (21,0)	88,8 (38,4)	0,342
Triglicéridos*, mg/dl, mediana (RI)	96,0 (59)	93,0 (63)	97,5 (64)	0,740
Índice albúmina-creatinina*, mg/g, media (DE)	511,6 (540,0)	729,0 (324,5)	348,5 (656,0)	0,405
Edad en años, media (DE)	83,7 (8,9)	79,6 (10,6)	86,6 (6,2)	0,004
Fallecidos por primoinfección, n (%)	6 (11,8%)	3 (14,3%)	3 (10,0%)	0,640
Ingresos por primoinfección, n (%)	13 (25,5%)	7 (33,3%)	6 (20,0%)	0,282

DE: Desviación estándar; RI: Rango intercuartílico; colesterol-LDL: colesterol presente en lipoproteínas de baja densidad

*Analíticas realizadas en el año previo a la primoinfección.

Nota: Los pacientes con demencia no desarrollaron secuelas con valoración en consultas externas.

Figura 13. Evolución durante la COVID-19 de los pacientes con obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares y demencia



5. DISCUSIÓN

Los datos de nuestro estudio indican que la incidencia de COVID-19 en el primer semestre de pandemia en las áreas sanitarias de Badajoz y Don Benito-Villanueva fue del 0,34% y 0,42%, respectivamente.

La edad media de los 1.422 pacientes incluidos (el 53,2% eran mujeres) fue de 45,6 años (50,8 en el área de Don Benito-Villanueva y 42,3 en el área de Badajoz; $p < 0,001$), siendo el grupo de 19-49 años, con el 44,4% de los casos analizados, el más representado en la población estudiada (tablas 1 y 3).

El 16,5% de los pacientes que padecieron COVID-19 pertenecían al colectivo de profesionales sociosanitarios (el 25,5% eran enfermeros y el 24,2% eran médicos), con un claro predominio de mujeres en estos colectivos (tabla 4 y figura 4).

El porcentaje de personas dependientes e institucionalizadas fue más elevado en el área de Don Benito-Villanueva (13,8% y 15,4%, respectivamente) que en el área de Badajoz (4,0% y 3,1%, respectivamente).

La tasa de mortalidad por COVID-19 fue del 2,0% (el 75,0% de los fallecidos tenían edades ≥ 75 años) y el 13,4% de los pacientes precisaron de ingreso hospitalario (el 17,0% de los hombres y el 10,3% de las mujeres; $p = 0,000$), con un mayor porcentaje de ingresos en los pacientes del área sanitaria de Don Benito-Villanueva (17,2%, frente al 11,0% en el área de Badajoz; $p = 0,001$).

La edad media de los pacientes que ingresaron en hospitales fue de 66,0 años (68,8 en los del área de Don Benito-Villanueva y 63,3 en la de Badajoz; $p = 0,011$) y la tasa de mortalidad en los ingresados fue del 8,9%.

La toma de inmunosupresores (OR: 3,63; IC 95%: 1,22-10,83) y los antecedentes de fibrilación auricular (OR: 2,52; IC 95%: 1,21-5,40) fueron las variables con mayor poder predictivo de ingresos hospitalarios, mientras que el sexo femenino actuó como variable protectora (OR: 0,56; IC 95%: 0,40-0,80); tabla 13.

Los pacientes que murieron durante su ingreso hospitalario tenían más edad que aquellos que recibieron el alta médica y la presencia de enfermedades autoinmunes o trasplante (OR: 8,58; IC 95%: 1,32-55,92) y de cáncer activo (OR: 3,96; IC 95%: 1,01-15,53) fueron las variables con mayor capacidad predictiva de muerte entre los ingresados (tabla 15). La toma de inmunosupresores (OR: 8,75; 1,43-53,63) fue la única variable predictora de ingresos en las UCI entre los pacientes ingresados por COVID-19 en los hospitales.

Un total de 1.394 pacientes sobrevivieron a la COVID-19 y 28 (el 2,0%) fallecieron (el 2,6% de los hombres y el 1,5% de las mujeres; $p=0,135$). La mortalidad fue del 3,1% en el área de salud de Don Benito-Villanueva y del 1,3% en la de Badajoz ($p=0,016$; tabla 8).

Los pacientes que fallecieron tenían más edad (80,1 vs 44,9 años; $p=0,000$), eran mayoritariamente hombres (60,7%), y tenían mayor prevalencia de institucionalización, dependencia y comorbilidades (tabla 17).

La edad, la presencia de algún tipo de cáncer y el padecimiento de una enfermedad autoinmune o trasplante fueron las variables predictoras de muerte, correspondiendo a esta última la mayor potencia (OR: 10,52; IC 95%: 2,38-46,51); tabla 18.

Las variables con mayor capacidad predictiva de “ingreso hospitalario o muerte” (variable combinada) fueron la situación de paciente institucionalizado (OR: 14,29; IC 95%: 4,73-43,16), ser dependiente (OR: 5,13; IC 95%: 1,76-14,90) y la toma de fármacos inmunosupresores (OR: 3,19; IC 95%: 1,07-9,58); tabla 24.

Hubo mayores porcentajes de consultas a urgencias hospitalarias (54,7% vs 31,1%; $p=0,003$) e ingresos hospitalarios (49,1% frente a 29,4%; $p=0,013$) en los pacientes de edad ≥ 75 años de los municipios con menos de 20.000 habitantes (carentes todos de hospital en su núcleo urbano, salvo Talarrubias) que en los residentes de esa misma edad en municipios de más de 20.000 habitantes (tabla 25).

En los núcleos urbanos de mayor tamaño y con hospitales (Badajoz, Don Benito y Villanueva de la Serena; municipios de más de 20.000 habitantes), la población infectada de ≥ 75 años era más dependiente (58,8% vs 35,8%; $p=0,005$) y con mayor porcentaje de institucionalización (63,9% vs 28,3%; $p=0,000$).

Los menores porcentajes de consultas a urgencias hospitalarias e ingresos hospitalarios en los pacientes ≥ 75 años de los núcleos con más de 20.000 habitantes (tabla 25) pudieran explicarse por la intervención y medicalización coordinadas del SES y el Servicio Extremeño de Promoción de la Autonomía y Atención a la Dependencia (SEPAD) en muchas residencias de ancianos de las ciudades durante la pandemia¹⁴⁸, lo que pudo disminuir la necesidad de los pacientes institucionalizados de acudir al hospital, a pesar de que la dependencia se comporta como variable predictora de ingresos hospitalarios.

Las variables con mayor capacidad predictiva de consultas en servicios de urgencias hospitalarias por la COVID-19 fueron la presencia de enfermedades autoinmunes o trasplante (OR: 2,77; IC 95%: 1,21-6,36) y de EPOC (OR: 2,54; IC 95%: 1,23-5,22); tabla 27.

El 5,4% de los 1.394 pacientes que superaron la COVID-19 (el 5,9% de los hombres y el 5,0% de las mujeres) presentaron algún tipo de secuelas post-COVID, con necesidad de seguimiento en las consultas externas hospitalarias.

El porcentaje de secuelas fue mayor entre los pacientes ingresados y dados de alta (23,6%) que entre los pacientes no ingresados y que sobrevivieron (2,8%; $p=0,000$).

El análisis de la atención prestada y la evolución de los pacientes con secuelas post-COVID-19, durante los dos años de seguimiento del estudio, no mostró diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres (tabla 28).

La presencia de ingreso hospitalario durante la primoinfección (OR: 10,00; IC 95%: 5,57-17,95) fue la variable con mayor capacidad predictiva para presentar secuelas con revisiones en las consultas externas hospitalarias, mientras que ser un paciente institucionalizado disminuía tal posibilidad (tabla 30).

En el grupo de 50-64 años de las ciudades con más de 20.000 habitantes hubo un mayor porcentaje de vacunados con al menos una dosis (99,5% frente al 93,4%; $p=0,001$) que en los núcleos poblacionales menores de 20.000 habitantes (tabla 32).

Estas diferencias pudieran deberse, al menos en parte, a que en los grandes municipios existe un mayor porcentaje de población de este grupo etario institucionalizada (1,9% vs 0,0%; $p=0,163$), y esta población institucionalizada, por su vulnerabilidad, fue un colectivo prioritario dentro de la Estrategia Nacional de Vacunación⁹².

Un 16,3% de los pacientes que sobrevivieron a la COVID-19 se re infectaron nuevamente por el SARS CoV-2 durante el seguimiento, siendo mayor el porcentaje de mujeres re infectadas que el de hombres (18,9% vs 13,3%; $p=0,005$) y también fueron mayores las tasas de reinfecciones en el área sanitaria de Badajoz que en la de Don Benito-Villanueva (19,0% vs 11,9%; $p=0,001$).

Los pacientes que se re infectaron eran más jóvenes (edades medias de 38,3 años frente a 46,6 años; $p=0,000$), mayoritariamente mujeres y con un mayor porcentaje de profesionales sociosanitarios (tabla 33). Además, los pacientes con códigos de TSI 004, TSI 001 y TSI 003 tuvieron porcentajes de reinfección superiores (19,3%, 19,0% y 18,1%, respectivamente) a los de los pacientes con TSI 002, TSI 005 y TSI 006 (5,9%, 8,3% y 9,1%, respectivamente).

El tabaquismo, ser trabajador sociosanitario y ser mujer fueron las variables con mayor capacidad predictiva de reinfección (tabla 36).

El mayor porcentaje de primeras reinfecciones en el seguimiento ocurrió en los meses de invierno (71,0% del total), siendo el mes de enero el que acumuló mayor número de las mismas (37,1% del total; figura 12).

El 2,7% de los re infectados por SARS-CoV-2 ingresaron por la reinfección, porcentaje de ingresos inferior al de ingresos ocasionado por la primoinfección, que fue del 13,4% ($p=0,000$).

La reinfección ocasionó una mortalidad del 0,9%, inferior, aunque sin diferencias estadísticamente significativas, al 2,0% de mortalidad ocasionada por la primoinfección ($p=0,271$).

Aunque estas diferencias pudieran sugerir una menor gravedad de las reinfecciones, no se puede excluir el potencial efecto protector de las vacunas y también debería tenerse en cuenta que la población que sufrió reinfecciones en el seguimiento era más joven y, en general, con menos comorbilidades (tabla 33).

La concentración de las reinfecciones en los grupos etarios más jóvenes (74,2% del total en <50 años, que asciende al 90% en <65 años), pudiera deberse también a una menor adherencia en ellos a las medidas destinadas a la reducción de la transmisión de la infección (uso de mascarilla, distanciamiento social...).

Sin embargo, la mayor o menor gravedad de las reinfecciones respecto a la primoinfección es controvertida en la literatura^{137,138}. De hecho, la edad media recogida en un metaanálisis en los pacientes que se re infectaron ($38,0\pm 6$ años) es muy similar a la descrita en esta Tesis doctoral ($38,3\pm 19,2$ años), con predominio igualmente de mujeres, aunque sin apreciarse diferencias en términos de gravedad en la evolución de la primoinfección y la reinfección¹⁴⁹.

Además, la vacunación en pacientes que superaron la primoinfección puede disminuir ligeramente el riesgo de reinfecciones e ingresos hospitalarios por coronavirus en los siguientes 9 meses¹⁵⁰.

Un 13,5% de los 1.358 pacientes ingresaron por algún motivo en el transcurso de los dos años de seguimiento.

