



Universidad Camilo José Cela

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**ROL DE LA CARGA ALOSTÁTICA EN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA Y PSICOLÓGICA DE LOS PACIENTES CON
COVID-19. INFLUENCIA DEL TIPO DE ATENCIÓN MÉDICA EN SU SALUD MENTAL**

Tesis Doctoral

ANA M. GÓMEZ GARCÍA

Directores

Eduardo García-Rico

Francisco López Muñoz

MADRID, 2025

*No es la especie más fuerte la que sobrevive, ni la más inteligente, sino la que mejor se adapta
al cambio*

Charles Darwin

*Cuando vas montado en una escoba voladora, la combinación de palabras Oh, Oh aún la
mínima expresión con el máximo terror.*

Terry Pratchett

Agradecimientos

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a todas las personas que me han acompañado y apoyado a lo largo de este arduo camino hacia la obtención de mi doctorado. En particular, quiero dedicar unas palabras especiales a mis padres.

Papá, tu apoyo, tu amor y tu ejemplo de esfuerzo han sido esenciales para esta tesis. Aunque no te lo diga valoro tus consejos. Agradezco profundamente tu paciencia, tu respeto por mi proceso y esa contención que sé no te fue fácil, permitiéndome avanzar a mi propio ritmo. Tu apoyo silencioso me dio la tranquilidad y el espacio necesarios para dar lo mejor de mí.

Mamá, gracias también por tu apoyo y cariño constante, que han sido fundamentales en mi vida y en este logro, que también es tuyo. Nunca olvidaré cómo, con infinita paciencia, repasabas conmigo las lecciones, estudiabas a mi lado y me consolabas en los momentos difíciles. Esos gestos me dieron la confianza y la perseverancia para alcanzar mis metas.

Agradezco profundamente a ambos cada sacrificio que hicisteis para traerme hasta aquí y cada palabra de aliento. Este logro es tanto mío como vuestro. Espero que esta tesis refleje el cariño y respeto que os tengo y, de algún modo, compense todo el amor y apoyo que me habéis brindado.

A Jesús, mi compañero de vida, gracias por estar siempre a mi lado, por tu apoyo y tu amor durante todo este proceso. Este logro no habría sido posible sin tu presencia a mi lado, dándome espacio cuando lo necesitaba y afrontando con paciencia mis momentos de estrés. Tu ayuda con los problemas técnicos fue invaluable, pero aún más lo fue tu constante comprensión y cariño. Gracias por ser mi refugio, mi calma y por compartir conmigo esta victoria.

A Wanda, mi adorada compañera de cuatro patas. Aunque no puedas leer esto, quiero dejar constancia de lo importante que has sido para mí en este proceso. Gracias por tu amor incondicional y por estar siempre ahí, incluso en los momentos más difíciles (aunque a veces tiraras el portátil pidiendo atención). Tu alegría, ternura, energía, y tu encantadora tozudez, fueron un bálsamo para mi alma, recordándome la importancia de disfrutar las pequeñas cosas. Tu compañía ha sido un regalo invaluable, y no puedo imaginar haber recorrido este camino sin ti. Eres el amor de mi vida (con el permiso de los anteriores). Esta tesis también es tuya, porque sin tus inyecciones de felicidad y cariño este logro no habría sido igual.

Al Dr. José Manuel Pallarés, por haberme animado a emprender este camino y por su apoyo constante a lo largo de estos años. Su confianza en mí y su respaldo han sido fundamentales para la realización de esta tesis. Su ejemplo profesional y su compromiso han sido una inspiración, y le estaré siempre agradecida por haberme acompañado en este desafío.

Por último, quiero expresar mi agradecimiento a mis directores de tesis, el Dr. Francisco López Muñoz y el Dr. Eduardo García-Rico, por su guía y orientación durante la realización de este trabajo. Sus aportes han sido valiosos en diferentes etapas del proceso, y su experiencia ha contribuido al desarrollo de esta investigación.

Resumen

Esta tesis doctoral se compone de dos capítulos que abordan diferentes aspectos relacionados con la COVID-19 y su impacto en la salud de los pacientes, con un enfoque en el bienestar psicológico y la carga alostática. En el primer capítulo se examina el impacto emocional y las posibles consecuencias psicopatológicas de la infección por COVID-19, y se comparan los pacientes hospitalizados con aquellos tratados de forma ambulatoria en el Hospital Madrid durante Marzo de 2020, con la intención de determinar la influencia del tipo de atención médica en la situación emocional. Los datos se obtuvieron mediante dos cuestionarios: uno de evaluación psicológica (POMS) y otro de variables demográficas. Los resultados mostraron que la pandemia tuvo un efecto variable en la condición laboral y emocional de los pacientes. Los pacientes atendidos de forma ambulatoria presentaron más ansiedad y fatiga, mientras que los hospitalizados mostraron una tendencia a mayor depresión. Además, la carga alostática, medida mediante parámetros clínicos y de laboratorio, fue mayor en los hospitalizados, correlacionando inversamente con el vigor y significativamente con ciertos parámetros de laboratorio como la LDH. En el segundo capítulo se realizó un estudio descriptivo con 710 pacientes ingresados por infección por COVID-19 entre Diciembre de 2019 y Abril de 2020. Se evaluaron parámetros clínicos, analíticos y se calculó la carga alostática para determinar su relación con la duración de la hospitalización, necesidad de cuidados intensivos y mortalidad. Se encontró que los hombres presentaban mayor carga alostática y tiempo de hospitalización comparado con las mujeres. La edad influía en ciertos parámetros clínicos y de laboratorio, como la presión arterial y la frecuencia cardíaca, así como en la mortalidad. Además, se observó una correlación entre la carga alostática y la duración de la hospitalización, de la estancia en UCI y la supervivencia. Los valores de linfocitos, dímero D y LDH mostraron una relación significativa con la duración de la hospitalización y la mortalidad. Dado que tanto la edad como la carga alostática tuvieron un papel importante en la predicción de la mortalidad se creó un SCORE que aunara las dos variables

(AL-A- SCORE), permitiendo estratificar el riesgo de muerte del paciente en función del valor obtenido en el mismo.

En resumen, este trabajo destaca la importancia de la carga alostática como biomarcador integral para evaluar la evolución de los pacientes con COVID-19 y su impacto en la salud psicológica y física, proporcionando información valiosa para el manejo clínico y la identificación de pacientes en riesgo de un curso clínico más severo, y muestra su potencial como marcador en la evaluación de la gravedad de otras patologías.

Palabras Clave: Carga alostática, disregulación biológica, biomarcadores, respuestas al estrés, COVID-19.

Summary

This doctoral thesis consists of two chapters that address different aspects related to COVID-19 and its impact on patient health, with a focus on psychological well-being and allostatic load. The first chapter examines the emotional impact and potential psychopathological consequences of COVID-19 infection, comparing hospitalized patients with those treated on an outpatient basis at Hospital Madrid during March 2020, intending to determine the influence of the type of medical care on emotional status. Data were collected using two questionnaires: one for psychological assessment (POMS) and another for demographic variables. The results showed that the pandemic had a variable effect on the work and emotional condition of patients. Outpatients exhibited more anxiety and fatigue, while hospitalized patients showed a tendency toward greater depression. Additionally, allostatic load, measured through clinical and laboratory parameters, was higher in hospitalized patients, inversely correlating with vigor and significantly with certain laboratory parameters such as LDH. The second chapter presents a descriptive study involving 710 patients admitted for COVID-19 infection between December 2019 and April 2020. Clinical and analytical parameters were evaluated, and allostatic load was calculated to determine its relationship with the length of hospitalization, need for intensive care, and mortality. It was found that men had a higher allostatic load and longer hospitalization compared to women. Age influenced certain clinical and laboratory parameters, such as blood pressure and heart rate, as well as mortality. Furthermore, a correlation was observed between allostatic load and the duration of hospitalization, ICU stay, and survival. Lymphocyte counts, D-dimer, and LDH showed a significant relationship with hospitalization duration and mortality. Given that both age and allostatic load played significant roles in predicting mortality, a SCORE was created that combined these two variables (AL-A-SCORE), allowing for the stratification of patient mortality risk based on the score obtained. In summary, this work highlights the importance of allostatic load as a comprehensive biomarker for evaluating the progression of COVID-19 patients and its impact on psychological and physical health,

providing valuable information for clinical management and identifying patients at risk of a more severe clinical course, while showcasing its potential as a marker in assessing the severity of other pathologies.

Keywords: Allostatic load, biological dysregulation, biomarkers, stress responses, COVID-19.

Índice

Índice de Tablas	10
Índice de Figuras	17
Índice de Acrónimos	25
Índice de Apéndices	33
Introducción teórica.....	34
Estructura del SARS COV-2.....	35
Aspectos clínicos de la enfermedad.....	42
Fisiopatología	44
Aspectos inmunológicos	50
Salud mental de los pacientes con COVID 19	64
Carga alostática como biomarcador pronóstico y evolutivo	80
Microbiota, estrés y carga alostática	88
Hipótesis	101
Objetivos	101
Metodología.....	103
Estudio I	103
Objetivos	103
Ámbito del presente estudio	103
Criterios de inclusión	103
Criterios de exclusión.....	104
Método	104
Estudio clínico y demográfico	110
Estudio de las condiciones psicológicas de los pacientes	111
Aspectos éticos	113
Análisis estadístico	113
Resultados.....	115
Descripción de las características del grupo atendido de forma ambulatoria	115
Aspectos demográficos	115
Evaluación psicológica.	149
Valores de parámetros clínicos.....	152

Valores de parámetros analíticos.	154
Descripción de las características del grupo de hospitalizados	177
Aspectos demográficos.	177
Evaluación psicológica.	220
Valores de parámetros clínicos.	223
Valores de parámetros analíticos.	224
Demografía	272
Situación clínica y analítica de los pacientes	282
Carga alostática.....	285
Análisis sobre el estado de ánimo de los pacientes.....	286
Estudio II	304
Objetivo.....	304
Ámbito de estudio.....	304
Criterios de inclusión	304
Análisis estadístico	304
Resultados.....	305
Discusión	419
Influencia del sexo en parámetros clínicos y de laboratorio	419
Influencia de la edad en parámetros clínicos y de laboratorio.....	423
Efecto de parámetros clínicos y de laboratorio en el número de días de hospitalización, en UCI, y en la mortalidad	425
Valor de la carga alostática en la determinación de la gravedad y del pronóstico	450
Conclusiones generales.....	456
Referencias.....	459
Apéndices.....	497

Índice de Tablas

Tabla 1. Coeficientes β ajustados por edad.....	115
Tabla 2. Edad en el grupo ambulatorio	116
Tabla 3. Distribución por sexo en el grupo ambulatorio	116
Tabla 4. Estado civil del grupo ambulatorio	117
Tabla 5. Nivel educativo del grupo de pacientes ambulatorios	118
Tabla 6. Nivel e ingresos mensuales en el grupo ambulatorio.....	119
Tabla 7. Situación laboral previa del grupo ambulatorio	120
Tabla 8. Efecto del confinamiento durante la pandemia del COVID 19 en la situación laboral del grupo ambulatorio.	121
Tabla 9. Percepción de la situación laboral con respecto a la pandemia el en grupo ambulatorio.....	122
Tabla 10. Efecto sobre estudios en el grupo ambulatorio.....	122
Tabla 11. Frecuencia de pacientes con o sin hijos en el grupo ambulatorio.....	123
Tabla 12. Personas con quienes convivían los pacientes en el hogar cuando comenzó la pandemia de COVID 19 en el grupo ambulatorio.....	124
Tabla 13. Nº de convivientes en el grupo ambulatorio durante el confinamiento	125
Tabla 14. Ayuda con problemas físicos/médicos en el grupo ambulatorio	126
Tabla 15. Ayuda problemas psicológicos en el grupo ambulatorio.....	127
Tabla 16. Ayuda personal (charla, sentimientos...) en el grupo ambulatorio	127
Tabla 17. Ayuda compra alimentos en el grupo ambulatorio	128
Tabla 18. Ayuda problemas en casa en el grupo ambulatorio.	129
Tabla 19. Ayuda gestiones en el grupo ambulatorio.....	130
Tabla 20. Cambio consumo tabaco en el grupo ambulatorio	131
Tabla 21. Cambio consumo cannabis en el grupo ambulatorio	132
Tabla 22. Cambio consumo alcohol en el grupo ambulatorio.....	132
Tabla 23. Cambio medicamentos problemas fisiológicos en el grupo ambulatorio	133
Tabla 24. Cambio medicamentos problemas psicológicos en el grupo ambulatorio.....	133
Tabla 25. Cambio consumo alimentos hipercalóricos en el grupo ambulatorio.....	134
Tabla 26. Cambio uso redes sociales en el grupo ambulatorio	134
Tabla 27. Cambio tiempo viendo TV en el grupo ambulatorio.....	135
Tabla 28. Cambio uso videojuegos en el grupo ambulatorio	136
Tabla 29. Cambio apuestas online en el grupo ambulatorio.....	136

Tabla 30. Cambio ejercicio físico en el grupo ambulatorio	137
Tabla 31. Grupo de riesgo en el grupo ambulatorio.....	138
Tabla 32. Convivencia con personas de riesgo en el grupo ambulatorio	138
Tabla 33. Convivencia con personas expuestas en el grupo ambulatorio	139
Tabla 34. Frecuencia de pacientes que convivieron con personas sintomáticas en el grupo ambulatorio	139
Tabla 35. Información sobre la transmisión en el grupo ambulatorio	141
Tabla 36. Información sobre la mortalidad de la infección en el grupo ambulatorio	142
Tabla 37. Información sobre los síntomas de la enfermedad en el grupo ambulatorio	143
Tabla 38. Información sobre las medidas de prevención en el grupo ambulatorio.....	143
Tabla 39. Necesidad de ayuda psicológica confinamiento en el grupo ambulatorio.....	144
Tabla 40. Necesidad de ayuda para problemas estrés/ansiedad en el grupo ambulatorio	144
Tabla 41. Necesidad de ayuda para problemas depresivos en el grupo ambulatorio	145
Tabla 42. Necesidad de ayuda para problemas psicóticos en el grupo ambulatorio.....	145
Tabla 43. Necesidad de ayuda para problemas sexuales en el grupo ambulatorio	146
Tabla 44. Necesidad de ayuda para problemas del sueño en el grupo ambulatorio	146
Tabla 45. Necesidad de ayuda para problemas conducta alimentaria en el grupo ambulatorio	146
Tabla 46. Necesidad de ayuda para uso de sustancias.....	147
Tabla 47. Superficie de la vivienda en el grupo ambulatorio	147
Tabla 48. Condiciones de la vivienda en el grupo ambulatorio.....	148
Tabla 49. Análisis descriptivo del test POMS en el grupo de pacientes ambulatorio	150
Tabla 50. Signos clínicos en el grupo de pacientes ambulatorio.....	152
Tabla 51. Valores de laboratorio en el grupo ambulatorio	155
Tabla 52. Normalidad Tensión arterial sistólica	159
Tabla 53. Normalidad Tensión arterial diastólica	160
Tabla 54. Normalidad en la frecuencia cardíaca	160
Tabla 55. Normalidad en el número de leucocitos.....	161
Tabla 56. Normalidad en el número de linfocitos	161
Tabla 57. Normalidad en los valores de dímero D.....	162
Tabla 58. Normalidad en los valores de PCR	162
Tabla 59. Normalidad en el nivel de fibrinógeno	163
Tabla 60. Normalidad en los niveles de ferritina.....	163

Tabla 61. Normalidad en los niveles de LDH	164
Tabla 62. Normalidad en los niveles de lactato.....	164
Tabla 63. Carga alostática en el grupo ambulatorio.....	165
Tabla 64. Correlación entre la carga alostática y los valores obtenidos en el test POMS en los pacientes ambulatorios.....	167
Tabla 65. Asociación entre valores anormales /normales de tensión sistólica con distintos indicadores de la prueba POMS	168
Tabla 66. Asociación entre valores anormales /normales de tensión diastólica con distintos indicadores de la prueba POMS	169
Tabla 67. Asociación entre valores anormales /normales de frecuencia cardíaca con distintos indicadores de la prueba POMS	170
Tabla 68. Asociación entre valores anormales /normales de leucocitos con distintos indicadores de la prueba POMS.....	171
Tabla 69. Asociación entre valores anormales /normales de linfocitos con distintos indicadores de la prueba POMS.....	172
Tabla 70. Asociación entre valores anormales /normales de Dímero D con distintos indicadores de la prueba POMS.....	173
Tabla 71. Asociación entre valores anormales /normales de proteína C reactiva con distintos indicadores de la prueba POMS.....	174
Tabla 72. Asociación entre valores anormales /normales de la enzima Lactato dehidrogenasa (LDH) con distintos indicadores de la prueba POMS.....	175
Tabla 73. Asociación entre valores anormales /normales de Lactato con distintos indicadores de la prueba POMS.....	176
Tabla 74. Edad y tiempo de hospitalización	177
Tabla 75. Distribución por sexo del grupo de hospitalizados	177
Tabla 76. Estado Civil del grupo de pacientes hospitalizados	178
Tabla 77. Nivel educativo del grupo de pacientes hospitalizados.....	179
Tabla 78. Nivel de ingresos en los pacientes hospitalizados	180
Tabla 79. Situación laboral del grupo de pacientes hospitalizados.....	181
Tabla 80. Efecto del confinamiento general en el trabajo en el grupo de hospitalizados	182
Tabla 81. Condiciones laborales durante el período de la pandemia en el grupo de hospitalizados	183
Tabla 82. Efecto sobre estudios en el grupo de hospitalizados	184

Tabla 83. Tenencia de hijos en el grupo de hospitalizados	185
Tabla 84. Relación familiar con las personas con quienes convivía durante el confinamiento	186
Tabla 85. Nº convivientes durante confinamiento en hospitalizados	187
Tabla 86. Calidad de la convivencia en casa de los pacientes hospitalizados durante el confinamiento	188
Tabla 87. Nº de convivientes en el momento de la enfermedad	189
Tabla 88. Ayuda problemas físicos/médicos en el grupo de hospitalizados	190
Tabla 89. Ayuda problemas psicológicos	191
Tabla 90. Ayuda emocional.....	192
Tabla 91. Ayuda recibida para compra de alimentos	193
Tabla 92. Ayuda problemas casa	194
Tabla 93. Ayuda gestiones.....	195
Tabla 94. Variaciones en el consumo de tabaco	196
Tabla 95. Cambio consumo cannabis	197
Tabla 96. Variaciones en el consumo alcohol.....	198
Tabla 97. Cambio medicamentos para afecciones físicas	199
Tabla 98. Modificaciones al consumo de medicamentos para afecciones psicológicas	200
Tabla 99. Cambio consumo alimentos hipercalóricos	200
Tabla 100. Tiempo viendo TV	201
Tabla 101. Variaciones en el tiempo dedicado al uso de redes sociales	202
Tabla 102. Variaciones en el tiempo dedicado a los videojuegos	203
Tabla 103. Variaciones en el tiempo de dicado a las apuestas online	203
Tabla 104. Variaciones en el ejercicio físico	204
Tabla 105. Pertenencia a un grupo de riesgo	205
Tabla 106. Convivencia personas riesgo.....	205
Tabla 107. Convivencia personas expuestas	206
Tabla 108. Convivencia personas con síntomas	207
Tabla 109. Cercanía con pacientes de riesgo.....	208
Tabla 110. Información sobre la transmisión de la enfermedad.....	210
Tabla 111. Información sobre los síntomas de la enfermedad	211
Tabla 112. Información mortalidad	212
Tabla 113. Información prevención.....	213
Tabla 114. Necesidad de ayuda psicológica durante el confinamiento	214

Tabla 115. Ayuda psicológica por problemas estrés/ansiedad	214
Tabla 116. Ayuda psicológica por Problema depresivo	215
Tabla 117. Ayuda por Problemas psicóticos	215
Tabla 118. Ayuda por problemas sexuales	216
Tabla 119. Ayuda por problema de sueño.....	216
Tabla 120. Ayuda por problemas conducta alimentaria	217
Tabla 121. Ayuda por problemas relacionados al consumo de drogas	217
Tabla 122. Superficie de la vivienda	218
Tabla 123. Tenencia de ventanas en la vivienda	218
Tabla 124. Tenencia de balcones en la vivienda.....	219
Tabla 125. Disponibilidad en la vivienda de Terraza o patio	219
Tabla 126. Disponibilidad de Jardín	220
Tabla 127. Análisis descriptivo de los resultados de la prueba POMS	221
Tabla 128. Parámetros clínicos en pacientes hospitalizados con COVID 19	223
Tabla 129. Valores de laboratorio reportados en el grupo de pacientes hospitalizados.....	225
Tabla 130. Tensión arterial sistólica	228
Tabla 131. Tensión arterial diastólica	229
Tabla 132. Frecuencia cardíaca	229
Tabla 133. Proporción de pacientes con niveles normales o alterados de leucocitos	230
Tabla 134. Proporción de pacientes con niveles normales o alterados de linfocitos	230
Tabla 135. Proporción de pacientes con niveles normales o alterados de dímero D	231
Tabla 136. Proporción de pacientes con niveles normales o alterados de proteína C reactiva.....	231
Tabla 137. Proporción de pacientes con niveles normales o alterados de fibrinógeno	232
Tabla 138. Proporción de pacientes con niveles normales o alterados ferritina	232
Tabla 139. Proporción de pacientes con niveles normales o alterados la enzima lactato deshidrogenasa (LDH)	233
Tabla 140. Proporción de pacientes con niveles normales o alterados de lactato	233
Tabla 141. Distribución de los pacientes acorde a la carga alostática	234
Tabla 142. Asociación entre la carga alostática y los indicadores de la prueba POMS en los pacientes hospitalizados	236
Tabla 143. Asociación entre los valores de tensión arterial sistólica y los indicadores de la prueba POMS en los pacientes hospitalizados	237

Tabla 144. Asociación entre los valores de tensión arterial diastólica y los indicadores de la prueba POMS en los pacientes hospitalizados.....	238
Tabla 145. Asociación entre los valores de Frecuencia cardíaca y los indicadores de la prueba POMS en los pacientes hospitalizados	239
Tabla 146. Asociación entre los valores de leucocitos y los indicadores de la prueba POMS en los pacientes hospitalizados.....	240
Tabla 147. Asociación entre los valores de linfocitos y los indicadores de la prueba POMS en los pacientes hospitalizados.....	241
Tabla 148. Asociación entre los valores de leucocitos y los indicadores de la prueba POMS en los pacientes hospitalizados.....	242
Tabla 149. Asociación entre los valores de Proteína C Reactiva y los indicadores de la prueba POMS en los pacientes hospitalizados	243
Tabla 150. Asociación entre los valores de Fibrinógeno y los indicadores de la prueba POMS en los pacientes hospitalizados.....	244
Tabla 151. Asociación entre los valores de LDH y los indicadores de la prueba POMS en los pacientes hospitalizados	245
Tabla 152. Asociación entre los valores de lactato y los indicadores de la prueba POMS en los pacientes hospitalizados	246
Tabla 153. Relación entre los días de hospitalización y la prueba POMS	247
Tabla 154. Relación entre los días de hospitalización y normalidad /alteración en distintos parámetros clínicos y de laboratorio.....	248
Tabla 155. Asociación entre días en UCI y parámetros de la prueba POMS.....	249
Tabla 156. Diferencia de los valores de las medianas entre los grupos en tensión-ansiedad	251
Tabla 157. Diferencia de los valores de las medianas entre los grupos en vigor	252
Tabla 158. Diferencia de los valores de las medianas entre los grupos en fatiga.....	254
Tabla 159. Diferencia de los valores de las medianas entre los grupos en confusión	255
Tabla 160. Asociación entre el tipo de atención (ambulatoria vs hospitalización con los parámetros de laboratorio	256
Tabla 161. Asociación entre el tipo de atención y parámetros clínicos	257
Tabla 162. Relación entre el tipo de atención (ambulatoria/hospitalización) con parámetros demográficos	258

Tabla 163. Relación entre el tipo de atención (ambulatoria/hospitalización) con parámetros relacionados a la convivencia	259
Tabla 164. Relación entre el tipo de atención (ambulatoria/hospitalización) con factores de riesgo.....	261
Tabla 166. Asociación entre hospitalizados/ ambulatorio información y ayuda psicológica.....	262
Tabla 167. Comparación de la carga alostática entre pacientes ambulatorios y hospitalizados	263
Tabla 168. Comparación de la proporción de pacientes con valores normales o alterados de tensión sistólica acorde al tipo de atención	265
Tabla 169. Comparación de la proporción de pacientes con valores de tensión arterial normal/alterada acorde con el tipo de atención recibida	266
Tabla 170. Comparación del número de pacientes con valores alterados o normales de frecuencia cardíaca entre el grupo de ambulatorios y el de hospitalizados.....	268
Tabla 171. Comparación de los niveles de tensión ansiedad según número de visitas a urgencias.....	269
Tabla 172. Asociación entre los distintos parámetros que evalúa la prueba POMS y el número de visitas a urgencias.....	271
Tabla 173. Parámetros clínicos y analíticos según sexo	306
Tabla 174. Diferencias según sexo en días de ingreso, tipo de alta, UCI, carga alostática	307
Tabla 175. Parámetros clínicos y analíticos según días de ingreso	326
Tabla 176. Tipo de alta, UCI, carga alostática según días de ingreso	329
Tabla 177. Parámetros clínicos y analíticos en función de la necesidad de UCI	351
Tabla 178. Días de ingreso, tipo alta, carga alostática en función de la necesidad de UCI.....	352
Tabla 179. Parámetros clínicos y analíticos en función del tipo de alta.....	381
Tabla 180. Días de ingreso, UCI, carga alostática en función del tipo de alta.....	383
Tabla 181. Relación de edad y carga alostática con mortalidad	416
Tabla 182. SCORE combinado Carga Alostática-Edad (Allostatic Load-Age SCORE AL-A SCORE)	416
Tabla 183. Estratificación del riesgo de muerte en función del AL-A- SCORE.....	418
Tabla 184. Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y LRs para puntos de corte de muy bajo riesgo y de muy alto riesgo	418

Índice de Figuras

Figura 1. Estructura virus SARS Cov 2	36
Figura 2. Mecanismo de activación de la proteína espiga por medio del clivaje del sitio S1/S2 para furina y S 2' para TMPRSS2.	37
Figura 3. Bases moleculares de la patogénesis de Covid-19	40
Figura 4. Efecto de las proteínas no estructurales en los mecanismos de traducción de las proteínas del huésped.....	42
Figura 5. Mecanismos de la respuesta inmune durante la infección por SARS Cov 2.....	52
Figura 6. Técnicas de diagnóstico de laboratorio en uso para SARS-CoV-2	62
Figura 7. Relación entre parámetros inmunológicos y depresión en el marco del COVID-19.	70
Figura 8. Afectación del SNC por la inflamación causada por el virus SARS-CoV-2.....	72
Figura 9. Carga alostática en el grupo de pacientes ambulatorios.....	166
Figura 10. Carga alostática en pacientes hospitalizados	235
Figura 11. Valores de Depresión (prueba POMS) en pacientes con COVID 19 acorde al tipo de atención.	250
Figura 12. Comparación de los niveles de Tensión-Ansiedad entre pacientes ambulatorios y hospitalizados atendidos por COVID 19.....	251
Figura 13. Valores correspondientes al Vigor (Prueba POMS) en pacientes con COVID 19 según forma de atención.	252
Figura 14. Valores obtenidos para el indicador fatiga en la prueba POMS en pacientes con COVID 19 acorde al tipo de atención.	253
Figura 15. Comparación de los niveles de Confusión en pacientes con COVID 19 acorde a la forma de atención.	254
Figura 16. Comparación de la carga alostática entre pacientes ambulatorios y hospitalizados.....	263
Figura 17. Comparación de la proporción de pacientes con TA sistólica normal o alterada acorde al tipo de atención	264
Figura 18. Comparación de la TA diastólica acorde a criterios de normalidad y tipo de atención	266
Figura 19. Comparación del número de pacientes con valores normales o alterados de FC acorde al tipo de atención	267
Figura 20. Relación entre el número de visitas a Urgencias y Tensión-Ansiedad	269
Figura 21. Porcentajes sexo masculino-femenino	308

Figura 22. Comparación de los niveles de tensión arterial sistólica entre hombre y mujeres. Niveles medianos de tensión arterial sistólica (mmHg)	309
Figura 23. Comparación de los niveles de tensión arterial diastólica entre hombre y mujeres. Niveles medianos de tensión arterial diastólica (mmHg).....	310
Figura 24. Comparación de los niveles de frecuencia cardíaca entre hombre y mujeres. Niveles medianos de frecuencia cardíaca	310
Figura 25. Comparación de los niveles de linfocitos entre hombre y mujeres. Niveles medianos de linfocitos (x103/ μ L)	311
Figura 26. Comparación de los niveles de linfocitos entre hombre y mujeres. Porcentaje de pacientes con valores de linfocitos alterados y normales entre hombres y mujeres.....	312
Figura 27. Comparación de los niveles de ferritina entre hombre y mujeres. Niveles medianos de ferritina (ng/mL).....	313
Figura 28. Comparación de los niveles de ferritina entre hombre y mujeres. Porcentaje de pacientes con valores de ferritina alterados y normales entre hombres y mujeres	313
Figura 29. Comparación de los niveles de PCR entre hombre y mujeres. Niveles medianos de PCR (mg/L)	314
Figura 30. Comparación de los niveles de PCR entre hombre y mujeres. Porcentaje de pacientes con valores de PCR alterados y normales entre hombres y mujeres	315
Figura 31. Comparación de los niveles de fibrinógeno entre hombre y mujeres. Niveles medianos de fibrinógeno (mg/dL)	316
Figura 32. Comparación de los niveles de fibrinógeno entre hombre y mujeres. Porcentaje de pacientes con valores de fibrinógeno alterados y normales entre hombres y mujeres.....	317
Figura 33. Comparación de los niveles de IL-6 entre hombre y mujeres. Niveles medianos de IL-6 (pg/mL)	318
Figura 34. Comparación de los niveles de IL-6 entre hombre y mujeres. Porcentaje de pacientes con valores de IL-6 alterados y normales entre hombres y mujeres	319
Figura 35. Comparación de los niveles de procalcitonina entre hombre y mujeres. Niveles medianos de procalcitonina (ng/mL).....	320
Figura 36. Comparación de los niveles de procalcitonina entre hombre y mujeres. Porcentaje de pacientes con valores de procalcitonina alterados y normales entre hombres y mujeres	321
Figura 37. Comparación de los días de ingreso entre hombre y mujeres	322
Figura 38. Comparación porcentajes de días de ingreso entre hombre y mujeres	323

Figura 39. Comparación de los niveles de carga alostática entre hombre y mujeres. Niveles medianos de carga alostática	323
Figura 40. Comparación de los niveles de carga alostática entre hombre y mujeres en porcentajes	324
Figura 41. Comparación de los niveles de linfocitos en función de los días de ingreso hospitalario. Niveles medianos de linfocitos ($\times 10^3 / \mu\text{L}$)	330
Figura 42. Comparación de los niveles de linfocitos en función de los días de ingreso hospitalario. Porcentaje de pacientes con valores de linfocitos alterados y en función de los días de ingreso	331
Figura 43. Comparación de los niveles de dímero-D en función de los días de ingreso hospitalario. Niveles medianos de dímero-D (ng/mL)	332
Figura 44. Comparación de los niveles de dímero-D en función de los días de ingreso hospitalario. Porcentaje de pacientes con valores de dímero-D alterados y en función de los días de ingreso	332
Figura 45. Comparación de los niveles de LDH en función de los días de ingreso hospitalario. Niveles medianos de LDH (U/L)	333
Figura 46. Comparación de los niveles de LDH en función de los días de ingreso hospitalario. Porcentaje de pacientes con valores de LDH alterados en función de los días de ingreso	334
Figura 47. Comparación de los niveles de ferritina en función de los días de ingreso hospitalario. Niveles medianos de ferritina (ng/mL)	335
Figura 48. Comparación de los niveles de ferritina en función de los días de ingreso hospitalario. Porcentaje de pacientes con valores de ferritina alterados y en función de los días de ingreso	336
Figura 49. Comparación de los niveles de PCR en función de los días de ingreso hospitalario. Niveles medianos de PCR (mg/L)	337
Figura 50. Comparación de los niveles de PCR en función de los días de ingreso hospitalario. Porcentaje de pacientes con valores de PCR alterados y en función de los días de ingreso	338
Figura 51. Comparación de los niveles de fibrinógeno en función de los días de ingreso hospitalario. Niveles medianos de fibrinógeno (mg/dL)	339
Figura 52. Comparación de los niveles de fibrinógeno en función de los días de ingreso hospitalario. Porcentaje de pacientes con valores de fibrinógeno alterados y en función de los días de ingreso	340
Figura 53. Comparación de los niveles de IL-6 en función de los días de ingreso hospitalario. Niveles medianos de IL-6 (pg/mL)	341
Figura 54. Comparación de los niveles de IL-6 en función de los días de ingreso hospitalario. Porcentaje de pacientes con valores de IL-6 alterados y en función de los días de ingreso	342

Figura 55. Comparación de los niveles de lactato en función de los días de ingreso hospitalario. Niveles medianos de lactato (mmol/L).....	343
Figura 56. Comparación de los niveles de lactato en función de los días de ingreso hospitalario. Porcentaje de pacientes con valores de lactato alterados y en función de los días de ingreso	344
Figura 57. Comparación de los niveles de procalcitonina en función de los días de ingreso hospitalario. Niveles medianos de procalcitonina (ng/mL)	345
Figura 58. Comparación de los niveles de procalcitonina en función de los días de ingreso hospitalario. Porcentaje de pacientes con valores de procalcitonina alterados y en función de los días de ingreso...	346
Figura 59. Comparación de la necesidad de ingreso en UCI con los días de ingreso hospitalario. Niveles medianos de días de ingreso	347
Figura 60. Comparación de la necesidad de ingreso en UCI con los días de ingreso hospitalario. Porcentaje de pacientes que precisó ingreso en UCI	348
Figura 61. Comparación de los niveles de carga alostática en función de los días de ingreso hospitalario. Niveles medianos de carga alostática.....	349
Figura 62. Comparación de los niveles de carga alostática en función de los días de ingreso hospitalario en porcentaje.....	350
Figura 63. Comparación de los niveles de tensión arterial sistólica en función de la necesidad de ingreso en UCI. Niveles medianos de tensión arterial sistólica en función de la necesidad de ingreso en UCI....	353
Figura 64. Comparación de los niveles de tensión arterial sistólica en función de la necesidad de ingreso en UCI. Porcentaje de pacientes con valores de tensión arterial sistólica alterados en función de la necesidad de ingreso en UCI.....	354
Figura 65. Comparación de los niveles de tensión arterial diastólica en función de la necesidad de ingreso en UCI. Niveles medianos de tensión arterial diastólica en función de la necesidad de ingreso en UCI.....	355
Figura 66. Comparación de los niveles de tensión arterial diastólica en función de la necesidad de ingreso en UCI. Porcentaje de pacientes con valores de tensión arterial diastólica alterados en función de la necesidad de ingreso en UCI	356
Figura 67. Comparación de los niveles de leucocitos en función de la necesidad de ingreso en UCI. Niveles medianos de leucocitos en función de la necesidad de ingreso en UCI ($\times 10^3 / \mu\text{L}$).....	357
Figura 68. Comparación de los niveles de leucocitos en función de la necesidad de ingreso en UCI. Porcentaje de pacientes con valores de leucocitos alterados en función de la necesidad de ingreso en UCI.....	358

Figura 69. Comparación de los niveles de linfocitos en función de la necesidad de ingreso en UCI. Niveles medianos de linfocitos en función de la necesidad de ingreso en UCI ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	359
Figura 70. Comparación de los niveles de linfocitos en función de la necesidad de ingreso en UCI. Porcentaje de pacientes con valores de linfocitos alterados en función de la necesidad de ingreso en UCI	360
Figura 71. Comparación de los niveles de dímero-D en función de la necesidad de ingreso en UCI. Niveles medianos de dímero-D en función de la necesidad de ingreso en UCI (ng/mL)	361
Figura 72. Comparación de los niveles de dímero-D en función de la necesidad de ingreso en UCI. Porcentaje de pacientes con valores de dímero-D alterados en función de la necesidad de ingreso en UCI	362
Figura 73. Comparación de los niveles de LDH en función de la necesidad de ingreso en UCI. Niveles medianos de LDH en función de la necesidad de ingreso en UCI (U/L)	363
Figura 74. Comparación de los niveles de LDH en función de la necesidad de ingreso en UCI. Porcentaje de pacientes con valores de LDH alterados en función de la necesidad de ingreso en UCI	364
Figura 75. Comparación de los niveles de ferritina en función de la necesidad de ingreso en UCI. Niveles medianos de ferritina en función de la necesidad de ingreso en UCI (ng/mL)	365
Figura 76. Comparación de los niveles de ferritina en función de la necesidad de ingreso en UCI. Porcentaje de pacientes con valores de ferritina alterados en función de la necesidad de ingreso en UCI	366
Figura 77. Comparación de los niveles de PCR en función de la necesidad de ingreso en UCI. Niveles medianos de PCR en función de la necesidad de ingreso en UCI (mg/L)	367
Figura 78. Comparación de los niveles de PCR en función de la necesidad de ingreso en UCI. Porcentaje de pacientes con valores de PCR alterados en función de la necesidad de ingreso en UCI	368
Figura 79. Comparación de los niveles de fibrinógeno en función de la necesidad de ingreso en UCI. Niveles medianos de fibrinógeno en función de la necesidad de ingreso en UCI (mg/dL)	369
Figura 80. Comparación de los niveles de fibrinógeno en función de la necesidad de ingreso en UCI. Porcentaje de pacientes con valores de fibrinógeno alterados en función de la necesidad de ingreso en UCI	370
Figura 81. Comparación de los niveles de IL-6 en función de la necesidad de ingreso en UCI. Niveles medianos de IL-6 en función de la necesidad de ingreso en UCI (pg/mL)	371
Figura 82. Comparación de los niveles de IL-6 en función de la necesidad de ingreso en UCI. Porcentaje de pacientes con valores de IL-6 alterados en función de la necesidad de ingreso en UCI	372

Figura 83. Comparación de los niveles de lactato en función de la necesidad de ingreso en UCI. Niveles medianos de lactato en función de la necesidad de ingreso en UCI (mmol/L)	373
Figura 84. Comparación de los niveles de lactato en función de la necesidad de ingreso en UCI. Porcentaje de pacientes con valores de lactato alterados en función de la necesidad de ingreso en UCI	374
Figura 85. Comparación de los niveles de procalcitonina en función de la necesidad de ingreso en UCI. Niveles medianos de procalcitonina en función de la necesidad de ingreso en UCI (ng/mL)	375
Figura 86. Comparación de los niveles de procalcitonina en función de la necesidad de ingreso en UCI. Porcentaje de pacientes con valores de procalcitonina alterados en función de la necesidad de ingreso en UCI	376
Figura 87. Comparación entre necesidad de ingreso en UCI y fallecimiento	377
Figura 88. Comparación del tipo de alta en función de la necesidad de ingreso en UCI. Porcentaje de pacientes dados de alta a domicilio y fallecidos en función de la necesidad de ingreso en UCI	378
Figura 89. Comparación de los niveles de carga alostática en función de la necesidad de ingreso en UCI. Niveles medianos de carga alostática en función de la necesidad de ingreso en UCI	379
Figura 90. Comparación de los valores de carga alostática en función de la necesidad de ingreso en UCI, en porcentaje	380
Figura 91. Comparación entre edad y tipo de alta. Niveles medianos de edad en función del tipo de alta	384
Figura 92. Comparación entre edad y tipo de alta, en porcentaje	385
Figura 93. Comparación de los niveles de tensión arterial sistólica en función del tipo de alta. Niveles medianos de tensión arterial sistólica en función del tipo de alta (mmHg)	386
Figura 94. Comparación de los niveles de tensión arterial sistólica en función del tipo de alta. Porcentaje de pacientes con valores de tensión arterial sistólica alterados en función del tipo de alta	387
Figura 95. Comparación de los niveles de tensión arterial diastólica en función del tipo de alta. Niveles medianos de tensión arterial diastólica en función del tipo de alta (mmHg)	388
Figura 96. Comparación de los niveles de tensión arterial diastólica en función del tipo de alta. Porcentaje de pacientes con valores de tensión arterial diastólica alterados en función del tipo de alta	389
Figura 97. Comparación de los niveles de frecuencia cardíaca en función del tipo de alta. Niveles medianos de frecuencia cardíaca en función del tipo de alta	390

Figura 98. Comparación de los niveles de frecuencia cardíaca en función del tipo de alta. Porcentaje de pacientes con valores de frecuencia cardíaca alterados en función del tipo de alta	391
Figura 99. Comparación de los niveles de leucocitos en función del tipo de alta. Niveles medianos de leucocitos en función del tipo de alta ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	392
Figura 100. Comparación de los niveles de leucocitos en función del tipo de alta. Porcentaje de pacientes con valores de leucocitos alterados en función del tipo de alta	393
Figura 101. Comparación de los niveles de linfocitos en función del tipo de alta. Niveles medianos de linfocitos en función del tipo de alta ($\times 10^3/\mu\text{L}$).....	394
Figura 102. Comparación de los niveles de linfocitos en función del tipo de alta. Porcentaje de pacientes con valores de linfocitos alterados en función del tipo de alta	395
Figura 103. Comparación de los niveles de dímero-D en función del tipo de alta. Niveles medianos de dímero-D en función del tipo de alta (ng/mL)	396
Figura 104. Comparación de los niveles de dímero-D en función del tipo de alta. Porcentaje de pacientes con valores de dímero-D alterados en función del tipo de alta	397
Figura 105. Comparación de los niveles de LDH en función del tipo de alta. Niveles medianos de LDH en función del tipo de alta (U/L)	398
Figura 106. Comparación de los niveles de LDH en función del tipo de alta. Porcentaje de pacientes con valores de LDH alterados en función del tipo de alta	399
Figura 107. Comparación de los niveles de ferritina en función del tipo de alta. Niveles medianos de ferritina en función del tipo de alta (ng/mL)	400
Figura 108. Comparación de los niveles de ferritina en función del tipo de alta. Porcentaje de pacientes con valores de ferritina alterados en función del tipo de alta.....	401
Figura 109. Comparación de los niveles de PCR en función del tipo de alta. Niveles medianos de PCR en función del tipo de alta (mg/L)	402
Figura 110. Comparación de los niveles de PCR en función del tipo de alta. Porcentaje de pacientes con valores de PCR alterados en función del tipo de alta	403
Figura 111. Comparación de los niveles de fibrinógeno en función del tipo de alta. Niveles medianos de fibrinógeno en función del tipo de alta (mg/dL).....	404
Figura 112. Comparación de los niveles de fibrinógeno en función del tipo de alta. Porcentaje de pacientes con valores de fibrinógeno alterados en función del tipo de alta	405
Figura 113. Comparación de los niveles de IL-6 en función del tipo de alta. Niveles medianos de IL-6 en función del tipo de alta (pg/mL)	406

Figura 114. Comparación de los niveles de IL-6 en función del tipo de alta. Porcentaje de pacientes con valores de IL-6 alterados en función del tipo de alta.....	407
Figura 115. Comparación de los niveles de lactato en función del tipo de alta. Niveles medianos de lactato en función del tipo de alta (mmol/L)	408
Figura 116. Comparación de los niveles de lactato en función del tipo de alta. Porcentaje de pacientes con valores de lactato alterados en función del tipo de alta.....	409
Figura 117. Comparación de los niveles de procalcitonina en función del tipo de alta. Niveles medianos de procalcitonina en función del tipo de alta (ng/mL)	410
Figura 118. Comparación de los niveles de procalcitonina en función del tipo de alta. Porcentaje de pacientes con valores de procalcitonina alterados en función del tipo de alta	411
Figura 119. Comparación entre la necesidad de UCI y el tipo de alta, en porcentaje	412
Figura 120. Comparación de los niveles de carga alostática en función del tipo de alta. Niveles medianos de carga alostática en función del tipo de alta	413
Figura 121. Comparación de los niveles de carga alostática en función del tipo de alta. Porcentaje de pacientes con valores de carga alostática alterados en función del tipo de alta	414
Figura 122. Capacidad predictiva de la carga alostática.....	415
Figura 123. Capacidad predictiva del AL-A- SCORE.	417

Índice de Acrónimos

ACE 2: Angiotensin-Converting Enzyme 2 (Enzima Convertidora de Angiotensina 2)

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

AGCC: Acidos Grasos de Cadena Corta

AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco (Agencia Italiana de Medicina)

AL: Allostatic load (Carga Alostática)

AL-A SCORE: Allostatic Load-Age SCORE

ALT: Alanina amino transferasa

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (Evaluación de Fisiología Aguda y Salud Crónica II)

APC: Antigen-Presenting Cells (Células Presentadoras Profesionales de Antígeno)

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome (Síndrome de Distress Respiratorio Agudo)

ARN: Acido Ribonucleico

ARNsn: ARN nucleares pequeños

ASCL score: Age, Sex, CRP, LDH (edad, el sexo, la PCR, LDH)

AST: Aspartato aminotransferasa

AT1: Alveolar Type 1 cells (células alveolares de tipo 1)

AT2: Alveolar Type 2 cells (células alveolares tipo 2)

AUC: Area Under the Curve (Área Bajo la Curva)

AUROC: Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve (Área Bajo la Curva Característica de Funcionamiento del Receptor)

BAI: Beck Anxiety Inventory (Inventario de Ansiedad de Beck)

BDI: Beck Depression Inventory (Inventario de Depresión de Beck)

BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor (Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro)

BHE: Barrera Hematoencefálica

BLL: Blood Lead Level (Niveles de Plomo en Sangre)

BST: Bed Nucleus of the Stria Terminalis (Núcleo del Lecho de la Estría Terminal)

CCL: Quimiocina Ligando

CCL2: C-C Motif Chemokine Ligand 2 (Ligando de Quimiocina Motivo C-C 2)

CCR2: C-C Chemokine Receptor Type 2

CEA: Central Amygdala (Amígdala central)

CG: Coloidal Gold (Oro Coloidal)

CIS: Centro de Investigaciones Sociológicas

CLIA: Chemiluminescent Immunoassay (Inmunoensayo Enzimático de Quimioluminiscencia)

CNKI: China National Knowledge Infrastructure

CNS: Central Nervous System (Sistema Nervioso Central)

COVICAT: proviene de la combinación de las palabras CO de "COVID-19" y VICAT que se refiere a "Cohorte de Variables Clínicas, Ambientales y Sociodemográficas en la Población Catalana"

COVID-19: Coronavirus Disease 2019 (Enfermedad por Coronavirus 2019)

COVIP: COVID-19-Focused Virtual Patient Engagement Studio

CURB-65: Confusión, Urea, Frecuencia Respiratoria, Presión Arterial, Edad ≥ 65 años

CXCL10: C-X-C Motif Chemokine Ligand 10 (Ligando de Quimiocina Motivo C-X-C 10).

DAD: Daño Alveolar Difuso

DAMP: Damage-Associated Molecular Pattern (Patrón Molecular Asociado al Daño)

DE: Desviación Estándar

DHEA-S: sulfato de dehidroepiandrosterona

DME: Diferencia de Medias Estandarizada

DPP9: Dipeptidyl Peptidase 9

dsARN: double-stranded RNA (ARN de doble cadena)

DSM-5 (PCL-5): PTSD Checklist for DSM-5 (Cuestionario para el Trastorno de Estrés Postraumático según el DSM-5)

EA: Enfermedad de Alzheimer

EEUU: Estados Unidos

EHAD: Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Ensayo Inmunoabsorbente Ligado a Enzimas)

FC: frecuencia cardíaca

FIB: Fibrinógeno

GABA: Acido Gamma-Aminobutírico

GAD-7: Generalized Anxiety Disorder-7 (Trastorno de Ansiedad Generalizada-7)

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale (Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión)

HbA1: Hemoglobina A1 (HbA1)

HDL: High-Density Lipoprotein (Lipoproteína de Alta Densidad)

HLA: Human Leukocyte Antigen (Antígeno Leucocitario Humano)

HPA: eje Hipotálamo-Pituitario-Adrenal

IC: Intervalo de Confianza

IDO-1: Indoleamine 2,3-Dioxygenase 1 (Enzima Indoleamina 2,3-Dioxigenasa 1)

IFN: Interferón

IL: índice de carga alostática

IL: interleucina

IMC: Índice de Masa Corporal

IOM: Insuficiencia Orgánica Múltiple

K-M: análisis de Kaplan-Meier

LAMP: Loop-Mediated Isothermal Amplification (Amplificación Isotérmica Mediada por Bucle)

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

LDH: Lactato dehidrogenasa

LDL: Low-Density Lipoprotein (Lipoproteína de Baja Densidad).

LFIA: Lateral Flow Immunoassay (Ensayo Inmunocromatográfico de Flujo Lateral)

LPB: Lateral Parabrachial Nucleus (Núcleo Parabranchial Lateral)

LR: Likelihoods Ratios

MCT: Monocarboxylate Transporter (Transportador de Monocarboxilato)

MDC: Myeloid Dendritic Cells (Células dendríticas mieloides)

MERS: Middle East Respiratory Syndrome (Síndrome Respiratorio de Oriente Medio)

MERS-CoV: Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (Coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio)

mPFC: Medial Prefrontal Cortex (Corteza Prefrontal Medial)

MV: multivariable

NCCT: Non-Contrast Computed Tomography (Tomografía Computarizada Sin Contraste)

NET9: Neutrophil Extracellular Traps (Trampas Extracelulares de Neutrófilos)

NGS: Next-Generation Sequencing (Secuenciación de Próxima Generación)

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey (Encuesta Nacional de Examinación de Salud y Nutrición)

NK: Natural Killer cells (células asesinas naturales)

NLR: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (Relación Neutrófilos/Linfocitos)

NLR: Nod-like receptors (Receptores tipo Nod)

NLRP1: NOD-like receptor family, pyrin domain-containing 1

NS/NC: no sabe/no contesta

NTS: Núcleo del Tracto Solitario

OC: obsesivo-compulsiva

OMS: Organización Mundial de la Salud

ORs: Odds Ratios

PAAM: Presión Arterial Arterial Media

PAD: presión arterial diastólica

PAI1: Plasminogen Activator Inhibitor-1 (Inhibidor del Activador del Plasminógeno tipo 1)

PAMP: Pathogen-Associated Molecular Pattern (Patrón Molecular Asociado a Patógenos)

PaO₂: Presión Arterial de Oxígeno

PaO₂:FiO₂: Partial pressure of oxygen to Fraction of inspired oxygen ratio (Relación entre la Presión Arterial de Oxígeno y la Fracción Inspirada de Oxígeno)

PAS: presión arterial sistólica

Pb: Plomo

PCR: Polymerase Chain Reaction (Reacción en Cadena de la Polimerasa)

PCR: Proteína C Reactiva

PDC: Plasmacytoid Dendritic Cells (células dendríticas plasmacitoides)

PF: Péptido de Fusión

PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9 (Cuestionario de Salud del Paciente-9)

POC: Point-of-Care (prueba cualitativa en el punto de atención)

POMS: Profile of Mood States

PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (Sistema de Información de Medición de Resultados Reportados por el Paciente)

PRR: Pattern Recognition Receptors

PRS: Polygenic Risk Scores (Puntuaciones de Riesgo Poligénico)

PVN: Paraventricular Nucleus (Núcleo Paraventricular Hipotalámico)

QD: Quantum Dots (puntos cuánticos)

RBD: Receptor-Binding Domain (Dominio de Unión al Receptor)

RdRp: RNA-dependent RNA polymerase (ARN polimerasa dependiente de ARN)

RIC: Rango intercuartílico

ROC: Receiver Operating Characteristic (Curva de Características Operativas del Receptor)

ROS: Reactive Oxygen Species (Especies Reactivas de Oxígeno)

RR: Relative Risk (Riesgo Relativo)

RT-PCR: Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa)

S: Spike (proteína Espiga)

SAMHSA: Administración de Servicios de Salud Mental y Abuso de Sustancias

SARS CoV-2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo 2)

SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome (Síndrome Respiratorio Agudo Severo)

SF-36: RAND Short Form 36

SII: Índice de Inflamación Inmune Sistémica

SNC: Sistema Nervioso Central

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment (Evaluación Secuencial de la Fallo Orgánico)

STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (Fortalecimiento de la Presentación de Estudios Observacionales en Epidemiología)

TA: Tensión arterial

Tc: Cytotoxic T cells (Linfocitos T citotóxicos)

TCA: Acido Tricarboxílico

TEPT: Trastorno de Estrés Postraumático

Th: T helper cells (Linfocitos T colaboradores)

TLR: Toll-like receptor (Receptor tipo Toll)

TM2: TransMembrane 2 (Dominio Transmembrana 2)

TMPRSS2: Transmembrane Protease, Serine 2 (Proteasa de Membrana, Serina 2)

TMPRSS4: Transmembrane Protease, Serine 4 (Proteasa de membrana, serina 4).

TNF: Tumor Necrosis Factor (Factor de Necrosis Tumoral Alfa)

UCI: Unidad Cuidados Intensivos

VPN: Valor Predictivo Negativo

VPP: Valor Predictivo Positivo

VSG: Velocidad de Sedimentación Globular

Índice de Apéndices

Apéndice I. Influence of Healthcare Delivery Type on Patients' Mental Health: Is Hospitalization Always a Stressful Factor? Can Allostatic Load Help Assess a Patient's Psychological Disorders?.....	503
Apéndice II. The Microbiota in Cancer: A Secondary Player or a Protagonist?.....	519
Apéndice III. Allostatic Load as a Short-Term Prognostic and Predictive Marker.....	540

Introducción teórica

El descubrimiento del coronavirus tipo 2 (SARSCoV-2) se llevó a cabo a raíz de la epidemia de neumonía que tuvo su inicio en Enero de 2020 en Wuhan, provincia de Hubei, China, y representa el séptimo coronavirus humano (1).

En Europa los primeros casos se detectaron en Francia (24 de Enero), Alemania (25 de Enero) e Italia (30 de Enero, principal foco de infección en Europa).

El primer caso que se conoció en España fue el de un paciente alemán ingresado en La Gomera (Islas canarias) el 31 de Enero de 2020, tratándose de un caso importado. Pocos días después se detectó un caso en Palma de Mallorca (Islas Baleares), también importado, y el 24 de febrero aparecieron los primeros casos en la península, con una extensión exponencial del virus por el territorio nacional, afectando inicialmente con más intensidad a la Comunidad de Madrid, el País Vasco y Cataluña.

La epidemia se expandió globalmente de forma rápida, de tal manera que, según cifras del Departamento de Seguridad Nacional de España, el número de casos confirmados el 18 de abril de 2020 era de 200,210, con un número de muertes que alcanzaba los 20,852. España era el país europeo con el mayor número de casos reportados y el segundo país con el mayor número de muertes después de Italia. A finales del año 2022 alrededor de 58 millones de personas se habían contagiado, de las cuales fallecieron cerca de 7 millones. El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo declaró pandemia, ya que en ese momento afectaba a más de cien países, con más de 100,000 casos declarados (2). El 14 de Marzo de 2020 el Gobierno español declaró el "Estado de Alerta Sanitaria por COVID-19" debido al indetenible ascenso del número de casos de infección que se registraban en los centros de salud y en las salas de urgencias de los hospitales en todo el territorio nacional (3). España llegó a ser el tercer país con mayor número de fallecimientos después de los Estados Unidos e Italia (3).

El virus afecta principalmente a las vías respiratorias y al sistema vascular, presentando una tasa de mortalidad media del 2,9%, por debajo de la registrada para otros coronavirus como el SARS-CoV que

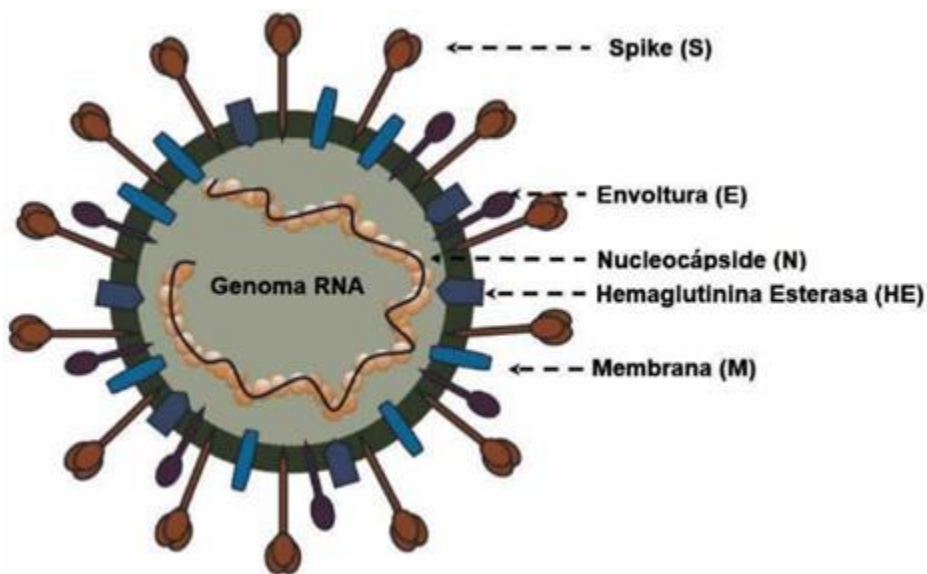
presenta una letalidad de 9,6% o el MERS-CoV con una tasa de mortalidad que llega al 36%. Otros coronavirus humanos que circulan globalmente con frecuencia son OC43, NL63, HKU1 y 229E, y suelen causar patologías respiratorias limitadas características del resfriado común (4).

Estructura del SARS COV-2

Los coronavirus pertenecen a la familia Coronaviridae y a la subfamilia Coronavirinae, que a su vez presenta cuatro géneros diferentes que son los Alfa-coronavirus, Beta-coronavirus, Gamma-coronavirus y Delta-coronavirus. El SARS-COV-2 fue clasificado acorde a su estructura como un betacoronavirus. Estos virus presentan en su conformación un segmento de ARN (ácido ribonucleico) monocatenario, polarmente positivo con una extensión aproximada de 30 kb, la cual es superior a la de los otros virus que contienen también ARN en su estructura genética. Estructuralmente están constituidos por una nucleocápside, cuya función es la protección del material genético, y por una envoltura externa. En la nucleocápside el genoma viral está vinculado a una proteína estructural llamada proteína N. La misma se encuentra fosforilada e inserta dentro de la bicapa de fosfolípidos de la envoltura externa. En la envoltura externa se localizan las otras proteínas estructurales principales, a saber, la proteína Spike (S), la proteína de membrana (M) y la proteína de la envoltura (E)(1). Así, este virus consta de cuatro proteínas estructurales (S, E, M y N). Presenta también una proteína accesoria (Hemaglutinina Esterasa) (Figura 1) (5) y además dieciséis proteínas no estructurales (nsp1-16) de las cuales se saben parte de sus funciones (1).

Figura 1.

Estructura virus SARS Cov 2



Nota. Adaptada de Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, Duan G. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. Viruses. 2020 Mar 27;12(4):372. doi: 10.3390/v12040372. PMID: 32230900; PMCID: PMC7232198.

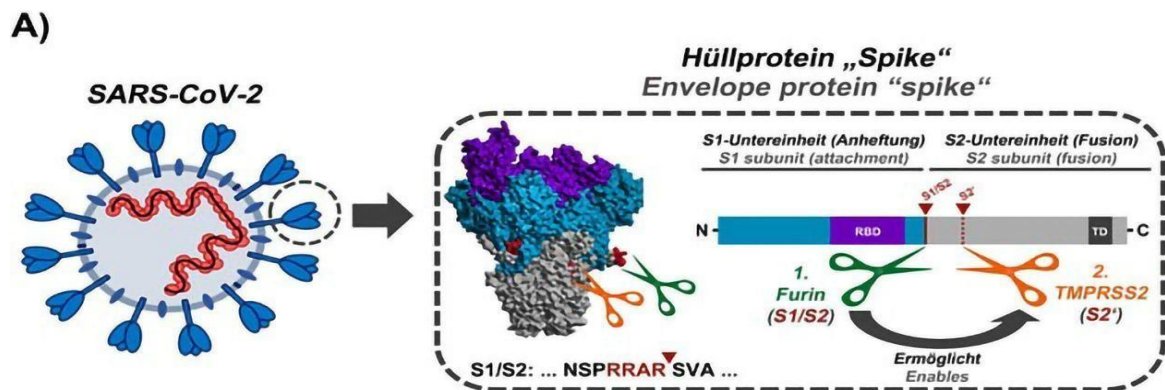
Funciones de las proteínas estructurales

El acceso del coronavirus a las células huésped está facilitado por la proteína espiga (S). Se trata de una proteína transmembrana que forma "homotrímeros" que sobresalen de la superficie viral dando la apariencia de corona al virus. Puesto que estas proteínas son fundamentales para la entrada de los coronavirus, constituyen una diana antivírica muy eficaz. La proteína S está conformada por dos unidades funcionales que son las subunidades S1 y S2. La subunidad S1 está formada por el dominio N-terminal y el dominio conservado de unión al receptor (6). La función de la subunidad S1 es unirse al receptor en la célula huésped. La subunidad S2 comprende el péptido de fusión (PF), el dominio de repetición heptadimensional 1, la hélice central, el dominio conector, el dominio de repetición heptadimensional 2, el dominio transmembrana y la cola citoplasmática (6). La función de la subunidad

S2 es fusionar las membranas del virus con las de la célula del huésped. La proteína S presenta un sitio de división en el límite entre las subunidades S1 y S2 que se denomina “sitio de escisión de la proteasa S1/S2” (6). Las proteasas del huésped como la furina rompen la glicoproteína espiga en el “sitio de escisión S2” mientras que la serina, que es una proteasa transmembrana, lo hace en el sitio S (6). Estos clivajes dan lugar a un cambio conformacional de la proteína que permite la fusión de las membranas virales y las del huésped (6) (Figura 2).

Figura 2

Mecanismo de activación de la proteína espiga por medio del clivaje del sitio S1/S2 para furina y S 2' para TMPRSS2.



Nota. Adaptado de: <https://www.technologynetworks.com/proteomics/news/activation-sequence-of-the-sars-cov-2-spike-protein-unveiled-334356>

La proteína N consta de un “dominio N-terminal” y un “dominio C-terminal” que se presentan plegados y contienen cadenas beta (β). Los glicanos ligados a la proteína N son críticos para un plegamiento adecuado (6). La conformación es importante para las interacciones entre proteínas N, son necesarias para la formación de la nucleocápside y para el ensamblaje de las partículas virales (7).

La proteína E es la más pequeña de las cuatro proteínas estructurales, con 76 aminoácidos de longitud. El extremo amino, que puede estar formado por 7 a 12 aminoácidos, es hidrófilo y posee cargas negativas. A continuación, se distingue un dominio transmembrana hidrófobo grande de 25 aminoácidos seguido del extremo carboxi terminal que es hidrófilo y presenta cargas variables. Las interacciones entre proteínas N son necesarias para la formación de la nucleocápside y el ensamblaje de las partículas virales (7).

La proteína M integral de membrana es la que está en mayor proporción, confiriendo la morfología al virus. Posee una longitud de aproximadamente 220-260 aminoácidos con un dominio N-terminal de longitud corta, integrada en la membrana del virus. Cumple una función importante en la retención de la proteína S en el compartimento intermedio ER-Golgi y su incorporación a nuevos viriones (7).

Receptor del SARS-CoV-2 en el huésped

El SARS-CoV-2 se enlaza al receptor humano de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), como evidencian estudios bioquímicos y de estructura (8). Como se mencionó, en el límite entre las subunidades S1 y S2 la proteína espiga del SARS-CoV-2 contiene un punto de clivaje polibásico para la enzima furina, que se escinde durante la biogénesis y la activación de la proteína S. El sitio de unión al receptor (RBD por sus siglas en inglés) de la proteína espiga contiene seis aminoácidos esenciales para la unión al receptor ACE2 (8). Cinco de estos seis aminoácidos difieren entre el SARS-CoV y el SARS-CoV-2.

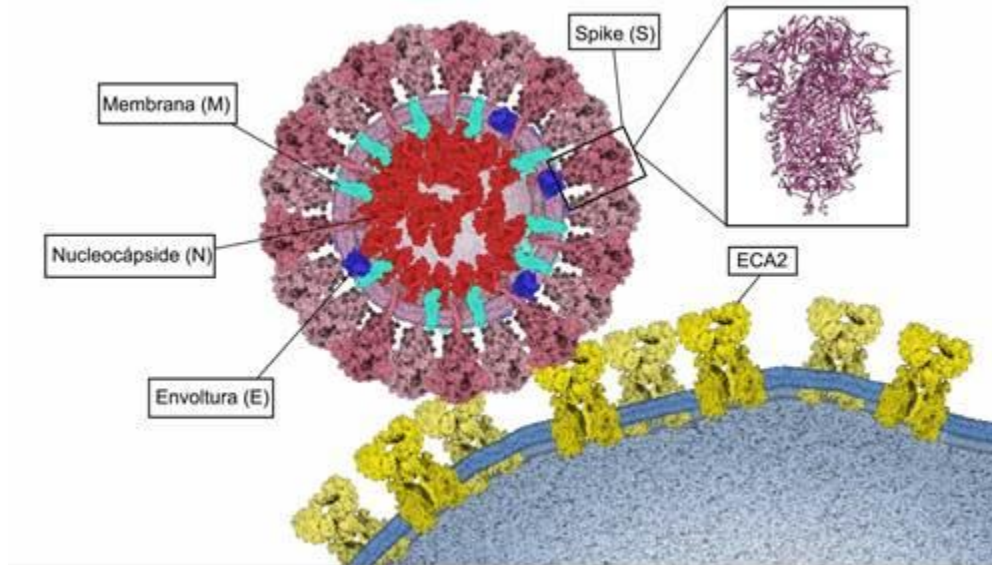
Estudios estructurales realizados sobre el complejo RBD/ACE2 han mostrado que el sitio de unión de la proteína espiga (RBD) tiene mayor afinidad por el receptor ACE2 que el del SARS-CoV, formando una interfaz de unión más extensa y con más puntos de contacto con ACE2 que el complejo SARS-CoV –RBD (8). Desde un punto de vista estructural, existe una diferencia significativa en la conformación de los bucles en la cresta de unión con el ACE2 que puede explicar esta diferencia en la afinidad de unión al receptor entre los dos virus. El bucle SARS-CoV contiene un motivo de tres residuos, prolina-prolina-alanina, mientras que el SARS-CoV-2 contiene un motivo de cuatro residuos, glicina-valina/glutamina-glutamato/treonina-glicina (8). Debido a estas diferencias en la composición de aminoácidos la cresta en el SARS-CoV-2 RBD hace más contactos con la hélice N-terminal de ACE2 (8).

La importancia de esta estructura en la mayor afinidad de unión de SARS-CoV-2 RBD por el receptor ACE2 fue confirmada por estudios de mutaciones. Mutaciones en la posición 481–487, 493 y 501 de SARSCoV-2 para dar una estructura similar a la de SARS-CoV, reducen la superficie disponible de la espiga SARS-CoV-2 para unirse a ACE2 (8). Los autores también mostraron que el virus RaTG13 de murciélagos es capaz de unirse a ACE2 con la misma afinidad que el SARS COV 2. RaTG13 contiene un motivo de cuatro residuos en la cresta de unión ACE2 que es similar al SARS-CoV-2, lo que sugiere que el SARSCoV-2 pudo haber evolucionado a partir de este virus o de otro virus relacionado con los coronavirus de murciélagos (8). Las variaciones en los aminoácidos L486F y Y493Q de RaTG13 a SARS-CoV-2 facilitan la unión de ACE2 y apoyan la idea de que estos cambios permitieron la transmisión humana. Además, L455 y N501, presentes ambos en RaTG13 y SARS-CoV-2, contribuyen a la unión de ACE2 favoreciendo la transmisión al hombre.

En la figura 3 se muestra la unión entre la proteína espiga y el ACE2.

Figura 3

Bases moleculares de la patogénesis de Covid-19



Nota. Adaptado de Lam-Cabanillas, Eduardo et al. (2021). Bases moleculares de la patogénesis de Covid-19 y estudios in silico de posibles tratamientos farmacológicos. Revista de la Facultad de Medicina Humana, 21(2), 417-432.

Funciones de las proteínas no estructurales

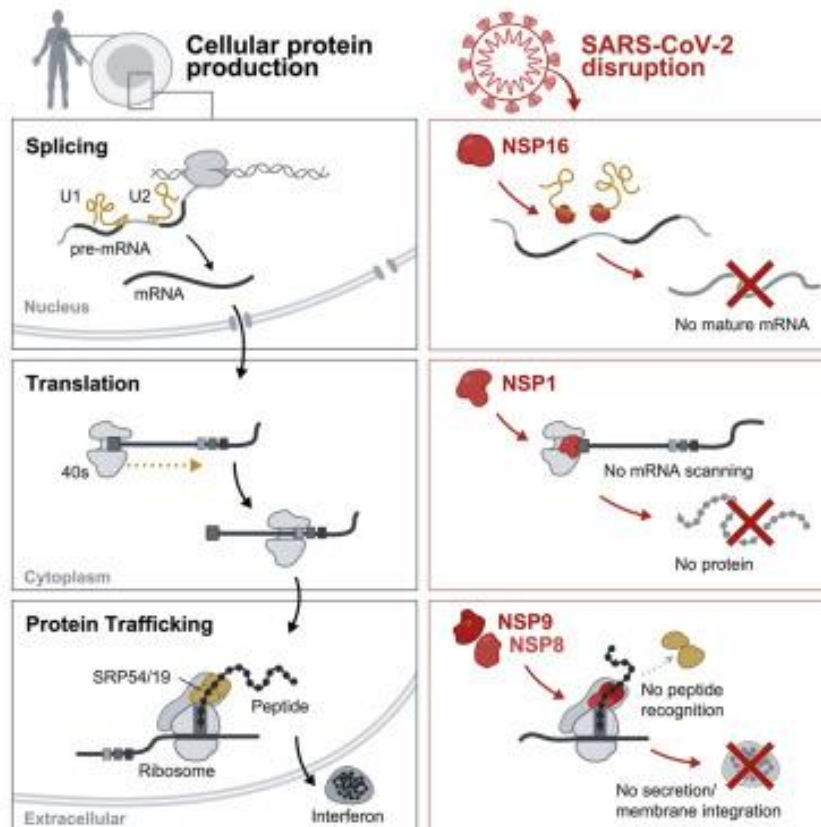
Entre las funciones relevantes de estas proteínas se conoce la de la proteína Nsp1, la cual al degradar el ARN mensajero (ARNm) de la célula huésped inhibe la respuesta inmune innata contra los virus. A su vez, la proteína Nsp2 modula las vías de señalización de supervivencia de la célula huésped, mientras que la proteína Nsp4 modifica las membranas del retículo endoplasmático de la célula huésped a través de su dominio transmembrana 2 (TM2). La poliproteína Nsp5 se auto-fragmenta para dar lugar a otras proteínas con actividad enzimática que median la actividad de otras Nsps, lo que es un paso esencial en el ciclo de vida del virus (9). La presencia de Nsp7 y Nsp8 aumenta significativamente la

combinación de Nsp12 con el ARN molde-cebador para la replicación del virus. Nsp9 funciona como una proteína de unión a al RNA. La Nsp10 es fundamental para la metilación de los ARN mensajeros virales. La Nsp12 es una ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), que es importante para la replicación/transcripción del material genético del coronavirus (9) y se considera un blanco terapéutico. Las proteínas no estructurales modulan funciones en la célula huésped tales como el empalme, la traducción, y el tráfico de proteínas para inhibir las defensas del huésped como un mecanismo de evasión. Posterior a la infección por SARSCoV-2 se produce la unión de la proteína Nsp16 a los dominios de reconocimiento en los ARN nucleares pequeños (ARNsn) U1 y U2, que tienen una función importante en el corte y empalme de los ARN mensajeros del huésped, con el fin de inhibir el empalme del ARN mensajero (8,9) e impedir la traducción de la proteína.

Además, Nsp1 se une al ARN ribosómico 18S en el canal de entrada del ARNm del ribosoma, impidiendo la traducción del ARNm (8 9). Por su parte, Nsp8 y Nsp9 se unen al ARN 7SL para bloquear el tráfico de proteínas a la membrana de la célula infectada (9) (Figura 4). Estas interferencias tienen como consecuencia la supresión de la producción de interferón necesaria para la defensa innata.

Figura 4

Efecto de las proteínas no estructurales en los mecanismos de traducción de las proteínas del huésped



Nota: Banerjee AK, Blanco MR, Bruce EA, Honson DD, Chen LM, Chow A, et al. SARS-CoV-2 Disrupts Splicing, Translation, and Protein Trafficking to Suppress Host Defenses. Cell. 2020 Nov 25;183(5):1325-1339.e21.

Aspectos clínicos de la enfermedad

La sintomatología durante la infección por SARS-CoV-2 es variable desde síntomas muy leves a graves. Sin embargo, una gran parte de la población que se contagia no desarrolla síntomas, aunque transmite la infección. Los signos clínicos más frecuentes son fiebre (83%), tos (82%) y dificultad

respiratoria (31%) (10). En presencia de neumonía la radiografía de tórax generalmente muestra un patrón moteado múltiple y opacidades en vidrio esmerilado (10). Entre el 2% y el 10% de los pacientes infectados presenta síntomas que afectan el tracto gastrointestinal como vómitos, deposiciones frecuentes y líquidas, y dolor abdominal. Las molestias de tipo intestinal preceden al desarrollo de síntomas respiratorios y elevación de la temperatura corporal (10). Los pacientes con COVID-19 generalmente muestran una disminución en los recuentos de linfocitos y eosinófilos, una mediana de hemoglobina más baja así como aumento de los glóbulos blancos, recuento de neutrófilos y niveles séricos de Proteína C reactiva (PCR), Lactato dehidrogenasa (LDH), Aspartato aminotransferasa (AST) y alanina amino transferasa (ALT) (11). Además, se han comunicado niveles séricos iniciales elevados de PCR como predictor independiente para el desarrollo de infección grave por COVID-19 (4). Si bien el virus afecta fundamentalmente al pulmón, los receptores ACE2 están diseminados en varios órganos, por lo que también se desarrollan con frecuencia alteraciones del sistema cardiovascular, digestivo, renal, y hepático con implicación del sistema nervioso central y daño ocular (4). El sistema cardiovascular a menudo se ve afectado, con complicaciones que incluyen lesión miocárdica, miocarditis, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, arritmias, y eventos tromboembólicos venosos (12). La defunción se suele producir en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo que evolucionan hacia un fallo multiorgánico inducido por la sobreproducción de citocinas proinflamatorias (“tormenta de citocinas”). De hecho, el síndrome de linfocitopenia hemofagocítica que se ha observado en casos graves de COVID-19 se caracteriza por el incremento de las concentraciones plasmáticas de la interleucina IL-2, IL-17, TNF- α entre otras (4). Además, los niveles elevados de ferritina e IL-6 son predictores de fatalidad. Por eso el Tocilizumab (anticuerpo bloqueador del receptor de IL-6) es administrado a pacientes con neumonía por COVID-19 que presentan niveles elevados de IL-6 sérica para reducir la inflamación en los pulmones. La elevación de los niveles de dímero D se ha asociado con la gravedad del COVID-19. Los sujetos con COVID 19 grave tienen valores

significativamente más altos de dímero D (diferencia de medias ponderada 2,97 mg/L; IC del 95 %: 2,47–3,46 mg/l) (4). Los niveles elevados de dímero D pueden reflejar el riesgo de coagulopatía diseminada en pacientes con COVID-19 grave, que pueden requerir terapia anticoagulante. La Agencia Italiana de Medicina (AIFA) fue la primera en aprobar un ensayo clínico (estudio INHIXACOV19) en que Enoxeparina se administró por vía subcutánea a los pacientes con COVID-19 para prevenir las complicaciones de la tromboembolia (4). La heparina también tiene actividad antiviral. En presencia de heparina, la interacción de la proteína S con heparán sulfato puede bloquearse, impidiendo así la entrada a las células. Además, la heparina puede inhibir las proteasas involucradas en la infectividad del virus, en particular de las involucradas en la escisión de las subunidades S1-S2 seguido por la fusión de S2 a la membrana celular (4), que representan un paso fundamental de la entrada del virus a la célula. La fusión de S2 a la membrana celular requiere la acción de las proteasas del huésped, como las catepsinas, la proteasa transmembrana de la superficie celular/serina proteasa (TMPRSS), la furina, la tripsina y el factor Xa cuya acción es inhibida por la heparina (4).

En la población infantil esta patología cursa generalmente asintomática o con síntomas leves en comparación con lo observado en adultos. La causa se desconoce y puede estar relacionada con una menor expresión de receptores ACE2 durante la infancia (13). También se ha atribuido al efecto protector no específico durante el período de inmunizaciones de los niños (13). Sin embargo, aunque muy infrecuente, sí se han notificado casos graves y mortales en infantes. Estudios de meta-análisis han reportado que los datos de laboratorio en niños difieren de los de los adultos, mostrando inconsistencias en el índice leucocitario. Sin embargo, niveles de PCR, procalcitonina y LDH elevados se han reportado en niños con enfermedad grave.

Fisiopatología

Al comienzo de la infección el virus se dirige primero a las células multiciliadas de la nasofaringe o la tráquea, así como a las sustentaculares de la mucosa nasal olfatoria. Después de penetrar en la

célula, la maquinaria genética del virus inicia la producción directa de proteínas virales, incluidas las proteínas replicasas a expensas de las membranas del retículo endoplasmático de la célula huésped (14). Estas fábricas de replicación contienen vesículas de doble membrana en las que se produce la transcripción, protegiendo la transcripción de ARN de la respuesta del sistema inmune del hospedador que tiene como fin eliminar el virus. Si en esta fase el virus no es eliminado por la actividad del sistema inmune innato o adaptativo, puede extenderse al tracto respiratorio inferior por inhalación de partículas de virus desde el tracto respiratorio superior o por diseminación gradual a lo largo del árbol traqueobronquial (14).

Alternativamente, el sitio inicial de infección puede ser el tracto respiratorio inferior, lo que conduce rápidamente a la infección de los alvéolos, causando inflamación y limitando el intercambio de gases. En los alvéolos se ha demostrado que el SARS-CoV-2 infecta principalmente células alveolares tipo 2 (AT2) tanto *in vivo* como *in vitro* (15). A diferencia de las células alveolares de tipo 1 (AT1), que revisten la práctica totalidad de la superficie alveolar y facilitan el intercambio gaseoso, las células AT2 secretan los surfactantes pulmonares indispensables para la lubricación de los pulmones durante la actividad respiratoria. Estos tensioactivos reducen la tensión de superficie de los alvéolos durante la respiración. Además, las células AT2 son las células generadoras de las células AT1 en el pulmón humano adulto (15).

Aunque en algunos casos la infección es asintomática, la mayoría de los pacientes presentan afección respiratoria de leve a moderada con los síntomas ya descritos (10). La enfermedad grave generalmente comienza aproximadamente 1 semana después de la aparición de síntomas. El indicativo más común de la gravedad es la disnea, que ocurre como una consecuencia de la hipoxemia (16). Poco después del inicio de la disnea e hipoxemia, la insuficiencia respiratoria progresiva se desarrolla en pacientes graves. Estos los pacientes generalmente cumplen los criterios característicos del síndrome de distress respiratorio agudo (ARDS por sus siglas en inglés), que se define como hipoxemia severa y

presencia de opacidades bilaterales en la radiografía que ocurren dentro de los 7 días de la exposición a factores predisponentes conocidos que no se explican completamente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos (17). Es una forma de lesión pulmonar que se caracteriza por inflamación, fuga vascular y en consecuencia una pérdida del aireado del tejido pulmonar. Los individuos que presentan hipoxia o insuficiencia respiratoria muestran evidencia de mecanismos de inflamación exagerada a nivel sistémico, que se caracteriza por la liberación de mediadores proinflamatorios como la interleucina-1 (IL-1), IL-6, IL-8 y TNF- α , y concentraciones elevadas de marcadores inflamatorios incluidos el dímero D, la ferritina y la proteína C reactiva (18). Los niveles séricos de IL-6, IL-8 y TNF- α en el momento de la hospitalización son elevados y sirven como predictores independientes de supervivencia del paciente (18). La forma grave de COVID-19 también puede conducir a enfermedades extra-pulmonares, incluyendo aquellas que pueden afectar el intestino, el sistema cardiovascular, el riñón y el hígado. Se manifiesta con arritmias cardíacas, rabdomiólisis, coagulopatía y shock (19). A pesar de que se han detectado niveles bajos de ARN del SARS-CoV-2 en varios órganos se desconoce en gran medida hasta qué punto las manifestaciones en éstos son el resultado de una infección directa (19). Claramente, el intestino también puede estar infectado por el SARS-CoV-2, y los síntomas gastrointestinales son relativamente frecuentes. Sin embargo, se desconoce cómo contribuye la infección intestinal al COVID-19 severo (19).

