

# Título: Características sociodemográficas, clínicas y farmacológicas asociadas con el pronóstico en pacientes con infección por SARS-CoV-2.

## Ámbito de actuación

Este protocolo de investigación se enmarca dentro del punto *f* de expresión de interés de la convocatoria (Vigilancia epidemiológica del SARS-CoV-2 y epidemiología molecular: incidencia de la mortalidad y morbilidad. Factores ambientales y sociales de la propagación), con especial foco en los *Factores de riesgo y dinámica poblacional de la infección por el SARS-CoV-2*.

Mediante el análisis de las características sociodemográficas, clínicas y farmacológicas de pacientes con COVID-19 se pretende establecer posibles factores protectores y factores de mal pronóstico. Esto podría ayudar en la prevención de formas graves de COVID-19 y mejorar el manejo de los diferentes perfiles de personas infectadas por el SARS-CoV-2. Este proyecto no forma parte de actividades que se encuentren en marcha actualmente en relación con el virus SARS-CoV-2 o la enfermedad COVID-19.

## Resumen del proyecto

**Justificación:** Múltiples estudios han identificado factores relacionados con la evolución de la enfermedad COVID-19 desde su inicio en China. Actualmente España está entre los países con mayor número de infectados y muertos, lo que está generando datos útiles para su análisis y el futuro manejo de la enfermedad.

**Objetivo:** evaluar la asociación de factores sociodemográficos, clínicos y farmacológicos con la tasa de infección, la gravedad y el desenlace fatal del COVID-19.

**Metodología:** estudio observacional de cohortes de base poblacional en Cataluña. Análisis de variables sociodemográficas, comorbilidades y tratamientos para identificar factores de riesgo para la infección, mediante registro diagnóstico o PCR positiva para SARS-CoV-2, y su evolución (neumonía, ingreso, respiración asistida y muerte).

## Descripción del proyecto y cronograma

### Introducción / Justificación

En la actual situación mundial de emergencia sanitaria debida a la pandemia por la enfermedad COVID-19, causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2,<sup>1</sup> es urgente disponer de estudios epidemiológicos que permitan identificar factores protectores o de riesgo para desarrollar formas graves de la enfermedad.<sup>2</sup>

Algunas características clínicas, como la edad avanzada, la obesidad, la hipertensión u otras comorbilidades cardiovasculares,<sup>3-7</sup> se han asociado a cuadros más graves de COVID-19. Respecto al tratamiento farmacológico, existen controversias si el tratamiento con fármacos antihipertensivos antagonistas del sistema renina angiotensina (SRA)<sup>8-12</sup> o la toma de ibuprofeno pudieran estar relacionados con un mal pronóstico.<sup>13</sup> También puede

ser plausible para tratamientos a los que se les atribuye un incremento del riesgo de infecciones como inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (DPP4i), corticoides o inmunosupresores<sup>14</sup> una mayor tasa de contagio o una mayor gravedad de la COVID-19. Las diferentes cifras reportadas por los países afectados en cuanto a la tasa de mortalidad<sup>15,16</sup> hacen pensar en posibles diferencias más allá de las clínicas, si bien en España aún no se han realizado estudios que describan las características clínicas y tratamientos farmacológicos de los pacientes que están teniendo un peor desenlace a la infección por SARS-CoV-2.<sup>16</sup>

También se han identificado algunos potenciales beneficios asociados a tratamientos con anticoagulantes<sup>17</sup> o hidroxiquina;<sup>18,19</sup> para ello, queremos comparar la evolución del COVID-19 entre los pacientes tratados de forma crónica con esos medicamentos y aquellos que no reciben estos tratamientos de base. La hidroxiquina es un pilar del tratamiento crónico de varias patologías reumatológicas<sup>19</sup> y ha demostrado efecto anti-SARS-CoV-2 in vitro,<sup>20,21</sup> así como indicios de beneficios clínicos en pacientes con COVID-19.<sup>22</sup> Por esto, se está postulando no sólo como tratamiento de los pacientes que han contraído la infección sino que también como posible tratamiento profiláctico para prevenir la infección en las personas que hayan tenido contacto con un paciente infectado.<sup>23</sup>

Por último, existe controversia en cuanto a la probabilidad de contagio por coronavirus o presentar resultado positivo en la PCR en individuos vacunados previamente de la gripe estacional, con la que comparte factores de riesgo.