La presencia de algún tipo de cáncer (OR: 5,60; IC 95%: 2,75-11,40), de una enfermedad autoinmune o trasplante (OR: 3,68; IC 95%: 1,47-9,24) o haber tenido algún ingreso hospitalario en el año previo a la infección por causa cardiorrespiratoria (OR: 3,62; IC 95%: 1,32-9,93) fueron las variables con mayor capacidad predictiva de presentar un ingreso hospitalario por cualquier motivo durante el seguimiento (tabla 38).

Los mayores porcentajes de ingresos hospitalarios se encontraron en los pacientes con TSI 002, TSI 001 y TSI 003 (26,9%, 15,5% y 10,9%, respectivamente).

La mortalidad total durante el seguimiento de la cohorte fue del 4,2% (57 pacientes de los 1358), sin diferencias entre hombres y mujeres (5,1% vs 3,4%; $p=0,138$).

Sin embargo, la mortalidad total durante el seguimiento fue mayor en el área sanitaria de Don Benito-Villanueva que en la de Badajoz (7,9% vs 1,9%; $p=0,000$), probablemente por tratarse de una población más envejecida, dependiente, institucionalizada y con mayor carga de comorbilidades (tabla 1).

La edad media de los fallecidos fue de 78,8 años (75,8 en hombres y de 82,5 en las mujeres) frente a los 43,7 años de quienes continuaban con vida al final del seguimiento ($p=0,000$); tabla 39.

Los pacientes con TSI 002 tuvieron la mayor tasa de mortalidad (17,8%) en el período de seguimiento.

La presencia de un cáncer (OR: 5,20; IC 95%: 2,08-13,0) y el estado de dependencia (OR: 3,53; IC 95%: 1,61-7,74) fueron las variables con mayor capacidad predictiva de mortalidad en los dos años posteriores a la infección (tabla 40).

No hubo muertes durante el seguimiento en el grupo de 588 pacientes que mantenían actividad laboral reglada (tablas 41a y 41b).

Finalmente, y como ya se ha comentado al inicio de este apartado, la tasa de mortalidad de la COVID-19 fue del 2,0% en la población analizada, pero nuestro estudio revela que esta enfermedad conllevó tasas de mortalidad del 11,8%, 10,2% y 6,4% en los pacientes con demencias, enfermedades cardiovasculares, y diabetes, respectivamente (figura 13).

5.1. Comparación de los resultados con la bibliografía consultada

Según se refleja en el estudio de seroprevalencia ENE-COVID, el 6,0% de la población española no institucionalizada se había contagiado en junio de 2020 y un 3,8% adicional en noviembre de 2020, pero la proporción de seropositivos no fue uniforme en las provincias de nuestro país⁷.

En ese estudio se estimó una prevalencia en la primera ola en la provincia de Badajoz del 2-4%, inferior a las cifras superiores al 10% encontradas en las zonas centrales del país⁷.

En la segunda ola se infectaron un 2-4% más de población en la provincia de Badajoz, observándose un incremento superior al 6% en la seroprevalencia en las provincias del noreste de España⁷.

Así pues, puede concluirse que la Comunidad Autónoma de Extremadura (a la que pertenecen las dos áreas sanitarias analizadas en esta Tesis doctoral), fue una región de baja incidencia de COVID-19 en los inicios de la pandemia.

Los datos del ENE-COVID indican también que menos de uno de cada 10 pacientes infectados fueron diagnosticados y posteriormente registrados en la base de datos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE)⁷.

La RENAVE en la primera ola (a fecha del 10 de mayo de 2020) estimó que el porcentaje de casos con respecto a la población total era del 0,52% y, al final de la segunda y tercera oleadas (a fecha del 2 de diciembre de 2020) del 5,8%¹⁵¹⁻¹⁵³.

Estos resultados se aproximan más a los de nuestro estudio (0,34% en Badajoz y 0,42% en Don Benito-Villanueva entre marzo y agosto de 2020), teniendo en cuenta además que en Extremadura el estudio de seroprevalencia reveló cifras notablemente inferiores de población contagiada.

Tampoco debe olvidarse que al inicio de la pandemia las pruebas diagnósticas no se realizaban a todos los pacientes con síntomas sospechosos y que gran parte de los pacientes superan la infección de forma paucisintomática, lo que podría justificar, al menos en parte, estas notables diferencias respecto al estudio ENE-COVID.

La distribución de la población infectada por rangos etarios (figura 2) presenta diferencias con respecto a la pirámide poblacional de las personas empadronadas en Badajoz en 2020, según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE)¹⁵⁴. Esto puede sugerir que las infecciones y contagios no fueron fruto del azar y que ciertas características de la población o factores del entorno pudieron influir en la transmisibilidad del virus.

El porcentaje de infectados en la población de entre 0 y 18 años fue del 12,0%, cifra inferior al 19,3% que representa el grupo de 0-19 años en la pirámide poblacional ($p=0,000$)¹⁵⁴.

En el grupo poblacional de entre 19 y 49 años el porcentaje de infectados fue del 44,4%, cifra superior al 39,3% que representa la población de 20-49 años en la pirámide ($p=0,000$)¹⁵⁴.

También en el grupo de ≥ 75 años fue mayor la proporción de infectados (12,1%) que su representación en la pirámide poblacional (10,1%; $p=0,014$)¹⁵⁴.

Estas pequeñas diferencias pudieran deberse al cierre de colegios, a una mayor exposición al virus o menor adherencia a las medidas preventivas entre la población trabajadora joven, y a los brotes acontecidos en centros sociosanitarios, donde el contacto entre residentes y cuidadores suele ser estrecho, lo que finalmente justificó la intervención del SES y SEPAD. En el resto de grupos etarios no se detectaron diferencias significativas.

Los profesionales sociosanitarios fueron el 16,5% de los pacientes contagiados en nuestro estudio, cifras similares al 15,3% descrito por la RENAVE tras la primera ola, aunque las infecciones en este colectivo disminuyeron al 2,7% tras la segunda y tercera olas^{148,149,151}.

Otro estudio realizado en China⁶¹ estimó que los sanitarios suponían el 3,8% de los contagiados y también el colectivo sanitario y los trabajadores de sector ocupacional presentaron mayores tasas de seroprevalencia en el estudio ENE-COVID⁷.

En un estudio realizado en población de Salamanca diagnosticada de COVID-19 entre marzo y abril de 2020 (incluyendo población sin confirmación con pruebas) se estimó que el 19,7% de los afectados eran sanitarios y un 4,9% población institucionalizada¹⁵⁵.

En nuestro estudio el 7,9% de los pacientes eran personas institucionalizadas. Estos datos confirman que los profesionales sociosanitarios y la población institucionalizada han estado especialmente expuestos al contagio durante la pandemia.

La mortalidad de la población con COVID-19 incluida en nuestro estudio fue del 2,0% (3,1% en el área de salud de Don Benito-Villanueva y 1,3% en la de Badajoz; $p=0,016$), y un 39,3% de los fallecimientos fueron extrahospitalarios.

Nuestra cifra de mortalidad es similar a la del 2,3% descrita en un estudio realizado en China⁶¹, aunque inferior a la recogida por la RENAVE, que estimó una mortalidad del 8,2% al final de la primera ola y del 1,2% al final de la segunda y tercera olas¹⁵¹⁻¹⁵³.

Gude-Sampedro *et al.*⁶⁴ recogen una mortalidad en población gallega del 5,2% (produciéndose el 28,3% de los fallecimientos fuera del hospital), mientras que otros estudios estiman una mortalidad del 1,6% en población de Albacete⁶² y del 13,8% en población de Madrid¹⁵⁶.

La tasa de ingreso hospitalario de nuestros pacientes (13,4%) fue ligeramente superior a la señalada (11,4%) en un estudio realizado en Albacete⁶² e inferior a la descrita en otro estudio realizado en Galicia (23,8%)⁶⁴.

La RENAVE recogía una tasa de ingreso del 38,4% al final de la primera ola y del 5,9% en la segunda y tercera olas¹⁵¹.

La edad media de los pacientes ingresados que sobrevivieron a la infección en nuestro estudio (65,0 años) es similar a la descrita por otros autores, pero la edad media de los fallecidos fue inferior (76,5 años frente al rango de 80-82 años descrito por otros autores)^{64,157}. La mortalidad intrahospitalaria fue del 8,9%, porcentaje notablemente inferior a la descrita en otros estudios que cifran la mortalidad intrahospitalaria entre un 17% y un 26%^{97,98,103,157}.

El 84,8% de los ingresos hospitalarios se produjeron en población ≥ 50 años y en este grupo poblacional la tasa de mortalidad fue del 4,5% y la de ingresos hospitalarios del 26,2%.

Un estudio realizado en Tarragona en población ≥ 50 años, sin incluir población institucionalizada, reflejó tasas de mortalidad y hospitalización superiores (16,0% y 54,6%, respectivamente)¹¹⁰.

Estas diferencias pudieran deberse, al menos en parte, a las diferentes comorbilidades de las poblaciones analizadas, aunque otras causas deben estar presentes al incluir nuestros datos población institucionalizada y, por tanto, a priori, más vulnerable y frágil.

En nuestra cohorte, la estancia hospitalaria media de los pacientes que precisaron ingreso fue de 12,0 días, inferior a los 19 días recogida por Gude-Sampedro *et al.*⁶⁴. Por otra parte, también difieren de los resultados descritos por Goodman *et al.* (8,5 días en los pacientes ingresados que sobrevivieron y 10,0 días en los pacientes ingresados que fallecieron)¹⁰³.

La tasa de ingreso en UCI del total de nuestros pacientes (0,8%) fue inferior a la descrita por la RENAVE al final de primera ola (3,8%) y ligeramente superior a la descrita al final de segunda y tercera olas (0,5%)^{148,149,151}.

El porcentaje de los 191 pacientes ingresados que finalmente estuvieron en UCI (6,3%) también fue inferior al descrito en otros estudios^{97,98,157}.

La edad media del paciente ingresado en UCI fue de 67,5 años (tabla 16), sin diferencias significativas con respecto a la edad de los pacientes ingresados en otros departamentos del hospital y siendo equiparable a la edad descrita por otros autores⁹⁷.

No obstante, autores como Blanco-Taboada *et al.* señalan que la mediana de edad de los ingresados en UCI fue de 61,0 años, inferior a la de los pacientes que ingresaron en planta (71,6 años)¹⁵⁷.

En nuestro estudio se observó que los pacientes con COVID-19 del área sanitaria de Don Benito-Villanueva presentaron un mayor porcentaje de evolución desfavorable (definida esta como ingreso o mortalidad por la infección) que los del área de Badajoz (18,5% vs 11,5%; $p < 0,001$), tal y como se refleja en la tabla 8. Probablemente, estas diferencias podrían deberse a que en el área de Don Benito-Villanueva se contagió una población más envejecida (edad media de 50,8 años frente a 42,3 años) y con una mayor prevalencia de comorbilidades (tabla 1).

En una serie de casos procedente de un centro de salud de Albacete⁶² se registró una probabilidad de evolución desfavorable en los pacientes con COVID-19 del 14,9%, muy similar a la del 14,2% encontrada en nuestro estudio, donde 11 pacientes murieron fuera del hospital y 17 de los 191 ingresados fallecieron dentro del hospital (figura 5 y tabla 8).