Existen predisposiciones genéticas para el desarrollo de formas graves de COVID-19. Estudios genómicos han vinculado el loci que contiene variantes en DPP9 y FOXP4 con la fibrosis pulmonar, así como polimorfismos en los genes para los receptores de quimiocinas CXCR6 y CCR9 (19 20). Además, las predisposiciones genéticas para la forma severa de COVID-19 se relacionan con genes involucrados en la inducción TLR3-dependiente de interferón tipo I. Estos hallazgos apuntan hacia un papel importante de los mecanismos de señalización para la producción de interferón en el SARS-CoV-2 grave. Este hecho se ha confirmado mediante estudios que han encontrado que la neutralización de autoanticuerpos contra

el IFN α están asociados con COVID-19 grave (19,20). Estos anticuerpos están presente en alrededor del 4% de las personas mayores de 70 años y contribuyen al 20% de muertes relacionadas con COVID-19 (21).

Las formas graves de la afección causada por COVID-19 están asociadas a daño alveolar difuso (DAD) (22), el cual se refiere a un tipo de lesión pulmonar caracterizada por la afectación de las células del revestimiento alveolar involucradas en la exudación celular, causando acumulación de líquido. Esta situación puede en algunos casos progresar a extensa fibrosis intersticial (22). DAD se caracteriza típicamente por una fase exudativa inicial con edema, células muertas, membranas hialinas e inflamación. Esto es seguido por una fase proliferativa (u organizadora) con hiperplasia de células AT2 en un intento de regenerar los alvéolos. En algunos casos, puede haber una fase fibrótica principalmente dentro de los tabiques alveolares. Este cuadro grave de afectación pulmonar puede ser causado por una amplia gama de factores predisponentes incluida la infección viral (22).

El examen histológico durante la autopsia de tejidos pulmonares de personas fallecidas a causa del COVID-19 muestra que DAD es el patrón predominante de lesión pulmonar (23). Las características comunes en pulmones de personas fallecidas con síntomas de COVID-19 incluyen las fases exudativa y proliferativa con edema intersticial e intraalveolar, neumocitos moribundos, membranas hialinas, trombosis microvascular, congestión capilar e hiperplasia de células AT2 (23). La muerte de los neumocitos ha sido confirmada por resultados obtenidos de ensayos de secuenciación unicelular e inmunotinción de los pulmones, que de hecho muestra una reducción de las células AT2 y AT1 en comparación con los pulmones de personas fallecidas por otras causas (24).

El daño epitelial alveolar y el desequilibrio en la coagulación y fibrinólisis, acompañado de la muerte o daño de las células alveolares, conduce a una disrupción del epitelio alveolar que pone en marcha otra característica clave de la fase exudativa de DAD visto en COVID-19: un desequilibrio entre la activación de la coagulación y la inhibición de la fibrinólisis. Este proceso resulta en la formación de

membranas hialinas, que son exudados ricos en fibrina que sellan el alvéolo por acumulación de líquido, pero también limitan el intercambio de oxígeno (25). El mismo proceso es responsable de la formación de trombos de fibrina, que se encuentran en los pequeños vasos arteriales (menos de 1 mm de diámetro) en la mayoría casos graves de esta enfermedad (25). Pacientes con trombos de fibrina presentan también niveles elevados de dímero D y productos de degradación de fibrina que se acumulan en la fibrinólisis. Los niveles altos de dímero D se asocian con desenlaces fatales en COVID-19 (26). El recuento bajo de plaquetas está asociado con COVID-19 grave, probablemente porque las plaquetas se utilizan para la iniciación temprana de la coagulación (27). Se ha demostrado que la anticoagulación profiláctica previene la enfermedad grave y la muerte de pacientes hospitalizados con COVID-19, lo que sugiere que la coagulación juega un papel importante en la fisiopatología del SARS-CoV-2. Esta condición observada en pacientes con COVID-19 recuerda al proceso conocido como inmutrombosis, en el cual los sistemas inmunitario y de coagulación cooperan para bloquear patógenos y limitar su propagación (27).

Se ha propuesto que el desequilibrio en el sistema de coagulación en COVID-19 comienza con la disrupción del epitelio alveolar. Una amplia variedad de estímulos, como hipoxia, citoquinas, quimiocinas y patrones moleculares asociados al daño, puede inducir un estado de fuga tanto en el endotelio como en el epitelio en el que las uniones entre las células pueden ser rotas (28). Estos estímulos desencadenan la activación endotelial y pueden conducir a la muerte de las células endoteliales, que se ha observado en casos de COVID-19. Se han observado partículas virales dentro de las células endoteliales, pero no se sabe si estas células soportan la replicación viral y contribuyen así a la patogénesis (28). Cuando el endotelio vascular se rompe, los factores de coagulación pueden interactuar con el factor tisular y desencadenar la vía de coagulación extrínseca, que en última instancia conduce a la escisión del fibrinógeno en fibrina, un componente importante de coágulos y membranas hialinas. El daño tisular también puede desencadenar la vía intrínseca de la coagulación a través de la

activación del factor XII por estímulos tales como ARN extracelular, ADN y colágeno expuesto (29). Al mismo tiempo, las plaquetas sellan la parte expuesta de la matriz extracelular subendotelial para detener la fuga y proporcionar factores para sostener la coagulación (28). Células inmunes, atraídas por citoquinas y quimioquinas, también contribuyen a la coagulación. Monocitos y derivados de monocitos pueden presentar factor tisular en sus superficies, tras la activación de los PRR (Pattern Recognition Receptors) (28). Los neutrófilos liberan trampas extracelulares de neutrófilos (NET) que puede activar directamente el factor XII. En pacientes con formas severas de COVID-19 los neutrófilos liberan NET recubiertos con factor tisular, que puede promover aún más la coagulación (30). Los NET impulsan la coagulación reclutando plaquetas, que a su vez pueden liberar citocinas proinflamatorias. A su vez, las plaquetas interactúan con los neutrófilos para estimular la NETosis (la formación de NET) (28). Otro factor que probablemente promoverá la coagulación de personas con COVID-19 es la producción de IL-6 por el endotelio que induce la transcripción de factores de coagulación en el hígado y del factor tisular en el endotelio. Los niveles elevados de IL-6 circulante son predictivos de COVID-19 grave. Estudios de meta-análisis han mostrado el efecto del anticuerpo monoclonal IL-6 Tocilizumab contra la COVID-19 grave, encontrándose que esta terapia aumenta la supervivencia y la probabilidad de alta del hospital a los 28 días en pacientes que reciben corticosteroides (31). Normalmente se contrarresta la formación de trombos de fibrina por la vía de la fibrinólisis. Esta vía es inhibida por el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI1), también conocido como SERPINA1. PAI1 es una molécula inhibitoria del activador del plasminógeno tisular y de la uroquinasa, ambas enzimas comprometidas en la fibrinólisis, ya que tienen como función transformar el plasminógeno en su forma activa, la plasmina. La expresión de PAI1 está muy aumentada en pacientes con COVID-19, y estos elevados niveles se asocian con peor pronóstico, lo que sugiere que esta molécula puede ser clave en el desarrollo del desequilibrio de la coagulación observado en casos graves COVID-19 (32).

Aspectos inmunológicos

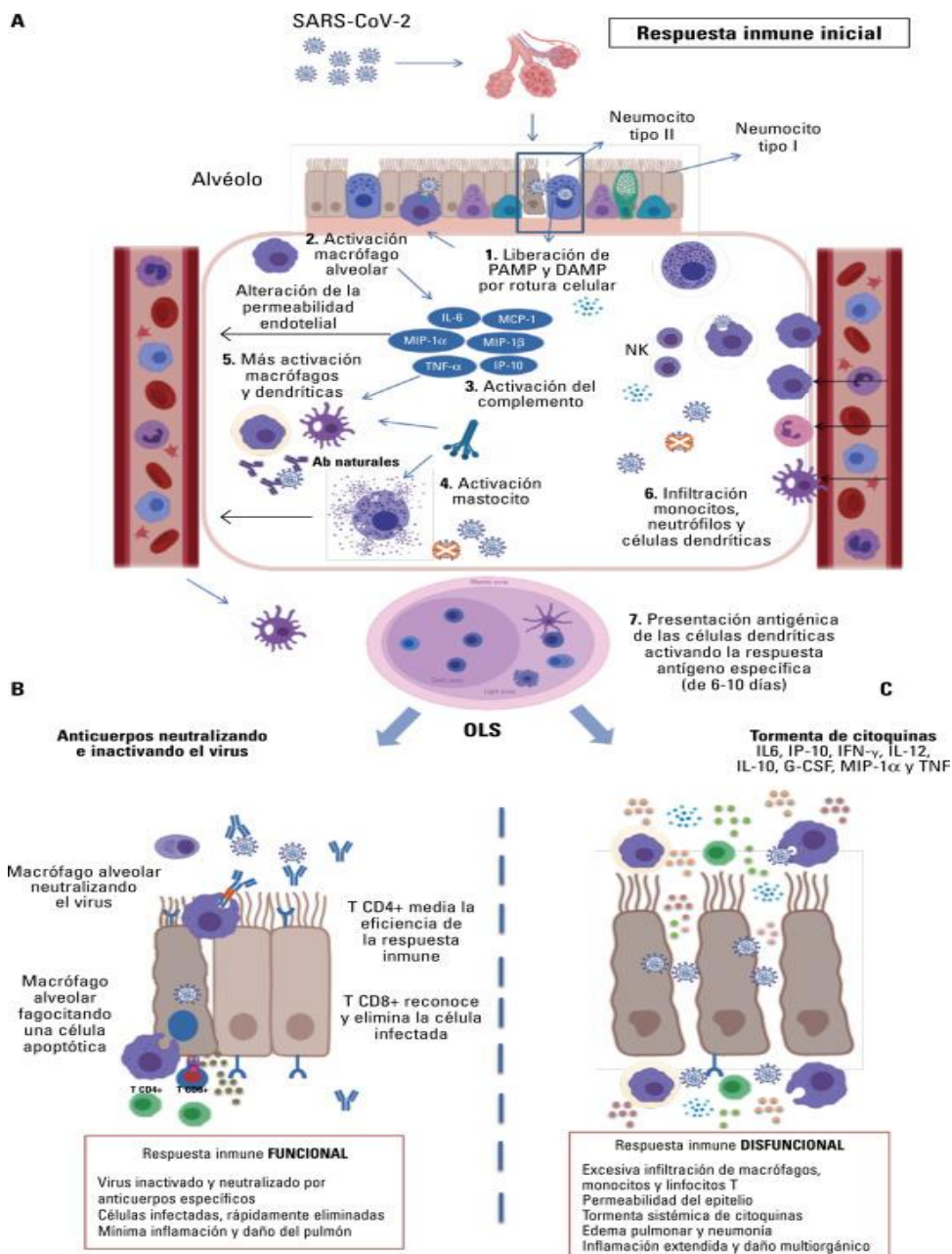
Como ya se explicó, la infección comienza cuando el virus entra en contacto con el hospedador en las vías respiratorias superiores debido a la inhalación de gotas diminutas que lo contienen. En esta primera fase se activa la respuesta inmune del hospedador y la infección puede progresar a las vías respiratorias bajas donde ocurre la replicación viral, causando alteraciones funcionales en las vías respiratorias que eventualmente desencadenan una neumonía de gravedad variable que puede conducir a la muerte del paciente. El SARS-CoV-2 en el sistema respiratorio inicialmente infecta las células epiteliales alveolares o neumocitos tipo 2, células endoteliales y macrófagos alveolares debido a que todas estas células expresan en su superficie el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). La replicación del virus en estas células las conduce a una situación de stress celular y potencialmente a su destrucción. De esta manera se facilita la amplificación del ciclo viral y su dispersión a otras células vecinas, generando señales de alarma en el sistema inmune. Estas señales consisten en la expresión de patrones moleculares asociados a daño (DAMP, por sus siglas del inglés) en las células infectadas, o bien la activación de señales asociadas a agentes patógenos denominadas patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, por sus siglas del inglés) expresados por el virus, lo que le permite al sistema inmune identificar una amplia variedad de células infectadas. Estos PAMPs o DAMPs, que forman parte de la respuesta inmune no adaptativa, son reconocidos por receptores en las células del sistema inmune innato, entre ellas macrófagos alveolares, mastocitos, células dendríticas, células natural killer (NK). Los receptores en las células del sistema inmune del huésped que reconocen estos PAMPs o DAMPs son los denominados receptores de patrones reconocimiento (PRR), de los cuales hay diferentes categorías, principalmente los Toll-like receptor (TLR) y los Nod-like receptors (NLR), entre otros (33). Una vez que se une el PAM o el DAMP al PRR en la superficie de una célula inmune, ésta se activa y se produce una cascada de señalización que da como resultado la expresión principalmente de citocinas proinflamatorias. Esta producción de citocinas es muy importante porque desempeña un papel

vital en las primeras etapas de la inflamación. De esta forma la presencia del virus en los macrófagos alveolares o en células en la vecindad causa la activación de los mismos, los cuales liberan la IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-8 entre otras (33). Estas citocinas modifican la permeabilidad y la composición molecular del endotelio alveolar. Por otra parte, la activación de mastocitos residentes induce la secreción de mediadores proinflamatorios como la histamina que influyen en la permeabilidad del endotelio. También se activa la cascada del complemento con la consecuente producción de anafilotoxinas C3a y C5a que también activan el endotelio (33). La activación de la respuesta inmune local conduce al reclutamiento de más células de la respuesta inmune procedentes de la circulación, lo que amplifica la inflamación inicial (33). Las primeras células que extravasan el epitelio con rapidez son los neutrófilos y los monocitos. Estos últimos se diferencian rápidamente en nuevos macrófagos, conocidos como macrófagos derivados de monocitos de sangre periférica, que reemplazan a los macrófagos alveolares repoblando el tejido respiratorio con nuevas células inmunitarias. Las células presentadoras profesionales de antígeno (APC), como las células dendríticas, reconocen partículas del virus mediante la interacción de los PRR con los PAMPs y DAMPs y las procesan. Posteriormente, estas APC maduran y migran a los órganos linfoides secundario más cercanos, donde podrán activar la respuesta inmune adaptativa al interactuar y activar a linfocitos T colaboradores (Th) y citotóxicos (Tc) específicos del virus. Estas células T proliferan y son reclutadas en un plazo de 6 a 10 días al epitelio alveolar inflamado, donde establecen una respuesta inmune más eficaz capaz de eliminar al virus. A su vez las células T cooperadoras foliculares cooperan con las células B, presentes en los órganos linfoides secundarios, para producir el cambio de isotipo y la hipermutación somática que da lugar a la producción de anticuerpos con mayor afinidad por las proteínas del virus (33). Sin embargo, la activación de la respuesta inmune no siempre conlleva una respuesta eficaz frente al virus. Esto es en gran parte porque el virus es capaz de modificar el curso de la respuesta inmune y también porque hay diferencias intrínsecas al hospedador que determinan un perfil particular de la respuesta inmune. Esta situación

puede conducir a una respuesta inflamatoria exagerada que afecta profundamente a la fisiología del sistema respiratorio y se asocia a las formas graves de la enfermedad (Figura 5) (33).

Figura 5

Mecanismos de la respuesta inmune durante la infección por SARS Cov 2



Nota: Adaptado Sanz JM, Lahoz AG, Martín RO. Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-

2: inmunopatología de la COVID-19. Med Form Médica Contin Acreditado. 2021;13(33):1917–31.

Estudios histológicos de pulmones provenientes de pacientes con COVID-19 muestran infiltrados de células inmunitarias que se componen en gran parte de macrófagos en la luz alveolar y linfocitos en el intersticio. La secuenciación de células individuales de tejido pulmonar post-mortem indica aumento de la infiltración de monocitos y macrófagos en comparación con los pulmones de pacientes controles, así como activación aberrante de macrófagos derivados de monocitos y macrófagos alveolares (34). Estudios realizados en cultivos de sangre periférica mostraron que los pacientes con COVID-19 leve tienen niveles elevados de monocitos inflamatorios que expresan altos niveles de antígeno leucocitario humano-DR (HLA-DR), mientras que los pacientes con COVID-19 grave tienen monocitos que expresan niveles bajos de HLA-DR, que son indicativos de disfunción de los monocitos (34). La activación aberrante de macrófagos y células T está mediada por macrófagos derivados de monocitos que expresan dos moléculas largas de ARN no codificante (NEAT1 y MALAT1). También se ha observado en estos pacientes que los macrófagos alveolares con frecuencia exhiben una expresión disminuida de ARNm del receptor tirosina quinasa AXL, y por lo tanto un decremento en la proteína producida. La tirosin-quinasa AXL es importante en el aclaramiento de células apoptóticas de la vecindad, lo cual reduce la inflamación durante la regeneración tisular (34) al reducir el número de células dañadas que expresan DAMPS que conducen a la estimulación de mediadores inflamatorios.

Las interleucinas IL-1 β , derivada de macrófagos y monocitos, así como IL-6, derivada de células epiteliales, han surgido como características únicas de la infección por SARS-CoV-2 en comparación con otros tipos de virus y bacterias causantes de neumonía (34).

Estudios de secuenciación de células individuales de los pulmones de otra cohorte de individuos con COVID-19 fatal mostró niveles elevados de células dendríticas (DC), macrófagos y células asesinas naturales (NK). Curiosamente, no se detectaron aumentos significativos en los niveles de células T en análisis de secuenciación de células individuales de tejidos de pulmón post mortem en comparación con los controles, lo que indica que los linfocitos vistos en los cortes histológicos en la autopsia pueden ser

predominantemente células NK. Este hallazgo se correlaciona con el hecho de que niveles elevados en la circulación de células NK que contienen altos niveles de proteínas citotóxicas también se han asociado con formas graves de la enfermedad. Niveles bajos de infiltración de células T podrían sugerir que las respuestas de células T alteradas contribuyen a los resultados letales en COVID-19. En un estudio de secuenciación de células individuales en líquido de lavado broncoalveolar obtenido de pacientes con COVID-19 grave (dentro de las primeras 48 h desde la intubación) se observó enriquecimiento de monocitos y también de células T CD8+ en comparación con controles sin neumonía.

Sin embargo, de estos pacientes, el 75% sobrevivió a la infección, quizás apuntando a un papel beneficioso para las células T en la prevención de desenlaces fatales. En concordancia con estas observaciones, en otro estudio se investigaron las diferencias en la composición celular del líquido de lavado bronqueoalveolar entre casos leves o moderados y severos, y se observó que en casos severos hubo mayores niveles de macrófagos proinflamatorios pero niveles más bajos de DC mieloides, DC plasmocitoides y células T. El deterioro de la función de las células B en personas con cáncer que contrajeron COVID-19 no estaba asociado con aumento de la mortalidad, mientras que la falta de CD8+ sí. Las respuestas de las células T se correlacionaron con una mayor carga viral y aumento de la mortalidad. Macrófagos alveolares aislados de muestras de líquido de lavado broncoalveolar expresan las quimiocinas CCL7, CCL8 y CCL13, que pueden conducir al reclutamiento de células T y monocitos a través de CCR2. ARN del SARS-CoV-2, incluida la cadena negativa intermedio replicativa, también se encontró dentro de monocitos y macrófagos inflamatorios, lo que sugiere que puedan infectarse (34). Esta situación podría amplificar aún más la producción de citocinas proinflamatorias al desencadenar piroptosis. El desencadenamiento de la piroptosis puede ser inducida por el activador del inflammasoma NLRP1, que recientemente se demostró que tiene lugar directamente por la presencia de ARN de doble cadena (dsARN). En particular, la activación del inflammasoma mediado por NLRP1 es inhibida por DPP9, una de cuyas variantes génicas parece estar asociada con COVID-19 grave. Previamente, este gen se

había relacionado con la fibrosis pulmonar. Además, macrófagos que han internalizado partículas de virus pueden facilitar la propagación del SARS-CoV-2 en los pulmones.

La función de las células B contra SARS-CoV-2 es producir anticuerpos para la neutralización. Los anticuerpos neutralizantes se unen al virus y bloquean la infección a través de dos posibles mecanismos: (1) dirigiéndose a la proteína S previniendo su interacción con los receptores ACE2, o (2) uniéndose a la cápside viral de forma que previenen la liberación del genoma. A pesar de la necesidad de una adecuada respuesta de las células B para erradicar la infección viral, un importante defecto que contrarresta los efectos beneficiosos de los anticuerpos es el hecho de que anticuerpos específicos no neutralizantes estimulados por la infección viral pueden favorecer la entrada y replicación del virus en monocitos/macrófagos y células granulocíticas a través de su interacción con receptores del Fc o receptores del complemento (35).

La respuesta inmune adaptativa propuesta contra el coronavirus SARS-CoV-2 requiere la estimulación de epítopos de células B y células T. Después de que las células humanas se infectan con entidades virales, los receptores HLA-1 pueden unir y presentar epítopos de las proteínas de los virus en las superficies de las células huésped, lo que conduce a la estimulación de las células T CD4 y CD8 para provocar la activación de respuestas inmunes mediada por anticuerpos y mediada por células (36). Por ejemplo, después de la vacunación con ARNm la inflamación local en el lugar de la inyección promueve la infiltración de células inmunitarias, incluidos neutrófilos, monocitos, células dendríticas mieloides (MDC) y células dendríticas plasmacitoides (PDC). Los neutrófilos pueden captar eficientemente nanopartículas de lípidos, y los monocitos y las células dendríticas mieloides pueden traducir eficientemente el ARNm del virus a las proteínas correspondientes que son los antígenos que estimulan la respuesta inmune (36).

Diagnóstico de la presencia del virus

El virus se detecta en muestras provenientes de hisopos de la garganta y del esputo. La eliminación viral alcanza su punto máximo cinco a seis días después del inicio de los síntomas y su concentración oscila entre 10^4 y 10^7 copias ml⁻¹. Esto refleja niveles más altos de virus en el tracto respiratorio. La tasa de detección de ARN viral en hisopos nasales de personas infectadas se ha acercado al 100%. Las tasas de positividad para sangre, saliva y lágrimas son del 88, 78 y 16%, respectivamente (37).

Existe hoy en día un número importante de pruebas biológicas para su detección basadas en distintos principios.

Ensayos moleculares

Un ensayo molecular prueba la presencia de material genético específico (p. ej., ARN viral) en una muestra biológica. Hasta el 9 de junio de 2020 se habían aprobado más de ~200 pruebas moleculares para el diagnóstico in vitro de COVID-19, que incluyen tecnologías de “secuenciación de próxima generación” (NGS), reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) y amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP) (38).

RT-PCR

La detección de ácido nucleico viral mediante RT-PCR sigue siendo el estándar de oro para la detección de SARS-CoV-2. Usando RT-PCR, el ARN viral se puede transcribir de manera inversa en ADN complementario que luego se amplifica usando cebadores dirigidos que flanquean la secuencia de ADN de interés. La RT-PCR es rápida y también tiene una alta especificidad y una cuantificación sencilla. Para su aplicación, se toman muestras de la parte posterior de la garganta o la cavidad nasal. También se puede usar saliva. Se extrae el ARN y luego se realiza la RT-PCR.

El procedimiento comienza con el aislamiento y conversión del ARN viral en ADN complementario (ADNc). A continuación, el ADNc se amplifica utilizando la enzima taq ADN polimerasa. La sensibilidad y especificidad de detección de la RT-PCR se ha estimado en 0,777 (intervalo de confianza (IC) 95%: 0,715-0,849) y 0,988 (IC 95%: 0,933-1,000), respectivamente (38). Pueden ocurrir falsos negativos con la prueba RT-PCR si las copias virales son demasiado bajas para ser amplificadas. La copia viral varía según las personas, el tipo de muestra (es decir, nasal, faríngea o de esputo), los días posteriores a la infección (38). Se realiza en un laboratorio acreditado con equipo adecuado y operadores experimentados. El proceso, desde la extracción de ARN hasta la RT-PCR y el análisis de datos, se puede completar en un lapso de menos de 1 día.

RT-LAMP

En comparación con RT-PCR, la prueba de RT-LAMP no requiere una máquina de PCR y, por lo tanto, el ensayo es rápido y económico. Durante el procedimiento, los cebadores, la transcriptasa inversa, una enzima ADN polimerasa Bst y un colorante indicador de pH se mezclan con el ARN de muestra extraído y luego se calientan a 65 °C durante 60 min. La ADN Polimersa Bst, es un fragmento de la enzima DNA polimerasa extraída de *Bacillus stearothermophilus*, la cual mantiene la actividad 5' → 3' polimerasa, pero no la actividad 5' → 3' exonucleasa (38).

En el curso de la reacción, a medida que se amplifica el ADN, el pH disminuye, lo que provoca un cambio colorimétrico que se visualiza a simple vista. Además, los cebadores están especialmente diseñados para que se "enganchen" o hibriden entre sí para permitir una rápida amplificación del ADN sin necesidad de ciclos térmicos, lo que hace que el método RT-LAMP sea más rápido que la RT-PCR. A diferencia de la RT-PCR, la RT-LAMP es adecuada para la detección in situ porque tiene una alta especificidad, es fácil de realizar, rentable y solo requiere un bloque de calentamiento. Una desventaja

importante de RT-LAMP es que tiene un bajo rendimiento porque solo se puede medir una muestra en un experimento (38).

NGS

La prueba de NGS es una tecnología genómica que permite la secuenciación simultánea de miles a miles de millones de fragmentos de ADN y puede identificar material genético de reinos de organismos completamente diferentes. Las aplicaciones de la tecnología NGS incluyen el diagnóstico de enfermedades infecciosas, el seguimiento de brotes, la vigilancia del control de infecciones, y el descubrimiento de mutaciones y patógenos con diferentes tipos de muestras biológicas tales como aquellas provenientes de líquido cefalorraquídeo, sangre, muestras de exudados respiratorio, líquido gastrointestinal y líquido ocular. Las plataformas de secuenciación están disponibles comercialmente, entre ellas, Illumina (iSeq, MiSeq, MiniSeq, NextSeq, HiSeq, NovaSeq), Thermo Fisher Scientific (Ion Torrent), BGI (plataforma BGISEQ) y Oxford Nanopore Technologies (MinION, GridION, PromethION) (38). La NGS se utiliza de rutina en la vigilancia epidemiológica de diferentes patógenos en Europa y Norteamérica. Su utilidad está en la detección de focos de transmisión de enfermedades infecciosas. Los resultados de las pruebas permiten adoptar medidas de control basadas en la evidencia. En el caso del SARS-CoV-2, la vigilancia genómica permitió su identificación como una cepa nueva de virus a escasas semanas del primer brote en China, lo que llevó al estado de alarma global y a las decisiones conocidas (39). Permite caracterizar el componente genético de las cepas circulantes y su correlación con los indicadores epidemiológicos registrados durante los procedimientos de seguimiento de casos y contactos. Gracias a este método, fue posible observar con gran rapidez la evolución del genoma del virus a medida que se expandía por el mundo, lo que influyó de manera directa en el avance y refinamiento de los procedimientos de diagnóstico molecular y serológico, además de constituirse en el elemento principal para el desarrollo de candidatos a vacunas y tratamientos racionales (39).

Pruebas inmunológicas

La detección de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 es útil para identificar infecciones e inmunidad previas, lo cual es importante para los estudios epidemiológicos y de vacunas, la vigilancia continua y para evaluar el riesgo de los trabajadores de la salud. En particular, los perfiles de anticuerpos de enfermos de COVID-19 a lo largo del tiempo y el papel de la IgG en la inmunidad aún están en estudio. Estudios indican que los anticuerpos IgM contra el SARS-CoV-2 comienzan aproximadamente 7 días después de la aparición de los síntomas y alcanzan su punto máximo el día 28, mientras que los anticuerpos IgG comienzan aproximadamente 10 días después de la infección y alcanzan su punto máximo el día 49 (37,38). Sin embargo, los perfiles de anticuerpos varían según las personas. Además, la expresión de anticuerpos IgM e IgG es mayor en pacientes con COVID-19 con síntomas graves que en pacientes con síntomas más leves ($p < 0,05$). Los pacientes de COVID-19 con bajas respuestas de anticuerpos tienden a tener una tasa de eliminación viral más alta que los pacientes con respuestas de anticuerpos más fuertes ($P = 0,011$) (38). Los resultados son mejores si se utiliza como antígeno de captura las proteínas S1, S1/S2 y N, respectivamente. Las agencias de certificación han aprobado más de 190 pruebas serológicas de COVID-19. Estas pruebas incluyen el *ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas* (ELISA), el *inmunoensayo enzimático de quimioluminiscencia* (CLIA) y el *ensayo inmunocromatográfico de flujo lateral* (LFIA).

ELISA

Como método de detección cualitativo o semicuantitativo, el ELISA indirecto inmoviliza el antígeno de interés en un sustrato sólido (p. ej., una placa de 96 pocillos) para capturar su anticuerpo específico. La unión del anticuerpo a menudo se detecta utilizando un anticuerpo secundario marcado con enzima que produce un cambio de color en presencia de un sustrato catalizado por enzima, que posteriormente se detecta utilizando un instrumento de laboratorio común (es decir, un lector de

placas). La ventaja del ensayo ELISA es que es fácil de operar y de bajo coste. También se puede lograr fácilmente un alto rendimiento con una estación de trabajo automatizada (38).

CLIA

Este ensayo es similar a ELISA, excepto que la unión del anticuerpo al sustrato inmovilizado se detecta a través de un cambio en la luminiscencia. Más específicamente, se usa un sustrato catalizado por enzima diferente (luminol) que el que se usa para ELISA (3,3', 5,5'-tetrametilbencidina). El ensayo CLIA tiene mayor sensibilidad que ELISA y ha sido totalmente automatizado, de modo que cientos de muestras pueden examinarse fácilmente en un día (38).

LFIA

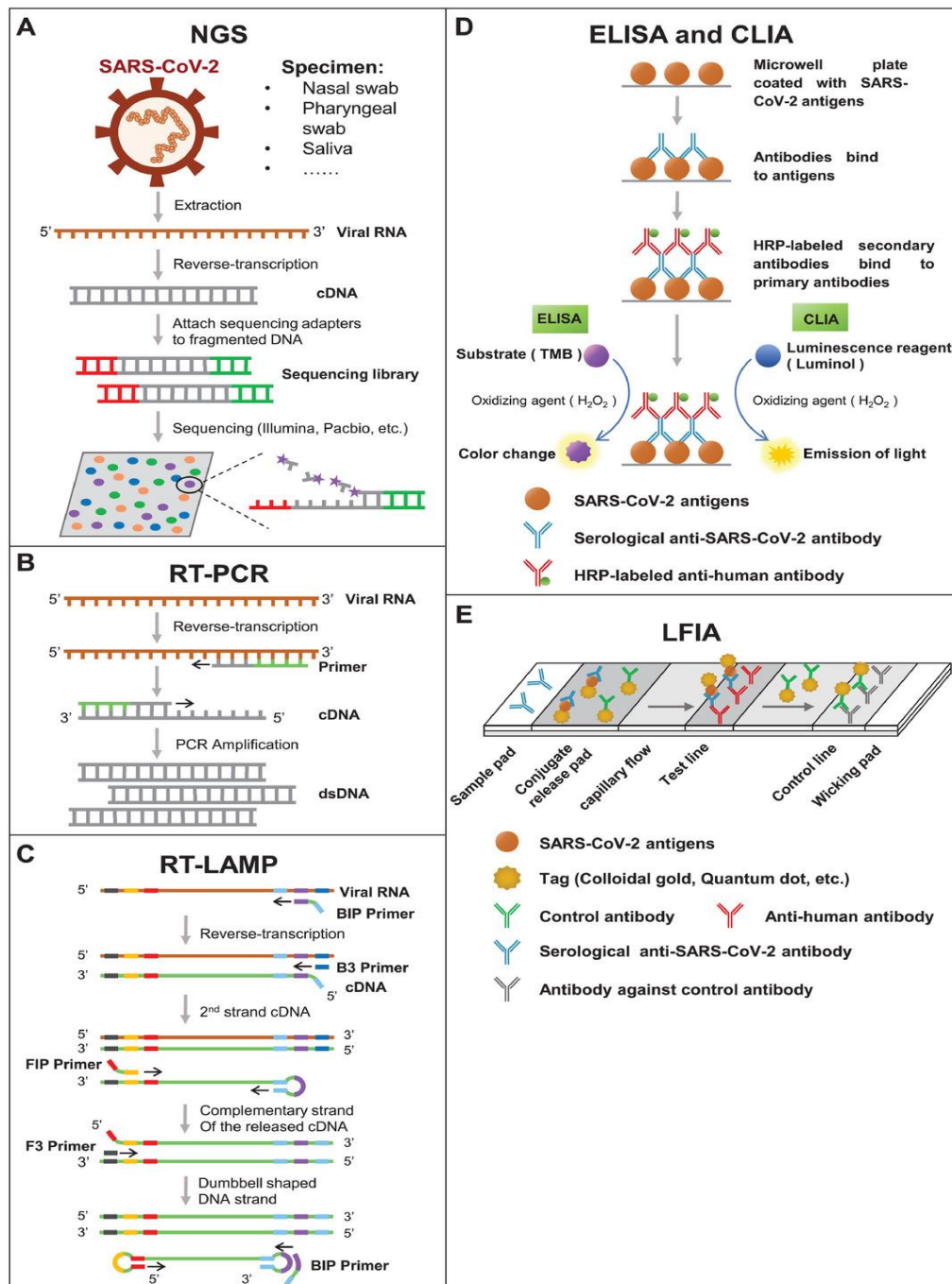
Es un dispositivo de prueba cualitativo en el punto de atención (POC) que puede detectar anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en 5 a 30 minutos en orina, saliva, sudor, suero, plasma, sangre entera y otros fluidos. Primero, los antígenos del SARS-CoV-2 se inmovilizan en el medio de una tira, que suele ser una membrana de nitrocelulosa. Luego, las muestras se aplican a un extremo de una tira donde están presentes anticuerpos de detección marcados con oro coloidal (CG) o *puntos cuánticos* (QD). Luego, la muestra y los anticuerpos marcados migrarán a lo largo de la tira. Si hay anticuerpos contra el SARS-CoV-2, se unirán al anticuerpo de detección marcado y se unirán al antígeno inmovilizado. El complejo de anticuerpos de detección de anticuerpos inmovilizados dará como resultado la aparición de una banda en la tira debido a la acumulación de CG o QD53 (38).

LFIA es fácil de usar (como una prueba de embarazo en el hogar), rentable, se puede usar para la detección en el sitio y no requiere un instrumento. El rendimiento del ensayo de nueve dispositivos LFIA diferentes se determinó mediante el cribado de 40 personas con COVID-19 con RT-PCR positivo y 142 controles negativos recopilados antes de diciembre de 2019 del Biobanco del Reino Unido.

La comparación sistemática de metanálisis de ELISA, CLIA y LFIA se realizó en base a 38 estudios con 7848 personas. Independientemente de los antígenos, cuyos detalles normalmente no son publicados por los fabricantes, las pruebas de suero usando métodos basados en ELISA y CLIA tuvieron una mayor sensibilidad (90% a 94%) que LFIA. Estos resultados demuestran que las pruebas de suero usando ELISA y CLIA son más fiables, mientras que los resultados de LFIA deben tomarse con cautela (38). La figura 6 ilustra las técnicas de diagnóstico mencionadas.

Figura 6

Técnicas de diagnóstico de laboratorio en uso para SARS-CoV-2



Nota: Adaptado Xu M, Wang D, Wang H, Zhang X, Liang T, Dai J, et al. COVID-19 diagnostic testing:

Technology perspective. Clin Transl Med [Internet]. 2020 Aug [cited 2022 Aug 16];10(4). Available from:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ctm2.158>

Modo de contagio

La literatura actual sugiere que el SARS-CoV-2 se transmite entre la población humana principalmente por exposición directa a la tos, estornudos, mediante la inhalación de pequeñas gotitas respiratorias que se originan en la nariz, la cavidad bucal y las vías respiratorias (40) presentes en el aire dentro de un área de 1,8 m aproximadamente, y en menor medida a través de aerosoles. La transmisión parece verse afectada por la temperatura, la humedad, las precipitaciones, las corrientes de aire, el pH y la radiación en el ambiente. En este sentido el uso de mascarillas o coberturas faciales, el distanciamiento social y el lavado de manos son estrategias de salud pública efectivas para reducir el riesgo de exposición y transmisión (40).

El contacto con pacientes asintomáticos parece haber sido fuente de la mayoría de las infecciones al inicio del brote, incluyendo a los pacientes que estaban en período de incubación de la enfermedad (41). Se cree también que el mayor riesgo reside en los contactos prolongados, considerándose los contactos casuales de menor riesgo (42).

La saliva como posible factor de transmisión

La saliva constituye una de las principales fuentes de emisión de gotitas respiratorias. La carga de ARN viral del SARS-CoV-2 en el líquido oral a nivel mundial varía entre $9,9 \times 10^2$ y $7,1 \times 10^{10}$ copias/mL, alcanzando su punto máximo durante la primera semana tras el inicio de los síntomas y disminuyendo con el tiempo a medida que ocurre la recuperación (43).

Las células de la mucosa oral y de las glándulas salivales pueden desprenderse y detectarse en la saliva. Se ha observado replicación viral dentro de las células epiteliales salivales desprendidas, lo que podría promover la propagación de la infección y aumentar el potencial de transmisión de la saliva. De manera similar, las células de la mucosa supra basal muestran expresión de los factores de entrada del virus y evidencia de infección por SARS-CoV-2. Estas células se desprenden de las capas de tejido más diferenciadas aproximadamente cada 3 h y pueden constituir el mecanismo de transmisión del virus. Sin

embargo, la eliminación también podría servir como un potencial mecanismo de protección local contra la infección del tejido oral. Por otra parte, en muestras de saliva de pacientes se han detectado células ciliadas, que normalmente se encuentran en el tracto respiratorio, positivas para SARS-CoV-2. Este hallazgo indica la contribución de la población de células del tracto respiratorio a la carga viral de la saliva, que puede desempeñar un papel en la propagación de la infección por SARS-CoV2 en la cavidad bucal y sustentar la COVID-19 en otras partes del cuerpo (43). No solo las células infectadas sino también la saliva libre de células puede constituir un medio infeccioso, ya que se ha demostrado en individuos asintomáticos que la saliva contiene ARN positivo para el SARS-CoV-2, capaz de inducir un efecto citopático típico de la infección por coronavirus, así como la replicación del virus (42,43). Es decir, las gotitas orales expulsadas que contienen virus infecciosos y células infectadas, incluso de sujetos asintomáticos o pre sintomáticos, son una fuente de transmisión aérea (43).

Salud mental de los pacientes con COVID 19

Durante los primeros meses de la pandemia de COVID-19 la comunidad científica describió diversas manifestaciones físicas de la infección en diferentes niveles. Sin embargo, las relacionadas con trastornos mentales, tanto en pacientes infectados como en la población general, y debido a las medidas de cuarentena, eran escasas y difíciles de encontrar. La mayoría de los estudios se enfocaban principalmente en el personal sanitario (médicos, enfermeras, etc.), mujeres embarazadas, pacientes con enfermedades mentales preexistentes y estudiantes. Pocos estudios se centraron en los pacientes con COVID-19, dejando una brecha en el conocimiento sobre los efectos psicológicos en estos individuos. Además de los efectos físicos, la pandemia en sí tuvo un impacto emocional significativo. No era raro que los pacientes hospitalizados con COVID-19 confirmado o sospechado sufrieran de una considerable presión psicológica y otros problemas de salud mental, tales como sentimientos de soledad, negación, ansiedad, tristeza, insomnio, hipersomnia, desesperanza, cambios de humor e irritabilidad.

Los brotes generalizados de enfermedades infecciosas no solo se asocian con síntomas físicos, sino también con malestar psicológico y síntomas de enfermedades mentales, incluso en el público general sin problemas psiquiátricos (44). Al igual que los desastres naturales, estas situaciones están asociadas con altos niveles de ansiedad y angustia, que pueden ser precursores del trastorno de estrés postraumático (TEPT). De hecho, estudios previos realizados en epidemias y pandemias pasadas (SARS, Ébola, etc.) han demostrado que la propagación de enfermedades virales puede estar relacionada con la ansiedad, depresión, angustia, trastornos del sueño y TEPT, no solo debido a su impacto médico sino también al impacto de las medidas de cuarentena destinadas a reducir el brote. La angustia psicológica relacionada con el COVID-19 fue causada no sólo por la preocupación por la infección, sino también por el aislamiento a gran escala al que fue sometida la población a nivel global y los problemas socioeconómicos generales que acarreó esta situación (45).

Varios estudios mostraron el impacto psicológico del período de la pandemia de COVID-19 en la ansiedad, los síntomas depresivos y la calidad del sueño. Tal impacto dependía de la edad, el sexo, la situación laboral, los síntomas físicos específicos (p. ej., mialgia, mareos, coriza) y la enfermedad psiquiátrica preexistente (46-48). Además, las comorbilidades, como hipertensión, diabetes mellitus, asma, eccema, migraña, cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular podían afectar la salud mental (47).

La literatura reporta trabajos clínicos en donde se evidencia la relación directa entre la presencia de COVID-19 y alteraciones psicológicas importantes. Por ejemplo, en Marruecos se llevó a cabo un trabajo cuyo objetivo fue determinar el estado de salud mental y explorar factores relacionados con la ansiedad y la depresión entre pacientes con COVID-19. Para ello se realizó una encuesta descriptiva transversal realizada entre pacientes de COVID-19 en el Centro Hospitalario Universitario Mohammed VI de Marrakech durante un período de cuatro meses (48,49). Se evaluaron los síntomas de depresión y ansiedad utilizando la versión árabe de la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (EHAD) al ingreso.

Se incluyó un total de 103 participantes con una edad media de 44 años. Alrededor del 54,4% de los participantes eran hombres. Del total de 103 personas que participaron se encontró que el 36,89% presentó síntomas de ansiedad y el 23,30% de depresión. La puntuación media de la escala de ansiedad y de la escala de depresión para todos los pacientes fue de $6,5 \pm 4,3$ y $5,4 \pm 4,5$, respectivamente. El análisis estadístico mostró que la edad de los pacientes, el nivel de saturación de oxígeno, el tiempo de estancia hospitalaria y la presencia de algún familiar con pruebas positivas para el virus se asociaron positivamente ($p < 0.05$ en todos los casos) con la ansiedad y depresión observada en los pacientes. Además, el sexo masculino se asoció significativamente ($p = 0,0119$) con la depresión (49). Los resultados de este estudio permiten inferir que existe ansiedad y depresión en pacientes hospitalizados. La intervención adecuada a estas manifestaciones de angustia debería ser una parte importante de la atención clínica para quienes están en riesgo.

En América del Sur la llegada del virus tardó más que en otras regiones del mundo. Sin embargo, el impacto no tuvo precedentes. Por ejemplo, Ecuador fue uno de los países más afectados por la pandemia, reportó cientos de muertes cada día durante las últimas semanas de Marzo y las primeras semanas de Abril de 2020. En este escenario, el Departamento de Salud Mental del Ministerio de Salud Pública de Ecuador lideró una vigilancia activa del impacto emocional de la enfermedad mediante la implementación de una herramienta de auto informe en línea entre los pacientes para identificar necesidades y brindar un tratamiento estándar (50). Se preparó una encuesta que registró variables sociodemográficas y respuestas de dos cuestionarios: el Cuestionario de Salud del Paciente (PHQ-9) para medir la presencia y gravedad de los síntomas depresivos, y el de Trastorno de Ansiedad Generalizada (GAD-7) para evaluar la presencia y gravedad de la ansiedad (50). Una vez recopilada la información, y después de cumplir su propósito clínico, se eliminó la identificación de los pacientes de la información con fines de preservar la privacidad de los mismos con fines de investigación. Todos los participantes incluidos en los análisis eran adultos que habían dado su consentimiento informado

durante la recopilación de datos (50). En total, 759 personas bajo vigilancia epidemiológica por COVID-19 completaron la encuesta, el 40,3% fueron casos confirmados y el 59,7% fueron casos sospechosos (50). No se encontraron diferencias significativas para la proporción de hombres en cada grupo. La edad media de los casos confirmados fue superior a la de los casos sospechosos. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de depresión y ansiedad al comparar casos confirmados y sospechosos. Sin embargo, la distribución de los pacientes según la gravedad de los síntomas depresivos fue diferente en las dos poblaciones. Los pacientes confirmados presentaron mayor desarrollo de este tipo de síntomas (50). Zhang et al. (51) realizaron un estudio similar en China, aunque con un número menor de participantes, pero también comparándolo con la población general. La prevalencia de depresión fue mayor en su estudio (29,2%) para los pacientes confirmados, pero menor en los casos sospechosos (9,8%) comparado con los datos observados en el estudio ecuatoriano. En cuanto a la prevalencia de ansiedad, el estudio ecuatoriano (50) mostró niveles de ansiedad más altos tanto en pacientes confirmados (24,2% vs 20,8%) como sospechosos (21,4% vs 10,2%) que los del estudio de Zhang et al (51). La presencia de mayores síntomas de ansiedad en los pacientes ecuatorianos podría explicarse por la situación crítica del sistema de salud ecuatoriano (50).

Otro estudio realizado en Israel tuvo como objetivo medir la ansiedad y la depresión y evaluar su asociación con factores de estrés sociodemográficos y relacionados con la pandemia en pacientes con la enfermedad y sus familiares durante la etapa inicial de hospitalización (52). Se evaluó a 90 pacientes hospitalizados aislados y a sus familiares por teléfono, entre 25 y 72 h después del ingreso de los pacientes. Las medidas cuantitativas incluyeron los módulos de Ansiedad y Depresión del Sistema de Información de Medición de Resultados Reportados por el Paciente (PROMIS) y factores de estrés relacionados con la pandemia. Las medidas cualitativas incluyeron preguntas que exploraban las preocupaciones, la tristeza y los modos de afrontamiento (52).

Se encontró que tanto los pacientes como sus familiares sufrían de altos niveles de ansiedad y preocupaciones relacionadas con la pandemia, con niveles más bajos de síntomas depresivos. El análisis estadístico reveló un mayor riesgo de ansiedad entre las mujeres y una disminución del riesgo entre los participantes de fe judaica ultra ortodoxos. Mientras que el aumento de la ansiedad entre los pacientes se asoció con sentimientos de aislamiento, el aumento de la ansiedad entre los familiares se asoció con un sentimiento de no estar protegido por el hospital. Los resultados obtenidos permitieron inferir que los pacientes y familiares experimentaron niveles altos de ansiedad similares, que fueron más intensos en las mujeres y más bajos en los participantes ultra ortodoxos, indicando que se deben abordar los síntomas de ansiedad tanto de los pacientes como en sus familiares adultos (52).

A partir de la experiencia de epidemias pasadas se ha descrito que los pacientes infectados experimentan diferentes problemas de salud mental como ansiedad, depresión, trastorno de estrés postraumático, trastornos del sueño en diversos grados, incluso después de ser dados de alta. Incluso aquellos que se recuperaron completamente a nivel físico, incluso un año después, seguían teniendo un deterioro de la salud mental. Más de seis meses después de ser dados de alta del hospital, un tercio de los pacientes que sobrevivieron al síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y al síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) experimentaron síntomas persistentes de ansiedad (30%) o depresión (33%), y el 39% fue diagnosticado con trastorno de estrés postraumático. Esto también ha sucedido en la pandemia de COVID-19, donde un número significativo de pacientes que ya se habían recuperado de la enfermedad sufrieron estrés durante semanas, así como depresión, ansiedad y miedo. Muchos de los sobrevivientes de COVID-19 tuvieron que enfrentar no solo consecuencias físicas sino también emocionales y psicológicas. Por ejemplo, meses después del inicio de los síntomas, muchos pacientes aún tenían algunos síntomas como astenia, debilidad muscular, trastornos del sueño, ansiedad y depresión, que eran los más comunes.

Las políticas de salud pública, especialmente al inicio de la pandemia, se centraron en prevenir la propagación de la enfermedad y en tratar los casos, con atención centrada en medidas farmacológicas y descuidando el impacto en la salud mental. Meses después, nos dimos cuenta de las secuelas psicológicas en los pacientes que sufrieron la enfermedad y en la población general. Según el Centro de Investigaciones Sociológicas (CIS), desde el comienzo de la pandemia hasta el presente, el 6.4% de la población había buscado ayuda de un profesional de salud mental por algún tipo de síntoma, siendo el porcentaje más alto del 43.7% para ansiedad y el 35.5% para depresión. Según este mismo estudio, el 5.8% de la población había recibido tratamiento psicofarmacológico, siendo los ansiolíticos (58.7%) y los antidepresivos (41.3%) los más comunes. El 68.7% los había tomado durante más de 3 meses.

Ansiedad, depresión y sistema inmune

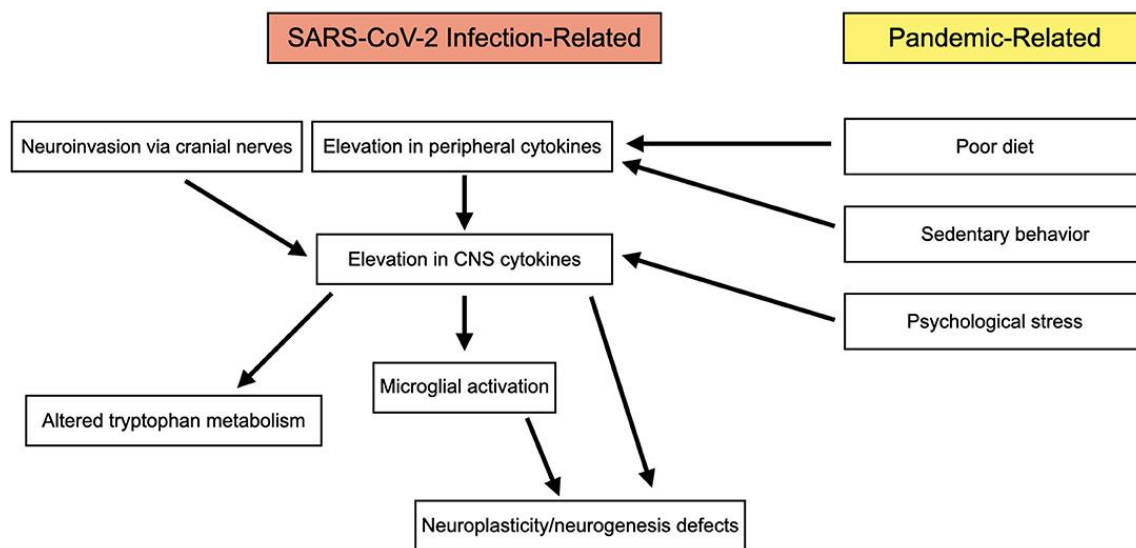
La ansiedad y la depresión observada en los pacientes podrían estar vinculadas en parte al comportamiento del sistema inmune durante la enfermedad. Si bien la enorme capacidad de propagación del SARS-CoV-2 ha generado un interés global en el sistema inmunológico y su papel en el riesgo, la terapéutica y el desenlace de la enfermedad, no se conoce bien el posible efecto de la activación del sistema inmune en el sistema nervioso central durante el curso de la misma. Se sabe que varias subpoblaciones de células inmunitarias y citoquinas están implicadas en la patogénesis de la esquizofrenia, la ansiedad y la depresión (53). Por otra parte, un entorno inmunológico caracterizado por una inflamación sistémica elevada se ha asociado repetidamente con el desarrollo de sintomatología depresiva durante el curso de distintas enfermedades (53). En el caso de COVID-19, la inflamación sistémica elevada característica de la patogénesis de la enfermedad puede por una parte inducir mecanismos que conducen a la depresión. A la inversa, los procesos inflamatorios desencadenados por mecanismos inmunológicos pueden empeorar como resultado de la modificación de patrones de comportamiento y pensamiento por la angustia que genera la enfermedad (53, figura 7). Se han planteado dos vías convergentes que conectan la pandemia de COVID-19 con la función inmune alterada

y la depresión. Estas incluyen de forma directa el aumento de citoquinas proinflamatorias que afectan el SNC como consecuencia de la infección por SARS-CoV-2, y cambios indirectos no infecciosos relacionados con la pandemia en la función inmune inducida por mala alimentación, comportamiento sedentario y estrés psicológico. Ambas vías pueden actuar para aumentar el riesgo de depresión mediante la elevación de mediadores inflamatorios en el SNC, lo que conduce a la activación microglial, alteración del metabolismo del triptófano y déficits en la neuroplasticidad y la neurogénesis (53).

Figura 7

Relación entre parámetros inmunológicos y depresión en el marco del COVID-19

Immunological Pathways Linking Depression and COVID-19



Nota: Adaptado Perlmutter A. Immunological Interfaces: The COVID-19 Pandemic and Depression. Front Neurol. 2021 Apr 23;12.

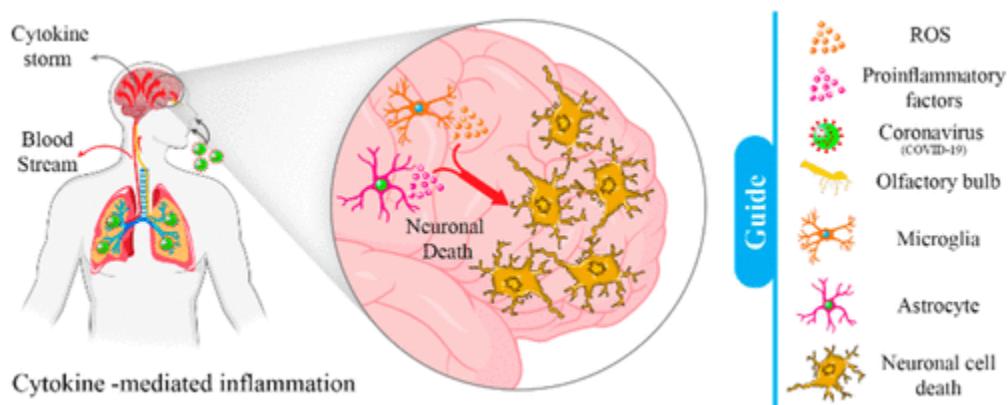
Durante mucho tiempo se consideró que el cerebro tiene privilegios inmunológicos, lo que limita su exposición a estados inmunológicos periféricos, incluida la inflamación. Ahora se entiende que

existen distintos mecanismos mediante los cuales la inflamación periférica puede alcanzar e influir en el cerebro. Estos incluyen el paso de citoquinas a través de la barrera hematoencefálica (BHE), la activación de citoquinas de fibras nerviosas aferentes periféricas que regresan al sistema nervioso central (SNC) y el tráfico de células inmunitarias hacia el cerebro. Además, la función inmune del SNC puede activarse directamente cuando los antígenos ingresan a través de los nervios craneales (54,55)

Hasta ahora, los mecanismos precisos mediante los cuales el virus SARS-CoV-2 influye en el SNC siguen sin estar claros. Sin embargo, los síntomas ampliamente citados de anosmia y disgeusia sugieren una alta prevalencia de afectación del SNC (56), potencialmente a través del transporte retrógrado del nervio olfatorio (57). Por otro lado, la activación inmunológica periférica como resultado de COVID-19 también podría llegar al SNC mediante transporte o interrupción de la BHE (57). Al ingresar al SNC los mediadores inflamatorios generados periféricamente pueden amplificar sus efectos en el cerebro al actuar sobre las células microgliales. La activación microglial representa una transición de un estado de relativa quietud a un estado alterado en el que la microglia aumenta la producción de citoquinas y otros mediadores inflamatorios (58) (Figura 8). En este sentido, existen evidencias de que la microglia está implicada en las complicaciones neurológicas agudas y crónicas de la infección por COVID-19 (58), y se ha demostrado una mayor activación microglial y eventualmente la muerte neuronal en el análisis neuropatológico post mortem de muestras de cerebro de pacientes con COVID-19 (59,60).

Figura 8

Afectación del SNC por la inflamación causada por el virus SARS-CoV-2



Nota: Adaptado Boroujeni ME, Simani L, Bluysen HA, Samadikhah, H. R, Zamanlui Benisi, S. Hassani, S. ..., Aliaghaei A. Inflammatory response leads to neuronal death in human post-mortem cerebral cortex in patients with COVID-19. ACS Chem Neurosci. 2021;12(2):2143–50.

Por otra parte, trabajos realizados en modelos experimentales en animales han proporcionado evidencias de que el daño neuronal mediado por el coronavirus ocurre como resultado de alteraciones en la homeostasis del glutamato, así como la posibilidad de desmielinación mediada por células T en huéspedes susceptibles (61).

En concordancia con lo expuesto, estudios clínicos descriptivos han proporcionado evidencias de la relación entre alteraciones neurológicas e inflamación relacionada a la COVID 19. Por ejemplo, en un estudio realizado en Italia, se examinó el impacto psicopatológico de la COVID-19 en los supervivientes, considerando también el efecto de los predictores clínicos e inflamatorios. Se examinaron los síntomas psiquiátricos de 402 adultos que sobrevivieron a la COVID-19 (265 hombres, edad media 58), al mes de seguimiento después del tratamiento hospitalario. Se utilizó una entrevista clínica y una batería de cuestionarios de autoinforme para investigar *el trastorno de estrés postraumático (TEPT)*, la *depresión*,

la *ansiedad*, el *insomnio* y la sintomatología *obsesivo-compulsiva* (OC). Se recopiló además información sociodemográfica, datos clínicos, marcadores inflamatorios basales y niveles de saturación de oxígeno de seguimiento (62). Se observó que una proporción significativa de pacientes se autocalificó en el rango psicopatológico: 28% para TEPT, 31% para depresión, 42% para ansiedad, 20% para síntomas de OC y 40% para insomnio. En general, el 56% obtuvo una puntuación en el rango patológico en al menos una dimensión clínica (62). A pesar de presentar niveles significativamente más bajos de marcadores inflamatorios iniciales, las mujeres sufrieron más ansiedad y depresión (62). Los pacientes con un diagnóstico psiquiátrico previo positivo mostraron puntuaciones elevadas en la mayoría de las medidas psicopatológicas, con una inflamación inicial similar. El Índice de inflamación inmune sistémica (SII) basal, que reflejó la respuesta inmune y la inflamación sistémica basada en los recuentos de linfocitos, neutrófilos y plaquetas periféricos, se asoció positiva y significativamente con puntuaciones de depresión y ansiedad en el seguimiento (62). El *trastorno de estrés postraumático*, la *depresión mayor* y la *ansiedad* son afecciones no transmisibles, de alta carga, asociadas con años de vida vividos con discapacidad. Teniendo en cuenta el impacto alarmante de la infección por COVID-19 en la salud mental, los conocimientos actuales sobre la inflamación en psiquiatría y la observación actual de que una mayor inflamación conduce a una mayor depresión, los autores del trabajo recomendaron evaluar la psicopatología de los supervivientes de la COVID-19 y profundizar en la investigación sobre la relación entre el status psicológico de los pacientes y las alteraciones entre biomarcadores inflamatorios con el fin de diagnosticar y tratar condiciones psiquiátricas emergentes (62).

Otro estudio más reciente realizado en el Reino Unido exploró los posibles efectos de la interacción de la inflamación y la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) con los riesgos de ansiedad y depresión. En este estudio, primero se calcularon puntuaciones de riesgo poligénico (PRS) para ocho fenotipos clínicos de COVID-19 utilizando datos de genotipos a nivel individual del Biobanco del Reino Unido. Luego, se desarrollaron modelos de regresión lineal para evaluar los efectos de la PRS

de COVID-19, la proteína C reactiva (PCR), el índice de inflamación inmune sistémica (SII) y sus efectos de interacción en el Trastorno de Ansiedad Generalizada-7 (GAD-7, 104) en 783 personas y la puntuación del Cuestionario de salud del paciente-9 (PHQ-9, 104) en 346 personas. Se detectaron varias interacciones sugerentes entre los factores de inflamación y los fenotipos clínicos de COVID-19 tanto para la puntuación PHQ-9, como la relación PCR/SII $\times$ hospitalizadas/no hospitalizadas en el grupo de mujeres y la relación PCR $\times$ Hospitalizados/No examinados en el grupo de edad >65 años. Para la puntuación GAD-7, también se encontraron varias interacciones sugerentes, como PCR positiva en el grupo de edad ≤ 65 años. Estos resultados sugieren que la COVID-19 y la inflamación tienen riesgos graves para la ansiedad y la depresión (63).

En otro estudio realizado en China, Guo Q et al evaluaron pacientes hospitalizados del Shanghai Public Health Clinical Center y dos pacientes de las provincias de Sichuan y Hubei, entre el 10 y el 28 de febrero de 2020 (103 pacientes en total). El objetivo del trabajo fue examinar la relación entre el estado mental y los marcadores inflamatorios. Al compararlos con el grupo control los pacientes con COVID 19 presentaban niveles más altos de depresión, ansiedad y estrés postraumático. Se pudo observar que el nivel de depresión estaba directamente relacionado, de forma estadísticamente significativa, con los niveles de Proteína C Reactiva (PCR) (60).

Aunque como se describió el brote de COVID-19 afectó negativamente a la población en general, la resiliencia desempeña un papel decisivo en la respuesta de las personas bajo presión y puede ayudarlas a afrontar la presión de forma más eficaz. En este sentido en un trabajo de investigación llevado a cabo en Wuhan, China, se exploró el papel de la resiliencia en la ansiedad y la depresión, y se intentó aclarar su relación entre pacientes con síntomas leves de la enfermedad COVID-19. Para ello se realizó una encuesta correlacional descriptiva transversal, y se informó de acuerdo con las directrices STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology). En total, se entrevistaron 296 pacientes del Hospital FangCang en Wuhan, Hubei, China, con síntomas leves de

COVID-19. Los participantes fueron reclutados mediante muestreo por conveniencia. Los datos recopilados incluyeron su información demográfica, la Escala de Resiliencia de Connor-Davidson y la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (64). Se pudo observar que un pequeño número de pacientes en este estudio tenían ansiedad por encima del umbral (ansiedad sub-umbral y ansiedad mayor) y depresión (depresión sub-umbral y depresión mayor). La puntuación media de resiliencia total de los participantes estuvo ligeramente por debajo del nivel normal de los adultos chinos comunes. La resiliencia se asoció inversamente y fue un factor protector tanto para la ansiedad como para la depresión en estos pacientes. Los factores de riesgo de ansiedad incluyeron ser mujer y tener conocidos con COVID-19, mientras que un factor de riesgo de depresión fue tener familiares con COVID-19 (64). En suma, este estudio muestra que después de tener en cuenta la demografía general, los niveles más altos de resiliencia se asociaron con una menor ansiedad y depresión entre los pacientes leves con COVID-19 en Wuhan, China. Se propuso que los profesionales de la salud, especialmente las enfermeras clínicas, debían ser conscientes del estado psicológico de los pacientes con COVID-19 y promover la resiliencia para mejorar su salud mental (64).

Cuarentena/confinamiento y salud mental

Otro aspecto a tener en cuenta es el impacto que la pandemia tuvo en la vida cotidiana de la población y en su futuro inmediato. Este virus en concreto, por su alta capacidad de transmisión y difusión, incluso a través de personas asintomáticas, y por su letalidad no claramente asociada en ocasiones a la edad o al estado de salud previo, generó una gran incertidumbre en la población general, alterando y condicionando todas las actividades de la vida diaria, habiendo sido precisa la adopción de medidas extraordinarias para la contención de la transmisión de la enfermedad que incluyeron limitar el trato entre personas y generaciones, lo cual supuso un obstáculo al desarrollo de las relaciones humanas, básicas para la salud psicológica. Desde la plaga de Justiniano en la antigüedad, la cuarentena ha supuesto un arma más en el arsenal de la salud pública, pudiendo incrementar el impacto psicológico

de la infección per se. Supone por un lado que las autoridades asumen que la situación es grave y susceptible de empeorar, y por otro supone para las personas confinadas una sensación de pérdida de control y el sentimiento de estar atrapadas que podría incrementarse si se ven aisladas de sus familiares (65). Hay que definir dos conceptos que, aunque usados indistintamente, no son sinónimos. La cuarentena supone la separación y restricción de movimientos de personas potencialmente expuestas a una enfermedad infecciosa hasta comprobar si enferman, reduciendo así el riesgo de contagio a otras personas. El aislamiento es la separación de personas que han sido contagiadas de las sanas.

El término cuarentena procede del latín (quadraginta, cuatro veces diez) y se usó por primera vez en Venecia en 1.127 con respecto a la lepra, y posteriormente fue ampliamente utilizado en la plaga de peste negra. Trescientos años después el Reino Unido comenzó a aplicarla en respuesta a la plaga (transmitida por bacterias). De forma más reciente se ha utilizado en áreas de China y Canadá durante el brote de SARS en 2.003, y en zonas de varios países africanos durante el brote de Ébola de 2.014.

Esta reclusión impuesta por los gobiernos en los domicilios supone la separación de las personas para evitar el contagio (propio y de terceras personas), afectando a las personas de formas diferentes. Implica una restricción de las libertades básicas y una alteración de las rutinas y del ritmo diario de la vida, con el consiguiente aumento de incertidumbre e impacto psicológico (66). Existe también un temor a ser estigmatizado en los pacientes infectados, el temor a la pérdida económica, aburrimiento, soledad...lo cual puede conducir a dramáticos efectos como el suicidio, la ira, incluso a la aparición de brotes psicóticos y la descompensación de enfermedades mentales previas (67). Entre los efectos deletéreos de este confinamiento se encuentran un aumento del estrés de etiología multifactorial (miedo al contagio, saturación de los centros médicos, miedo a la pérdida del trabajo, reducción de ingresos, incertidumbre económica y ante el futuro, pérdida del control, convivencia prolongada con familia, pareja, compañeros de piso, miedo al desabastecimiento en los comercios). También es común la irritabilidad, la confusión y la tristeza ante una situación de soledad e incertidumbre. Por otra parte, el

confinamiento agrava patologías preexistentes, favorece la obesidad. Así pues existe un coste psicológico que también hay que tener en cuenta, con el fin de intentar reducir los efectos negativos asociados al confinamiento y la cuarentena (66).

En España el confinamiento de la población como respuesta a la pandemia de COVID-19 se relacionó con un mayor riesgo de sufrir ansiedad y/o depresión. Esta situación se evidenció en un estudio descriptivo mediante encuestas (Escala de Ansiedad y Depresión de Goldberg) a 808 participantes mayores de 18 años entre el 14 y el 20 de Mayo de 2020 durante el confinamiento por el virus SARS-CoV-2, realizado en el país. Se encontró que el 63% de los participantes tenía riesgo de sufrir ansiedad y el 64,9% tenía riesgo de depresión. Las variables que alcanzaron significación estadística fueron: edad (t ansiedad = $-0,7,136$) y necesidad de dicha ayuda en el momento del estudio (t ansiedad = $-9,144$ y depresión = $-10,995$). Es decir, más de la mitad de los participantes tenían riesgo de sufrir ansiedad y/o depresión, confirmando el efecto negativo del confinamiento en la población (68).

En otro estudio también realizado en España, de corte longitudinal, en donde participaron 1.041 personas, con dos mediciones, a las 2 y 5 semanas desde la declaración del estado de alarma en el país, se evaluó mediante pruebas de detección la presencia de síntomas depresivos, ansiedad y enfermedad de estrés postraumático (TEPT) (69). Se recogieron datos sociodemográficos, variables sobre COVID-19, soledad, bienestar espiritual, apoyo social, discriminación y sentido de pertenencia. Los datos mostraron cómo la sintomatología depresiva aumentó significativamente con el tiempo, mientras que la ansiedad y el trastorno de estrés postraumático no mostraron cambios estadísticamente significativos (69). El bienestar espiritual y la soledad fueron los principales predictores del impacto psicológico. Una edad más temprana fue un predictor significativo de depresión y ansiedad, mientras que el género femenino se asoció con ansiedad y trastorno de estrés postraumático (69). El impacto de la pandemia se sostuvo en el tiempo, incluso aumentando en depresión, y se pudo identificar grupos vulnerables que necesitaron mayor apoyo de salud psicológica (69).

El proyecto COVICAT evaluó las condiciones de salud mental posiblemente afectadas por la enfermedad COVID-19, y la forma en que la exposición a factores estresantes durante la pandemia pudo afectar la salud mental como depresión y ansiedad tras el primer brote en España. El estudio, de cohorte poblacional, abarcó a 9515 participantes en Cataluña entre Mayo y Octubre de 2020. Se confirmó por pruebas de laboratorio la infección por el virus. Las condiciones de salud mental prepandemia fueron determinadas a través de Registros Sanitarios Electrónicos. Se utilizó la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria para evaluar la depresión grave y la ansiedad postpandemia. Se recopiló la exposición a factores estresantes ambientales próximos, financieros y más amplios durante el bloqueo. Se calcularon los riesgos relativos (RR), ajustando las covariables individuales y contextuales (70).

Se encontró que los trastornos de salud mental prepandémicos no se asociaron con la infección por SARS-CoV-2, pero sí con la gravedad de la enfermedad por COVID-19 (69 70). Las personas con trastornos de salud mental preexistentes mostraron una mayor prevalencia de depresión grave (25,4%) y ansiedad (37,8%) que aquellas sin trastornos mentales previos (4,9% y 10,1%). Vivir solo fue un fuerte predictor de depresión grave entre los pacientes de salud mental ($RR = 1,6$, IC 95% 1,2–2,2). Entre aquellos sin trastornos de salud mental previos, la depresión y la ansiedad posteriores al encierro se asociaron con conflictos interpersonales en el hogar ($RR = 2,6$, IC 95% 2,1–3,1; $RR = 2,1$, IC 95% 1,9–2,4) e inestabilidad financiera ($RR = 2,2$, IC 95% 1,8–2,9; $1,9$, IC 95% 1,6–2,2). Estos resultados indican que la pandemia de COVID-19 y el confinamiento se asociaron con un aumento de la depresión y la ansiedad posteriores al confinamiento. Los pacientes con enfermedades mentales preexistentes fueron un grupo vulnerable a la enfermedad grave por COVID-19 (70).

Los trabajos descritos resaltan la importancia de investigar con mayor profundidad el impacto psicológico de la COVID 19 tanto en la población general como en los pacientes infectados, para poder desarrollar estrategias (preventivas y/o terapéuticas) que puedan reducirlo, de cara a

epidemias/pandemias posteriores (que dados los antecedentes históricos volverán a suceder). Aunque trabajos clínicos han descrito el impacto psicológico de la pandemia en la población general y en pacientes, hasta ahora no hay ningún estudio que compare el impacto psicológico en pacientes infectados por SARS CoV2 hospitalizados y en aquellos manejados de forma ambulatoria en sus domicilios. Parece lógico suponer que este impacto sería mayor en los pacientes hospitalizados, ya que se asume que lo están por criterios de gravedad de la enfermedad (clínicos, radiológicos...), y además el simple hecho de la hospitalización ha demostrado asociarse a trastornos mentales por sí misma (ansiedad, síndrome confusional, síndrome de agitación psicomotora...). Cualquier profesional de la salud que atiende a pacientes ingresados en un hospital es consciente del potencial efecto perjudicial que una hospitalización tiene sobre ellos, tanto física como mentalmente. La ansiedad y la depresión son comunes en pacientes hospitalizados, descritos en estudios previos que confirmaron que son independientes de la gravedad de la enfermedad que llevó al ingreso. No obstante, es posible que en esta situación extraordinaria los pacientes manejados de forma ambulatoria hayan recibido un impacto psicológico igual o mayor que el de los pacientes hospitalizados, dada la incertidumbre que acompañaba a la enfermedad sobre todo durante los meses iniciales, con noticias alarmantes con respecto a su mortalidad, el colapso del sistema sanitario y la escasez de recursos.

Los resultados descritos tienen una gran importancia ya que el malestar psicológico en un predictor de datos futuros de salud y enfermedad, y en algunos de estos pacientes lo que inicialmente es un trastorno adaptativo acabará convirtiéndose en un trastorno mental grave que persistirá en el tiempo, con las consiguientes consecuencias tanto para el paciente como para el sistema sanitario.

Por todo ello, y de cara al manejo de situaciones similares en un futuro más o menos próximo, es de gran interés disponer de datos sobre la salud mental de los pacientes infectados y el posible impacto en ella del tipo de atención médica recibida, con el fin de proveer de los conocimientos

necesarios para desarrollar estrategias (preventivas y/o terapéuticas) que puedan reducirlo, y así proporcionar una atención integral a los pacientes, incluyendo su salud mental.

Carga alostática como biomarcador pronóstico y evolutivo

Como ocurre con muchas otras patologías, las anomalías de laboratorio fueron muy variables entre los pacientes, con una notable disociación clínica-laboratorio en ocasiones. El uso de escalas para evaluar la gravedad de un paciente es común en la práctica médica y es una preocupación constante, particularmente en pacientes críticamente enfermos, ya que ofrece múltiples beneficios. Nos ayuda a hacer pronósticos, principalmente en términos de mortalidad, lo cual es crucial para un manejo terapéutico temprano adecuado, impactando significativamente en la morbilidad y mortalidad del paciente. Tratar a un paciente críticamente enfermo es tan importante como identificar un caso potencialmente grave de manera temprana, permitiéndonos optimizar su tratamiento y así prevenir el deterioro. Existe, por tanto, un interés significativo en desarrollar herramientas que permitan evaluar la progresión de la enfermedad e identificar a los pacientes en riesgo de una trayectoria clínica más grave con posibles desenlaces adversos.

Las escalas se utilizan en múltiples ámbitos (respiratorio, neurológico, digestivo y cardiovascular, así como para la sepsis y la disfunción multiorgánica), y aunque muchos factores están asociados con la mortalidad (como la edad, las comorbilidades y el diagnóstico de ingreso), la gravedad de las anomalías fisiológicas es el determinante fundamental. Tradicionalmente se ha considerado que un biomarcador es una característica biológica que se puede medir objetivamente y que indica un proceso biológico normal o patológico. Esta definición ha sido ampliada para incluir no solo estos procesos sino también las respuestas farmacológicas a las intervenciones terapéuticas (71). Esta evolución en la definición ha sido impulsada por la creciente comprensión de la complejidad de las enfermedades y la necesidad de herramientas más precisas para su gestión. Su medición proporciona información valiosa sobre el estado de salud de un individuo y su utilidad se extiende a diversas aplicaciones en la medicina, como son la

detección temprana de enfermedades, el diagnóstico y monitorización de la progresión de las mismas, y la evaluación de la respuesta a tratamientos. Su capacidad para reflejar cambios en el estado fisiológico y patológico del cuerpo los convierte en herramientas invaluable en la práctica clínica. Por ejemplo, en enfermedades crónicas como el cáncer, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares, los biomarcadores permiten una detección temprana, a menudo antes de que los síntomas clínicos se manifiesten, lo que puede resultar en un mejor pronóstico y tratamiento. En este sentido los biomarcadores son esenciales como predictores independientes de mortalidad por cualquier causa. Este uso como marcadores pronósticos tiene un interés clínico significativo, ya que permiten estimar el riesgo de un paciente de desarrollar eventos adversos graves, como muerte o complicaciones mayores, lo que a su vez tiene importancia en las decisiones terapéuticas y la gestión del paciente.

En este contexto, se ha propuesto el concepto de carga alostática como un marcador biológico integral que refleja el grado de alteración fisiológica en un paciente, representando el impacto acumulativo de múltiples parámetros alterados relacionados con diversas funciones fisiológicas, y proporcionando un enfoque holístico para evaluar la gravedad de la enfermedad, ya que incorpora múltiples sistemas fisiológicos, incluyendo el cardiovascular, metabólico e inmunológico. Este enfoque integrador tiene el potencial de superar las limitaciones de los biomarcadores tradicionales, que a menudo se centran en un solo aspecto de la fisiología. Al capturar la interacción y la disfunción entre múltiples sistemas corporales, la carga alostática podría proporcionar un marcador de pronóstico y evolución más robusto y preciso, que refleje de manera más fiel la complejidad de las enfermedades tanto crónicas como agudas.

La alostasis se refiere al proceso adaptativo frente al estrés para mantener la estabilidad (homeostasis) mediante cambios fisiológicos en respuesta a los estresores. A diferencia de la homeostasis, que enfatiza un equilibrio estático, la alostasis resalta la importancia de la regulación dinámica, con el cerebro desempeñando un papel central en la interpretación del estrés y la

coordinación de las respuestas fisiológicas (72,73) Este proceso adaptativo está mediado por el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y el sistema nervioso autónomo. Si bien las adaptaciones fisiológicas a corto plazo al estrés son esenciales para la supervivencia y forman un componente crucial de la homeostasis, la activación prolongada o excesiva de estos sistemas puede llevar a trastornos sistémicos y perjudiciales (74,75). McEwen y sus colegas identificaron como mediadores primarios a hormonas y neuroquímicos, como el cortisol, la epinefrina, la norepinefrina y las citocinas inflamatorias como la IL-6 y la PCR, que regulan la respuesta inmediata al estrés. Estos mediadores desencadenan efectos primarios, provocando cambios fisiológicos esenciales, como el aumento de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el metabolismo de la glucosa, para ayudar al cuerpo a adaptarse. Sin embargo, con el tiempo, la activación prolongada de estas respuestas lleva a consecuencias secundarias, incluyendo problemas crónicos en los sistemas metabólico, cardiovascular e inmunológico (por ejemplo, hipertensión, resistencia a la insulina, niveles elevados de PCR), que eventualmente contribuyen al desarrollo de enfermedades (76). Así, McEwen y sus colegas (72,77) proporcionan el marco conceptual fundamental para comprender el papel de los mediadores primarios en los modelos de AL. Según su conceptualización, los mediadores primarios son las respuestas neuroendocrinas inmediatas del cuerpo al estrés, que con el tiempo conducen a resultados secundarios como mayor riesgo cardiovascular y alteraciones metabólicas (72,77).

Recientemente se ha propuesto que una carga alostática elevada, debido al impacto acumulativo del estrés a lo largo de la vida, puede alterar significativamente el funcionamiento de varios sistemas fisiológicos. Numerosos estudios han correlacionado una mayor carga alostática con un aumento de la mortalidad por todas las causas (78-80), hipercortisolemia, desregulación del eje HPA, niveles elevados de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, deterioro de la plasticidad sináptica, activación sostenida de la microglía y desequilibrio de la microbiota intestinal (81). Un creciente cuerpo

de investigación vincula niveles más altos de carga alostática con una amplia gama de resultados adversos para la salud, que abarcan tanto la salud física como mental (82).

Tradicionalmente se ha considerado un marcador de salud a largo plazo. Sin embargo, creemos que posee un uso potencial como marcador a corto plazo de evolución y pronóstico de distintas patologías especialmente de aquellas donde el estrés juega un papel central en la progresión y desenlace clínico, ya que puede aumentar de manera significativa en respuesta a dicho estrés agudo o a cambios recientes en el estado de salud. Este incremento puede reflejar el impacto inmediato de una exacerbación de la enfermedad, de una nueva complicación o de un evento adverso agudo. En condiciones críticas, la capacidad del organismo para mantener la homeostasis puede verse comprometida rápidamente, y la carga alostática podría ser un marcador sensible para detectar esta descompensación temprana, permitiendo una intervención más oportuna. La evaluación de la carga alostática a corto plazo podría identificar a los pacientes en mayor riesgo de deterioro rápido, lo que es crucial para ajustar tratamientos y mejorar el pronóstico.

De este modo investigaciones recientes han ampliado el alcance del concepto, reconociendo su relevancia potencial en situaciones de salud agudas y emergentes (como pandemias o desastres naturales), donde las respuestas al estrés se intensifican y los sistemas fisiológicos se ven rápidamente sobrecargados, demostrando que los factores estresantes agudos o episódicos también pueden provocar aumentos significativos en la carga alostática. En el contexto de la pandemia de COVID-19 planteamos la hipótesis de que la carga alostática podría ser un marcador útil para predecir la gravedad de la enfermedad y sus desenlaces, incluso en un entorno agudo, debido al intenso estrés fisiológico experimentado por los pacientes. De hecho, la pandemia de COVID-19 es un claro ejemplo de cómo un estresor agudo puede elevar rápidamente la carga alostática, particularmente por la naturaleza persistente y potencialmente mortal de la crisis.

En el estudio de Peng et al. (83) se observó que tanto trabajadores médicos como no médicos en China, durante las primeras etapas de la pandemia, mostraron signos de sobrecarga alostática debido a la abrumadora carga psicológica y fisiológica impuesta por el virus. El estrés generado por la exposición constante a riesgos mortales, combinado con la incertidumbre que rodeaba la pandemia, condujo a un estado de sobrecarga alostática en el que los mecanismos adaptativos del cuerpo se vieron sobrepasados, sugiriendo que la carga alostática puede ser altamente sensible a traumas episódicos como la crisis de COVID-19, a pesar de tratarse de un evento más inmediato y agudo. De manera similar, Sandifer et al. (84) examinaron el papel de la carga alostática en el contexto de desastres como huracanes, derrames de petróleo y la pandemia de COVID-19. Los autores argumentaron que, aunque la carga alostática suele conceptualizarse en el contexto del estrés crónico, los desastres (ya sean naturales, económicos o sociales) pueden provocar un aumento rápido en la carga alostática debido a la naturaleza intensa e impredecible de estos eventos. Destacaron que los desastres, incluidas las pandemias, pueden llevar a una sobrecarga alostática cuando los desafíos ambientales superan la capacidad de una persona para afrontarlos y los mecanismos adaptativos del cuerpo se ven sobrepasados por factores estresantes agudos e impredecibles, lo que sugiere que la carga alostática no es únicamente un marcador de estrés crónico, sino también un indicador relevante de las respuestas al estrés agudo en desafíos de salud emergentes, reflejando la respuesta aguda del cuerpo a factores estresantes extremos y de corta duración, como desastres naturales o pandemias.