## Objetivos

### Objetivo principal

1. Analizar la tasa de infección por SARS-CoV-2 en población con determinadas características sociodemográficas, clínicas y farmacológicas clínicas y en el subgrupo de contactos.
2. Analizar la relación entre las características sociodemográficas, clínicas y farmacológicas de pacientes con COVID-19 y determinar su influencia en el pronóstico de estos pacientes.

### Objetivos secundarios del objetivo principal 1

- Identificar y cuantificar factores relacionados con el contagio de pacientes positivos por PCR positiva para SARS-CoV-2 o registro diagnóstico de COVID-19.
- Valorar si la tasa de infección en pacientes que reciben tratamiento crónico con hidroxiquina, antagonistas del SRA o que han recibido la vacuna de la gripe es inferior respecto a la tasa de infección en el resto de la población en Cataluña.

### Objetivos secundarios del objetivo principal 2

- Describir las características sociodemográficas, clínicas y farmacológicas de la población con registro diagnóstico o PCR positiva para SARS-CoV-2 en Cataluña.
- Analizar en los pacientes con registro diagnóstico de COVID-19 y/o PCR positiva para infección por SARS-CoV-2 el ingreso en centros hospitalarios, necesidad de respiración asistida y desenlace fatal hospitalario/domiciliario en Cataluña.
- Identificar y cuantificar los principales factores relacionados con el pronóstico de los pacientes infectados por SARS-CoV-2, con PCR positiva o diagnóstico clínico.

- Analizar si esta relación se mantiene con el mismo nivel de riesgo en algunas cohortes de interés por su patología o por su tratamiento: pacientes con enfermedades inmunosupresoras, patologías respiratorias, pacientes hipertensos mal controlados, con diabetes mellitus y pacientes en tratamiento con antagonistas del SRA, hidroxiclороquina, vacunados de la gripe en el año en curso, en tratamiento con ibuprofeno, otros AINE, corticoides, anticoagulantes, DPP4i y/o con alta carga de tratamientos antibióticos previos.

## Metodología

### Diseño

Estudio de cohortes de pacientes con diagnóstico clínico o mediante PCR de COVID-19 registrados en la historia clínica electrónica de los centros de salud de atención primaria (CAPs) del Institut Català de la Salut (ICS).

### Población

Pacientes pertenecientes a todos los CAP del ICS con diagnóstico positivo registrado de COVID-19 (CIE-10-MC: B34.2 Infección por coronavirus no especificada, B97.2 Coronavirus como causa de enfermedades clasificadas bajo otro concepto y/o J12.81 Neumonía por coronavirus asociado al SRAS) y /o analítica positiva para PCR de coronavirus.

### Periodo de estudio

Enero 2020 a Abril 2020.

### Fuente de datos

SIDIAP (Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria),<sup>24</sup> que contiene información clínica anonimizada de los 279 CAP del Instituto Catalán de la Salud (ICS), que prestan servicio a una población de 5,8 millones de personas (aproximadamente 80% de la población de Cataluña).

Profesionales sanitarios registran en ECAP (historia clínica electrónica de atención primaria del ICS) las siguientes variables: datos sociodemográficos, problemas de salud (códigos CIE-10 y CIE-10-MC),<sup>25,26</sup> derivaciones a especialistas, parámetros clínicos, hábitos tóxicos, datos de laboratorio, prescripciones y sus correspondientes datos de facturación de farmacia (códigos ATC),<sup>27</sup> incapacidad laboral, y fecha de muerte. También se obtendrán datos de diagnósticos hospitalarios procedentes del conjunto mínimo de datos al alta hospitalaria de hospitalizaciones de agudos (CMBD-HA) y del CMBD de urgencias (CMBD-UR),<sup>28</sup> registrados mediante códigos CIE-10-MC.