Existe consenso en la bibliografía consultada en que la edad es una variable predictora de ingreso en el hospital¹¹⁰ y/o mortalidad^{23,61,62,68,80,102,103}, lo cual también se comprueba en nuestro estudio (tablas 13 y 18).

En cuanto al sexo, también en nuestro estudio el sexo masculino se asocia con mayor riesgo de ingreso hospitalario en planta o UCI, pero no de mortalidad (ni en la población general ni hospitalizada), datos coincidentes con los referidos en un estudio de población mayor de 60 años hospitalizada en Barcelona¹⁰¹.

Sin embargo, otros estudios hospitalarios han encontrado una mayor mortalidad en los hombres^{80,102,103}. Autores como Fernández-Pérez *et al.* igualmente señalan que el sexo masculino es una variable predictora de evolución desfavorable (ingreso o mortalidad) junto a la edad y el tabaco⁶².

En nuestro estudio la obesidad se comportó como una variable predictora de ingresos hospitalarios (tabla 13), de una mala evolución (variable combinada de ingreso o muerte; tabla 24) y de consultas en el hospital (tabla 27).

Otros autores han señalado además que la obesidad puede comportarse en la población general como un factor de riesgo para enfermedad severa (definida como variable combinada

de ingreso en UCI o muerte)⁶⁵ y asociarse también a mayor mortalidad en la población hospitalizada^{97,99,103}.

La razón, aunque no totalmente esclarecida, pudiera estar en el estado proinflamatorio inducido por la obesidad, con una mayor expresión de citocinas y reactantes de fase aguda, lo que conllevaría daño endotelial, hipertensión acelerada, aterosclerosis e incluso trombosis^{99,158}.

La presencia de un cáncer activo se detectó como una variable predictora de mortalidad en nuestro estudio, tanto para la población hospitalizada como para la población total analizada (tablas 15 y 18), pero no de ingreso hospitalario (tabla 13) ni tampoco de ingreso en UCI (tabla 20).

El cáncer activo también se ha presentado en otros estudios como variable predictora de mortalidad^{74,75}, confirmándose también en otro realizado en España como un factor de riesgo de ingreso hospitalario (OR: 1,33)⁷⁶.

En nuestro estudio, la mortalidad en pacientes por cáncer (n=46) fue del 15,2% y, de los 7 pacientes fallecidos, 4 de ellos tenían una neoplasia linfohematológica (3 padecían leucemia linfática crónica y 1 padecía macroglobulinemia de Waldenström) y 3 de ellos padecían neoplasias de órgano sólido (1 cáncer papilar de tiroides, 1 glucagonoma y 1 cáncer colorrectal).

Se produjo el fallecimiento del 9,7% de los pacientes que tenían una neoplasia de órgano sólido, frente al 26,6% de los que tenían una neoplasia linfohematológica (p=0,132), lo que sugiere que este último tipo de cáncer va asociado a un mayor riesgo de mortalidad (tal y como se ha apuntado por otros autores^{73,76}).

También se ha descrito que el cáncer de pulmón, la presencia de un cáncer en un estadio avanzado y/o en progresión y la quimioterapia activa, pueden aumentar la mortalidad⁷³.

La existencia de la variable combinada “enfermedades autoinmunes o trasplante” se comportó como variable predictora de mortalidad, tanto en la población general (OR: 10,52; tabla 18) como en los pacientes hospitalizados (OR: 8,58; tabla 15) y también como variable predictora de consultas en el hospital (OR: 2,77; tabla 27).

Estos resultados son muy llamativos, y difieren de los obtenidos por otros autores que señalan que los pacientes ingresados con enfermedades autoinmunes tenían menor riesgo de patología grave (definida como ingreso en UCI, ventilación mecánica o muerte) que los que ingresaban sin estas patologías¹⁵⁹.

Otro estudio¹⁶⁰ sugiere que el trasplante hepático no es un factor de riesgo para ingresos hospitalarios en pacientes con COVID-19 e incluso se asocia con una menor mortalidad en los pacientes hospitalizados (p=0,046), aunque a expensas de una mayor necesidad de ventilación mecánica (p<0,0001).

En nuestro estudio la mortalidad en pacientes con “enfermedades autoinmunes o trasplante” (n=26) fue del 26,9%, falleciendo 2 de los 3 pacientes trasplantados (66,6%) frente a 5 de los 23 pacientes con enfermedades autoinmunes ($p=0,099$).

En nuestra cohorte, la toma de fármacos inmunosupresores fue una variable predictora de ingresos hospitalarios (tabla 13), ingresos en UCI (tabla 20) y de mala evolución (ingreso o muerte, tabla 24).

Sin embargo, en algunos estudios realizados en pacientes con patología reumatológica u otras alteraciones inmunitarias y toma de inmunosupresores no se observó que estos fármacos influyesen en la evolución de la enfermedad^{129,130}.

Como variables predictoras de ingresos hospitalarios también se han descrito el sedentarismo^{84,85}, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la enfermedad cardiovascular, el asma, las hepatopatías, la enfermedad renal crónica y las neoplasias hematológicas⁶⁴, así como el papel de ciertos síntomas (confusión y disnea) como factores de riesgo y de otros (mialgias) como factor protector¹¹⁰.

En nuestro estudio, además de los fármacos inmunosupresores ya comentados, se comportaron como variables predictoras de ingresos hospitalarios la edad, el sexo masculino, la situación de dependencia, la obesidad, la presencia de fibrilación auricular, la presencia de EPOC y el código TSI 002 (tabla 13).

La presencia de diferentes comorbilidades, junto con la edad, se asocia generalmente a mala evolución de la infección¹⁵¹. Pero la identificación de las comorbilidades como variables predictoras y la magnitud del riesgo asociado a cada una de ellas podrían ser diferentes según el grupo de edad que presenta la COVID-19.

En este contexto podría incluirse el resultado de un estudio multicéntrico realizado en España en pacientes mayores de 80 años hospitalizados entre marzo y mayo de 2020, que no detectó que la presencia de comorbilidades tuviese efecto alguno sobre la tasa de mortalidad (a diferencia de la edad y el sexo masculino)¹⁰².

La mayoría de población mayor de 75 años de nuestra muestra (el 69,2%) residía en núcleos urbanos de más de 20.000 habitantes con un hospital en su casco urbano (en las ciudades de Badajoz, Don Benito y Villanueva de la Serena).

Sin embargo, en el grupo de población mayor de 75 años fueron más frecuentes las consultas a urgencias hospitalarias (54,7% vs 31,1%; $p=0,003$) y el ingreso hospitalario (49,1% vs 29,4%; $p=0,013$) en los residentes en núcleos urbanos menores de 20.000 habitantes que en los

que pertenecían a municipios de más de 20.000 habitantes. No obstante, no hubo diferencias significativas en la mortalidad en este grupo de pacientes en función de su lugar de residencia (tabla 25).

Estas diferencias pudieran explicarse, al menos en parte, por la actuación coordinada, antes referida, de los profesionales sociosanitarios del SES y SEPAD para reducir los contagios y atender a los enfermos mayores institucionalizados (más habitualmente en núcleos urbanos de más de 20.000 habitantes), llegando en algunos casos a que médicos y enfermeros del SES se ubicasen e interviniesen en las residencias de mayores con similares cuidados médicos a los ofertados en los casos más leves en los hospitales¹⁴⁸.

El porcentaje de secuelas tras la primoinfección por SARS-CoV-2 presenta una elevada variabilidad en la literatura, con cifras que oscilan desde el 10% hasta más del 80%, dependiendo del diseño del estudio, tiempo de seguimiento y población estudiada¹³¹.

En este trabajo de Tesis doctoral no se analizan la totalidad de las secuelas, sino aquellas que precisaron de valoración y seguimiento en consultas externas hospitalarias, lo que justifica que nuestro porcentaje (5,4%) sea menor al descrito en la bibliografía consultada¹³¹.

La regresión logística tras análisis bivariante reveló que haber necesitado de una hospitalización por COVID-19 fue la variable predictiva más importante para secuelas (OR: 10,0; tabla 30).

Otros estudios incluyen como variables predictoras, además de la hospitalización, el sexo femenino, la obesidad y la edad entre 35 y 55 años¹⁶¹, así como haber presentado un mayor número de síntomas al inicio y la estancia en UCI¹⁶².

Por lo tanto, en consonancia con otras investigaciones, puede concluirse que la gravedad de la infección (reflejada en requerir ingreso hospitalario) aumentó el riesgo de secuelas.

Sin embargo, en nuestro estudio, el tiempo medio de seguimiento de los pacientes con secuelas fue de 12,0 meses, sin diferencias en función de si los pacientes habían estado o no hospitalizados. En cambio, otros estudios señalan que la duración media de los síntomas residuales puede ser mayor en pacientes que sufren hospitalización (9 meses frente a 4 meses)¹³⁵.

En el seguimiento a dos años de nuestra cohorte se observó una tasa de reinfección en el conjunto de los supervivientes del 16,3%, con un tiempo medio entre la primoinfección y segunda infección de 517,6 días (sin diferencias por sexo; tabla 35), lo que sugiere que, aunque

es frecuente reinfectarse, la protección de la propia infección sumado al efecto de la vacuna podría durar más de un año.

En el estudio de Nördstrom *et al.* se detectó que el riesgo de reinfección e ingreso hospitalario en pacientes que han superado la primoinfección permanece bajo durante 20 meses¹⁵⁰.

En un estudio realizado en población valorada por la infección por SARS-CoV-2 en el hospital o en servicios de urgencias hospitalarias (con un mayor porcentaje de mayores de 65 años y de comorbilidades que la población atendida en atención primaria) se observó un porcentaje de reinfecciones (0,7%) y de tiempo entre los test positivos (116 ± 21 días)¹⁶³ notablemente inferiores a los nuestros, pero con una mortalidad por reinfección superior (3% frente a 0,9%)¹⁶³.

La incidencia de un primer episodio de reinfección durante el seguimiento fue del 11,9% en los pacientes que no habían recibido ninguna dosis de vacuna desde que superaron la primoinfección y del 14,9% ($p=0,372$) en los pacientes que se vacunaron sin haber sufrido un episodio previo de reinfección.

La tasa de reinfecciones durante el seguimiento en los pacientes no vacunados fue de 79,5 reinfecciones/1.000 pacientes-año frente a 133,0 reinfecciones/1.000 pacientes-año en los pacientes vacunados sin reinfecciones previas, siendo el tiempo medio para la aparición de reinfecciones, desde el momento de la vacunación, de 274,5 días.

Estos datos podrían sugerir que la administración de la vacuna tras la primoinfección no genera efecto protector adicional frente a las reinfecciones.

Sin embargo, los resultados de un metaanálisis señalan que la administración de la vacuna tras superar la primoinfección genera protección adicional para un nuevo episodio de reinfección y para el riesgo de hospitalización o enfermedad grave por reinfección en los 12 meses posteriores, aunque la protección disminuye a medida que pasan los meses¹⁶⁴. Además, es posible que la población vacunada haya tenido una mayor autopercepción de seguridad con la primera dosis, lo que podría haber condicionado un menor seguimiento de las medidas preventivas y una mayor incidencia de reinfecciones.

Las primeras reinfecciones se concentraron en invierno (figura 12), dato que apoya el papel de las condiciones climatológicas subrayado por diversos autores²⁵⁻²⁷.