Estos estudios respaldan nuestro enfoque de aplicar el concepto de carga alostática en el contexto de desafíos de salud agudos como la COVID-19, donde la disfunción multisistémica puede ocurrir rápidamente debido a factores estresantes ambientales y psicológicos intensos.

Así, aunque la carga alostática se ha utilizado principalmente para estudiar el estrés crónico, la evidencia de Peng et al. (83) y Sandifer et al. (84) sugiere que eventos agudos, como la pandemia de COVID-19 o los desastres naturales, pueden provocar aumentos rápidos en la carga alostática. Estos

eventos ejercen un estrés agudo e intenso sobre los sistemas fisiológicos, lo que lleva a una disfunción que se refleja en los biomarcadores comúnmente incluidos en los índices de carga alostática. El trauma episódico de la COVID-19, al igual que el de un desastre natural, resalta la necesidad de considerar la carga alostática como un marcador tanto de las respuestas al estrés crónico como agudo, validando aún más su utilidad en desafíos de salud emergentes (85).

Del mismo modo, al emplear la carga alostática como un marcador a corto plazo se puede evaluar de manera continua la efectividad de las intervenciones terapéuticas, ya que su disminución tras el inicio de un tratamiento podría sugerir que el enfoque terapéutico está siendo efectivo en reducir el estrés fisiológico y, por ende, mejorando el pronóstico, ofreciendo un medio para ajustar rápidamente los tratamientos según la respuesta individual del paciente. Esto es especialmente importante en algunos contextos, como el manejo de enfermedades agudas potencialmente graves o durante el postoperatorio de pacientes quirúrgicos, ya que el estado alostático de un paciente puede ser un indicador temprano de resultados clínicos adversos, como infecciones, fallo multiorgánico o mortalidad. De esta forma utilizar la carga alostática como un marcador a corto plazo podría mejorar la capacidad de predicción y permitir intervenciones preventivas más eficaces.

La carga alostática, como una variable latente, no puede medirse directamente, pero puede aproximarse a través de un índice que comprende biomarcadores de varios sistemas orgánicos combinados en una sola puntuación (86,87). Estos biomarcadores incluyen componentes del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA), función inmune e inflamatoria, función cardiovascular y función metabólica. Aunque no existe un consenso sobre los biomarcadores específicos que deben incluirse en el cálculo de la carga alostática, los investigadores generalmente coinciden en la inclusión de biomarcadores inmunológicos, metabólicos y cardiovasculares (88).

Inicialmente, se identificaron diez biomarcadores para evaluar la carga alostática (89). Desde entonces, su uso se ha diversificado para incluir entre 6 y 24 biomarcadores, reconocidos no solo como indicadores de desgaste acumulativo sino también como medidas de trauma episódico. Varios estudios han intentado determinar qué biomarcadores se utilizan frecuentemente en la investigación para medir la carga alostática (90). Los mediadores más comúnmente usados incluían biomarcadores cardiovasculares como la presión arterial sistólica y diastólica (entre los menos utilizados se encuentran la frecuencia cardíaca, la presión de pulso y el flujo espiratorio máximo). Entre los biomarcadores del sistema metabólico, los más comúnmente utilizados han sido las lipoproteínas de alta densidad, el colesterol total, la hemoglobina glicosilada, el índice de masa corporal (IMC) y la relación cintura-cadera (otros biomarcadores metabólicos utilizados con menos frecuencia incluyen albúmina, triglicéridos, glucosa, lipoproteínas de baja densidad, aclaramiento de creatinina, creatinina sérica, homocisteína, aldosterona, bilirrubina y cistatina C). Respecto a los biomarcadores del sistema inmunológico, los más comúnmente utilizados han sido la proteína C reactiva, la interleucina 6 y el fibrinógeno (otros menos comúnmente utilizados incluyen el factor de necrosis tumoral alfa, dímero D, factor de crecimiento similar a la insulina, interleucinas 1 y 10, y fosfatasa alcalina) (91,92). Generalmente se selecciona un subconjunto más pequeño de biomarcadores, principalmente basado en su disponibilidad y/o utilidad percibida para identificar resultados negativos de salud. Esto implica que existe cierta heterogeneidad en la elección de biomarcadores, al determinar sus umbrales y calcular el índice de carga alostática.

Muchos de los biomarcadores que utilizamos en nuestro índice de carga alostática, como la proteína C reactiva (PCR), la interleucina-6 (IL-6) y el lactato, son altamente sensibles a la inflamación y el estrés agudos, y sus niveles pueden fluctuar significativamente en respuesta a infecciones graves como la COVID-19. Está bien documentado que estos biomarcadores se elevan considerablemente en respuesta a la activación inmune aguda, la infección y los intentos fisiológicos del cuerpo por restaurar la homeostasis durante enfermedades críticas.

Los estresores agudos impuestos por la COVID-19 pueden provocar elevaciones temporales en los biomarcadores, pero estas fluctuaciones indican un esfuerzo sistémico profundo para mantener la homeostasis bajo una presión extrema.

Seleccionamos biomarcadores que reflejan la disfunción aguda de los principales sistemas fisiológicos involucrados en las respuestas al estrés. Si bien reconocemos que estos biomarcadores son susceptibles a fluctuaciones a corto plazo, sus elevaciones son clínicamente significativas en este contexto. Estos marcadores no solo son indicadores de estrés agudo, sino que también reflejan el intento del cuerpo de enfrentar la carga infecciosa e inflamatoria, lo cual está alineado con el concepto central de la homeostasis: la capacidad del cuerpo para adaptarse dinámicamente y restaurar la estabilidad frente a los factores estresantes. Dado que estos biomarcadores también son característicos de la carga homeostática acumulativa, comprendemos además que existe un impacto del desgaste acumulativo en una situación aguda como esta.

Además, la falta de un estándar de oro claramente definido y universalmente aceptado para evaluar y estandarizar la carga homeostática dificulta las comparaciones entre diferentes estudios (93).

Tampoco hay consenso sobre la formulación más adecuada de la carga homeostática. Se han utilizado dos enfoques principales para calcular las puntuaciones de carga homeostática. Un método comúnmente usado es ponderar uniformemente todos los biomarcadores en una medida compuesta que representa la suma de los biomarcadores medidos, donde cada uno se codifica como "0" para resultados normales/bajos o "1" para resultados altos. Se determina un alto riesgo de carga homeostática cuando tres o más biomarcadores están en rangos de alto riesgo (94). El otro método de cálculo frecuentemente utilizado es alguna variación del cálculo original usando cuantiles extremos, como el percentil 10/90, por biomarcador, para determinar el rango aceptable (95).

Los pacientes con COVID-19 experimentaron una situación inductora de estrés que podría haber afectado la carga alostática, evaluada por una puntuación derivada de la suma de parámetros alterados en cada paciente. Varios estudios han indicado que la carga alostática supera a los biomarcadores individuales en la predicción de mortalidad, aunque se requieren más datos para esclarecer sus asociaciones (96).

De esta forma este parámetro, que refleja la disrupción fisiológica integral en respuesta al estrés inducido por diversas patologías (como COVID-19) junto con el estado de hospitalización, muestra potencial como marcador pronóstico para la enfermedad en pacientes hospitalizados más allá del COVID-19. También puede ayudar a predecir qué pacientes requerirán admisión en la UCI. Una ventaja de este enfoque es su facilidad de adquisición, ya que los signos vitales se evalúan rutinariamente al ingreso, convirtiéndolo en un indicador temprano y rentable del pronóstico de la enfermedad. Además, ciertos parámetros de laboratorio, comúnmente solicitados en el Departamento de Emergencias o al ingreso del paciente, son fácilmente obtenibles.

Microbiota, estrés y carga alostática

Como ya se ha comentado la pandemia de COVID-19 ha tenido un impacto significativo en la salud global, afectando no solo los aspectos físicos sino también los emocionales de los pacientes. La investigación se ha centrado en comprender los mecanismos fisiológicos y psicológicos subyacentes a la enfermedad, y una de las áreas emergentes de interés es el papel de la microbiota intestinal en la infección y progresión de la COVID-19. También hay un interés creciente en entender cómo la disbiosis (alteración de la microbiota) puede contribuir a la carga alostática, exacerbando el estrés fisiológico y emocional.

La microbiota es un ecosistema complejo que incluye bacterias, virus, hongos y otros microorganismos. Su composición y equilibrio son esenciales para el correcto funcionamiento del

sistema inmunológico, la producción de vitaminas, la digestión de alimentos y la protección contra patógenos. La microbiota influye en la salud del huésped a través de varias vías, incluida la modulación del sistema inmune, la producción de metabolitos bioactivos como ácidos grasos de cadena corta (AGCC) y la regulación de la barrera intestinal.

Desde un punto de vista teórico, ya que no nos fue posible realizar el estudio empírico, quisimos abordar la relación entre el estrés, la patología mental, la carga alostática, y la microbiota como posible nexo de unión. Numerosos estudios han puesto de manifiesto que el complejo ecosistema compuesto por billones de microorganismos que habitan sobre todo en nuestro tracto gastrointestinal y que conforman la microbiota tiene un impacto significativo en la salud, y no sólo en la patología digestiva, sino desempeñando un papel crucial en la regulación del sistema inmunológico, la digestión y el mantenimiento de la homeostasis, y de forma más específica en nuestro cerebro y emociones, siendo de gran interés en la patología psiquiátrica (97). Cada vez hay más datos que vinculan el desarrollo y funcionamiento del SNC con la microbiota intestinal (98), habiendo una evidencia cada vez mayor que pone de manifiesto su papel, el del llamado eje cerebro-intestino, y la desregulación del mismo en trastornos psiquiátricos y del desarrollo como la ansiedad, la depresión, la esquizofrenia y el autismo (99,100). El eje cerebro-intestino consiste en un conjunto dinámico de estructuras, tales como el cerebro, las glándulas, el intestino, las células inmunitarias y la microbiota, que interactúan entre sí para preservar la homeostasis (101,102). Esta relación entre cerebro y microbiota es bidireccional, siendo las alteraciones de la microbiota intestinal las más estudiadas al ser considerada la más relevante para la salud/enfermedad. La comunicación entre ambos tiene lugar a través de vías de señalización neuronal aferente y eferente, inflamatoria, inmune, neuroendocrina, enteroendocrina (103). A través de este eje los comensales bacterianos colaboran en el mantenimiento de dicha homeostasis, pudiendo influir en nuestro estado de ánimo y en nuestro comportamiento, mediante la producción y regulación de neurotransmisores como la serotonina, el GABA (Ácido Gamma-Aminobutírico) y la dopamina, que son

esenciales para la regulación del estado de ánimo y el estrés (104). El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) desempeña un papel crucial, y la microbiota intestinal influye de forma crítica en su desarrollo y función (105). Empleando modelos en ratones se ha demostrado que modula la respuesta al estrés la función inmune, la mielinización prefrontal, la neurotransmisión y la neurogénesis (106).

La permeabilidad intestinal es posiblemente el factor más importante en la interacción entre la microbiota y el resto del organismo. Mediante la producción de metabolitos y mediadores inmunitarios como las citoquinas, y a través del nervio vago y aferencias espinales, los integrantes de la microbiota se comunican con el SNC (102). Alteraciones en la composición del microbioma intestinal se asocian potencialmente con un aumento de la permeabilidad intestinal, favoreciendo de esta forma que los compuestos neuroactivos y metabolitos bacterianos puedan acceder al SNC, y más específicamente a las áreas que regulan la cognición y las respuestas emocionales, pudiendo tener impacto en las funciones neuropsicológicas y el estado de ánimo.

Un factor importante en esta relación cerebro-intestino es el estrés. Por un lado, cada vez hay más evidencias que apoyan la idea de que los integrantes de la microbiota intestinal tienen un papel en la capacidad de respuesta al mismo. Estudios en ratones indican que la presencia de ciertas bacterias en el tracto gastrointestinal influye en el comportamiento y la función cerebral. La administración oral de ciertas bacterias como por ejemplo *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) o *Citrobacter rodentium* mejora el comportamiento similar a la ansiedad en ratones. En ausencia de una respuesta inmune sistémica en estos ratones la infección con *C. jejuni* aumentó la expresión de c-Fos (un marcador de activación) en varias regiones cerebrales que incluyen el núcleo del tracto solitario (NTS), el núcleo parabrancial lateral (LPB), la amígdala central (CEA), el núcleo paraventricular hipotalámico (PVN), el núcleo del lecho de la estría terminal (BST) y la corteza prefrontal medial (mPFC), regiones cerebrales previamente implicadas en la mediación del miedo y la ansiedad (107-109). A través de la activación de las vías

vagales y del eje HPA (importante modulador del estrés en el SNC) estas bacterias pueden regular la respuesta al estrés.

Por otro lado el estrés aumenta la permeabilidad intestinal, permitiendo que los metabolitos bacterianos estimulen respuestas inflamatorias a través de las mencionadas vías del nervio vago y aferencias espinales. Este fenómeno se conoce como “intestino permeable”, encontrándose alterada la función de la barrera intestinal (110). En esta situación se favorece la translocación bacteriana a través de la mucosa intestinal permitiendo su acceso a las células del sistema inmune y conduciendo a su activación, con la consiguiente liberación de mediadores inflamatorios como la IL-6 y el TNF (Factor de necrosis tumoral) (111). Niveles elevados en sangre de citoquinas como las anteriores se asocian con un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, influyendo en el funcionamiento cerebral y pudiendo conducir a ansiedad, depresión o pérdida de memoria, habiendo estudios que establecen una correlación directa entre la elevación de la IL-6 y el TNF y dichos síntomas (112). Al mismo tiempo, esta activación de la respuesta inmunitaria altera la composición de la microbiota, conduciendo a un mayor estímulo del HPA. Desde hace tiempo se tiene conocimiento de que ciertos patógenos intestinales como *Escherichia coli* tiene la capacidad de activar el HPA, que como se ha comentado está relacionado con el control del estrés y está involucrado en la depresión (106).

En los últimos años han aparecido estudios centrados en el efecto de los cambios/alteraciones de la microbiota sobre distintos trastornos del SNC como la ansiedad, la depresión, la esquizofrenia o el autismo, reconociéndose cada vez más la importancia de una microbiota sana en el procesamiento cognitivo y emocional, llegando incluso a plantearse e investigarse el uso de probióticos como tratamiento de los mismos (113,114). Estos trastornos, a su vez, pueden aumentar la carga alostática, perpetuando el ciclo de estrés.

Con respecto a la depresión en concreto, el microbioma intestinal puede afectar a la producción de ciertos neurotransmisores relacionados con la misma (115-118). Un estudio de Naseribafrouei et al encontró al analizar muestras fecales de pacientes con trastorno depresivo mayor que el nivel del género *Alistipes* y *Oscillibacter*, asociados con la inflamación, estaba aumentado, aunque los resultados fueron contradictorios no logrando identificar una diferencia en cuanto a la diversidad microbiana (aunque los niveles de *Bacteroidetes* fueron más bajos en estos pacientes) (119,120). En otros estudios más recientes se ha observado una disminución de la riqueza y diversidad microbiana intestinal en pacientes con depresión (121). En cualquier caso hacen falta más estudios que amplíen estos datos ya que la mayoría de ellos se han realizado en ratones, siendo necesario determinar en qué medida los resultados son exportables al ser humano.

Como han puesto de manifiesto numerosos estudios y esta propia tesis la pandemia producida por la COVID-19 se ha asociado con un aumento alarmante de la patología mental, en relación con el estrés asociado a la misma. Sirva como ejemplo el hecho de que en EEUU, en el período de un mes desde el comienzo de la pandemia, se produjo un aumento en la prescripción de ansiolíticos del 34,1%, de antidepresivos del 18,6%, y de fármacos contra el insomnio del 14,8%, lo cual pone de manifiesto el impacto inmediato y generalizado de la COVID-19 en la salud mental. Entre Febrero y Marzo de 2020 la línea de ayuda para casos de desastre de la Administración de Servicios de Salud Mental y Abuso de Sustancias (SAMHSA) informó de un aumento del 338% en el volumen de llamadas de personas que experimentaban angustia emocional, suponiendo un aumento del 891% en comparación con el volumen de llamadas de Marzo de 2019. La importancia de este hecho radica en que el deterioro de la salud mental se asocia con un deterioro de la salud física, con impacto en el funcionamiento social y laboral, redundando en altos costes económicos para la sociedad y una mayor presión para el sistema sanitario.

Como se ha expuesto en la introducción de este trabajo el COVID-19 se dirige al receptor de la ECA 2 como punto de entrada en las células, el cual se expresa no sólo en el pulmón sino también en

otros tejidos como el tracto gastrointestinal (122). Por tanto, aunque el SARS-CoV-2 afecta principalmente al sistema respiratorio, múltiples evidencias sugieren una significativa implicación del sistema gastrointestinal. Esto incluye la capacidad del virus para infectar y replicarse en los enterocitos intestinales, el incremento en la expresión del receptor de entrada viral (ACE2) y de diversas serina proteasas de membrana (como TMPRSS2 y TMPRSS4) en las células epiteliales del intestino (123).

Nuevas investigaciones han analizado y comenzado a esclarecer la conexión entre el microbioma intestinal y la fisiopatología de COVID-19. Como se ha comentado anteriormente se considera que el tracto gastrointestinal es el órgano inmunológico más grande del cuerpo, y que su microbiota residente juega un papel crucial en la regulación de la inmunidad del huésped y la defensa contra patógenos. Además del eje cerebro-intestino, del que ya hemos hablado, existe una comunicación entre los microorganismos intestinales y el pulmón, que se conoce como eje intestino-pulmón, demostrando que las infecciones respiratorias provocan alteraciones en la composición y función de la microbiota intestinal. Estas interacciones se han relacionado con las respuestas inmunitarias del huésped a la infección por SARS-CoV-2.

Estudios en humanos han demostrado que la COVID-19 se asocia con alteraciones en el microbioma y disfunción de la barrera intestinal, lo que puede incrementar la translocación de productos bacterianos y toxinas al sistema circulatorio y exacerbar la respuesta inflamatoria sistémica. Hasta agosto de 2022 un total de 46 estudios observacionales en humanos habían comunicado alteraciones en la composición de la microbiota intestinal en pacientes con COVID-19 en el momento del diagnóstico y durante el curso de la enfermedad, en comparación con individuos sanos. En un estudio de Gu et al se observó una marcada disminución de diversidad del microbioma intestinal en 30 pacientes con COVID-19 en comparación con controles sanos (124). La observación de que el microbioma intestinal en pacientes con COVID-19 estaba predominantemente compuesto por *Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella*, *Erysipelatoclostridium* y *Actinomyces* fue destacada. Además, se notó una disminución en la

abundancia de *Fusicatenibacter*, *Anaerostipes*, *Agathobacter*, una especie no clasificada de *Lachnospiraceae* y *E. hallii*.

Otro estudio de Zuo et al aportó datos similares, observando un aumento de patógenos oportunistas conocidos por causar bacteriemia, como *Clostridium hathewayi*, *Actinomyces viscosus* y *Bacteroides nordii*, en comparación con los controles. También identificaron una disminución de *Faecalibacterium prausnitzii*, una bacteria *Lachnospiraceae*, *Eubacterium rectale*, *Ruminococcus obeum* y *Dorea formicigenerans* en pacientes con COVID-19 que habían recibido terapia con antibióticos. El tamaño de la muestra también fue pequeño (n 25) (125). Otro estudio de Geva- Zatorsky et al identificó a *Clostridium ramosum* y *C. hathewayi* como las bacterias más asociadas positivamente con la gravedad de la COVID-19. Esta conclusión se apoya en la observación de que estos microorganismos aumentan significativamente la expresión de ACE2 en el colon de ratones (126). Yu et al. también informaron una disminución en *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* y *Eubacterium*, junto con un aumento notable de *Corynebacterium* de Actinobacteria y *Ruthenibacterium* de Firmicutes en cuatro pacientes con COVID-19 que presentaban una reducción de células inmunes e hipoxemia refractaria durante su hospitalización (127).

En un estudio que incluyó a 62 pacientes con COVID-19, 33 pacientes con gripe estacional y 40 individuos sanos como grupo de control, se observó que los pacientes con COVID-19 presentaban una diversidad bacteriana notablemente disminuida ($P = 0,0124$). Además, había un aumento de patógenos oportunistas, como *Streptococcus*, *Veillonella*, *Fusobacterium* y *Escherichia*, así como una mayor concentración fecal de la citocina proinflamatoria IL-18 en comparación con los pacientes con gripe estacional (128).

La importancia de estos hallazgos radica en la relación ya comentada entre la microbiota intestinal y las respuestas inmunitarias del huésped. En el caso de la infección por COVID-19 las

alteraciones de la microbiota observadas, en composición y diversidad, pudieron tener relación con la gravedad y pronóstico de la misma, relacionándose con las concentraciones plasmáticas de citoquinas y otros marcadores inflamatorios (125). La disbiosis puede conducir a una respuesta inmunológica desregulada, aumentando la susceptibilidad a infecciones secundarias y exacerbando la respuesta inflamatoria, lo que es especialmente relevante en la COVID-19, donde la tormenta de citoquinas es una de las principales causas de severidad y mortalidad. La alteración de la microbiota puede contribuir también a una inflamación sistémica crónica. La pérdida de bacterias productoras de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que tienen propiedades antiinflamatorias, puede aumentar la permeabilidad intestinal y permitir el paso de endotoxinas al torrente sanguíneo, promoviendo una respuesta inflamatoria sistémica.

En un estudio Yeoh et al caracterizaron la microbiota intestinal y la respuesta inmunitaria en 100 pacientes con COVID-19 reclutados de los hospitales Prince of Wales y United Christian en Hong Kong entre Febrero y Mayo de 2020, durante la hospitalización y hasta 30 días después de su recuperación. Descubrieron que la composición de la microbiota intestinal durante la hospitalización estaba relacionada con la gravedad de la enfermedad y con los niveles plasmáticos de diversas citoquinas y marcadores inflamatorios. En particular, la disminución de varias especies bacterianas en la cohorte de COVID-19 se asoció con niveles elevados de TNF- α , CXCL10, CCL2 e IL-10, en línea con los hallazgos de estudios inmunológicos en pacientes con COVID-19. Esto sugiere que estos taxones reducidos podrían desempeñar un papel en la moderación de una inflamación excesiva (129).

Albrich et al identificaron un perfil de microbioma intestinal de alto riesgo asociado con un fenotipo inflamatorio en el huésped y un mayor riesgo de resultados graves de la enfermedad. En los pacientes con enfermedad severa se observó un aumento en patobiontes como *Enterococcus*, mientras que los microbios con funciones inmunorreguladoras bien establecidos, como *Bifidobacterium* y *Ruminococcus*, se encontraron en mayor abundancia en los pacientes recuperados. Su análisis integrado

de las características del microbioma, citoquinas y metabolitos sugiere que los procesos inmunorreguladores mediados por microbios clave, que contribuyen a los mecanismos de retroalimentación negativa, pueden estar ausentes en aquellos pacientes con los peores resultados de la infección por SARS-CoV-2. Alternativamente, el aumento de patobiontes proinflamatorios podría desencadenar respuestas inflamatorias excesivas que no son contenidas por los mecanismos de retroalimentación normales (“tormenta de citoquinas”). Aunque se necesitarán más estudios para establecer las relaciones causales, este trabajo apoya la idea de que las respuestas efectivas a infecciones como la del SARS-CoV-2 implican la mediación del microbioma intestinal a través de su impacto en el metabolismo y los procesos inflamatorios del huésped. Se sugiere también que el perfil del microbioma podría facilitar la identificación temprana de pacientes con alto riesgo de desarrollar síntomas graves (130). En este sentido, Candel et al propusieron el empleo potencial de la diversidad y composición de la microbiota nasofaríngea como biomarcador del pronóstico de los pacientes con COVID-19 (131). Este punto tiene gran interés, ya que al igual que nosotros hemos estudiado el valor de la carga alostática como marcador integral pronóstico y evolutivo, del mismo modo podría emplearse el análisis de la microbiota en otras patologías diferentes al COVID-19.

También se ha observado en diferentes estudios que la composición de la microbiota intestinal en pacientes recuperados continuó mostrando alteraciones significativas en comparación con individuos no infectados por COVID-19 (129). Distintos estudios realizaron la determinación del ARN viral en muestras fecales de pacientes infectados por COVID-19, demostrándose la eliminación del virus hasta meses después de la recuperación de los pacientes (132), lo que podría tener implicaciones importantes para futuros problemas de salud. Se ha planteado la hipótesis de que la microbiota intestinal disbiótica observada en estos pacientes pudiera contribuir al llamado COVID prolongado o persistente. Diversos estudios han demostrado que la microbiota de distintas regiones anatómicas está alterada en pacientes con COVID persistente, lo que sugiere una posible relación entre la disbiosis y la susceptibilidad o

gravedad de esta condición. La infección por SARS-CoV-2 puede causar una disbiosis intestinal prolongada tanto en ratones que no desarrollan patologías pulmonares graves como en pacientes con COVID-19 con síntomas leves. Estos hallazgos sugieren que la microbiota intestinal podría desempeñar un papel en la sorprendente observación de que muchos pacientes que presentan un COVID-19 persistente grave habían tenido una forma leve o incluso asintomática de la enfermedad. Investigaciones sobre la persistencia de la disbiosis intestinal en pacientes con COVID-19 y en aquellos con COVID-19 persistente indican que la infección por SARS-CoV-2 provoca una disbiosis intestinal duradera en pacientes que desarrollan COVID-19 persistente. En contraste, la microbiota intestinal de aquellos pacientes con COVID-19 que no desarrollan esta forma persistente tiende a recuperarse dentro de los 6 meses posteriores a la infección inicial (133).

Por otro lado, como nuestro estudio (al igual que otros) ha demostrado, durante la pandemia se produjo un cambio de hábitos tanto en relación con la actividad física como en la alimentación, así como alteraciones en el sueño, y dado que la microbiota intestinal es un sistema altamente dinámico que experimenta cambios continuos a lo largo del tiempo y que está influenciado por una variedad de factores y hábitos de vida, es probable que dichos cambios de hábitos tuvieran influencia en la misma, con las consiguientes consecuencias sobre la salud física y mental. La evidencia emergente apunta a que la dieta puede tener relación con la aparición de trastornos del ánimo, y más concretamente con la depresión, existiendo patrones dietéticos proinflamatorios que se asocian con una mayor incidencia de síntomas depresivos (134-137). La dieta y los cambios en la microbiota intestinal relacionados con ella tienen influencia en el eje intestino-cerebro y pueden, a su vez, favorecer conductas como la ansiedad y la depresión (138). Durante la pandemia la tendencia fue la de adoptar patrones de alimentación menos saludables, al mismo tiempo que disminuyó la actividad física. Un estudio realizado en Reino Unido con 2.002 adultos mostró que el 82% de los mismos reconocía haber aumentado la ingesta de dichos alimentos (por ejemplo, un 56% informó haber aumentado el consumo de bocadillos) (139). En un

estudio de Pollard et al el 36% de los participantes había aumentado el consumo de alcohol, causa conocida de alteración del microbioma intestinal al causar sobrecrecimiento bacteriano. También aumenta la permeabilidad de la membrana intestinal, factor crucial en la interacción entre la microbiota intestinal y el sistema inmune (140). Estudios realizados en ratones han objetivado que el estrés crónico junto con una dieta rica en grasas y azúcares agrava los cambios en las proteínas de unión estrecha del intestino. Estos cambios se han asociado con alteraciones en los comportamientos y con marcadores inflamatorios modificados en el hipocampo. Además, se ha demostrado que los efectos en el hipocampo y en el comportamiento están vinculados a la dieta (141). En otro estudio reciente se transfirió la microbiota de ratones alimentados con una dieta alta en grasas a receptores cuya microbiota había sido eliminada mediante tratamiento antibiótico. La transferencia de la microbiota rica en grasas produjo un aumento de la permeabilidad intestinal y de los marcadores inflamatorios en los ratones receptores alimentados con una dieta estándar, además de inducir comportamientos similares a la ansiedad. Estos hallazgos son coherentes con la literatura existente que sugiere que el incremento de citoquinas circulantes tras la translocación bacteriana puede sensibilizar el eje HPA a la activación por estrés, y potencialmente aumentar la ansiedad y los comportamientos depresivos (142-144). Aunque esto no siempre es así, ya que en otros estudios también con ratones se observó que una dieta alta en grasas mejoraba la capacidad de los mismos de adaptarse al estrés, teniendo un efecto protector frente a comportamientos similares a la ansiedad y la depresión (145,146). Un análisis de 16 estudios independientes llevado a cabo por Firth et al encontró que las intervenciones dietéticas llevadas a cabo en 45.826 participantes tuvieron un pequeño efecto positivo en los síntomas depresivos (147).

Con respecto a la actividad física, una revisión reciente ha evidenciado que el ejercicio regular es crucial para aumentar la diversidad de la microbiota intestinal y para mantener el equilibrio entre las comunidades bacterianas beneficiosas y patógenas. Por lo tanto, una reducción significativa en la actividad física como la acontecida en general durante la pandemia puede provocar alteraciones

importantes en la microbiota intestinal, con implicaciones en diversos trastornos neuropsiquiátricos, como la depresión (148).

El sueño, también afectado durante la pandemia, se ha asociado a su vez con el microbioma y la depresión, siendo la relación bidireccional, ya que el microbioma puede tener efectos sobre el patrón de sueño, y éste sobre el microbioma. Estudios en ratones han demostrado este vínculo entre la privación/alteración del sueño y la disbiosis (149,150). La diversidad del microbioma intestinal, medida a través de los índices de riqueza y diversidad de Shannon, ha mostrado en distintos estudios una correlación positiva con la eficiencia del sueño y el tiempo total de sueño, mientras que presentó una correlación negativa con la fragmentación del sueño, que se caracteriza por interrupciones cortas y repetitivas. Estos resultados sugieren que una mayor diversidad en la microbiota intestinal está asociada con un sueño más saludable. En particular, la riqueza de los filos Firmicutes y Bacteroidetes se relacionó positivamente con la eficiencia del sueño. Estudios anteriores han indicado que estos dos filos están vinculados con la calidad del sueño, el ritmo circadiano y la ingesta de alimentos, todos factores conocidos por su impacto en la calidad del sueño. Por otro lado, la riqueza dentro del filo Actinobacteria mostró una correlación negativa con el número de despertares durante la noche, indicando que una mayor presencia de este filo está asociada con una mejor calidad del sueño (151). Li et al. propusieron que existe una relación bidireccional entre el microbioma intestinal, el sueño y la depresión, mediada por la inflamación y las hormonas endocrinas. En este contexto, la falta de sueño, las alteraciones prolongadas en los ritmos circadianos y la depresión afectan el metabolismo de las bacterias intestinales comensales, lo que lleva a cambios en la estructura del microbioma. Estos cambios incluyen una disminución en la abundancia de miembros de la familia Lactobacillaceae y un aumento en los niveles de Enterococci, Bacteroides multiforme, Lachnospiraceae y Ruminococcaceae (152).

En conclusión, el estrés crónico, tanto psicológico como fisiológico, puede inducir cambios significativos en la composición y función de la microbiota intestinal, y estos cambios pueden, a su vez,

aumentar la carga alostática, creando un ciclo vicioso de estrés y disbiosis. En el contexto de la COVID-19, la relación entre la microbiota y la carga alostática se vuelve aún más relevante. La infección por SARS-CoV-2 y el estrés asociado con la pandemia pueden inducir una disbiosis intestinal, lo que a su vez puede exacerbar la respuesta inflamatoria y contribuir a trastornos emocionales como la ansiedad y la depresión, aumentando la carga alostática y afectando negativamente la recuperación de los pacientes. Al promover la inflamación crónica la disbiosis contribuye a aumentar la carga alostática. Haciendo extensibles los hallazgos relacionados con la pandemia por COVID-19 a otras patologías potencialmente graves, entender la relación entre la microbiota y la carga alostática abre nuevas vías para intervenciones terapéuticas que podrían mitigar los efectos negativos del estrés crónico en la salud. Abordar estas alteraciones a través de intervenciones dirigidas, como la administración de probióticos y prebióticos, una dieta equilibrada y estrategias de manejo del estrés, puede ser crucial para reducir la carga alostática y mejorar los resultados clínicos. La investigación continua en esta área es esencial para desarrollar nuevas estrategias terapéuticas que aborden tanto los aspectos físicos como emocionales del estrés crónico, mejorando así la salud y el bienestar de los pacientes.

Hipótesis

Los pacientes infectados por COVID-19 manejados de forma ambulatoria presentan mayor patología psiquiátrica que los hospitalizados.

Los pacientes con mayores puntuaciones en biomarcadores seleccionados presentan mayor patología psiquiátrica, presentando además ingresos más prolongados y/o necesidad de cuidados intensivos y/o desenlace fatal.

Los pacientes con mayor carga alostática presentan mayor patología psiquiátrica, presentando además ingresos más prolongados y/o necesidad de cuidados intensivos y/o desenlace fatal.

Objetivos

Analizar y describir el impacto emocional y las posibles consecuencias psicopatológicas de la infección por COVID-19, y comparar este impacto entre pacientes hospitalizados y pacientes manejados de manera ambulatoria.

Analizar la relación entre el número de visitas a la sala de emergencias por parte de pacientes ambulatorios y la Tensión-Ansiedad medida en la prueba POMS (Profile of Mood States).

Utilizando el concepto de carga alostática (calculada usando diferentes parámetros clínicos y de laboratorio) evaluar su asociación con diferentes factores psicológicos evaluados a través de la prueba POMS. Analizar si la carga alostática tiene relación con las alteraciones psicológicas observadas en los pacientes y evaluadas mediante la prueba POMS.

Evaluar varios parámetros clínicos y de laboratorio en una cohorte de 710 pacientes hospitalizados por COVID-19, examinando su correlación con hospitalización prolongada, ingreso en la UCI y mortalidad. Calcular la carga alostática utilizando estos parámetros e investigar su asociación con estancias hospitalarias prolongadas, ingreso en la UCI y desenlaces fatales. Establecer que la carga

alostática calculada sirve como un marcador confiable de la gravedad de la disrupción fisiológica en pacientes, fácil de obtener, y que funciona como un indicador temprano y rentable del pronóstico de la enfermedad. Estudiar el uso potencial de la carga alostática como marcador a corto plazo de evolución y pronóstico en la infección por COVID-19. Además, explorar la influencia del género en los parámetros clínicos y de laboratorio.

Metodología

Estudio I

Objetivos

Este capítulo comprende dos partes diferentes. La primera tiene como objetivo comparar distintos aspectos demográficos, clínicos y el impacto emocional de la enfermedad entre pacientes atendidos de forma ambulatoria y pacientes hospitalizados. Se procedió a describir las características sociodemográficas, clínicas y psicológicas en cada grupo por separado (hospitalizados y ambulantés), y luego se realizó un estudio comparativo entre los dos grupos.

En la segunda, utilizando el concepto de carga alostática, evaluamos diferentes parámetros clínicos y de laboratorio, y usando éstos calculamos su valor, con el objetivo de evaluar su asociación con diferentes factores psicológicos evaluados a través de la prueba POMS.

Ámbito del presente estudio

Este estudio observacional retrospectivo se ha llevado a cabo en pacientes hospitalizados en el Hospital Madrid con el diagnóstico de infección por COVID 19 desde el 01/03/20 hasta el 31/03/20, y en pacientes diagnosticados durante el mismo período de tiempo en Urgencias y manejados de forma ambulatoria. La decisión de hospitalizar a un paciente o tratarlo de manera ambulatoria (en casa) fue tomada por los médicos de la sala de urgencias en base a la gravedad (clínica, radiológica) y la disponibilidad de camas, sin criterios estandarizados en ese momento.

Criterios de inclusión

Diagnóstico de infección por COVID 19 mediante PCR en exudado nasal y faríngeo, y/o clínica y/o radiología pulmonar compatible.

Aceptar participar en el estudio de forma voluntaria.

Edad mayor de 18 años.

Criterios de exclusión

Enfermedad psiquiátrica grave diagnosticada previamente (por ejemplo, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno de ansiedad, trastorno depresivo).

Deterioro cognitivo de cualquier tipo.

Incapacidad para completar los cuestionarios.

Estar en tratamiento con fármacos que puedan causar efectos secundarios asociados con depresión, ansiedad, insomnio (por ejemplo, esteroides).

Método

Para la primera parte del estudio reclutamos a 46 pacientes tratados en el Servicio de Urgencias y manejados de manera ambulatoria, y a 110 pacientes hospitalizados (la totalidad de pacientes tratados en el hospital durante el período descrito). Según nuestros criterios pre-registrados, se excluyeron 7 pacientes debido a patología mental preexistente (2 con ansiedad, 3 con depresión, 2 con deterioro cognitivo).

La recopilación de datos se realizó a través de la cumplimentación de dos cuestionarios por parte de los pacientes, uno para la evaluación psicológica y otro para la evaluación de variables demográficas. Estos cuestionarios fueron completados por los pacientes meses después de la infección, durante una cita de seguimiento en el Hospital Madrid. El estudio tardó aproximadamente 20 minutos en completarse: 10 minutos para el test demográfico y 10 minutos para el test POMS.

El test demográfico consistió en 26 ítems. Se evaluaron parámetros demográficos como edad, género, datos socioeconómicos incluyendo condiciones de vivienda, nivel educativo, ingresos familiares, situación laboral antes y durante el confinamiento por la pandemia, cambios en hábitos, problemas psicológicos, etc. El estudio psicológico se realizó empleando una versión adaptada al castellano del cuestionario POMS (Profile of Mood States).

Con respecto al cálculo de la carga alostática, los diversos parámetros clínicos y de laboratorio se obtuvieron cuando se evaluaron los pacientes en el Departamento de Emergencias y al ingreso en el hospital, y, para simplificar el análisis, se dividieron según los siguientes criterios de anormalidad: presión arterial sistólica (PAS) >140, presión arterial diastólica (PAD) <90, frecuencia cardíaca (FC) >100, leucocitos >11,000 o <4400, linfocitos >3400 o <1200, dímero D >500, lactato deshidrogenasa (LDH) >480, proteína C reactiva (PCR) >5, ferritina >150, procalcitonina >0.5, fibrinógeno >450, lactato >2, interleucina-6 (IL-6) >1.8.

Para la segunda parte del estudio, utilizando una base de datos que comprendía pacientes ingresados en los hospitales HM entre diciembre de 2019 y abril de 2020, se incluyeron un total de 710 pacientes en el estudio. Los parámetros clínicos, como la presión arterial sistólica, la presión arterial diastólica y la frecuencia cardíaca, fueron evaluados en el Departamento de Emergencias, mientras que los parámetros de laboratorio, incluyendo leucocitos, linfocitos, dímero D, proteína C reactiva (PCR), deshidrogenasa láctica (LDH), fibrinógeno, ferritina, lactato, interleucina-6 (IL-6) y procalcitonina, se obtuvieron de muestras de sangre recogidas en el Departamento de Emergencias o al ingreso hospitalario. Estos parámetros fueron seleccionados debido a su evaluación rutinaria durante la evaluación inicial en el Departamento de Emergencias y al ingreso hospitalario (eran fáciles de obtener y estaban disponibles para todos los pacientes) y, según la bibliografía, son comúnmente utilizados para determinar la carga alostática.

Si bien es cierto que no existe un estándar universalmente establecido para el umbral de biomarcadores utilizados para clasificar la carga alostática, nuestro enfoque se basa tanto en la evidencia empírica de estudios previos como en la necesidad de un punto de corte pragmático y clínicamente relevante para predecir resultados graves en el contexto de COVID-19. Dada la naturaleza aguda del COVID-19, nuestro objetivo fue identificar un punto de corte que fuera tanto clínicamente significativo como representativo de la carga fisiológica inmediata experimentada

por los pacientes críticamente enfermos. Un umbral de tres o más biomarcadores en el rango de alto riesgo es un enfoque pragmático, ya que captura a los individuos cuya disfunción fisiológica abarca múltiples sistemas (por ejemplo, cardiovascular, inmune, metabólico) y que probablemente experimenten peores resultados. El umbral de tres o más biomarcadores que indican una alta carga alostática está respaldado por varios estudios que han utilizado umbrales similares para clasificar a los individuos con mayor riesgo de resultados adversos para la salud. Aunque este no es un estándar universal en todos los estudios sobre carga alostática, se ha utilizado en varios contextos, especialmente cuando múltiples sistemas fisiológicos están disfuncionando simultáneamente. Dos estudios—Bruun-Rasmussen et al. (96), que hace referencia al trabajo de Duong et al. (94), y Borrell et al. (153)—ofrecen valiosas perspectivas sobre por qué este umbral es apropiado para identificar a individuos con mayor riesgo de resultados adversos para la salud.

El estudio de Bruun-Rasmussen et al. (96), realizado en una cohorte de Lolland-Falster, Dinamarca, evaluó la carga alostática como predictor de mortalidad. Su investigación demostró que la carga alostática, cuando se mide a través de una combinación de biomarcadores fisiológicos de diferentes sistemas, era un predictor significativo de mortalidad. Específicamente, encontraron que los individuos con tres o más biomarcadores disfuncionales tenían tasas de mortalidad significativamente más altas. En este estudio, el cálculo de la carga alostática (AL) siguió un enfoque sistemático basado en la dicotomización de los biomarcadores en valores de bajo y alto riesgo. Este enfoque implicó mapear los biomarcadores y la mortalidad. Antes de dicotomizar los biomarcadores, los investigadores mapearon la relación entre cada biomarcador y la mortalidad por todas las causas. Para la mayoría de los biomarcadores, la relación entre sus niveles y la mortalidad fue monótona, lo que significa que a medida que los niveles del biomarcador aumentaban o disminuían, el riesgo de mortalidad seguía una tendencia clara y lineal. Para la mayoría de los biomarcadores, estos se dicotomizaron en valores de alto y bajo riesgo según los cuartiles específicos por sexo y edad. Los biomarcadores se dividieron en tres

sistemas fisiológicos: cardiovascular (presión arterial sistólica/diastólica y frecuencia del pulso), metabólico (LDL, triglicéridos, HDL, relación cintura-cadera, HbA1c) e inflamatorio (PCR, albúmina sérica). Los puntajes de cada sistema se sumaron, con puntajes totales posibles que iban de 0 a 10. Los puntajes finales se categorizaron en grupos bajos (0-2), medios (3-4) y altos (5-10) según los tertiles. Este enfoque garantizó un peso igual para cada biomarcador, siguiendo la metodología utilizada en estudios previos.

De manera similar, Borrell et al. (153) estudiaron las disparidades raciales y étnicas en la mortalidad por todas las causas en adultos estadounidenses, centrándose en el papel de la carga alostática. Identificaron una fuerte relación entre una alta carga alostática y un mayor riesgo de mortalidad, mostrando que los individuos con puntuaciones más altas de carga alostática (tres o más biomarcadores elevados) tenían un mayor riesgo de muerte. El índice de carga alostática se construyó utilizando nueve biomarcadores relacionados con la salud cardiovascular, la función metabólica y la inflamación (por ejemplo, albúmina, PCR, presión arterial, colesterol). A cada biomarcador se le asignó una puntuación de 1 si caía en el rango de alto riesgo o 0 si no. La puntuación final de carga alostática, que variaba de 0 a 9, se agrupó en tres categorías: baja (≤ 1 biomarcador), moderada (2 biomarcadores) y alta (≥ 3 biomarcadores), según los tertiles. Este enfoque ayudó a identificar a los individuos con disfunción multisistémica, que se asoció significativamente con disparidades raciales/étnicas en la mortalidad. Este estudio respalda aún más la idea de que el uso de tres o más biomarcadores para identificar una alta carga alostática es un enfoque razonable cuando se intenta capturar el estrés fisiológico acumulativo que refleja mayores riesgos para la salud.

En el contexto de desafíos agudos de salud como el COVID-19, utilizar un umbral de tres o más biomarcadores nos permite capturar el estrés multisistémico que afecta a sistemas críticos (por ejemplo, inmunológico, cardiovascular). Este umbral es particularmente relevante en infecciones graves donde la capacidad del cuerpo para mantener la homeostasis se ve desbordada. Tanto Bruun-Rasmussen et al. como

Borrell et al. proporcionan un fuerte apoyo empírico para este enfoque, ya que demuestran que la alta carga alostática (3+ biomarcadores) se correlaciona con resultados adversos para la salud, incluida la mortalidad. Este método detallado y respaldado empíricamente de Bruun-Rasmussen justifica aún más nuestro enfoque, donde tres o más biomarcadores de alto riesgo indican una alta carga alostática y reflejan mayores riesgos de mortalidad y enfermedades críticas. En el estudio de Borrell et al (153)., los investigadores desarrollaron un índice de carga alostática para capturar el riesgo biológico a través de múltiples sistemas, de manera similar al enfoque utilizado en nuestro estudio. La razón detrás de su selección es que todos estos biomarcadores reflejan sistemas fisiológicos afectados por el estrés crónico y la carga alostática, alineándose bien con la forma en que la carga alostática refleja la tensión fisiológica acumulada a través de múltiples sistemas.

Los biomarcadores seleccionados para nuestro índice de carga alostática (AL) fueron elegidos en función de su disponibilidad en la práctica clínica durante el tratamiento de pacientes con COVID-19 y porque son ampliamente utilizados en el cálculo de la AL, como se demuestra en la literatura existente. En nuestro caso, los marcadores inmunológicos y cardiovasculares—como la proteína C reactiva (PCR), la interleucina-6 (IL-6) y la presión arterial—se midieron de forma rutinaria, reflejando el estrés agudo al que se sometieron estos sistemas durante la infección. Así, al igual que en Bruun-Rasmussen et al., la selección de biomarcadores en nuestro estudio estuvo influida por limitaciones prácticas relacionadas con la disponibilidad de datos en un entorno clínico. Aunque nuestro índice no incluye marcadores metabólicos o neuroendocrinos como el cortisol, consideramos que los biomarcadores incluidos ofrecen información valiosa sobre la disfunción multisistémica. Esto está respaldado por Castagné et al. (79), quienes demostraron que los sistemas inmuno-inflamatorio y cardiovascular fueron los principales impulsores de la mortalidad en su cohorte, incluso cuando su índice de AL también incorporaba marcadores neuroendocrinos y metabólicos.

Como se menciona en la revisión de Juster et al.(73), los biomarcadores de diferentes sistemas, como los marcadores neuroendocrinos (p. ej., cortisol), también son importantes para medir de manera integral la AL. Sin embargo, como se discute en Juster et al. y Castagné et al. (79), las limitaciones prácticas a menudo dictan qué biomarcadores pueden incluirse.

La sobre representación de ciertos dominios—como los sistemas inmunológico y cardiovascular—en nuestro estudio refleja tanto la naturaleza aguda de la crisis por COVID-19 como la disponibilidad de datos. Este es un problema común en estudios donde condiciones clínicas específicas o limitaciones de la muestra influyen en la inclusión de biomarcadores, y es importante abordar las limitaciones y estrategias para equilibrar esta representación. Castagné et al. encontraron que los sistemas inmuno-inflamatorio (p. ej., PCR, fibrinógeno) y cardiovascular (p. ej., frecuencia cardíaca, flujo pico) estaban significativamente asociados con la mortalidad, y que controlar estos sistemas tenía el mayor impacto en las razones de riesgo para la mortalidad. Por lo tanto, nuestro enfoque en estos sistemas no carece de justificación.

Como Castagné et al. señalan acertadamente, no existe un conjunto estándar de biomarcadores universalmente aceptado para construir un índice de AL. Esto es evidente en estudios como Johnson SC et al. (154), que revisaron 26 estudios sobre la relación entre AL y posición socioeconómica. La revisión destacó la variación significativa en los biomarcadores y métodos utilizados en diferentes estudios, lo que dificulta comparar resultados. Esta falta de estandarización se extiende a los métodos para medir, combinar y analizar estos marcadores. La variación entre estudios—incluidos los realizados en el Reino Unido, EE.UU. y Escocia—demuestra que los diferentes conjuntos de datos a menudo contienen diferentes biomarcadores, y que cada índice debe adaptarse a los datos disponibles y al contexto clínico.

En nuestro estudio, nos vimos limitados por la ausencia de marcadores neuroendocrinos como el cortisol. Como Bruun-Rasmussen et al. señalaron, recopilar datos confiables sobre neuroendocrinos

requiere múltiples muestreos para reflejar los ritmos circadianos y los cambios relacionados con el estrés, lo cual es logísticamente difícil en estudios poblacionales grandes o en entornos clínicos agudos.

Aunque tradicionalmente la AL incorpora marcadores neuroendocrinos como epinefrina, norepinefrina y sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-S), que son componentes clave en el marco teórico debido a su papel en la respuesta al estrés, estos marcadores no están disponibles en varios conjuntos de datos que operacionalizan la AL, como NHANES (155). Esto ha llevado a formulaciones de AL sin estos componentes. En nuestro caso, nos centramos en las respuestas al estrés agudo en pacientes con COVID-19, mejor capturadas por marcadores como PCR, IL-6 y presión arterial.

De manera similar a nuestro enfoque, Borrell et al. usaron un algoritmo de peso igual para los biomarcadores. Aunque cada biomarcador puede no contribuir igualmente a la carga alostática, la evidencia sugiere que utilizar un peso igual para cada biomarcador proporciona una estimación conservadora del verdadero impacto de la disfunción fisiológica en los resultados de salud. Esto justifica aún más el peso igual en nuestro propio cálculo de carga alostática (82,156).

Para calcular la carga alostática en ambos estudios, a cada parámetro alterado se le asignó un valor de 1, y a cada parámetro normal se le asignó un valor de 0. Luego, se calculó la suma de estas puntuaciones para cada parámetro en cada paciente para generar una puntuación de carga alostática.

Estudio clínico y demográfico

Se incluyeron los datos de tensión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca, así como parámetros de laboratorio claves para la enfermedad que incluyeron número total de linfocitos, número total de leucocitos, valores de concentraciones séricas de dímero D, Enzima Lactato Deshidrogenasa (LDH), proteína C reactiva (PCR), ferritina, pro calcitonina, fibrinógeno, lactato e interleucina 6 (IL-6).

Se evaluaron parámetros demográficos como edad, sexo, datos socioeconómicos incluyendo condiciones de la vivienda, nivel educativo, ingresos familiares así como la situación laboral antes y durante el confinamiento por la pandemia.

Estudio de las condiciones psicológicas de los pacientes

Para evaluar los estados de ánimo, y tras considerar múltiples opciones, decidimos emplear una versión adaptada al castellano del cuestionario POMS (Profile of Mood States). Es uno de los instrumentos más utilizados en psicología para la medición de los sentimientos, afectos y estados de ánimo, y es muy utilizado en el ámbito deportivo, donde se ha convertido en el indicador más popular del estado de ánimo como consecuencia del sobre entrenamiento y de las condiciones estresantes a que se ven sometidos los deportistas a lo largo de la temporada deportiva. Consta de 58 ítems y evalúa los factores Tensión-Ansiedad, Depresión-Melancolía, Cólera-Hostilidad, Vigor-Actividad, Fatiga-Inercia y Confusión-Desorientación. Cada adjetivo de los que componen la prueba se evalúa en una escala tipo Likert de cinco puntos, de cero (“no en absoluto”) a cuatro (“extremadamente”). La puntuación de cada factor se obtiene de la suma de las respuestas a todos los objetivos que lo definen. Es posible obtener una puntuación global mediante la suma de las puntuaciones en los factores, teniendo en cuenta que Vigor, a diferencia de las demás, se resta.

El protocolo estándar de instrucciones utiliza la expresión “cómo te has sentido durante la última semana, incluyendo el día de hoy”. Los creadores del test (Mc Nair, Loo y Droppleman, 1971) eligieron la referencia a la semana pasada al considerar que éste era un período de tiempo lo suficientemente largo como para capturar las reacciones emocionales típicas y persistentes de las personas a los eventos de la vida diaria, pero lo suficientemente corto como para evaluar los efectos agudos de un tratamiento. No obstante, también indicaron la posibilidad de utilizar otras instrucciones, dependiendo del propósito del estudio. Investigaciones posteriores han examinado las consecuencias de cambiar los tiempos de referencia en la evaluación del estado de ánimo. Según Watson la estructura de

los factores de afecto, positivos y negativos, surgió independientemente del marco temporal calificado, y Winkielman, Knauper y Schwarz afirman que las personas pueden ajustar sus períodos de referencia para calificar sus estados de ánimo. Un estudio reciente de Andrade y col. evalúa la invarianza del cuestionario POMS a través de los tiempos de respuesta y el tipo de instrucción, y las circunstancias de administración, aspectos relevantes para una interpretación significativa de las puntuaciones en los autoinformes. Parece que el uso de un tipo u otro de instrucción no compromete la calidad psicométrica general de la medida. Es por este motivo por el que se ha elegido este cuestionario para evaluar el estado de ánimo de los pacientes, ya que el estudio se realizó meses después de padecer la infección, y una ventaja de este test es que permite medir estados de ánimos actuales y pasados.

No es posible descartar la existencia de un sesgo relacionado con el recuerdo del evento estresante, al tratar de evaluar el estado de ánimo presentado por los pacientes meses antes de la realización del test.

En este estudio, utilizamos la traducción del POMS realizada por el Departamento de Psicología del Deporte del Centro de Alto Rendimiento de San Cugat del Vallés. Este instrumento ha sido validado por la Unidad de Investigación en Psicología del Deporte. La traducción consta de 58 adjetivos que componen los 6 factores obtenidos por los autores de la escala. Los coeficientes de fiabilidad (Alfa de Cronbach) de la escala fueron satisfactorios. Su rango se extiende entre 0.80 y 0.90. Cada uno fue evaluado usando la escala de Likert, y las puntuaciones para cada factor se obtuvieron sumando las puntuaciones de los ítems que lo componen. La puntuación global se calculó sumando las puntuaciones en los factores, restando la puntuación correspondiente de Vigor. Estos valores se referenciaron a los criterios de normalidad especificados a continuación (determinados por los autores de la prueba):

Puntos de corte:

- TENSIÓN/ANSIEDAD. Normal 39–59

- DEPRESIÓN. Normal <45
- IRA. Normal <53
- VIGOR. Normal >57
- FATIGA. Normal <50
- CONFUSIÓN. Normal <50

También se calcularon las medias y las desviaciones estándar para cada factor en el grupo, así como el número y el porcentaje de pacientes que mostraron valores anormales para cada factor.

Aspectos éticos

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Revisión Institucional (o Comité de Ética) de HM Hospitales, con el código CEIm HM Hospitales: 21.12.1928-GHM, para estudios que involucran a seres humanos.

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes involucrados en el estudio.

Análisis estadístico

En la primera parte del estudio se analizaron los datos obtenidos de las personas participantes en el estudio con el objetivo de recoger información sobre sus características sociodemográficas, clínicas y sobre su estado de salud psicológica. Para ello se realizó un estudio descriptivo de frecuencias utilizando el programa estadístico SPSS 26 (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp).

Los datos de los valores de los parámetros clínicos y de laboratorio fueron transformados a una escala ordinal acorde a los puntos de corte de normalidad para cada parámetro. Se calculó la carga

alostática. Se compararon las variables del estudio psicológico medidas con el test POMS acorde a los valores normales o alterados de los parámetros clínicos y de laboratorio, tanto para pacientes hospitalizados como para pacientes atendidos de forma ambulatoria. Para realizar las comparaciones estadísticas entre los diferentes grupos y las correlaciones entre diferentes parámetros se utilizó el programa GraphPad Prism versión 8.0.2 para Windows (GraphPad Software, San Diego California USA).

Dado que este es un estudio observacional y no aleatorizado, los pacientes ambulatorios y hospitalizados pueden diferir en algunas características. Sin embargo, para la mayoría de las variables, no hubo diferencias entre los dos grupos. Se realizó un análisis multivariado utilizando regresión lineal múltiple para calcular los coeficientes β (ajustados por edad) y sus correspondientes intervalos de confianza del 95% para pacientes ambulatorios y hospitalizados en cada medida de salud mental. Los hallazgos se presentan en la Tabla 1. Notablemente, las dimensiones que muestran diferencias significativas entre los dos grupos permanecen consistentes con las reportadas previamente (Tensión-Ansiedad, Ira-Hostilidad y Fatiga).

Tabla 1.*Coeficientes β ajustados por edad.*

Ambulatorios vs Hospitalizados			
	Coeficientes β ajustados	95% IC	Valor p
Tension-Ansiedad	8.16	(5.03 to 11.29)	<0.001
Depresion-Melancolía	-0.340	(-2.17 to 1.49)	0.714
Ira-Hostilidad	3.69	(2.9 to 5.18)	<0.001
Vigor	-0.915	(-3.46 to 1.63)	0.479
Fatiga	2.35	(0.06 to 4.64)	0.044
Confusión	-0.506	(-1.17 to 0.153)	0.132

Resultados**Descripción de las características del grupo atendido de forma ambulatoria****Aspectos demográficos.**

En la tabla 2 se describe la edad.

Tabla 2*Edad en el grupo ambulatorio*

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar
Edad	46	25	82	52,46	15,112

Se observó que el grupo ambulatorio presentó un amplio rango de edad, variando desde los 25 años hasta los 82 años. El 50% de los pacientes tenían una edad mayor a 54 años y el 25% de ellos mayor a 65.

En la tabla 3 se describe la distribución por sexo del grupo ambulatorio.

Tabla 3*Distribución por sexo en el grupo ambulatorio*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Masculino	22	47,8	47,8
Femenino	24	52,2	100,0
Total	46	100,0	

Se puede apreciar en la tabla 3 que la población estudiada mostró ser equivalente en cuanto a sexo, siendo ligeramente más elevada la proporción de mujeres.

La tabla 4 describe el estado civil de los pacientes atendidos de forma ambulatoria.

Tabla 4*Estado civil del grupo ambulatorio*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje
			acumulado
Tipo	soltero	9	19,6
	casado	29	63,0
	viudo	2	4,3
	separado	4	8,7
	divorciado	2	4,3
	Total	46	100,0

Se pudo apreciar que la mayoría (63%) de los pacientes evaluados estaban casados. La proporción de pacientes divorciados o separados fue menor del 10% en este grupo.

La mayoría de los pacientes de este grupo tenían un buen nivel de estudios, siendo que la frecuencia mayor fue la correspondiente a los pacientes que tenían estudios superiores (diplomado universitario (21,7%) o master universitario (47,8%). Esta situación se refleja en los ingresos y situación laboral del grupo como se muestra en las tablas 5 y 6.

Tabla 5*Nivel educativo del grupo de pacientes ambulatorios*

	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Porcentaje acumulado</i>
Bachiller/ EGB completa	5	10,9	10,9
Formación profesional primero/segundo grado	3	6,5	17,4
Bachiller superior, BUP	6	13,0	30,4
Diplomado universitario/ técnico ingeniería, arquitectura	10	21,7	52,2
Master universitario/ otros estudios superiores Universitarios	22	47,8	100,0
Total	46	100,0	

En la tabla 6 se describe el nivel de ingreso de los pacientes que fueron atendidos ambulatoriamente.

La tabla 6 muestra que cerca del 98% de los pacientes atendidos de forma ambulatoria tenían ingresos por encima de los 1000 euros. El nivel de ingresos predominante en este grupo estuvo entre los 1999 a 2999 euros, seguido de 2999 a 3999 euros, por lo que la mayoría de los pacientes pertenecían a la clase media ya que sólo el 2,2% de los pacientes manifestaron tener ingresos por encima de los 5000 euros mensuales.

Tabla 6*Nivel e ingresos mensuales en el grupo ambulatorio*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Menos de 1.000 euros	1	2,2	2,2
1.000 - 1.999 euros	12	26,1	28,3
1.999 - 2.999 euros.	19	41,3	69,6
2.999 - 3.999 euros.	10	21,7	91,3
De 3.999 -5.000 euros.	3	6,5	97,8
Más de 5.000 euros.	1	2,2	100,0
Total	46	100,0	

Se puede observar que la mayor proporción de pacientes correspondió a personas con empleo en el sector privado, seguido de los jubilados. Sólo el 8,7% de los pacientes trabajaba en el sector público. La misma proporción se observó con respecto a aquellos que trabajan en labores del hogar. No hubo pacientes que comunicaran que estando activos en su trabajo se encontraran ausentes, ya sea por enfermedad, vacaciones, maternidad, y pendientes de incorporación. No se registraron estudiantes en el grupo ni tampoco pacientes con incapacidad laboral permanente (Tabla 7).

Tabla 7*Situación laboral previa del grupo ambulatorio*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Asalariado/a sector público.	4	8,7	8,7
Asalariado/a sector privado	25	54,3	63,0
Empresario/a.	2	4,3	67,4
Parado/a.	3	6,5	73,9
Jubilado/a.	8	17,4	91,3
Dedicado/a las labores del hogar.	4	8,7	100,0
Total	46	100,0	

A continuación, se describe el efecto de la pandemia en la situación laboral y académica de este grupo de pacientes.

La tabla 8 muestra que entre los pacientes que se encontraban trabajando el 32,6 % perdió su trabajo definitivamente y el 26,1% mantuvo su puesto de trabajo. En el 39,1% no se aplica la pregunta, ya sea porque estaban jubilados o dedicados a labores del hogar, o porque son trabajadores independientes. Además hay que tener en cuenta que el 6,5% de estos pacientes ya se encontraba en situación de paro antes de la pandemia.

Tabla 8

Efecto del confinamiento durante la pandemia del COVID 19 en la situación laboral del grupo ambulatorio.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Perdí el trabajo definitivamente	15	32,6	32,6
Perdí el trabajo temporalmente	1	2,2	34,8
Mantuve el puesto de trabajo.	12	26,1	60,9
No aplica	18	39,1	100,0
Total	46	100,0	

En la tabla 9 se describe la percepción de la situación laboral de estos pacientes. Las variaciones en las condiciones de trabajo debido a la pandemia fueron relativas, ya que la mayoría, 39,1%, manifestó que no habían variado. Llama la atención que el 28,3% de los participantes del estudio opinaron que sus condiciones laborales mejoraron (Tabla 9).

Tabla 9

Percepción de la situación laboral con respecto a la pandemia en el grupo ambulatorio.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Peores condiciones que antes	15	32,6	32,6
Iguales condiciones	18	39,1	71,7
Mejores condiciones que antes	13	28,3	100,0
Total	46	100,0	

Ningún paciente manifestó algún efecto sobre sus estudios, posiblemente porque eran en su mayoría personas mayores y en el grupo evaluado no había estudiantes (Tabla 10).

Tabla 10

Efecto sobre estudios en el grupo ambulatorio.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
	46	100,0	100,0

En la tabla 11 se puede observar que la mayoría (65,2%) de los pacientes tenían hijos.

Tabla 11*Frecuencia de pacientes con o sin hijos en el grupo ambulatorio*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
No	16	34,8	34,8
Sí	30	65,2	100,0
Total	46	100,0	

En la tabla 12 se describe con quién compartían el hogar los pacientes atendidos de forma ambulatoria en el momento en que comenzó la pandemia.

Tabla 12

Personas con quienes convivían los pacientes en el hogar cuando comenzó la pandemia de COVID 19 en el grupo ambulatorio

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Hijo/a	2	4,3	4,3
Hijo, pareja, compañero de piso	1	2,2	6,5
Hijo, Pareja	8	17,4	23,9
Pareja	22	47,8	71,7
Padres	3	6,5	78,3
Padres y hermano	1	2,2	80,4
Compañero de piso	2	4,3	84,8
Solo	5	10,9	95,7
Residencia	2	4,3	100,0
Total	46	100,0	

Se pudo observar que la mayoría de los pacientes (47,8%) vivía con su pareja y en menor proporción con la pareja e hijo o hija, o con sus hijos o compañeros de piso.

Solo el 10,9% de los pacientes vivía solo y el 4% en una residencia. El 17,4% vivía con su pareja e hijo. No se especifica el número de hijos. En la tabla 13 se observa el número de personas con las cuales convivían los pacientes en su hogar durante el confinamiento.

Tabla 13*Nº de convivientes en el grupo ambulatorio durante el confinamiento*

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Número	0	5	10,9	10,9
	1	25	54,3	65,2
	2	8	17,4	82,6
	3	4	8,7	91,3
	4	1	2,2	93,5
	5	1	2,2	95,7
	*NS/NC	2	4,3	100,0
Total		46	100,0	

NS/NC: no sabe o no contestó

Se puede observar en la tabla 13 que el 54,3% de los pacientes convivían con una persona mientras que el 13, 1% con dos personas y el 24,4% con más de dos personas. También se observó que el 4,3% de los pacientes no contestó a la pregunta.

En la tabla 14 se describe el tipo de ayudas que los pacientes atendidos de forma ambulatoria recibieron durante la situación de emergencia planteada por la presencia de la pandemia del COVID 19. Los pacientes calificaron la ayuda recibida en una escala de cero (0) a diez (10) para calificar todas las ayudas.

Tabla 14

Ayuda con problemas físicos/médicos en el grupo ambulatorio

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
3	1	2,2	2,2	2,2
5	8	17,4	17,4	19,6
6	9	19,6	19,6	39,1
7	13	28,3	28,3	67,4
8	12	26,1	26,1	93,5
9	3	6,5	6,5	100,0
Total	46	100,0	100,0	

De una puntuación de 0 a 10 sobre el haber recibido atención para los problemas físicos y médicos, las mayores frecuencias en la puntuación fueron de 6, 7 y 8 puntos, indicando que sí recibieron ayuda. Solo el 19,6 % puntuó la calidad de la ayuda en 5 o menos puntos.

En la tabla 15 se analiza la puntuación con respecto a la ayuda a problemas psicológicos.

Tabla 15*Ayuda problemas psicológicos en el grupo ambulatorio*

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	2	1	2,2	2,2	2,2
	3	2	4,3	4,3	6,5
	4	5	10,9	10,9	17,4
Puntuación	5	12	26,1	26,1	43,5
	6	10	21,7	21,7	65,2
	7	9	19,6	19,6	84,8
	8	7	15,2	15,2	100,0
Total		46	100,0	100,0	

En cuanto a la valoración de la calidad de la ayuda psicológica el 43,5% de los pacientes dieron una puntuación igual o mayor a 5. La mayor frecuencia correspondió a la puntuación de 6 (21,7%).

Tabla 16*Ayuda personal (charla, sentimientos...) en el grupo ambulatorio*

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	2	1	2,2	2,2	2,2
	3	1	2,2	2,2	4,3
Puntuación	4	6	13,0	13,0	17,4
	5	4	8,7	8,7	26,1

Tabla 16*Ayuda personal (charla, sentimientos...) en el grupo ambulatorio*

6	12	26,1	26,1	52,2
7	10	21,7	21,7	73,9
8	5	10,9	10,9	84,8
9	7	15,2	15,2	100,0
Total	46	100,0	100,0	

En cuanto a la ayuda para charlar o compartir sentimientos sólo el 26,1 % dio una puntuación menor o igual a 5. La mayoría (73,9%) pensó que había tenido ayuda al respecto, pudiendo compartir de forma adecuada sus sentimientos.

En la tabla 17 se describe cómo fue la ayuda que recibieron los pacientes para comprar alimentos.

Tabla 17*Ayuda compra alimentos en el grupo ambulatorio*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
3	1	2,2	2,2	2,2
5	1	2,2	2,2	4,3
6	2	4,3	4,3	8,7
7	13	28,3	28,3	37,0
8	14	30,4	30,4	67,4
9	9	19,6	19,6	87,0

Tabla 17*Ayuda compra alimentos en el grupo ambulatorio*

10	6	13,0	13,0	100,0
Total	46	100,0	100,0	

En cuanto a la ayuda para comprar alimentos solo el 4,3% dio puntuaciones por debajo o igual a 5. Más aún, el 30,4% dio una puntuación de 8, por lo que en general el grupo sí recibió este tipo de asistencia.

A continuación, en la tabla 18 se expone el tipo de ayuda que recibieron los pacientes para resolver problemas en su casa.

Tabla 18*Ayuda problemas en casa en el grupo ambulatorio.*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
2	1	2,2	2,2	2,2
5	7	15,2	15,2	17,4
6	17	37,0	37,0	54,3
7	12	26,1	26,1	80,4
8	7	15,2	15,2	95,7
9	1	2,2	2,2	97,8
10	1	2,2	2,2	100,0
Total	46	100,0	100,0	

En cuanto a la ayuda para los problemas de la casa el 17,4% dieron una puntuación menor o igual a 5, mientras que la mayoría (82,6%) dio una puntuación mayor a 5, siendo la puntuación de 7 la más frecuente.

En cuanto a la ayuda recibida para realizar trámites y gestiones la mayoría (87%) dio una puntuación superior a los 5 puntos, siendo la puntuación más frecuente la de 6 puntos, indicando que el grupo de alguna manera recibió este tipo de ayuda (Tabla 19).

Tabla 19

Ayuda gestiones en el grupo ambulatorio

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	2	1	2,2	2,2	2,2
	4	1	2,2	2,2	4,3
	5	4	8,7	8,7	13,0
	6	15	32,6	32,6	45,7
Válido	7	13	28,3	28,3	73,9
	8	9	19,6	19,6	93,5
	9	2	4,3	4,3	97,8
	10	1	2,2	2,2	100,0
	Total	46	100,0	100,0	

Con respecto a los cambios de hábitos los pacientes calificaron con la siguiente puntuación acorde a si habían modificado el hábito aumentando o disminuyendo la frecuencia de la práctica:

0.- no se aplica en mi caso.

1.- ha disminuido mucho.

2.- ha disminuido un poco.

3.- permanece igual.

4.- ha aumentado un poco.

5.- ha aumentado mucho.

6. Prefiero no contestar

En cuanto al consumo de tabaco la mayoría (71,7%) contestó que no aplicaba en su caso, indicando que una gran parte de este grupo eran no fumadores. Entre los fumadores la mayoría (19,6%) opinó que su hábito no se modificó (Tabla 20).

Tabla 20

Cambio consumo tabaco en el grupo ambulatorio

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	33	71,7	71,7	71,7
3	9	19,6	19,6	91,3
4	3	6,5	6,5	97,8
5	1	2,2	2,2	100,0
Total	46	100,0	100,0	

En cuanto al consumo de cannabis el 97,8% de los pacientes opinó que no aplicaba en su caso, de lo que se deduce que no consumían este producto (Tabla 21).

Tabla 21*Cambio consumo cannabis en el grupo ambulatorio*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	45	97,8	97,8	97,8
3	1	2,2	2,2	100,0
Total	46	100,0	100,0	

Con referencia al consumo de alcohol el 67,4% no parecía consumir alcohol, puesto que respondieron que no aplicaba en su caso. El 17,4 % opinó que no varió su consumo y un 15,2% opinó que aumentó su consumo (Tabla 22).

Tabla 22*Cambio consumo alcohol en el grupo ambulatorio*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	31	67,4	67,4	67,4
3	8	17,4	17,4	84,8
4	7	15,2	15,2	100,0
Total	46	100,0	100,0	

Con respecto a los cambios de medicación, se pudo observar en este grupo que la mitad de la población encuestada (52,2%) opinaba que no aplicaba en su caso, posiblemente porque no consumían medicamentos de forma continuada, mientras que el 45,7% sí se encontraba bajo algún tipo de

medicación y opinó que no hubo alteraciones en el patrón de consumo de medicamentos. Solo el 4,4% opinó que había aumentado el consumo (Tabla 23).

Tabla 23

Cambio medicamentos problemas fisiológicos en el grupo ambulatorio

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	24	52,2	52,2	52,2
3	21	45,7	45,7	97,8
4	1	2,2	2,2	100,0
Total	46	100,0	100,0	

La totalidad de los pacientes opinó que el consumo de medicamentos para trastornos psicológicos no aplicaba en su caso (ya que el diagnóstico de enfermedad psiquiátrica previa y el consumo de fármacos en este sentido eran criterio de exclusión) (Tabla 24).

Tabla 24

Cambio medicamentos problemas psicológicos en el grupo ambulatorio

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	46	100,0	100,0	100,0

Con referencia al consumo de alimentos hipercalóricos la mayoría (52,2%) opinó que no varió su consumo, y un 21,7% aumentó más bien el consumo. Sin embargo, el 23,9% opinó que no aplicaba en su caso (Tabla 25).

Tabla 25*Cambio consumo alimentos hipercalóricos en el grupo ambulatorio*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	11	23,9	23,9	23,9
2	1	2,2	2,2	26,1
3	24	52,2	52,2	78,3
4	10	21,7	21,7	100,0
Total	46	100,0	100,0	

Con respecto al uso de las redes sociales llama la atención que la mitad de los pacientes encuestados consideró que la pregunta no aplicaba en su caso. Sin embargo, el 17,4% opinó que había aumentado su actividad en las redes sociales mientras que el 15,4% opina que la disminuyó (Tabla 26).

Tabla 26*Cambio uso redes sociales en el grupo ambulatorio*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	25	54,3	54,3	54,3
3	6	13,0	13,0	67,4
4	7	15,2	15,2	82,6
5	8	17,4	17,4	100,0
Total	46	100,0	100,0	

Con respecto al tiempo viendo la televisión las opiniones estaban divididas entre los que aumentaron ligeramente (43,5%) su tiempo frente al televisor y los que lo aumentaron mucho (41,3%). Sólo el 15,2% consideró que disminuyó su tiempo viendo TV (Tabla 27).

Tabla 27

Cambio tiempo viendo TV en el grupo ambulatorio

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	1	2,2	2,2	2,2
3	6	13,0	13,0	15,2
4	20	43,5	43,5	58,7
5	19	41,3	41,3	100,0
Total	46	100,0	100,0	

En la tabla 28 se aprecia que la mayoría (78,3%) de los pacientes encuestados no utilizaba video juegos porque consideran que la pregunta no aplicaba en su caso. El 15,2% sí los utilizaba y aumentó su tiempo dedicado a ellos, mientras que el 8,7% manifestó haber disminuido el tiempo dedicado a esta actividad.

Tabla 28*Cambio uso videojuegos en el grupo ambulatorio*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	36	78,3	78,3	78,3
3	3	6,5	6,5	84,8
4	4	8,7	8,7	93,5
5	3	6,5	6,5	100,0
Total	46	100,0	100,0	

En la tabla 29 se observa que el 95,7% de los pacientes encuestados no apostaba online porque la pregunta no aplicaba en su caso. Sólo el 4,4% sí lo hacía, en donde la mitad manifestó haber disminuido la actividad durante la pandemia.

Tabla 29*Cambio apuestas online en el grupo ambulatorio*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	44	95,7	95,7	95,7
1	1	2,2	2,2	97,8
3	1	2,2	2,2	100,0
Total	46	100,0	100,0	

La mayoría de los pacientes (47,8%) opinó que con la pandemia disminuyó mucho su ritmo de ejercicio físico, el 8,7% que lo disminuyó poco y el 23,9% manifestó que no experimentó cambios. Sólo el 2,2% manifestó haber aumentado el ritmo de ejercicios físicos (Tabla 30).

Tabla 30

Cambio ejercicio físico en el grupo ambulatorio

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	8	17,4	17,4	17,4
1	22	47,8	47,8	65,2
2	4	8,7	8,7	73,9
3	11	23,9	23,9	97,8
4	1	2,2	2,2	100,0
Total	46	100,0	100,0	

Se realizó también un análisis del riesgo de infección entre estos pacientes tomando en cuenta distintos parámetros tales como si pertenecían a algún grupo de alto riesgo, si durante el confinamiento convivieron con personas de riesgo, con personas con síntomas o con personas que estaban expuestas por motivos de trabajo u otros. Las preguntas fueron elaboradas para respuestas dicotómicas (sí o no).

Acorde a las respuestas de los pacientes el 45,7% pertenecía a algún tipo de grupo de riesgo. Se consideró como grupo de riesgo a aquellas personas de más de 60 años, personas con enfermedades cardiovasculares o hipertensión arterial, personas con enfermedades pulmonares crónicas, diabetes, cáncer, inmunodepresión y mujeres embarazadas (Tabla 31).

Tabla 31*Grupo de riesgo en el grupo ambulatorio*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	25	54,3	54,3	54,3
Sí	21	45,7	45,7	100,0
Total	46	100,0	100,0	

Se observó además que el 28,3% de los pacientes convivía con personas de riesgo durante el confinamiento (Tabla 32).

Tabla 32*Convivencia con personas de riesgo en el grupo ambulatorio*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	30	65,2	69,8	69,8
Sí	13	28,3	30,2	100,0
Total	43	93,5	100,0	
Sin datos	3	6,5		
Total	46	100,0		

La mayoría (89,1%) de los pacientes no convivió con personas expuestas (personal sanitario o de las fuerzas de seguridad del Estado) (Tabla 33).

Tabla 33*Convivencia con personas expuestas en el grupo ambulatorio*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	41	89,1	95,3	95,3
Sí	2	4,3	4,7	100,0
Total	43	93,5	100,0	
Sin datos	3	6,5		
Total	46	100,0		

En la tabla 34 se observa la frecuencia de pacientes que convivieron con personas que tenían síntomas.

Tabla 34

Frecuencia de pacientes que convivieron con personas sintomáticas en el grupo ambulatorio

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
No	17	42,5	42,5
Sí, pero no les hicieron un test que confirmara el diagnóstico.	8	20,0	62,5
Fueron diagnosticados de COVID-19 pero no	13	32,5	95,0

Tabla 34

Frecuencia de pacientes que convivieron con personas sintomáticas en el grupo ambulatorio

fueron				
hospitalizados/as				
Fueron				
hospitalizados/as	por	2	5,0	100,0
COVID-19.				
Total		40	100,0	

Una proporción importante de pacientes (32,5%) manifestó haber convivido con enfermos de COVID-19 pero sin hospitalizar. Es importante que el 20% de las personas estuvo con pacientes sintomáticos que no fueron diagnosticados mediante un test de confirmación. Sin embargo, el 42,5% no estuvo en contacto con enfermos o sospechosos. Solo el 3% estuvo en contacto con personas que fueron hospitalizadas debido a la infección con este virus.

Se realizó un análisis de la información que recibieron los pacientes acerca de la COVID-19 tomando en cuenta los siguientes parámetros:

Formas de transmisión.

Síntomas.

Mortalidad.

Formas de prevención.

Los pacientes calificaron de cero (0) a diez (10) la información que habían recibido para cada uno de los indicadores considerados. Los resultados se exponen en las tablas 35, 36, 37 y 38.

Con respecto a la información sobre la transmisión de la enfermedad que recibieron los pacientes la mayoría dio una puntuación por encima de 5, siendo las puntuaciones de 7 y 8 las más frecuentes, por lo que se deduce que una proporción importante de pacientes pensó que sí había recibido información adecuada sobre la forma de transmisión de la enfermedad (Tabla 35).

Tabla 35

Información sobre la transmisión en el grupo ambulatorio

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Puntuación	4	1	2,2	2,2	2,2
	5	3	6,5	6,5	8,7
	6	9	19,6	19,6	28,3
	7	20	43,5	43,5	71,7
	8	11	23,9	23,9	95,7
	9	2	4,3	4,3	100,0
	Total	46	100,0	100,0	

Sobre la información acerca de la mortalidad las puntuaciones más frecuentes fueron las de 7, 8 y 9, por lo que se puede deducir que los pacientes pensaban que estaban bien informados sobre los aspectos relacionados con la mortalidad de la enfermedad por COVID-19 (Tabla 36).

Tabla 36*Información sobre la mortalidad de la infección en el grupo ambulatorio*

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Puntuación	3	1	2,2	2,2	2,2
	4	2	4,3	4,3	6,5
	5	1	2,2	2,2	8,7
	6	3	6,5	6,5	15,2
	7	13	28,3	28,3	43,5
	8	19	41,3	41,3	84,8
	9	7	15,2	15,2	100,0
	Total	46	100,0	100,0	

En cuanto a la información sobre los síntomas característicos de la infección todos dieron una puntuación por encima de 5, siendo la puntuación más frecuente la de 8, por lo que se puede afirmar que este grupo de pacientes consideró que estaba bien informado sobre la sintomatología de la enfermedad (Tabla 37).

Tabla 37*Información sobre los síntomas de la enfermedad en el grupo ambulatorio*

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	6	9	19,6	19,6	19,6
	7	11	23,9	23,9	43,5
Puntuación	8	22	47,8	47,8	91,3
	9	4	8,7	8,7	100,0
	Total	46	100,0	100,0	

De la misma manera, la puntuación sobre la información acerca de la prevención fue mayor o igual a 6, siendo la puntuación más frecuente la de 7, seguida de la de 8, por lo que se entiende que este grupo de personas consideró que estaban bien informados sobre los métodos de prevención del COVID-19 (Tabla 38).

Tabla 38*Información sobre las medidas de prevención en el grupo ambulatorio*

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	6	13	28,3	28,3	28,3
	7	16	34,8	34,8	63,0
Puntuación	8	13	28,3	28,3	91,3
	9	4	8,7	8,7	100,0
	Total	46	100,0	100,0	

Se realizó un análisis sobre las necesidades de distintos tipos de ayuda médica, psicológica y social en los pacientes. Las preguntas fueron elaboradas para obtener respuestas dicotómicas (sí o no) (Tabla 39). La mayoría de los pacientes encuestados (78,3%) manifestó no necesitar ayuda psicológica durante el confinamiento.

Tabla 39

Necesidad de ayuda psicológica confinamiento en el grupo ambulatorio

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	36	78,3	78,3	78,3
Sí	10	21,7	21,7	100,0
Total	46	100,0	100,0	

En la tabla 40 se puede apreciar que el 21,7% manifestó haber tenido problemas de stress o ansiedad durante el confinamiento y necesidad de ayuda.