### VARIABLES

**Características sociodemográficas:** sexo, edad, país de origen, profesión, índice de privación socioeconómica (MEDEA), tabaquismo, enolismo, institucionalización en residencias de la tercera edad.

## Comorbilidades

Diagnósticos	CIE 10 / CIE_10-MC
Alteraciones mentales	F00*-F09*
Artritis reumatoide	M05*-M09*
Ausencia adquirida de bazo	Z90.81
Cardiopatía isquémica (infarto, angina)	I20*-I25*
Dermatitis y eccema	L20*-L30*
DM (1 y 2) y control último año	E08*-E14*, glicemia y HbA1c en último año
Embarazo	Z32*-Z36*, Z39*, O00*-O99*
Enfermedad cerebrovascular	I60*-I69*
Enfermedad renal crónica (por diagnóstico o filtrado glomerular)	N18*
Enfermedades respiratorias	J40*-J47* J60*-J99* G47.3
HTA y control último año	I10*-I15*, presión arterial sistólica y diastólica en último año
Inmunodeficiencias	D80*
Insuficiencia cardiaca	I50*
Lupus	L93*
Miocarditis	I40*-I41*
Neoplasias	C00*-C97*
Obesidad/IMC > 30 kg/m2	E66*
Prurito	L29*
Rash	R21
Tiroiditis autoinmune, hipotiroidismo	E06.3, E00-E04*
Trasplante	Z94*
Tromboembolismos	I26*, I74*, I80.9*
Urticaria y eritema	L50*-L54*
VIH	B20*-B24*

VIH	B20*-B24*
-----	-----------

### Tratamientos farmacológicos

Respecto a los tratamientos se hará una descripción de los que se hayan iniciado en los últimos dos meses previos al diagnóstico y los presentes el año previo al día índice. En el caso de los antibióticos, se estimará la carga antibiótica de los 3 años previos al día índice.

Fármacos	ATC
AINEs	M01A, N02B
Antagonistas del calcio	C08
Antagonistas del receptor de la Angiotensina II (ARA-II)	C09C, C09D
Antibióticos sistémicos (carga antibiótica de los 3 años previos)	J01
Anticoagulantes	B01AA, B01AE, B01AF
Antitrombóticos (no anticoagulantes)	B01AC, B01AD, B01AX
Betabloqueantes	C07
Colchicina	M04AC01
Corticoides sistémicos e inhalados	H02, R03BA
Heparinas	B01AB
Hidroxicloroquina, cloroquina	P01BA02, P01BA01
Hormonas tiroideas	H03AA
Inhibidores del Enzima Conversor de la Angiotensina (IECA)	C09A, C09B
Inmunosupresores	L04A
Insulina y antidiabéticos orales	A10
Montelukast	R03DC03
Otros fármacos SRA sistema renina angiotensina	C09X
Psicofármacos	N03, N05, N06, N07
Terapia hormonal	G03
Vacuna de la gripe	J07BB
Vacuna del neumococo	J07AL
Vacuna de la tuberculosis	J07AN01

## Pruebas

Realización de PCR para SARS-CoV-2 y resultado.

Realización de Radiografía de tórax.

Resultados analíticos glicemia, HbA1c, creatinina,

## Endpoints

- Diagnóstico neumonía por COVID-19 (B97.21, J12.81) o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA J80, B97.29)
- Ingreso hospitalario por COVID-19
- Días de hospitalización
- Respiración asistida
- Mortalidad

## Análisis estadístico

Los descriptivos se calcularán con las medidas de centralidad y dispersión adecuadas. Los modelos predictivos para los *endpoint* de interés se ajustarán de forma multivariada mediante modelos logísticos o modelos de Cox (en caso de tiempo hasta evento de interés). La capacidad predictiva será testada a partir de una parte de la población no usada durante el modelado. No se contempla imputación de valores *missing* pero de ser necesario se hará uso de métodos de imputación múltiple por ecuaciones en cadena, o similares. Todo análisis se hará con el software estadístico R 3.6 o superior.

## Cronograma 2020

- Marzo: redacción del protocolo
- Abril: evaluación por el Comité Científico de SIDIAP y el CEIm.
- Mayo: Solicitud de datos.
- Junio-Agosto: extracción de los datos y depuración de la base de datos.
- Septiembre-Octubre: análisis de los datos e informe y difusión de resultados.
- A partir de octubre: publicación de resultados.