Además, las tasas de reinfección fueron inferiores en los grupos poblacionales de más edad, de manera que en el grupo de 50-64 años fue del 11,0% y en el grupo de 65-74 años del 9,9%, en ambos casos significativamente diferentes ($p < 0,05$) a la tasa encontrada en la población

global (16,3%). Estas cifras menores de reinfecciones podrían obedecer a un menor contacto social y una mayor adherencia a las actividades preventivas en las poblaciones más envejecidas por tener mayor vulnerabilidad, y también a las actividades de cribado y a la limitación de las visitas instauradas en los centros sociosanitarios durante la pandemia.

Un reciente estudio que comparaba tras un seguimiento de 18 meses los resultados de una cohorte de entre 40-69 años de edad que superó coronavirus frente a dos grupos control reveló que, tanto a corto plazo (dentro de los 21 primeros días desde el diagnóstico) como a largo plazo (a partir de 21 días de haber superado la infección), existe un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular y de mortalidad por todas las causas¹⁴².

La causa de muerte no estaba registrada en la historia clínica de 14 de los 57 fallecidos durante el seguimiento de 2 años en nuestro estudio. Pero los resultados antes mencionados difieren de los obtenidos en esta Tesis, dado que en nuestra cohorte el 20,9% de los fallecimientos de causa conocida fue de origen cardiovascular (9 de 43), cifra inferior al 24,3% que representaron las defunciones por enfermedades del sistema circulatorio en España en el año 2020¹⁶⁵.

Un total de 170 pacientes del grupo de los 1.358 pacientes de nuestra cohorte que tuvieron un seguimiento durante dos años habían tenido un ingreso hospitalario por la COVID-19, es decir el 12,5%, por lo que el 87,5% restante (1.188 pacientes) habrían padecido una forma no grave de la infección.

La mortalidad por todas las causas en nuestra cohorte de 1.358 pacientes fue de 20,7 *exitus*/1.000 pacientes-año. Durante el seguimiento de dos años, la mortalidad en los 1.188 pacientes que no habían ingresado por la primoinfección por COVID-19 fue de 15,0 *exitus*/1.000 pacientes-año y, la correspondiente a los 170 pacientes que habían ingresado por la primoinfección, fue de 71,2 *exitus*/1.000 pacientes-año ($p < 0,001$).

En el estudio de Wan *et al.*¹⁴² los pacientes incluidos tenían una edad entre 40-69 años. En nuestro caso la tasa bruta de mortalidad de los pacientes a los que completamos el seguimiento de entre 40-69 años ($n=578$) fue 9,6 *exitus*/1000 pacientes-año. Si el análisis se ejecuta para la población de dicho rango de edad sin ingreso hospitalario por la primoinfección, la tasa es de 6,2 *exitus*/1000 pacientes-año, cifra considerablemente menor a la tasa de 36,8 *exitus*/1.000 pacientes-año del estudio de Wan *et al.*¹⁴² en los pacientes con COVID-19 no severa.

La tasa bruta de mortalidad para población de 40-69 años que ingresó fue de 29,1 *exitus*/1000 pacientes-año, igualmente muy por debajo de los 113,8 *exitus*/1.000 pacientes-año en el caso de los pacientes con COVID-19 severo incluidos en el estudio de Wan *et al.*¹⁴².

Tanto los pacientes de nuestra cohorte como los incluidos en el estudio de Wan *et al.*¹⁴² superaron la infección antes de estar vacunados, lo que debe tenerse en cuenta a la hora de hacer otras comparaciones, dado que algunos autores han señalado el papel protector de las vacunas respecto a las complicaciones de la infección¹⁶⁶.

Estas notables diferencias pudieran deberse a diferencias en los hábitos de vida y comorbilidades entre la población extremeña de nuestro estudio y la del Reino Unido del estudio de Wan *et al.*¹⁴².

Finalmente cabe señalar que la tasa bruta de mortalidad por COVID-19 confirmado en el año 2020 en España fue de 127,5 por 100.000 habitantes¹⁶⁵.

En Extremadura, la tasa bruta de mortalidad por COVID-19 confirmado en el año 2020 fue de 103,7 por 100.000 habitantes¹⁶⁵. En el año 2020, en la provincia de Badajoz (que contaba con 672.137 habitantes) se produjeron 447 *exitus* y en la provincia de Cáceres (que contaba con 391.850 habitantes) se produjeron 696 *exitus*, por lo que la tasa bruta de mortalidad en Badajoz fue considerablemente menor que en Cáceres (66,5 frente a 177,6 por 100.000 habitantes)^{165,167}.

En nuestro estudio, con 28 muertes por la primoinfección y una población estimada de 270.059 habitantes en el área de salud de Badajoz y 140.000 en el área de Don Benito-Villanueva, la tasa bruta de mortalidad calculada en el primer semestre de pandemia fue de 6,83 por 100.000 habitantes para el conjunto de las dos áreas sanitarias (4,07 y 12,1 por 100.000 habitantes en el área de Badajoz y Don Benito-Villanueva, respectivamente).

Por lo tanto, las tasas brutas de mortalidad calculadas en esta Tesis doctoral son muy inferiores a las descritas por el INE a nivel nacional y autonómico. Estas diferencias pueden explicarse por los siguientes motivos:

- En nuestro estudio se recogen exclusivamente los casos relativos al primer semestre de pandemia (marzo-agosto de 2020). Según los datos del INE hubo un incremento de casos muy notable, tanto a nivel nacional como autonómico, a partir del mes de septiembre de 2020, siendo las cifras de mortalidad de los 4 últimos meses del año 2020, muy superiores a las de los meses previos^{165,168}.

- La población incluida en esta Tesis doctoral pertenece a dos áreas sanitarias de la provincia de Badajoz, donde se observó una tasa bruta de mortalidad menor que en la provincia de Cáceres.
- Las características individuales de la población de las dos áreas sanitarias de esta Tesis doctoral (tabla 1) pueden no ser representativas ni de la provincia de Badajoz ni de Extremadura en su conjunto, ni tampoco de la población nacional, y las posibles diferencias pueden ser importantes en la evolución y mortalidad por la COVID-19, como sugiere la comparación de los resultados obtenidos en las áreas de salud de Badajoz y de Don Benito-Villanueva.

5.2. Fortalezas y limitaciones

La principal fortaleza de nuestro trabajo de Tesis doctoral es el análisis exhaustivo y minucioso que se ha realizado con la información de los 1.422 pacientes incluidos, que fueron los primeros registrados en la aplicación JARA asistencial del SES con diagnóstico confirmado de COVID-19 en las áreas de salud de Badajoz y Don Benito-Villanueva. En concreto, en cada paciente se buscó la información relativa a las 72 variables que posteriormente integraron la base de datos del programa SPSS con el que se ha completado el análisis estadístico.

Las variables recogen un abanico amplio de condiciones biológicas, sociales, económicas y sociodemográficas de los pacientes incluidos, lo que permite una aproximación fidedigna a la realidad vivida en los seis primeros meses de pandemia por COVID-19 en las dos áreas sanitarias de Extremadura a las que pertenecían estos pacientes. Estas variables de carácter sociodemográfico (tamaño del núcleo urbano de procedencia, profesión, situación laboral) y socioeconómico (estimación del nivel de renta) pueden ser importantes en la transmisión de la enfermedad⁷ e igualmente pueden influir en la evolución de algunos pacientes (por ejemplo, en la de los pacientes con diabetes)^{79,80}.

Otra de las fortalezas del estudio es que recoge y analiza los pacientes atendidos tanto en el ámbito de la atención primaria como a nivel hospitalario, con un seguimiento de dos años de los pacientes que superaron la COVID-19, con una revisión también exhaustiva de la información clínica de estos pacientes, lo que aporta un buen conocimiento de la evolución de la infección por SARS-CoV-2.

Este estudio también tiene algunas limitaciones. Solamente se incluyeron los pacientes con infección confirmada por alguna prueba diagnóstica en el primer semestre de la pandemia

y, dado que muchas infecciones transcurren de forma asintomática y pueden pasar desapercibidas (como se desprende del estudio de seroprevalencia ENE-COVID⁷), los resultados obtenidos pueden no ser generalizables a toda población que padeció COVID-19, lo que cuestionaría su validez externa.

También limitaría su validez externa el hecho de que se han seleccionado pacientes de dos áreas de salud de Extremadura (Badajoz y Don Benito-Villanueva) y no puede conocerse en qué medida estos pacientes son representativos de toda nuestra Comunidad Autónoma.

Por tanto, el trabajo de esta Tesis doctoral tiene criterios de una adecuada validez interna, pero lo anteriormente mencionado cuestiona su validez externa en resultados como las tasas de hospitalización y mortalidad obtenidas, que serían probablemente inferiores a las descritas si se tiene en cuenta que un gran número de pacientes tuvieron una infección leve o paucisintomática, no confirmada con pruebas diagnósticas objetivas y, en consecuencia, no han formado parte del colectivo analizado.

Otra limitación de este estudio radica en la valoración de las secuelas de la COVID-19, puesto que solo se han recogido las controladas en consultas externas hospitalarias. Por lo tanto, el porcentaje de secuelas obtenido en este trabajo de Tesis doctoral sin duda es inferior al real, dado que algunas de las secuelas habrán sido manejadas en el ámbito de la atención primaria y otras no habrán originado consultas. También el porcentaje de reinfecciones aquí presentado posiblemente sea inferior al real, puesto que, aunque la realización de prueba diagnóstica estaba indicada en todo paciente con síntomas sospechosos hasta marzo de 2022, es probable que pacientes que se hayan re infectado en los dos años de seguimiento no hayan consultado en atención primaria por presentar sintomatología leve.

También la aproximación al nivel de renta económica de los pacientes tiene limitaciones. La única variable recogida en el sistema JARA Asistencial que permite inferir el poder adquisitivo de los pacientes es el código de TSI que tienen asignado como índice de aportación farmacéutica. No obstante, el rango de ingresos anuales incluidos en las TSI 002 (con rentas que pueden llegar a los 100.000 euros anuales) y en las TSI 006 (que engloban a mutualistas y clases pasivas del Estado, con un nivel de renta también muy variable) dificulta la obtención de conclusiones.

Sin embargo, en los pacientes con TSI 001 (que perciben pensiones no contributivas), TSI 003 (pacientes no pensionistas con nivel de renta inferior a 18.000 euros anuales), TSI 004 (pacientes no pensionistas con nivel de renta entre 18.000-100.000 euros anuales) y los TSI 005 (pacientes activos o pensionistas con nivel de renta superior a 100.000 euros anuales), es más fácil obtener conclusiones en función de su poder adquisitivo.

En este trabajo de Tesis doctoral se han recogido las comorbilidades y principales patologías de los pacientes. Pero no todas están documentadas en su historial clínico y, por lo tanto, es posible que estén infraestimadas. Aunque se han recogido ciertos parámetros analíticos, no se ha analizado, antes de la infección, el grado de control de algunas de estas patologías (como la hipertensión arterial) y, además, a menudo los pacientes carecen de determinaciones analíticas próximas al período deseado. Tampoco se han recogido y valorado los resultados de las pruebas complementarias realizadas en población hospitalizada (radiografía de tórax, reactantes de fase aguda, creatinina...), que según algunos autores influyen en la evolución de la infección y se comportan como variables predictoras de mortalidad¹⁵⁷.