Tabla 40

Necesidad de ayuda para problemas estrés/ansiedad en el grupo ambulatorio

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	36	78,3	78,3	78,3
Sí	10	21,7	21,7	100,0
Total	46	100,0	100,0	

La mayoría (95,7%) de los pacientes encuestados manifestó no tener problemas depresivos durante el confinamiento (Tabla 41).

Tabla 41

Necesidad de ayuda para problemas depresivos en el grupo ambulatorio

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	44	95,7	95,7	95,7
Sí	2	4,3	4,3	100,0
Total	46	100,0	100,0	

Ninguno de los pacientes manifestó haber tenido algún episodio psicótico durante el confinamiento (Tabla 42).

Tabla 42

Necesidad de ayuda para problemas psicóticos en el grupo ambulatorio

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	46	100,0	100,0	100,0

Tampoco manifestaron haber tenido problemas sexuales de ningún tipo que precisara de algún tipo de ayuda (Tabla 43).

Tabla 43*Necesidad de ayuda para problemas sexuales en el grupo ambulatorio*

	Frecuencia		Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	0	46	100,0	100,0	100,0

Sólo el 15 % de los pacientes contestó que había tenido problemas de sueño durante el confinamiento (Tabla 44).

Tabla 44*Necesidad de ayuda para problemas del sueño en el grupo ambulatorio*

	Frecuencia		Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	39	84,8	84,8	84,8	84,8
Sí	7	15,2	15,2	15,2	100,0
Total	46	100,0	100,0	100,0	

Ninguno de los pacientes encuestados consideró que hubiese tenido algún problema de trastorno alimentario durante el período de confinamiento que necesitase de ayuda (Tabla 45).

Tabla 45*Necesidad de ayuda para problemas conducta alimentaria en el grupo ambulatorio*

	Frecuencia		Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	46	100,0	100,0	100,0	100,0

Ninguno de los pacientes consumió sustancias consideradas como drogas durante el confinamiento y por lo tanto no necesitó ayuda para resolver problemas relacionados con este hábito (Tabla 46).

Tabla 46

Necesidad de ayuda para uso de sustancias

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	46	100,0	100,0	100,0

A continuación, se analizan las condiciones de la vivienda en el grupo de pacientes ambulatorio (Tabla 47).

Tabla 47

Superficie de la vivienda en el grupo ambulatorio

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
50-90 m ² .	11	23,9	23,9
90-120 m ²	21	45,7	69,6
120-200 m ² .	13	28,3	97,8
Más de 200 m ² .	1	2,2	100,0
Total	46	100,0	

Se puede observar que la mayoría de las viviendas tenían más de 90 m² y ninguna vivienda, acorde a lo informado por los pacientes, tenía una superficie menor a 50 m².

En la tabla 48 se especifican las condiciones de la vivienda. Los pacientes respondieron sí o no acorde a la presencia de la estructura en su casa o piso.

Tabla 48

Condiciones de la vivienda en el grupo ambulatorio

Ventanas	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Sí	46	100,0	100,0	100,0
Balcones	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	36	78,3	78,3	78,3
Sí	10	21,7	21,7	100,0
Total	46	100,0	100,0	
Terraza/patio	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	40	87,0	87,0	87,0
Sí	6	13,0	13,0	100,0
Total	46	100,0	100,0	

Jardín	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	44	95,7	95,7	95,7
Sí	2	4,3	4,3	100,0
Total	46	100,0	100,0	

Evaluación psicológica.

La evaluación psicológica se llevó a cabo tanto en el grupo ambulatorio como en el de pacientes hospitalizados mediante el test POMS, que mide distintos aspectos del estado de ánimo de las personas. Como se describió en la metodología consta de 58 ítems y evalúa los factores Tensión-Ansiedad, Depresión-Melancolía, Cólera-Hostilidad, Vigor-Actividad, Fatiga-Inercia y Confusión-Desorientación. Cada uno de los adjetivos se evaluó utilizando la escala de Likert y las puntuaciones para cada factor se obtuvieron de la suma de las puntuaciones de los ítems que lo componen. La puntuación global se calculó mediante la suma de las puntuaciones en los factores, restando la correspondiente a Vigor. Se calcularon las medianas y percentiles 25 y 75 para las puntuaciones obtenidas en el grupo para cada factor, y se refirieron estos valores a los criterios de normalidad que a continuación se especifican:

Puntos de corte:

TENSIÓN/ANSIEDAD. Normal 39-59,

DEPRESIÓN. Normal <45,

CÓLERA. Normal <53,

VIGOR. Normal >57.

FATIGA. Normal < 50.

CONFUSION. Normal <50.

También se calcularon las medias y la desviación estándar de cada factor en el grupo.

Se determinó también el número y porcentaje de pacientes que presentaron valores anormales para cada uno de los factores.

Los resultados se muestran a continuación (Tabla 49).

Tabla 49*Análisis descriptivo del test POMS en el grupo de pacientes ambulatorio*

	Tensión- ansiedad	Depresión- melancolía	Cólera- hostilidad	Vigor	Fatiga	Confusión
N	46	46	46	46	46	46
Valor mínimo	32,00	37,00	34,00	37,00	35,00	31,00
25% Percentil	40,00	40,00	36,00	46,00	40,00	32,00
Mediana	52,00	42,00	40,00	50,00	47,00	33,00
75% Percentil	59,25	45,00	44,25	54,00	49,25	34,00
Valor Máximo	67,00	54,00	58,00	64,00	55,00	42,00
Media	50,22	42,76	41,61	49,61	45,37	33,15
Desviación estándar	10,18	3,640	6,252	5,837	5,368	1,788
Error estándar	1,501	0,5368	0,9218	0,8606	0,7915	0,2637
IC 95% inferior de la media	47,19	41,68	39,75	47,88	43,78	32,62
IC 95% superior de la media	53,24	43,84	43,47	51,34	46,96	33,68
Significancia	*	***	*	ns	*	***

En la tabla 49 se puede observar que el valor de la mediana para Tensión-Ansiedad en este grupo de pacientes fue de 52, dentro del rango de normalidad. Sin embargo, el percentil 25 fue de 40, lo que quiere decir que el 25% de los valores obtenidos en el grupo de pacientes para este factor estaban por debajo de esta cifra, por ende por debajo de los niveles de normalidad. El percentil 75 fue de 59,25 indicando que el 25 % de los pacientes tenía valores por encima de esta cifra sobre el rango de normalidad. Se calculó también el número de pacientes cuyos valores estaban fuera del rango de normalidad. En el caso del factor ansiedad o tensión, se encontró que 17 pacientes del grupo evaluado presentaron valores por debajo de 50, que es el punto de corte para la normalidad, lo que significa que el 36,9% de los pacientes presentaban ansiedad o tensión en el momento del test.

Para Depresión-Melancolía se puede observar en la tabla que tanto los valores de la mediana como de los percentiles 75 y 25 están por debajo de 45, que es el punto de corte de normalidad, considerándose como anormales los valores superiores a 45. Es decir, que el 75% de los pacientes no refirieron sentir depresión o melancolía. Además, se encontró que 7 de los 46 pacientes tenían valores por encima de 45, lo significa que el 15,2% de los pacientes evaluados presentaban depresión o melancolía.

Similarmente para Cólera los valores de la mediana y los percentiles 75 y 25 estaban por debajo de 53, por lo que la población estudiada presentaba en su mayoría valores normales para este parámetro. Sólo 3 pacientes presentaron valores por encima de 53, lo que corresponde al 6,5%.

En cambio, los valores de la mediana y de los percentiles 25 y 70 respectivos a Vigor estaban por debajo de la norma (57), indicando que este parámetro estaba alterado. De hecho, 43 pacientes tenían valores por debajo de 57, representando un 93,4% de los pacientes ambulatorios.

Con respecto a Fatiga, los valores de la mediana y los percentiles 75 y 25 se encontraban en la norma por debajo de 50, que es el valor de corte. Por encima de este valor se considera que hay

presencia de fatiga. Se pudo observar que 7 (15,2%) de los pacientes presentaron valores por encima de 50, es decir comunicaron fatiga.

Con respecto a Confusión, los valores de la mediana y de los percentiles 25 y 75 se encontraban por debajo de 50, en la norma. No se observó ningún valor por encima de la norma en este grupo de *pacientes*.

Valores de parámetros clínicos.

En este trabajo como signos clínicos se consideraron la tensión arterial diastólica y sistólica, así como la frecuencia cardíaca. El análisis descriptivo de los valores obtenidos se especifica en la tabla 50.

Tabla 50

Signos clínicos en el grupo de pacientes ambulatorio

	Tensión Arterial Sistólica	Tensión Arterial Diastólica	Frecuencia Cardíaca
N	46	46	46
Valor mínimo	87,00	43,00	55,00
25% Percentil	113,5	64,00	70,25
Mediana	125,5	69,00	79,00
75% Percentil	135,8	78,50	90,00
Valor Máximo	178,0	92,00	116,0
Media	124,9	69,41	80,48
Desviación estándar	19,82	13,95	13,97
Error estándar	2,922	2,056	2,060
IC 95% inferior de la media	119,0	65,27	76,33
IC 95% superior de la	130,8	73,55	84,63

Tabla 50*Signos clínicos en el grupo de pacientes ambulatorio*

media			
Test de normalidad			
D'Agostino & Pearson	1,795	1,793	2,442
omnibus K2			
Valor P	0,4076	0,4079	0,2950
Los valores tienen			
distribución normal	Sí	Sí	Sí
(alfa=0.05)			
Significancia	ns	Ns	ns
Sum	5746	3193	3702

La tabla 50 muestra que tanto la mediana de la presión sistólica como los percentiles 75 y 25 estaban por debajo del punto de corte de 140. Se observaron 8 pacientes con valores de presión sistólica por encima de 140, lo que representa el 17,3% de los casos.

En cuanto a la presión diastólica tanto la mediana como el percentil 25 y 75 estaban por debajo de 90, que es el punto de corte. El 91,3% % (42/ 46) de los pacientes tenían presión diastólica por debajo de 90, es decir en un rango normal. Sin embargo 8 de los pacientes presentaron presión diastólica por debajo de 60 (17,39%), lo que se considera como anormalmente baja.

Valores de parámetros analíticos.

Se midieron también distintos parámetros de laboratorio que se han objetivado como alterados en pacientes con COVID 19, como se explicó en la introducción teórica. Se pormenorizan en la tabla 51.

Tabla 51*Valores de laboratorio en el grupo ambulatorio*

	Leucocitos	linfocitos	dímero D	PCR	Fibrinógeno	ferritina	LDH	lactato
N	46	46	46	46	46	46	46	46
Valor mínimo	3890	1,023	156,0	0,3500	113,0	167,0	149,0	0,7000
25% Percentil	4618	956,0	309,3	7,000	240,5	292,8	249,7	1,000
Mediana	5480	1100	429,5	19,58	287,0	385,5	288,0	1,100
75% Percentil	6948	1466	525,0	37,25	387,0	536,5	374,3	1,400
Valor Máximo	9880	2310	1023	78,00	654,0	1129	632,6	1,800
Media	5594	1216	454,2	25,17	309,6	430,2	299,5	1,178
Desviación estándar	1927	512,0	196,6	21,85	111,9	183,8	95,08	0,2898
Error estándar	284,1	75,49	28,98	3,221	16,50	27,10	14,02	0,04272
IC 95% inferior de la media	5022	1063	395,9	18,68	276,4	375,6	271,3	1,092
IC 95% superior de la media	6166	1368	512,6	31,65	342,9	484,8	327,8	1,264

Tabla 51*Valores de laboratorio en el grupo ambulatorio*

Test D'Agostino & Pearson ómnibus K^2	6,845	1,286	11,78	8,457	5,363	19,53	11,57	3,909
Valor P	0,0326	0,5258	0,0028	0,0146	0,0684	< 0.0001	0,0031	0,1416
Distribución normal (alfa=0.05)	No	Sí	No	No	Sí	No	No	Sí
Significancia	*	ns	**	*	Ns	***	**	ns
Sum	257338	55915	20895	1158	14242	19788	13778	54,20

Se encontró que la mediana de los valores de leucocitos se encontraba dentro del rango de normalidad (4000 -11000). El percentil 75 estaba también en el rango normal, pero el percentil 25 estaba por debajo de 4000, es decir por debajo de la norma. Esto quiere decir que el 25% de los pacientes presentaban leucopenia. Tres pacientes presentaron valores por debajo de 4000 y ningún paciente de este grupo valores por encima de 11.000 (leucocitosis).

Con respecto al número de pacientes con valores alterados de linfocitos (criterio de normalidad: 1200-3400) se observó que 25/46 (54,3%) de los pacientes presentaron valores por debajo de 1200 y ninguno por encima de 3400. Además, en la tabla 51 se puede observar que tanto el percentil 25 como la mediana se encontraban por debajo del valor de corte inferior, indicando la presencia de linfopenia en este grupo.

En cuanto al dímero D, en la tabla 51 se observa que tanto el percentil 25 como la mediana se encontraban por debajo de este valor, señalando que menos del 25% de los pacientes presentaban valores elevados de este parámetro. De hecho, se encontró que 13 de los 46 pacientes (28,2%) tenían valores por encima del punto de corte (500).

La prueba de PCR mostró que 40 de los 46 pacientes (86,9%) presentaron valores por encima del punto de corte (5) de este parámetro. Este resultado se refleja también en los valores observados en la tabla, puesto que tanto el percentil 25, 75 y la mediana estaban muy por encima de ese valor.

En cuanto a los valores de fibrinógeno se encontró que 5 de los 46 pacientes (10,8%), tenían valores por encima del punto de corte (450). La tabla muestra que tanto la mediana como los percentiles 25 y 75 estaban por debajo de ese valor, por lo que confirma que la mayoría de los pacientes tenían valores normales.

Los valores de ferritina encontrados mostraron que todos los pacientes tenían valores por encima del punto de corte (150). Similarmente tanto la mediana como los percentiles 25 y 75 estaban por encima de ese valor.

Con respecto a los valores de la enzima lactato dehidrogenasa (LDH) sólo un paciente presentó valores por encima de 480, por lo que este parámetro no se encontró alterado en este grupo de pacientes. Tanto la mediana como los percentiles 75 y 25 se encontraban dentro del rango normal establecido.

En referencia a los valores de lactato, ningún paciente presentó valores por encima del punto de corte (2), encontrándose la mediana y los percentiles 75 y 25 en la norma.

Clasificación de los pacientes acorde a los criterios de normalidad de los parámetros clínicos y de laboratorio en el grupo ambulatorio.

Para analizar el comportamiento de los datos de los parámetros clínicos y de laboratorio acorde a los rangos de normalidad pre establecidos se clasificaron los pacientes acorde a los valores para cada parámetro clínico acorde a los siguientes puntos de corte:

TA SISTOLICA >140

TA DIASTOLICA <90

FC >100

LEUCOCITOS: >11.000 o < 4.400

LINFOCITOS: > 3.400 o <1.200

D DIMERO >500.

LDH >480

PCR >5

FERRITINA >150

PROCALCITONINA >0,5

FIBRINOGENO >450

LACTATO >2

Según estos criterios se construyó una escala de rangos asignando el valor de 0 a los valores normales y de 1 a aquellos alterados (por encima o por debajo del rango normal), y se realizó el análisis de frecuencia para cada parámetro.

Las frecuencias obtenidas para cada parámetro se describen en las tablas siguientes.

En la tabla 52 se puede observar que la mayoría de los pacientes ambulatorios presentó tensión arterial sistólica en la norma.

Tabla 52

Normalidad Tensión arterial sistólica

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Normal	38	82,6	82,6	82,6
	Alterado	8	17,4	17,4	100,0
	Total	46	100,0	100,0	

La tabla 53 muestra que el 30,4% de los pacientes tenían alteraciones en la presión diastólica. Seis de estos pacientes tenían valores inferiores a 60mm Hg y 8 presentaron

valores iguales o superiores a 90 mm Hg.

Tabla 53

Normalidad Tensión arterial diastólica

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje	Porcentaje acumulado
		a	e	válido	
Válido	Normal	32	69,6	69,6	69,6
	Alterada	14	30,4	30,4	100,0
	Total	46	100,0	100,0	

La frecuencia cardíaca fue normal en el 91,3% de los pacientes (Tabla 54).

Tabla 54

Normalidad en la frecuencia cardíaca

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje	Porcentaje
				válido	acumulado
	Normal	42	91,3	91,3	91,3
	Alterada	4	8,7	8,7	100,0
	Total	46	100,0	100,0	

El 91,3 % de los pacientes ambulatorios presentó un número de leucocitos considerado como normal (Tabla 55).

Tabla 55*Normalidad en el número de leucocitos*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Normales	42	91,3	91,3	91,3
Alterados	4	8,7	8,7	100,0
Total	46	100,0	100,0	

Se encontró que el 54,3% de los pacientes tenía el número de linfocitos por debajo de la norma (< 1200). No se observó linfocitosis (valores superiores a 3400) (Tabla 56).

Tabla 56*Normalidad en el número de linfocitos*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Normal	21	45,7	45,7	45,7
Alterados (linfopenia)	25	54,3	54,3	100,0
Total	46	100,0	100,0	

Los valores correspondientes a dímero D fueron elevados en el 28,3% de los pacientes ambulatorios (Tabla 57).

Tabla 57*Normalidad en los valores de dímero D*

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Normal	33	71,7	71,7	71,7
	Elevado	13	28,3	28,3	100,0
	Total	46	100,0	100,0	

Los valores de la prueba de proteína C reactiva fueron elevados en el 84,8% de los pacientes ambulatorios evaluados (Tabla 58).

Tabla 58*Normalidad en los valores de PCR*

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Normal	7	15,2	15,2	15,2
	Elevado	39	84,8	84,8	100,0
	Total	46	100,0	100,0	

Se pudo observar que el 89,1 % de los pacientes ambulatorios no tuvieron alteraciones en los niveles de fibrinógeno (Tabla 59).

Tabla 59*Normalidad en el nivel de fibrinógeno*

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Normal	41	89,1	89,1	89,1
	Elevado	5	10,9	10,9	100,0
	Total	46	100,0	100,0	

Todos los pacientes ambulatorios presentaron niveles de ferritina por encima de la norma (> 150) (Tabla 60).

Tabla 60*Normalidad en los niveles de ferritina*

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Elevados	46	100,0	100,0	100,0

Se pudo observar que sólo 2 pacientes del grupo ambulatorio presentaron valores elevados de LDH (Tabla 61).

Tabla 61*Normalidad en los niveles de LDH*

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Normales	45	97,8	97,8	97,8
	Elevados	1	2,2	2,2	100,0
	Total	46	100,0	100,0	

Todos los pacientes presentaron valores de lactato normales (Tabla 62).

Tabla 62*Normalidad en los niveles de lactato*

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Normales	46	100,0	100,0	100,0

Los resultados del análisis por criterio de normalidad confirman el análisis realizado con los valores absolutos de los parámetros evaluados. Así, acorde a los criterios de normalidad, la mayoría de los pacientes no presentaron alteraciones importantes en la mayoría de los parámetros, destacando sólo una elevada incidencia de linfopenia, elevaciones importantes en los niveles de la proteína C reactiva y ferritina. La proporción de pacientes con alteraciones al alza en los valores de dímero D no fue muy elevada (menor al 30% de los pacientes).

Se calculó la carga alostática para cada paciente, asignando a cada parámetro un valor de 0 si los valores reales de ese parámetro estaban en el rango de normalidad y un valor de 1 si los valores reales

se encontraban fuera de la norma. Se calculó la carga alostática sumando los valores obtenidos en la escala (0 o 1).

En la tabla 63 se pueden observar las frecuencias de pacientes que obtuvieron distintas puntuaciones de carga alostática. La mayoría de los pacientes obtuvieron valores de carga alostática entre 3 y 4.

Tabla 63

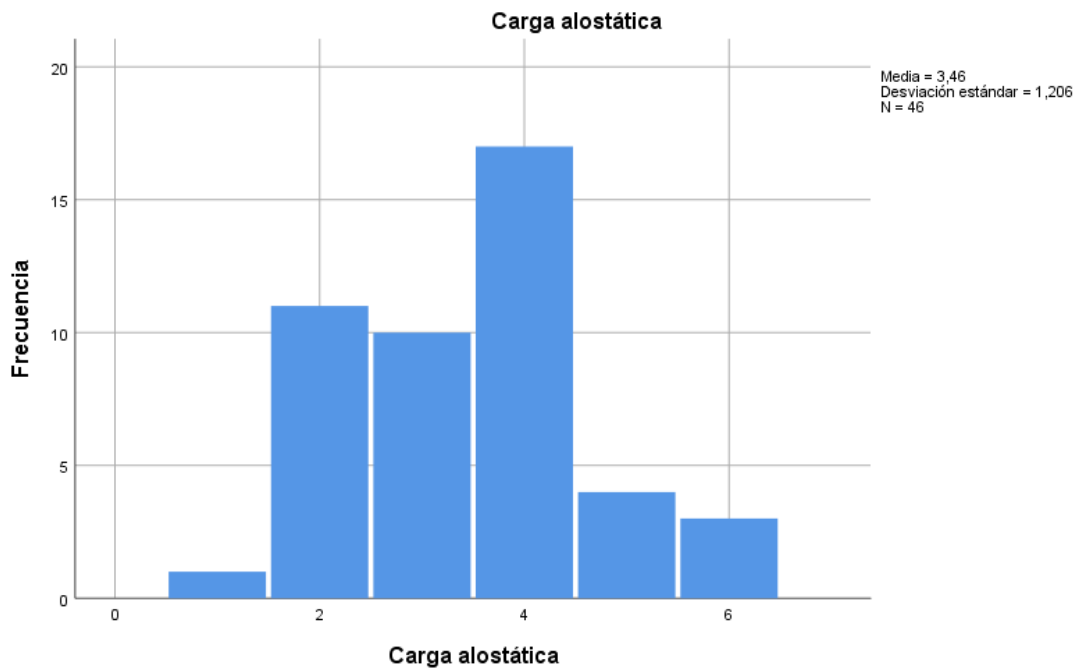
Carga alostática en el grupo ambulatorio

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje	Porcentaje
				válido	acumulado
Puntuación de la carga alostática	1	1	2,2	2,2	2,2
	2	11	23,9	23,9	26,1
	3	10	21,7	21,7	47,8
	4	17	37,0	37,0	84,8
	5	4	8,7	8,7	93,5
	6	3	6,5	6,5	100,0
Total		46	100,0	100,0	

En la figura 9 se puede apreciar que la mayor frecuencia de puntuación de carga alostática se obtuvo para el valor de 4. Es necesario considerar que una proporción importante de pacientes presentaban valores normales para los parámetros evaluados.

Figura 9

Carga alostática en el grupo de pacientes ambulatorios



Asociaciones entre los distintos parámetros evaluados en el grupo ambulatorio.

Se realizó un estudio correlativo entre los diferentes parámetros clínicos y de laboratorio y los datos obtenidos en la prueba de POMS para determinar si estas variables influían en el estado de ánimo en este grupo de pacientes. Para ello se realizó una correlación no paramétrica utilizando el coeficiente de Spearman.

En la tabla 64 se muestran las asociaciones (correlación de Spearman) entre la carga alostática y los resultados de la prueba POMS.

Tabla 64

Correlación entre la carga alostática y los valores obtenidos en el test POMS en los pacientes ambulatorios.

Parámetro	Tensión-ansiedad	Depresión-melancolía	Cólera-hostilidad	Vigor	Fatiga	Confusión
N	46	46	46	46	46	46
Spearman r	-0,04555	-0,07362	-0,2190	0,06588	-0,1353	-0,06335
95% IC	-0.3394 0.2564	-0.3641 0.2299	-0.4857 0.08502	-0.2372 0.3573	-0.4169 0.1700	-0.3551 0.2396
Valor p (dos colas)	0,7637	0,6268	0,1437	0,6636	0,3700	0,6757
Significancia	ns	ns	Ns	ns	ns	ns
(alfa=0.05)	No	No	No	No	No	No

Los datos obtenidos muestran que la carga alostática no parece estar asociada a factores psicológicos evaluados en el test POMS en este grupo de pacientes, debido a la ausencia de correlación en el Test de Spearman. Esto se puede deber a que la proporción de pacientes con alteraciones en parámetros clínicos y de laboratorio era baja.

Relación entre la prueba POMS y parámetros clínicos y de laboratorio.

Se realizaron correlaciones no paramétricas utilizando la prueba de correlación de Spearman para cada uno de los parámetros clínicos y de laboratorio (variables independientes) y los indicadores de la prueba POMS (parámetros dependientes). Los resultados se muestran en las tablas 65 a 73.

Tabla 65

Asociación entre valores anormales /normales de tensión sistólica con distintos indicadores de la prueba POMS

	Tensión- ansiedad	Depresión- melancolía	Cólera- hostilidad	Vigor	Fatiga	Confusión
N	46	46	46	46	46	46
Spearman r	-0,1234	0,01534	0,1819	-0,01300	0,0476	-0,09762
95% intervalo de confianza (95%)	-0.4068 0.1818	-0.2844 0.3123	-0.1232 0.4556	-0.3102 0.2866	-0.2544 0.3413	-0.3848 0.2068
Valor de p (dos colas)	0,4140	0,9194	0,2262	0,9317	0,7530	0,5187

Tabla 65

Asociación entre valores anormales /normales de tensión sistólica con distintos indicadores de la prueba POMS

Significancia	ns	ns	Ns	ns	ns	ns
(alfa =0.05)	No	No	No	No	No	No

Tabla 66

Asociación entre valores anormales /normales de tensión diastólica con distintos indicadores de la prueba POMS

	Tensión- ansiedad	Depresión- melancolía	Cólera- hostilidad	Vigor	Fatiga	Confusión
N	46	46	46	46	46	46
Spearman r	0,02620	0,1326	0,0670	-0,0553	0,148	-0,1194
Intervalo de Confianza (95%)	-0.2744 0.3221	-0.1726 0.4147	-0.2362 0.3583	-0.3481 0.2472	-0.15 0.428	-0.4034 0.1857
P (dos colas)	0,8628	0,3796	0,6582	0,7148	0,324	0,4294
Significancia	ns	ns	Ns	ns	ns	ns

Tabla 67

Asociación entre valores anormales /normales de frecuencia cardíaca con distintos indicadores de la prueba POMS

	Tensión- ansiedad	Depresión- melancolía	Cólera- hostilidad	Vigor	Fatiga	Confusión
N	46	46	46	46	46	46
Spearman r	0,08443	0,1533	-0,07284	0,1777	0,1166	-0,1313
Intervalo de confianza (95%)	-0.2195 0.3735	-0.1521 0.4319	-0.3634 0.2306	-0.1275 0.4522	-0.1884 0.4011	-0.4135 0.1739
P (dos colas)	0,5769	0,3092	0,6305	0,2373	0,4403	0,3844
Significancia (alfa=0.05)	ns No	ns No	Ns No	ns No	ns No	ns No

Tabla 68

Asociación entre valores anormales /normales de leucocitos con distintos indicadores de la prueba POMS

	<i>Tensión- ansiedad</i>	<i>Depresión- melancolía</i>	<i>Cólera- hostilidad</i>	<i>Vigor</i>	<i>Fatiga</i>	<i>Confusión</i>
<i>N</i>	45	45	45	45	45	45
<i>Spearman r</i>	0,1512	-0,0661	0,06191	-0,1822	0,2753	-0,2959
<i>Intervalo de Confianza (95%)</i>	-0.1578 0.4332	-0.360 0.2404	-0.2444 0.3570	-0.4588 0.1265	-0.0288 0.5328	-0.5487 0.006
<i>P (dos colas)</i>	0,3215	0,6660	0,6862	0,2309	0,0672	0,0484
<i>Significancia</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>Ns</i>	<i>ns</i>	<i>ns</i>	<i>*</i>
<i>alfa=0.05</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>No</i>	<i>Sí</i>

Tabla 69

Asociación entre valores anormales /normales de linfocitos con distintos indicadores de la prueba POMS

	Tensión- ansiedad	Depresión- melancolía	Cólera- hostilidad	Vigor	Fatiga	Confusión
N	46	46	46	46	46	46
Spearman r	0,1301	-0,06502	-0,1220	-0,1121	0,06596	-0,1334
Intervalo de Confianza (95%)	-0.1751 to 0.4125	-0.3565 0.2380	-0.4056 0.1831	-0.3972 0.1928	-0.2371 0.3574	-0.4153 0.1719
P dos colas	0,3888	0,6677	0,4194	0,4583	0,6632	0,3769
P	ns	ns	Ns	ns	ns	ns
alpha=0.05	No	No	No	No	No	No

Tabla 70*Asociación entre valores anormales /normales de Dímero D con distintos indicadores de la prueba POMS*

	Tensión- ansiedad	Depresión- melancolía	Cólera- hostilidad	Vigor	Fatiga	Confusión
N	46	46	46	46	46	46
Spearman r	-0,1931	-0,09775	-0,2881	-0,003647	-0,1441	-0,05043
Intervalo de confianza (95%)	-0.4648 0.1118	-0.3850 0.2067	-0.5401 0.01135	-0.3018 0.2951	-0.4243 0.1613	-0.3437 0.2518
P (dos colas)	0,1985	0,5181	0,0522	0,9808	0,3393	0,7393
Significancia (alfa=0.05)	ns No	ns No	ns No	ns No	ns No	ns No

Tabla 71

Asociación entre valores anormales /normales de proteína C reactiva con distintos indicadores de la prueba POMS

	Tensión- ansiedad	Depresión- melancolía	Cólera- hostilidad	Vigor	Fatiga	Confusión
N	46	46	46	46	46	46
Spearman r	0,1439	0,1272	-0,1143	-0,0205	-0,2058	0,2084
Intervalo de	-0.1615	-0.1780	-0.3991	-0.3171	-0.4751	-0.09605
Confianza (95%)	0.4241	0.4100	0.1907	0.2796	0.0986	0.4771
P (dos colas)	0,3401	0,3997	0,4495	0,8921	0,1700	0,1646
Significancia	ns	ns	ns	ns	ns	ns
(alfa=0.05)	No	No	No	No	No	No

Tabla 72

Asociación entre valores anormales /normales de la enzima Lactato dehidrogenasa (LDH) con distintos indicadores de la prueba POMS

	Tensión- ansiedad	Depresión- melancolía	Cólera- hostilidad	Vigor	Fatiga	Confusión
N	46	46	46	46	46	46
Spearman r	-0,07313	0,08542	0,1407	0,1971	0,1577	-0,1326
Intervalo de	-0.3636	-0.2186	-0.1646	-0.1077	-0.1477	-0.4147
Confianza (95%)	0.2303	0.3743	0.4215	0.4680	0.4356	0.1726
P (dos colas)	0,6291	0,5724	0,3509	0,1893	0,2952	0,3796
Significancia	ns	ns	Ns	ns	ns	ns
alfa=0.05)	No	No	No	No	No	No

Tabla 73*Asociación entre valores anormales /normales de Lactato con distintos indicadores de la prueba**POMS*

	Tensión- ansiedad	Depresión- melancolía	Cólera- hostilidad	Vigor	Fatiga	Confusión
N	46	46	46	46	46	46
Spearman r	0,05063	0,04556	0,1576	0,0560	-0,2366	0,1326
Intervalo de Confianza (95%)	-0.2516 0.3439	-0.2564 0.3394	-0.1478 0.4356	-0.2463 0.3489	-0.4997 0.0665	-0.1726 0.4147
P (dos colas)	0,7383	0,7637	0,2955	0,7102	0,1135	0,3796
Significancia (alfa=0.05)	ns No	ns No	Ns No	ns No	ns No	ns No

Los resultados muestran que no hubo ninguna asociación estadísticamente significativa entre alteraciones en los parámetros clínicos y de laboratorio evaluados en los pacientes con los indicadores de la prueba POMS, sugiriendo que las alteraciones observadas en el estado de ánimo de estos pacientes son independientes de las alteraciones clínicas o fisiológicas atribuidas a la infección por el SARS-COV2. No se realizaron correlaciones con la ferritina debido a que todos los pacientes presentaron valores alterados.

Descripción de las características del grupo de hospitalizados

A continuación, se analizan los datos demográficos y clínicos de los pacientes hospitalizados debido a la infección por COVID 19.

Aspectos demográficos.

En la tabla 74 se describe la edad y los días de hospitalización de los pacientes hospitalizados.

Tabla 74

Edad y tiempo de hospitalización

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación
Días de ingreso	110	2	70	10,17	11,110
Edad	110	20	98	60,49	16,172

La tabla muestra que el promedio de edad de los pacientes fue de 60,49 mientras que el promedio de días de ingreso en el hospital fue de 10,17.

En la tabla 75 se describe la distribución por sexo del grupo de hospitalizados.

Tabla 75

Distribución por sexo del grupo de hospitalizados

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Masculino	39	35,5	35,5	35,5
Femenino	71	64,5	64,5	100,0
Total	110	100,0	100,0	

Los resultados indican que hubo una mayor proporción de mujeres (64,5%) que de hombres (35,5%).

En la Tabla 76 se puede observar que el estado civil predominante fue el de casado, seguido del de viudo, y en menor proporción los sigue el de divorciado o separado. Solo el 10% manifestaron estar solteros.

Tabla 76

Estado Civil del grupo de pacientes hospitalizados

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Soltero	11	10,0	10,0	10,0
Casado	61	55,5	55,5	65,5
Viudo	19	17,3	17,3	82,7
Separado	8	7,3	7,3	90,0
Divorciado	11	10,0	10,0	100,0
Total	110	100,0	100,0	

En la tabla 77 se describe el nivel de estudios de los pacientes hospitalizados.

Tabla 77*Nivel educativo del grupo de pacientes hospitalizados*

	<i>Frecuencia</i>	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Sin estudios	1	0,9	0,9
Bachiller/ EGB completa	6	5,5	6,4
Formación profesional primero/segundo grado	16	14,5	20,9
Bachiller superior, BUP	20	18,2	39,1
Diplomado universitario/ técnico	17	15,5	54,5
ingeniería, arquitectura			
Master universitario/ otros estudios superiores	50	45,5	100,0
Universitarios			
Total	110	100,0	

El nivel de estudios predominante fue el de licenciado con grado de master (45,5%) seguido del de bachiller superior, BUP (18,2%), indicando que el nivel educativo de este grupo de pacientes era elevado. Menos del 1% tenía sólo estudios de primaria y ninguno manifestó no haber estudiado. Estos resultados son similares a los observados en el grupo de pacientes que fueron atendidos de forma ambulatoria.

En la tabla 78 se describe el nivel de ingresos observado en el grupo de pacientes hospitalizados. Se puede deducir de la tabla que todos los pacientes contestaron a la pregunta. En consonancia con el nivel educativo del grupo los ingresos de la mayoría estaban por encima de 1999 euros. Estos resultados también son similares a los hallazgos respectivos en el grupo de pacientes atendidos de forma ambulatoria.

Tabla 78

Nivel de ingresos en los pacientes hospitalizados

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Menos de 1.000 euros.	3	2,7	2,7
1.000 a 1.999 euros	32	29,1	31,8
1.999 a 2.999 euros	46	41,8	73,6
2.999 a 3.999 euros.	20	18,2	91,8
3.999 a 5.000 euros.	8	7,3	99,1
Más de 5.000 euros	1	0,9	100,0
Total	110	100,0	

Similar a lo observado en el grupo ambulatorio el nivel de ingresos de este grupo es mediano hacia elevado. La mayor frecuencia corresponde a un ingreso entre 1999 y 2999 euros.

En la tabla 79 se describe la situación laboral de estos pacientes.

Tabla 79

Situación laboral del grupo de pacientes hospitalizados

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Asalariado/a sector público.	9	8,2	8,2
Asalariado/a sector privado	51	46,4	54,5
Empresario/a.	2	1,8	56,4
Con trabajo, del que estaba ausente (enfermedad, vacaciones, maternidad), pendiente de incorporarme.	3	2,7	59,1
Jubilado/a.	36	32,7	91,8
Estudiante	2	1,8	93,6
Dedicado/a las labores del hogar	6	5,5	99,1
Con incapacidad laboral permanente	1	0,9	100,0
Total	110	100,0	

Como se puede observar en la tabla 79, el 54,5 % de los pacientes eran asalariados del sector privado, representando sólo el 8,2% el público, mientras que el 32,7% estaban jubilados, lo cual era de esperar en ese grupo etario. El número de incapacitados o de estudiantes estuvo en una muy baja proporción. A diferencia del grupo de pacientes ambulatorio, ninguno de estos pacientes manifestó

estar en el paro, y el número de jubilados era mayor. Esto posiblemente se debe a que el grupo etario de los que necesitan hospitalización está formado por adultos mayores en una gran proporción, que están jubilados o próximos a estarlo, dependiendo de las circunstancias personales (empresa para la que trabaja, necesidad de seguir trabajando entre otras). A diferencia del grupo ambulatorio sí hubo un número discreto de estudiantes hospitalizados.

En la tabla 80 se describe el efecto del confinamiento asociado a la pandemia en la situación laboral de los pacientes.

Tabla 80

Efecto del confinamiento general en el trabajo en el grupo de hospitalizados

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
No trabaja	48	43,6	43,6
Pérdida temporal del trabajo	29	26,4	70,0
Mantuvo el puesto de trabajo	33	30,0	100,0
Total	110	100,0	

De los resultados de esta tabla se desprende que la mayoría de los pacientes entrevistados no estaba trabajando durante la pandemia. El 26% perdió el trabajo temporalmente y el 30% mantuvo su puesto de trabajo. No hubo pacientes que manifestaran haber perdido el trabajo de forma permanente. Estos hallazgos están en consonancia con el grupo etario predominante, formado en gran parte por personas de la tercera edad, y por ende con un elevado porcentaje de jubilados en el mismo.

En la tabla 81 se analizan las condiciones en que se mantuvo el trabajo durante la pandemia en el grupo de pacientes hospitalizados.

Tabla 81

Condiciones laborales durante el período de la pandemia en el grupo de hospitalizados

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
No trabajaba	48	43,6	43,6
Peores condiciones que antes de la pandemia	2	1,8	45,5
Iguals condiciones	31	28,2	73,6
Pérdida del puesto de trabajo	29	26,4	100,0
Total	110	100,0	

Similar a lo observado en la tabla anterior, se puede observar en esta tabla que una proporción significativa (43,6%) de los pacientes no trabajaba durante la pandemia. El 28,2% no comunicó ningún cambio en su situación laboral durante la pandemia. También coincide el % que había perdido su trabajo (26,4%), aunque en la tabla anterior se especifica que la pérdida fue temporal. Sólo una pequeña proporción consideró que las condiciones eran peores y ninguno manifestó haber mejorado su condición laboral. Estos hallazgos sí difieren con respecto al grupo ambulatorio, en el cual se encontró que un porcentaje significativo de pacientes manifestó haber mejorado sus condiciones laborales durante la pandemia.

En la tabla 82 se describe cuál fue el efecto de la pandemia sobre los estudios en el grupo de hospitalizados.

Tabla 82*Efecto sobre estudios en el grupo de hospitalizados*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No estudia	109	99,1	99,1	99,1
Sí afectó sus estudios	1	0,9	0,9	100,0
Total	110	100,0	100,0	

En la tabla se observa que el 99,1% de los pacientes no eran estudiantes, por lo que no se puede evaluar en este grupo el efecto que la pandemia pudo haber tenido sobre los estudios. En realidad, y similar a lo observado en el grupo ambulatorio, estos pacientes en su mayoría pertenecían a la tercera edad, estaban jubilados o algunos todavía estaban en sus puestos de trabajo.

En la tabla 83 se observa que el 82% de los pacientes tenían hijos, lo cual está en consonancia con el grupo etario predominante descrito en tablas anteriores.

Tabla 83*Tenencia de hijos en el grupo de hospitalizados*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	28	25,5	25,5	25,5
Sí	82	74,5	74,5	100,0
Total	110	100,0	100,0	

A continuación, se describen los datos obtenidos con respecto a la convivencia de los pacientes durante la pandemia.

En la tabla 84 se observa que la mayoría de las personas vivían durante el confinamiento con su pareja, solos, o con su pareja e hijos. En una menor proporción sólo con hijos, con otros familiares o con compañeros de piso. Sólo el 3,6% vivía en una residencia. Es importante señalar que estos datos coinciden con la descripción demográfica en la cual se señaló que un porcentaje importante de los pacientes estaban casados (son los que viven en pareja) o eran viudos (ahora viven solos o con algún hijo). Estos resultados son similares a los observados en el grupo ambulatorio.

Tabla 84*Relación familiar con las personas con quienes convivía durante el confinamiento*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Hijo	10	9,1	9,1	9,1
Hijo/Pareja	20	18,2	18,2	27,3
Pareja	46	41,8	41,8	69,1
Hermano/A	1	0,9	0,9	70,0
Padres	7	6,4	6,4	76,4
Compañero/a de piso	1	0,9	0,9	77,3
Solo	21	19,1	19,1	96,4
Residencia	4	3,6	3,6	100,0
Total	110	100,0	100,0	

En la tabla 85 se describe el número de personas con las cuales convivía este grupo de pacientes.

Tabla 85

Nº convivientes durante confinamiento en hospitalizados

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Número de personas	Solo	21	19,1	19,8	19,8
	1	52	47,3	49,1	68,9
	2	19	17,3	17,9	86,8
	3	11	10,0	10,4	97,2
	4	3	2,7	2,8	100,0
	Total	106	96,4	100,0	
	Sin datos	4	3,6		
Total		110	100,0		

En el grupo de pacientes hospitalizados la mayoría vivía con una sola persona, que acorde a la tabla anterior se refiere a la pareja. Solo el 2,7% vivía con más de tres personas. Nuevamente los hallazgos coinciden con lo reportado para el grupo de pacientes ambulantes.

En la tabla 86 se muestra la apreciación de los pacientes de la convivencia en casa durante el confinamiento. Los pacientes calificaron la convivencia con una puntuación de 0 (muy mala) a 10 (muy buena) puntos.

Tabla 86

Calidad de la convivencia en casa de los pacientes hospitalizados durante el confinamiento

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Puntuación	0	2	1,8	1,8
	1	3	2,7	4,5
	5	5	4,5	9,1
	6	22	20,0	29,1
	7	21	19,1	48,2
	8	31	28,2	76,4
	9	9	8,2	84,5
	NP	17	15,5	100,0
	Total	110	100,0	

La mayoría de las personas calificó su convivencia en general durante la pandemia como buena (≥ 6). Solo el 6,3% de los pacientes asignó una baja calificación, < de 5 puntos, considerando así que la calidad de la convivencia durante el confinamiento no había sido buena. Estos resultados son semejantes a los observados en el grupo de pacientes atendidos de forma ambulatoria. Los hallazgos no reflejan realmente problemas de convivencia en estos pacientes.

En la tabla 87 se muestra el número de personas con las que convivían los pacientes en el momento de enfermar. Es importante señalar que el 4,5% de los pacientes no tenían datos o no contestaron a la pregunta.

Tabla 87*Nº de convivientes en el momento de la enfermedad*

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulad o
Número	0	18	16,4	17,1	17,1
	1	51	46,4	48,6	65,7
	2	20	18,2	19,0	84,8
	3	11	10,0	10,5	95,2
	4	3	2,7	2,9	98,1
	6	2	1,8	1,9	100,0
	Total	105	95,5	100,0	
	Sin datos	5	4,5		
Total		110	100,0		

Se puede observar que cuando enfermaron la situación con respecto al número de personas con las que convivían no varió con respecto al resto del tiempo de confinamiento. La mayoría continuó conviviendo con una persona que de acorde a los datos reportados corresponde con la pareja, o con dos personas. La proporción de pacientes que convivían con más de tres personas continuó siendo baja. Estos datos son similares a los observados en el grupo ambulatorio.

Acorde a la encuesta realizada las ayudas recibidas por los pacientes durante la pandemia se calificaron de 0-10 según la percepción del paciente, siendo el valor de 0 equivalente a una muy mala ayuda y el valor de 10 a una muy buena ayuda.

En la tabla 88 se describen las ayudas recibidas para solventar problemas físicos y médicos. La mayoría de los pacientes (93,6%) calificó la ayuda a problemas físicos o médicos por encima de 6 puntos, de lo que se desprende que consideraron que habían recibido ayuda adecuada. Sin embargo, solo el 2,7 % proporcionó la máxima puntuación, que correspondería a una atención de excelencia.

Tabla 88

Ayuda problemas físicos/médicos en el grupo de hospitalizados

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Puntuación	2	1	0,9	0,9	0,9
	3	1	0,9	0,9	1,8
	4	1	0,9	0,9	2,7
	5	4	3,6	3,6	6,4
	6	26	23,6	23,6	30,0
	7	41	37,3	37,3	67,3
	8	27	24,5	24,5	91,8
	9	6	5,5	5,5	97,3
	10	3	2,7	2,7	100,0
	Total	110	100,0	100,0	

En la tabla 89 se observan las puntuaciones otorgadas por los pacientes a la ayuda psicológica recibida durante el confinamiento.

Tabla 89*Ayuda problemas psicológicos*

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Puntuación	2	1	0,9	0,9	0,9
	4	1	0,9	0,9	1,8
	5	23	20,9	20,9	22,7
	6	30	27,3	27,3	50,0
	7	41	37,3	37,3	87,3
	8	10	9,1	9,1	96,4
	9	4	3,6	3,6	100,0
	Total	110	100,0	100,0	

En relación a la atención a problemas psicológicos la tabla 89 muestra que la proporción de pacientes que calificó por encima de 6 puntos este servicio fue de 77,3%, considerando adecuado el nivel de atención, mientras que el 22,7% de los pacientes manifestó que la atención no era muy adecuada (< 6 puntos).

En la tabla 90 se describe la puntuación otorgada por los pacientes a la ayuda emocional en general incluyendo charlas, sentimientos, fraternidad entre la comunidad entre otras.

Tabla 90*Ayuda emocional*

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Puntuación	4	1	0,9	0,9	0,9
	5	11	10,0	10,0	10,9
	6	18	16,4	16,4	27,3
	7	31	28,2	28,2	55,5
	8	32	29,1	29,1	84,5
	9	12	10,9	10,9	95,5
	10	5	4,5	4,5	100,0
	Total	110	100,0	100,0	

Con respecto a haber recibido ayuda relacionada a aspectos emocionales (sentimientos con respecto a la enfermedad u otros, charlas orientadoras), una gran mayoría de los pacientes (89,1%) calificó la ayuda con una puntuación ≥ 6 . Esto podría significar que la ayuda con respecto al manejo de los sentimientos durante la pandemia en este grupo de pacientes fue adecuada.

En las tablas a continuación se describe la calificación dada por los pacientes a ayudas de tipo logístico, compras, diligencias personales entre otras.

En la tabla 91 se describe la puntuación otorgada a la ayuda para comprar alimentos.

Tabla 91*Ayuda recibida para compra de alimentos*

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje	Porcentaje
				válido	acumulado
Puntuación	6	3	2,7	2,7	2,7
	7	28	25,5	25,5	28,2
	8	47	42,7	42,7	70,9
	9	17	15,5	15,5	86,4
	10	15	13,6	13,6	100,0
Total		110	100,0	100,0	

En relación a la ayuda para comprar alimentos todos los pacientes otorgaron una puntuación igual o superior a seis. El 71,8% calificó la ayuda con una puntuación mayor o igual a 8, por lo que se deduce que recibieron la ayuda necesaria.

En la tabla 92 se describe la calificación otorgada por los pacientes a la ayuda recibida para resolver problemas domésticos en casa durante el confinamiento.

Tabla 92*Ayuda problemas casa*

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Puntuación	2	1	0,9	0,9	0,9
	3	1	0,9	0,9	1,8
	4	2	1,8	1,8	3,6
	5	10	9,1	9,1	12,7
	6	36	32,7	32,7	45,5
	7	44	40,0	40,0	85,5
	8	10	9,1	9,1	94,5
	9	5	4,5	4,5	99,1
	10	1	0,9	0,9	100,0
Total		110	100,0	100,0	

Con respecto a las ayudas para resolver problemas domésticos en la casa la mayoría, el 62,7%, otorgó una puntuación entre 6 y 7. El 10, 2% otorgó una puntuación menor a 6, por lo que no todos recibieron la misma calidad de ayuda. El 14,5% calificó la ayuda por encima de 7 puntos considerándola muy buena. A continuación, en la tabla 93 se muestran las puntuaciones otorgadas por los pacientes a la ayuda para realizar gestiones durante la época del confinamiento.

Tabla 93*Ayuda gestiones*

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Puntuación	0	1	0,9	0,9	0,9
	3	2	1,8	1,8	2,7
	4	1	0,9	0,9	3,6
	5	5	4,5	4,5	8,2
	6	30	27,3	27,3	35,5
	7	45	40,9	40,9	76,4
	8	18	16,4	16,4	92,7
	9	5	4,5	4,5	97,3
	10	3	2,7	2,7	100,0
Total		110	100,0	100,0	

Con respecto a la ayuda para realizar gestiones el 91,8% de los pacientes calificó la ayuda con una puntuación mayor o igual a 6, por lo que la mayoría obtuvo una ayuda razonable para realizar sus gestiones.

Los resultados obtenidos en cuanto a las ayudas recibidas para distintas eventualidades por los pacientes fueron similares en los grupos ambulatorios y hospitalizados, lo cual es un indicativo de la homogeneidad de los dos grupos en cuanto a su entorno social y familiar. Esto se refleja también, como ya se indicó, en las coincidencias entre los grupos en cuanto a los datos demográficos descritos tales como el grupo etario, nivel educativo, ingresos, situación laboral y la forma en que la pandemia afectó a estos indicadores.

En las siguientes tablas se describe cómo fueron los cambios de hábitos en este grupo. En la tabla 94 se muestra si hubo o no cambios, y su magnitud, en cuanto al hábito de fumar en los pacientes hospitalizados durante el período de la pandemia.

Tabla 94

Variaciones en el consumo de tabaco

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No aplica en mi caso	83	75,5	75,5	75,5
Ha disminuido mucho	2	1,8	1,8	77,3
Permanece igual	18	16,4	16,4	93,6
Ha aumentado un poco	3	2,7	2,7	96,4
Ha aumentado mucho	4	3,6	3,6	100,0
Total	110	100,0	100,0	

La mayoría de los pacientes contestó con respecto al hábito de fumar que no aplica en su caso, por lo que se desprende que la mayoría no eran fumadores. De los fumadores el 16,4% manifestó que no había variado la frecuencia de su hábito y el 6,3% aumentó el consumo ya sea poco o mucho.

En la tabla 95 se describe si hubo algún cambio con respecto al consumo de cannabis.

Tabla 95*Cambio consumo cannabis*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<i>No aplica</i>	106	96,4	96,4	96,4
Ha disminuido mucho	1	0,9	0,9	97,3
Ha disminuido poco	1	0,9	0,9	98,2
Es igual	1	0,9	0,9	99,1
Ha aumentado poco	1	0,9	0,9	100,0
Total	110	100,0	100,0	

Se observó que el 96,4% de los pacientes no eran consumidores de cannabis. Sólo el 3,6 % consumían esta droga, de los cuales menos del 1% aumentó su consumo.

A continuación, en la tabla 96 se muestra si hubo alguna modificación en cuanto al consumo de alcohol.

Los datos de la tabla muestran que cerca de la mitad de los pacientes (58,2%) contestaron que la pregunta no aplicaba en su caso, de lo que se deduce que no consumían alcohol. El 27,3% manifestó que no varió su consumo y el 10% que lo aumentó un poco. Solo el 4,5% disminuyó de alguna forma el consumo.

Tabla 96*Variaciones en el consumo alcohol*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No aplica	64	58,2	58,2	58,2
Ha				
disminuido	4	3,6	3,6	61,8
mucho				
Ha				
disminuido	1	0,9	0,9	62,7
poco				
Permanece				
igual	30	27,3	27,3	90,0
Ha				
aumentado	11	10,0	10,0	100,0
un poco				
Total	110	100,0	100,0	

En la tabla 97 se muestran los cambios con respecto al consumo de medicamentos por dolencias físicas.

Tabla 97*Cambio medicamentos para afecciones físicas*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No aplica	38	34,5	34,5	34,5
Permanece igual	67	60,9	60,9	95,5
Ha aumentado un poco	5	4,5	4,5	100,0
Total	110	100,0	100,0	

Se puede observar en la tabla 97 que en cuanto a modificaciones en el consumo de medicamentos por causas físicas (enfermedad crónica probablemente) el 34,5% no consume medicamentos, ya que contestó que la pregunta no aplicaba en su caso. El 60,9% sí consumía medicamentos y consideraba que su consumo no se alteró con la pandemia, mientras que en el 4,5% aumentó un poco.

En la tabla 98 se observan las modificaciones al consumo de medicamentos para afecciones psicológicas.

Tabla 98*Modificaciones al consumo de medicamentos para afecciones psicológicas*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No aplica	110	100	100	100
Total	110	100,0	100,0	

Se observa en la tabla que ningún paciente recibía tratamientos psicológicos, al ser un criterio de exclusión para formar parte del estudio.

A continuación, se muestran las variaciones en cuanto al consumo de alimentos hipercalóricos. En la tabla 99 se describe que cerca de la mitad (45,5%) de los pacientes evaluados consumía habitualmente alimentos hipercalóricos y que este consumo no varió significativamente. El 18,2% aumentó el consumo en menor o mayor grado, mientras que en el 8,2% disminuyó. Una proporción significativa (28,2%) consideró que la pregunta no aplicaba en su caso, por lo que se puede inferir que estos pacientes no consumían alimentos hipercalóricos.

Tabla 99*Cambio consumo alimentos hipercalóricos*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No aplica	31	28,2	28,2	28,2
Disminuyó mucho	6	5,5	5,5	33,6

Disminuyó un poco	3	2,7	2,7	36,4
Permanece igual	50	45,5	45,5	81,8
Aumentó un poco	17	15,5	15,5	97,3
Aumentó mucho	3	2,7	2,7	100,0
Total	110	100,0	100,0	

A continuación, en las siguientes tablas se describen los hábitos relacionados al estilo de vida. En la Tabla 100 se muestran las variaciones en cuanto al tiempo que los pacientes dedicaron a mirar la televisión

Tabla 100

Tiempo viendo TV

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No aplica	1	0,9	0,9	0,9
Permanece igual	21	19,1	19,1	20,0
Ha aumentado poco	42	38,2	38,2	58,2
Ha aumentado mucho	46	41,8	41,8	100,0
Total	110	100,0	100,0	

Similar a lo observado en el grupo ambulatorio, los resultados mostrados en la tabla evidencian que el 80% de los pacientes manifestó haber aumentado su tiempo frente al televisor durante la pandemia.

En la tabla 101 se describen las modificaciones del tiempo dedicado al uso de redes sociales por estos pacientes.

Tabla 101

Variaciones en el tiempo dedicado al uso de redes sociales

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No aplica	69	62,7	62,7	62,7
Permanece igual	11	10,0	10,0	72,7
Ha aumentado poco	14	12,7	12,7	85,5
Ha aumentado mucho	16	14,5	14,5	100,0
Total	110	100,0	100,0	

En la tabla 101 se puede apreciar con respecto a las redes sociales que el 62,7% consideró que la pregunta no aplicaba en su caso, posiblemente porque no las utilizaba. El 37,2% sí las utilizaba. El 27,2% aumentó de alguna forma su uso (14,5% mucho y 12,7% poco). Estos datos son similares a los observados en el grupo ambulatorio.

En la tabla 102 se pueden observar las variaciones con respecto al tiempo dedicado a los videos juegos. La mayor parte de los pacientes opinó que no aplicaba la pregunta en su caso y el 10% los usaba, pero no varió el tiempo que les dedicaba. Sólo el 4,5% aumentó el tiempo de dedicación a esta actividad.

Tabla 102*Variaciones en el tiempo dedicado a los videojuegos*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No aplica	93	84,5	84,5	84,5
Permanece igual	11	10,0	10,0	94,5
Aumentó poco	5	4,5	4,5	99,1
Aumentó mucho	1	0,9	0,9	100,0
Total	110	100,0	100,0	

En la tabla 103 se observa el tiempo dedicado a las apuestas online.

Tabla 103*Variaciones en el tiempo de dedicado a las apuestas online*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No aplica	100	90,9	90,9	90,9
Disminuyó poco	1	0,9	0,9	91,8
Permanece igual	6	5,5	5,5	97,3
Aumentó poco	3	2,7	2,7	100,0
Total	110	100,0	100,0	

La tabla indica que la mayoría de los pacientes encuestados no apostaba online. El 8,2% manifestó jugar, de los cuales el 5,5% no varió la frecuencia de la actividad y el 2,7% la aumentó un poco.

En la tabla 104 se describe las variaciones al tiempo dedicado al ejercicio físico.

Tabla 104

Variaciones en el ejercicio físico

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No aplica	14	12,7	12,7	12,7
Disminuyó un poco	46	41,8	41,8	54,5
Disminuyó mucho	22	20,0	20,0	74,5
Permanece igual	23	20,9	20,9	95,5
Aumentó un poco	5	4,5	4,5	100,0
Total	110	100,0	100,0	

La mayoría de los pacientes realizaba actividad física, la cual disminuyó poco (41,8%) o mucho (20%) durante la pandemia. Solo el 4,5% aumentó la actividad física durante este período de tiempo.

A continuación, se describen los parámetros asociados a la situación de riesgo de los pacientes. La tabla 105 muestra que el 70 % de los pacientes consideró que sí pertenecía a algún grupo de riesgo para la severidad de la enfermedad por el COVID 19 (diabéticos, hipertensos con alguna enfermedad

autoinmune, embarazadas, entre otros). Sin embargo, se debe destacar que dentro de este grupo de hospitalizados, en su mayoría adultos mayores, el 30% no tenían ninguna enfermedad que implicara mayor riesgo de agravamiento de la enfermedad.

Tabla 105

Pertenencia a un grupo de riesgo

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	33	30,0	30,0	30,0
Sí	77	70,0	70,0	100,0
Total	110	100,0	100,0	

Acorde a la información suministrada por los pacientes, el 40% de ellos convivieron con personas que sí tenían mayor riesgo de contraer la enfermedad (Tabla 106).

Tabla 106

Convivencia personas riesgo

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	66	60,0	60,0	60,0
Sí	44	40,0	40,0	100,0
Total	110	100,0	100,0	

La tabla 107 indica que la mayor parte de los pacientes consideraron que no convivieron con personas expuestas (médicos, enfermeras, personal de transporte u otros funcionarios implicados directa o indirectamente en el manejo de la pandemia).

Tabla 107

Convivencia personas expuestas

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	101	91,8	91,8	91,8
Sí	9	8,2	8,2	100,0
Total	110	100,0	100,0	

En la tabla 108 se observa que alrededor de la mitad de los pacientes hospitalizados (40,9%) pensaba que no convivió con personas con síntomas. El 30,9% sí convivió con personas que tenían diagnóstico positivo de la enfermedad pero cuyo estado no ameritó hospitalización. El 9,1 % de este grupo de pacientes convivió con pacientes que fueron hospitalizados debido a la enfermedad. Ninguno manifestó haber estado en contacto directo (convivido) con algún fallecido debido a COVID 19. Es importante que el 12,7 % de los pacientes hospitalizados estuvieron conviviendo con personas con síntomas, pero a las cuales nunca se le realizó una prueba diagnóstica.

Tabla 108*Convivencia personas con síntomas*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	45	40,9	43,3	43,3
Sí, pero no les hicieron un test que confirmara el diagnóstico.	14	12,7	13,5	56,7
Fueron diagnosticados de COVID-19 pero no fueron hospitalizados/as	34	30,9	32,7	89,4
Fueron hospitalizados/as por COVID-19	1	0,9	1,0	90,4
Alguna persona que convivía conmigo falleció de COVID-19	10	9,1	9,6	100,0
Total	104	94,5	100,0	
Sin datos	6	5,5		

La tabla 109 muestra que el 30,9% de los pacientes no estuvo cerca de personas enfermas de COVID 19. El 27,3% estuvo en contacto con personas cercanas no convivientes que fueron diagnosticadas pero no hospitalizadas. El 17,3% con personas con síntomas, pero sin diagnóstico confirmatorio por algún test. Algunos pacientes en menor proporción estuvieron con personas diagnosticadas o no con síntomas, hospitalizadas o no con síntomas, y 3 de los pacientes con personas que fallecieron.

Tabla 109

Cercanía con pacientes de riesgo

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	34	30,9	31,2	31,2
Sí, pero no les hicieron un test que confirmara el diagnóstico.	19	17,3	17,4	48,6
Sí, pero no les hicieron un test que confirmara el diagnóstico/ Fueron diagnosticados de COVID-19 pero no fueron hospitalizados/as	7	6,4	6,4	55,0
Sí, pero no les hicieron un test que confirmara el diagnóstico/ Fueron hospitalizados/as por COVID-19	3	2,7	2,8	57,8

Tabla 109*Cercanía con pacientes de riesgo*

Sí, pero no les hicieron un test que confirmara el diagnóstico/				
Alguna persona cercana a mí falleció de COVID-19	1	0,9	0,9	58,7
Fueron diagnosticados de COVID-19 pero no fueron hospitalizados/as.	30	27,3	27,5	86,2
Fueron diagnosticados de COVID-19 pero no fueron hospitalizados/as/ Fueron hospitalizados/as por COVID-19.	6	5,5	5,5	91,7
Fueron diagnosticados de COVID-19 pero no fueron hospitalizados/as/ Alguna persona cercana a mí falleció de COVID-19.	2	1,8	1,8	93,6
Fueron hospitalizados/as por COVID-19	4	3,6	3,7	97,2
Alguna persona cercana a mí falleció de COVID-19.	3	2,7	2,8	100,0
Total	109	99,1	100,0	

Tabla 109*Cercanía con pacientes de riesgo*

Sin datos	1	0,9
Total	110	100,0

A continuación se exponen los resultados obtenidos sobre distintos aspectos de la información pertinente a la pandemia recibida por los pacientes. La información fue calificada por los pacientes acorde a una escala de 0-10, en donde 0 es la puntuación asignada a ningún tipo de información y 10 corresponde a estar muy bien informado.

La tabla 110 muestra que sólo el 6,4% de los pacientes dieron una calificación menor a 6 puntos, considerándose no bien informados, mientras que el 93,6% dio una calificación igual o mayor a 6 puntos, considerándose mejor informados, lo que quiere decir que hubo información en la comunidad que llegó a estos pacientes.

Tabla 110*Información sobre la transmisión de la enfermedad*

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	4	4	3,6	3,7	3,7
	5	3	2,7	2,8	6,4
Puntuación	6	31	28,2	28,4	34,9
	7	38	34,5	34,9	69,7
	8	31	28,2	28,4	98,2

Tabla 110*Información sobre la transmisión de la enfermedad*

	9	2	1,8	1,8	100,0
Total		109	99,1	100,0	
Sin datos		1	0,9		
Total		110	100,0		

Con respecto a la información sobre los síntomas recibida por los pacientes se observa en la tabla 111 que solo el 2,7% de los pacientes calificó por debajo de seis puntos este tipo de información. La mayoría otorgó puntuaciones de 7 y 8, por lo que se puede inferir que los pacientes consideraron que estaban bien informados acerca de los síntomas de la enfermedad.

Tabla 111*Información sobre los síntomas de la enfermedad*

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	4	1	0,9	0,9	0,9
	5	2	1,8	1,8	2,7
	6	13	11,8	11,8	14,5
Puntuación	7	48	43,6	43,6	58,2
	8	42	38,2	38,2	96,4
	9	4	3,6	3,6	100,0
	Total	110	100,0	100,0	

Con respecto a la mortalidad, el 6,4% otorgó una puntuación por debajo de 6 a la pregunta. La mayoría de los pacientes (93,6%) opinaron que habían recibido información adecuada o muy buena, siendo las puntuaciones de 7 y 8 las más prevalentes entre el grupo de pacientes hospitalizados.

Tabla 112

Información mortalidad

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	3	1	0,9	0,9	0,9
	4	4	3,6	3,6	4,5
	5	2	1,8	1,8	6,4
	6	3	2,7	2,7	9,1
Puntuación	7	41	37,3	37,3	46,4
	8	48	43,6	43,6	90,0
	9	10	9,1	9,1	99,1
	Sin datos	1	0,9	0,9	100,0
	Total	110	100,0	100,0	

Resultados similares a los anteriores se obtuvieron para la información sobre la prevención (Tabla 113). La mayoría de los pacientes dio una puntuación igual o superior a 6 puntos, indicando que consideraban adecuada la información. La mayoría dio una puntuación entre 7 y 8, lo que podría implicar que recibieron buena información en cuanto a las formas de prevención de la enfermedad.

Tabla 113*Información prevención*

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Puntuación	3	2	1,8	1,8	1,8
	4	3	2,7	2,7	4,5
	5	7	6,4	6,4	10,9
	6	19	17,3	17,3	28,2
	7	42	38,2	38,2	66,4
	8	35	31,8	31,8	98,2
	9	2	1,8	1,8	100,0
	Total	110	100,0	100,0	

La tabla 114 muestra que la mayor parte de los pacientes que estaban hospitalizados a causa de la enfermedad en el momento de la encuesta manifestó que no necesitó de ayuda psicológica durante el confinamiento.

Tabla 114*Necesidad de ayuda psicológica durante el confinamiento*

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Puntuación	No	98	89,1	89,1	89,1
	Sí	10	9,1	9,1	98,2
	Prefiere no contestar	1	0,9	0,9	99,1
	Sin datos	1	0,9	0,9	100,0
	Total	110	100,0	100,0	

En las siguientes tablas se describen los motivos por los cuales los pacientes hospitalizados necesitaron de ayuda psicológica.

La tabla 115 muestra que sólo el 7,3% de la población de pacientes hospitalizados evaluada necesitó ayuda psicológica para superar problemas de stress o ansiedad.

Tabla 115*Ayuda psicológica por problemas estrés/ansiedad*

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	102	92,7	92,7	92,7	
Sí	8	7,3	7,3	100,0	
Total	110	100,0	100,0		

Similarmente, solo el 4,5% de los pacientes necesitaron ayuda psicológica para lidiar con problemas depresivos durante la etapa de confinamiento (Tabla 116).

Tabla 116

Ayuda psicológica por problema depresivo

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	105	95,5	95,5	95,5
Sí	5	4,5	4,5	100,0
Total	110	100,0	100,0	

Ningún paciente necesitó ayuda psicológica para superar algún problema psicótico durante la pandemia (Tabla 117).

Tabla 117

Ayuda por problemas psicóticos

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	110	100,0	100,0	100,0

Ninguno de los pacientes necesitó de ayuda psicológica para lidiar con problemas sexuales (Tabla 118).

Tabla 118*Ayuda por problemas sexuales*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	110	100,0	100,0	100,0

En la tabla 119 se puede apreciar que solo el 6,4% de los pacientes necesitó ayuda psicológica para resolver problemas relativos a trastornos del sueño.

Tabla 119*Ayuda por problema de sueño*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	103	93,6	93,6	93,6
Sí	7	6,4	6,4	100,0
Total	110	100,0	100,0	

Ninguno de los pacientes requirió algún tipo de ayuda psicológica por trastornos alimentarios durante la pandemia.

Tabla 120*Ayuda por problemas conducta alimentaria*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	110	100,0	100,0	100,0

También se puede observar que menos del 1% de los pacientes necesitó ayuda psicológica por problemas de drogas.

Tabla 121*Ayuda por problemas relacionados al consumo de drogas*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	109	99,1	99,1	99,1
Sí	1	0,9	0,9	100,0
Total	110	100,0	100,0	

A continuación se describen las condiciones de las viviendas en las cuales los pacientes pasaron la temporada de confinamiento debida a la COVID-19. En la tabla 122 se aprecia que la mayoría de los pacientes pasó la etapa de confinamiento en viviendas con una superficie mayor a 90 m², siendo las más frecuentes aquellas entre 90 y 120 m² y las de 120 -200 m².

Tabla 122*Superficie de la vivienda*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
$\leq 50 \text{ m}^2$	5	4,5	4,5	4,5
50-90 m^2	20	18,2	18,2	22,7
90-120 m^2	56	50,9	50,9	73,6
120-200 m^2	25	22,7	22,7	96,4
$> 200 \text{ m}^2$	4	3,6	3,6	100,0
Total	110	100,0	100,0	

Tabla 123*Tenencia de ventanas en la vivienda*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Sí	110	100,0	100,0	100,0

Todas las viviendas en las cuales los pacientes pasaron la etapa de confinamiento tenían ventanas.

La tabla 124 indica que acorde a los datos suministrados por los pacientes la mayoría de las viviendas tenían balcones.

Tabla 124*Tenencia de balcones en la vivienda*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Sí	86	78,2	78,2	78,2
No	24	21,8	21,8	100,0
Total	110	100,0	100,0	

Tabla 125*Disponibilidad en la vivienda de Terraza o patio*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Sí	85	77,3	77,3	77,3
No	25	22,7	22,7	100,0
Total	110	100,0	100,0	

La mayoría de las viviendas en donde los pacientes pasaron la etapa de confinamiento tenían terraza y/o patio y un 91,8% no tenían jardín (Tabla 125, 126).

Tabla 126*Disponibilidad de Jardín*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	101	91,8	91,8	91,8
Sí	9	8,2	8,2	100,0
Total	110	100,0	100,0	

Evaluación psicológica.

Similar a lo descrito para pacientes ambulatorios se realizó también en este grupo la prueba POMS acorde a los siguientes criterios de normalidad.

TENSIÓN/ANSIEDAD. Normal 39-59

DEPRESIÓN. Normal <45

CÓLERA. Normal <53

VIGOR. Normal >57

FATIGA. Normal < 50

CONFUSION. Normal <50

En la tabla 127 se muestra el análisis descriptivo de la prueba. Se calcularon las medidas de tendencia central tales como la mediana, percentil 75 y 25, así como el valor máximo, el mínimo y la media con su respectiva desviación estándar para todos los ítems que contempla la prueba.

Tabla 127*Análisis descriptivo de los resultados de la prueba POMS*

	Tensión- ansiedad	Depresión- melancolía	Cólera- hostilidad	Vigor	Fatiga	Confusión
N	110	109	110	110	110	110
Valor Mínimo	29,00	35,00	30,00	28,00	35,00	32,00
25% Percentil	34,00	40,00	35,00	47,00	38,00	32,75
Mediana	38,00	40,00	36,00	50,00	41,00	33,00
75% Percentil	48,25	45,00	39,00	55,00	46,25	34,00
Valor Máximo	64,00	60,00	52,00	70,00	63,00	44,00
Media	40,59	43,14	37,28	49,69	43,45	33,66
Desviación estándar	8,791	5,603	3,279	7,852	6,872	1,869
Error estándar	0,8382	0,5367	0,3127	0,7486	0,6552	0,1782
95% IC Límite inferior	38,93	42,07	36,66	48,21	42,15	33,31
95% IC límite superior	42,25	44,20	37,90	51,17	44,74	34,02

En el caso del adjetivo Tensión-Ansiedad, se observa que la mediana estaba ligeramente por debajo del valor inferior del rango de normalidad (39 puntos). Lo mismo se observó para el percentil 75 en la norma y el 25 por debajo de la norma. Esto indica que hay una tendencia a valores bajos en la calificación de Tensión-Ansiedad, siendo que sólo el 25% tenía valores por encima de 48,25 puntos. Del total de pacientes hospitalizados 57 pacientes obtuvieron puntuaciones por debajo de 39 puntos, 50 pacientes obtuvieron una puntuación normal y 5 pacientes por encima del valor superior del rango de normalidad (59 puntos).

Con respecto a Depresión-Melancolía, cuyos valores normales son aquellos por debajo de 45 puntos, se encontró que la mediana y el percentil 25 estaban en la norma porque correspondían a valores menores a 45. El percentil 75 coincide con el punto de corte (45 puntos) indicando que el 25% del grupo total presentó valores por encima de 45. De hecho, 25 pacientes de los 109 con datos para este parámetro presentaron valores superiores a 45. Estos resultados indican que una importante proporción de pacientes hospitalizados sufrían de depresión o melancolía.

Con respecto a sentimientos de Cólera u Hostilidad se consideraron normales aquellas puntuaciones menores a 53 puntos. En la tabla se observa que tanto el percentil 25, la mediana y el percentil 75 se encontraron por debajo de este valor, indicando que la mayoría de los pacientes no experimentó signos de cólera u hostilidad frente a la enfermedad. Del total de pacientes evaluados, ninguno presentó valores por encima de 53, siendo el valor máximo de 52 puntos.

Con respecto al Vigor se consideraron como normales aquellas puntuaciones superiores a 57. La tabla muestra que tanto el percentil 25 como la mediana y el percentil 75 están por debajo de ese valor, por lo que se considera que la mayoría de los pacientes tenía valores fuera de la norma para este parámetro. Solo 20 de los pacientes que corresponden al 18,18% del grupo evaluado presentaron valores ≥ 57 .

Referente a la Fatiga se consideraron como normales aquellos valores por debajo de 50. Tanto el percentil 25, la mediana y el percentil 75 se encontraban por debajo de este valor, indicando que la mayoría de los pacientes no presentó problemas de fatiga acorde al test POMS. Se encontró que 20 de los 110 pacientes evaluados, correspondiente al 18,18% de los mismos, tenían puntuaciones ≥ 50 .

Con respecto a la evaluación de la Confusión, se consideraron como normales valores por debajo de 50. La tabla muestra que ninguno de los pacientes presentó confusión puesto que el valor máximo fue de 44.

Valores de parámetros clínicos.

A continuación, en la tabla 128 se muestra el análisis descriptivo de los parámetros clínicos evaluados en los pacientes hospitalizados. Se presentan los valores de tensión arterial y frecuencia cardíaca, los cuales, como se explicó en la introducción teórica, están alterados en una proporción importante de pacientes que sufren COVID 19.

Tabla 128

Parámetros clínicos en pacientes hospitalizados con COVID 19

	Tensión arterial sistólica	Tensión arterial diastólica	Frecuencia cardíaca
N	110	110	110
Valor Mínimo	89,00	43,00	57,00
25% Percentil	110,0	67,00	78,75
Mediana	128,5	76,00	86,00
75% Percentil	143,3	86,25	96,00
Valor Máximo	186,0	110,0	120,0
Media	128,8	76,48	87,38
Desviación estándar	20,14	14,38	12,79
Error estándar	1,920	1,371	1,220
95% IC Límite inferior	125,0	73,76	84,96
95% IC límite superior	132,6	79,20	89,80

La tabla muestra que la mediana y el percentil 25 de la presión sistólica se encontraban por debajo de 140, pero el percentil 75 sobre la norma, indicando que al menos el 25% de los pacientes

presentaron tensión sistólica elevada, siendo el valor máximo de 186. El análisis de frecuencia reveló que del número total de pacientes (110), 37 (33,6%) de ellos presentaron valores de tensión sistólica $\geq$ 140.

Con respecto a la tensión diastólica tanto el percentil 25, la mediana y el percentil 75 se encontraron por debajo del punto de corte establecido de 90. De los 110 pacientes 21 presentaron valores de presión diastólica $\geq$ 90, mientras que 9 de ellos tenían valores menores a 60, y 40 pacientes valores entre 60 y 90. Esto significa que el 19,09% de los pacientes hospitalizados tenían hipertensión diastólica, mientras que el 8,2% eran hipotensos.

Con respecto a la frecuencia cardíaca se consideró elevada por encima de 100. La tabla muestra que tanto el percentil 25, la mediana y el percentil 75 estaban por debajo del punto de corte. Sin embargo, el valor máximo estaba por encima. El análisis de frecuencia reveló que de los 110 pacientes evaluados 19 de ellos, que representan el 17,2 % del total de pacientes hospitalizados evaluados en este trabajo, tenían valores de frecuencia cardíaca iguales o mayores a 100.

Valores de parámetros analíticos.

A continuación, en la tabla 129 se muestran los valores de diferentes parámetros de laboratorio medidos en el grupo de pacientes hospitalizados y evaluados en este trabajo. Se consideraron los siguientes rangos de normalidad para cada uno de los parámetros evaluados:

LEUCOCITOS: >11.000 o < 4.400 , LINFOCITOS: > 3.400 o <1.200 , D DIMERO >500 (anormal), LDH >480 ; PCR >5 , FERRITINA >150 , FIBRINOGENO >450 , LACTATO > 2

Tabla 129*Valores de laboratorio reportados en el grupo de pacientes hospitalizados*

	leucocitos	linfocitos	dímero D	proteína C reactiva	fibrinógeno	ferritina	LDH	lactato
N	110	110	110	110	110	110	109	108
Valor								
Mínimo	2580	220,0	1,274	0,8100	134,0	1,734	272,0	0,6000
25%								
Percentil	4480	800,0	461,0	26,19	399,5	382,1	372,4	1,000
Mediana	5385	1010	775,5	54,04	556,5	643,2	484,0	1,300
75%								
Percentil	7113	1200	1364	107,1	689,5	1330	661,9	1,700
Valor								
Máximo	21030	2910	31136	428,6	2569	6779	3772	3,000
Media	5995	1083	2033	81,44	569,7	1035	591,0	1,360
Desviación	2581	439,0	4876	80,91	269,2	1023	428,3	0,497

Tabla 129*Valores de laboratorio reportados en el grupo de pacientes hospitalizados*

estándar								
Error								
estándar	246,1	41,86	465,0	7,714	25,67	97,49	41,02	0,0478
95% IC								
Límite	5507	999,7	1111	66,15	518,8	842,1	509,7	1,265
inferior								
95% IC								
límite	6483	1166	2954	96,73	620,6	1229	672,3	1,455
superior								

La tabla muestra que los valores de las medidas de tendencia central (mediana y media), así como los valores correspondientes a los percentiles 75 y 25 de los leucocitos se encontraban dentro del rango normal, por lo que en el grupo total evaluado este parámetro no se encontraba alterado. Esto no quiere decir, como se muestra más adelante, que pacientes ubicados sobre el percentil 75 estuvieran sobre la norma, o por debajo de la norma, en el grupo ubicado por debajo del percentil 25.

En cambio, en el grupo sí se observó una marcada linfopenia, ubicándose la mediana, la media y el percentil 25 por debajo del rango de normalidad, mientras que el valor del percentil 75 coincidió con el límite inferior del rango de normalidad. El valor mínimo observado en el grupo fue de 220, muy por debajo del rango de normalidad.

Con respecto al dímero D, se observó que los valores correspondientes a la mediana, media y el percentil 75 estaban por encima del valor de corte (500), mientras que el percentil 25, con un valor de 461, estaba por debajo del punto de corte. El 25% de los pacientes tenían valores por debajo de 461 y por lo tanto por debajo del punto de corte, lo que se considera valores normales. Esto quiere decir que el 75% de los pacientes presentaron una elevación anormal de los valores de dímero D, aumentando su probabilidad de desarrollar coagulopatías.

En cuanto a la proteína C reactiva los valores de percentil 25, mediana, percentil 75 y la media estaban por encima del valor del punto de corte, indicando que al menos el 75% de los pacientes tenían elevados niveles de este marcador. Similarmente, los valores del percentil 75 y la mediana de los valores de fibrinógeno se encontraban por encima del punto de corte. El percentil 25 estaba por debajo de ese valor indicando que 25% de los pacientes presentaban valores normales de este indicador, mientras que el mismo estaba alterado en el 75% de los pacientes. Los niveles de ferritina se encontraron por encima de la norma en todos los pacientes. Con respecto a los valores de LDH, sólo el valor del percentil 25 estaba por debajo del punto de corte de normalidad, indicando que en este grupo solo el 25% de los

pacientes tenían valores normales de LDH. En relación a los valores de lactato tanto la mediana, la media, y los percentiles 75 y 25 estaban por debajo del valor del punto de corte, indicando que no había alteraciones de este parámetro en este grupo de pacientes.

Clasificación de los pacientes acorde a los criterios de normalidad de los parámetros clínicos y de laboratorio en el grupo hospitalizados

En este apartado de resultados se calculó la frecuencia de pacientes con valores normales o alterados para cada parámetro clínico y de laboratorio tomando en cuenta los criterios de normalidad pre establecidos y ya descritos en el trabajo.

Se encontró que el 28,2% de los pacientes presentaban valores de tensión sistólica por encima del valor de corte (140mm Hg) (Tabla 130).

Tabla 130

Tensión arterial sistólica

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
≤ 140	79	71,8	71,8	71,8
> 140	31	28,2	28,2	100,0
Total	110	100,0	100,0	

El 19,9% de los pacientes presentaba valores de tensión diastólica igual o mayor a 90 mm Hg. Sin embargo, entre los 89 pacientes con presión diastólica menor o igual a 90, 9 tenían valores por debajo de 60, es decir signos de hipotensión (Tabla 131).

Tabla 131*Tensión arterial diastólica*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
≥ 90	21	19,1	19,1	19,1
< 90	89	80,9	80,9	100,0
Total	110	100,0	100,0	

También se encontró que en el grupo de pacientes hospitalizados el 17,3 % de los pacientes presentaba valores de frecuencia cardíaca alterada (<100).

Tabla 132*Frecuencia cardíaca*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Normal	91	82,7	82,7	82,7
>100	19	17,3	17,3	100,0
Total	110	100,0	100,0	

Se encontró que el 20,9% de los pacientes presentaba alteraciones en el número total de leucocitos, 20 de ellos por leucopenia (< 4400) y sólo 3 pacientes presentaron leucocitosis (> 11.000).