## Bibliografía

1. World health organization W. Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020.
2. Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the Epidemiology of Covid-19 — Studies Needed. N Engl J Med [Internet]. 2020 Mar 26;382(13):1194–6. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp2002125>
3. Deng Y, Liu W, Liu K, Fang Y-Y, Shang J, Zhou L, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. Chin Med J (Engl). 2020;2019.
4. Guan W, Liang W, Zhao Y, Liang H, Chen Z, Li Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. Eur Respir J. 2020 Mar;2000547.
5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497–506.
6. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of

- cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;(0123456789).
7. Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. *Crit Care*. 2020;24(1):108.
  8. Diaz JH. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *J Travel Med [Internet]*. 2020;1–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32186711>
  9. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med [Internet]*. 2020;2600(20):30116. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
  10. Liu J, Masoudi FA, Spertus JA, Wang Q, Murugiah K, Spatz ES, et al. Patterns of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers among patients with acute myocardial infarction in China from 2001 to 2011: China PEACE-Retrospective AMI Study. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(2):1–13.
  11. Patel AB, Verma A. COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. *JAMA [Internet]*. 2020 Mar 24;11(8):875–9. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763803>
  12. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin – Angiotensin – Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;1–7.
  13. European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19. Vol. 31. 2020.
  14. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):267–76.
  15. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med [Internet]*. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
  16. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet [Internet]*. 2020;395(10229):1054–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
  17. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost [Internet]*. 2020 Mar 27; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jth.14817>
  18. Chen Z, Jijia Hu<sup>1</sup>, Zongwei Zhang, Shan Jiang, Shoumeng Han, Dandan Yan R, Zhuang BH and ZZ. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv*. 2020;7.
  19. Shippey EA, Wagler VD, Collamer AN. Hydroxychloroquine: An old drug with new relevance. *Cleve Clin J Med*. 2018;85(6):459–67.
  20. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov*. 2020;6(1):16.
  21. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Main point : Hydroxychloroquine was found to be more potent than chloroquine at inhibiting SARS-CoV-2 in vit. *Clin Infect Dis*. 2020;2:1–25.
  22. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105949.

23. Mitjà O, Clotet B. Correspondence Use of antiviral drugs to reduce COVID-19. Lancet Glob Heal. 2020;(20):2019–20.
24. SIDIAP. SIDIAP. Information system for research in Primary Care [Internet]. SIDIAP. 2019 [cited 2019 Aug 5]. Available from: <http://www.sidiap.org/index.php/en>
25. Center for Health Statistics N. ICD-10-CM Official Guidelines for Coding and Reporting FY 2020. 2020;2020:2019–21.
26. WHO. ICD-10 Version: 2019 [Internet]. International Statistical Classification of diseases and Related Health Problems 10th Revision. 2019 [cited 2019 Aug 5]. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>
27. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2019 [Internet]. 2019 [cited 2019 Jan 15]. Available from: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
28. CatSalut. Servei Català de la Salut. Conjunt mínim bàsic de dades (CMBD) [Internet]. 2019 [cited 2019 Aug 5]. Available from: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveïdors-professionals/registres-catalegs/registres/cmbd/>

## Investigadora principal

Rosa Morros Pedrós

## Entidades colaboradoras

Por parte del IDIAPJGol colaboran Maria Giner, Ainhoa Gómez y Ana García, y de las unidades territoriales de Girona Rafael Ramos, de Metropolitana Sur Betlem Salvador y de Lleida Marta Ortega. De Farmacia de Atención Primaria del ICS colabora Cristina Vedia. Del Hospital de Bellvitge colabora Andrea di Marco. Del Hospital del Mar colabora Victor Pérez.

## Presupuesto solicitado

Personal: contrato de personal para análisis estadístico 2 meses: 5.000€  
Gastos de gestión y extracción de datos de SIDIAP 16.000 €  
Difusión de resultados (congresos, publicaciones...): 4.000€

Total: 25.000€