5.3. Aplicación a la práctica clínica

Nuestro estudio muestra que la mayor parte de los pacientes diagnosticados entre marzo y agosto de 2020 de COVID-19 en las áreas de salud de Badajoz y Don Benito-Villanueva se atendieron y controlaron en el ámbito de la atención primaria, identificándose en ellos las variables predictoras de una mala evolución clínica y también las variables predictivas de presentar secuelas que requieren seguimiento en las consultas externas hospitalarias.

La revisión de la literatura revela que existen diferencias en términos de ingresos hospitalarios y mortalidad que podrían deberse a las características sociodemográficas y comorbilidades propias de cada población.

En nuestro caso existen marcadas diferencias en términos de edad y comorbilidades, con una población más envejecida, con mayor porcentaje de población dependiente e institucionalizada en Don Benito-Villanueva, que además presentó un mayor porcentaje de ingresos hospitalarios y una mayor mortalidad. Por este motivo, estudios como el nuestro aportan una información útil para la planificación sanitaria en nuestro ámbito territorial.

El seguimiento durante dos años de los pacientes que superaron la primoinfección por SARS-CoV-2 también aporta información de interés sociosanitario, mostrando que las reinfecciones son relativamente frecuentes (especialmente en colectivos jóvenes) y adoptan un patrón estacional (con predominio en invierno).

Finalmente, los resultados animan a seguir investigando el seguimiento y evolución de las secuelas pues, si bien la mayoría de las personas que desarrollan la COVID-19 se recuperan por completo, el Instituto de Métricas y Evaluación de la Salud revela que el 3,7% de los infectados desarrolló el *síndrome post-COVID* definido por la OMS, teniendo un 15,1% de los

pacientes síntomas persistentes 12 meses después del inicio de la infección¹⁶⁹. La OMS define el síndrome post-COVID como “la aparición de síntomas persistentes en pacientes con historia de infección probable o confirmada por SARS-CoV-2 (habitualmente 3 meses después del inicio de la enfermedad) de, como mínimo, 2 meses de duración y no explicables por otras patologías”¹⁶⁹.

6. CONCLUSIONES

- **Primera:** La incidencia de infección por SARS-CoV-2 confirmada en el primer semestre de pandemia en las áreas sanitarias de Badajoz y Don Benito-Villanueva fue de 0,34% y 0,42%, respectivamente, siendo la edad media de los pacientes (el 53,2% eran mujeres) de 45,6 años (50,8 en el área de Don Benito-Villanueva y 42,3 años en el área de Badajoz), y el grupo de 19-49 años el que más casos congregó, con el 44,4% de los pacientes.
- **Segunda:** El 16,5% de los pacientes que padecieron COVID-19 pertenecían al colectivo de profesionales sociosanitarios (25,5% eran enfermeros y 24,2% médicos), con un claro predominio de mujeres en estos colectivos.
- **Tercera:** La tasa de mortalidad por COVID-19 en la cohorte de este estudio fue del 2,0% (2,6% en los hombres y 1,5% en las mujeres). La mortalidad fue del 3,1% en el área de salud de Don Benito-Villanueva y del 1,3% en la de Badajoz y los pacientes que fallecieron tenían más edad (80,1 vs 44,9 años), eran mayoritariamente hombres (60,7%), y con mayor prevalencia de institucionalización, dependencia y comorbilidades.
- **Cuarta:** El 13,4% de los pacientes precisaron de ingreso hospitalario (el 17,2% de los pacientes del área sanitaria de Don Benito-Villanueva y el 11,0% de los del área de Badajoz). La tasa de mortalidad en los pacientes ingresados fue del 8,9%.
- **Quinta:** La toma de inmunosupresores (OR: 3,63) y los antecedentes de fibrilación auricular (OR: 2,52) fueron las variables con mayor poder predictivo de ingresos hospitalarios mientras que el sexo femenino actuó como variable protectora (OR: 0,56). La toma de inmunosupresores (OR: 8,75) fue la única variable predictora de ingresos en las UCI entre los pacientes ingresados por COVID-19 en los hospitales.
- **Sexta:** Los pacientes que murieron durante su ingreso hospitalario tenían más edad que quienes recibieron el alta médica, además, la presencia de enfermedades autoinmunes o trasplante (OR: 8,58) y de cáncer activo (OR: 3,96) fueron las variables con mayor capacidad predictiva de mortalidad en la población ingresada por COVID-19.
- **Séptima:** La edad, la presencia de algún tipo de cáncer activo y el padecimiento de una enfermedad autoinmune o trasplante fueron las variables predictoras de muerte en la población total analizada, correspondiendo a esta última la mayor potencia (OR: 10,52).
- **Octava:** Los pacientes ≥ 75 años procedentes de localidades con menos de 20.000 habitantes fueron los que presentaron mayor porcentaje de consultas en los servicios de urgencias hospitalarias (54,7%, frente al 31,1% en los núcleos poblacionales de más de 20.000 habitantes), así como ingresos (49,1%, frente a 29,4% en los núcleos de más de 20.000 habitantes).

- **Novena:** El 5,4% de los pacientes que superaron la COVID-19 (5,9% de los hombres y el 5,0% de las mujeres) presentaron algún tipo de secuelas con seguimiento en las consultas externas hospitalarias. El porcentaje de secuelas fue mayor entre los pacientes ingresados y dados de alta (23,6%) que entre los pacientes no ingresados y que sobrevivieron (2,8%). La presencia de ingreso hospitalario por la primoinfección fue la variable con mayor capacidad predictiva de secuelas (OR: 10,00).
- **Décima:** La tasa de reinfecciones durante el seguimiento fue del 16,3%, mayor en las mujeres que en los hombres (18,9% vs 13,3%). También fueron más elevadas las tasas de reinfecciones en el área sanitaria de Badajoz que en la de Don Benito-Villanueva (19,0% vs 11,9%). El tabaquismo, ser trabajador sociosanitario y ser mujer fueron las variables con mayor capacidad predictiva de reinfección.
- **Undécima:** El mayor porcentaje de primeras reinfecciones (71,0% del total) se observó en los meses de invierno, siendo el mes de enero el que acumuló mayor número de las mismas (37,1% del total). El 2,7% de los reinfectedos por SARS-CoV-2 ingresaron por reinfección, porcentaje de ingresos inferior al ocasionado por la primoinfección, que fue del 13,4%. La reinfección ocasionó una mortalidad del 0,9%, inferior, aunque sin diferencias estadísticamente significativas, al 2,0% de mortalidad ocasionada por la primoinfección.
- **Duodécima:** Un 13,5% de los pacientes ingresaron por algún motivo en el transcurso de los dos años de seguimiento. La presencia de algún tipo de cáncer activo (OR: 5,60), de una enfermedad autoinmune o trasplante (OR: 3,68) o haber tenido algún ingreso hospitalario en el año previo a la primoinfección por causa cardiorrespiratoria (OR: 3,62) fueron las variables con mayor capacidad predictiva de ingreso hospitalario por cualquier motivo durante el seguimiento.
- **Decimotercera:** La mortalidad total durante el seguimiento de la cohorte fue del 4,2%, mayor en el área sanitaria de Don Benito-Villanueva que en la de Badajoz (7,9% vs 1,9%), sin diferencias significativas entre hombres y mujeres (5,1% vs 3,4%), con una edad media en los fallecidos de 78,8 años (75,8 en hombres y de 82,5 en las mujeres).
- **Decimocuarta:** La tasa de mortalidad de la COVID-19 fue del 2,0% en la población analizada, pero esta enfermedad conllevó tasas de mortalidad del 11,8%, 10,2% y 6,4% en los pacientes con demencias, enfermedades cardiovasculares, y diabetes, respectivamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ge H, Wang X, Yuan X, Gong X, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(6):1011–9.
2. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect*. 2020;80:e14–8.
3. Yang C, Qiu X, Zeng Y, Jiang M, Fan H, Zhang Z. Coronavirus disease 2019: a clinical review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(8):4585–96.
4. Chakraborty C, Sharma A, Sharma G, Bhattacharva M, Lee S. SARS-CoV-2 causing pneumonia-associated respiratory disorder (COVID-19): Diagnostic and proposed therapeutic options. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(7):4016–26.
5. McIntosh K. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention. En: UpToDate, Hirsch MS (Ed), UpToDate, Waltham, Massachusetts. (Consultado el 1 de marzo de 2023). Disponible en: <http://uptodate.com/>
6. Shahid Z, Kalayanamitra R, McClafferty B, Kepko D, Ramgobin D, Patel R, et al. COVID-19 and Older Adults: What We Know. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(5):926–9.
7. Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Fernández-de-Larrea N, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, Oteo-Iglesias J, et al. SARS-CoV-2 Infection During the First and Second Pandemic Waves in Spain: the ENE-COVID Study. *Am J Public Health*. 2023;113(5):533–44.
8. Loeffelholz M, Tang Y. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections—the state of the art. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):747–56.
9. Mehta N, Mazer-Amirshahi M, Alkindi N, Pourmand A. Pharmacotherapy in COVID-19; A narrative review for emergency providers. *Am J Emerg Med*. 2020;38(7):1488–93.
10. Cohen P, Gebo K. COVID-19: Evaluation of adults with acute illness in the outpatient setting. En: UpToDate, Elmore JG (Ed), UpToDate, Waltham, Massachusetts. (Consultado el 28 de marzo de 2023). Disponible en: <http://uptodate.com/>
11. Kim AY, Gandhi RT. COVID-19: Management in hospitalized adults. En: UpToDate, Hirsch MS (Ed), UpToDate, Waltham, Massachusetts. (Consultado el 25 de marzo de 2023). Disponible en: <http://uptodate.com/>
12. Bernardo A. Sin medios contra el coronavirus: cómo España intentó huir a ciegas del “tsunami.” *Civio* [Internet]. 8 abril 2020. (Consultado el 15 de abril de 2023). Disponible en: <https://civio.es/medicamentalia/2020/04/08/coronavirus-sars-cov-2-pruebas-pcr-espana/>
13. Servicio Extremeño de Salud. Procedimiento de actuación frente a casos de COVID-19. Fase de transición de la pandemia (Versión 10-05-20). Servicio Extremeño de Salud. 2020.
14. Servicio Extremeño de Salud. Adaptación de la Estrategia de Detección Precoz, Vigilancia, y control COVID-19 en periodo de alta transmisión comunitaria (Versión 30-12-21). Servicio Extremeño de Salud. 2021.
15. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. La Comisión de Salud Pública actualiza la Estrategia de Vigilancia y Control frente a la COVID-19 tras la fase aguda de la pandemia. Ministerio de Sanidad: Prensa y Comunicación [Internet]. 22 marzo 2022. (Consultado el 12 de abril de 2023). Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=5691>
16. Viciosa M. Adiós a los aislamientos: qué hacer si doy positivo en covid con el nuevo protocolo de Sanidad. *Newtral* [Internet]. 23 marzo 2022. (Consultado el 10 de abril de 2023). Disponible en: <https://www.newtral.es/adios-aislamientos-covid-nuevo-protocolo-sanidad/20220323/>
17. Gerencia del Área de Salud de Don Benito-Villanueva de la Serena. Servicio Extremeño de Salud. El Área de Salud. Gerencia del Área de Salud de Don Benito-Villanueva de la Serena. *SaludExtremadura* [Internet]. (Consultado el 27 de abril de 2023). Disponible en: <https://saludextremadura.ses.es/areasaluddonbenito/el-area-de-salud/>