Tabla 133*Proporción de pacientes con niveles normales o alterados de leucocitos*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Normales	87	79,1	79,1	79,1
Alterados	23	20,9	20,9	100,0
Total	110	100,0	100,0	

Se observó que el 74% de los pacientes presentaron alteraciones en el número de linfocitos, todos con linfopenia, es decir valores por debajo del límite inferior del rango de normalidad. No se observaron casos de linfocitosis.

Tabla 134*Proporción de pacientes con niveles normales o alterados de linfocitos*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Normales	28	25,5	25,5	25,5
Alterados	82	74,5	74,5	100,0
Total	110	100,0	100,0	

Se encontró que los niveles séricos del dímero D estaban por encima del valor de corte de normalidad (> 500) en el 72,7 % de los pacientes. A diferencia de lo observado en el grupo ambulatorio, este resultado implica un riesgo de coagulopatía elevado en este grupo de pacientes.

Tabla 135*Proporción de pacientes con niveles normales o alterados de dímero D*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Normal	30	27,3	27,3	27,3
Alterado	80	72,7	72,7	100,0
Total	110	100,0	100,0	

Los valores de proteína C reactiva estaban por encima de la norma (> 5) en el 96,3 % de los pacientes hospitalizados, lo que refleja el elevado grado de inflamación en este grupo de pacientes.

Tabla 136*Proporción de pacientes con niveles normales o alterados de proteína C reactiva*

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Normales	4	3,6	3,7	3,7
Alterados	105	95,5	96,3	100,0
Total	109	99,1	100,0	
Sin datos	1	0,9		
Total	110	100,0		

También se pudo observar que los valores de fibrinógeno estaban elevados, por encima del valor de corte de normalidad (> 450), en el 68,2% de los pacientes.

Tabla 137

Proporción de pacientes con niveles normales o alterados de fibrinógeno

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Normales	35	31,8	31,8	31,8
Alterados	75	68,2	68,2	100,0
Total	110	100,0	100,0	

Similar a lo observado en el grupo de pacientes ambulatorios los valores séricos de ferritina estaban elevados en el 99,9% de los pacientes. Se observaron valores normales sólo para un paciente (Tabla 138). En cambio, la enzima LDH se encontró elevada en el 53,2 % de los pacientes hospitalizados (Tabla 139).

Tabla 138

Proporción de pacientes con niveles normales o alterados ferritina

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Normales	1	0,9	0,9	0,9
Alterados	109	99,1	99,1	100,0
Total	110	100,0	100,0	

Tabla 139

Proporción de pacientes con niveles normales o alterados la enzima lactato deshidrogenasa (LDH)

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Normales	51	46,4	46,8	46,8
Alterados	58	52,7	53,2	100,0
Total	109	99,1	100,0	
Sn datos	1	0,9		
Total	110	100,0		

En la tabla 140 se ve que el 13,7% de los pacientes tenían alteraciones en los niveles de lactato.

Tabla 140

Proporción de pacientes con niveles normales o alterados de lactato

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Normales	82	74,5	86,3	86,3
Alterados	13	11,8	13,7	100,0
Total	95	86,4	100,0	
Sin datos	15	13,6		
Total	110	100,0		

Una vez obtenidas las puntuaciones otorgadas acorde a la normalidad o alteración de los valores de laboratorio para cada parámetro se procedió al cálculo de la carga alostática en cada uno de los pacientes. Posteriormente se calcularon las frecuencias de pacientes que habían obtenido puntuaciones en un rango de 0 a 11. La tabla 141 y la figura 10 muestran los resultados obtenidos. Las puntuaciones de carga alostática observadas con mayor frecuencia fueron entre 5-8, mientras que una menor frecuencia de pacientes presentó valores bajos de carga alostática (<5) o elevados >8. La mayor carga alostática fue de 10 y fue observada en dos pacientes.

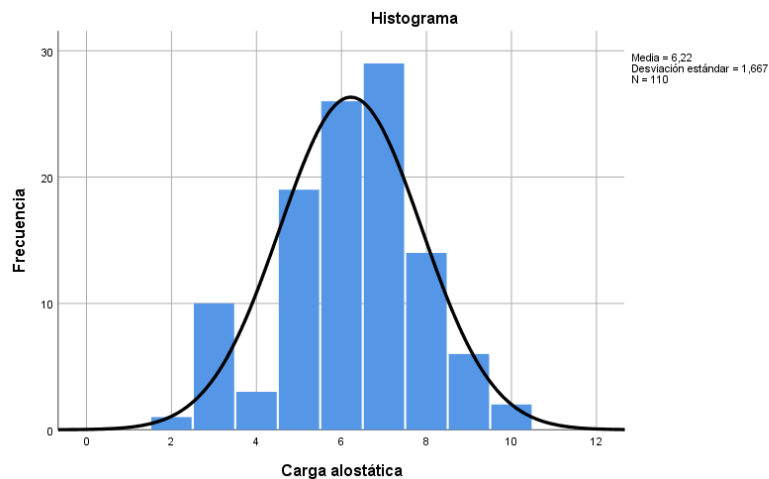
Tabla 141

Distribución de los pacientes acorde a la carga alostática

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje	Porcentaje
				válido	acumulado
Puntuación	2	1	0,9	0,9	0,9
	3	10	9,1	9,1	10,0
	4	3	2,7	2,7	12,7
	5	19	17,3	17,3	30,0
	6	26	23,6	23,6	53,6
	7	29	26,4	26,4	80,0
	8	14	12,7	12,7	92,7
	9	6	5,5	5,5	98,2
	10	2	1,8	1,8	100,0
	Total	110	100,0	100,0	

Figura 10

Carga alostática en pacientes hospitalizados



Relación entre la prueba POMS y parámetros clínicos y de laboratorio (carga alostática)

Similar al análisis realizado para los pacientes ambulatorios, se realizó un análisis correlativo, no paramétrico, utilizando la prueba de Spearman, entre los valores de normalidad/alteración en los distintos parámetros clínicos y de laboratorio con los indicadores que componen la prueba POMS.

Se observó que la carga alostática correlacionó inversa y significativamente con el vigor. A mayor carga alostática menores valores de la puntuación correspondiente a vigor en la prueba POMS. Sin embargo, no se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre la carga alostática y los demás parámetros medidos en la prueba POMS. Es decir, la carga alostática sí disminuye la percepción de energía, de sentirse bien, en estos pacientes, aunque no se asocie estadísticamente con los aspectos negativos del estado de ánimo medidos en la prueba.

Tabla 142*Asociación entre la carga alostática y los indicadores de la prueba POMS en los pacientes hospitalizados*

	Tensión- ansiedad	Depresión- melancolía	Cólera- hostilidad	Vigor	Fatiga	Confusión
N	110	109	110	110	110	110
Spearman r	0,0136	0,1054	0,1611	-0,2287	0,094	-0,013
Intervalo de confianza (95%)	-0.1795 0.2058	-0.08999 0.2930	-0.03257 0.3432	-0.40300 -0.0370	-0.1004 0.2817	-0.2054 0.1799
P (dos colas)	0,8872	0,2753	0,0926	0,0162	0,3282	0,8910
Significancia (alfa=0.05)	ns No	ns No	ns No	* Sí	Ns No	ns No

A continuación, se analizó la relación de cada uno de los parámetros clínicos, acorde a la puntuación de normalidad / alteración (0/1).

Los valores de tensión sistólica no se asociaron a ninguno de los indicadores medidos en la prueba POMS.

Tabla 143

Asociación entre los valores de tensión arterial sistólica y los indicadores de la prueba POMS en los pacientes hospitalizados

	Tensión- ansiedad	Depresión- melancolía	Cólera- hostilidad	Vigor	Fatiga	Confusión
N	46	46	46	46	46	46
Spearman r	-0,07313	0,08542	0,1407	0,1971	0,1577	-0,1326
Intervalo de	-0.3636	-0.2186	-0.1646	-0.1077	-0.1477	-0.4147
Confianza (95%)	0.2303	0.3743	0.4215	0.4680	0.4356	0.1726
P(dos colas)	0,6291	0,5724	0,3509	0,1893	0,2952	0,3796
Significancia	ns	Ns	ns	ns	Ns	ns
(alfa=0.05)	No	No	No	No	No	No

Se observó una asociación significativa entre alteraciones en la tensión diastólica con el vigor y la fatiga. Valores anormales de tensión diastólica contribuyeron positivamente a la fatiga mientras que disminuyeron el vigor.

Tabla 144

Asociación entre los valores de tensión arterial diastólica y los indicadores de la prueba POMS en los pacientes hospitalizados

	Tensión- ansiedad	Depresión- melancolía	Cólera- hostilidad	Vigor	Fatiga	Confusión
N	110	109	110	110	110	110
Spearman r	0,07309	0,1447	-0,05919	-0,2252	0,2651	-0,1195
Intervalo de confianza (95%)	-0.1213 0.2621	-0.05030 0.3290	-0.2490 0.1350	-0.40050 0.03402	0.07626 0.4355	-0.3051 0.07494
P (dos colas)	0,4479	0,1334	0,5391	0,0180	0,0051	0,2138
Significancia	ns	Ns	ns	*	**	ns
alfa=0.05	No	No	No	Sí	Sí	No

No se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre los valores normales o no de la frecuencia cardíaca con los indicadores de la prueba POMS.

Tabla 145

Asociación entre los valores de Frecuencia cardíaca y los indicadores de la prueba POMS en los pacientes hospitalizados

	Tensión- ansiedad	Depresión- melancolía	Cólera- hostilidad	Vigor	Fatiga	Confusión
N	110	109	110	110	110	110
Spearman r	-0,06071	-0,04493	-0,03939	-0,0212	-0,0782	-0,02265
Intervalo de Confianza (95%)	-0.250 0.1335	-0.2364 0.1499	-0.2303 0.1545	-0.2131 0.1721	-0.2669 0.1162	-0.2144 0.1708
P (dos colas)	0,5287	0,6427	0,6828	0,8256	0,4165	0,8143
Significancia (alfa=0.05)	ns No	Ns No	ns No	ns No	Ns No	ns No

No hubo una asociación significativa entre el número de linfocitos y los indicadores de la prueba POMS.

Tabla 146

Asociación entre los valores de leucocitos y los indicadores de la prueba POMS en los pacientes hospitalizados

Parámetro	Tensión- ansiedad	Depresión- melancolía	Cólera- hostilidad	Vigor	Fatiga	Confusión
N	110	109	110	110	110	110
Spearman r	0,1474	0,07593	0,01422	0,0765	-0,0455	-0,0904
Intervalo de Confianza (95%)	-0.04658 0.3307	-0.1194 0.2656	-0.1790 0.2063	-0.1179 0.2653	-0.2362 0.1484	-0.2782 0.1041
P (dos colas)	0,1243	0,4326	0,8828	0,4267	0,6366	0,3476
Significancia (alfa=0.05)	ns No	Ns No	ns No	ns No	ns No	ns No

No hubo asociación significativa entre el número de linfocitos y los indicadores de la Prueba POMS.

Tabla 147

Asociación entre los valores de linfocitos y los indicadores de la prueba POMS en los pacientes hospitalizados

	Tensión- ansiedad	Depresión- melancolía	Cólera- hostilidad	Vigor	Fatiga	Confusión
N	110	109	110	110	110	110
Spearman r	0,06256	0,09432	0,08562	-0,07047	0,02736	0,01288
Intervalo de Confianza (95%)	-0.1317 0.2522	-0.1011 0.2827	-0.1089 0.2738	-0.2596 0.1239	-0.1662 0.2189	-0.1803 0.2051
P (dos colas)	0,5161	0,3293	0,3738	0,4644	0,7766	0,8938
Significancia	ns	Ns	ns	ns	ns	ns
alfa=0.05	No	No	No	No	No	No

No se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre los parámetros relacionados a la prueba POMS con los niveles de dímero D séricos evaluados en este grupo de pacientes hospitalizados.

Tabla 148

Asociación entre los valores de leucocitos y los indicadores de la prueba POMS en los pacientes hospitalizados

	Tensión- ansiedad	Depresión- melancolía	Cólera- hostilidad	Vigor	Fatiga	Confusión
N	110	109	110	110	110	110
Spearman r	0,06256	0,09432	0,08562	-0,07047	0,0273	0,01288
Intervalo de	-0.1317	-0.1011	-0.1089	-0.2596	-0.1662	-0.1803
Confianza (95%)	0.2522	0.2827	0.2738	0.1239	0.2189	0.2051
P (dos colas)	0,5161	0,3293	0,3738	0,4644	0,7766	0,8938
Significancia	ns	Ns	ns	ns	ns	ns
(alfa=0.05)	No	No	No	No	No	No

A continuación, la tabla 149 muestra que no hubo asociaciones significativas entre los valores séricos de Proteína C Reactiva y los distintos indicadores de la prueba POMS evaluados.

Tabla 149

Asociación entre los valores de Proteína C Reactiva y los indicadores de la prueba POMS en los pacientes hospitalizados

	Tensión- ansiedad	Depresión- melancolía	Cólera- hostilidad	Vigor	Fatiga	Confusión
N	109	108	109	109	109	109
Spearman r	-0,1010	-0,06879	0,1128	-0,03186	-0,01477	0,1176
Intervalo de Confianza (95%)	-0.2889 0.09441	-0.2598 0.1274	-0.08260 0.2998	-0.2240 0.1627	-0.2078 0.1793	-0.07776 0.3042
P (dos colas)	0,2960	0,4793	0,2430	0,7423	0,8788	0,2234
Significancia (alfa=0.05)	ns No	ns No	ns No	ns No	ns No	ns No

La tabla 150 muestra que los valores de fibrinógeno tampoco influyen en ninguno de los indicadores de la prueba POMS.

Tabla 150

Asociación entre los valores de Fibrinógeno y los indicadores de la prueba POMS en los pacientes hospitalizados

	Tensión- ansiedad	Depresión- melancolía	Cólera- hostilidad	Vigor	Fatiga	Confusión
Number of XY Pairs	110	109	110	110	110	110
Spearman r	-0,1478	-0,02095	0,02483	-0,04466	-0,04748	0,04977
95% confidence interval	-0.3311 0.04619	-0.2137 0.1733	-0.1687 0.2165	-0.2353 0.1493	-0.2380 0.1466	-0.1443 0.2402
P (dos colas)	0,1233	0,8288	0,7968	0,6432	0,6224	0,6056
Valor de p	ns	Ns	ns	ns	ns	ns
alfa=0.05	No	No	No	No	No	No

Los valores alterados de la LDH se asociaron estadísticamente de forma negativa con el vigor ($p=0,0045$) y positiva con la fatiga. Es decir, niveles anormalmente elevados de LDH repercutieron en la percepción de la energía para realizar tareas, en sentirse saludables, provocando cansancio.

Tabla 151

Asociación entre los valores de LDH y los indicadores de la prueba POMS en los pacientes hospitalizados

	Tensión- ansiedad	Depresión Melancolía	Cólera- hostilidad	Vigor	Fatiga	Confusión
N	109	108	109	109	109	109
Spearman r	0,07963	0,1198	0,1343	-0,2427	0,1929	-0,01747
Intervalo de Confianza (95%)	-0.1157 0.2691	-0.07642 0.3071	-0.0608 0.3196	-0.4167 - 0.0515	-0.0007 0.3725	-0.2103 0.1767
P (dos colas)	0,4104	0,2167	0,1638	0,0110	0,0445	0,8569
Significancia alfa=0.05)	ns No	ns No	ns No	* Sí	* Sí	ns No

Tabla 152

Asociación entre los valores de lactato y los indicadores de la prueba POMS en los pacientes hospitalizados

	Tensión- ansiedad	Depresión- melancolía	Cólera- hostilidad	Vigor	Fatiga	Confusión
N	95	94	95	95	95	95
Spearman r	0,02071	0,07863	0,07795	-0,2015	0,257	0,01670
Intervalo de Confianza (95%)	-0.1875 0.2271	-0.1320 0.2825	-0.1316 0.2808	-0.3925 0.0061	0.052 0.441	-0.1913 0.2233
P (dos colas)	0,8421	0,4512	0,4528	0,0503	0,0119	0,8724
Significancia (alfa=0.05)	ns No	ns No	ns No	ns No	* Sí	Ns No

Similarmente a lo observado para la LDH, valores alterados de lactato se asociaron a mayores niveles de fatiga ($p=0,011$), mientras que no hubo relación con los otros parámetros que integran la prueba POMS. Se sabe que el virus que causa el COVID 19 ocasiona daño excesivo en las células musculares, así como en las de otros tejidos, lo que contribuye al aumento del metabolismo celular anaeróbico que resulta en hipoxia. La enzima lactato deshidrogenasa (LDH) convierte el piruvato en lactato, produciendo hiperlactatemia en los tejidos, lo que provoca la activación del transportador de monocarboxilato (MCT) que, en condiciones normales, actúa como bomba reguladora de lactato e hidrogeniones, pero en este caso, como resultado de las condiciones hipóxicas de esta enfermedad, la función de la MCT no es suficiente para regular la concentración de estas moléculas. Elevadas

concentraciones de lactato e hidrogeniones disminuyen el pH y se reduce la síntesis de trifosfato, lo cual conduce a la fatiga. Los resultados observados en estos pacientes son una evidencia de este mecanismo.

Los datos de la tabla 153 muestran que hay una asociación positiva estadísticamente significativa entre los días de hospitalización con la depresión-melancolía, el sentimiento de cólera y la fatiga en los pacientes, mientras que a medida que transcurren los días de hospitalización disminuye el vigor. Cuanto más largo es el tiempo de hospitalización mayor es el efecto sobre el estado de ánimo de los pacientes.

Tabla 153

Relación entre los días de hospitalización y la prueba POMS

Días de hospitalización	Tensión-ansiedad	Depresión-melancolía	Cólera-hostilidad	Vigor	Fatiga	Confusión
N		109	110	110	110	110
Spearman r		0,4673	0,4507	-0,3314	0,3125	0,1568
95% IC		0.3009	0.2826	-0.4926	0.1275	-0.03701
		0.6060	0.5920	-0.148	0.4765	0.3392
P (dos colas)		< 0.0001	< 0.0001	0,0004	0,0009	0,1019
Significancia		***	***	***	***	ns
(alpha=0.05)		Sí	Sí	Sí	Sí	No

En la tabla 154 se observa sin embargo que el único parámetro asociado a los días de hospitalización fueron los niveles de LDH. Es decir, el tener elevados niveles de LDH aumentó los días de hospitalización, mientras que las alteraciones en otros parámetros clínicos y de laboratorio no. Incluso no hubo relación entre los días de hospitalización y la carga alostática en este grupo de pacientes.

Tabla 154

Relación entre los días de hospitalización y normalidad /alteración en distintos parámetros clínicos y de laboratorio

Días de hospitalización	Leucocitos	linfocitos	dímero D	PCR	fibrinógeno
N	110	110	110	109	110
Spearman r	0,041	0,046	0,16	0,17	0,10
95% IC	-0.15	-0.15	-0.036	-0.024	-0.092
	- 0.23	0.24	0.34	0.35	0.29
P (dos colas)	0,6701	0,6312	0,0991	0,0758	0,2875
Significancia	Ns	ns	ns	ns	ns
alpha=0.05	No	No	No	No	No

Días de hospitalización	Ferritina	LDH	lactato	Carga alostática
N	110	109	95	110
Spearman r	-0,15	0,21	-0,041	0,15
95% IC	-0.33	0.021	-0.25	-0.045
	0.044	0.39	0.17	0.33
P (dos colas)	0,1174	0,0257	0,6932	0,1215
Significancia	Ns	*	ns	ns
alpha=0.05	No	Sí	No	No

En la tabla 155 se describen las correlaciones entre la necesidad de UCI de los pacientes y parámetros relacionados al estado de ánimo medidos por la prueba POMS.

Tabla 155*Asociación entre días en UCI y parámetros de la prueba POMS*

UCI	Depresión-melancolía	Cólera-hostilidad	Vigor	Fatiga	Confusión
N	109	110	110	110	110
Spearman r	0,38	0,29	-0,34	0,37	-0,28
95% IC		0.10	-0.50	0.19	-0.45
	0.20	0.46	0.16	0.53	-0.090
	0.54				
P (dos colas)	< 0.0001	0,0023	0,002	< 0.0001	0,0033
Significancia	***	**	***	***	**
(alpha=0.05	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Los resultados de la tabla señalan que aquellos pacientes que entraron en la UCI por la gravedad de COVID estaban más deprimidos, presentaban sentimientos de cólera y fatiga. Tenían menos vigor, pero estaban menos confusos que aquellos que no necesitaron UCI.

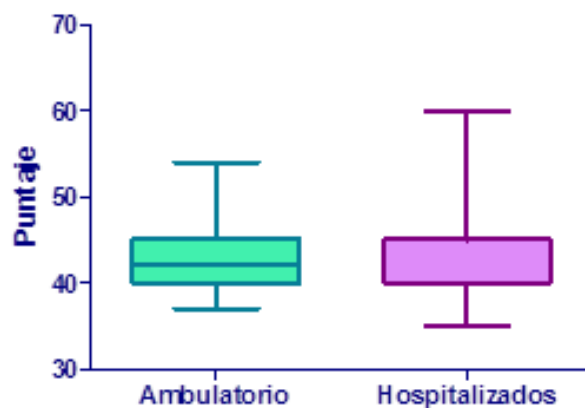
Comparaciones entre pacientes hospitalizados y atendidos de forma ambulatoria

A continuación se presenta el análisis comparativo de los parámetros relacionados con la prueba POMS entre pacientes atendidos de forma ambulatoria y aquellos hospitalizados. Los datos se presentan en gráficos de caja y bigotes en donde los extremos superior e inferior de la caja muestran el rango intercuartílico (percentiles 75 y 25 respectivamente). La línea horizontal que divide la caja representa la mediana y las líneas fuera de la caja (bigotes) corresponden a los valores mínimo y máximo.

En la figura 11 se muestran los valores de las medianas, percentiles 25 y 75 y valores máximo y mínimo de los dos grupos para el componente que evalúa la depresión.

Figura 11

Valores de Depresión (prueba POMS) en pacientes con COVID 19 acorde al tipo de atención.

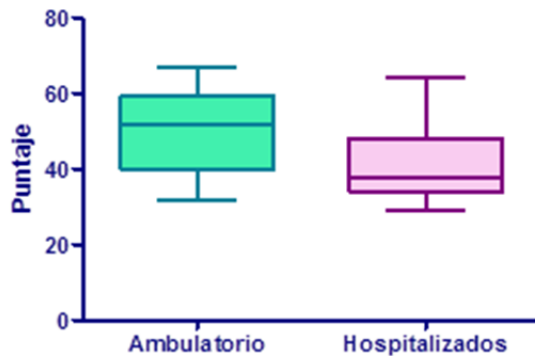


En la gráfica se observa que los niveles de depresión eran apreciablemente mayores en los pacientes ambulatorios comparados con los hospitalizados. Sin embargo, al comparar los valores mediante la prueba de Mann Whitney se mostró que la diferencia entre las medianas no era estadísticamente significativa. El valor de la prueba (Mann Whitney U) fue de 2209, siendo valor de p de 0,2362 (mayor a 0.05).

En la figura 12 se observan los valores de la mediana, percentiles 75 y 25 así como los valores máximo y mínimo con respecto a la tensión-ansiedad medidos en la prueba POMS.

Figura 12.

Comparación de los niveles de Tensión-Ansiedad entre pacientes ambulatorios y hospitalizados atendidos por COVID 19.



Se puede apreciar en la figura que los valores para el indicador tensión-ansiedad eran más elevados en el grupo de pacientes ambulatorios comparados con los observados en el grupo de hospitalizados. La diferencia de los valores de las medianas entre los grupos fue estadísticamente significativa, como se muestra en la tabla 156.

Tabla 156

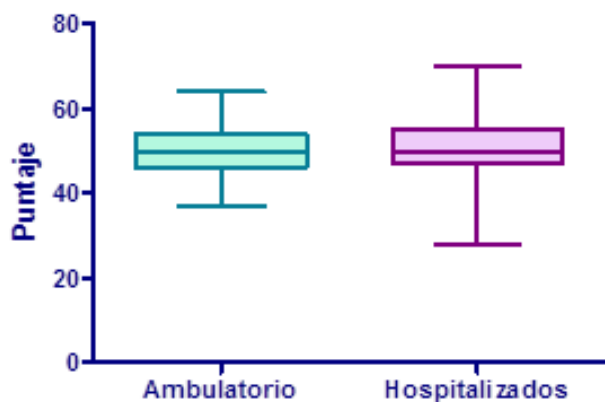
Diferencia de los valores de las medianas entre los grupos en tensión-ansiedad

Datos Analizados:		Tensión ansiedad ambulatorio vs hospitalizados
Mann Whitney test		
P value		< 0.0001
Significancia		***
(P < 0.05)		Sí
1 o dos colas		Dos colas

En la figura 13 se muestran los valores de la mediana, percentiles 25 y 75, y los valores máximo y mínimo correspondientes al vigor en los pacientes atendidos de forma ambulatoria u hospitalizados.

Figura 13.

Valores correspondientes al Vigor (Prueba POMS) en pacientes con COVID 19 según forma de atención.



Aunque en la figura se aprecia una tendencia a menor vigor en los pacientes ambulatorios, no hubo diferencias significativas entre los grupos, como se muestra en la tabla 157.

Tabla 157

Diferencia de los valores de las medianas entre los grupos en vigor

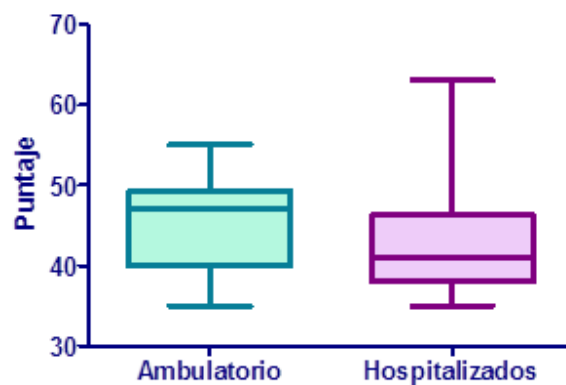
Datos analizados:	Vigor Ambulatorio Vs Hospitalizados
Mann Whitney test	
p	0,5486
Significancia	NS
(P < 0.05)	No
Mann-Whitney U	2376

Los datos descritos en el cuadro señalan que no hubo diferencias entre los valores de las medianas para el vigor en pacientes ambulatorios comparados con los hospitalizados, puesto que el valor de p estaba por encima de 0,05.

En la figura 14 se describen los valores de las medianas, percentiles 25 y 75 así como de los valores mínimo y máximo obtenidos en la prueba POMS con respecto a la fatiga.

Figura 14.

Valores obtenidos para el indicador fatiga en la prueba POMS en pacientes con COVID 19 acorde al tipo de atención.



La figura 14 muestra que los valores correspondientes al indicador Fatiga en los pacientes ambulatorios son más elevados que los observados en pacientes hospitalizados. La diferencia entre las medianas de los grupos fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$) como se observa en la tabla 158.

Tabla 158

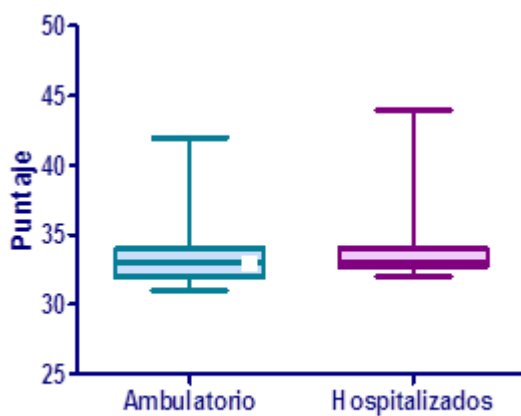
Diferencia de los valores de las medianas entre los grupos en fatiga

Datos analizados:	Fatiga Ambulatorio vs Hospitalizados
Mann Whitney test	
P	0,0172
(P < 0.05)	Sí
Mann-Whitney U	1918

En la figura 15 se observan los valores de las medianas, percentiles 25 y 75 así como los valores máximo y mínimo, correspondientes al indicador confusión medido en la prueba POMS.

Figura 15.

Comparación de los niveles de Confusión en pacientes con COVID 19 acorde a la forma de atención.



La aplicación de la prueba de Mann Whitney determinó que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las medianas de los valores de los grupos para este indicador de la prueba POMS como se muestra en la tabla 159.

Tabla 159

Diferencia de los valores de las medianas entre los grupos en confusión

Datos Analizados	Confusión Ambulatorio vs hospitalizados
Mann Whitney test	
P	0,0571
(P < 0.05)	No
Mann-Whitney U	2054

En resumen, los pacientes ambulatorios presentaron más ansiedad y más fatiga que los pacientes hospitalizados pero no difirieron en cuanto a la depresión, vigor o confusión, siendo los valores de estos indicadores comparables entre los dos grupos.

Parámetros clínicos y de laboratorio acorde al tipo de atención (ambulatoria / hospitalización)

Para estudiar la influencia de distintos parámetros de laboratorio en el tipo de atención que recibieron los pacientes, es decir, si fueron atendidos de forma ambulatoria o necesitaron de hospitalización, se realizó un estudio correlativo no paramétrico utilizando el coeficiente de correlación de Spearman. Para ello se asignó un valor de 2 al grupo ambulatorio y de 1 al grupo de hospitalizados. Los resultados se muestran en la tabla 160.

La tabla indica que los pacientes ambulatorios tenían niveles más bajos de dímero D, fibrinógeno, ferritina, LDH y lactato en comparación con los hospitalizados. Esto sugiere que valores más altos de estos parámetros aumentan la probabilidad de hospitalización.

Tabla 160*Asociación entre el tipo de atención (ambulatoria vs hospitalización con los parámetros de laboratorio*

	leucocitos	linfocitos	dímero D	PCR	fibrinógeno	ferritina	LDH	lactato
N	156	156	156	156	156	156	155	154
Spearman r	0,0053	0,154	-0,407	-0,41	-0,56	-0,36	-0,61	-0,153
95% IC	-0.1566	-0.007550	-0.5344	-0.5550	-0.6649	-0.4957	-0.7027	-0.3085
	0.1669	0.3084	-0.2635	-0.2906	-0.4425	-0.2139	-0.4969	0.009571
Valor de p	0,9476	0,0543	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0,0574
Significancia	Ns	ns	***	***	***	***	***	ns
(alfa=0.05)	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No

Utilizando la misma clasificación de los pacientes (2 para ambulatorios y 1 para hospitalizados) se estudió la relación entre el tipo de atención con parámetros clínicos. Los resultados se presentan en la tabla 161.

Tabla 161

Asociación entre el tipo de atención y parámetros clínicos

	Tensión Arterial Sistólica	Tensión Arterial Distólica	Frecuencia Cardíaca
N	156	156	156
Spearman r	-0,09107	-0,211	-0,238
95% IC	-0.2491	-0.36	-0.3851
	0.07173	-0.05	-0.07947
Valor de p	0,2582	0,0079	0,0028
Significancia	ns	**	**
(alfa=0.05)	No	Sí	Sí

Los datos de la tabla 161 muestran una asociación inversa entre el tipo de atención y la tensión diastólica y la frecuencia cardíaca. Esto quiere decir que los pacientes ambulatorios, que tenían un valor de atención 2, muestran menores valores para estos parámetros que los hospitalizados, con valores de atención 1. Por lo tanto, a mayor tensión arterial menor probabilidad de ser paciente ambulatorio y mayor probabilidad de ser hospitalizado. Los valores de tensión arterial sistólica no se asociaron al tipo de atención, por lo que se deduce que son comparables entre los dos grupos.

Relación entre el tipo de atención (ambulatoria/hospitalización) y parámetros demográficos.

De forma similar al tratamiento que se dio a los resultados anteriores, se estableció la relación entre tipo de atención (ambulatoria u hospitalaria) con algunos parámetros demográficos.

Los datos de la tabla 162 muestran que no hay relación entre los parámetros demográficos y el ser atendido ambulatoriamente u hospitalizado, excepto por la edad y el estado civil, los cuales se asociaron negativamente con el hecho de ser paciente ambulatorio, siendo un factor de riesgo para la hospitalización.

Tabla 162

Relación entre el tipo de atención (ambulatoria/hospitalización) con parámetros demográficos

	Edad	Sexo	Estado Civil	Nivel de Estudios	Ingresos mensuales	Situación laboral previa
N	156	156	156	156	156	156
Spearman r	-0,2124	-0,1156	-0,1830	0,03905	0,04481	-0,08377
95% IC	-0.3617	-0.2723	-0.3348	-0.1235	-0.1178	-0.2422
	-0.052	0.0470	-0.02186	0.1995	0.2051	0.07905
Valor de p	0,0078	0,1507	0,0222	0,6284	0,5786	0,2985
Significancia	**	ns	*	ns	ns	ns
(alfa=0.05)	Sí	No	Sí	No	No	No

También se determinó de manera similar a la estructura de los resultados anteriores la relación entre el tipo de atención con el número de personas que convivían con los pacientes durante el confinamiento y durante la enfermedad. Los resultados se muestran en la tabla 163.

Tabla 163

Relación entre el tipo de atención (ambulatoria/hospitalización) con parámetros relacionados a la convivencia

	Convivencia durante confinamiento	Nº convivencia durante confinamiento	Convivencia cuando enfermó	Nº convivencia cuando enfermó
N	155	150	132	149
Spearman r	0,01637	0,05713	-0,1526	0,01368
95% IC	-0.1463 0.1782	-0.1089 0.2200	-0.3198 0.02395	-0.1522 0.1788
P	0,8398	0,4874	0,0808	0,8685
Significancia	ns	ns	ns	ns
(alfa=0.05)	No	No	No	No

La convivencia durante el confinamiento, el número de personas convivientes con el paciente, la convivencia durante la enfermedad y el número de convivientes durante la enfermedad no se relacionaron con el hecho de ser hospitalizado o no.

También se utilizó el mismo abordaje estadístico para analizar la posible influencia de la forma de atención recibida con los factores de riesgo.

Tabla 164*Relación entre el tipo de atención (ambulatoria/hospitalización) con factores de riesgo*

	Grupo de riesgo	Convivencia personas riesgo	Convivencia personas expuestas	Convivencia personas con síntomas	Cercanía personas síntomas
N	156	153	153	144	155
Spearman r	-0,2297	-0,09081	-0,06144	-0,03794	0,1328
95% IC	-0.3774	-0.2504	-0.2225	-0.2050	-0.03012
	-0.07060	0.07361	0.1029	0.1313	0.2888
Valor p	0,0039	0,2643	0,4506	0,6516	0,0995
Significancia	**	ns	ns	ns	ns
(alfa=0.05)	Sí	No	No	No	No

La tabla muestra que sólo el pertenecer a un grupo de riesgo ($p=0,0039$) se relacionaba con el ser hospitalizado. La correlación inversa indica que aquellos pacientes atendidos ambulatoriamente eran de menor riesgo. La convivencia con personas de riesgo, expuestas o con síntomas, no tuvo ninguna influencia en la necesidad de hospitalización de los pacientes. Es posible que estos factores incidieran en el contagio, pero no en la severidad del curso de la enfermedad.

De forma similar a los análisis presentados se investigó si había alguna relación entre algunos problemas personales de distinta índole y el riesgo de necesitar hospitalización.

Tabla 165*Relación entre el tipo de atención (ambulatoria/hospitalización) con factores de riesgo*

	Problemas estrés/ansiedad	Problema depresivo	Problemas sueño	Uso de sustancias
N	156	156	156	156
Spearman r	0,2065	-0,004353	0,1413	-0,05194
95% CI	0.04627	-0.1660	-0.02097	-0.2119
	0.3563	0.1575	0.2962	0.1107
P	0,0097	0,9570	0,0786	0,5196
Significancia	**	ns	ns	ns
(alfa=0.05)	Sí	No	No	No

El presentar problemas de stress y ansiedad se relacionó positivamente con ser paciente ambulatorio. Los pacientes hospitalizados presentaron menor estrés. Ni la depresión ni los problemas de sueño, así como la adicción a sustancias psicotrópicas, se relacionaron con el tipo de atención recibida.

A continuación se muestran los resultados de la asociación entre el tipo de atención con la información recibida por los pacientes y su necesidad de ayuda psicológica.

Tabla 166

Asociación entre hospitalizados/ ambulatorio información y ayuda psicológica

	Información transmisión	Información síntomas	Información mortalidad	Información prevención	Ayuda psicológica
N	155	156	156	156	156
Spearman r	0,02531	0,09934	0,01916	0,06346	0,1366
95% IC	-0.1375	-0.063	-0.1430	-0.0993	-0.02574
	0.1868	0.257	0.1803	0.2229	0.2919
Valor p	0,7546	0,2172	0,8124	0,4313	0,0891
Significancia	ns	ns	ns	ns	ns
(alpha=0.05)	No	No	No	No	No

No hubo ninguna relación entre el tipo de información sobre la enfermedad que recibieron los pacientes o el haber recibido ayuda psicológica durante el confinamiento y el ser hospitalizado o no.

Comparación de la carga alostática entre pacientes hospitalizados y ambulatorios.

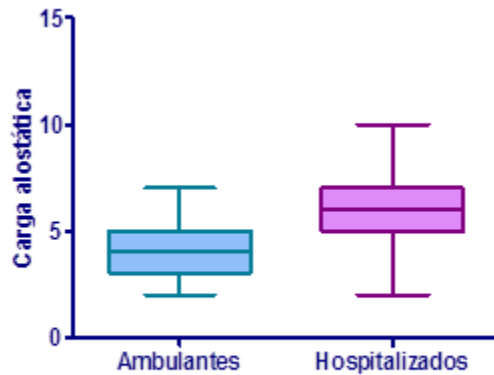
Se realizó la comparación entre los valores de carga alostática.

Se clasificaron los valores para cada parámetro de laboratorio en normales (0) y alterados (1). Luego, para cada paciente se calculó la carga alostática sumando los valores para cada parámetro. La puntuación obtenida corresponde a la carga alostática.

En la figura 16 se observa la carga alostática de pacientes atendidos de forma ambulatoria comparada con la de aquellos que necesitaron ser hospitalizados.

Figura 16

Comparación de la carga alostática entre pacientes ambulatorios y hospitalizados



La figura (caja y bigotes) muestra que la mediana, percentiles 25 y 75 así como los valores máximo y mínimo de la carga alostática fueron más elevados entre los pacientes hospitalizados, comparados con aquellos que fueron atendidos de forma ambulatoria.

En la tabla 167 se muestran los resultados de la comparación estadística utilizando la prueba de Mann Whitney. Se puede apreciar que estas diferencias fueron extremadamente significativas ($p < 0.0001$).

Tabla 167

Comparación de la carga alostática entre pacientes ambulatorios y hospitalizados

Datos analizados	Carga alostática ambulatorios vs hospitalidos
Mann Whitney test	
P (dos colas)	< 0.0001
Significancia	***
P < 0.05	sí
Mann-Whitney U	754,0

Se compararon también los valores de parámetros clínicos incluyendo tensión sistólica, tensión diastólica y frecuencia cardíaca.

En la figura 17 se muestra el número de pacientes con valores alterados o normales de tensión sistólica en ambulatorios y hospitalizados. Se observa que entre el grupo con valores de tensión sistólica mayores o iguales a 140 la proporción de hospitalizados no difiere de la observada para los pacientes con valores normales. De hecho, como se observa en la Tabla 168, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Figura 17

Comparación de la proporción de pacientes con TA sistólica normal o alterada acorde al tipo de atención

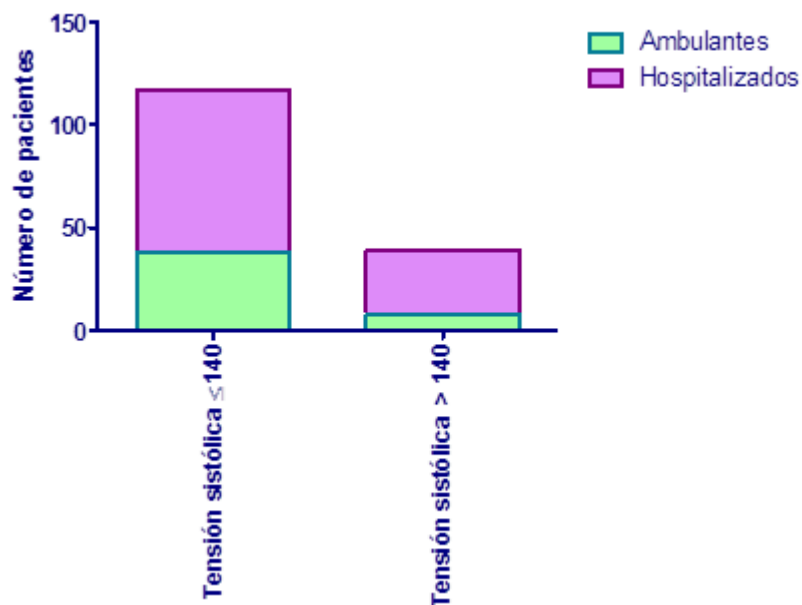


Tabla 168

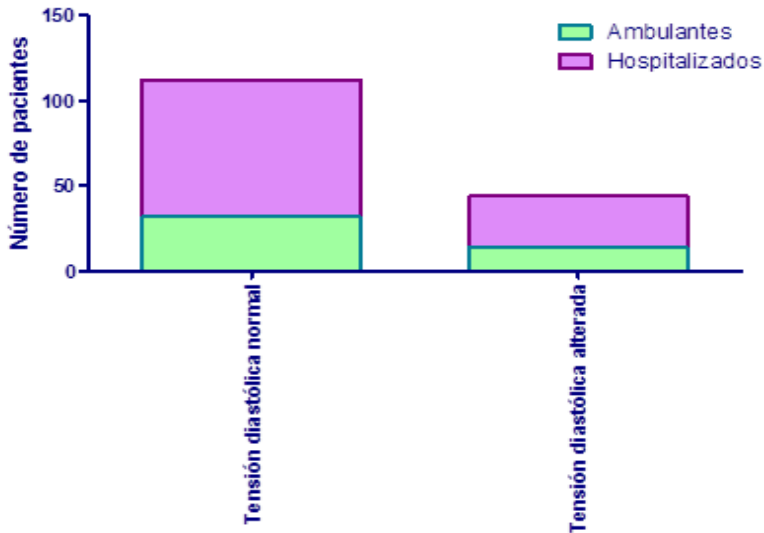
Comparación de la proporción de pacientes con valores normales o alterados de tensión sistólica acorde al tipo de atención

Fisher's exact test			
Valor de p	0,2232		
Significancia	ns		
Datos analizados	Ambulantes	Hospitalizados	Total
Tensión sistólica ≤ 140	38	79	117
Tensión sistólica > 140	8	31	39
Total	46	110	156

En la Figura 18 se observa la diferencia en la proporción de pacientes con tensión diastólica alterada o normal. Los criterios de normalidad para la tensión diastólica fueron > 60 , < 90 . Se incluyeron como anormales aquellos inferiores o superiores a la norma, de tal manera que se reflejaron como anormales los valores de los pacientes hipotensos, lo cual es relevante en el caso de esta enfermedad.

Figura 18

Comparación de la TA diastólica acorde a criterios de normalidad y tipo de atención



Como se aprecia en la tabla 169 no hubo diferencias significativas entre los dos grupos.

Tabla 169

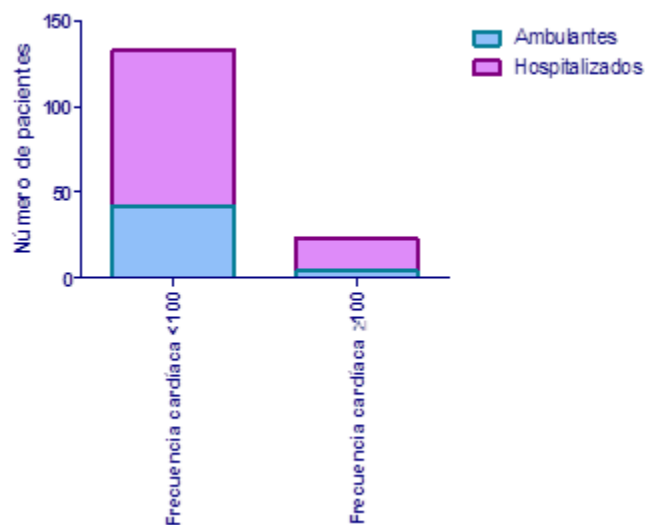
Comparación de la proporción de pacientes con valores de tensión arterial normal/alterada acorde con el tipo de atención recibida

Fisher's exact test			
Valor de p	0,6999		
Significancia	ns		
Datos analizados	Ambulantes	Hospitalizados	Total
Tensión diastólica normal	32	80	112
Tensión diastólica alterada	14	30	44
Total	46	110	156

Se comparó el número de pacientes con frecuencia cardíaca normal o alterada acorde a los puntos de corte establecidos. Los resultados se muestran en la figura 19.

Figura 19

Comparación del número de pacientes con valores normales o alterados de FC acorde al tipo de atención



Como se observa en la figura anterior (Figura 19) y se describe en la tabla 170 no hubo diferencias en cuanto a la proporción de pacientes con valores alterados o normales entre el grupo de ambulantes comparado con el de hospitalizados.

Tabla 170

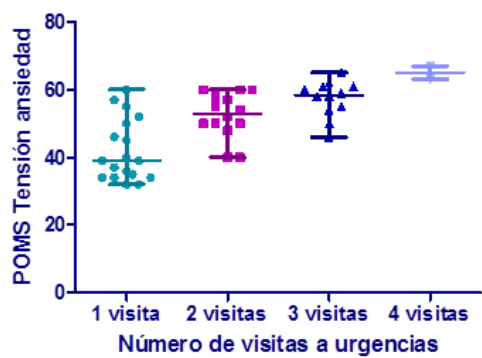
Comparación del número de pacientes con valores alterados o normales de frecuencia cardíaca entre el grupo de ambulantes y el de hospitalizados

Fisher's exact test			
P value	0,2189		
Significancia	ns		
Datos analizados	Ambulantes	Hospitalizados	Total
Frecuencia cardíaca <100	42	91	133
Frecuencia cardíaca ≥100	4	19	23
Total	46	110	156

Con respecto a la relación entre el número de visitas a urgencias de los pacientes ambulatorios y Tensión-Ansiedad medidos en la prueba POMS, se determinó la mediana de los valores obtenidos en la prueba POMS en los pacientes acorde al número de visitas de urgencia. Los resultados se observan en la figura 20.

Figura 20.

Relación entre el número de visitas a Urgencias y Tensión-Ansiedad



Se puede observar en la figura 20 que la mediana de los valores para Tensión-Ansiedad medidos en la prueba POMS fue más elevada en los pacientes que acudieron a emergencias más de 2 veces. A continuación, se presenta el análisis estadístico de esta comparación (Tabla 171).

Tabla 171

Comparación de los niveles de tensión ansiedad según número de visitas a urgencias

Kruskal-Wallis test			
Valor de p		< 0.0001	
Significancia		***	
(P < 0.05)		Sí	
N		4	
Kruskal-Wallis statistic		22,55	
Dunn's Multiple Comparison Test	Diferencia en la suma de rangos	P <	Significancia
		0.05	

Tabla 171*Comparación de los niveles de tensión ansiedad según número de visitas a urgencias*

1 visita vs 2 visitas	-12,25	No	Ns
1 visita vs 3 visitas	-20,11	Sí	***
1 visita vs 4 visitas	-31,86	Sí	**
2 visitas vs 3 visitas	-7,857	No	Ns
2 visitas vs 4 visitas	-19,61	No	Ns
3 visitas vs 4 visitas	-11,75	No	Ns

Se puede observar que la mediana de las puntuaciones para Tensión-Ansiedad medidos en la prueba POMS fue significativamente más elevada en los pacientes que habían visitado urgencias 3 y 4 veces comparada con los que la visitaron 1 o 2 veces.

Para verificar si existía asociación entre los distintos parámetros que evalúa la prueba POMS y el número de visitas se aplicó la correlación de Spearman. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 172.

Tabla 172

Asociación entre los distintos parámetros que evalúa la prueba POMS y el número de visitas a urgencias.

	Tensión- ansiedad	Depresión- melancolía	Cólera- hostilidad	Vigor	Fatiga	Confusión
N	46	46	46	46	46	46
Spearman r	0,7250	0,4446	0,4490	0,4165	0,2148	0,1287
95% IC	0.5443	0.685	0.1738	-0.635	-0.0897	0.4113
	0.8414	0.6560	0.6591	0.138	0.4823	0.1765
P (dos colas)	< 0.0001	0,0020	0,0017	0,0040	0,1517	0,3940
Significancia	***	**	**	**	ns	ns
alpha=0.05)	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No

Los resultados observados en la tabla confirman la relación positiva entre Tensión-Ansiedad y número de visitas a urgencias. Muestran además que la misma asociación se observa para la Depresión-Melancolía y para el sentimiento de Cólera-Hostilidad. A medida que los pacientes empeoraban y necesitaban atención en urgencias sufrían de mayor ansiedad, se deprimían más y experimentaban sentimientos de cólera.

Demografía

Los resultados de este estudio muestran el patrón demográfico común reportado previamente para los pacientes de COVID 19. Ha sido establecido que la enfermedad afecta principalmente a personas adultas, con una proporción amplia de pacientes en un rango de edades predominante entre los 35 y los 75 años de edad (157-161). Se observó que el grupo ambulatorio presentó un rango de edades más amplio, variando desde los 25 años hasta los 82 años, comparado con el grupo de hospitalizados en donde la mitad de los pacientes tenían una edad mayor a 54 años y el 25% de ellos era incluso mayor a 65 años.

Se pudo apreciar que la mayoría de los pacientes evaluados estaban casados en ambos grupos, ambulantes y hospitalizados. La proporción de pacientes divorciados o separados, así como la de solteros, fue muy baja en estos pacientes independientemente de la forma de atención que tuvieron. Este patrón probablemente refleja la estructura demográfica de nuestro país. Se ha observado que desde el año 1970 hasta 2018 ha disminuido el porcentaje de solteros y el de viudos, aumentando el de casados y, en menor medida, el de separados, posiblemente debido a la reducción en las tasas de mortalidad, especialmente de hombres. Así, en España, para el año 2018, el 60,2% de las personas mayores se encontraban casadas, 75,8% de los hombres y 48,0% de las mujeres (162).

Independientemente del tipo de atención la gran mayoría de los pacientes evaluados contaba con un alto nivel de estudios, correspondiendo la mayor frecuencia a pacientes que tenían estudios superiores o máster universitario y, en menor medida, licenciatura, mientras que menos del 1% sólo tenía estudios primarios y ninguno refirió no haber estudiado. Esta situación se refleja en los ingresos y situación laboral del grupo. La mayoría comunicó ingresos mensuales por encima de los 2000 euros, trabajaban en el sector privado o eran jubilados, siendo la proporción de jubilados ligeramente más elevada en el grupo de hospitalizados. Menos del 5% de los pacientes manifestaron tener ingresos por encima de los 5000 euros mensuales. Estos resultados sugieren que la mayoría de los pacientes

pertenecían a la clase media. Estos hallazgos se reflejan en el tipo de vivienda espaciosa, con terrazas y jardines, que comunicaron la mayoría de los pacientes independientemente del tipo de atención recibida debido al COVID-19. Es posible que estas características educativas y académicas de los pacientes se relacionen más con su procedencia y con la ubicación del centro hospitalario en donde han sido atendidos, ya que está demostrado que la pandemia de COVID 19 afectó a la población sin distinciones sociales, siendo incluso más prevalente y severa en poblaciones socialmente deprimidas (163).

Los hallazgos muestran que la pandemia tuvo un efecto heterogéneo sobre la condición laboral de los pacientes. En el grupo de pacientes ambulatorios una proporción significativa de ellos perdió su trabajo de forma transitoria o permanente a causa de la pandemia. Ningún paciente manifestó algún efecto sobre sus estudios, posiblemente porque eran en su mayoría personas mayores y no había estudiantes en el grupo. En el grupo de hospitalizados un número importante de los pacientes no trabajaba durante la pandemia y no comunicaron ningún cambio en su situación laboral. Sólo una pequeña proporción consideró que las condiciones laborales eran peores y ninguno manifestó haber mejorado su condición. Estos hallazgos sí difieren con respecto al grupo ambulatorio, en el cual se encontró que un porcentaje significativo de pacientes manifestó haber mejorado sus condiciones laborales durante la pandemia. Los resultados sobre la percepción de la situación laboral en estos pacientes no es muy clara puesto que se ha descrito que la pandemia causó serias restricciones de movilidad y confinamiento, que llevaron a la crisis a muchas empresas, lo cual resultó en una pérdida significativa del número de empleos (164-166). Es posible que, debido al nivel educativo, muchos de estos pacientes permutaran hacia el teletrabajo, lo cual les hizo pensar que su condición laboral mejoró.

Con respecto a la situación familiar, estilo de vida y convivencia la mayoría de los pacientes manifestó tener hijos. En ambos grupos la convivencia durante la pandemia fue casi exclusivamente con su pareja y en algún caso con 1 o dos hijos. Muy pocos de ellos se encontraban en algún tipo de

residencia. Por lo tanto, el número de convivientes en la mayoría de los pacientes durante el confinamiento no fue mayor a tres personas, coincidiendo con el número de personas que convivían con ellos en el momento de la enfermedad. En sí no hay ningún signo de hacinamiento en casa (lo que sí ocurre en pacientes de estratos socioeconómicos más bajos). Además, estos pacientes manifestaron que la convivencia (en mayor grado con su pareja) había sido buena.

Con respecto a las ayudas, como se describió en el apartado de resultados, la mayoría manifestó haber contado con la ayuda necesaria para compras, diligencias, tratamientos médicos psicológicos y soporte emocional. Los pacientes calificaron cada tipo de ayuda en una escala de 0-10. Se encontró que en ambos grupos la calificación para cada tipo de ayuda estuvo por encima de 6 puntos. Este aspecto es importante porque el desarrollo de la solidaridad puede tener un papel protector (167,168) en una situación donde las restricciones impuestas tuvieron un impacto desde en la movilidad de las personas hasta en el consumo, la disponibilidad de bienes y servicios entre otros, e incluso sobre el clima (169-171). En un estudio reciente realizado en Suiza para evaluar la valoración de la solidaridad a nivel comunitario se identificaron las preferencias del público con respecto a quién debería tener acceso a la ayuda gubernamental para los trabajadores autónomos, una cama en la unidad de cuidados intensivos y permiso para cruzar la frontera, utilizando experimentos de encuestas conjuntas originales administradas a un panel en línea incentivado durante la primera y segunda oleada de la pandemia en 2020. Se descubrió que en las tres áreas, incluso en circunstancias extraordinarias como la pandemia de COVID-19, las evaluaciones del merecimiento de ayuda y apoyo todavía se basan en una lógica subyacente de solidaridad: en todos los experimentos, contribuir a la comunidad, ya sea a través de acciones y contribuciones pasadas o mediante esfuerzos actuales, juega un papel crucial en la determinación del merecimiento de un individuo (167), demostrando que la práctica de la solidaridad en términos de cooperación comunitaria es esencial para muchos ciudadanos.

Por otro lado, se ha planteado que además de luchar contra una pandemia como la de la COVID-19 la sociedad necesita hacer frente a los síndromes de distancia social, exclusión e individualismo (168). Por ello, se debe desarrollar una conciencia colectiva para superar esta crisis y otras similares por venir. La solidaridad social puede motivar a las personas a seguir el necesario distanciamiento social durante una pandemia, aislar a los pacientes y reducir la tasa de infección, promoviendo la salud pública. Difundir las precauciones físicas a través de esfuerzos colectivos y empatía colectiva puede ayudar al bienestar de un máximo de personas. En una crisis social, la solidaridad social es una respuesta poderosa para absorber el impacto (168). El distanciamiento social debe ir acompañado de la solidaridad social para que sea una herramienta eficaz para frenar el impacto de la pandemia. Las instituciones, los individuos y las comunidades tuvieron un papel indispensable que desempeñar como fuerza centrípeta de la sociedad para resistir la tendencia centrífuga del nuevo coronavirus. Depende de todos y de la contribución de los esfuerzos colectivos al fondo de solidaridad hacer frente a este tipo de desafío (168).

Con respecto a los hábitos, no se observaron variaciones significativas en el estilo de vida. No hubo disminución significativa por ejemplo en el consumo de tabaco o alcohol, no comunicándose pacientes que sufrieran de alcoholismo o fueran adictos a sustancias estupefacientes. Alrededor del 30% de los pacientes en ambos grupos manifestó haber aumentado ligeramente el consumo de alcohol. Al respecto, la evidencia de la literatura sugiere un panorama mixto en cuanto al consumo de alcohol. En un trabajo de revisión sistemática se mostró una tendencia hacia un mayor consumo de alcohol. La proporción de personas que consumieron alcohol durante la pandemia osciló entre el 21,7% y el 72,9% en muestras de población general. A diferencia del consumo de alcohol, hubo una clara tendencia hacia un mayor consumo de otras sustancias durante la pandemia de COVID-19. La proporción de personas que consumieron otras sustancias durante la pandemia osciló entre el 3,6% y el 17,5% en la población general (172). Similarmente, en otro estudio la COVID-19 por períodos largos se asoció con un mayor consumo de alcohol y cannabis, y mayores aumentos percibidos en el consumo de sustancias que la

COVID-19 por tiempos reducidos. Se encontraron interacciones significativas entre el género y el empleo con respecto a las mediciones del consumo de todas las drogas, siendo el consumo mayor en hombres. El empleo en este trabajo mostró ser un factor protector frente al consumo de alcohol y drogas en tiempos de pandemia (173). Al contrario, en otro estudio multicéntrico llevado a cabo en Europa con la participación de 21 países se encontraron disminuciones estadísticamente significativas en el consumo en todos los países, excepto Irlanda y el Reino Unido. Las disminuciones en el consumo de alcohol se debieron principalmente a una frecuencia reducida de episodios de consumo excesivo de alcohol. Las caídas en el consumo fueron menos marcadas entre quienes tenían ingresos bajos o medios y entre quienes padecían dificultades sociales (174).

Se ha planteado que tras el inicio de la pandemia de COVID-19 el acceso a alimentos frescos fue restringido y las personas pasaron más tiempo en interiores y limitaron su actividad física. Sin embargo, pasar más tiempo en casa pudo haber dado lugar a algunos hábitos positivos, incluido un aumento del tiempo empleado en la cocina. A este respecto, los pacientes evaluados en este estudio no modificaron significativamente sus hábitos alimentarios y patrones de ejercicio. En cambio, en un estudio de revisión panorámica en donde se analizaron resultados de 23 artículos, se identificaron cuatro temas: patrones alimentarios, hábitos alimentarios favorables, hábitos alimentarios desfavorables y otros tales como niveles de actividad física y aumento de peso (175). Un total de 10 estudios objetivaron un aumento en la cantidad de refrigerios consumidos, mientras que seis estudios encontraron que los participantes aumentaron la cantidad y la frecuencia de sus comidas durante la cuarentena. Once estudios informaron de cambios favorables en los hábitos dietéticos con un aumento en el consumo de productos frescos y cocina casera, así como reducciones en el consumo de alimentos reconfortantes y alcohol. Sin embargo, nueve estudios encontraron una reducción en el uso de productos frescos, y otros seis informaron de un aumento en los alimentos reconfortantes, incluidos dulces, alimentos fritos, bocadillos y alimentos procesados. En ocho estudios los participantes informaron de un aumento de

peso, y siete estudios informaron de una reducción del ejercicio físico (175). Estos resultados indican que el efecto del confinamiento por la COVID-19 afectó tanto negativa como positivamente a las prácticas dietéticas en toda Europa y a nivel mundial, y los hábitos alimentarios negativos se asociaron con otros malos resultados en el estilo de vida, como aumento de peso, problemas de salud mental y actividad física limitada. Tanto a corto como a largo plazo, estos cambios pueden tener impactos significativos en la salud de la población. En otro estudio realizado en Galicia para evaluar los cambios producidos en los hábitos alimentarios y de estilo de vida de la población adulta gallega durante el periodo de confinamiento ordenado en España durante la pandemia de COVID-19 se realizó una encuesta utilizando Microsoft Forms, y se difundió entre la población mediante un servicio de mensajería instantánea para móviles a través de internet (176). Un total de 1.350 adultos gallegos completaron el cuestionario. La media de edad fue $63,2 \pm 8,1$ años, el 30 % eran hombres y el 70 % mujeres. Los datos obtenidos muestran una tendencia hacia el consumo de alimentos saludables como frutas y verduras, y una disminución de los menos saludables como los alimentos procesados. En total, el 46 % de la población afirmó comer más que antes del confinamiento, con un aumento del picoteo entre horas y de la ansiedad por la comida debido a situaciones de estrés o nerviosismo. Esto resultó en un aumento en el peso corporal, comunicado por el 44 % de los participantes, con una ganancia promedio de $2,8 \pm 1,5$ kg (176). El aumento de peso observado en una población que ya presentaba un alto nivel de sobrepeso y obesidad al inicio del confinamiento agravó la situación, pudiendo tener un impacto negativo en el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles (176).

En el presente trabajo se encontró que ambos grupos aumentaron significativamente el tiempo que pasaban viendo la televisión. La mayoría no eran usuarios intensos de redes sociales, por lo que no se registraron variaciones respecto a este hábito. Al respecto, se ha considerado que la tecnología digital puede proporcionar una fuente bienvenida de formas alternativas de conexión y entretenimiento frente al distanciamiento social y el encierro debido a la pandemia de COVID-19. De hecho, los servicios de

streaming mostraron un aumento notable en las suscripciones de miembros durante el período considerado (177). Sin embargo, la participación excesiva en el visionado de series de televisión se ha convertido recientemente en un tema de preocupación para los académicos, ya que puede representar una forma emergente de conducta adictiva con las características de lo que se ha denominado "mirar compulsivamente" (es decir, ver múltiples episodios de series de televisión en una sola sesión) (177). En este sentido un estudio evaluó los comportamientos de visualización de series de televisión y las motivaciones relacionadas, así como sus relaciones con la depresión, el estrés y la ansiedad, en una muestra de adultos italianos durante el confinamiento por COVID-19. Específicamente, el objetivo era explorar qué patrones de motivaciones y estados emocionales influyeron en una participación alta pero saludable en la visualización de series de televisión, o promovieron un comportamiento de visualización problemático y descontrolado en tales circunstancias. Se reclutó a un total de 715 adultos ($M = 31,70$, $SD = 10,81$; 71,5% mujeres) de toda Italia (del 1 al 30 de abril de 2020) a través de anuncios a través de plataformas de redes sociales de comunidades universitarias italianas y otros grupos en línea. Se realizaron dos análisis de regresión jerárquica múltiple teniendo como variables dependientes la visualización de series de televisión problemáticas y no problemáticas. Los resultados mostraron que las personas pasaron más tiempo viendo series de televisión durante el confinamiento pandémico, especialmente las mujeres, que también informaron niveles más altos de ansiedad y estrés que los hombres. Además, tanto las conductas de visualización de series de televisión no problemáticas ($R^2 = 0,56$; $p < 0,001$) como las problemáticas ($R^2 = 0,33$; $p < 0,001$) fueron inducidas igualmente por síntomas de ansiedad y motivación de escapismo, lo que sugiere que ver series de televisión durante la crisis de COVID-19 probablemente sirvió como estrategia de recuperación para afrontar una situación tan estresante. Estos hallazgos, por lo tanto, tienen implicaciones importantes, particularmente para evitar la patologización de la participación excesiva en actividades en línea que surgen como resultado de situaciones angustiantes específicas (177).

Tampoco hubo cambios significativos en los regímenes de medicación en ninguno de los dos grupos durante el confinamiento. Sin embargo, es necesario considerar que las personas con enfermedades crónicas (posiblemente en un porcentaje significativo en esta población de adultos mayores), requieren de regímenes de medicación específicos y de una monitorización de la enfermedad para reducir los riesgos de resultados de salud adversos (178). Está establecido que estos pacientes se vieron afectados durante la pandemia de COVID-19. Hubo una reducción en los niveles de la atención médica para los casos distintos de la COVID-19 por la reasignación de recursos hacia la atención de urgencia para pacientes con COVID-19, lo que resultó en una atención continua inadecuada para las enfermedades crónicas (178) que pudo haber repercutido en la medicación adecuada de estos pacientes aunque no lo comuniquen.

Se realizó un diagnóstico del riesgo de infección entre estos pacientes, teniendo en cuenta diferentes parámetros como si pertenecían a algún grupo de alto riesgo, si durante el internamiento convivían con personas de riesgo, con personas con síntomas o con personas expuestas por motivos laborales o de otro tipo. Se consideró que estaban en situación de riesgo pacientes mayores de 60 años, los que padecían enfermedades cardiovasculares o hipertensión arterial, los que sufrían enfermedades pulmonares crónicas, diabetes, cáncer, inmunodepresión y las mujeres embarazadas.

Las respuestas de los pacientes a la encuesta mostraron que entre el grupo ambulatorio el 45,7% pertenecía a algún tipo de grupo de riesgo mientras que en los hospitalizados el 70 % de los pacientes consideró que sí pertenecía a algún grupo de riesgo de salud. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas, indicando que el pertenecer a un grupo de riesgo de salud era también factor de riesgo de mayor severidad de la infección por COVID 19. Sin embargo, se debe destacar que entre el grupo de hospitalizados, en su mayoría adultos mayores, el 30% no tenían ninguna comorbilidad que implicara mayor riesgo de agravamiento de la enfermedad. Al respecto, un estudio de meta análisis en donde se analizaron 20 estudios provenientes de China, Estados Unidos e Italia mostró que entre los

factores de riesgo predominantes para el agravamiento y la mortalidad por COVID 19 estaba la edad y el sexo. Los pacientes con edad ≥ 50 años se asociaron con un riesgo significativamente mayor de mortalidad, 15,4 veces mayor en comparación con los pacientes con edad < 50 años ($p < 0,00001$) (179). En este sentido, si consideramos que más de la mitad de los pacientes, en especial en el grupo de hospitalizados, pertenecían a este grupo etario, podemos decir que entre los pacientes participantes de este estudio había una elevada proporción de riesgo elevado. Similar a los hallazgos de este estudio, en el meta análisis se encontró que comorbilidades como enfermedad renal, enfermedad cerebrovascular, enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria, diabetes, hipertensión y cáncer son factores de riesgo significativo ($p < 0.0001$ para todos los casos) (179).

En concordancia con los hallazgos de este estudio, también en España, se realizó un estudio multicéntrico, de cohorte retrospectiva, que incluyó 15.111 pacientes provenientes de 150 hospitales de toda España, hospitalizados con COVID-19 confirmada. Los resultados mostraron que la mediana de edad fue 69,4 años y que el 57,2% eran hombres. La incidencia de comorbilidades como hipertensión, dislipemia y diabetes mellitus fueron de 50,9%, 39,7% y 19,4%, respectivamente. El 33,1% desarrolló problemas respiratorios. La tasa de mortalidad fue del 21,0%, influida fuertemente por la edad (180). En otro estudio también realizado en el país, de cohortes, retrospectivo, se analizaron los factores asociados a la mortalidad intrahospitalaria (181). De un total de 101 pacientes ingresados, el 82% fue dado de alta por resolución de la enfermedad y el 18% falleció. La edad media fue de 63 años, y el 66% eran varones. Las comorbilidades previas fueron la hipertensión arterial en un 40% de los pacientes, la diabetes mellitus que se observó en el 16% de los casos, y la cardiopatía en el 14% de los pacientes evaluados. Los pacientes que no lograron resolver la enfermedad eran adultos mayores con una media de edad de 77 años, presentaban hipertensión arterial y cardiopatía previa (181). En conjunto estos hallazgos sugerían la necesidad de implementar medidas de protección y vigilancia para los pacientes con COVID-19 con edad ≥ 50 años y que tenían comorbilidades.

Se observó además que el 28,3% de los pacientes ambulatorios convivía con personas de riesgo durante el confinamiento, mientras que en los hospitalizados el 40% de ellos convivieron con personas que sí tenían mayor riesgo de severidad. Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Una proporción importante de pacientes de alrededor del 30% en ambos grupos manifestó haber convivido con enfermos de COVID-19 pero sin hospitalizar. Es importante que el 20% de las personas ambulatorias estuvo con pacientes sintomáticos que no fueron diagnosticados mediante un test de confirmación, y en el grupo de hospitalizados esta proporción fue de 30,9%. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, pero muestran en ambos grupos un nivel de exposición relevante. Resultados de trabajos anteriores han revelado que el riesgo de contraer COVID-19, además de la exposición a casos positivos conocidos, pudo deberse al aumento de las tasas de trabajo como empleados esenciales y a un nivel socioeconómico más bajo que obligó a la asistencia a puestos de trabajo presenciales que conllevaba la exposición a casos desconocidos (182).

Un aspecto esencial en la prevención es la información, especialmente aquella relacionada con las formas de transmisión, contagio, síntomas y mortalidad de la enfermedad. Un ciudadano bien informado tiene la capacidad de asumir responsabilidades sociales y familiares, y de tomar las medidas pertinentes cuando es preciso. En todos estos aspectos hubo consenso en el grupo global de pacientes evaluados en que recibieron buena información. Los pacientes calificaron con una muy buena puntuación todos los ítems relativos a estos temas. En este sentido, la incorporación de mecanismos de información al diseño de acciones de salud relacionadas con la etapa pre-epidémica y la de transmisión de la enfermedad se hace indispensable. La información debe provenir de fuentes confiables. En este sentido, en España se realizó un trabajo con el fin de analizar el tipo de bulos identificados durante la pandemia del COVID-19 según su temática, fecha de verificación, canales de distribución, intencionalidad, viralización en otros países e identificación de sus promotores (183). Se identificaron 166 bulos reportados por distintas plataformas de internet. Llama la atención que estos bulos estaban

principalmente enfocados hacia formas de contagios y medidas de prevención, que constituyen dos aspectos fundamentales en el control de la pandemia (183). La propagación de bulos a través de las redes sociales y los servicios de mensajería instantánea, su alcance internacional y la alta dificultad para identificar a sus promotores destacan el aumento de la desinformación que se desarrolla en paralelo a la evolución de la pandemia. De ahí la importancia a nivel de los servicios de salud de hacer llegar la información correcta de forma oportuna a la comunidad.

Situación clínica y analítica de los pacientes

En este trabajo se consideraron como parámetros clínicos relativos a la COVID-19 las alteraciones en la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca, y los parámetros de laboratorio descritos previamente. No hubo diferencias entre los dos grupos, encontrándose que menos del 50% de los pacientes presentaban alteraciones en la presión diastólica o sistólica y solo el 17,2% de los hospitalizados presentaron alteraciones significativas en la frecuencia cardíaca. En otro trabajo se evaluó la asociación entre la presión arterial no controlada y el riesgo de hospitalización y/o mortalidad en pacientes con hipertensión de un gran sistema de salud integrado de EE. UU (187). Se identificaron pacientes con hipertensión y un resultado positivo de la prueba RT-PCR o un diagnóstico de COVID-19 durante el año 2020. Se encontró que entre 12.548 pacientes con hipertensión y COVID-19 el 63 % tenía presión arterial no controlada ($\geq 130/80$ mm Hg) antes de COVID-19. El 21% fue hospitalizado o murió dentro de los 30 días posteriores a la infección por COVID-19. Sin embargo, similar a lo observado en este trabajo, la presión arterial elevada no fue el factor asociado con una mayor hospitalización (184). Estos hallazgos fueron consistentes en diferentes grupos de edad, tratamiento con medicamentos antihipertensivos y riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (184). Sin embargo, es necesario considerar que, aunque pequeño, el grupo de hipertensos identificados en este trabajo podría tener mayor riesgo de sufrir formas severas de la enfermedad. En este sentido, se ha comunicado que las variaciones en la presión sanguínea durante la enfermedad son un factor importante en el desenlace

de la enfermedad. A este respecto, en un trabajo retrospectivo realizado en China los autores investigaron la variabilidad de la presión arterial día a día en pacientes hospitalizados y su asociación con los resultados clínicos comparando entre pacientes críticos y graves y aquellos dados de alta. La variación en la presión arterial se evaluó como derivación estándar, coeficiente de variación y variabilidad independiente de la media. Participaron 79 pacientes de los cuales 60 pacientes graves fueron dados de alta del hospital después de hasta 47 días de hospitalización, y 19 pacientes en estado crítico fueron transferidos a otros hospitales para recibir tratamiento adicional o ser ingresados en UCI. Hubo en este grupo tres fallecidos. A pesar del uso similar de medicación antihipertensiva, los niveles medios de presión arterial sistólica/diastólica en los pacientes críticamente enfermos comparados con los pacientes graves y dados de alta tuvieron una significativa ($p \leq 0,04$) mayor variabilidad de la presión arterial sistólica y diastólica. Esta variabilidad se asoció con peores resultados clínicos (185).

Con respecto a los parámetros analíticos se observó que la mayoría de los pacientes ambulatorios y hospitalizados presentaban valores normales de leucocitos. Sin embargo, un porcentaje significativo tenía linfopenia. Coincidiendo con estos resultados, en un estudio realizado en Turquía que incluyó a 174 pacientes ingresados por sospecha de infección por COVID-19 entre Marzo y Abril de 2020, en donde los pacientes se dividieron en dos grupos, PCR negativo y PCR positivo, se encontró que los pacientes con PCR positiva tenían significativamente más probabilidades de tener leucopenia ($p < 0,001$) (186). También, el 54,3 % de los ambulatorios presentaba linfopenia mientras que en el grupo de hospitalizados la proporción fue de 74%. Estudios previos han reportado el valor de la linfopenia como marcador de la gravedad de la enfermedad por coronavirus. En un trabajo de metanálisis de 10 estudios se compararon los recuentos de linfocitos y leucocitos en pacientes con casos graves/críticos versus casos leves de COVID-19 (187). Todos los datos de laboratorio se obtuvieron en el momento del ingreso del paciente. En general, los pacientes clasificados como con enfermedad grave tendían a tener recuentos de linfocitos más bajos ($p < 0,00001$) y, al contrario de lo observado en este trabajo, recuentos

de leucocitos más altos ($p < 0,00001$). Sin embargo, aún no está claro por qué la linfopenia se asocia con enfermedades graves. Se ha planteado la hipótesis de que esta asociación podría resultar de una infección directa de los linfocitos, destrucción del tejido linfático, inflamación que conduce a la apoptosis de los linfocitos o inhibición de los linfocitos por trastornos metabólicos como la acidosis láctica (187). Aunque la linfopenia como marcador de gravedad no es específica de la COVID-19 (187).

En cuanto al dímero D, el número de pacientes con alteraciones (>500) fue significativamente más bajo 28,2% en el grupo de pacientes ambulatorios comparado con el grupo de hospitalizados (72,7 %), indicando mayor riesgo de coagulopatía entre los hospitalizados, lo que coincide con los reportes de la literatura (188-191).

El sistema fibrinolítico rompe la malla de fibrina después de la formación del coágulo. El dímero D, que comprende dos fragmentos D de fibrina, se forma por la activación de la enzima plasmina, por lo que la presencia del dímero D indica una fibrina destruida en el torrente sanguíneo. El dímero D representa la activación de los sistemas de coagulación y fibrinólisis. Técnicamente, la cantidad de dímero D se mide utilizando varios kits comerciales en el mercado, basados en un anticuerpo monoclonal. La prueba del dímero D se utiliza habitualmente en la práctica clínica para excluir el diagnóstico de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, y para confirmar el diagnóstico de coagulación intravascular diseminada. Los niveles de dímero D aumentan en casi todos los pacientes con trombosis grave. En condiciones fisiológicas como el embarazo y condiciones patológicas como el cáncer, la inflamación y la cirugía, se puede observar un nivel elevado de dímero D. La sensibilidad de los kits de dímero D difiere de un fabricante a otro, e informan entre 93 y 95 por ciento. La COVID-19 predispone a los pacientes a la trombosis, tanto en arterias como en venas. Episodios patológicos durante el desarrollo de la patología tales como inflamación excesiva (tormenta de citoquinas, activación endotelial y de macrófagos), coagulación intravascular difusa, inmovilización e hipoxia

secundaria se han relacionado con el aumento del dímero D. Por eso, la elevación de este marcador indica la progresión y pronóstico del COVID 19 (182).

La prueba de proteína C reactiva mostró que prácticamente todos los pacientes tenían este parámetro alterado, 86,9% entre los ambulatorios y 96,3 % entre los hospitalizados, lo que refleja el elevado grado de inflamación en este grupo de pacientes.

En cuanto a los valores de fibrinógeno se encontró que 5 de los 46 pacientes (10,8%) ambulatorios, tenían valores clínicamente elevados mientras que en los hospitalizados la proporción de pacientes con valores elevados de fibrinógeno fue de 68,2% de los pacientes.

Los valores de ferritina encontrados mostraron que todos los pacientes tenían valores por encima del punto de corte independientemente del tipo de atención recibida. Sólo un paciente hospitalizado presentó niveles normales de este parámetro.

Con respecto a los valores de la enzima lactato dehidrogenasa (LDH) sólo 1 paciente de los ambulatorios presentó valores por encima de 480, por lo que este parámetro no se encontró alterado en este grupo de pacientes. En cambio, la enzima LDH sí se encontró elevada en el 53,2 % de los pacientes hospitalizados. En referencia a los valores de lactato, el 13,7% de los pacientes hospitalizados presentaron alteraciones (> 2) en los niveles de lactato.

Carga alostática

En cuanto a la carga alostática, la mayoría de los pacientes ambulatorios presentaron una carga alostática en el rango de 2-4 puntos. El valor máximo posible con los parámetros evaluados es de 11 puntos, por lo que se puede considerar que la carga alostática en este grupo fue baja. En cambio, entre los hospitalizados las puntuaciones de carga alostática observadas con mayor frecuencia fueron entre 5-8, siendo, como se esperaba, mayor entre los hospitalizados.

Análisis sobre el estado de ánimo de los pacientes

Como ya se explicó en la introducción teórica, las restricciones y los cambios en el estilo de vida durante el confinamiento se han asociado con un peor bienestar psicológico. El contacto social reducido, la sensación de aislamiento y el miedo a contraer o propagar virus peligrosos se han relacionado históricamente con un bienestar deficiente. Se ha demostrado que el tiempo pasado en cuarentena durante brotes de enfermedades anteriores tiene efectos psicológicos negativos. Durante la pandemia de COVID-19 se obtuvieron evidencias de que alteraciones psicológicas (estrés, ansiedad, depresión) se incrementan a medida que aumenta el tiempo que se pasa en confinamiento (192). En este trabajo se examinaron distintos aspectos relacionados con el bienestar psicológico tales como ansiedad, depresión, fatiga, vigor, cólera y confusión frente a la enfermedad utilizando la prueba de POMS y se compararon entre los pacientes hospitalizados vs no hospitalizados. Los resultados mostraron que en el grupo ambulatorio se obtuvieron puntuaciones significativamente más elevadas en la prueba de POMS que en el grupo de pacientes hospitalizados, señalando que en el marco de la atención para el COVID-19 hubo más ansiedad y tensión entre los pacientes ambulatorios. Con respecto a la ansiedad, se observó que el 51,8% de los hospitalizados tenían puntuaciones por debajo del punto de corte establecido, mientras que en el grupo ambulatorio fue de 36,9%.

La literatura reporta pocos estudios en donde se consideren los niveles de ansiedad y tensión o estrés entre la población contagiada no hospitalizada, y los hallazgos obtenidos han sido controvertidos. Por ejemplo, un estudio realizado en los Estados Unidos en pacientes no hospitalizados mostró una prevalencia de 47% de ansiedad y depresión (193), la cual fue más elevada que la observada en este trabajo. Sin embargo, en otro estudio realizado en pacientes con síntomas de leves a moderados sin hospitalización en Indonesia se mostraron prevalencias más bajas de ansiedad entre este tipo de pacientes (14%) (194) que las reportadas en este trabajo. En el mismo trabajo se identificaron como factores de riesgo para el desarrollo de estrés en pacientes con COVID-19 el sexo femenino (aOR) = 1,98,

$p = 0,028$) y la cuarentena reciente ($aOR = 1,86$, $p = 0,047$),(197). En otro estudio que tuvo como objetivo evaluar la relación de los niveles de ansiedad y depresión con la hipertensión en el brote de COVID-19, se realizó el análisis de la asociación de parámetros sociodemográficos y clínicos seleccionados con la presencia y gravedad del malestar psicológico. En el estudio participaron 91 pacientes con antecedentes médicos que respaldaban la infección por COVID-19. De acuerdo con los criterios de hospitalización y el resultado confirmatorio de la prueba de PRT-PCR se crearon tres grupos. Los pacientes con resultados positivos en la prueba, los hospitalizados y los negativos. Para evaluar el estado psicológico del solicitante, la presencia y la gravedad de los síntomas emocionales y psicológicos, se empleó el Inventario de Depresión de Beck (BDI) y el Inventario de Ansiedad de Beck (BAI). Estadísticamente se demostró un nivel promedio significativamente mayor de depresión y una mayor incidencia de ansiedad entre los pacientes. También se demostró un mayor nivel de ansiedad en los pacientes hospitalizados en comparación con el grupo de pacientes ambulatorios. A diferencia de la presencia de síntomas de depresión, la presencia de síntomas de ansiedad se asoció de forma independiente con la hipertensión en los pacientes hospitalizados ($p = 0,04$) (195). En cambio, en el presente estudio no hubo ninguna asociación estadísticamente significativa entre alteraciones en los parámetros clínicos y de laboratorio (incluyendo la hipertensión) evaluados en los pacientes con los niveles de Ansiedad-Tensión en ninguno de los dos grupos (ambulatorio y hospitalizados), sugiriendo que las alteraciones en cuanto a la ansiedad de estos pacientes son independientes de las alteraciones clínicas o fisiológicas atribuidas a la infección por el SARS-COV2.