18. Campal Donaire MS, Franganillo Rodríguez MM, Peinado Clemens R, Torres Fernández C. Memoria de Actividad del Área de Salud de Badajoz. Gerencia del Área de Salud de Badajoz. Servicio Extremeño de Salud. 2021.
19. Micallef J, Soeiro T, Jonville-Béra A-P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, pharmacology, and COVID-19 infection. *Therapie*. 2020;75(4):355–62.
20. Li F, Li YY, Liu MJ, Fang LQ, Dean NE, Wong GWK, et al. Household transmission of SARS-CoV-2 and risk factors for susceptibility and infectivity in Wuhan: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(5):617–28.
21. World Health Organization. WHO Infection Prevention and Control COVID-19 Living Guideline: mask use in community settings. WHO [Internet]. 22 diciembre 2021. (Consultado el 15 de mayo de 2023). Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-IPC_masks-2021.1
22. Eiros JM, Hernández M. La evolución en variantes del SARS-CoV-2 y su repercusión clínica y sanitaria. *Rev Clin Esp*. 2022;222(7):414-6.
23. McIntosh K. COVID-19: Clinical features. En: UpToDate, Hirsch MS (Ed), UpToDate, Waltham, Massachussets. (Consultado el 31 de marzo de 2023). Disponible en: <http://uptodate.com/>
24. Chiaroni C, Millán J. Radiografía de dos años de pandemia: seis olas, 10 millones de casos y más de 100.000 muertes por covid en España. 20 minutos [Internet]. 14 marzo 2022. (Consultado el 2 de mayo de 2023). 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/>
25. Nichols GL, Gillingham EL, Macintyre HL, Vardoulakis S, Hajat S, Sarran CE, et al. Coronavirus seasonality, respiratory infections and weather. *BMC Infect Dis*. 2021;21:(1)1101. Disponible en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-021-06785-2>
26. Castilla J, Fresán U, Trobajo-Sanmartín C, Guevara M. Altitude and SARS-CoV-2 Infection in the First Pandemic Wave in Spain. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(5):1–9.
27. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet*. 2020;396(10250):535-44.
28. Deville JG, Song E, Ouellette CP. COVID-19: Clinical manifestations and diagnosis in children. En: UpToDate, Edwards MS (Ed), UpToDate, Waltham, Massachussets. (Consultado el 1 de marzo de 2023). Disponible en: <http://uptodate.com/>
29. Madewell ZJ, Yang Y, Longini IM, Halloran ME, Dean NE. Household Secondary Attack Rates of SARS-CoV-2 by Variant and Vaccination Status: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw open*. 2022;5(4):e229317. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2791601>
30. Malmusi D, Pasarín MI, Marí-Dell’Olmo M, Artazcoz L, Diez E, Tolosa S, et al. Multi-level policy responses to tackle socioeconomic inequalities in the incidence of COVID-19 in a European urban area. *Int J Equity Health*. 2022;21(1):28. Disponible en: <https://equityhealthj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12939-022-01628-1>
31. Aguilar-Palacio I, Maldonado L, Malo S, Sánchez-Recio R, Marcos-Campos I, Magallón-Botaya R, et al. COVID-19 Inequalities: Individual and Area Socioeconomic Factors (Aragón, Spain). *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(12): 6607. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8296401/>
32. Harrison R. COVID-19: Occupational health issues for health care personnel. En: UpToDate, Sexton DJ (Ed), UpToDate, Waltham, Massachussets. (Consultado el 20 de febrero de 2023). Disponible en: <http://uptodate.com/>
33. Bellotti L, Zaniboni S, Balducci C, Grote G. Rapid Review on COVID-19, Work-Related Aspects, and Age Differences. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(10):5166. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8152775/>

34. World Health Organization. Prevention, identification and management of health worker infection in the context of COVID-19. Interim guidance. WHO [Internet]. 30 octubre 2020. (Consultado el 6 de mayo de 2023).
Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-336265>
35. Shah ASV, Wood R, Gribben C, Caldwell D, Bishop J, Weir A, et al. Risk of hospital admission with coronavirus disease 2019 in healthcare workers and their households: nationwide linkage cohort study. *BMJ*. 2020;371:m3582.
Disponible en: <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m3582>
36. Baker JM, Nelson KN, Overton E, Lopman BA, Lash TL, Photakis M, et al. Quantification of Occupational and Community Risk Factors for SARS-CoV-2 Seropositivity Among Health Care Workers in a Large U.S. Health Care System. *Ann Intern Med*. 2021;174(5):649–54.
37. Perez-Garcia F, Perez-Zapata A, Arcos N, De La Mata M, Ortiz M, Simón E, et al. Severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2) infection among hospital workers in a severely affected institution in Madrid, Spain: A surveillance cross-sectional study. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;42(7):803-9.
38. Pérez-Segura V, Caro-Carretero R, Rúa A. Multivariate Analysis of Risk Factors of the COVID-19 Pandemic in the Community of Madrid, Spain. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(17):9227.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8430670/>
39. Hughes MM, Groenewold MR, Lessem SE, Xu K, Ussery EN, Wiegand RE, et al. Update: Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 - United States, February 12-July 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(38):1364–8.
40. Hartmann S, Rubin Z, Sato H, Yong KO, Terashita D, Balter S. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infections Among Healthcare Workers, Los Angeles County, February-May 2020. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):e1850–4.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7454348/>
41. Numbers K, Brodaty H. The effects of the COVID-19 pandemic on people with dementia. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(2):69–70.
42. Yurkofsky M, Ouslander JG. COVID-19: Management in nursing homes. En: UpToDate, Schmader KE, Sexton DJ (Ed), UpToDate, Waltham, Massachussets. (Consultado el 28 de marzo de 2023). Disponible en: <http://uptodate.com/>
43. Losada-Castillo I, Santiago-Pérez MI, Naveira-Barbeito G, Otero-Barros MT, Pérez-Martínez O, Zubizarreta-Alberdi R. Impacto de la pandemia de COVID-19 en términos de incidencia y letalidad en los centros residenciales de mayores de Galicia. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2022;57(5):257-63.
44. Teran R, Walblay K, Shane E, Xydis S, Gretsches S, Gagner A, et al. Postvaccination SARS-CoV-2 Infections Among Skilled Nursing Facility Residents and Staff Members — Chicago, Illinois, December 2020–March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(17):632–8.
45. Caliendo AM, Hanson KE. COVID-19: Diagnosis. En: UpToDate, Hirsch MS (Ed), UpToDate, Waltham, Massachussets. (Consultado el 5 de enero de 2023). Disponible en: <http://uptodate.com/>
46. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1443.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7190077/>
47. Bullard J, Dust K, Funk D, Strong JE, Alexander D, Garnett L, et al. Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. *Clin Infect Dis An Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020;71(10):2663–6.
48. Basile K, McPhie K, Carter I, Alderson S, Rahman H, Donovan L, et al. Cell-based Culture Informs Infectivity and Safe De-Isolation Assessments in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2021;73(9):e2952–9.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7665383/>

49. Follmann D, Janes HE, Buhule OD, Zhou H, Girard B, Marks K, et al. Antinucleocapsid Antibodies After SARS-CoV-2 Infection in the Blinded Phase of the Randomized, Placebo-Controlled mRNA-1273 COVID-19 Vaccine Efficacy Clinical Trial. *Ann Intern Med.* 2022;175(9):1258–65.
50. Alves-Cabratosa L, Comas-Cufí M, Blanch J, Martí-Lluch R, Ponjoan A, Castro-Guardiola A, et al. Individuals With SARS-CoV-2 Infection During the First and Second Waves in Catalonia, Spain: Retrospective Observational Study Using Daily Updated Data. *JMIR Public Health Surveill.* 2022;8(1):e30006.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8734611/>
51. Anesi GL. COVID-19: Epidemiology, clinical features, and prognosis of the critically ill adult. En: UpToDate, Manaker S (Ed), UpToDate, Waltham, Massachussets. (Consultado el 28 de marzo de 2023). Disponible en: <http://uptodate.com/>
52. Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet.* 2022;399(10335):1618–24.
53. Agyeman AA, Chin KL, Landersdorfer CB, Liew D, Ofori-Asenso R. Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(8):1621–31.
54. Aragão MFVV, Leal MC, Cartaxo Filho OQ, Fonseca TM, Valença MM. Anosmia in COVID-19 Associated with Injury to the Olfactory Bulbs Evident on MRI. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(9):1703-6.
55. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020;159(1):81–95.
56. Berezin L, Zhabokritsky A, Andany N, Chan AK, Estrada-Codécido J, Gershon A, et al. Diagnostic accuracy of subjective dyspnoea in detecting hypoxaemia among outpatients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2021;11(3):e046282.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7941675/>
57. Lee KC, Morgan AU, Chaiyachati KH, Asch DA, Xiong RA, Do D, et al. Pulse Oximetry for Monitoring Patients with Covid-19 at Home — A Pragmatic, Randomized Trial. *N Engl J Med.* 2022;386(19):1857–9.
58. Cucchiara BL, Korálnik IJ, Nordvig AS. COVID-19: Neurologic complications and management of neurologic conditions. En: UpToDate, Biller J, Rabinstein AA, Kasner SE (Ed), UpToDate, Waltham, Massachussets. (Consultado el 29 de marzo de 2023). Disponible en: <http://uptodate.com/>
59. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic : A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2021;174(5):655–62.
60. Mikkelsen M, Abramoff B. COVID-19: Evaluation and management of adults with persistent symptoms following acute illness (“Long COVID”). En: UpToDate, Manaker S, Elmore JG (Ed), UpToDate, Waltham, Massachussets. (Consultado el 20 de febrero de 2023). Disponible en: <http://uptodate.com/>
61. 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.* 2020;323(13):1239–42.
62. Fernández Pérez MJ, Bernad Carbonell F, Nieves Sanchis MÁ, Calleja Argudo S, Martínez González A, García de Enterría Ramos I, et al. Factores asociados con una evolución desfavorable en pacientes diagnosticados de COVID-19 y seguidos en atención primaria en 2020. *Aten Primaria.* 2022;54(9):102372.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9050582/>