En un estudio realizado en España utilizando datos de una encuesta multicéntrica y transversal entre pacientes con COVID-19 (Julio-Noviembre de 2020), se investigó la relación entre la estructura de la red de apoyo social, los síntomas de los trastornos mentales y la resiliencia psicológica. Los pacientes completaron una encuesta para evaluar características sociodemográficas, estado de infección por COVID-19, resiliencia, apoyo social y síntomas de depresión, trastornos de ansiedad, trastorno de estrés

postraumático, ataques de pánico y trastorno por uso de sustancias (196). En el análisis se incluyeron 2.084 pacientes con COVID-19. La ansiedad y la depresión mostraron una alta centralidad en los pacientes con COVID-19, y la ansiedad mostró ser el factor predominante entre los signos de afectación emocional en estos pacientes. La resiliencia y el apoyo social mostraron una baja influencia sobre los síntomas del trastorno mental. No se observaron cambios estadísticamente significativos entre pacientes con y sin trastornos mentales preexistentes, o entre pacientes hospitalizados y no hospitalizados en cuanto a la presencia de ansiedad. Sin embargo, se consideró que la ansiedad podría ser un objetivo de tratamiento clave en pacientes con COVID-19, ya que su tratamiento podría prevenir otros resultados adversos para la salud mental (196).

En otro estudio realizado en Qatar se comparó la percepción sobre la calidad de vida relacionada con la salud entre distintos grupos de pacientes con COVID-19 (200). Para ello, se llevó a cabo un estudio transversal para comparar la calidad de vida medida mediante el RAND Short Form 36 o SF-36 Health Survey en individuos seleccionados al azar de tres grupos diferentes: pacientes hospitalizados con COVID-19, pacientes con COVID-19 en cuarentena y controles de la población general en Qatar. Se compararon las puntuaciones del SF-36 entre los tres grupos (200). Participaron en el estudio 141 pacientes hospitalizados con COVID-19, 99 pacientes en cuarentena con COVID-19 y 285 controles sanos. En consonancia con lo encontrado en el presente estudio con respecto a los niveles de ansiedad en pacientes hospitalizados, la percepción de la calidad de vida con respecto a la salud fue mejor en pacientes hospitalizados con COVID-19 que en pacientes no hospitalizados con COVID-19, e incluso que en los controles. Los principales componentes en los que los pacientes con COVID-19 obtuvieron puntuaciones más altas que los controles fueron el funcionamiento físico y las limitaciones de roles debido a problemas emocionales. En los pacientes con COVID-19, el sexo femenino, la edad avanzada y los antecedentes psiquiátricos se asociaron con una menor percepción de la calidad de vida. Los pacientes con COVID-19 sienten que su calidad de vida es mejor comparada con la percepción de

bienestar de salud de los no hospitalizados. Esto puede explicarse por el apoyo social de familiares y amigos, el fácil acceso a exámenes y atención de salud mental, y un posible cambio de perspectivas después de la recuperación de COVID-19, lo que resulta en un crecimiento psicológico y una mayor resiliencia (197). Al contrario, resultados de otro trabajo han mostrado que los pacientes hospitalizados tienden a presentar mayores niveles de ansiedad y mayor riesgo de estrés post traumático que pacientes que no han necesitado hospitalización (198).

Aunque en este trabajo no se encontraron asociaciones relevantes entre parámetros de la prueba POMS e indicadores clínicos, sí se encontró que entre los pacientes ambulatorios hubo una asociación positiva entre el número de visitas a urgencias y los niveles de ansiedad, sentimientos de cólera y fatiga, mientras que hubo una relación inversa con el vigor. Estos resultados señalan que a medida que los pacientes que estaban en su casa enfermos empeoraban clínicamente se producían serias alteraciones en su estado de ánimo. Al respecto, se sabe que el sistema nervioso central, el sistema endocrino y el sistema inmunitario son sistemas complejos que interactúan entre sí, de tal manera que alteraciones en el sistema nervioso central que se reflejan en el estado de ánimo de los pacientes pueden influir en el curso de la enfermedad. Para evaluar estas relaciones en otro estudio se evaluaron pacientes con COVID-19 en los 7 días siguientes al primer síntoma, y se determinó la concentración sérica de cortisol y los niveles de ansiedad y depresión mediante la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS). El objetivo fue investigar una posible relación entre los niveles de cortisol, depresión y ansiedad y los resultados del curso de la enfermedad de los pacientes con COVID-19. En el estudio se analizaron 30 pacientes diagnosticados de COVID-19. Los resultados indican que los pacientes que fallecieron por COVID-19 tenían niveles significativamente más altos de cortisol y puntuaciones HADS en comparación con los que sobrevivieron ($P < 0,017$ y $P < 0,001$ respectivamente). Además, se encontró una correlación positiva entre las puntuaciones HADS y los niveles séricos de cortisol ($r = 0,842$, $P = 0,004$), sugiriendo también una posible asociación entre el estrés, la ansiedad y los resultados del

curso de la enfermedad de los pacientes (199). El estrés que se produce durante una pandemia puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de la depresión, en este caso en los pacientes con COVID-19. El estrés puede deberse a factores psicosociales como el miedo a la posibilidad de contacto con personas infectadas, la cuarentena, la falta de acceso a pruebas y atención médica, la recepción de mensajes contradictorios e incluso la constante cobertura mediática de informes epidémicos o instrucciones sobre prácticas de salud pública, aumento de la carga de trabajo, problemas económicos y falta de recursos disponibles (p. ej., mascarillas y equipo de protección personal). Las concentraciones elevadas de cortisol en sangre y las anomalías en el eje hipotálamo-hipófisis (eje HPA) después de la infección por el virus son responsables de la depresión después de la infección por SARS-CoV-2. Es decir, los pacientes con COVID-19 que estaban en sus casas estaban sometidos a una situación de stress que alteró, como lo muestran los resultados, su estado de ánimo, aumentando la depresión. Un aumento de las hormonas del estrés exagera las respuestas inflamatorias al suprimir el sistema inmunitario humoral y celular y alterar el equilibrio de las citocinas proinflamatorias (200). Esta situación altera la respuesta inmune frente al virus, empeorando los síntomas y aumentando por ende las situaciones en las cuales los pacientes deben recurrir a la sala de urgencias.

La situación observada en los pacientes no hospitalizados es análoga a la de los pacientes hospitalizados, en donde si bien tampoco hubo asociaciones entre parámetros de la prueba POMS con indicadores clínicos sí se observó que los días de hospitalización y la necesidad de UCI se asociaron significativamente con los niveles de depresión, sentimientos de cólera y fatiga, indicando una relación entre el empeoramiento del cuadro clínico en su conjunto con el estado de ánimo de los pacientes. Aunque en este trabajo no se encontró una asociación directa entre la Tensión-Ansiedad o la Depresión-Melancolía con parámetros específicos de inflamación, resultados de otros trabajos sugieren que hay una asociación entre el estado de ánimo de los pacientes y el estado de inflamación medido a través de la PCR. Al respecto, el trabajo de Guo et al., (previamente mencionado en este trabajo), reportó que el

nivel de depresión estaba directamente relacionado de forma estadísticamente significativa con los niveles de PCR, que son un indicativo de elevados niveles de inflamación (201). Por otra parte, se ha reportado que la depresión en los pacientes hospitalizados dificulta la adhesión al tratamiento, hace más lenta la recuperación del paciente, altera el pronóstico y el curso de la enfermedad, incrementa el riesgo de mortalidad, aumenta el número de días de hospitalización, y por consiguiente, los costes económicos de la enfermedad. Otros estudios contribuyen a reafirmar la importancia de la sintomatología ansiosa y depresiva, encontrando que los pacientes frecuentemente experimentan niveles elevados de estrés mientras están hospitalizados.

A nivel molecular, hay evidencias de la relación entre depresión e inflamación. Se ha propuesto que la participación de sustancias neurotróficas como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el aumento de la actividad del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HPA), están asociados con una mayor concentración de citoquinas inflamatorias. Las condiciones externas como el estrés crónico junto con factores genéticos conducirían a una mayor producción de mediadores proinflamatorios como IL-6, IL-2, TNF- α e IFN- γ , y a una disminución de los antiinflamatorios como IL-4 e IL-10. Este aumento conduciría a cambios en los neurocircuitos cerebrales generando, por ejemplo, una desregulación del eje HPA, una disminución de la producción de BDNF y una neurogénesis, comprometiendo el funcionamiento de regiones como la corteza frontal y el hipocampo, especialmente la transmisión serotoninérgica, dando lugar a síntomas de depresión (202).

De esta manera, considerando los mecanismos fisiopatológicos del COVID-19, especialmente el componente inflamatorio y la producción masiva de citoquinas, podemos sugerir que existe una relación importante entre ambas enfermedades porque estos mediadores podrían activar algunos de los mecanismos implicados en la depresión. Alternativamente, una condición previa de estrés mantiene una condición de estimulación del sistema nervioso autónomo simpático inhibiendo el parasimpático. Esta condición conduce a la activación de células inmunes, que aumentan su producción de mediadores

como IL-6, TNF- α e IFN- γ que, como se describió anteriormente, desencadena los mecanismos de depresión por una parte, y puede contribuir a el exceso de respuesta inflamatoria en pacientes con COVID-19. Así, hay un círculo vicioso de estrés–inflamación que exagera la producción de citoquinas proinflamatorias empeorando la condición del paciente y generando o empeorando la depresión. Por eso, a mayor depresión mayor es el número de días de hospitalización, o mayor número de crisis en pacientes ambulatorios que requiere de urgencias, como un reflejo del empeoramiento de la condición del paciente (202). El aumento de la concentración de citoquinas inflamatorias se da en pacientes con depresión. Por eso, existe una fuerte relación entre la aparición de enfermedades inflamatorias autoinmunes y la aparición de síntomas depresivos (203,204) lo que refuerza aún más el vínculo entre el aumento de citoquinas en el cuerpo y sus efectos sobre el estado de ánimo

No obstante, a pesar de los resultados de este trabajo y de que los estudios de la literatura consultados apoyan fuertemente la relación entre depresión e inflamación durante el COVID 19, otros estudios han reportado hallazgos divergentes. Por ejemplo, en un estudio en donde se examinó la relación entre los niveles de ansiedad y depresión y la respuesta inflamatoria de pacientes con COVID-19 hospitalizados no se encontraron relaciones. Se incluyeron en el estudio 175 pacientes. Se aplicó a los pacientes el Formulario de Datos Sociodemográficos, el Inventario de Depresión de Beck y el Inventario de Ansiedad de Beck. Para evaluar las respuestas a la inflamación, se examinaron la velocidad de sedimentación globular (VSG), la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina, la ferritina, la relación neutrófilos/linfocitos (NLR) y los niveles de IL-6. En este estudio no se encontró relación entre los niveles de ansiedad y depresión y las respuestas inflamatorias en pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19, así como con el tiempo de hospitalización. Los niveles de ansiedad y depresión de las mujeres eran más altos que los de los hombres, y se encontró que los niveles de NLR, ferritina e IL-6 eran más bajos que los de los hombres. Los niveles de ansiedad aumentaban con la edad. Existía una correlación positiva entre el NLR y los niveles de ferritina y la duración de la hospitalización. Por tanto, la relación

entre la depresión pre existente con la respuesta a la inflamación durante el COVID 19 no es muy clara, y debería ser estudiada con mayor profundidad (205).

Así pues, aunque los resultados analizados de este trabajo y los reportados en otros estudios en su conjunto no son concluyentes, indican elevados estados de ansiedad entre estos pacientes, que podrían tener efectos sobre parámetros clínicos como la hipertensión e influir en el curso de la enfermedad. Sin embargo, hacen falta estudios mejor estructurados para confirmar este hallazgo. Por otra parte, el apoyo social y la calidad de la atención son factores relevantes para el bienestar psicológico de los pacientes hospitalizados, que en determinados grupos como el estudiado en este trabajo los pone en ventaja con respecto a los pacientes que son atendidos de forma ambulatoria.

Entre los pacientes ambulatorios se encontró que el 15,2% de los pacientes evaluados presentaban depresión o melancolía, comparado con el 22,9% entre los pacientes hospitalizados, indicando una tendencia a mayor depresión entre los pacientes hospitalizados. Sin embargo, las medianas de los valores de la puntuación para la depresión y melancolía fueron estadísticamente comparables entre los dos grupos. En el primer estudio realizado para evaluar la incidencia de depresión y ansiedad en pacientes con COVID-19 realizado en un hospital de Wuhan en China (206), se reportó que un 35,9% de los pacientes presentaban depresión, la cual fue leve en el 20,5% de los pacientes, moderada en el 12,8% y grave en el 2,6 % (206), lo que representa niveles de ansiedad más elevados que en el grupo de hospitalizados que participaron en el presente trabajo.

La literatura no reporta estudios comparativos sobre los niveles de depresión entre pacientes hospitalizados y no hospitalizados durante el curso de la enfermedad. Sin embargo, algunos estudios de seguimiento de sobrevivientes 1 a 3 meses después de las hospitalizaciones por COVID-19 han informado de síntomas significativos de estrés postraumático, en donde la depresión ha sido uno de los factores desencadenantes. Las personas no hospitalizadas conforman un grupo de pacientes más amplio

que los hospitalizados. Así, en un estudio poblacional realizado en Noruega se evaluó la prevalencia y los determinantes del trastorno de estrés postraumático definido por síntomas en una cohorte de pacientes hospitalizados y no hospitalizados aproximadamente entre 1,5 y 6 meses después de la aparición de COVID-19. Los datos se obtuvieron de dos encuestas llevadas a cabo en el lapso de tiempo desde Junio a Septiembre de 2020 en personas afectadas, mayores de 18 años, con una prueba positiva en el ensayo de RT-PCR, abarcando pacientes hospitalizados y no hospitalizados. Participaron en el estudio 211 pacientes hospitalizados y 938 que tenían la enfermedad, pero sin necesidad de hospitalización. La prevalencia del trastorno de estrés postraumático se evaluó mediante el cuestionario DSM-5 (PCL-5). Se encontró que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de trastorno de estrés postraumático en los hospitalizados (9,5%) comparados con los no hospitalizados (7,0%). Entre los factores de riesgo se encontraron el sexo femenino, no ser noruego y la presencia de disnea en todos los pacientes, independientemente del tipo de atención que recibieron. Sin embargo se observó que entre los pacientes no hospitalizados la depresión previa y la carga alostática de la patología fueron factores determinantes en el desarrollo de estrés postraumático (207). Esto significa que desde el punto de vista clínico es la carga de síntomas, aunado a la condición psicológica de la enfermedad y no la hospitalización, lo que puede generar trastorno de estrés postraumático. Sin embargo, en el presente estudio no se encontró una asociación estadística entre la carga alostática y la depresión en los pacientes, independientemente de su forma de atención (ambulatoria vs hospitalización), por lo que la contribución al estrés postraumático que se pudiera desarrollar en estos pacientes no depende de factores como la carga alostática. Valdría la pena confirmar ese efecto en estudios posteriores (207).

Aunque en este trabajo no se exploraron las posibles asociaciones entre parámetros de bienestar emocional y alteraciones inmunológicas durante la enfermedad, en un estudio realizado en Italia se evaluó el impacto psicopatológico de la COVID-19 en los supervivientes, considerando también el efecto de los predictores clínicos e inflamatorios (208). Se identificaron los síntomas psiquiátricos de

402 adultos que sobrevivieron a la COVID-19, con un promedio de edad de 58 años y en donde 265 pacientes eran hombres, un mes después del tratamiento hospitalario. Se utilizó una entrevista clínica y un set de cuestionarios de autoinforme para calificar la presencia del trastorno de estrés postraumático, la depresión, la ansiedad, el insomnio y la sintomatología obsesivo-compulsiva. Además, se recolectó información sobre parámetros sociodemográficos, clínicos, indicadores de inflamación, y niveles de saturación de oxígeno. Los resultados mostraron que un porcentaje significativo de pacientes se autocalificaron con problemas emocionales: 28% para estrés postraumático, 31% con depresión, 42% con ansiedad, 20% con sintomatología del síndrome obsesivo compulsivo y 40% comunicó insomnio. En general, el 56% obtuvo una puntuación en un rango patológico en al menos una dimensión clínica. El Índice de Inmunoinflamación Sistémica (SII) basal, que refleja la respuesta inmune y la inflamación sistémica basada en los recuentos de linfocitos periféricos, neutrófilos y plaquetas, se asoció positivamente con puntuaciones de depresión y ansiedad en el seguimiento. A pesar de que las mujeres participantes del estudio presentaron un SII menor, sufrieron más ansiedad y depresión. Un factor que influyó en todos los pacientes en la presencia de síntomas de alteración psicológica fue el antecedente previo de trastornos psiquiátricos, independientemente de los parámetros inflamatorios (208). Otros trabajos han confirmado la influencia de parámetros relacionados con la inflamación sobre la depresión de los pacientes con COVID 19 (209-212). Estos resultados sugieren que elevados niveles de inflamación pueden conducir a un estado de depresión más profundo. Si se considera que el trastorno de estrés postraumático, la depresión mayor y la ansiedad son afecciones no transmisibles de alta carga asociadas con años de vida vividos con discapacidad se podría decir que el COVID 19 representa un peligro y un factor de riesgo de estrés postraumático y de facilitación del desarrollo de afecciones psiquiátricas. Se ha propuesto que los pacientes que sobreviven al COVID-19 grave y que experimentan una activación significativa del sistema inmunológico tienen un mayor riesgo de desarrollar depresión (209). Esto puede deberse a la sobreproducción de citoquinas proinflamatorias, que resulta en la activación de la

enzima indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO-1), lo que resulta en un aumento de los metabolitos de quinurenina. La quinurenina es metabolizada por IDO-1 en el cerebro, produciendo quimiocinas, y una exposición prolongada puede provocar un deterioro cerebral a largo plazo (209). Por otra parte, es posible que la neuroinvasión del SARS-CoV-2 cause una elevación en la expresión de la angiotensina II local mediante la regulación negativa de la enzima convertidora de angiotensina II. De este modo, la angiotensina II podría aumentar los metabolitos de quinurenina produciendo efectos pro-oxidativos y proinflamatorios, lo que resultaría en un deterioro de la función cognitiva, un aumento del estrés oxidativo y una disminución del factor neurotrófico derivado del cerebro. De tal manera que estos pacientes son más susceptibles a la depresión (209).

Con respecto a los sentimientos de cólera, entre los pacientes atendidos de forma ambulatoria se observó que sólo el 6,5% presentaron valores por encima de los valores establecidos como normales. Entre los pacientes hospitalizados la mayoría no experimentó signos de cólera u hostilidad frente a la enfermedad. Del total de pacientes evaluados ninguno presentó valores por encima de los valores normales. La literatura hasta ahora no reporta sentimientos de ira en particular entre los pacientes afectados por la enfermedad. Un estudio realizado en Inglaterra en la población durante el confinamiento halló sentimientos de ira entre la población causados por el estrés que les producía cumplir con las normas de prevención como el distanciamiento social o el uso de la mascarilla en sitios públicos entre otras, confirmando que las medidas implementadas para prevenir la propagación del COVID-19 han causado una tensión considerable en la población en general (213).

En otro trabajo realizado en China se encontró que los sentimientos negativos, incluyendo la ira, entre los pacientes hospitalizados se relacionaron con la naturaleza viral de la enfermedad, las medidas de cuarentena y las preocupaciones sobre la salud de los miembros de la familia. Las reacciones del cuerpo y la mente incluían respuestas emocionales dependientes de la etapa de la enfermedad, atención excesiva a los síntomas, cavilaciones y cambios en la dieta, el sueño y el comportamiento (214)

202. Por otra parte, los factores de apoyo incluían ajustes psicológicos, atención médica y apoyo familiar y social (214).

Respecto al vigor, un 93,4% de los pacientes ambulatorios tenían valores por debajo del punto de corte de la normalidad, indicando que los pacientes percibían falta de energía en su cotidianidad. Similarmente, en el grupo de hospitalizados la mayoría de los pacientes tenía valores fuera de la norma para este parámetro. Solo el 18,18% del grupo evaluado presentó valores normales (≥ 57) de este parámetro. Se observó que la carga alostática correlacionó inversa y significativamente con el vigor, aunque no se observaran asociaciones estadísticamente significativas entre la carga alostática y los demás parámetros medidos en la prueba POMS. La carga alostática en estos pacientes disminuyó la percepción de tener energía, de sentirse capaces de realizar sus tareas diarias. Por otra parte, cuando se analizaron los componentes de la carga alostática en relación al vigor se pudo apreciar que la presión diastólica anormal disminuyó el vigor en estos pacientes. De los parámetros de laboratorio se observó que el aumento en los niveles séricos de la enzima LDH en pacientes hospitalizados resultó en una disminución significativa del vigor.

La enzima lactato deshidrogenasa (LDH) es una enzima terminal en la vía metabólica de la glucólisis anaeróbica, con un producto final de lactato a partir de la glucosa. La formación de lactato es crucial en el metabolismo de la glucosa cuando el suministro de oxígeno es insuficiente. El lactato también puede ser formado y utilizado por diferentes tipos de células en condiciones totalmente aeróbicas. Niveles elevados de LDH en suero se consideran como predictores de la mortalidad en varias enfermedades, entre ellas la COVID-19 grave. El lactato desempeña un papel fundamental en la fisiología normal de los seres humanos, incluido una fuente de energía, una molécula de señalización y un regulador del pH.

La infección con virus que contienen ARN produce reprogramación anabólica en el metabolismo de la célula huésped al aumentar la captación de glucosa y cambiar a glucólisis aeróbica, lo que implica

una regulación positiva de la tasa de glucólisis y de los transportadores de glucosa en la membrana. Esto da como resultado un aumento en la producción concomitante de lactato, así como una regulación positiva tanto de la glucólisis como de la glucogenólisis, que proporcionan intermediarios del ciclo del ácido cítrico necesarios para mejorar la lipogénesis. Además, durante la infección con estos virus se activa la ruta de la pentosa fosfato, que da como resultado una mayor producción de nucleótidos necesarios para la replicación viral (215). Durante la infección por SARS CoV-2, la energía celular es un aspecto crítico para las respuestas inflamatorias del metabolismo del huésped. Los niveles más altos de la citoquina proinflamatoria IL-1, relacionada con la producción de 3-fosfoglicerato, un producto intermedio de la glucólisis, implican además un vínculo directo entre la COVID-19 y el metabolismo de la glucosa. La reprogramación metabólica con un cambio hacia la glucólisis aeróbica aumenta la propagación del SARS-CoV-2 y la respuesta celular del huésped. Ésta ocasiona una respuesta inflamatoria agresiva en las vías respiratorias, dañando las mismas y los alvéolos, dificultando el intercambio gaseoso y la eliminación de dióxido de carbono. Como resultado, el metabolismo del paciente no puede proporcionar suficiente energía para sustentar los procesos vitales (216). De hecho la elevación de la LDH se relaciona directamente con el estrés respiratorio, siendo un criterio de mal pronóstico de la enfermedad (217,218). Esta situación se traduce en una pérdida del vigor y en la sensación de no tener la energía suficiente para las labores cotidianas (216). Por tanto, se ha considerado que el metabolismo de la glucosa y la glucólisis pueden actuar como objetivos antivirales para el tratamiento de la COVID-19, especialmente en personas con trastornos metabólicos (215).

Independientemente del tipo de atención se pudo observar que la fatiga fue una constante en una proporción significativa de los pacientes, siendo de entre los pacientes ambulatorios un 15,2% y de 18,18% entre los pacientes hospitalizados. No obstante, la mediana de los valores para la fatiga fue significativamente mayor entre el grupo ambulatorio, indicando que independientemente del número de pacientes la fatiga fue más intensa en este grupo comparado con los hospitalizados. En trabajos

anteriores se ha evaluado la fatiga en pacientes con COVID 19. Por ejemplo, en un estudio realizado en China en 41 pacientes el 53,6% presentó fatiga, pero no se encontró ninguna asociación entre la gravedad de la neumonía y la fatiga en estos pacientes (219). En un estudio de meta análisis se identificaron 41 estudios con 9362 pacientes que se habían recuperado de COVID-19. La proporción de pacientes que consideró que había sufrido de fatiga posterior a COVID-19 fue mayor en comparación con los controles sanos ($p < 0,001$). Más del 50% de los pacientes dados de alta de la atención hospitalaria informaron síntomas de fatiga durante el primer y el segundo mes después de la recuperación. El 10% de los pacientes de la comunidad informaron fatiga en el primer mes posterior a la recuperación. Las mujeres comunicaron con mayor frecuencia síntomas de fatiga y en general la misma fue mayor en los estudios de Europa (220).

En otro estudio realizado en Cracovia, Polonia, se evaluó la evolución de los síntomas de fatiga crónica en sujetos no hospitalizados con infección por SARS-CoV-2, según sexo (221). Los participantes completaron de forma anónima y retrospectiva un cuestionario neuropsicológico que incluía ocho síntomas del síndrome de fatiga crónica. La presencia de estos síntomas se evaluó antes de la COVID-19 y entre 0 y 4, 4 y 12 y >12 semanas después de la infección. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: edad de 18 años o más, >12 semanas desde el inicio de la infección por SARS-CoV-2 y diagnóstico confirmado por RT-PCR a partir de hisopo nasofaríngeo. Se incluyeron 303 pacientes evaluados retrospectivamente después de una mediana de 30 semanas desde el inicio de los síntomas. Se encontró una mayor prevalencia de al menos un síntoma de fatiga crónica en las mujeres en todos los intervalos de tiempo después del inicio de la COVID-19 en comparación con los hombres ($p < 0,036$). Las mujeres, en comparación con los hombres, experimentaron con mayor frecuencia fatiga persistente, no causada por el esfuerzo, y que persistía después del descanso y el sueño no reparador (221).

En este trabajo no se reportó ninguna asociación entre la fatiga y parámetros clínicos o de laboratorio entre los pacientes ambulatorios, pero entre los hospitalizados se encontró una relación

ente el aumento de la LDH y la presencia de fatiga. Como ya se ha explicado, bajo las condiciones hipóxicas de esta enfermedad la función del transportador de monocarboxilato no es suficiente para regular la concentración de estas moléculas. Elevadas concentraciones de lactato e hidrogeniones disminuyen el pH y se reduce la síntesis de trifosfato, lo cual conduce a la fatiga. Similar a lo observado para la LDH, valores alterados de lactato se asociaron a mayores niveles de fatiga ($p=0,011$), mientras que no hubo relación con los otros parámetros que integran la prueba POMS. En este sentido, en un trabajo realizado en España se investigó la asociación entre los biomarcadores serológicos en la fase aguda de la infección al ingreso hospitalario con el desarrollo de fatiga y disnea a largo plazo post-COVID. Para ello, se realizó un estudio de cohorte que incluyó a pacientes hospitalizados por COVID-19 en un hospital urbano de Madrid (España) durante la primera ola del brote (del 20 de Marzo al 30 de Junio de 2020). Se recogieron sistemáticamente datos de hospitalización, datos clínicos y once biomarcadores serológicos en el momento del ingreso hospitalario. Se programó una entrevista telefónica individual a los pacientes después del alta hospitalaria para recopilar datos sobre la presencia de fatiga y disnea post-COVID. Participaron en el estudio un total de 412 pacientes (edad: 62 años, desviación estándar: 15 años; 47,5% mujeres) con una media de 6,8 y 13,2 meses después del alta. La prevalencia de fatiga y disnea post-COVID fue del 72,8% y 17,2% a los 6 meses, y del 45,4% y 13,6% a los 12 meses del alta hospitalaria, respectivamente. Los pacientes que presentaban fatiga post-COVID a los 6 o 12 meses presentaban un nivel de hemoglobina más bajo, un recuento más alto de linfocitos y un recuento más bajo de neutrófilos y plaquetas (todos, $p < 0,05$), mientras que aquellos que presentaban disnea post-COVID a los 6 o 12 meses tenían un nivel más bajo de plaquetas y niveles más bajos de alanina transaminasa, aspartato transaminasa y lactato deshidrogenasa (LDH) ($p < 0,05$) que aquellos que no desarrollaron fatiga o disnea post-COVID. Los análisis de regresión multivariada revelaron que un recuento de plaquetas más bajo y niveles más bajos de LDH estaban asociados, pero sólo explicaban el 4,5% de la varianza, con sufrir fatiga y disnea post-COVID, respectivamente (222). Estos resultados

difieren de los encontrados en el presente trabajo en donde la fatiga se relaciona con valores más elevados de LDH.

Por otra parte, los resultados de este trabajo señalan que, independientemente de estar hospitalizado o no debido a esta enfermedad, los pacientes evaluados no presentaron ningún signo de confusión. No obstante, otros trabajos sí han reportado signos de confusión en pacientes con COVID, en particular en pacientes que se encontraban en la UCI. Por ejemplo, en un estudio llevado a cabo en Inglaterra, se presentaron cinco casos de pacientes de edad avanzada, sin antecedentes de demencia y sin neumonía manifiesta relacionada con COVID-19, que presentaron la aparición aguda de delirio como manifestación primaria de COVID-19. Se trató de un estudio retrospectivo de un solo centro basado en los archivos de informática del Centro de Salud, en donde se identificaron los pacientes que ingresaron con confusión aguda y dieron positivo para el virus SARS-CoV-2 entre el 1 de Marzo y el 30 de Junio de 2020. Se excluyeron pacientes con antecedentes de demencia y alto riesgo de delirio, como neumonía grave relacionada con COVID-19 o cualquier otra infección, neoplasia maligna, medicamentos o enfermedad grave de cualquier tipo. De una población de alrededor de 3000 pacientes positivos para SARS-CoV-2, 45 de ellos habían documentado confusión al ingresar. Se excluyeron las causas secundarias de su confusión aguda. Se identificó que cinco pacientes tenían delirio como presentación inicial de una enfermedad relacionada con la COVID-19, sin neumonitis significativa relacionada con la COVID-19. Ninguno de ellos tenía síntomas torácicos evidentes ni antecedentes previos de confusión, y los 3 pacientes a los que se les realizó una tomografía computarizada de la cabeza tuvieron resultados normales (223). Por otra parte, en una revisión sistemática se identificó la confusión como un síntoma común entre los pacientes ingresados en el hospital por COVID-19, SARS o MERS (27,9%) (224), estimación de prevalencia obtenida de dos estudios independientes. Este trabajo se refiere principalmente a pacientes con formas graves del trastorno, generalmente en unidades de cuidados intensivos, después de varias semanas de evolución de la enfermedad. En esos casos es muy difícil

atribuir la causalidad de la confusión al propio COVID-19, ya que podría ser causada por hipoxia u otros factores relacionados con los cuidados intensivos (224). La confusión rara vez se comunicó aislada allí, y a menudo iba acompañada de síntomas neurológicos o psicóticos (224). Entre los signos de localización neurológica se han descrito signos difusos del tracto cortico-espinal con reflejos tendinosos aumentados, clonus del tobillo y reflejos plantares extensores bilaterales, o deterioro persistente de la función ejecutiva después del alta (225). Más recientemente, se describieron 10 casos de confusión y síntomas psicóticos delirantes persistentes después de varias semanas de infección respiratoria grave por COVID-19 en pacientes con antecedentes psiquiátricos (226). Curiosamente, la PCR del líquido cefalorraquídeo (LCR) cuando se realizó no reveló la presencia del virus, lo que descartó un efecto nocivo neurotrópico directo del SARS-COV2. A la inversa, algunos pacientes de esas series mostraron niveles elevados de proteínas e IgG en el LCR, lo que evoca una respuesta inmune perjudicial secundaria asociada con esos signos neurológicos, como se informó anteriormente con MERS y SARS (225). En este contexto, poco se sabe sobre si los pacientes con trastornos psiquiátricos presentarían confusión o una presentación clínica engañosa con mayor frecuencia que los pacientes sin trastornos psiquiátricos conocidos. Además, nuestra serie de casos se caracterizó por un rango de edad entre 54 y 74 años. Se ha informado que la confusión o el delirio son frecuentes en pacientes de edad avanzada, incluso en etapas tempranas de la enfermedad COVID-19, ya sea reclutados en el servicio de urgencias o en series geriátricas específicas (227). En esas series, la confusión estuvo presente hasta en un 71% de los sujetos, e incluso fue el único síntoma presente hasta en un 16%. En esos pacientes de edad avanzada todavía es posible un efecto confuso de la hipoxia o de la insuficiencia cardíaca observado en las formas graves de COVID-19. Es de destacar que entre los pacientes reclutados en centros geriátricos, 48 (63,2%) ya tenían un deterioro cognitivo diagnosticado (228), y los pacientes de edad avanzada son más vulnerables a la confusión o al empeoramiento del deterioro cognitivo previo en caso de cualquier tipo de infección (229).

En resumen, en comparación los pacientes ambulatorios presentaron más ansiedad y más fatiga que los pacientes hospitalizados, pero no difirieron en cuanto a la depresión, vigor o confusión, siendo los valores de estos indicadores comparables entre los dos grupos.

Estudio II

Objetivo

Valorar posibles asociaciones entre la severidad del COVID, la necesidad de UCI y valores de parámetros clínicos y de laboratorio, así como de la carga alostática.

Ámbito de estudio

Se ha usado una base de datos cedida por la Fundación HM Hospitales de pacientes ingresados en hospitales del grupo entre Diciembre de 2019 y Abril de 2020 para determinar la carga alostática y su relación con ingresos más prolongados y/o necesidad de cuidados intensivos y/o desenlace fatal.

Criterios de inclusión

Diagnóstico confirmado de infección por COVID-19.

Análisis estadístico

Para la segunda parte del estudio se realizó un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas, mientras que las variables cuantitativas se describieron mediante media $\pm$ desviación estándar (DE) o mediana $\pm$ rango intercuartílico (RIC) según si la variable tenía una distribución normal o no. La normalidad de las variables se comprobó mediante métodos estadístico (Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk) y métodos gráficos (histograma). Posteriormente se realizó un análisis comparativo, entre los grupos hombres vs mujeres, ingreso mayor de 7 días vs ingreso menor de 7 días, ingreso en UCI vs no ingreso en UCI y alta vs exitus. Para las variables cualitativas se utilizó el test χ^2 y para las variables cuantitativas el test t de Student o U de Mann Whitney, según la distribución de las variables. Se ha desarrollado un modelo mediante análisis multivariante mediante regresión logística binaria para calcular los odds ratios (ORs) y sus intervalos de confianza al 95% (IC95%) de la edad y de la carga alostática (que agrupa las variables clínicas y analíticas recogidas).

Por último se ha desarrollado un score teniendo en cuenta la edad y la carga alostática, se calculó el área bajo la curva ROC (AUROC) y su intervalo de confianza al 95% de este nuevo SCORE y de la carga alostática individualmente.

Para el nuevo modelo se han buscado puntos de corte de riesgo y se ha calculado la sensibilidad especificidad, valores predictivos positivos y negativos (VPP y VPN) y los likelihoods ratios (LR+ y LR-)

Todos los cálculos han sido realizados mediante el programa estadístico SPSSv29 y se ha tomado un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

El estudio incluyó a 710 pacientes. Se analizaron las características clínicas y analíticas seleccionadas. En la tabla 173 se exponen los datos clínicos y analíticos, diferenciados en función del sexo. También se analizaron las diferencias con respecto a los días de ingreso hospitalario, la necesidad de UCI y el tipo de alta en función del sexo (Tabla 174).

Tabla 173

Parámetros clínicos y analíticos según sexo

	Total (n = 710)	Mujeres (n = 263)	Hombres (n = 447)	P
Edad (media $\pm$ DS; [rank])	65.2 $\pm$ 15.1 (21 – 99)	66.4 $\pm$ 16 (23 - 96)	64.5 $\pm$ 14.5 (21 - 96)	0.109
Género				
Hombre	447 (63%)	-	-	-
Mujer	263 (37%)	-	-	
Tensión arterial sistólica (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (n = 709)	127 $\pm$ 29 (69 – 199)	125 $\pm$ 29 (75 - 199)	128 $\pm$ 30 (69 - 198)	0.102
$\leq$ 140	526 (74.2%)	203 (77.2%)	323 (72.4%)	0.161
$>$ 140	183 (25.8%)	60 (25.8%)	123 (27.6%)	
Tensión arterial diastólica (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (n = 709)	72 $\pm$ 17 (24 – 114)	70 $\pm$ 17 (34 - 103)	74 $\pm$ 17 (34 - 114)	0.029
$\leq$ 90	658 (92.8%)	246 (93.5%)	412 (92.4%)	0.564
$>$ 90	51 (7.2%)	17 (6.5%)	34 (7.6%)	
Frecuencia cardíaca (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (n = 709)	72 $\pm$ 17 (24 – 114)	87 $\pm$ 21 (47 - 170)	89 $\pm$ 21 (42 - 145)	0.360
$\leq$ 100	543 (76.6%)	205 (77.9%)	338 (75.8%)	0.511
$>$ 100	166 (23.4%)	58 (22.1%)	108 (24.2%)	
Leucocitos (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (n = 709)	6380 $\pm$ 3800 (470 – 28960)	6180 $\pm$ 3395 (1260 - 24840)	6500 $\pm$ 4170 (470 – 28960)	0.098
Normal (4400 – 11000)	486 (68.5%)	182 (69.5%)	304 (68%)	0.687
Anormal ($>$ 11000 o $<$ 4400)	223 (31.5%)	80 (30.5%)	143 (32%)	
Linfocitos (median $\pm$ RIC; [rank]) (n = 710)	980 $\pm$ 653 (100 – 14150)	1030 $\pm$ 650 (200 – 14150)	960 $\pm$ 620 (100 – 3400)	0.037
Normal (1200-3500)	231 (32.5%)	97 (36.9%)	134 (30%)	0.058
Anormal ($>$ 3500 o $<$ 1200)	479 (67.5%)	166 (63.1%)	313 (70%)	
D-dímero (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (n = 708)	719,5 $\pm$ 935 (104 – 122499)	696 $\pm$ 1032 (104 - 122499)	727 $\pm$ 843 (108 - 77859)	0.665
Normal ($<$ 500)	204 (28.8%)	83 (31.7%)	121 (27.1%)	0.197
Anormal ($>$ 500)	504 (71.2%)	179 (68.3%)	325 (72.9%)	
LDH (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (n = 710)	560.5 $\pm$ 301 (154 – 6296)	540 $\pm$ 264 (154 – 3853)	578 $\pm$ 313 (161 – 6296)	0.234
Normal ($<$ 480)	262 (36.9%)	97 (36.9%)	165 (36.9%)	0.993
Anormal ($>$ 480)	448 (63.81)	166 (63.1%)	282 (63.1%)	
Ferritina (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (n = 705)	745 $\pm$ 1487 (15 – 14016)	498 $\pm$ 800 (15 – 5945)	932.9 $\pm$ 1605 (78.1 - 14016)	$<$ 0.001
Normal ($<$ 150)	110 (15.6%)	56 (21.5%)	54 (12.2%)	0.001
Anormal ($>$ 150)	595 (83.4%)	205 (78.5%)	390 (87.8%)	
Proteína C reactiva (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (n = 710)	76.7 $\pm$ 119.4 (0.3 – 785)	54.6 $\pm$ 86.9 (0.3 - 785)	91.1 $\pm$ 134.7 (2.2 – 534.6)	$<$ 0.001
Normal ($<$ 5)	22 (3.1%)	13 (4.9%)	9 (2%)	0.030
Anormal ($>$ 5)	688 (96.9%)	250 (95.1%)	438 (98%)	

Tabla 173*Parámetros clínicos y analíticos según sexo*

Fibrinógeno (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (<i>n</i> = 709)	578 $\pm$ 397 (1 – 7667)	486 $\pm$ 422 (1 – 7667)	629 $\pm$ 434 (134 – 2983)	<0.001
Normal (<450)	255 (36%)	121 (46%)	134 (30%)	<0.001
Anormal (> 450)	454 (64%)	42 (54%)	312 (70%)	
IL-6 (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (<i>n</i> = 699)	12 $\pm$ 49 (0 – 5000)	3.5 $\pm$ 33.7 (0.05 – 4538)	17 $\pm$ 72.7 (0.1 – 5000)	<0.001
Normal (<1.8)	251 (35.9%)	111 (42.7%)	140 (31.9%)	0.004
Anormal (>1.8)	448 (64.1%)	149 (57.3%)	299 (68.1%)	
Lactato (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (<i>n</i> = 691)	1.2 $\pm$ 0.9 (0.3 – 11.8)	1.2 $\pm$ 0.9 (0.3 – 11.8)	1.3 $\pm$ 0.9 (0.3 – 6)	0.057
Normal (<2)	574 (83.1%)	220 (84.3%)	354 (82.3%)	0.504
Anormal (>2)	117 (16.9%)	41 (15.7%)	76 (17.7%)	
Procalcitonina (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (<i>n</i> = 700)	0.46 $\pm$ 0.7 (0 – 99)	0.43 $\pm$ 0.8 (0 – 4.2)	0.54 $\pm$ 0.8 (0 – 99)	0.028
Normal (<0.5)	376 (53.7%)	156 (59.8%)	220 (50.1%)	0.013
Anormal (>0.5)	324 (46.3%)	105 (40.2%)	219 (49.9%)	

Tabla 174*Diferencias según sexo en días de ingreso, tipo de alta, UCI, carga alostática*

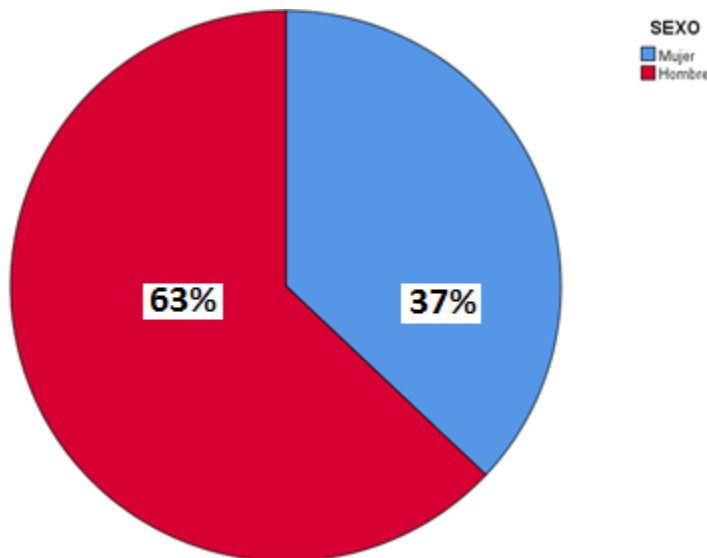
	Total (<i>n</i> = 710)	Mujeres (<i>n</i> = 263)	Hombres (<i>n</i> = 447)	p
Días de ingreso hospitalario (mediana $\pm$ IQR; [range]) (<i>n</i> = 710)	7 $\pm$ 7 (1 – 46)	7 $\pm$ 5 (1 – 33)	8 $\pm$ 8 (1 – 46)	0.003
7 o <	367 (51.7%)	156 (59.3%)	211 (47.2%)	0.002
>7	343 (48.3%)	107 (40.7%)	236 (52.8%)	
Alta				
Domicilio	590 (83.1%)	221 (84%)	366 (82.6%)	0.611
Exitus	120 (16.9%)	42 (16%)	78 (17.4%)	
UCI	61 (8.6%)	16 (6.1%)	45 (10.1%)	0.067
Días de ingreso en UCI (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (<i>n</i> = 61)	6 $\pm$ 9 (1 – 31)	4 $\pm$ 9 (1 – 31)	8 $\pm$ 10 (1 – 24)	0.396
Carga alostática (<i>n</i> = 537)	7 $\pm$ 3 (0 – 12)	6 $\pm$ 3.3 (0 – 11)	7 $\pm$ 3 (1 – 12)	<0.001
<6	221 (32.8%)	104 (40.9%)	117 (27.9%)	<0.001
6 o >	452 (67.2%)	150 (59.1%)	302 (72.1%)	

Características demográficas de la población

La edad media de los pacientes fue de 65.2 ± 15.1 años, siendo el 63% (447 pacientes) hombres (Figura 21).

Figura 21

Porcentajes sexo masculino-femenino



Se determinó que tanto la mediana como el promedio de la edad entre las mujeres fueron más elevados. Utilizando la prueba de Mann Whitney se encontró que estas diferencias eran estadísticamente significativas (Mann-Whitney U= 53410; $p=0,0432$), lo que sugiere que los hombres que necesitaron hospitalización debido al COVID 19 eran más jóvenes que las mujeres.

Análisis y comparación acorde al sexo de los parámetros clínicos

Se realizó un análisis acorde al sexo del comportamiento de los parámetros clínicos (los elegidos fueron la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca), y se compararon los valores entre hombres y mujeres. Las características clínicas fueron similares excepto para la tensión arterial diastólica, que fue

más alta en los hombres que en las mujeres (74 ± 17 vs 70 ± 17 ; $p = 0,029$). Estas diferencias se representan en las figuras 22, 23 y 24.

Figura 22

Comparación de los niveles de tensión arterial sistólica entre hombre y mujeres. Niveles medianos de tensión arterial sistólica (mmHg)

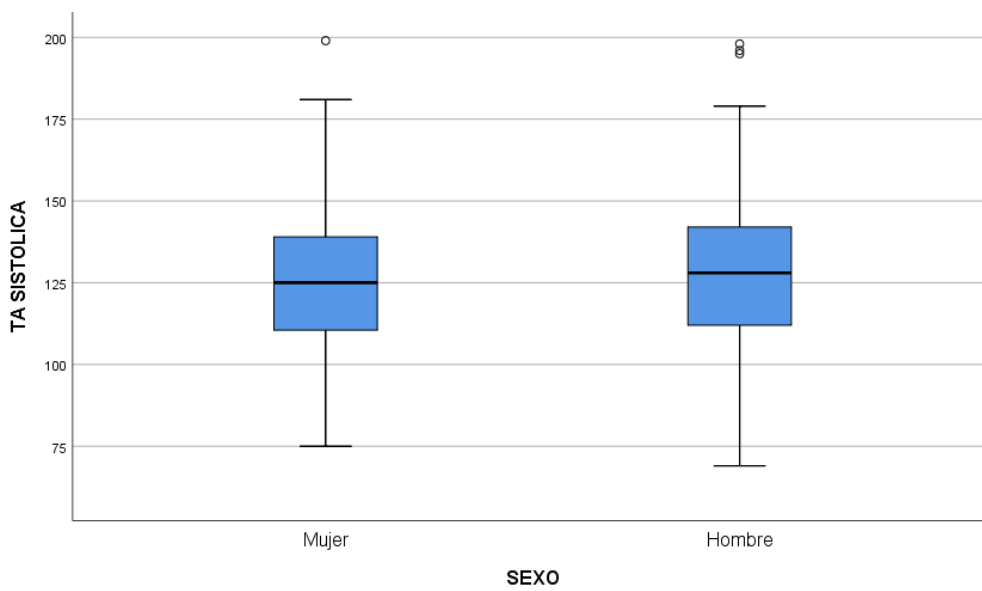


Figura 23

Comparación de los niveles de tensión arterial diastólica entre hombre y mujeres. Niveles medianos de tensión arterial diastólica (mmHg)

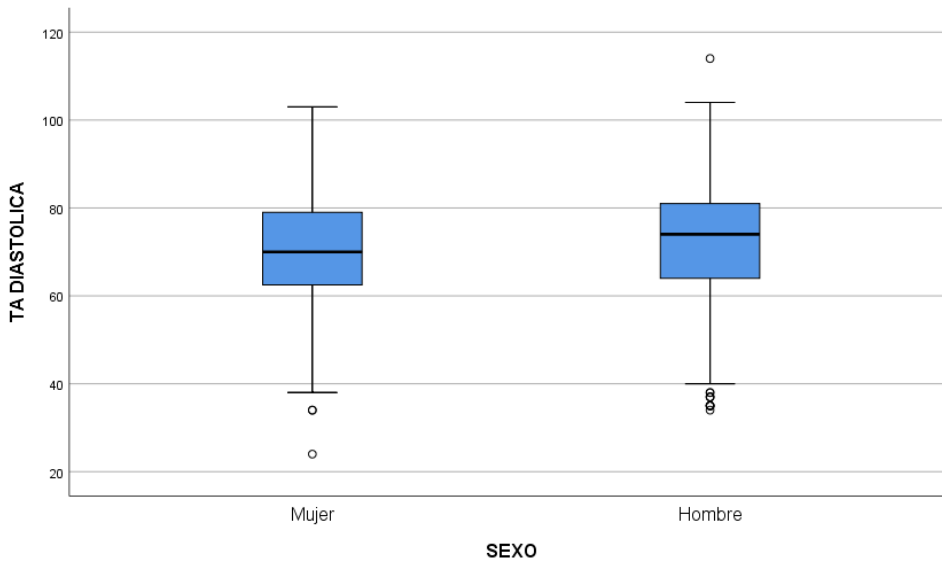
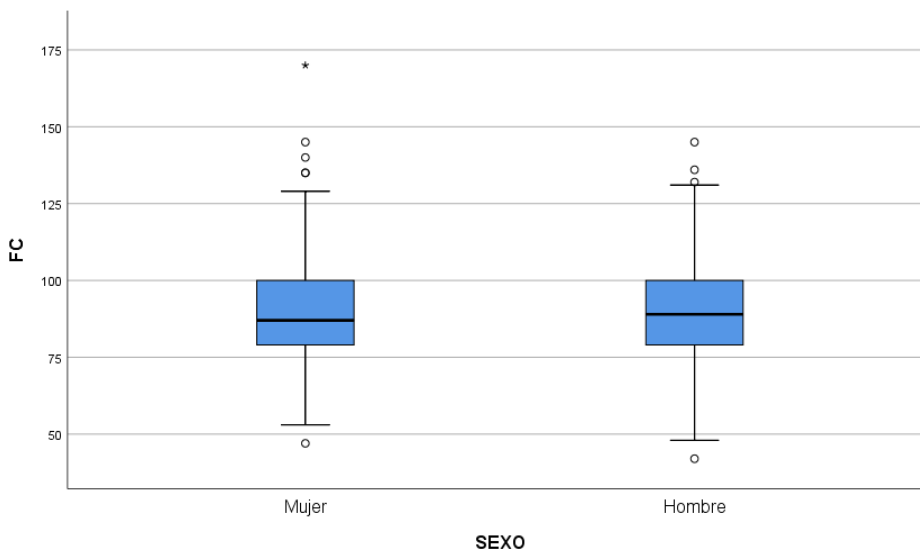


Figura 24

Comparación de los niveles de frecuencia cardíaca entre hombre y mujeres. Niveles medianos de frecuencia cardíaca



Análisis y comparación acorde al sexo de los parámetros de laboratorio

Con respecto a los valores analíticos hubo diferencias estadísticamente significativas en los valores de linfocitos, que fueron más bajos en los hombres, y en los de ferritina, PCR, fibrinógeno, IL-6 y procalcitonina, donde los hombres tuvieron los valores significativamente más altos que las mujeres.

A continuación se presenta el análisis descriptivo de los valores de distintos parámetros de laboratorio del grupo completo (Tabla 176 y 177), y en hombres y mujeres.

De forma pormenorizada, los hombres presentaron linfopenia con más frecuencia que las mujeres (960 ± 620 vs 1030 ± 650 ; $p= 0.037$) (Figura 25,26).

Figura 25

Comparación de los niveles de linfocitos entre hombre y mujeres. Niveles medianos de linfocitos (x103/ μ L)

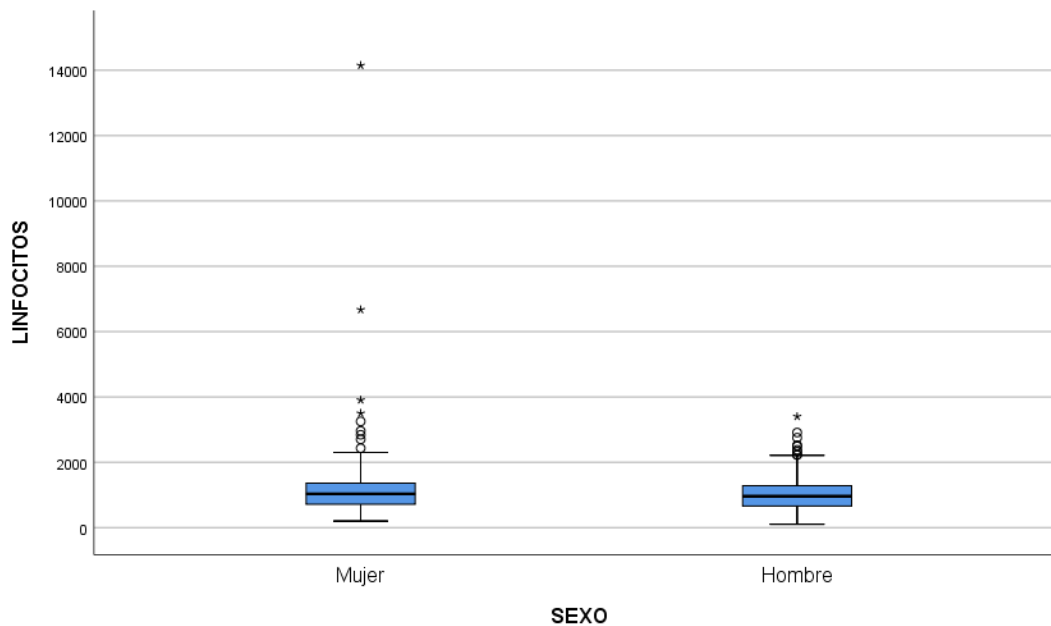
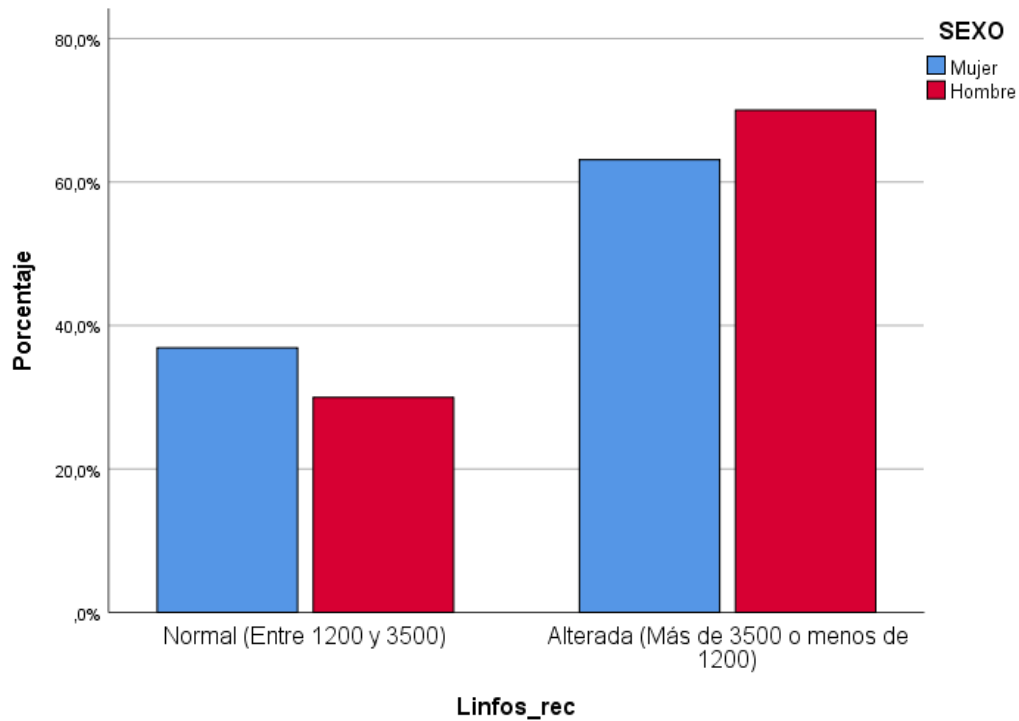


Figura 26

Comparación de los niveles de linfocitos entre hombre y mujeres. Porcentaje de pacientes con valores de linfocitos alterados y normales entre hombres y mujeres.



Con respecto a la ferritina los hombres presentaron cifras significativamente más altas (932.9 ± 1605 vs 498 ± 800 ; $p > 0.001$). El 87.8% de los hombres presentó cifras elevadas de ferritina en comparación con el 78.5% de las mujeres, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$) (Figura 27,28).

Figura 27

Comparación de los niveles de ferritina entre hombre y mujeres. Niveles medianos de ferritina (ng/mL)

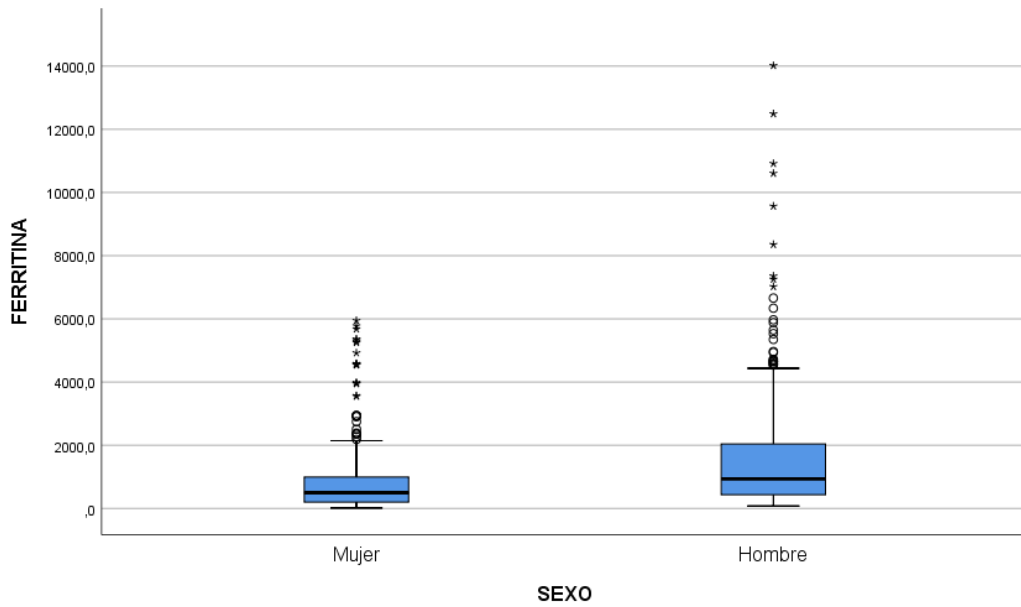
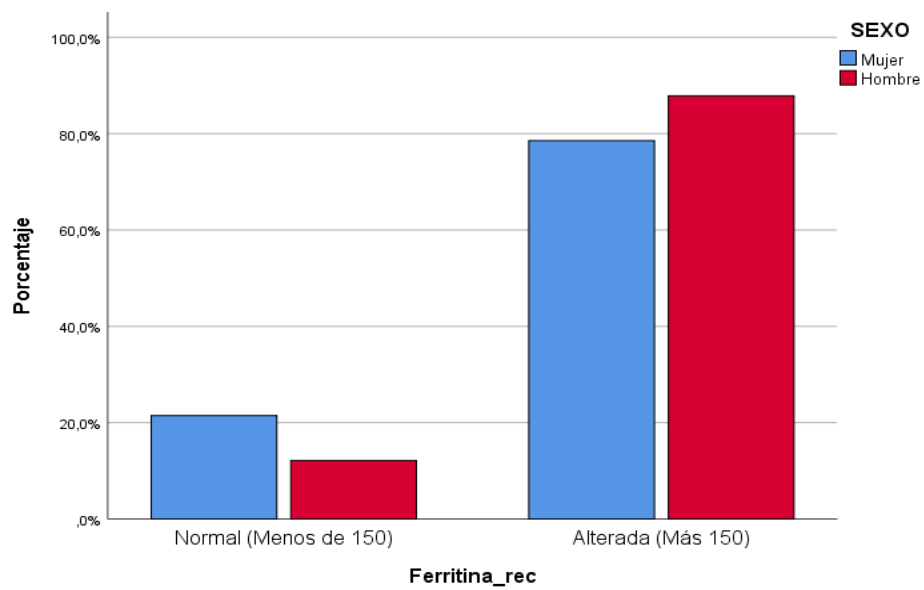


Figura 28

Comparación de los niveles de ferritina entre hombre y mujeres. Porcentaje de pacientes con valores de ferritina alterados y normales entre hombres y mujeres



En cuanto a la PCR sólo el 2% de los hombres presentó cifras normales, frente al 4.9% de las mujeres ($p < 0.030$), siendo los valores de ésta también más elevados en ellos (91.1 ± 134.7 vs 54.6 ± 86.9 ; $p < 0.001$) (Figura 29,30).

Figura 29

Comparación de los niveles de PCR entre hombre y mujeres. Niveles medianos de PCR (mg/L)

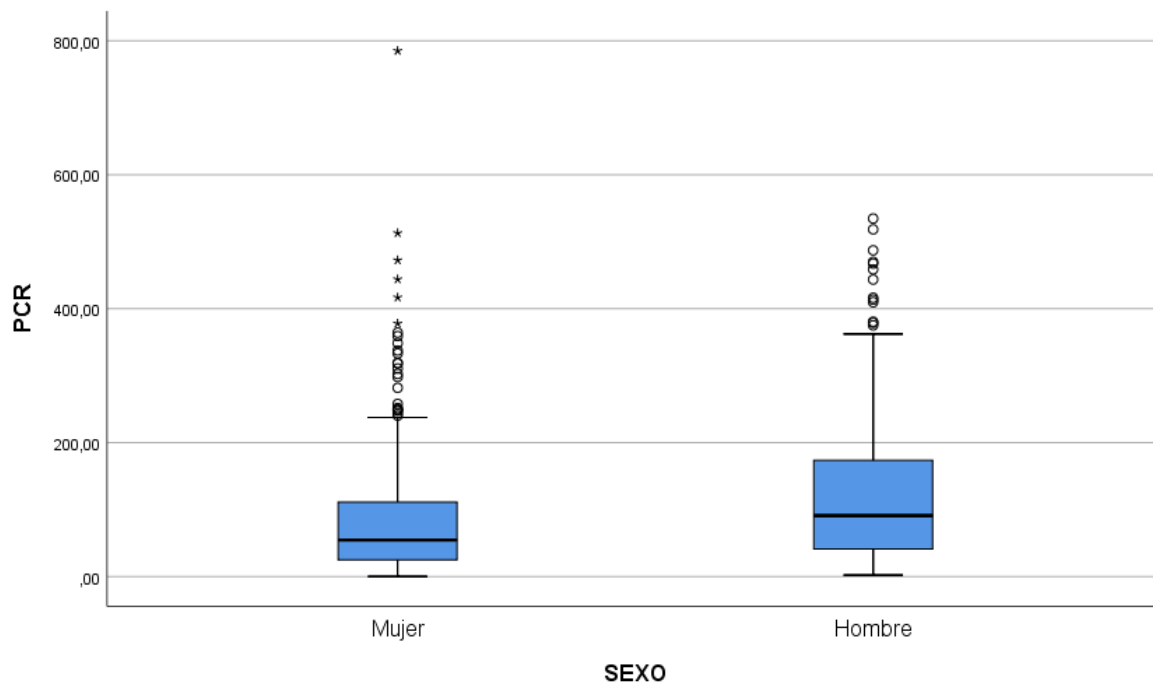
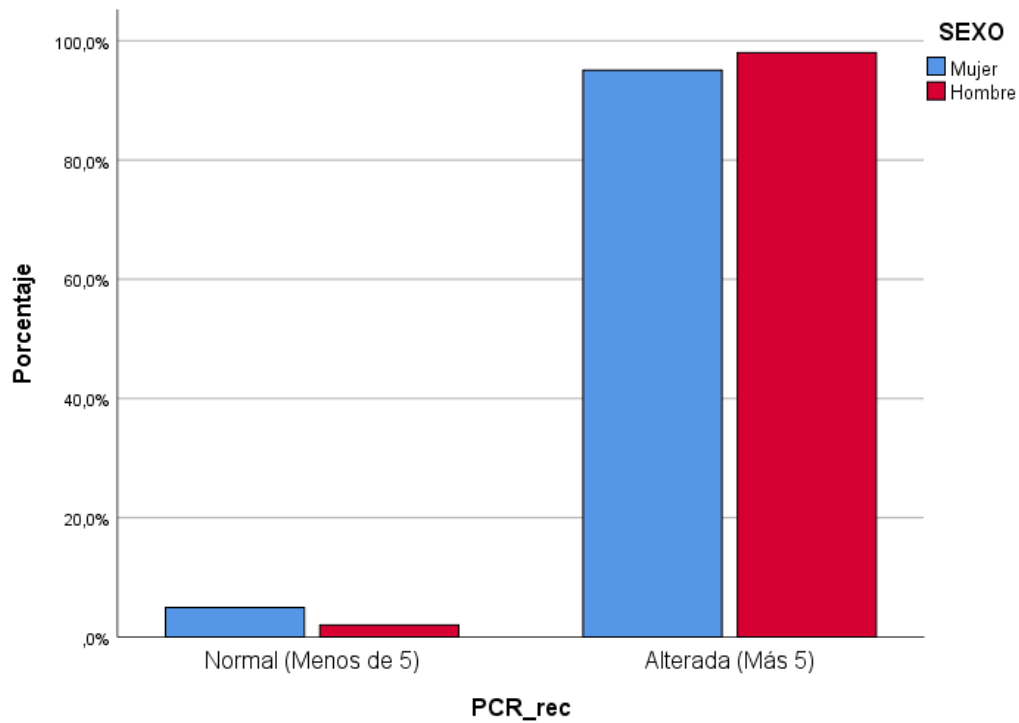


Figura 30

Comparación de los niveles de PCR entre hombre y mujeres. Porcentaje de pacientes con valores de PCR alterados y normales entre hombres y mujeres



Con respecto al fibrinógeno, los hombres también presentaron cifras significativamente más altas que las mujeres (629 ± 434 vs 486 ± 422 ; $p > 0.001$). Los hombres también presentaron este valor elevado con más frecuencia que las mujeres (70% vs 54%; $p < 0.001$) (Figura 31,32)

Figura 31

Comparación de los niveles de fibrinógeno entre hombre y mujeres. Niveles medianos de fibrinógeno (mg/dL)

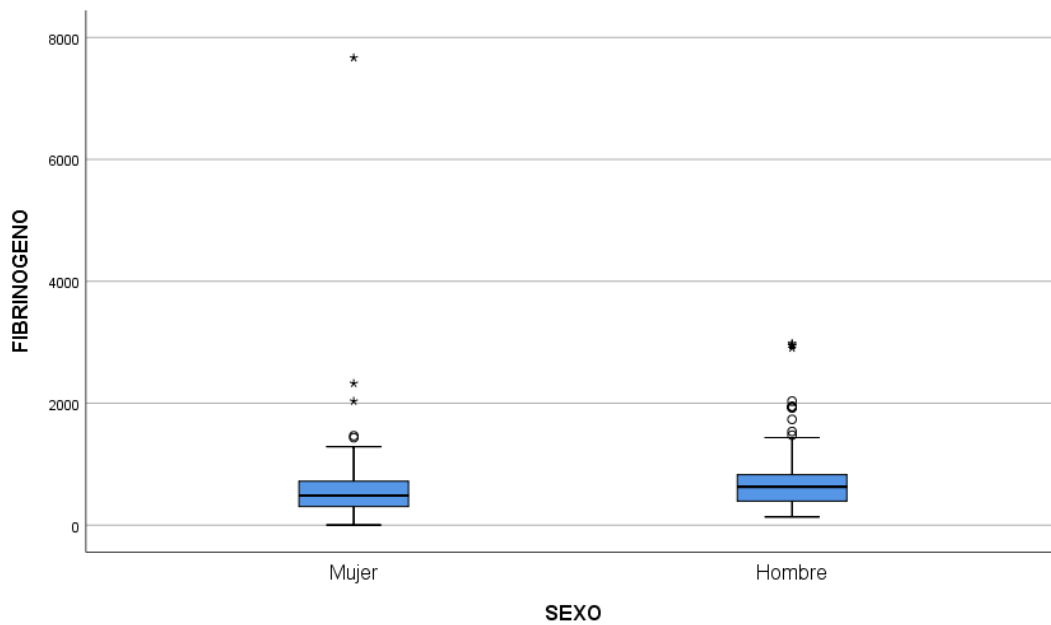
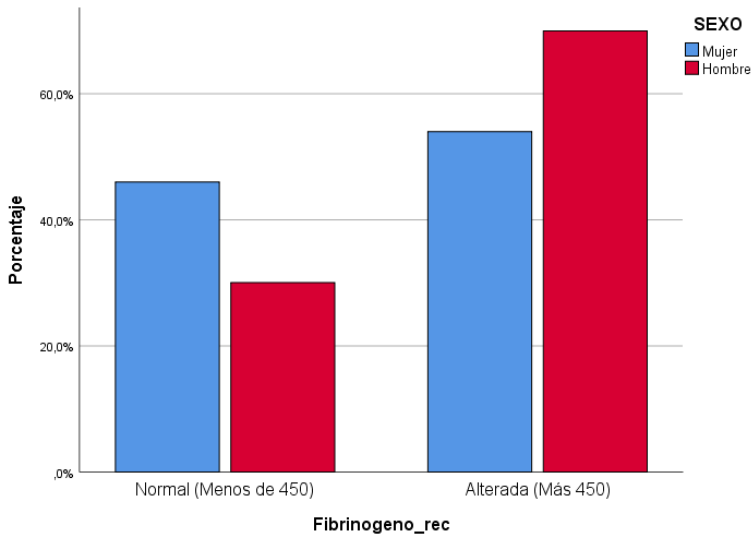


Figura 32

Comparación de los niveles de fibrinógeno entre hombre y mujeres. Porcentaje de pacientes con valores de fibrinógeno alterados y normales entre hombres y mujeres



Analizando la IL-6 observamos que los hombres presentaron cifras más elevadas que las mujeres (17 ± 72.7 vs 3.5 ± 33.7 ; $p < 0.001$) y con más frecuencia (68.1% vs 57.3%; $p < 0.004$), siendo la diferencia estadísticamente significativa (Figura 33,34).

Figura 33

Comparación de los niveles de IL-6 entre hombre y mujeres. Niveles medianos de IL-6 (pg/mL)

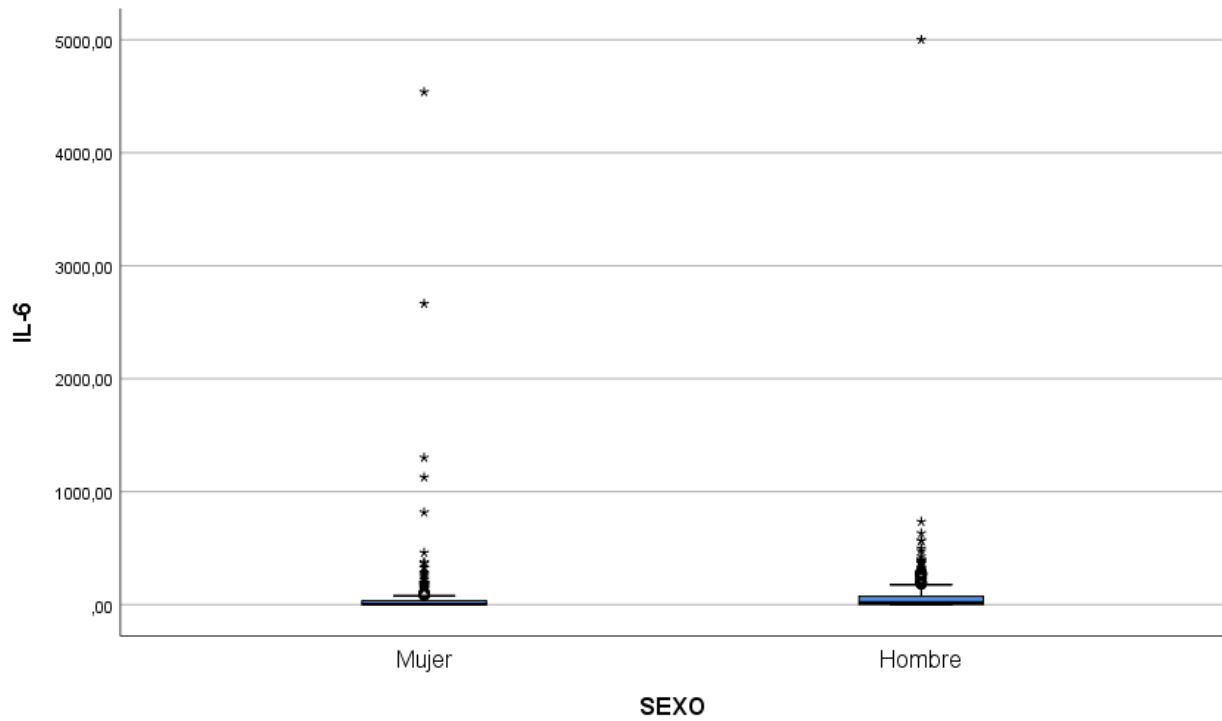
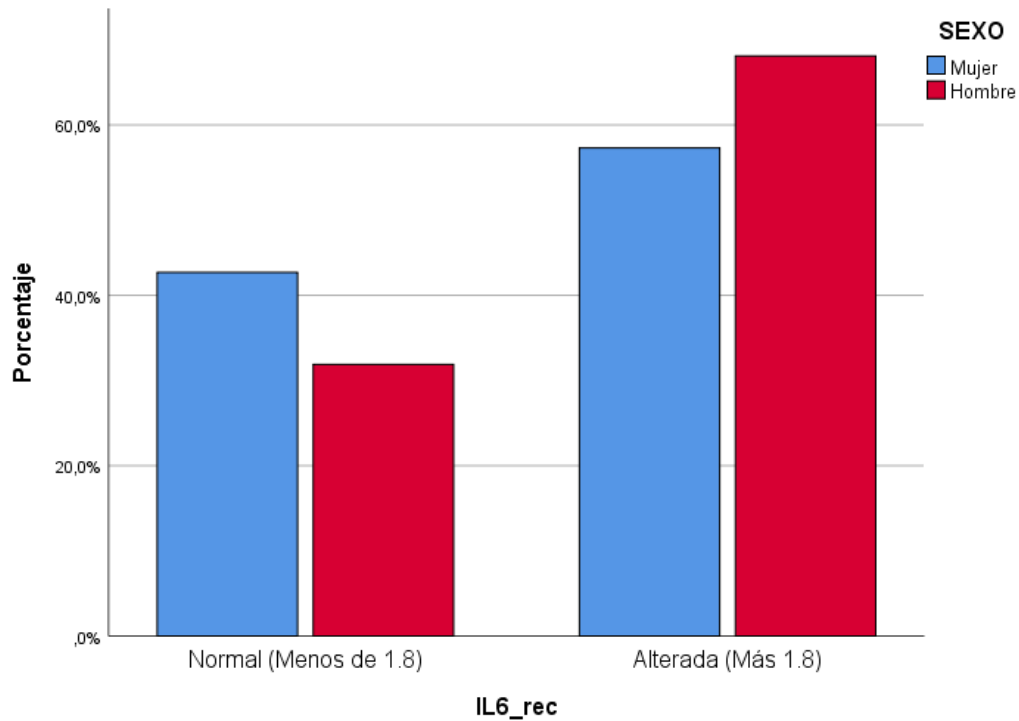


Figura 34

Comparación de los niveles de IL-6 entre hombre y mujeres. Porcentaje de pacientes con valores de IL-6 alterados y normales entre hombres y mujeres



Finalmente, para la procalcitonina se obtuvieron resultados similares, estando significativamente más elevada en los hombres (0.54 ± 0.8 vs 0.43 ± 0.8 ; $p < 0.028$). Un 49.9% de los hombres la tuvo elevada, frente al 40.2% de las mujeres ($p < 0.013$) (Figura 35,36).

Figura 35

Comparación de los niveles de procalcitonina entre hombre y mujeres. Niveles medianos de procalcitonina (ng/mL)

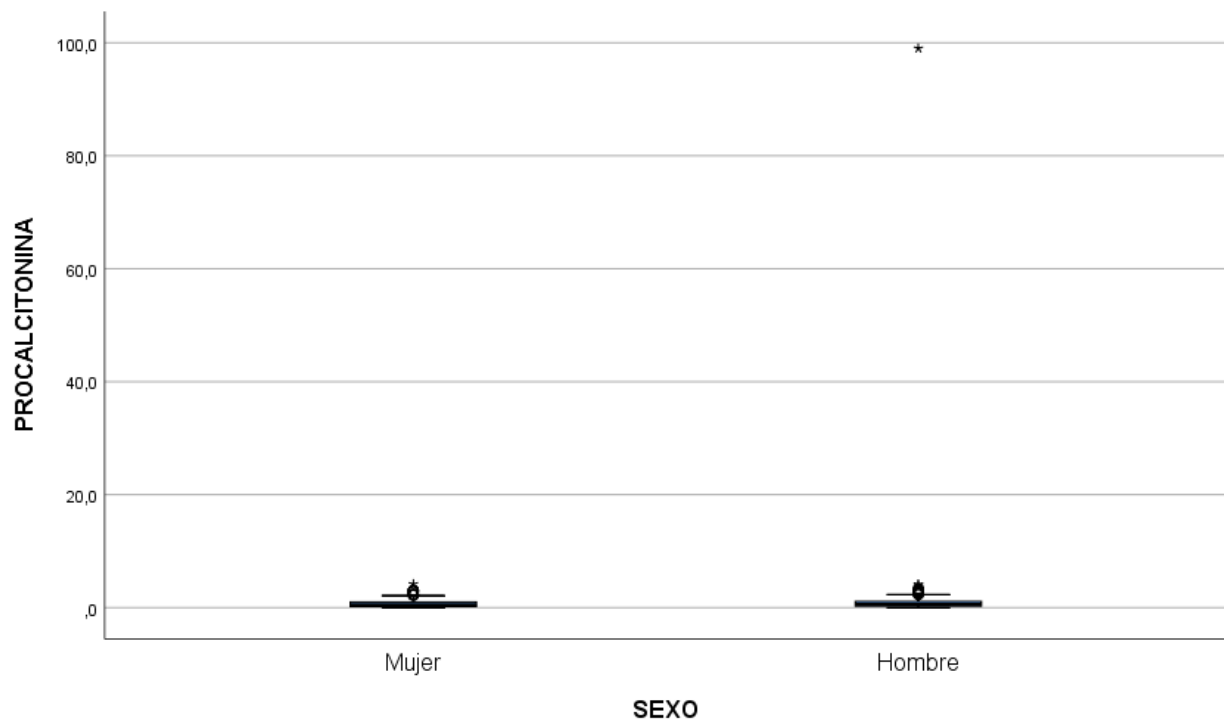
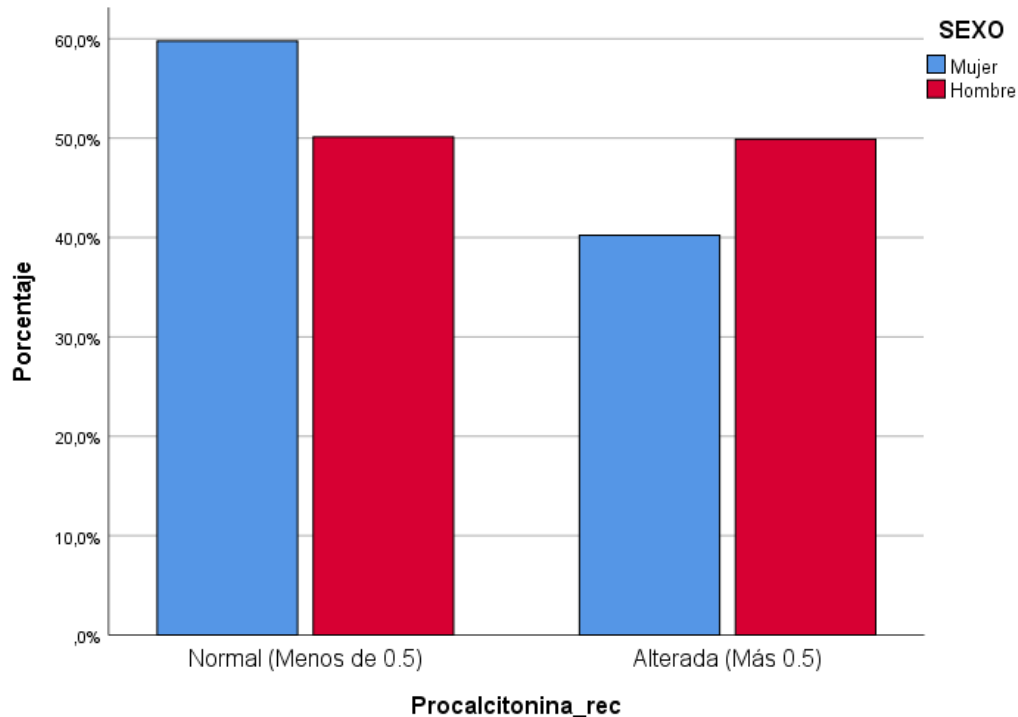


Figura 36

Comparación de los niveles de procalcitonina entre hombre y mujeres. Porcentaje de pacientes con valores de procalcitonina alterados y normales entre hombres y mujeres



Comparación de los días de ingreso hospitalario en función del sexo. Determinación de la puntuación de la combinación de alteraciones en los distintos parámetros clínicos en hombres y mujeres (carga alostática)

Para obtener este parámetro se utilizó el procedimiento para el cálculo de la carga alostática. Se asignó un valor de 1 a cada parámetro alterado y de 0 a cada parámetro normal y se realizó para cada paciente la suma de las puntuaciones obtenidas para cada parámetro.