63. Fresán U, Guevara M, Trobajo-Sanmartín C, Burgui C, Ezpeleta C, Castilla J. Hypertension and Related Comorbidities as Potential Risk Factors for COVID-19 Hospitalization and Severity: A Prospective Population-Based Cohort Study. *J Clin Med*. 2021;10(6):1–12.
64. Gude-Sampedro F, Fernández-Merino C, Ferreiro L, Lado-Baleato Ó, Espasandín-Domínguez J, Hervada X, et al. Development and validation of a prognostic model based on comorbidities to predict COVID-19 severity: A population-based study. *Int J Epidemiol*. 2021;50(1):64–74.
65. Fresán U, Guevara M, Elía F, Albéniz E, Burgui C, Castilla J, et al. Independent Role of Severe Obesity as a Risk Factor for COVID-19 Hospitalization: A Spanish Population-Based Cohort Study. *Obesity*. 2021;29(1):29–37.
66. Delahoy MJ, Ujamaa D, Taylor CA, Cummings C, Anglin O, Holstein R, et al. Comparison of influenza and COVID-19–associated hospitalizations among children < 18 years old in the United States—FluSurv-NET (October–April 2017–2021) and COVID-NET (October 2020–September 2021). *Clin Infect Dis An Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2023;76(3):e450–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9129156/>
67. Bhopal SS, Bagaria J, Olabi B, Bhopal R. Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality. *Lancet Child Adolesc Heal*. 2021;5(5):e12-3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7946566/>
68. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430–6.
69. COVID-19 Forecasting Team; Sorensen RJD, Barber RM, Pigott DM, Carter A, Spencer CN, Ostroff SM et al. 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):1469–88.
70. Kabarriti R, Brodin NP, Maron MI, Guha C, Kalnicki S, Garg MK, et al. Association of Race and Ethnicity With Comorbidities and Survival Among Patients With COVID-19 at an Urban Medical Center in New York. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2019795. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7519416/>
71. Marquez N, Ward JA, Parish K, Saloner B, Dolovich S. COVID-19 Incidence and Mortality in Federal and State Prisons Compared With the US Population, April 5, 2020, to April 3, 2021. *JAMA*. 2021;326(18):1865–7.
72. Severe Covid-19 GWAS Group; Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, Invernizzi P, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(16):1522–34.
73. Uzzo RG, Kutikov A, Geynisman DM. COVID-19: Considerations in patients with cancer. En: UpToDate, Atkins MB, Nekhlyudov L, Larson RA, Soybel DI (Ed), UpToDate, Waltham, Massachusetts. (Consultado el 28 de marzo de 2023). Disponible en: <http://uptodate.com/>
74. Lunski MJ, Burton J, Tawagi K, Maslov D, Simenson V, Barr D, et al. Multivariate mortality analyses in COVID-19: Comparing patients with cancer and patients without cancer in Louisiana. *Cancer*. 2021;127(2):266–74.
75. Bertuzzi AF, Ciccarelli M, Marrari A, Gennaro N, Dipasquale A, Giordano L, et al. Impact of active cancer on COVID-19 survival: a matched-analysis on 557 consecutive patients at an Academic Hospital in Lombardy, Italy. *Br J Cancer*. 2021;125(3):358–65.
76. Roel E, Pistillo A, Recalde M, Fernández-Bertolín S, Aragón M, Soerjomataram I, et al. Cancer and the risk of coronavirus disease 2019 diagnosis, hospitalisation and death: A population-based multistate cohort study including 4 618 377 adults in Catalonia, Spain. *Int J Cancer*. 2022;150(5):782-94.
77. Curigliano G, Banerjee S, Cervantes A, Garassino MC, Garrido P, Girard N, et al. Managing cancer patients during the COVID-19 pandemic: an ESMO multidisciplinary expert consensus. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1320-35.
78. Palevsky PM, Radhakrishnan J, Townsend RR. COVID-19: Issues related to acute kidney injury, glomerular disease, and hypertension. En: UpToDate, Berns JS, Bakris GL (Ed),

- UpToDate, Waltham, Massachussets. (Consultado el 28 de marzo de 2023). Disponible en: <http://uptodate.com/>
79. Hartmann-Boyce J, Rees K, Perring JC, Kerneis SA, Morris EM, Goyder C, et al. Risks of and From SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 in People With Diabetes: A Systematic Review of Reviews. *Diabetes Care*. 2021;44(12):2790-811.
 80. Holman N, Knighton P, Kar P, O'Keefe J, Curley M, Weaver A, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):823–33.
 81. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020;63(8):1500–15.
 82. Wexler DJ. COVID-19: Issues related to diabetes mellitus in adults. En: UpToDate, Hirsch IB (Ed), UpToDate, Waltham, Massachussets. (Consultado el 27 de marzo de 2023). Disponible en: <http://uptodate.com/>
 83. 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*. 2020;94:91-5.
 84. O'Connor FG, Franzos MA. (2023). COVID-19: Return to sport or strenuous activity following infection. En: UpToDate, Fields KB (Ed), UpToDate, Waltham, Massachussets. (Consultado el 27 de marzo de 2023). Disponible en: <http://uptodate.com/>
 85. Steenkamp L, Saggars RT, Bandini R, Stranges S, Choi YH, Thornton JS, et al. Small steps, strong shield: directly measured, moderate physical activity in 65 361 adults is associated with significant protective effects from severe COVID-19 outcomes. *Br J Sports Med*. 2022;56(10):568-76.
 86. Nyberg T, Ferguson NM, Nash SG, Webster HH, Flaxman S, Andrews N, et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *Lancet*. 2022;399(10332):1303–12.
 87. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(6):521-31.
 88. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(7):823–9.
 89. Annis T, Pleasants S, Hultman G, Lindemann E, Thompson JA, Billecke S, et al. Rapid implementation of a COVID-19 remote patient monitoring program. *J Am Med Inform Assoc*. 2020;27(8):1326–30.
 90. Agarwal P, Mukerji G, Laur C, Chandra S, Pimlott N, Heisey R, et al. Adoption, feasibility and safety of a family medicine-led remote monitoring program for patients with COVID-19: a descriptive study. *CMAJ Open*. 2021;9(2):E324–30.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8034257/>
 91. Woolf SH, Chapman DA, Sabo RT, Zimmerman EB. Excess Deaths From COVID-19 and Other Causes in the US, March 1, 2020, to January 2, 2021. *JAMA*. 2021;325(17):1786-9.
 92. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Estrategia de vacunación COVID-19 en España. Ministerio de Sanidad [Internet]. (Consultado el 16 mayo 2023). Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/vacunacionCovid19.htm>
 93. Edwards KM, Orenstein WA. COVID-19: Vaccines. En: UpToDate, Hirsch MS (Ed), UpToDate, Waltham, Massachussets. (Consultado el 28 de marzo de 2023). Disponible en: <http://uptodate.com/>
 94. Suárez Fernández Á. España no recibirá más vacunas de AstraZeneca contra el coronavirus. *Antena 3* [Internet]. 19 julio 2021. (Consultado el 17 de febrero de 2023). Disponible en: https://www.antena3.com/noticias/espana/espana-recibira-mas-vacunas-astrazeneca-coronavirus_2021071960f55f19df51de0001dfeacc.html

95. Muhsen K, Maimon N, Mizrahi AY, Boltyansky B, Bodenheimer O, Diamant ZH, et al. Association of Receipt of the Fourth BNT162b2 Dose With Omicron Infection and COVID-19 Hospitalizations Among Residents of Long-term Care Facilities. *JAMA Intern Med.* 2022;182(8):859–67.
96. García-Azorín D, Lázaro E, Ezpeleta D, Lecumbern R, de la Cámara R, Castellanos M, et al. Síndrome de trombosis con trombocitopenia asociado a vacunas de adenovirus frente a la COVID-19: Epidemiología y presentación clínica de la serie española. *Neurología [Internet].* 2022. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-avance-resumen-sindrome-trombosis-con-trombocitopenia-asociado-S0213485322000676>
97. 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.* 2020;323(20):2052–9.
98. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1985. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7243036/>
99. Nakeshbandi M, Maini R, Daniel P, Rosengarten S, Parmar P, Wilson C, et al. The impact of obesity on COVID-19 complications: a retrospective cohort study. *Int J Obes (Lond).* 2020;44(9):1832–7.
100. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J, et al. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Int Reports.* 2020;5(8):1149–60.
101. Posso M, Comas M, Román M, Domingo L, Louro J, González C, et al. Comorbidities and Mortality in Patients With COVID-19 Aged 60 Years and Older in a University Hospital in Spain. *Arch Bronconeumol.* 2020;56(11):756–8.
102. Ramos-Rincon JM, Buonaiuto V, Ricci M, Martín-Carmona J, Paredes-Ruiz D, Calderón-Moreno M, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality in Very Old Patients Hospitalized With COVID-19 in Spain. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021;76(3):E28–37. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7797762/>
103. Goodman KE, Magder LS, Baghdadi JD, Pineles L, Levine AR, Perencevich EN, et al. Impact of Sex and Metabolic Comorbidities on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Mortality Risk Across Age Groups: 66 646 Inpatients Across 613 U.S. Hospitals. *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):e4113-23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7799326/>
104. Santos CS, Morales CM, Álvarez ED, Castro CÁ, Robles AL, Sandoval TP. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with underlying rheumatic disease. *Clin Rheumatol.* 2020;39(9):2789-96.
105. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–9.
106. 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.* 2020;8(5):475–81.
107. Sjoding MW, Admon AJ, Saha AK, Kay SG, Brown CA, Co I, et al. Comparing Clinical Features and Outcomes in Mechanically Ventilated Patients with COVID-19 and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(11):1776–885.
108. 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.* 2020;180(7):934–43.
109. Musuuzza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(5): e0251170.

- Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8101968/>
110. Satué-Gracia EM, Vila-Córcoles A, de Diego-Cabanes C, Vila-Rovira A, Torrente-Fraga C, Gómez-Bertomeu F, et al. Susceptibility and risk of SARS-COV-2 infection among middle-aged and older adults in Tarragona area, Spain. *Med Clin (Barc)*. 2022;158(6):251-9.
 111. Rinott E, Kozer E, Shapira Y, Bar-Haim A, Youngster I. Ibuprofen use and clinical outcomes in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(9):1259.e5-1259.e7.
Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7289730/>
 112. Lund LC, Kristensen KB, Reilev M, Christensen S, Thomsen RW, Christiansen CF, et al. Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study. *PLoS Med*. 2020;17(9):e1003308.
Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7478808/>
 113. Chandan JS, Zemedikun DT, Thayakaran R, Byne N, Dhalla S, Acosta-Mena D, et al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Susceptibility to COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(5):731-9.
 114. Yamaya M, Nishimura H, Deng X, Sugawara M, Watanabe O, Nomura K, 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*. 2020;58(3):155-68.
 115. Villamañán E, Sobrino C, Carpio C, Moreno M, Arancón A, Lara C, et al. Inhaled bronchodilators use and clinical course of adult inpatients with Covid-19 pneumonia in Spain: A retrospective cohort study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2021;69:102007.
Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8196225/>
 116. Zhang XJ, Qin JJ, Cheng X, Shen L, Zhao YC, Yuan Y, et al. In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. *Cell Metab*. 2020;32(2):176-187.e4.
Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7311917/>
 117. Bouillon K, Baricault B, Semenzato L, Botton J, Bertrand M, Drouin J, et al. Association of Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Diseases With Hospitalization for COVID-19: A Nationwide Matched Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(12):e023357.
Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9238639/>
 118. Pal R, Banerjee M, Yadav U, Bhattacharjee S. Statin use and clinical outcomes in patients with COVID-19: An updated systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J*. 2022;98(1159):354-9.
 119. Birkdeli B, Talasaz AH, Sharif-Kashani B, Rashidi F, Beigmohammadi MT, Moghadam KG, et al. Atorvastatin versus placebo in patients with covid-19 in intensive care: randomized controlled trial. *BMJ*. 2022;376:e068407.
Disponibile en: <https://www.bmj.com/content/376/bmj-2021-068407.long>
 120. Nguyen NN, Ho DS, Nguyen HS, Ho DKN, Li HY, Lin CY, et al. Preadmission use of antidiabetic medications and mortality among patients with COVID-19 having type 2 diabetes: A meta-analysis. *Metabolism*. 2022;131:155196.
Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8970613/>
 121. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbass H, et al. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2022;399(10320):143-51.
 122. Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators; Higgins AM, Berry LR, Lorenzi E, Murthy S, McQuilten Z, Mouncey PR. Long-term (180-Day) Outcomes in Critically Ill Patients With COVID-19 in the REMAP-CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;329(1):39-51.
 123. Martínez-Pías E, García-Azorín D, Trigo-López J, Talavera B, Valle G, Hernández I, et al. Efecto del tratamiento con benzodicepinas en el pronóstico hospitalario de la enfermedad por coronavirus 2019. *Rev Neurol*. 2021;73(6):201-9.

124. Zheng W, Sun HL, Cai H, Zhang Q, Ng CH, Xiang YT. Antidepressants for COVID-19: A systematic review. *J Affect Disord.* 2022;307:108–14.
125. Reis G, dos Santos Moreira-Silva EA, Silva DCM, Thabane L, Milagres AC, Ferreira TS, et al. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial. *Lancet Glob Heal.* 2022;10(1):e42–51.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8550952/>
126. Austria B, Haque R, Mittal S, Scott J, Vengassery A, Maltz D, et al. Mortality in association with antipsychotic medication use and clinical outcomes among geriatric psychiatry outpatients with COVID-19. *PLoS One.* 2021;16(10):e0258916.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8530340/>
127. Nemani K, Conderino S, Marx J, Thorpe LE, Goff DC. Association Between Antipsychotic Use and COVID-19 Mortality Among People With Serious Mental Illness. *JAMA Psychiatry.* 2021;78(12):1391–3.
128. Ao G, Li A, Wang Y, Li J, Tran C, Chen M, et al. Opioid usage and COVID-19 prognosis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2022;56:51–6.
129. Freites Nuñez DD, Leon L, Mucientes A, Rodríguez-Rodríguez L, Font Urgelles J, Madrid García A, et al. Risk factors for hospital admissions related to COVID-19 in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(11):1393–9.
130. Cajamarca-Baron J, Guavita-Navarro D, Buitrago-Bohorquez J, Gallego-Cardona L, Navas A, Cubides H, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19) en pacientes con algún grado de inmunosupresión. *Reumatol Clin.* 2021;17(7):408-19.
131. López-Sampalo A, Bernal-López MR, Gómez-Huelgas R. Síndrome de COVID-19 persistente. Una revisión narrativa. *Rev Clin Esp.* 2022;222(4):241-50.
132. Romero-Duarte Á, Rivera-Izquierdo M, Guerrero-Fernández de Alba I, Pérez-Contreras M, Fernández-Martínez NF, Ruiz-Montero R, et al. Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study. *BMC Med.* 2021;19(1):129.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8134820/>
133. Rodríguez-Ledo M del P, Armenteros-del Olmo L, Guerrero-Caballero S, Bilbao-Fernández S. La persistencia de síntomas de la COVID-19 y su diagnóstico en la primera ola de la pandemia en España. *Med gen fam.* 2021;10(2):53–9.
134. Azzolini E, Levi R, Sarti R, Pozzi C, Mollura M, Mantovani A, et al. Association Between BNT162b2 Vaccination and Long COVID After Infections Not Requiring Hospitalization in Health Care Workers. *JAMA.* 2022;328(7):676-8.
135. Vos T, Hanson SW, Abbafati C, Aerts JG, Al-Aly Z, Ashbaugh C, et al. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA.* 2022;328(16):1604–15.
136. Tan BKJ, Han R, Zhao JJ, Tan NKW, Quah ESH, Tan CJW, et al. Prognosis and persistence of smell and taste dysfunction in patients with covid-19: meta-analysis with parametric cure modelling of recovery curves. *BMJ.* 2022;378:e069503.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9326326/>
137. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Bertollini R. Severity of SARS-CoV-2 Reinfections as Compared with Primary Infections. *N Engl J Med.* 2021;385(26):2487–9.
138. Lawandi A, Warner S, Sun J, Demirkale CY, Danner RL, Klompas M, et al. Suspected Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-COV-2) Reinfections: Incidence, Predictors, and Healthcare Use Among Patients at 238 US Healthcare Facilities, 1 June 2020 to 28 February 2021. *Clin Infect Dis.* 2022;74(8):1489–92.
139. Pulliam JRC, van Schalkwyk C, Govender N, von Gottberg A, Cohen C, Groome MJ, et al. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of Omicron in South Africa. *Science.* 2022;376(6593):eabn4947.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8995029/>

140. Altarawneh HN, Chemaitelly H, Hasan MR, Ayoub HH, Qassim S, AlMukdad S, et al. Protection against the Omicron Variant from Previous SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2022;386(13):1288–90.
141. Bowe B, Xie Y, Al-Aly Z. Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection. *Nat Med*. 2022;28(11):2398-405.
142. Wan EYF, Mathur S, Zhang R, Yan VKC, Lai FTT, Chui CSL, et al. Association of COVID-19 with short- and long-term risk of cardiovascular disease and mortality: a prospective cohort in UK Biobank. *Cardiovasc Res*. 2023;00:1–10.
143. Uusküla A, Jürgenson T, Pisarev H, Kolde R, Meister T, Tisler A, et al. Long-term mortality following SARS-CoV-2 infection : A national cohort study from Estonia. *Lancet Reg Heal Eur*. 2022;18:100394.
Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35505834/>
144. Mainous AG (III), Rooks B, Wu V, Orlando F. COVID-19 Post-acute Sequelae Among Adults: 12 Month Mortality Risk. *Sec Fam Med Prim Care*. 2021;8:778434.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8671141/>
145. INE. Introducción a la CNO-11. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. 2012. (Consultado el 8 de octubre de 2020). Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177033&menu=ultiDatos&idp=1254735976614
146. Servicio de Salud del Principado de Asturias. Todo lo que necesita saber sobre el copago farmacéutico. Aportación económica para la prestación farmacéutica (copago). AsturSalud, Portal de Salud del Principado de Asturias [Internet]. 2023. (Consultado el 21 de febrero de 2023). Disponible en: <https://www.astursalud.es/noticias/-/noticias/todo-lo-que-necesita-saber-sobre-el-copago-farmacaceutico>
147. Departamento de Sanidad. Gobierno de Aragón. Aportación económica en la prestación farmacéutica. *Saludinforma.es* [Internet]. (Consultado el 31 de mayo de 2023).
Disponible en: <https://www.saludinforma.es/portalsi/servicios-prestaciones/medicamentos/aportacion-prestacion-farmacaceutica>
148. Europa Press Extremadura. El SES valora la intervención de más residencias y reconoce que hay personal que está rechazando contratos. *Europa Press* [Internet]. 7 abril 2020. (Consultado el 3 de enero de 2023).
Disponible en: <https://www.europapress.es/extremadura/noticia-ses-valora-intervencion-mas-residencias-reconoce-hay-personal-rechazando-contratos-20200407135931.html>
149. Nguyen NN, Nguyen YN, Hoang VT, Million M, Gautret P. SARS-CoV-2 Reinfection and Severity of the Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Viruses*. 2023;15(4):967.
Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4915/15/4/967>
150. Nordström P, Ballin M, Nordström A. Risk of SARS-CoV-2 reinfection and COVID-19 hospitalisation in individuals with natural and hybrid immunity: a retrospective, total population cohort study in Sweden. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(6):781–90.
151. Molero-García JM, Arranz-Izquierdo J, Gutiérrez-Pérez MI, Redondo Sánchez JM. Aspectos básicos de la COVID-19 para el manejo desde atención primaria. *Aten Primaria*. 2021 Jun 1;53(6):101966.
Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7762708/>
152. Equipo COVID-19. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III). Informe nº 65. Situación de COVID-19 en España. Casos diagnosticados a partir 10 de mayo. Informe COVID-19. 10 de febrero de 2021. Instituto de Salud Carlos III [Internet]. 2021.
Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Informes_Previos_COVID-19_2021.aspx

153. Equipo COVID-19. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Centro Nacional de Microbiología (Instituto de Salud Carlos III). Análisis de los casos de COVID-19 notificados a la RENAVE hasta el 10 de mayo en España. Informe COVID-19 nº 33. 29 de mayo de 2020. Instituto de Salud Carlos III [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Informes_Previos_COVID-19_2020.aspx
154. INE. Pirámide de la población empadronada en España. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. 2022. (Consultado el 10 de mayo de 2023). Disponible en: <https://www.ine.es/covid/piramides.htm>
155. Barroso López KR, Peñasco García P, Soria López CI, Pérez Fernández MC, Gómez Cruz JG, González Silva Y. Características y evolución de los pacientes COVID-19 en un centro de salud urbano al inicio de la pandemia. *Aten Primaria*. 2021;53(2):101957. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7733679/>
156. García de Yébenes PG, Gutiérrez Cuevas JJ, Santos Larrégola L, Linares Rufo M. COVID-19 y atención primaria: Estudio unicéntrico, retrospectivo y observacional en un área de Vallecas. *Aten Primaria*. 2022;54(4):102301. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8801301/>
157. Blanco-Taboada A, Fernández-Ojeda M, Castillo-Matus M, Galán-Azcona M, Salinas-Gutiérrez J, Ruiz-Romero M. Factores de mal pronóstico en pacientes hospitalizados por COVID-19. *An Sist Sanit Navar*. 2022;45(2):e1000. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1137-66272022000200002&script=sci_arttext
158. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection. *Circulation*. 2020;142:4–6.
159. Sarmiento-Monroy JC, Espinosa G, Londoño MC, Meira F, Caballol B, Llufríu S, et al. A multidisciplinary registry of patients with autoimmune and immune-mediated diseases with symptomatic COVID-19 from a single center. *J Autoimmun*. 2021;117:102580. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7836738/>
160. Webb GJ, Marjot T, Cook JA, Aloman C, Armstrong MJ, Brenner EJ, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study. *lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(11):1008–16.
161. Prieto MA, Prieto O, Castro HM. Covid prolongado: estudio de corte transversal. *Rev Fac Cienc Med Univ Nac Cordoba*. 2021;78(1):33-6.
162. Peghin M, Palese A, Venturini M, De Martino M, Gerussi V, Graziano E, et al. Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(10):1507–13.
163. Qureshi AI, Baskett WI, Huang W, Lobanova I, Hasan Naqvi S, Shyu CR. Reinfection With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in Patients Undergoing Serial Laboratory Testing. *Clin Infect Dis*. 2022;74(2):294–300.
164. Bobrovitz N, Ware H, Ma X, Li Z, Hosseini R, Cao C, et al. Protective effectiveness of previous SARS-CoV-2 infection and hybrid immunity against the omicron variant and severe disease: a systematic review and meta-regression. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(5):556–67.
165. INE. Defunciones según la causa de Muerte. Año 2020. Notas de prensa INE. 2021;1-19.
166. Kuodi P, Gorelik Y, Zayyad H, Wertheim O, Wiegler KB, Jabal KA, et al. Association between BNT162b2 vaccination and reported incidence of post-COVID-19 symptoms: cross-sectional study 2020-21, Israel. *npj Vaccines*. 2022;7(101). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41541-022-00526-5>
167. INE. Extremadura. Defunciones por provincia de residencia, causas (lista reducida), sexo y edad. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. 2020. (Consultado el 16 de mayo de 2023). Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?tpx=49934#!tabs-tabla>

168. Gata C. Extremadura alcanza los 1.000 muertos por Covid-19. Canal Extremadura [Internet]. 9 octubre 2020. (Consultado el 4 de mayo de 2023). Disponible en: <https://www.canalextramadura.es/noticias/extremadura/extremadura-alcanza-los-1000-muertos-por-covid-19>
169. World Health Organization. Post COVID-19 condition And Post COVID-19 condition clinical case definition. World Health Organization [Internet]. 2023. (Consultado el 21 de mayo de 2023). Disponible en: <https://www.who.int/teams/health-care-readiness/post-covid-19-condition>