Al analizar y comparar los días de ingreso hospitalario y la carga alostática también se objetivó que los hombres tuvieron significativamente ingresos más prolongados (8 ± 8 vs 7 ± 5 ; $p < 0.003$), y mayor carga alostática 7 ± 3 vs 6 ± 3.3 ; $p < 0.001$). Un 72.1% de los hombres presentó valores de carga

alostática iguales o superiores a 6, mientras que en las mujeres este porcentaje fue del 59.1% ($p < 0.001$) (Figura 37-40). No existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tipo de alta (domicilio vs exitus) ni en cuanto a la necesidad de ingreso en UCI.

Figura 37

Comparación de los días de ingreso entre hombre y mujeres

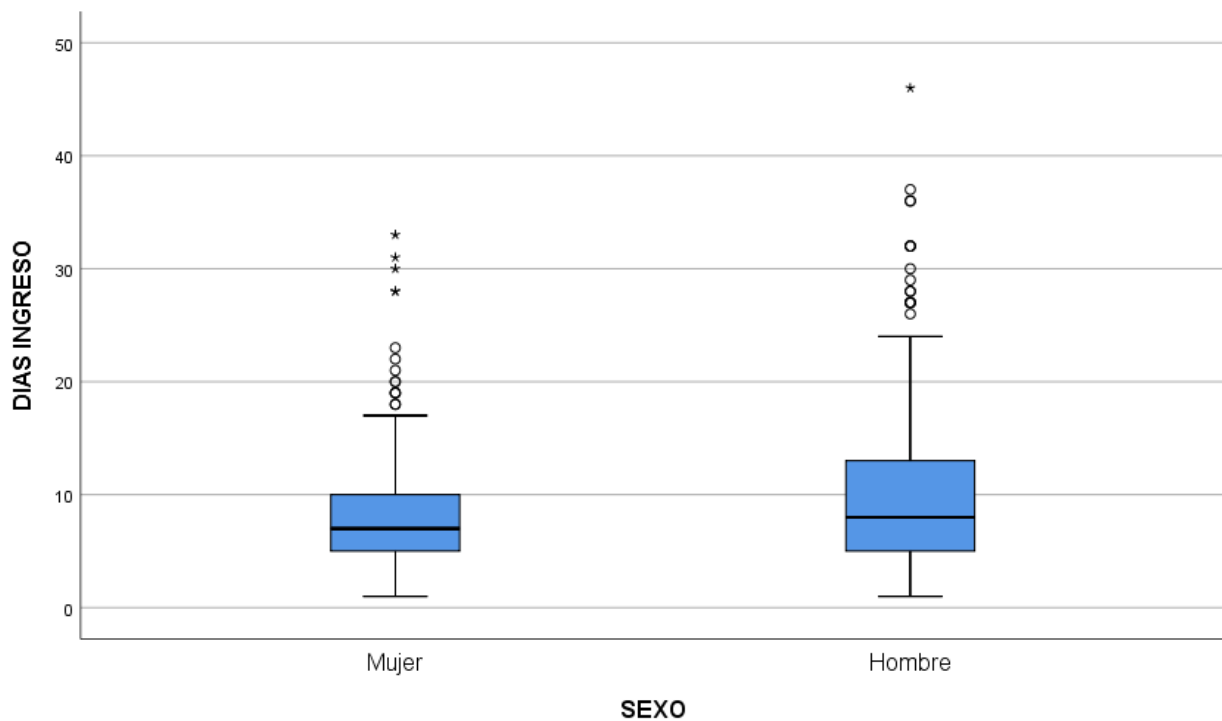


Figura 38

Comparación porcentajes de días de ingreso entre hombre y mujeres

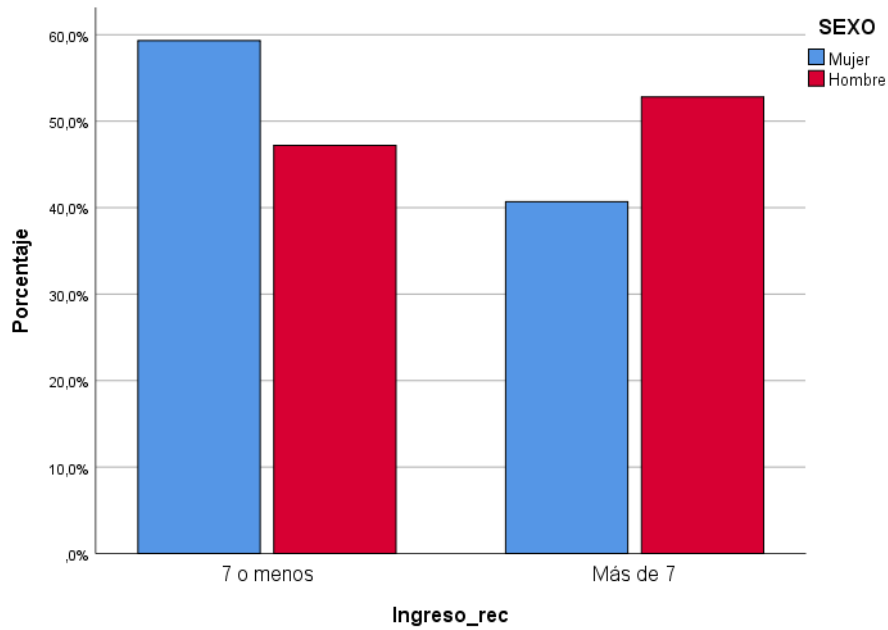


Figura 39

Comparación de los niveles de carga alostática entre hombre y mujeres. Niveles medianos de carga alostática

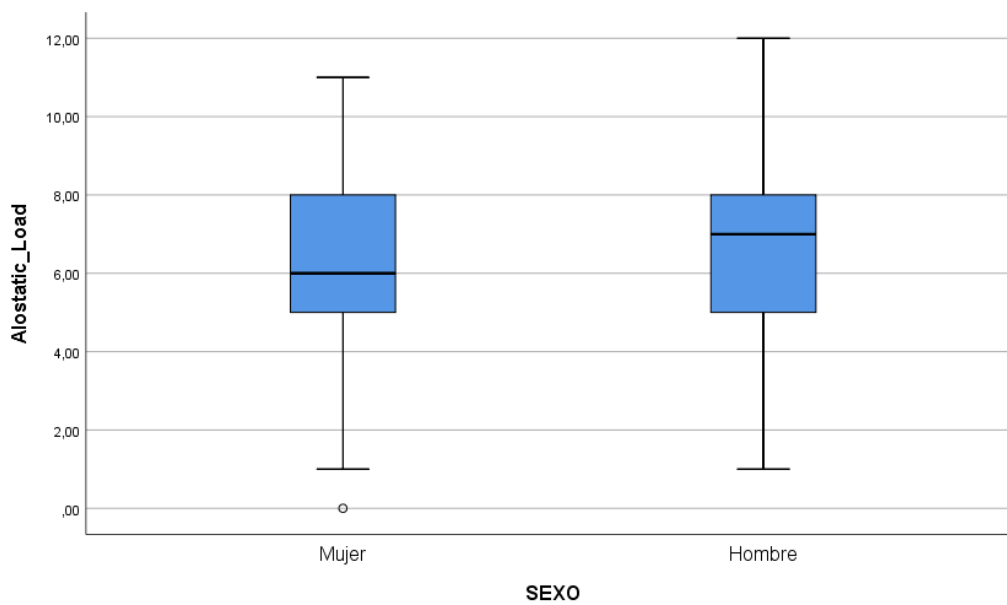
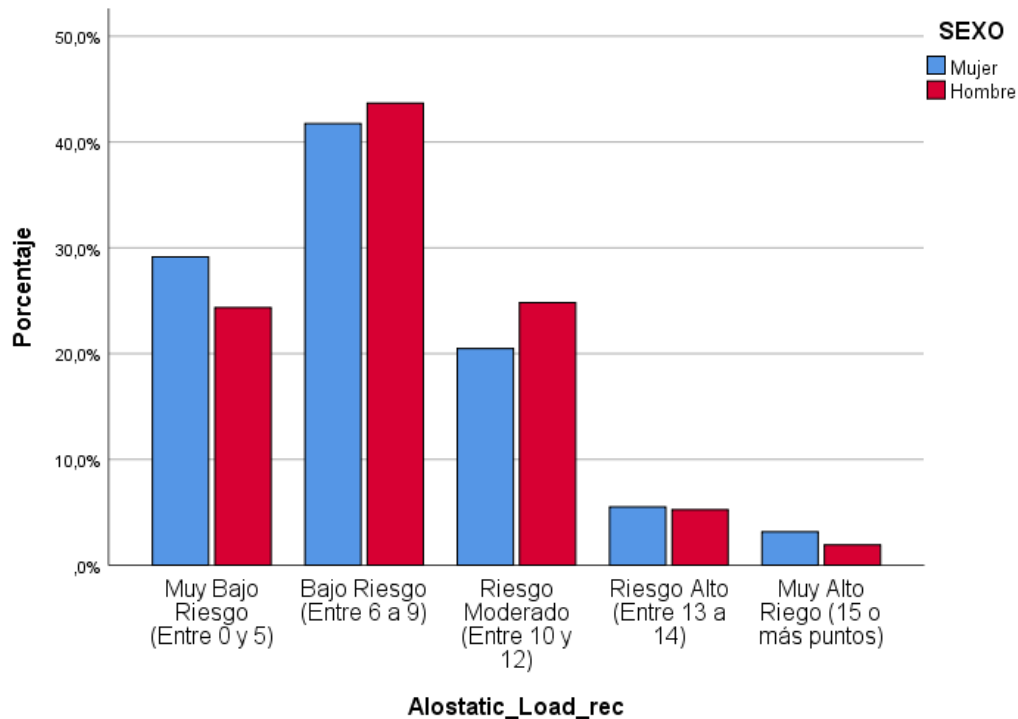


Figura 40

Comparación de los niveles de carga alostática entre hombre y mujeres en porcentajes



En suma, los resultados analizados sobre el efecto del género en la severidad de la infección muestran que, aunque hubo una tendencia a mayor severidad en los hombres, las diferencias observadas entre hombres y mujeres en los parámetros evaluados no fueron significativas excepto para la tensión arterial diastólica, en donde hubo un mayor número de hombres con valores elevados comparado con las mujeres (indicando mayor número de hipertensos que de hipertensas), y para los valores de linfocitos, que fueron más bajos en los hombres, y los de ferritina, PCR, fibrinógeno, IL-6 y procalcitonina, donde los hombres tuvieron los valores significativamente más altos que las mujeres.. También se observó que la carga alostática fue significativamente más elevada entre el sexo masculino, indicando un mayor compromiso fisiológico en hombres que en mujeres. Esto se reflejó en un mayor

número de días de hospitalización en los hombres (siendo la diferencia estadísticamente significativa), pero no en la mortalidad (no existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tipo de alta (domicilio vs exitus) ni en cuanto a la necesidad de ingreso en UCI). Hay que tener en cuenta que el número total pacientes que entró en la UCI fue muy bajo.

Análisis y comparación de los valores clínicos y analíticos en función de los días de ingreso

Se compararon también los valores entre los pacientes con más de 7 días de ingreso vs los que estuvieron 7 días o menos ingresados, observándose que los hombres tuvieron mayor porcentaje de ingresos más prolongados que las mujeres (52.8% vs 40.7%; $p=0.02$), no habiendo diferencias en las tensiones y frecuencias cardíacas. Sí que hubo diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de los valores analíticos. En algunos esta diferencia fue menor, como en los linfocitos y la ferritina, y en otros fue mayor como en el dímero D, LDH, PCR, fibrinógeno, IL-6, lactato y procalcitonina. Los pacientes con ingreso más largo tuvieron mayor puntuación de carga alostatica (8 ± 2 vs 6 ± 3 ; $p<0.001$), y los pacientes con 6 o más puntos de carga alostatica tuvieron mayor porcentaje de ingresos prolongados que los que tuvieron puntuaciones de menos de 6 (62.4% vs 19.5%; $p<0.001$), siendo las diferencias estadísticamente significativas (Tabla 175 y 176).

Tabla 175*Parámetros clínicos y analíticos según días de ingreso*

		Total (n = 710)	7 días o < (n = 367)	>7 días (n = 343)	p
Edad (media ± DS; [rank])		65.2 ± 15.1 (21 – 99)	64.2 ± 16.5 (22 - 99)	66.3 ± 13.3 (21 - 96)	0.056
Género	Hombre	447 (63%)	221 (47.2%)	236 (52.8%)	0.002
	Mujer	263 (37%)	156 (59.3%)	107 (40.7%)	
Tensión arterial sistólica (mediana± RIC; [rank]) (n = 709)		127 ± 29 (69 – 199)	127 ± 27 (69 – 199)	127 ± 32 (75 – 198)	0.912
≤ 140		526 (74.2%)	279 (53%)	247 (47%)	0.248
> 140		183 (25.8%)	88 (48.1%)	95 (51.9%)	
Tensión arterial diastólica (mediana ± RIC; [rank]) (n = 709)		72 ± 17 (24 – 114)	71 ± 17 (24 - 102)	73 ± 17 (35 – 114)	0.554
≤ 90		658 (92.8%)	340 (51.7%)	318 (48.3%)	0.861
> 90		51 (7.2%)	27 (52.9%)	24 (47.1%)	
Frecuencia cardíaca (median ± RIC; [rank]) (n = 709)		72 ± 17 (24 – 114)	88 ± 21 (42 – 170)	89 ± 21 (58 - 140)	0.884
≤ 100		543 (76.6%)	286 (52.7%)	257 (47.3%)	0.382
> 100		166 (23.4%)	81 (48.8%)	85 (51.2%)	
Leucocitos (mediana ± RIC; [rank]) (n = 709)		6380 ± 3800 (470 – 28960)	6190 ± 3395 (1260 – 24240)	6590 ± 4040 (470 - 28960)	0.109
Normal (4400 – 11000)		486 (68.5%)	252 (51.9%)	234 (48.1%)	0.857
Anormal (>11000 o <4400)		223 (31.5%)	114 (51.1%)	109 (48.9%)	
Linfocitos (median a± RIC; [rank])		980 ± 653	1040 ± 660 (100 – 14150)	920 ± 610 (240 – 3400)	0.001

Tabla 175

Parámetros clínicos y analíticos según días de ingreso

<i>(n = 710)</i>		<i>(100 – 14150)</i>			
	Normal (1200-3500)	231 (32.5%)	133 (57.6%)	98 (42.4%)	0.029
	Anormal (>3500 o <1200)	479 (67.5%)	234 (48.9%)	245 (51.1%)	
D-dímero (mediana ± RIC; [rank]) <i>(n = 708)</i>		719,5 ± 935 (104 – 122499)	631.1 ± 737 (108 - 47121)	818 ± 1054 (104 - 122499)	<0.001
	Normal (<500)	204 (28.8%)	126 (61.8%)	78 (38.2%)	0.001
	Anormal (>500)	504 (71.2%)	239 (47.4%)	265 (52.6%)	
LDH (mediana ± RIC; [rank]) <i>(n = 710)</i>		560.5 ± 301 (154 – 6296)	519.3 ± 281 (154 – 3853)	595.7 ± 329 (161– 6296)	<0.001
	Normal (<480)	262 (36.9%)	163 (62.2%)	99 (37.8%)	<0.001
	Anormal (>480)	448 (63.1%)	204 (45.5%)	244 (54.5%)	
Ferritina (mediana ± RIC; [rank]) <i>(n = 705)</i>		745 ± 1487 (15 – 14016)	464.7 ± 880 (15 - 10915)	1034 ± 1686 (43.2 – 14016)	<0.001
	Normal (I<150)	110 (15.6%)	100 (90.9%)	10 (9.1%)	<0.001
	Anormal (> 150)	595 (84.4%)	262 (44%)	333 (56%)	
Proteína C reactiva (mediana ± RIC; [rank]) <i>(n = 710)</i>		76.7 ± 119.4 (0.3 – 785)	62.1 ± 108.2 (0.3 – 467.4)	91.1 ± 119.6 (0.57 - 785)	<0.001
	Normal (< 5)	22 (3.1%)	16 (72.7%)	6 (27.3%)	0.045
	Anormal (> 5)	688 (96.9%)	351 (51%)	337 (49%)	
Fibrinógeno (mediana ± RIC; [rank]) <i>(n = 709)</i>		578 ± 397 (1 – 7667)	436 ± 442 (1 – 2983)	657 ± 334 (72 - 7667)	<0.001
	Normal (<450)	255 (36%)	190 (74.5%)	65 (25.5%)	<0.001
	Anormal (> 450)	454 (64%)	177 (39%)	277 (61%)	

Tabla 175*Parámetros clínicos y analíticos según días de ingreso*

IL-6 (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (<i>n</i> = 699)	12 $\pm$ 49 (0 – 5000)	1.3 $\pm$ 12 (0.05 – 4538)	32 $\pm$ 91 (0.4 – 5000)	<0.001
Normal (<1.8)	251 (35.9%)	214 (85.3%)	37 (14.7%)	<0.001
Anormal (>1.8)	448 (64.1%)	143 (31.9%)	305 (68.1%)	
Lactato (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (<i>n</i> = 691)	1.2 $\pm$ 0.9 (0.3 – 11.8)	1.1 $\pm$ 0.8 (0.3 – 11.8)	1.4 $\pm$ 1 (0.4 – 6)	<0.001
Normal (<2)	574 (83.1%)	310 (54%)	264 (46%)	0.040
Anormal (>2)	117 (16.9%)	51 (43.6%)	66 (56.4%)	
Procalcitonina (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (<i>n</i> = 700)	0.46 $\pm$ 0.7 (0 – 99)	0.4 $\pm$ 0.5 (0 – 3.4)	0.8 $\pm$ 1 (0 – 99)	<0.001
Normal (<0.5)	376 (53.7%)	252 (67%)	124 (33%)	<0.001
Anormal (>0.5)	324 (46.3%)	107 (33%)	217 (67%)	

Tabla 176*Tipo de alta, UCI, carga alostática según días de ingreso*

		Total (n = 710)	7 días o < (n = 367)	> 7 días (n = 343)	p
Alta	Domicilio	590 (83.1%)	292 (49.5%)	298 (50.5%)	0.009
	Exitus	120 (16.9%)	75 (62.5%)	45 (37.5%)	
UCI	No	649 (91.4%)	359 (55.3%)	290 (44.7%)	<0.001
	Sí	61 (8.6%)	8 (13.1%)	53 (86.9%)	
Días de estancia en UCI (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (n = 61)		6 $\pm$ 9 (1 – 31)	6 $\pm$ 10 (1 - 24)	6.5 $\pm$ 9 (1 – 31)	0.003
Carga alostática		7 $\pm$ 3 (0 – 12)	6 $\pm$ 3 (0 – 11)	8 $\pm$ 2 (4 – 12)	<0.001
<6		221 (32.8%)	178 (80.5%)	43 (19.5%)	<0.001
6 o >		452 (67.2%)	170 (37.6%)	282 (62.4%)	

De forma pormenorizada, se puede observar que en cuanto a la cifra de linfocitos, los pacientes con linfopenia tuvieron ingresos más prologados, siendo la diferencia estadísticamente significativa (920 ± 610 vs 1040 ± 660 ; $p < 0.001$). De hecho, el 51,1% de los pacientes que precisaron ingresos de más de 7 días tenían linfopenia (98 (51.1% vs 42.4%; $p = 0.029$) (Figura 41, 42).

Figura 41

Comparación de los niveles de linfocitos en función de los días de ingreso hospitalario. Niveles medianos de linfocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)

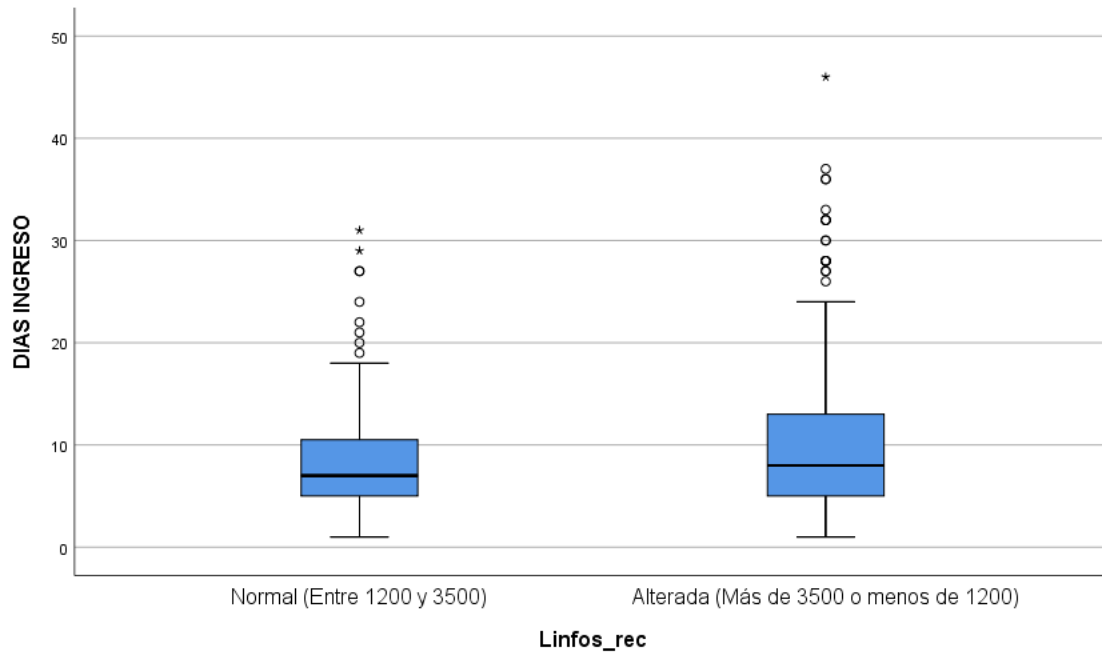
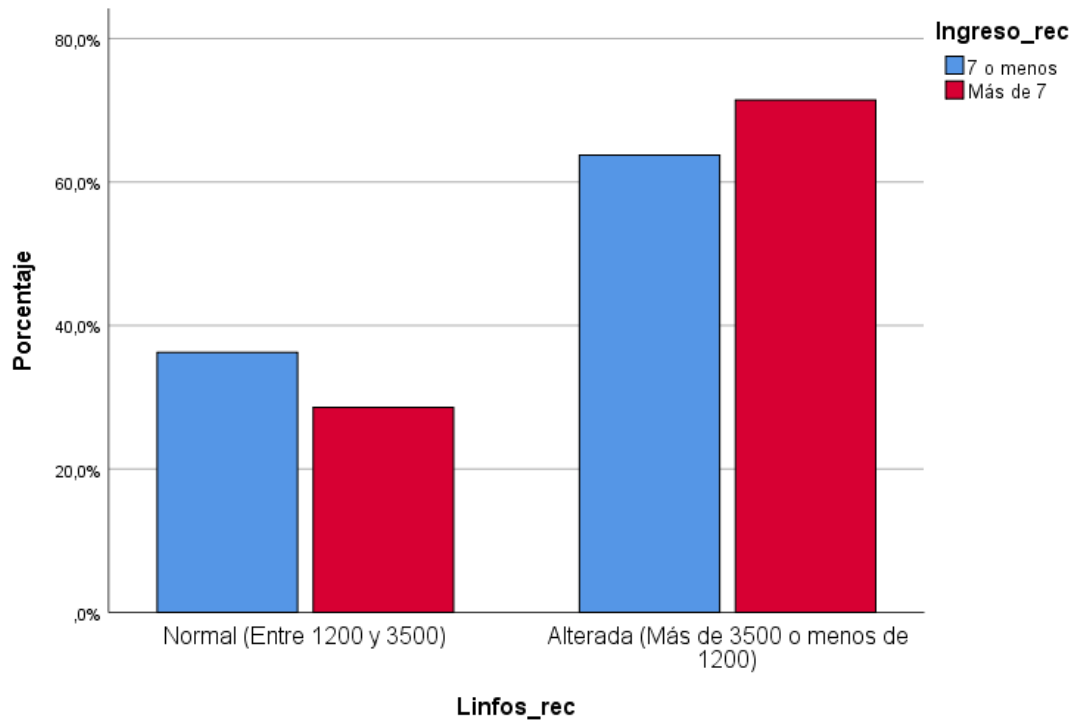


Figura 42

Comparación de los niveles de linfocitos en función de los días de ingreso hospitalario. Porcentaje de pacientes con valores de linfocitos alterados y en función de los días de ingreso



Con respecto al dímero D, los valores elevados del mismo también se asociaron con ingresos más largos (818 ± 1054 vs 631.1 ± 737 ; $p < 0.001$), objetivándose que el 52.6% de los pacientes con dímero D alterado (>500) tuvieron ingresos mayores de 7 días, frente al 38,2% de los pacientes con valores dentro del rango normal ($p = 0.001$), siendo la diferencia estadísticamente significativa (Figura 43, 44).

Figura 43

Comparación de los niveles de dímero-D en función de los días de ingreso hospitalario. Niveles medianos de dímero-D (ng/mL)

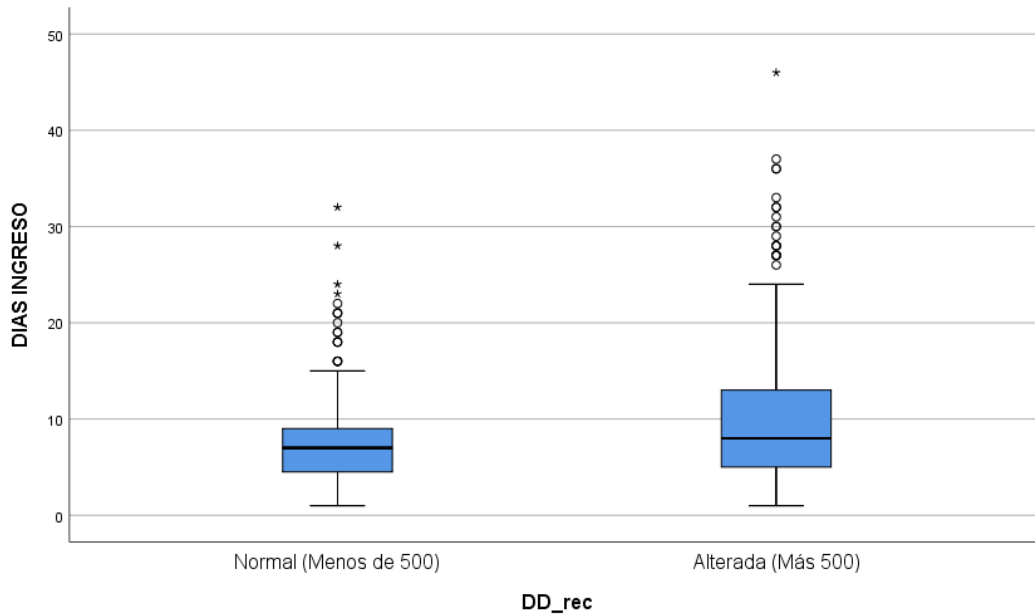
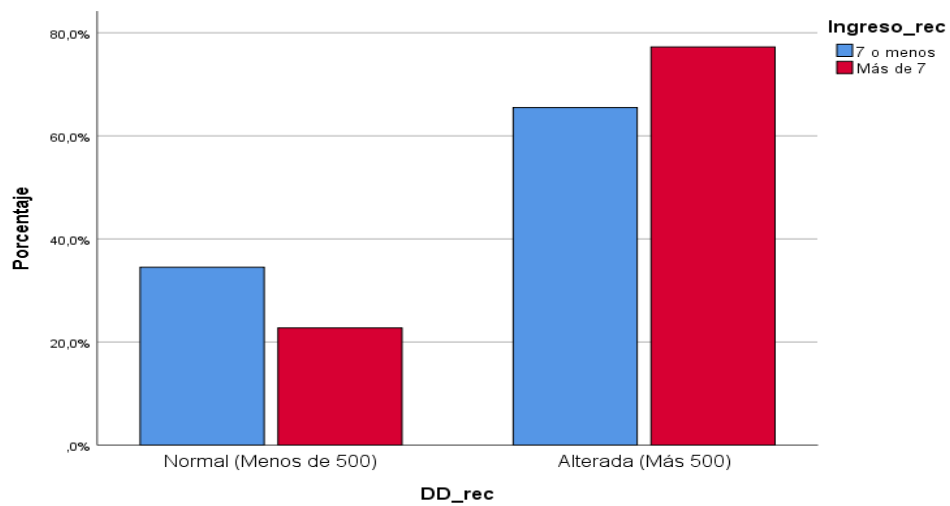


Figura 44

Comparación de los niveles de dímero-D en función de los días de ingreso hospitalario. Porcentaje de pacientes con valores de dímero-D alterados y en función de los días de ingreso



Para la LDH las diferencias fueron también estadísticamente significativas (595.7 ± 329 vs 519.3 ± 281 ; $p < 0.001$), presentando los pacientes con elevaciones de la misma ingresos más prolongados ($54,5\%$ vs $37,8\%$; $p < 0.001$) (Figura 45, 46).

Figura 45

Comparación de los niveles de LDH en función de los días de ingreso hospitalario. Niveles medianos de LDH (U/L)

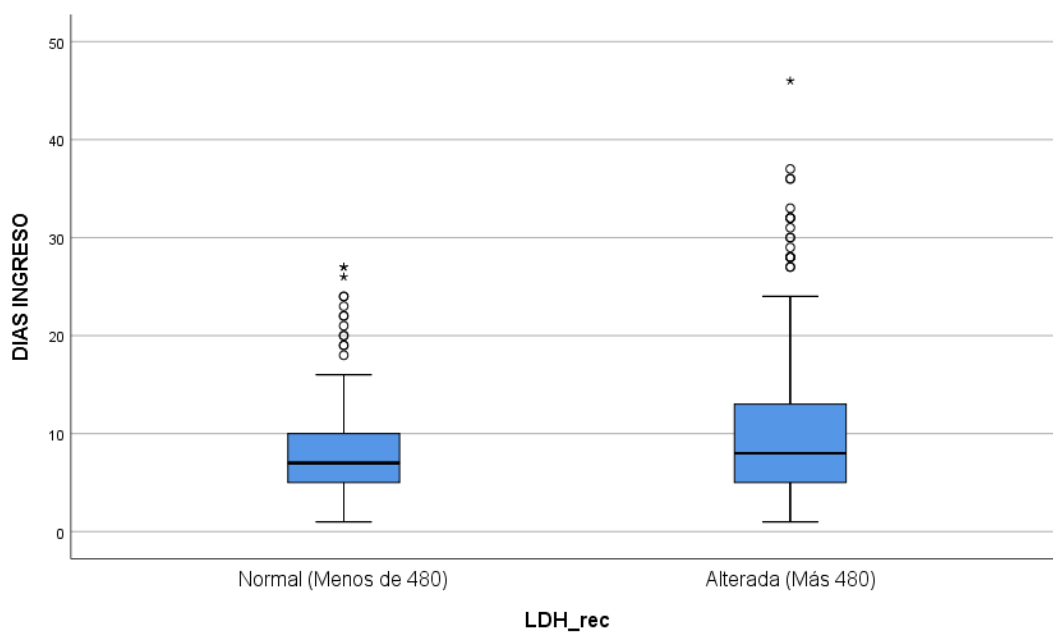
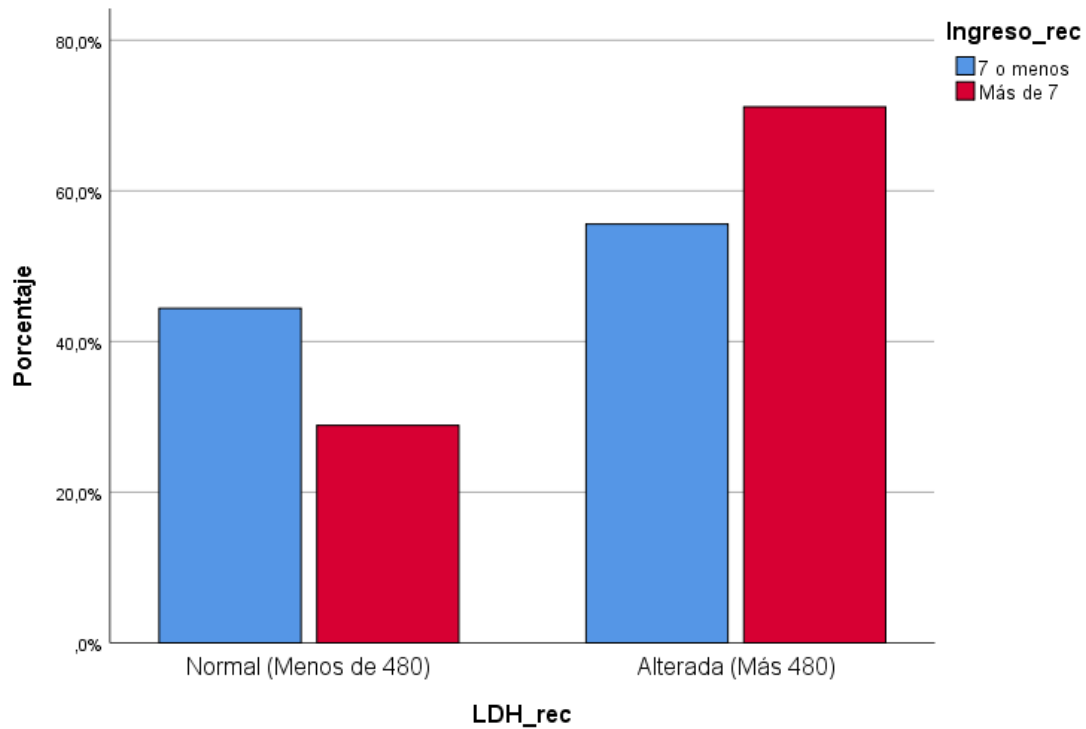


Figura 46

Comparación de los niveles de LDH en función de los días de ingreso hospitalario. Porcentaje de pacientes con valores de LDH alterados en función de los días de ingreso



Al analizar la ferritina se obtuvieron resultados similares, asociándose las cifras elevadas con ingresos más largos (1034 ± 1686 vs 464.7 ± 880 ; $p < 0.001$). Sólo el 9.1% de los pacientes que tuvieron la ferritina normal necesitaron estar ingresados más de 7 días (9.1% vs 56%; $p < 0.001$) (Figura 47,48).

Figura 47

Comparación de los niveles de ferritina en función de los días de ingreso hospitalario. Niveles medianos de ferritina (ng/mL)

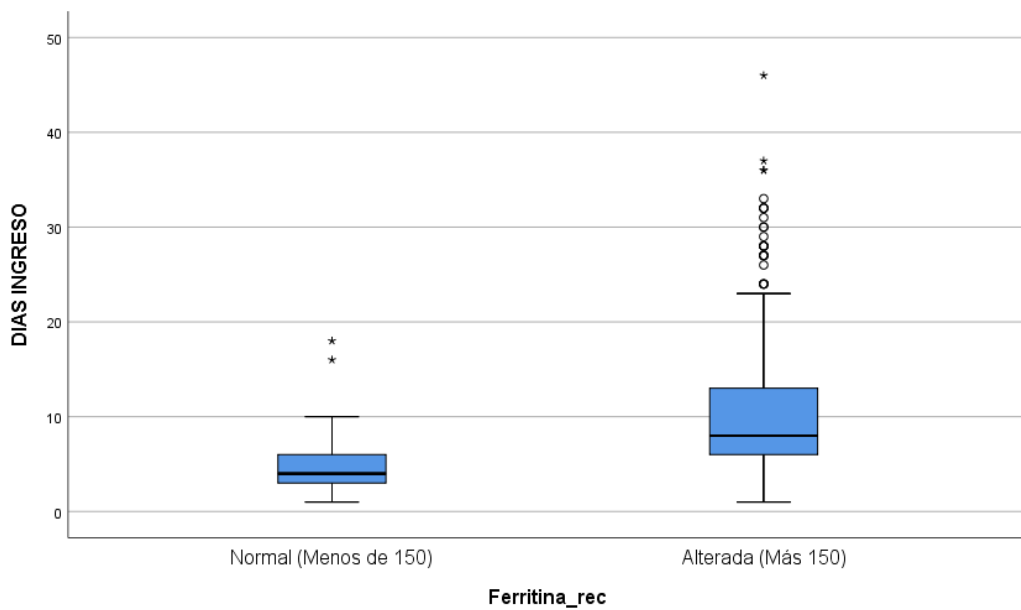
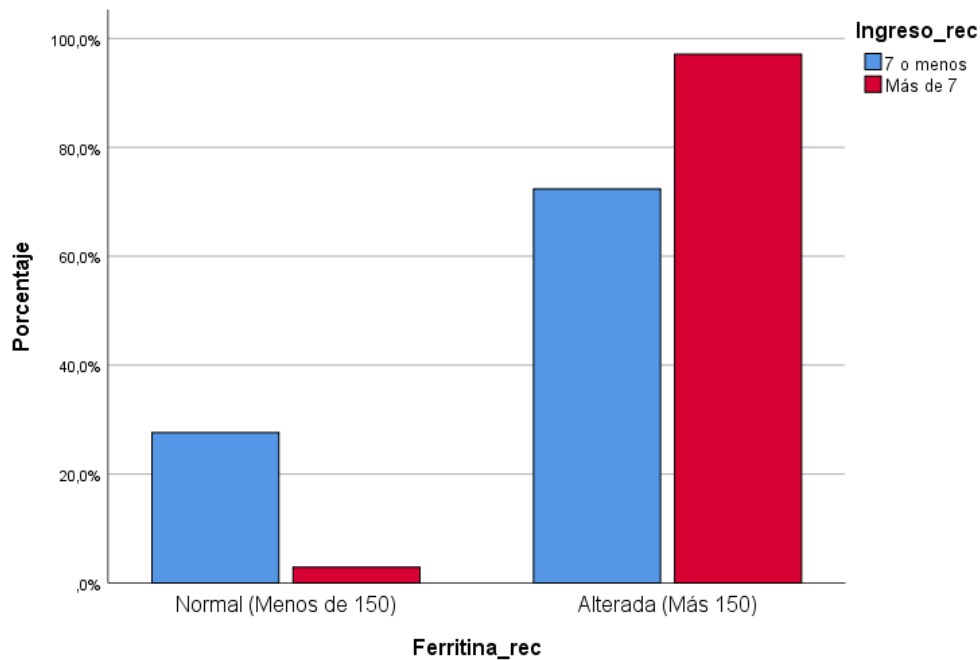


Figura 48

Comparación de los niveles de ferritina en función de los días de ingreso hospitalario. Porcentaje de pacientes con valores de ferritina alterados y en función de los días de ingreso



En cuanto a la PCR las diferencias fueron estadísticamente significativas también (91.1 ± 119.6 vs 62.1 ± 108.2 ; $p < 0.001$) en cuanto a la necesidad de ingresos prolongados. Esta diferencia fue menor al analizar a los pacientes con valores normales que precisaron más días de ingreso, 27,3% frente al 49% de los pacientes con valores elevados que estuvieron ingresados más de 7 días ($p = 0.045$). Hay que señalar que sólo el 3.1% de los pacientes evaluados presentaron la PCR en rango de normalidad (Figura 49,50).

Figura 49

Comparación de los niveles de PCR en función de los días de ingreso hospitalario. Niveles medianos de PCR (mg/L)

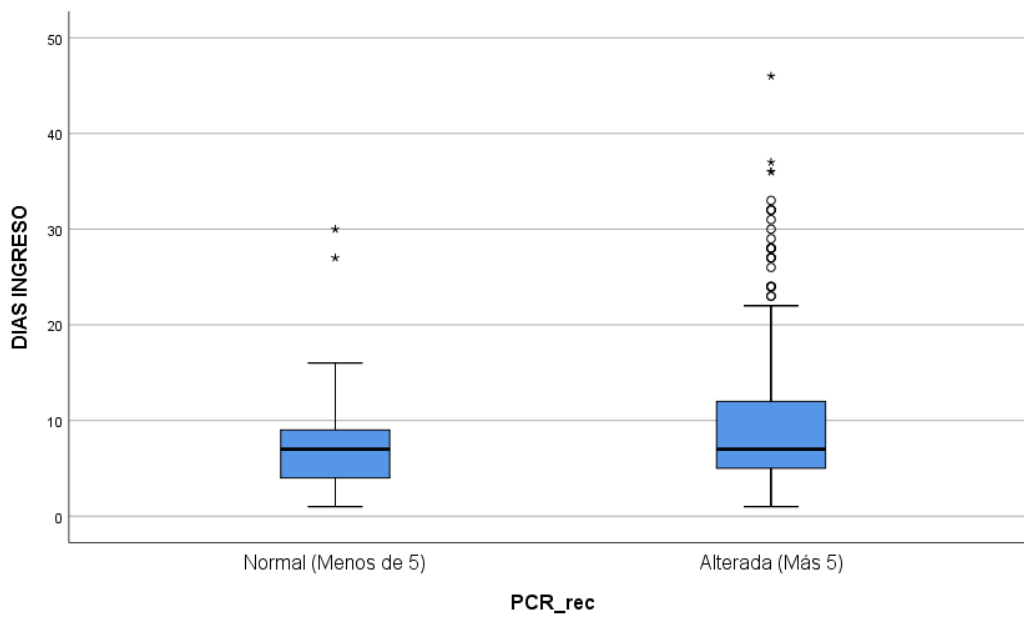
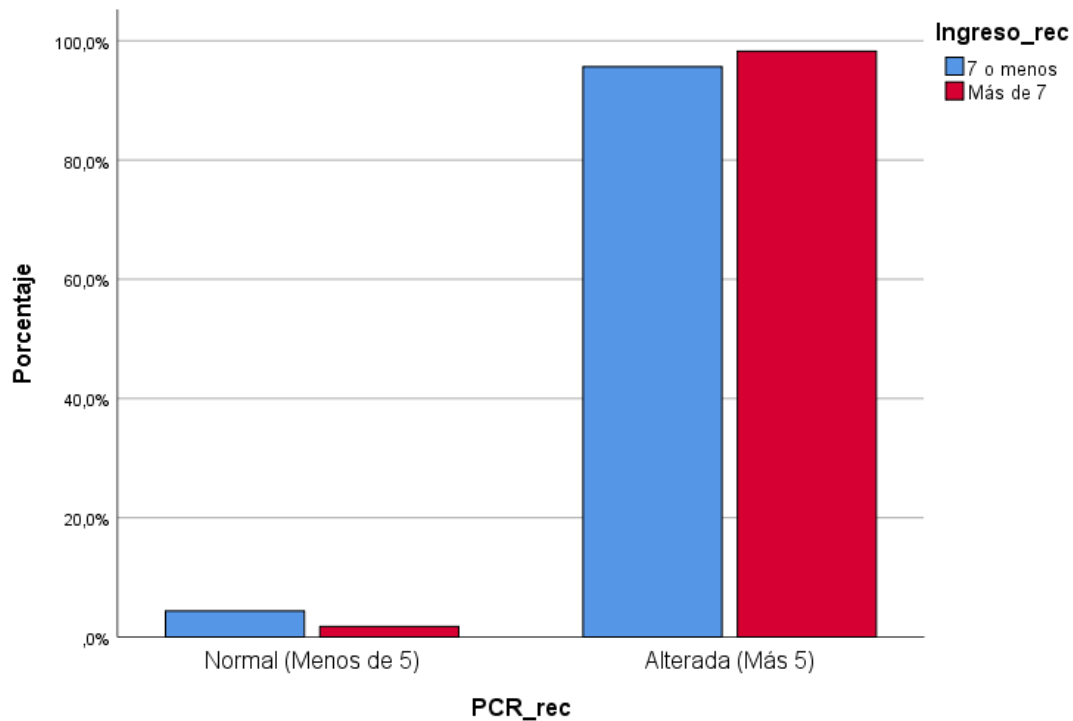


Figura 50

Comparación de los niveles de PCR en función de los días de ingreso hospitalario. Porcentaje de pacientes con valores de PCR alterados y en función de los días de ingreso



Analizando el fibrinógeno, cifras elevadas se asociaron con ingresos más largos, habiendo significación estadística en la diferencia (657 ± 334 vs 436 ± 442 ; $p < 0.001$). Del mismo modo, los pacientes con fibrinógenos elevados (>450) precisaron de ingresos más prolongados (61%) que los pacientes con el mismo en rango (25,5%), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$) (Figura 51,52).

Figura 51

Comparación de los niveles de fibrinógeno en función de los días de ingreso hospitalario. Niveles medianos de fibrinógeno (mg/dL)

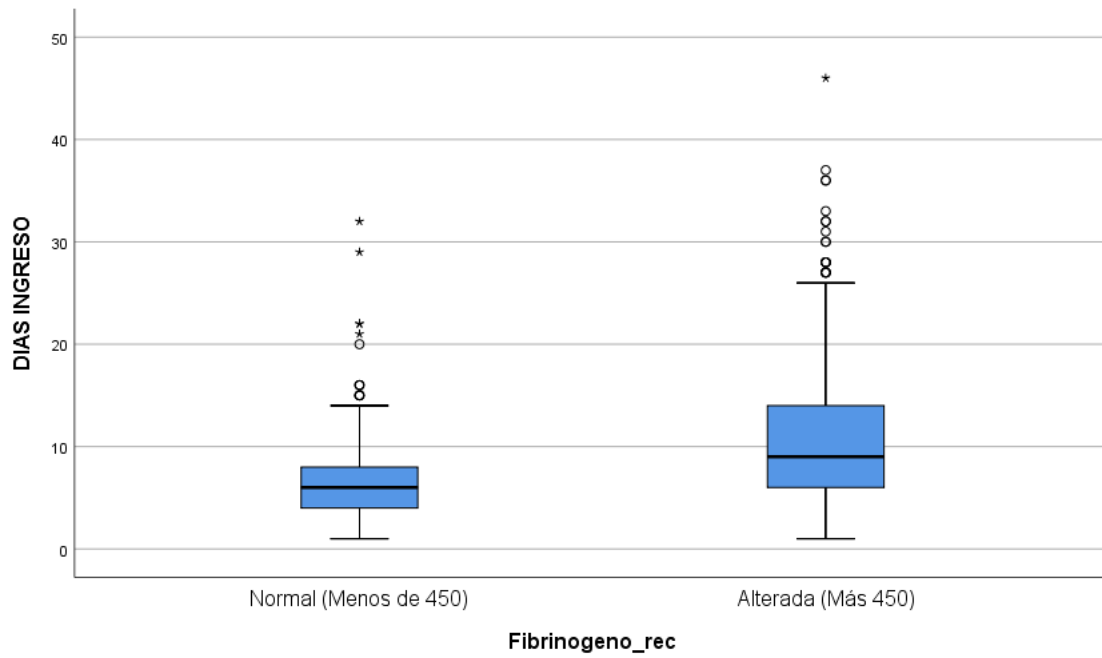
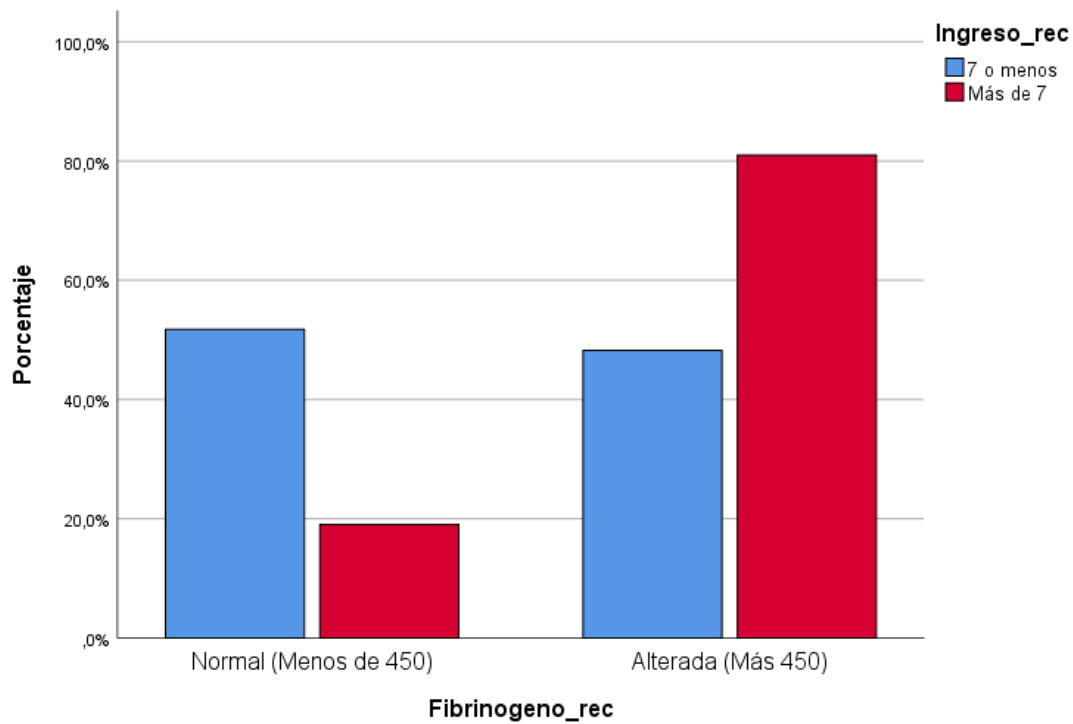


Figura 52

Comparación de los niveles de fibrinógeno en función de los días de ingreso hospitalario. Porcentaje de pacientes con valores de fibrinógeno alterados y en función de los días de ingreso



Del mismo modo sucede al evaluar la IL-6. Su elevación se asoció con ingresos más largos (32 ± 91 vs 1.3 ± 12 ; $p < 0.001$), observándose que el 68.1% de los pacientes que la tenían elevada precisaban de más días de ingreso hospitalario que los que la tenían normal (14.7%), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$) (Figura 53,54).

Figura 53

Comparación de los niveles de IL-6 en función de los días de ingreso hospitalario. Niveles medianos de IL-6 (pg/mL)

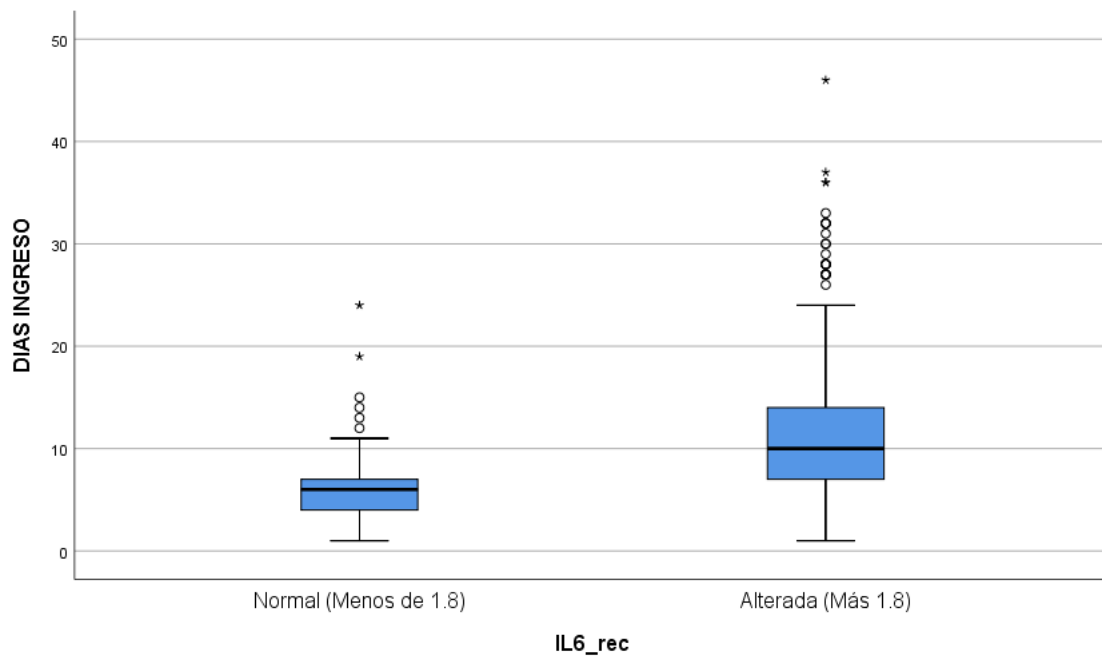
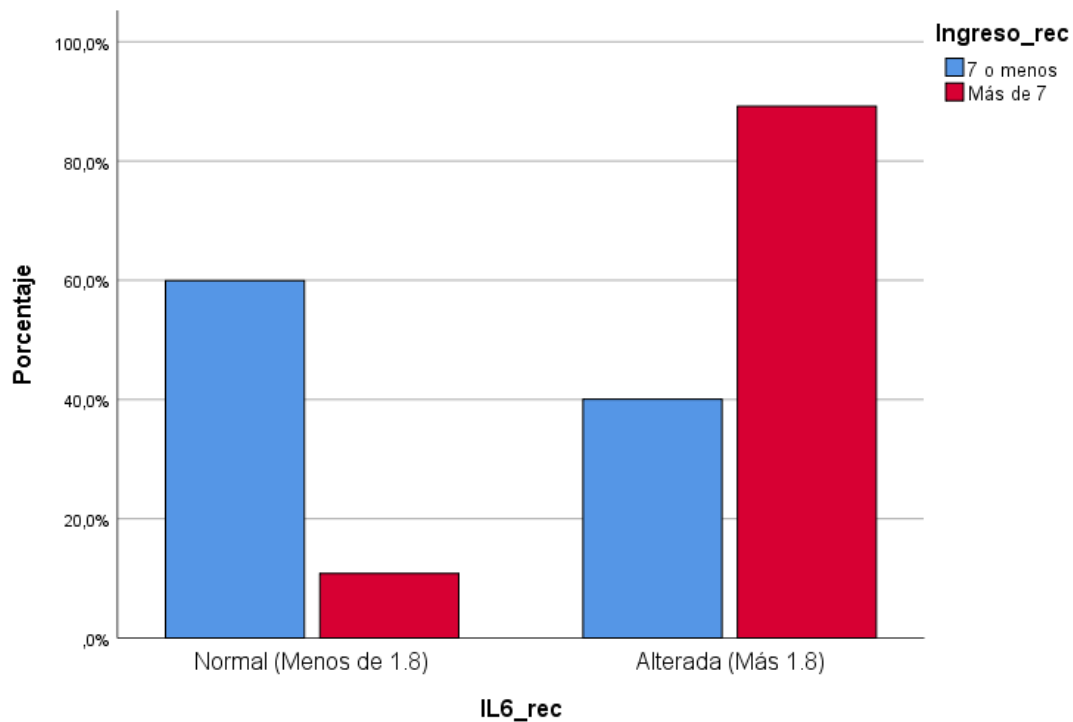


Figura 54

Comparación de los niveles de IL-6 en función de los días de ingreso hospitalario. Porcentaje de pacientes con valores de IL-6 alterados y en función de los días de ingreso



Con respecto al lactato, valores por encima de la normalidad (>2), se asociaron de forma estadísticamente significativa con ingresos más prolongados (1.4 ± 1 vs 1.1 ± 0.8 ; $p < 0.001$), aunque al comparar a los pacientes con valores normales que precisaron ingresos de más de 7 días (46%) con los que tuvieron valores elevados y también precisaron ingresos largos la diferencia fue algo menor ($p = 0.040$) (Figura 55, 56).

Figura 55

Comparación de los niveles de lactato en función de los días de ingreso hospitalario. Niveles medianos de lactato (mmol/L)

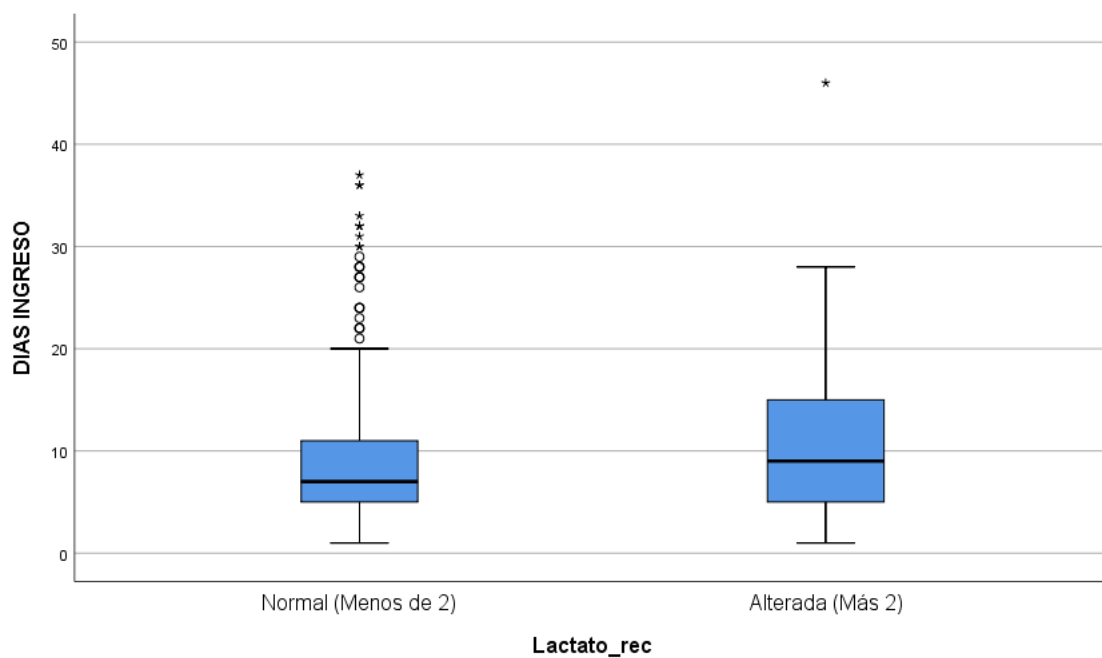
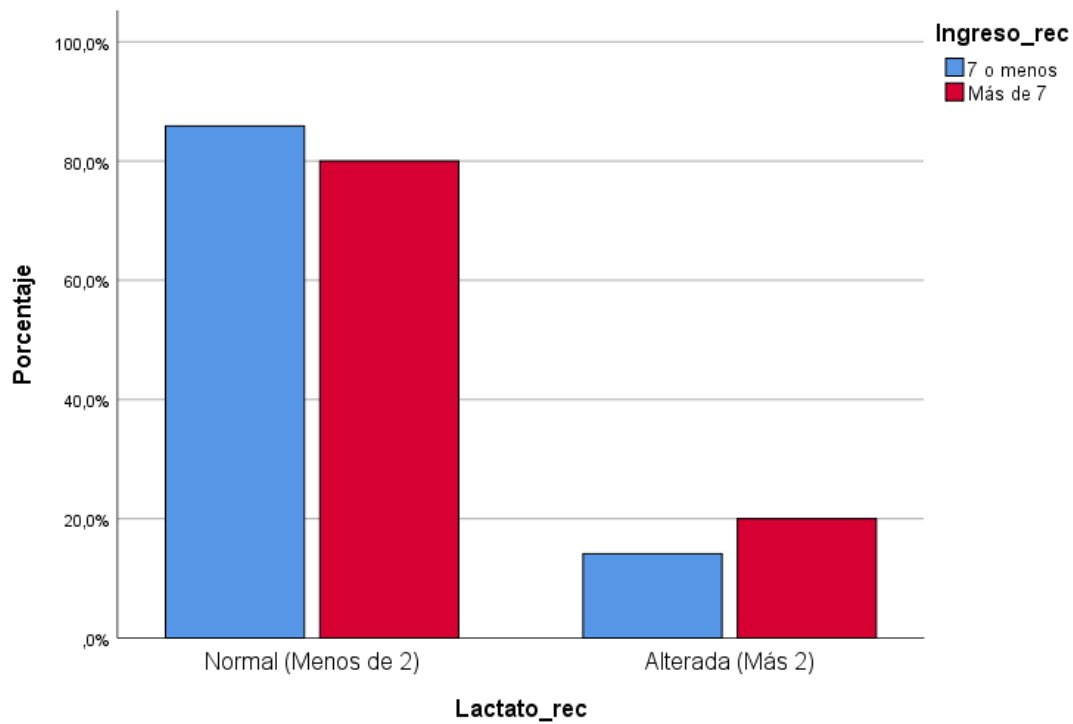


Figura 56

Comparación de los niveles de lactato en función de los días de ingreso hospitalario. Porcentaje de pacientes con valores de lactato alterados y en función de los días de ingreso



Finalmente, al evaluar la procalcitonina las diferencias también resultaron estadísticamente significativas (0.8 ± 1 vs 0.4 ± 0.5 ; $p < 0.01$), y el 67% de los pacientes con cifras altas (>0.5) tuvo ingresos superiores a 7 días ($p < 0.001$) (Figura 57,58).

Figura 57

Comparación de los niveles de procalcitonina en función de los días de ingreso hospitalario. Niveles medianos de procalcitonina (ng/mL)

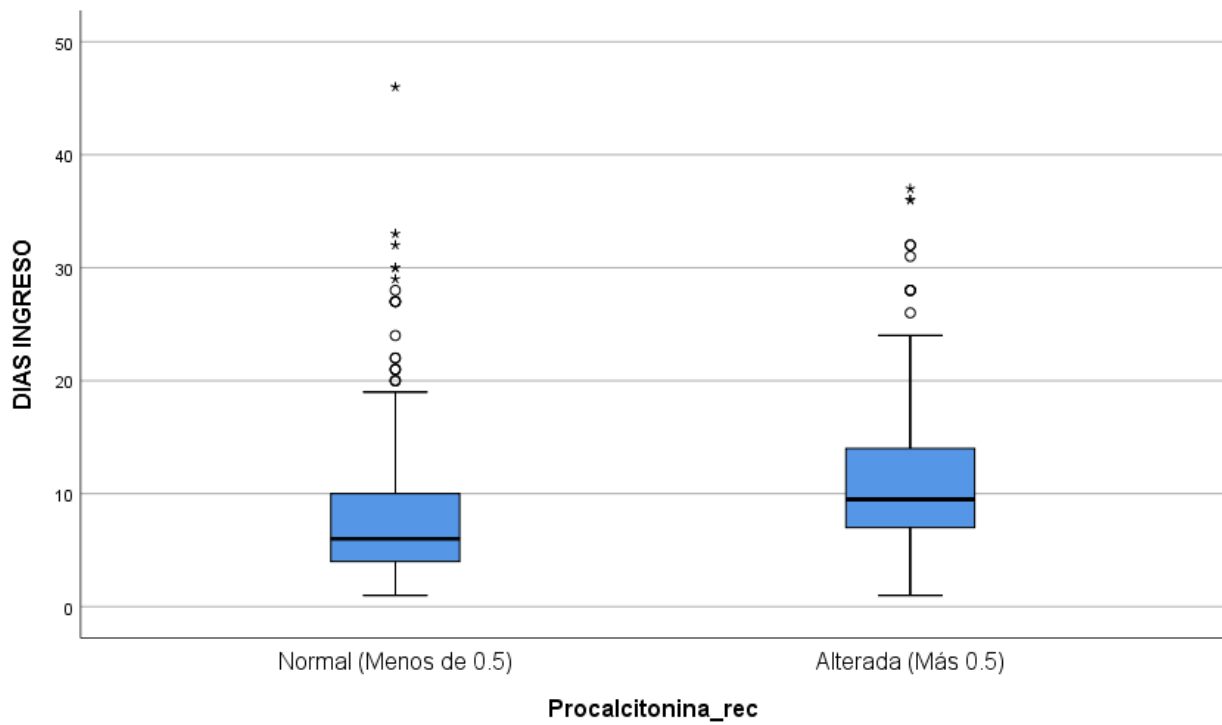
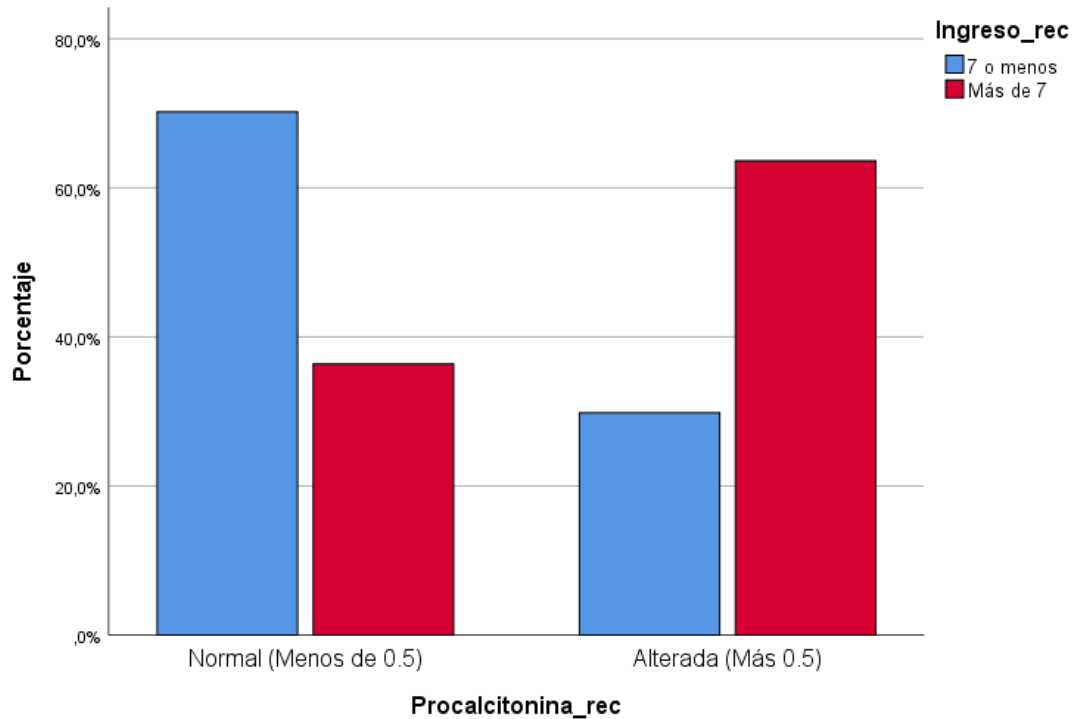


Figura 58

Comparación de los niveles de procalcitonina en función de los días de ingreso hospitalario. Porcentaje de pacientes con valores de procalcitonina alterados y en función de los días de ingreso



Análisis y comparación de la necesidad de ingreso en UCI y de la carga alostática en función de los días de ingreso

Como era esperable, los pacientes que precisaron de ingreso en UCI tuvieron ingresos hospitalarios más prolongados que los que no lo necesitaron (86.9% vs 44.7%; $p < 0.001$) (Figura 59,60).

Figura 59

Comparación de la necesidad de ingreso en UCI con los días de ingreso hospitalario. Niveles medianos de días de ingreso

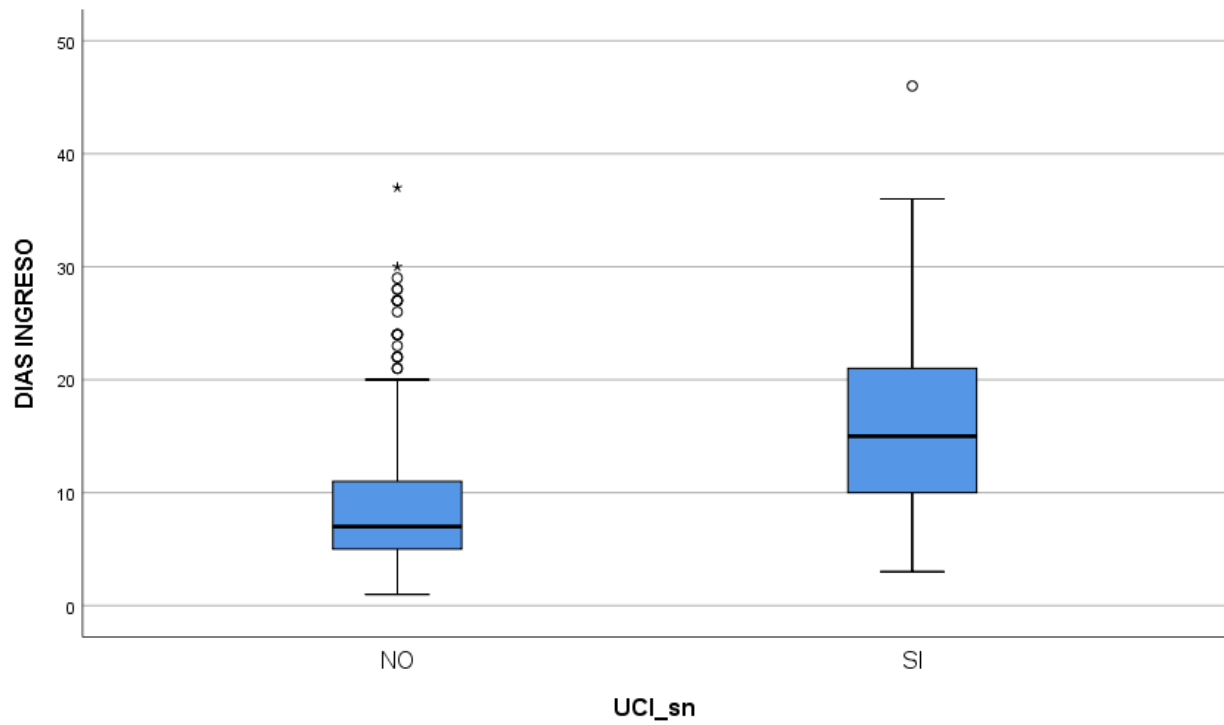
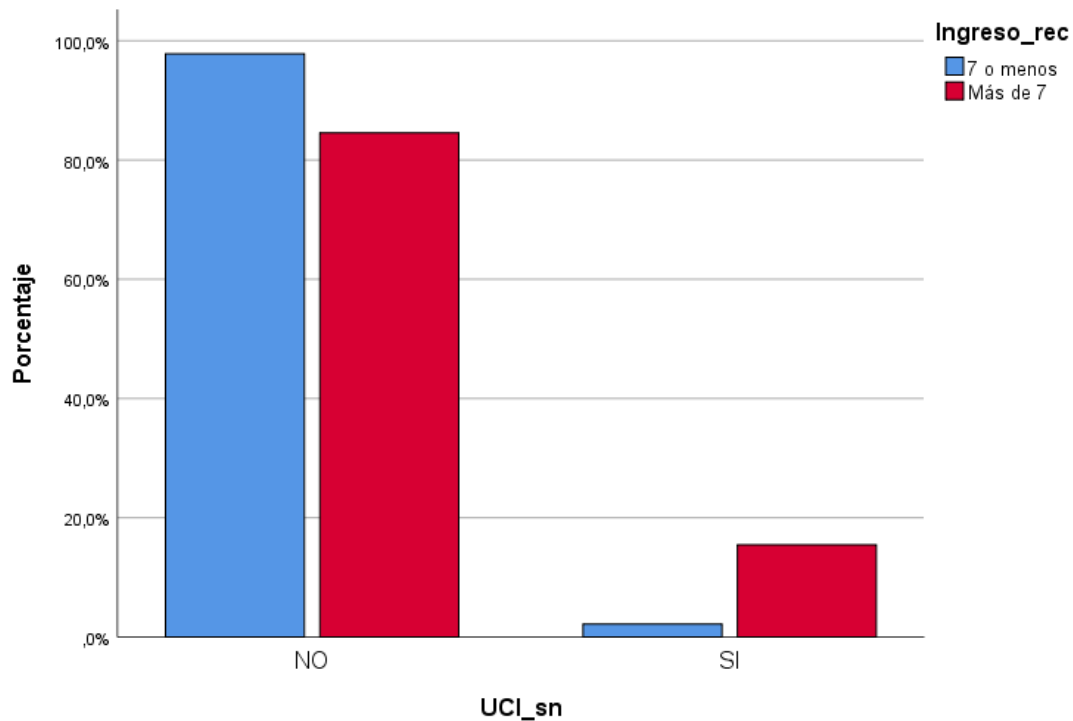


Figura 60

Comparación de la necesidad de ingreso en UCI con los días de ingreso hospitalario Porcentaje de pacientes que precisó ingreso en UCI



Analizando la carga alostática, también como era esperable hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que tuvieron cifras más altas (6 o más) y los que la tuvieron más baja (8 ± 2 vs 6 ± 3 ; $p < 0.001$). De hecho, los pacientes con 6 o más puntos de carga alostática tuvieron mayor porcentaje de ingresos prolongados que los que tuvieron puntuaciones de menos de 6 (62.4% vs 19.5%; $p < 0.001$) (Figura 61,62).

Figura 61

Comparación de los niveles de carga alostática en función de los días de ingreso hospitalario. Niveles medianos de carga alostática

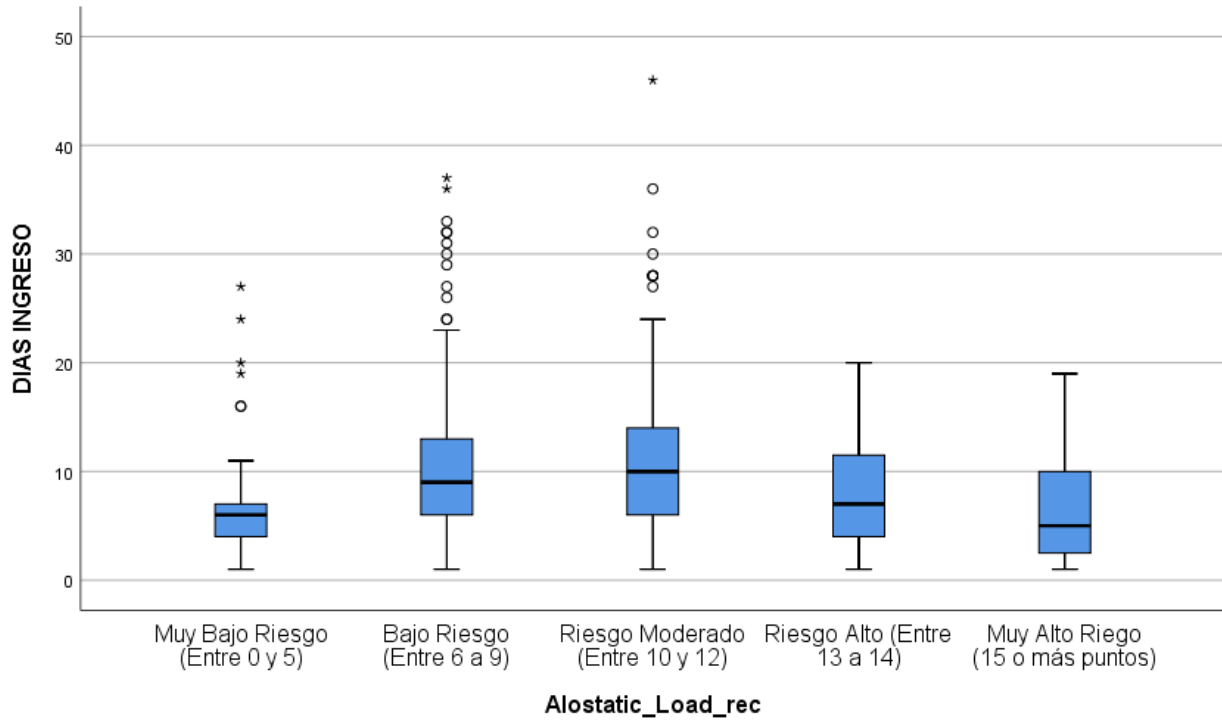
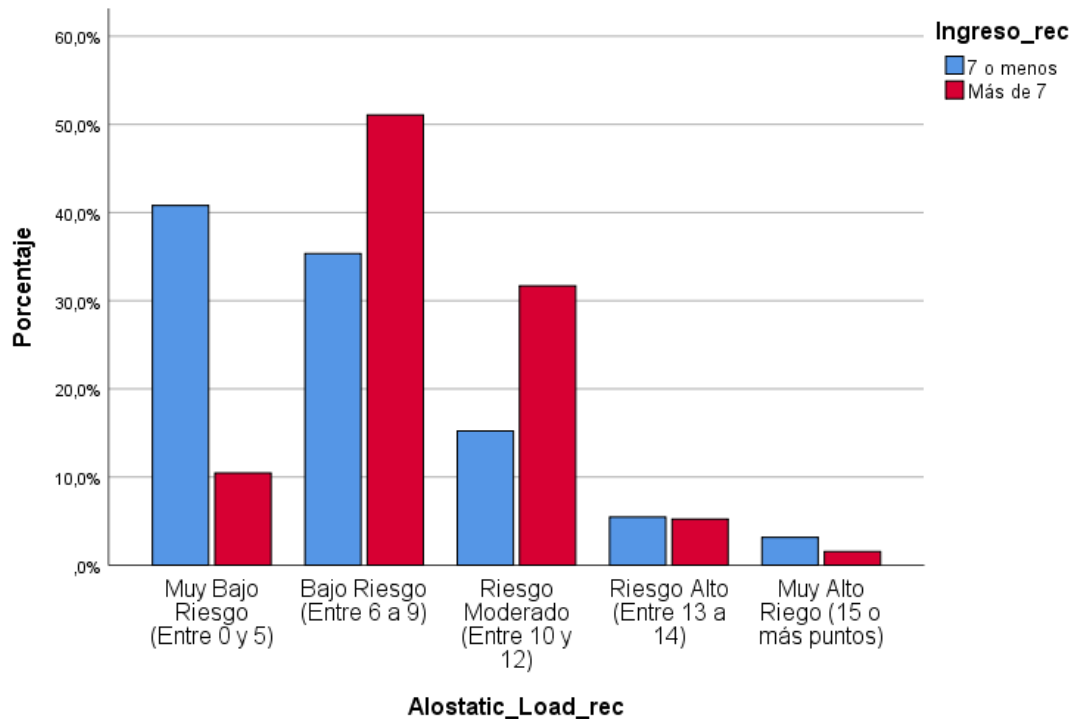


Figura 62

Comparación de los niveles de carga alostática en función de los días de ingreso hospitalario en porcentaje



Análisis y comparación de los valores clínicos y analíticos en función de la necesidad de ingreso en UCI

Se realizó también la comparación entre los pacientes que ingresaron en la UCI y los que no. Los pacientes que ingresaron en la UCI tuvieron TA sistólicas y TA diastólicas más bajas que los no ingresados, así como también tuvieron más cantidad de leucocitos, dímero D, LDH, ferritina, fibrinógeno, IL-6 y lactato, y menor cantidad de linfocitos. Como es lógico los pacientes con ingreso en UCI tuvieron más días de ingreso (15 ± 11 vs 7 ± 6 ; $p < 0.001$). Del mismo modo, también tuvieron mayor puntuación de carga alostática (8 ± 2 vs 7 ± 3 ; $p < 0.001$), y los pacientes con 6 o más puntos de carga alostática tuvieron mayor porcentaje de ingreso en UCI que los que tuvieron puntuaciones de menos de 6 (13.3% vs 0%; $p < 0.001$). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (Tabla 177, 178).

Tabla 177
Parámetros clínicos y analíticos en función de la necesidad de UCI

		Total (n = 710)	No UCI (n = 649)	UCI (n = 61)	p
Edad (media $\pm$ DS; [rank])		65.2 $\pm$ 15.1 (21 – 99)	65.3 $\pm$ 15.3 (21 - 99)	64.8 $\pm$ 12.3 (29 - 86)	0.774
Género	Hombre	447 (63%)	402 (89.9%)	45 (10.1%)	0.067
	Mujer	263 (37%)	247 (93.9%)	16 (6.1%)	
Tensión arterial sistólica (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (n = 709)		127 $\pm$ 29 (69 – 199)	128 $\pm$ 29 (69 – 199)	120 $\pm$ 43 (78 – 198)	0.003
≤ 140		526 (74.2%)	475 (90.3%)	51 (9.7%)	0.079
> 140		183 (25.8%)	173 (94.5%)	10 (5.5%)	
Tensión arterial diastólica (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (n = 709)		72 $\pm$ 17 (24 – 114)	73 $\pm$ 16 (24 - 114)	67 $\pm$ 20 (35 – 104)	0.001
≤ 90		658 (92.8%)	601 (91.3%)	57 (8.7%)	0.841
> 90		51 (7.2%)	47 (92.2%)	4 (7.8%)	
Frecuencia cardíaca (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (n = 709)		72 $\pm$ 17 (24 – 114)	88 $\pm$ 21 (42 – 170)	93 $\pm$ 22 (62 - 170)	0.121
≤ 100		543 (76.6%)	501 (92.3%)	42 (7.7%)	0.136
> 100		166 (23.4%)	147 (88.6%)	19 (11.4%)	
Leucocitos (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (n = 709)		6380 $\pm$ 3800 (470 – 28960)	6245 $\pm$ 3568 (470 – 28960)	8370 $\pm$ 4635 (2530 - 23560)	0.002
Normal (4400 – 11000)		486 (68.5%)	445 (91.6%)	41 (8.4%)	0.814
Anormal (>11000 o <4400)		223 (31.5%)	203 (91%)	20 (9%)	
Linfocitos (median $\pm$ RIC; [rank]) (n = 710)		980 $\pm$ 653 (100 – 14150)	1000 $\pm$ 650 (100 – 14150)	760 $\pm$ 535 (280 – 3400)	0.001
Normal (1200-3500)		231 (32.5%)	219 (94.8%)	12 (5.2%)	0.025
Anormal (>3500 o <1200)		479 (67.5%)	430 (89.8%)	49 (10.2%)	
D-dímero (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (n = 708)		719,5 $\pm$ 935 (104 – 122499)	692 $\pm$ 850 (104 - 47121)	1071 $\pm$ 2329 (150 - 122499)	<0.001
Normal (<500)		204 (28.8%)	196 (96.1%)	8 (3.9%)	0.005
Anormal (>500)		504 (71.2%)	451 (89.5%)	53 (10.5%)	
LDH (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (n = 710)		560.5 $\pm$ 301 (154 – 6296)	541 $\pm$ 276 (154 – 4167)	774.3 $\pm$ 415 (258 – 6296)	<0.001
Normal (<480)		262 (36.9%)	253 (96.6%)	9 (3.4%)	<0.001
Anormal (>480)		448 (63.1%)	396 (88.4%)	52 (11.6%)	
Ferritina (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (n = 705)		745 $\pm$ 1487 (15 – 14016)	666.5 $\pm$ 1185 (15 - 14016)	1934 $\pm$ 2338 (395 – 8352)	<0.001
Normal (<150)		110 (15.6%)	110 (100%)	0	<0.001
Anormal (> 150)		595 (84.4%)	534 (89.7%)	61 (10.3%)	
Proteína C reactiva (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (n = 710)		76.7 $\pm$ 119.4 (0.3 – 785)	73.2 $\pm$ 111.2 (0.3 – 785)	143.7 $\pm$ 205.3 (11.2 – 512.8)	<0.001
Normal (< 5)		22 (3.1%)	22 (100%)	0	0.246
Anormal (> 5)		688 (96.9%)	627 (91.1%)	61 (8.9%)	

Tabla 177*Parámetros clínicos y analíticos en función de la necesidad de UCI*

Fibrinógeno (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (<i>n</i> = 709)	578 $\pm$ 397 (1 – 7667)	546.5 $\pm$ 397 (1 – 7667)	792 $\pm$ 364 (123 – 2956)	<0.001
Normal (<450)	255 (36%)	248 (97.3%)	7 (2.7%)	<0.001
Anormal (> 450)	454 (64%)	400 (88.1%)	54 (11.9%)	
IL-6 (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (<i>n</i> = 699)	12 $\pm$ 49 (0 – 5000)	9.9 $\pm$ 40.7 (0.05 – 4538)	99.2 $\pm$ 243 (1 – 5000)	<0.001
Normal (<1.8)	251 (35.9%)	250 (99.6%)	1 (0.4%)	<0.001
Anormal (>1.8)	448 (64.1%)	388 (86.6%)	60 (13.4%)	
Lactato (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (<i>n</i> = 691)	1.2 $\pm$ 0.9 (0.3 – 11.8)	1.2 $\pm$ 0.8 (0.3 – 11.8)	1.8 $\pm$ 1.2 (0.6 – 6)	<0.001
Normal (<2)	574 (83.1%)	535 (93.2%)	39 (6.8%)	<0.001
Anormal (>2)	117 (16.9%)	96 (82.1%)	21 (17.9%)	
Procalcitonina (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (<i>n</i> = 700)	0.46 $\pm$ 0.7 (0 – 99)	0.45 $\pm$ 0.7 (0 – 99)	0.7 $\pm$ 1.4 (0.1 – 4.1)	0.155
Normal (<0.5)	376 (53.7%)	348 (92.6%)	28 (7.4%)	0.200
Anormal (>0.5)	324 (46.3%)	291 (89.8%)	33 (10.2%)	

Tabla 178*Días de ingreso, tipo alta, carga alostática en función de la necesidad de UCI*

	Total (<i>n</i> = 710)	No UCI (<i>n</i> = 649)	UCI (<i>n</i> = 61)	p
Días de ingreso hospitalario (median $\pm$ RIC; [rank]) (<i>n</i> = 710)	7 $\pm$ 7 (1 – 46)	7 $\pm$ 6 (1 – 37)	15 $\pm$ 11 (3 – 46)	<0.001
7 o < días	367 (51.7%)	359 (97.8%)	8 (2.2%)	<0.001
> 7 días	343 (48.3%)	290 (84.5%)	53 (15.5%)	
Alta				
Domicilio	590 (83.1%)	555 (94.1%)	35 (5.9%)	<0.001
Exitus	120 (16.9%)	94 (78.3%)	26 (21.7%)	
Carga alostática	7 $\pm$ 3 (0 – 12)	7 $\pm$ 3 (0 – 12)	8 $\pm$ 2 (6 – 11)	<0.001
<6	221 (32.8%)	221 (100%)	0	<0.001
6 o >	452 (67.2%)	392 (86.7%)	60 (13.3%)	

Con respecto a las cifras de tensión arterial, tanto la sistólica (120 ± 43 vs 128 ± 29 ; $p = 0.003$) como la diastólica (67 ± 20 vs 73 ± 16 ; $p = 0.001$) fueron significativamente más bajas en los pacientes que necesitaron de ingreso en UCI (Figura 63, 64, 65, 66).

Figura 63

Comparación de los niveles de tensión arterial sistólica en función de la necesidad de ingreso en UCI.

Niveles medianos de tensión arterial sistólica en función de la necesidad de ingreso en UCI

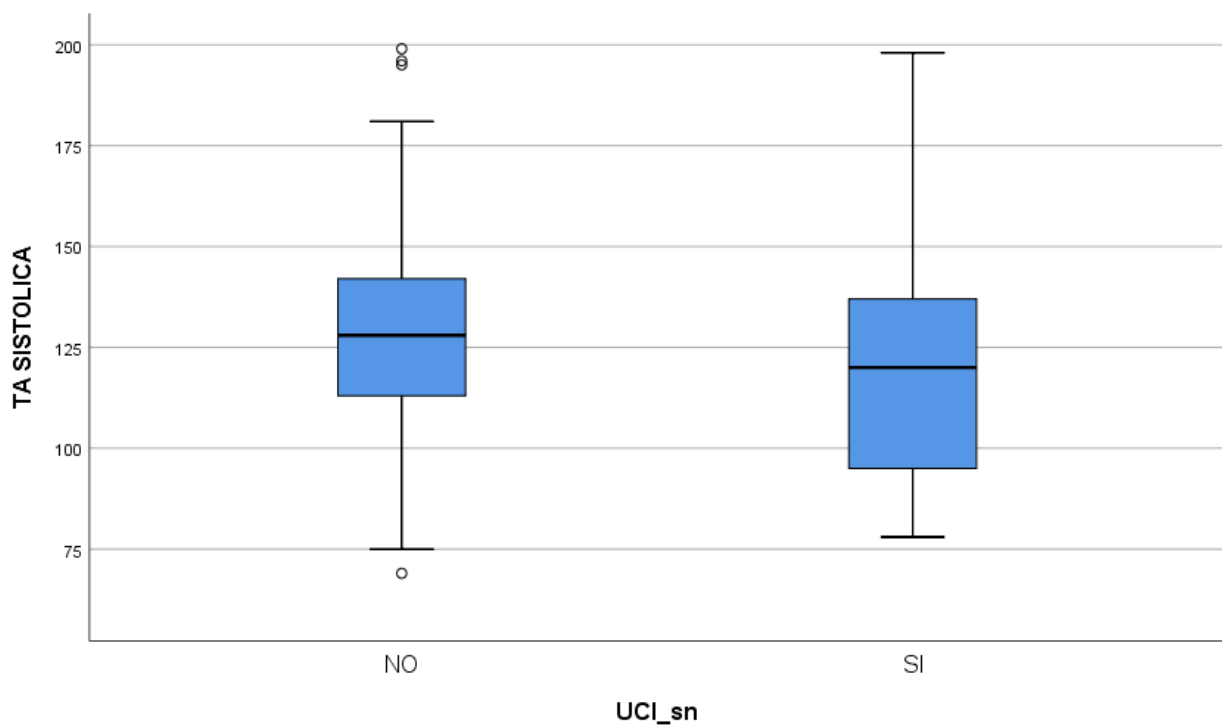


Figura 64

Comparación de los niveles de tensión arterial sistólica en función de la necesidad de ingreso en UCI.

Porcentaje de pacientes con valores de tensión arterial sistólica alterados en función de la necesidad de ingreso en UCI

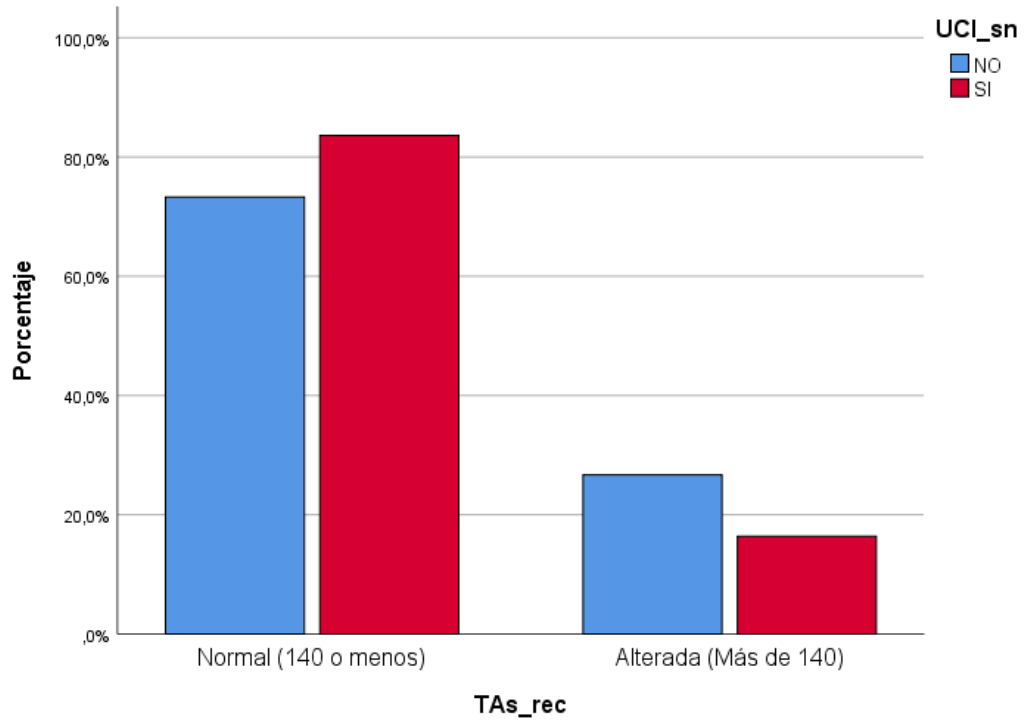


Figura 65

Comparación de los niveles de tensión arterial diastólica en función de la necesidad de ingreso en UCI.

Niveles medianos de tensión arterial diastólica en función de la necesidad de ingreso en UCI

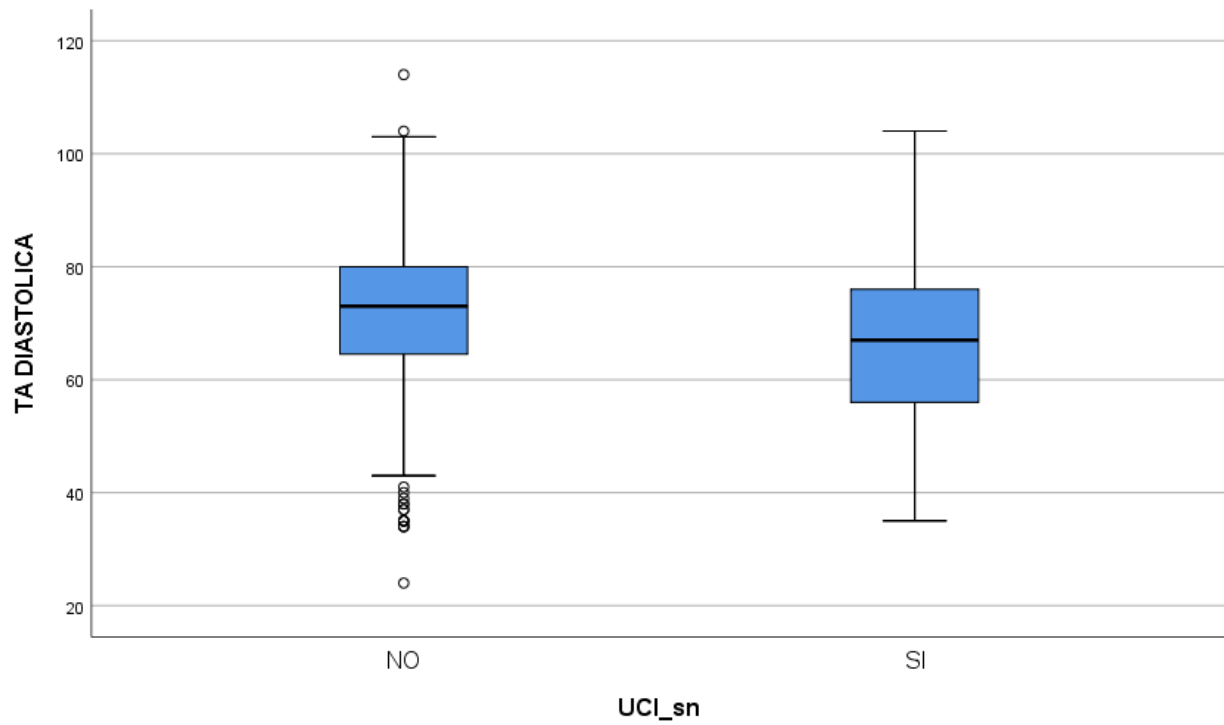
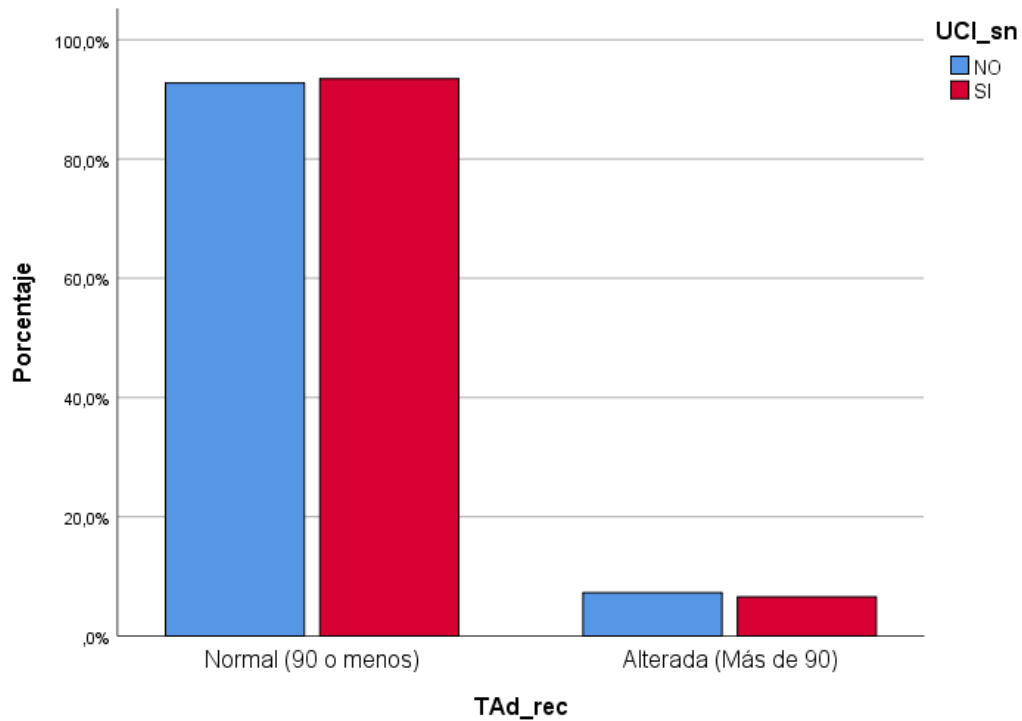


Figura 66

Comparación de los niveles de tensión arterial diastólica en función de la necesidad de ingreso en UCI.

Porcentaje de pacientes con valores de tensión arterial diastólica alterados en función de la necesidad de ingreso en UCI



Los leucocitos estuvieron significativamente más elevados en los pacientes que ingresaron en la UCI (8370 ± 4635 vs 6245 ± 3568 ; $p = 0.002$), aunque tenerlos alterados no fue predictor de ingreso en UCI, ya que sólo el 9% de los pacientes que presentaron valores fuera de rango (más de 11.000 o menos de 4.400) necesitaron ingresar en la UCI (9% vs 8.4%; $p = 0.814$) (Figura 67,68).

Figura 67

Comparación de los niveles de leucocitos en función de la necesidad de ingreso en UCI. Niveles medianos de leucocitos en función de la necesidad de ingreso en UCI ($\times 10^3/\mu\text{L}$)

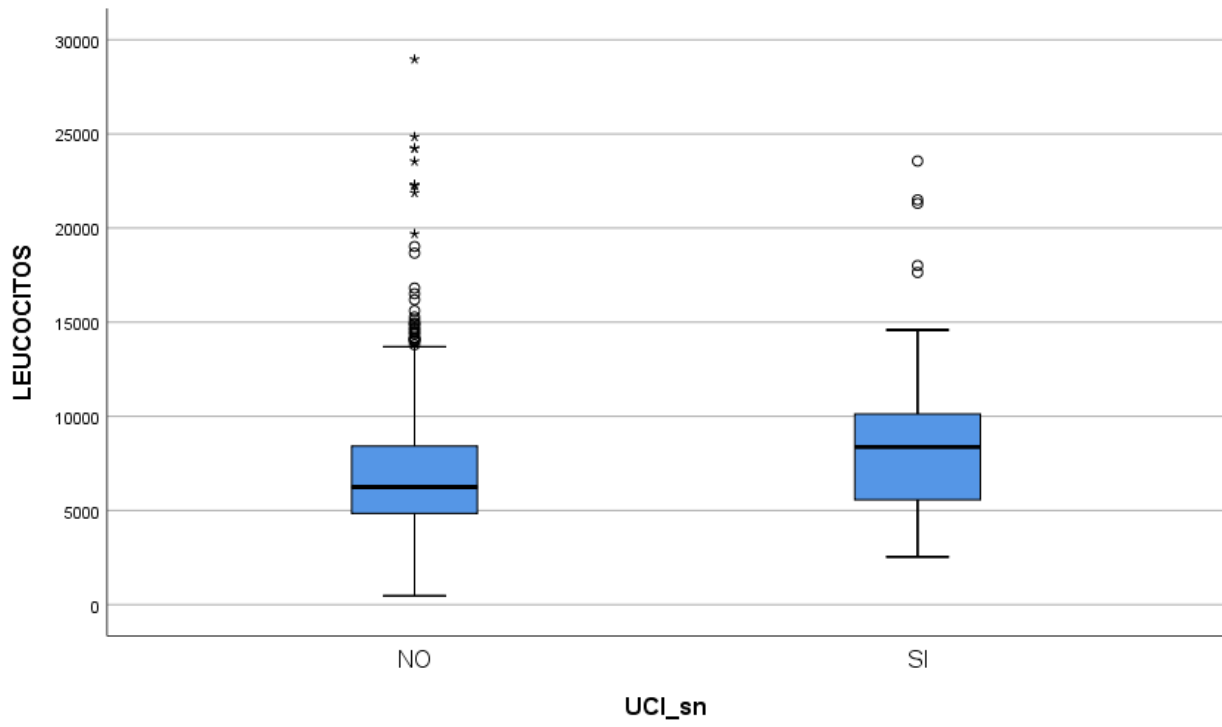
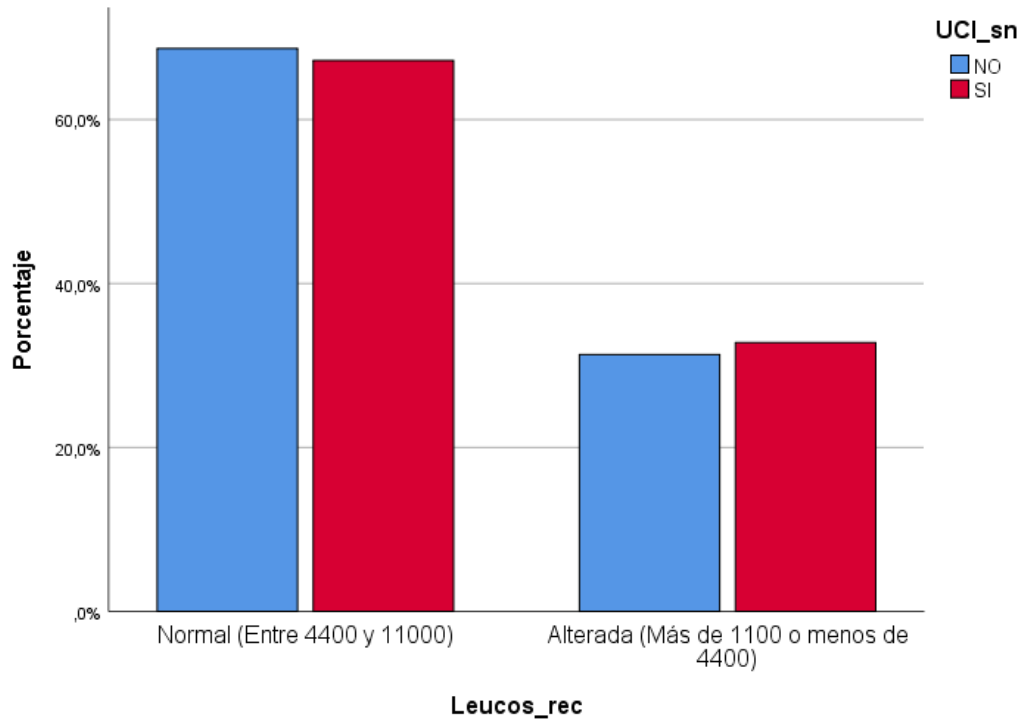


Figura 68

Comparación de los niveles de leucocitos en función de la necesidad de ingreso en UCI. Porcentaje de pacientes con valores de leucocitos alterados en función de la necesidad de ingreso en UCI



Con respecto a los linfocitos, un 67.5% de los pacientes presentaba alteración en sus valores, fundamentalmente linfopenia, relacionándose dicha alteración con la necesidad de ingreso en UCI de forma estadísticamente significativa (760 ± 535 vs 1000 ± 650 ; $p= 0.001$). Al comparar los valores normales y alterados y la necesidad de ingreso en UCI observamos que los pacientes que tenían cifras en rango (1.200-3.500) precisaron del ingreso en UCI en un 5.2%, mientras que los pacientes con los linfocitos alterados ingresaron en UCI en un 10.2%, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.025$) (Figura 69,70).

Figura 69

Comparación de los niveles de linfocitos en función de la necesidad de ingreso en UCI. Niveles medianos de linfocitos en función de la necesidad de ingreso en UCI ($\times 10^3/\mu\text{L}$)

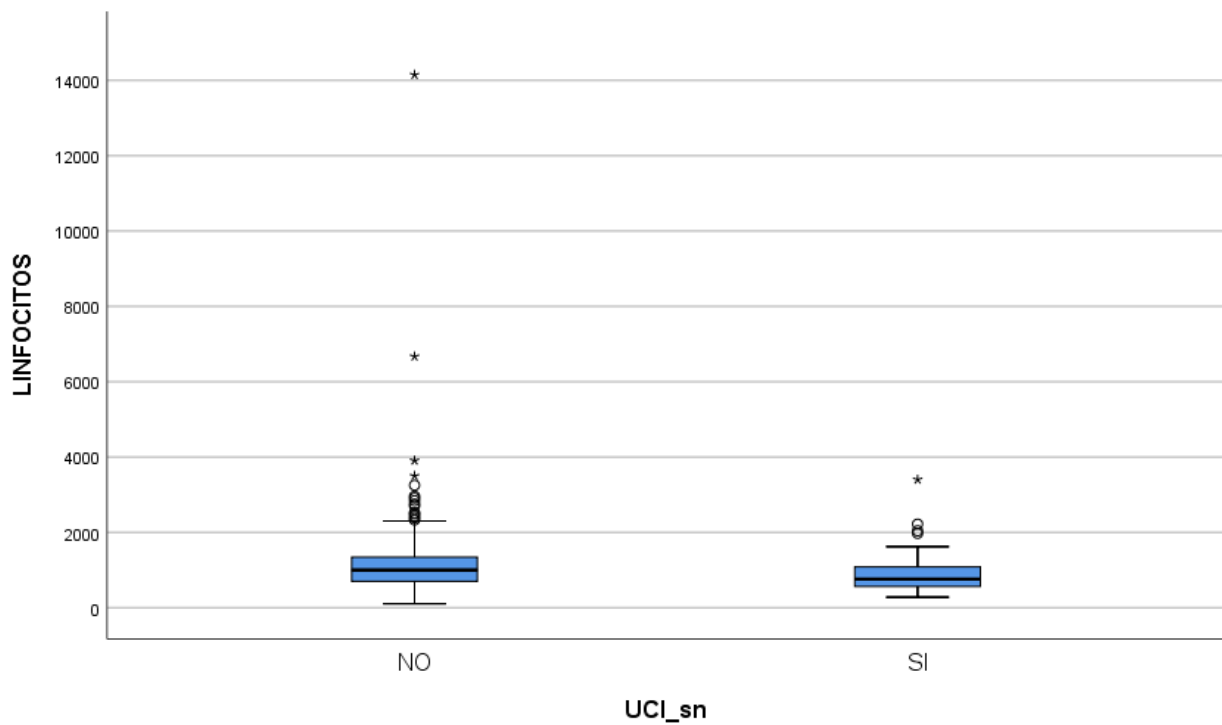
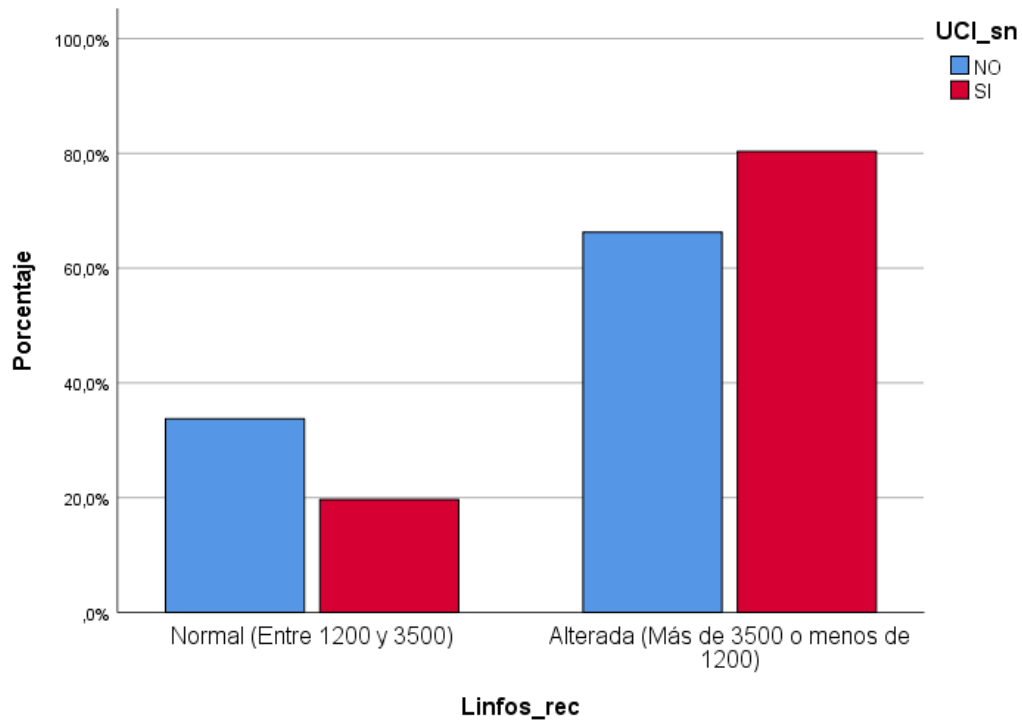


Figura 70

Comparación de los niveles de linfocitos en función de la necesidad de ingreso en UCI. Porcentaje de pacientes con valores de linfocitos alterados en función de la necesidad de ingreso en UCI



Al analizar el dímero D se observó que los pacientes que ingresaban en la UCI presentaban valores elevados del mismo, siendo la diferencia estadísticamente significativa (1071 ± 2329 vs 692 ± 850 ; $p < 0.001$). Del mismo modo, los pacientes con cifras elevadas (>500) precisaban ingreso en la UCI con más frecuencia que los pacientes con valores normales (10.5% vs 3.9%; $p = 0.005$) (Figura 71,72).

Figura 71

Comparación de los niveles de dímero-D en función de la necesidad de ingreso en UCI. Niveles medianos de dímero-D en función de la necesidad de ingreso en UCI (ng/mL)

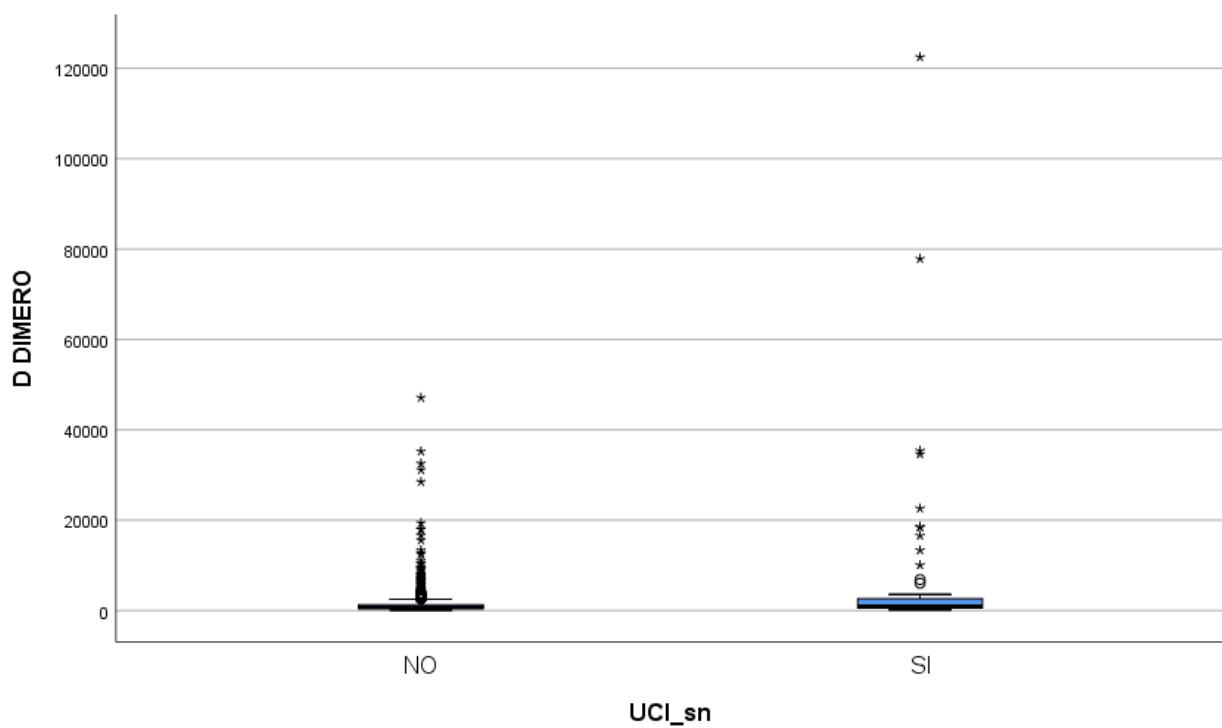
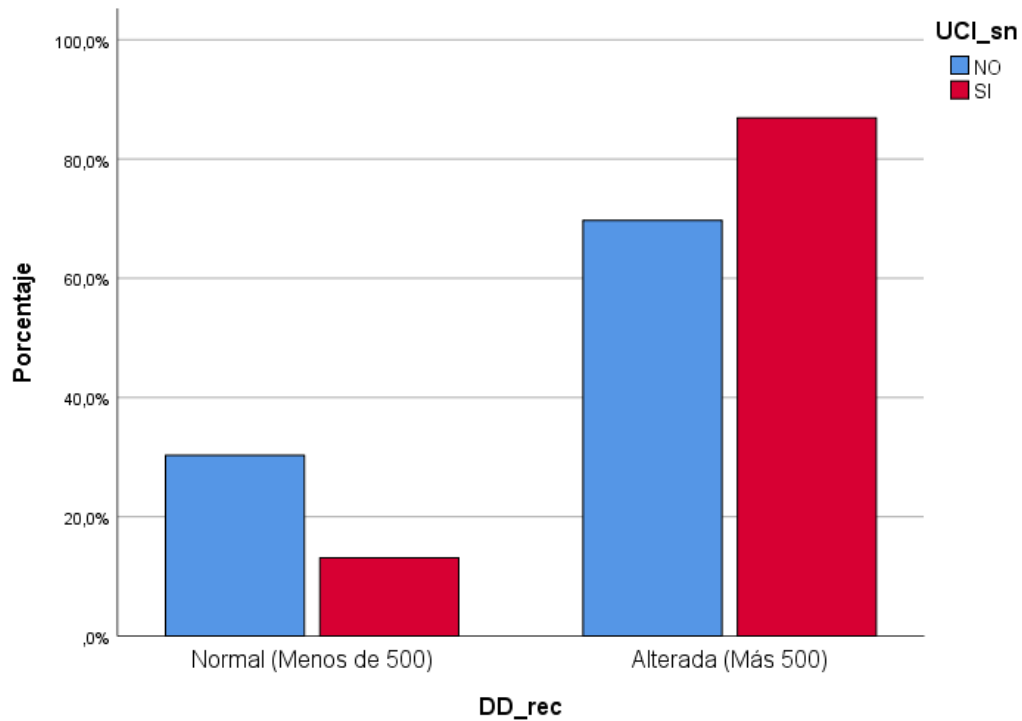


Figura 72

Comparación de los niveles de dímero-D en función de la necesidad de ingreso en UCI. Porcentaje de pacientes con valores de dímero-D alterados en función de la necesidad de ingreso en UCI



Analizando la LDH pudo observarse que la elevación de la misma se asoció de forma significativa con la necesidad de ingreso en UCI (774.3 ± 415 vs 541 ± 276 ; $p < 0.001$), y que de los pacientes que tenían valores normales (36.9% del total) sólo el 3.4% de ellos precisó ingresar en la UCI ($p < 0.001$) (Figura 73,74).

Figura 73

Comparación de los niveles de LDH en función de la necesidad de ingreso en UCI. Niveles medianos de LDH en función de la necesidad de ingreso en UCI (U/L)

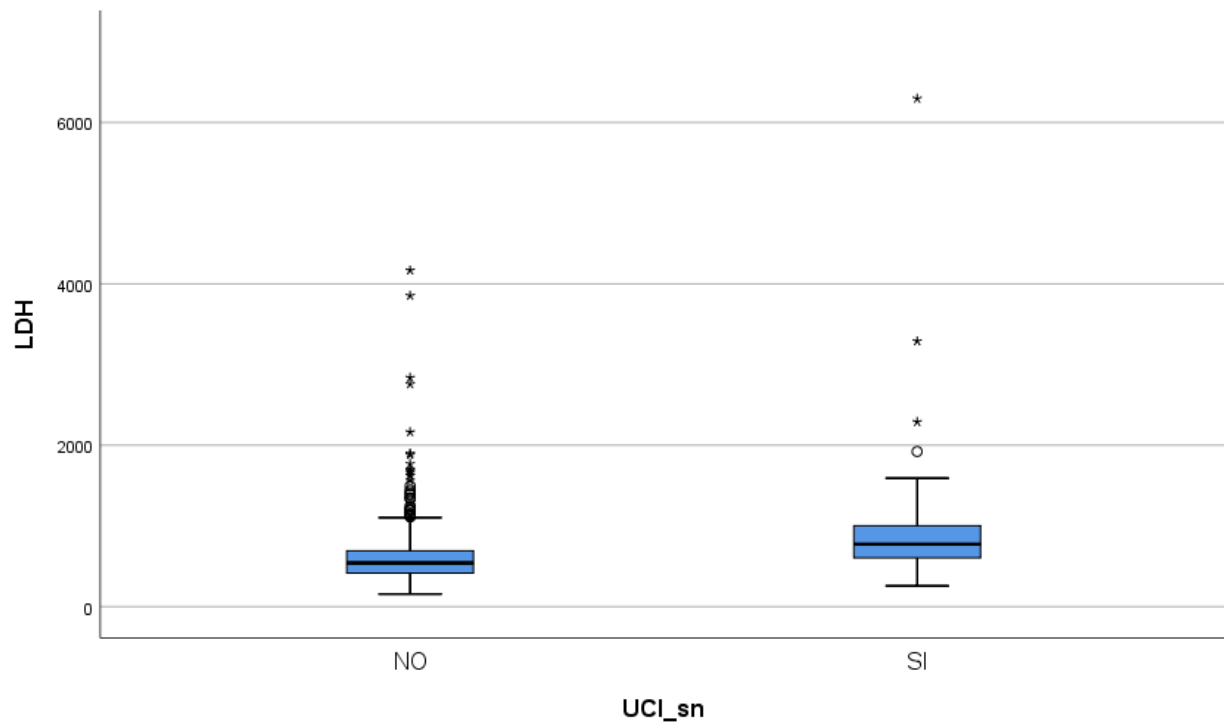
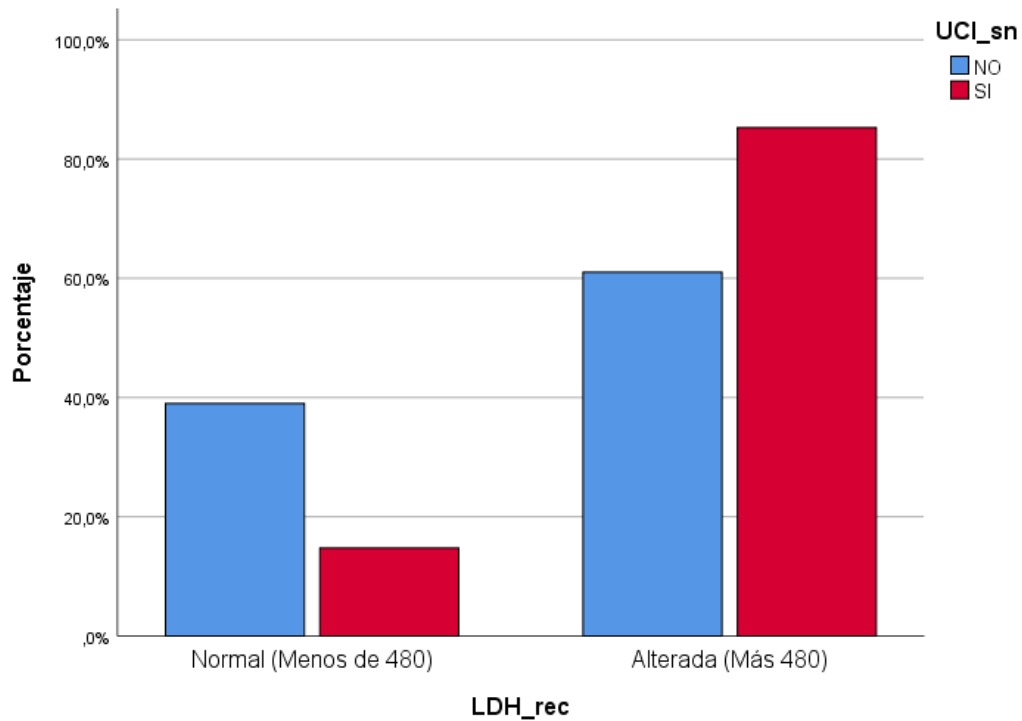


Figura 74

Comparación de los niveles de LDH en función de la necesidad de ingreso en UCI. Porcentaje de pacientes con valores de LDH alterados en función de la necesidad de ingreso en UCI



Con respecto a la ferritina, el 84.4% de los pacientes la tuvo elevada, de los cuales el 10.3% tuvo que ingresar en UCI, mientras que ninguno de los pacientes que la tuvo normal ingresó en UCI, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Igualmente, los pacientes que ingresaron en la UCI presentaron la ferritina elevada (>150) (1934 ± 2338 vs 666.5 ± 1185 ; $p < 0.001$) (Figura 75,76).

Figura 75

Comparación de los niveles de ferritina en función de la necesidad de ingreso en UCI. Niveles medianos de ferritina en función de la necesidad de ingreso en UCI (ng/mL)

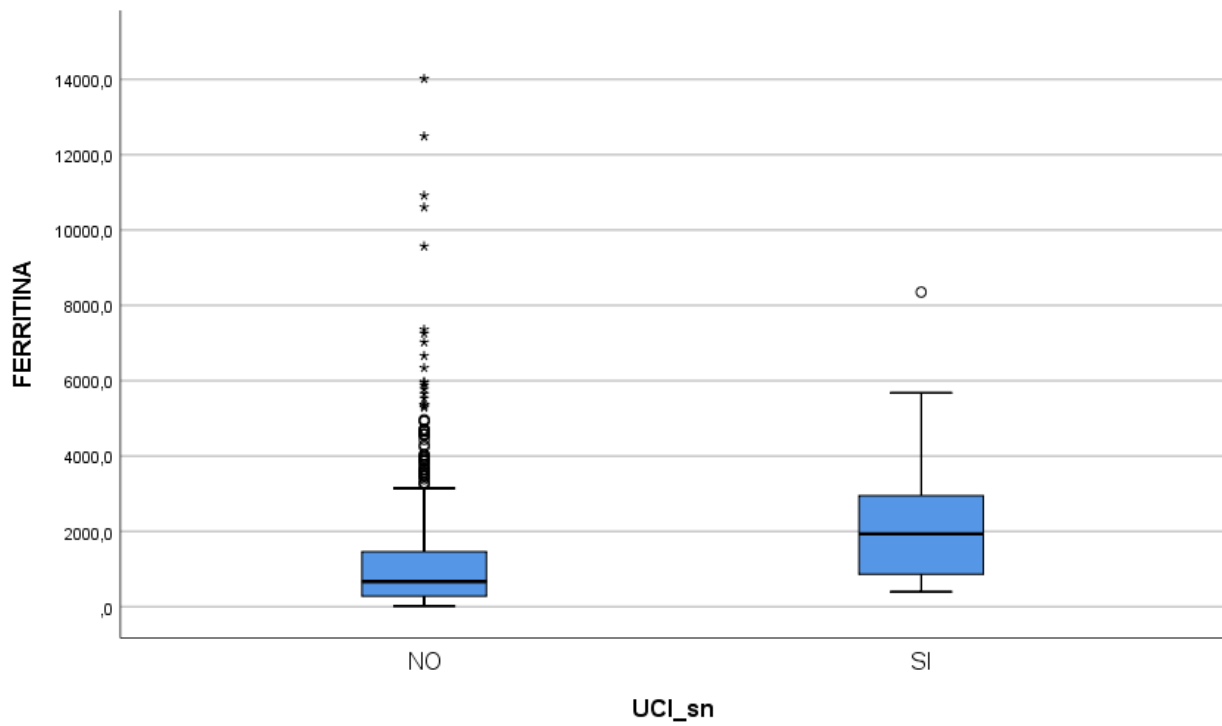
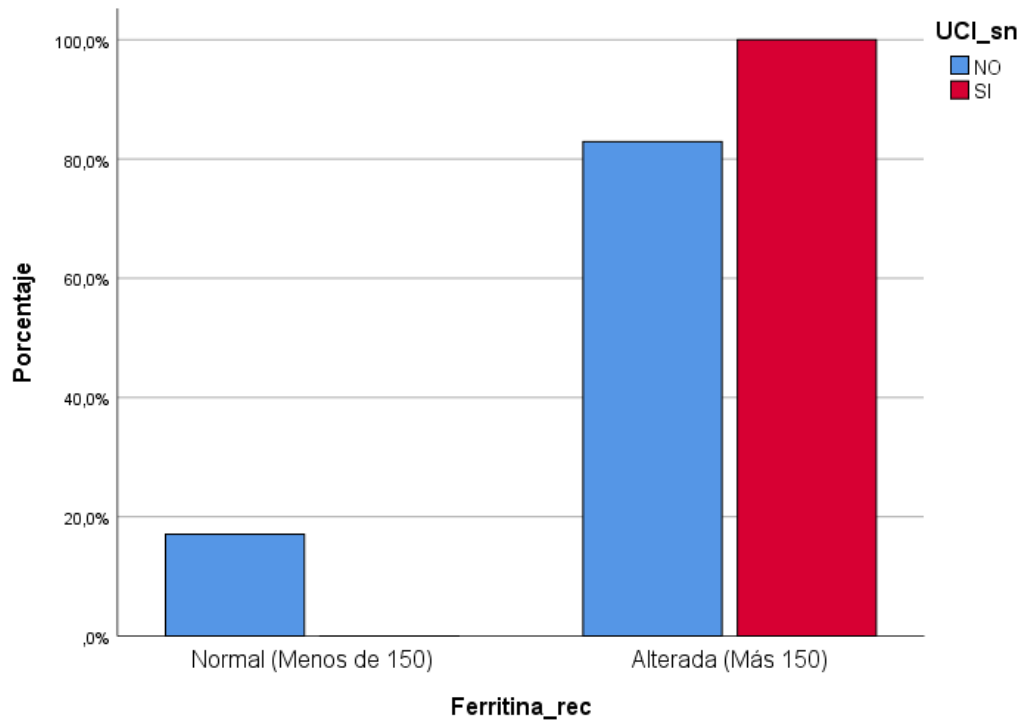


Figura 76

Comparación de los niveles de ferritina en función de la necesidad de ingreso en UCI. Porcentaje de pacientes con valores de ferritina alterados en función de la necesidad de ingreso en UCI



De un modo similar, casi la totalidad de los pacientes evaluados presentó la PCR elevada (96.9%), asociándose esta elevación significativamente con los ingresos en la UCI (143.7 ± 205.3 vs 73.2 ± 111.2 ; $p < 0.001$). No obstante, no hubo significación estadística al comparar a los pacientes con valores normales y elevados de PCR y su necesidad de ingreso en UCI ($p 0.246$), probablemente porque la mayoría de los pacientes tenía la PCR alta. En cualquier caso, ninguno de los 22 pacientes con PCR normal (3.1% del total) tuvo que ingresar en la UCI (Figura 77,78).

Figura 77

Comparación de los niveles de PCR en función de la necesidad de ingreso en UCI. Niveles medianos de PCR en función de la necesidad de ingreso en UCI (mg/L)

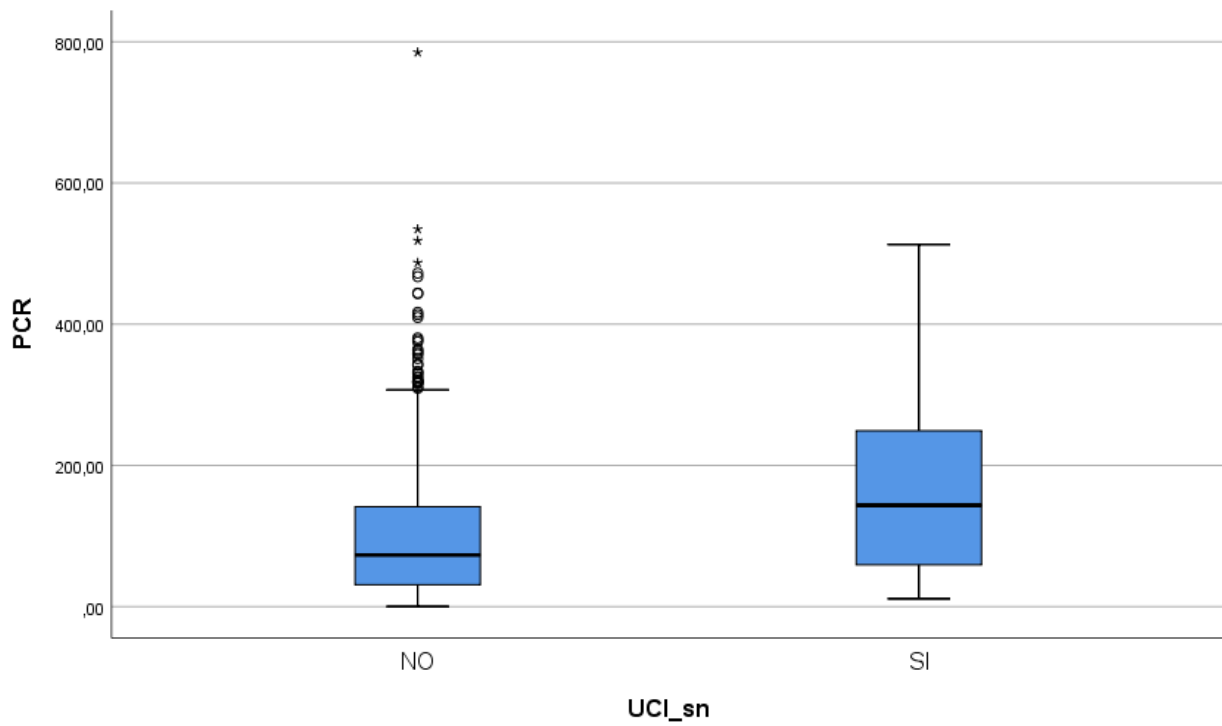
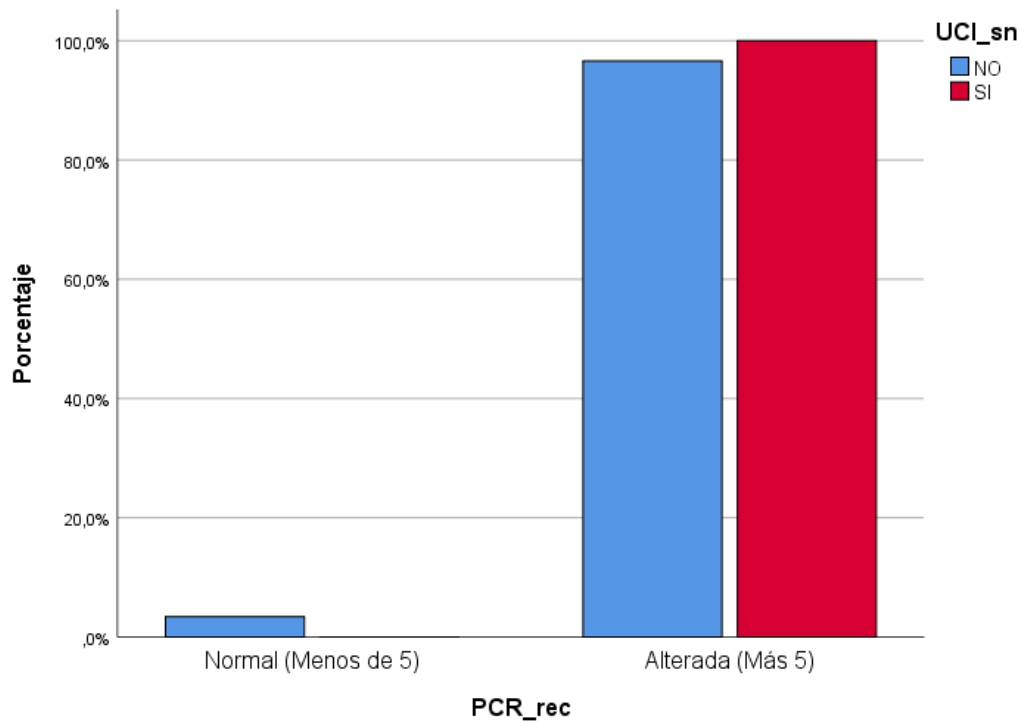


Figura 78

Comparación de los niveles de PCR en función de la necesidad de ingreso en UCI. Porcentaje de pacientes con valores de PCR alterados en función de la necesidad de ingreso en UCI



En lo que respecta al fibrinógeno, las diferencias fueron estadísticamente significativas, tanto por el hecho de que los pacientes ingresados en la UCI tuvieron cifras más elevadas (792 ± 364 vs 546.5 ± 397 ; $p < 0.001$), como porque el 11.9% de los pacientes que lo tenían elevado necesitaron ingresar en la UCI, en comparación con el 2.7% de los pacientes que ingresaron en la UCI con un fibrinógeno normal ($p < 0.001$) (Figura 79,80).

Figura 79

Comparación de los niveles de fibrinógeno en función de la necesidad de ingreso en UCI. Niveles medianos de fibrinógeno en función de la necesidad de ingreso en UCI (mg/dL)

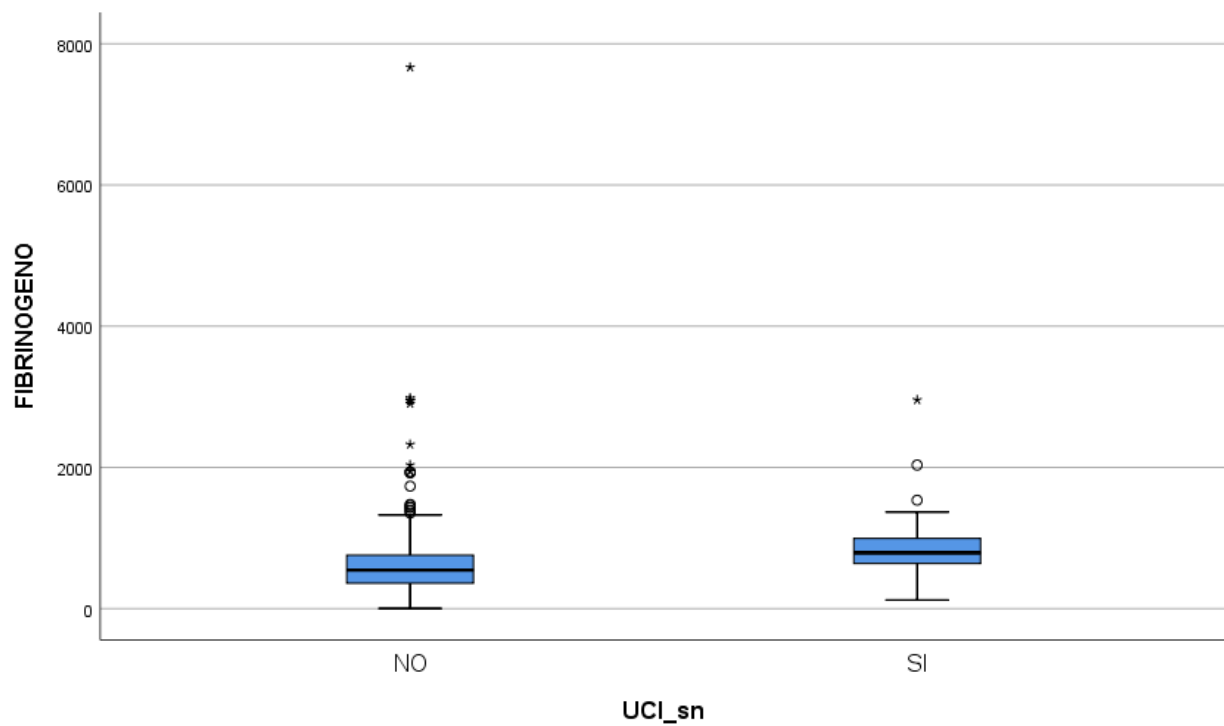
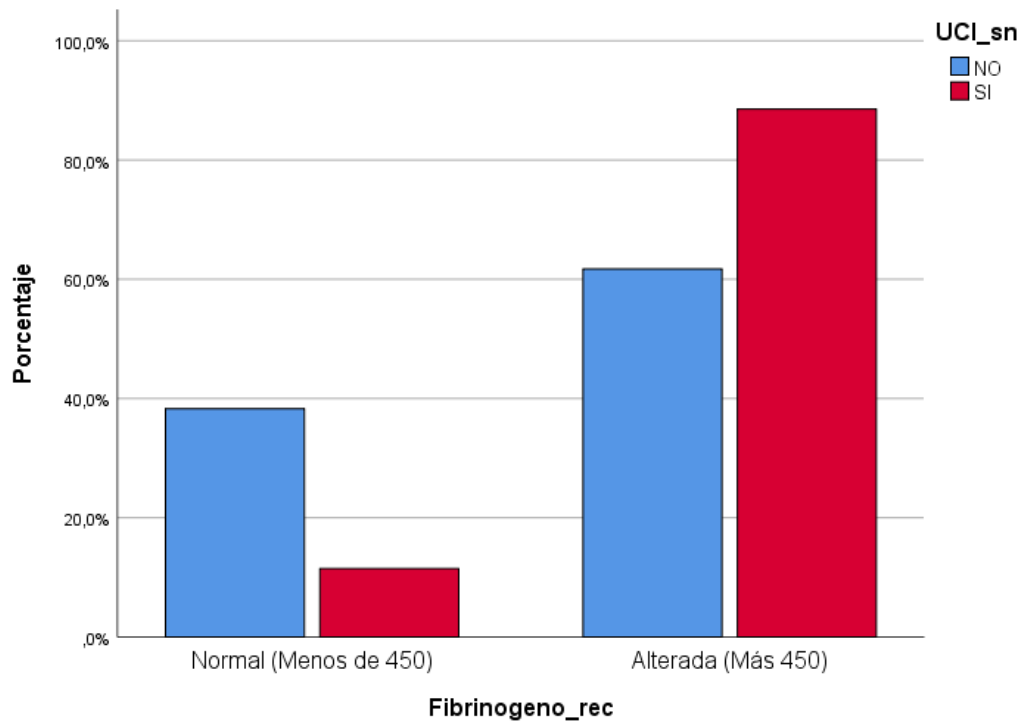


Figura 80

Comparación de los niveles de fibrinógeno en función de la necesidad de ingreso en UCI. Porcentaje de pacientes con valores de fibrinógeno alterados en función de la necesidad de ingreso en UCI



De forma análoga sucedió con la IL-6, ya que los pacientes ingresados en la UCI exhibieron cifras significativamente más elevadas que los que se mantuvieron en planta (99.2 ± 243 vs 9.9 ± 40.7 ; $p < 0.001$). Sólo un paciente (0.4%) que tuvo la IL-6 normal precisó de ingreso en UCI, frente al 13.4% de los que la tenían elevada ($p < 0.001$) (Figura 81,82).

Figura 81

Comparación de los niveles de IL-6 en función de la necesidad de ingreso en UCI. Niveles medianos de IL-6 en función de la necesidad de ingreso en UCI (pg/mL)

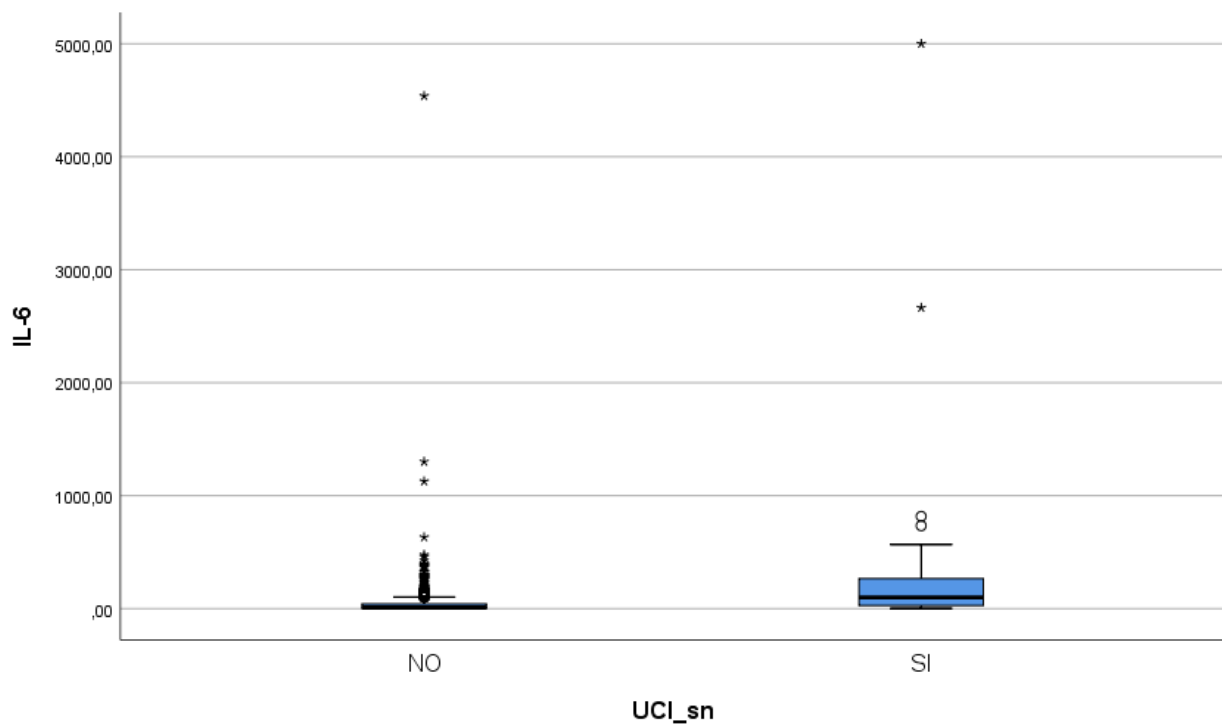
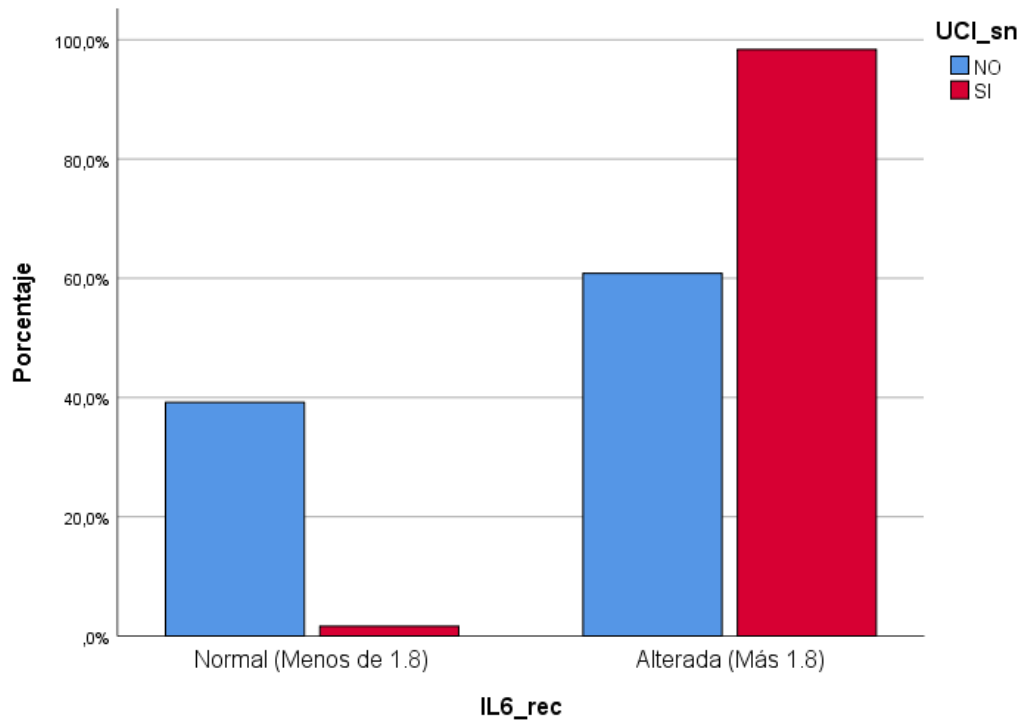


Figura 82

Comparación de los niveles de IL-6 en función de la necesidad de ingreso en UCI. Porcentaje de pacientes con valores de IL-6 alterados en función de la necesidad de ingreso en UCI



Con respecto al lactato, los pacientes ingresados en la UCI tuvieron valores más elevados, con una diferencia estadísticamente significativa (1.8 ± 1.2 vs 1.2 ± 0.8 ; $p < 0.001$). Igualmente la diferencia fue significativa al comparar a los pacientes con valores normales que ingresaron en la UCI (6.8%) y a aquellos con valores elevados (17.9%) ($p < 0.001$) (Figura 83,84).

Figura 83

Comparación de los niveles de lactato en función de la necesidad de ingreso en UCI. Niveles medianos de lactato en función de la necesidad de ingreso en UCI (mmol/L)

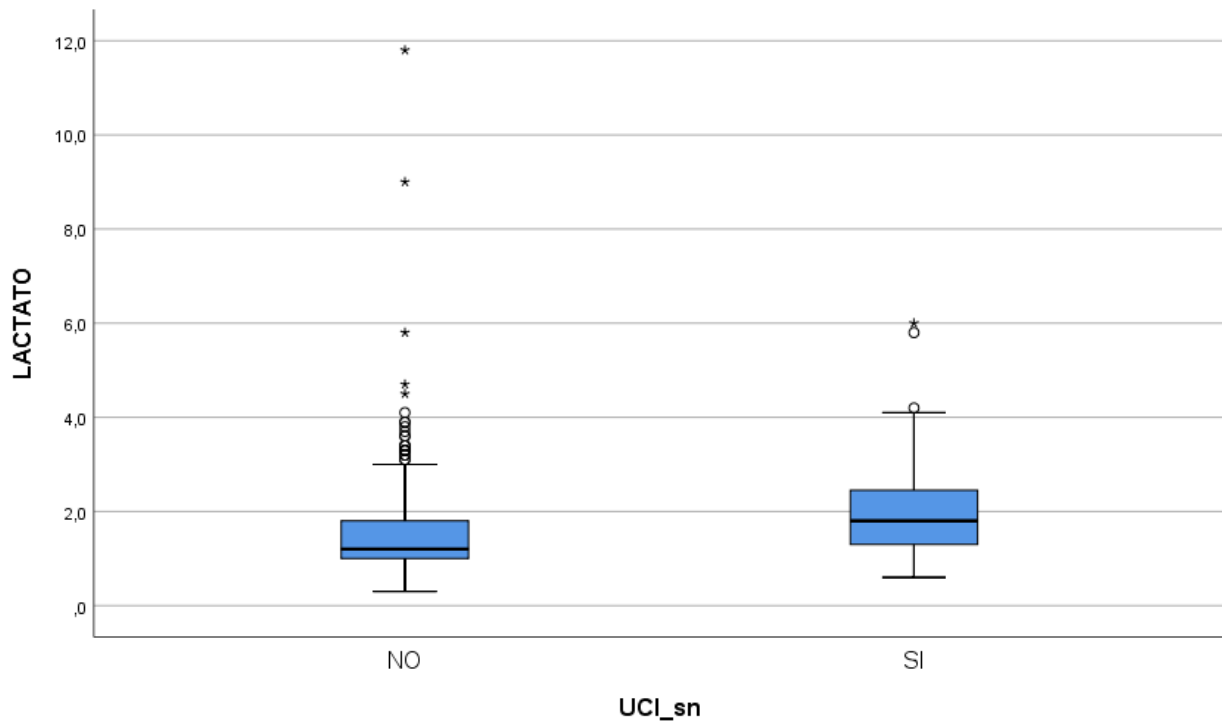
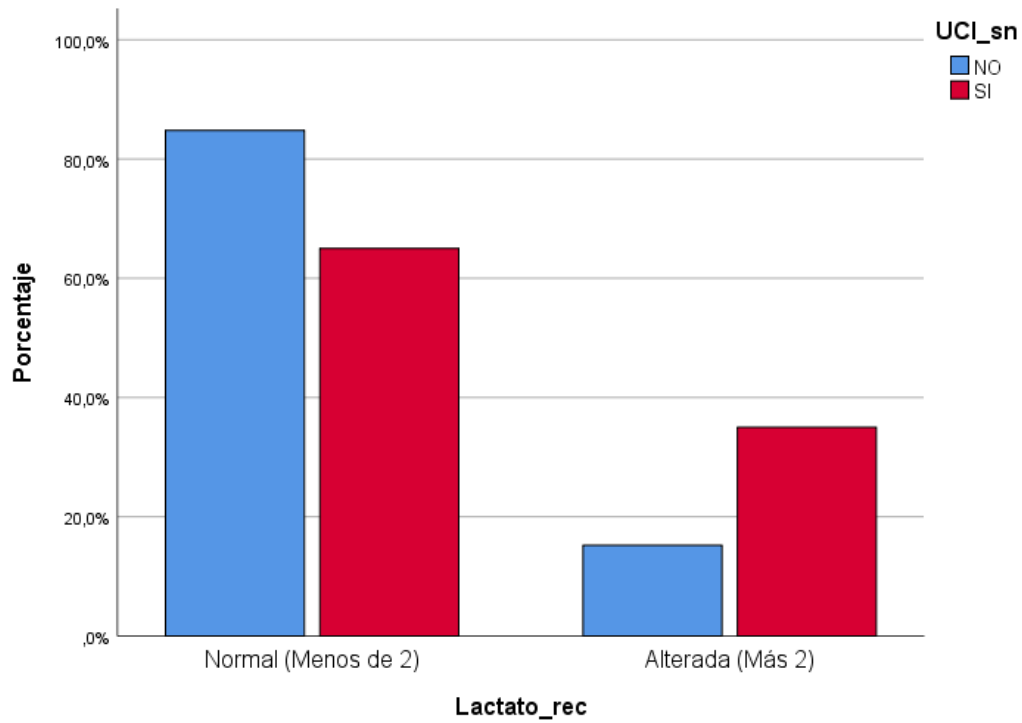


Figura 84

Comparación de los niveles de lactato en función de la necesidad de ingreso en UCI. Porcentaje de pacientes con valores de lactato alterados en función de la necesidad de ingreso en UCI



En lo que respecta a la procalcitonina, en este caso las diferencias no fueron significativas entre los pacientes que ingresaron en la UCI y los que no (Figura 85,86).

Figura 85

Comparación de los niveles de procalcitonina en función de la necesidad de ingreso en UCI. Niveles medianos de procalcitonina en función de la necesidad de ingreso en UCI (ng/mL)

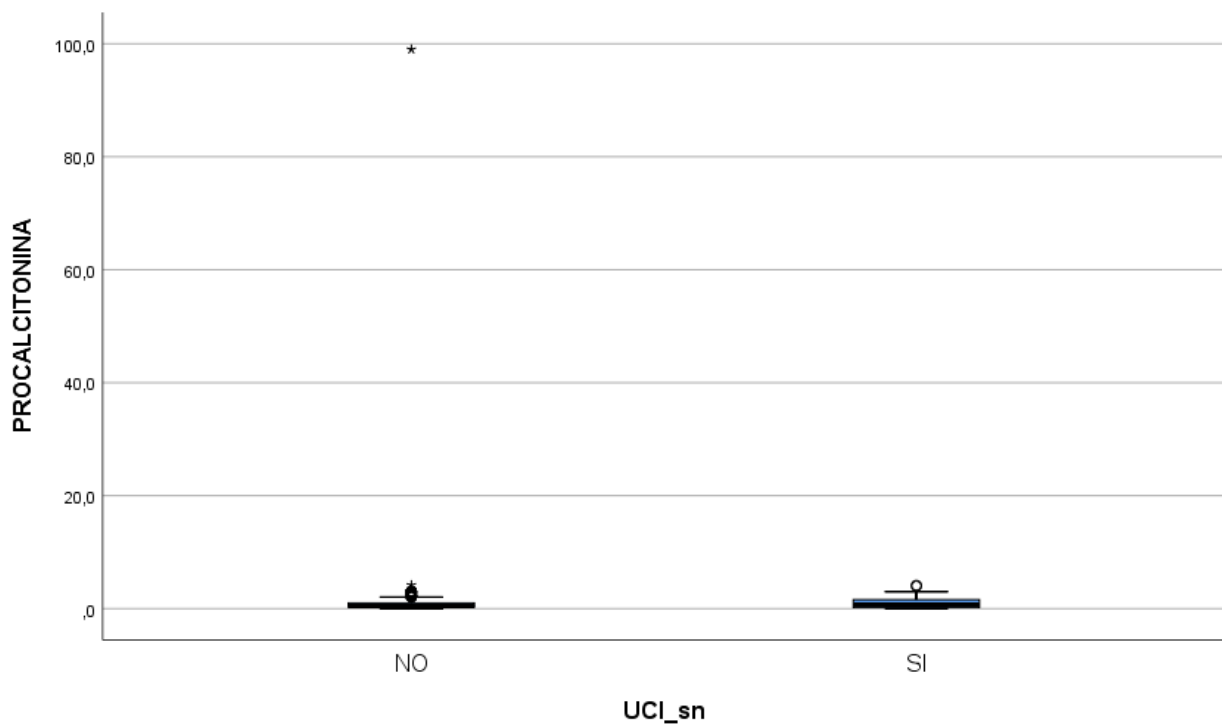
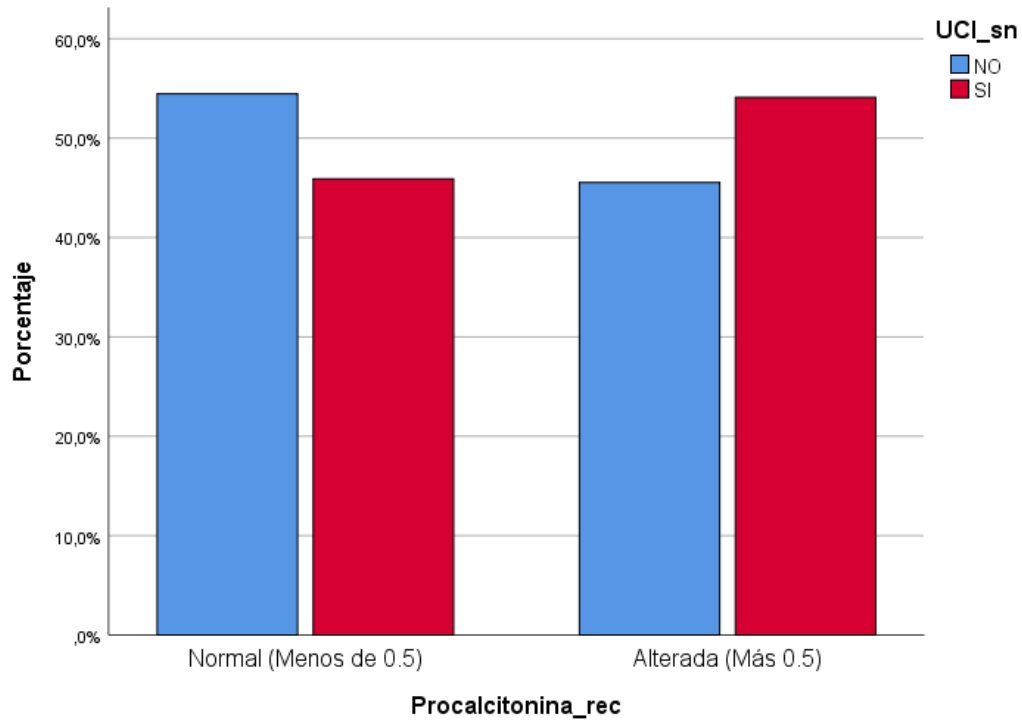


Figura 86

Comparación de los niveles de procalcitonina en función de la necesidad de ingreso en UCI. Porcentaje de pacientes con valores de procalcitonina alterados en función de la necesidad de ingreso en UCI



Como era de esperar, los pacientes que ingresaron en la UCI fallecieron con más frecuencia, siendo la diferencia estadísticamente significativa (21.7% vs 5.9%; $p < 0.001$) (Figura 87,88).

Figura 87

Comparación entre necesidad de ingreso en UCI y fallecimiento

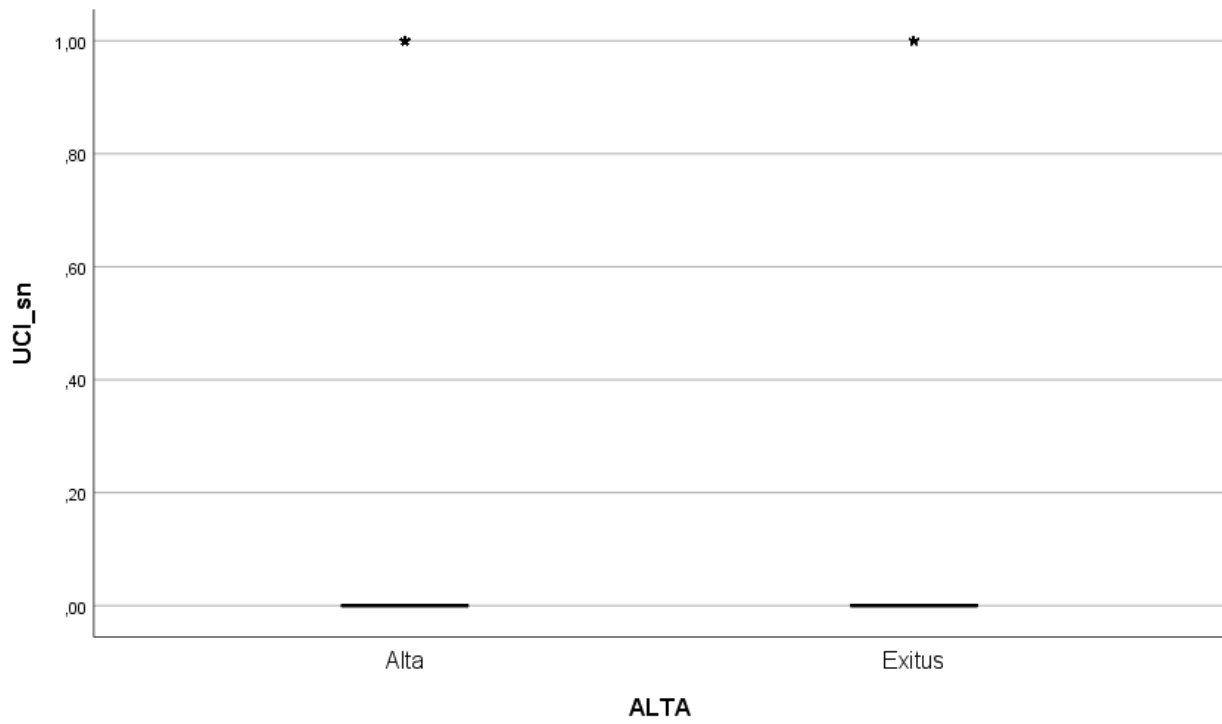
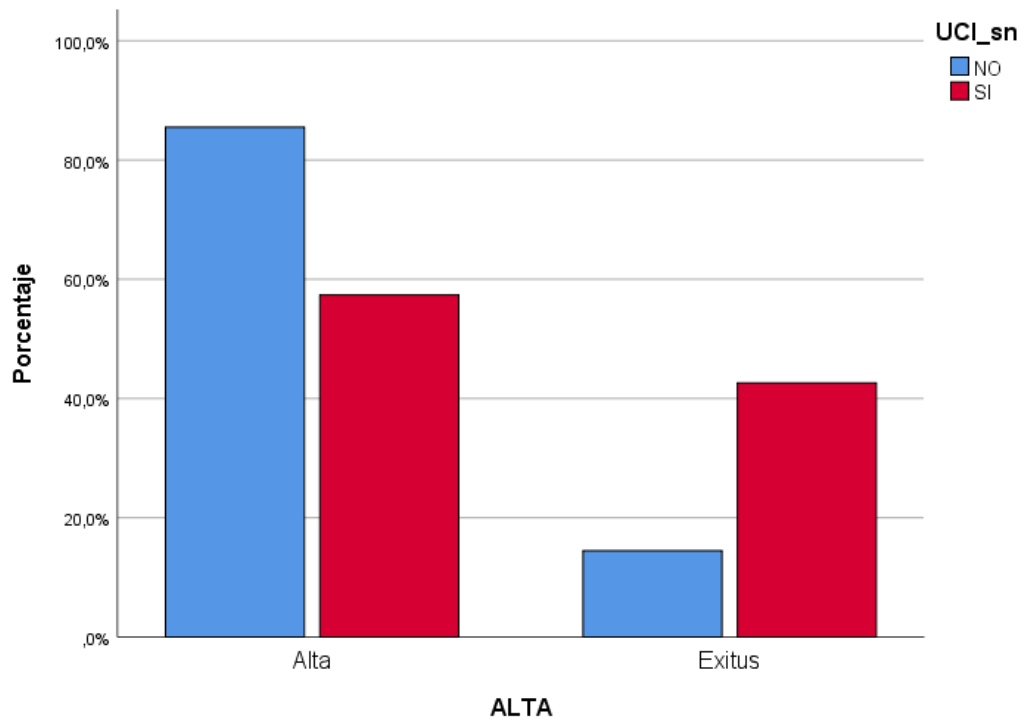


Figura 88

Comparación del tipo de alta en función de la necesidad de ingreso en UCI. Porcentaje de pacientes dados de alta a domicilio y fallecidos en función de la necesidad de ingreso en UCI



La carga alostática también mostró una relación estadísticamente significativa con la necesidad de ingreso en UCI. Los pacientes con ingreso en UCI tuvieron mayor puntuación de carga alostática (8 ± 2 vs 7 ± 3 ; $p < 0.001$), y los pacientes con 6 o más puntos de carga alostática tuvieron mayor porcentaje de ingreso en UCI que los que tuvieron puntuaciones de menos de 6 (13.3% vs 0%; $p < 0.001$) (Figura 89,90).

Figura 89

Comparación de los niveles de carga alostática en función de la necesidad de ingreso en UCI. Niveles medianos de carga alostática en función de la necesidad de ingreso en UCI

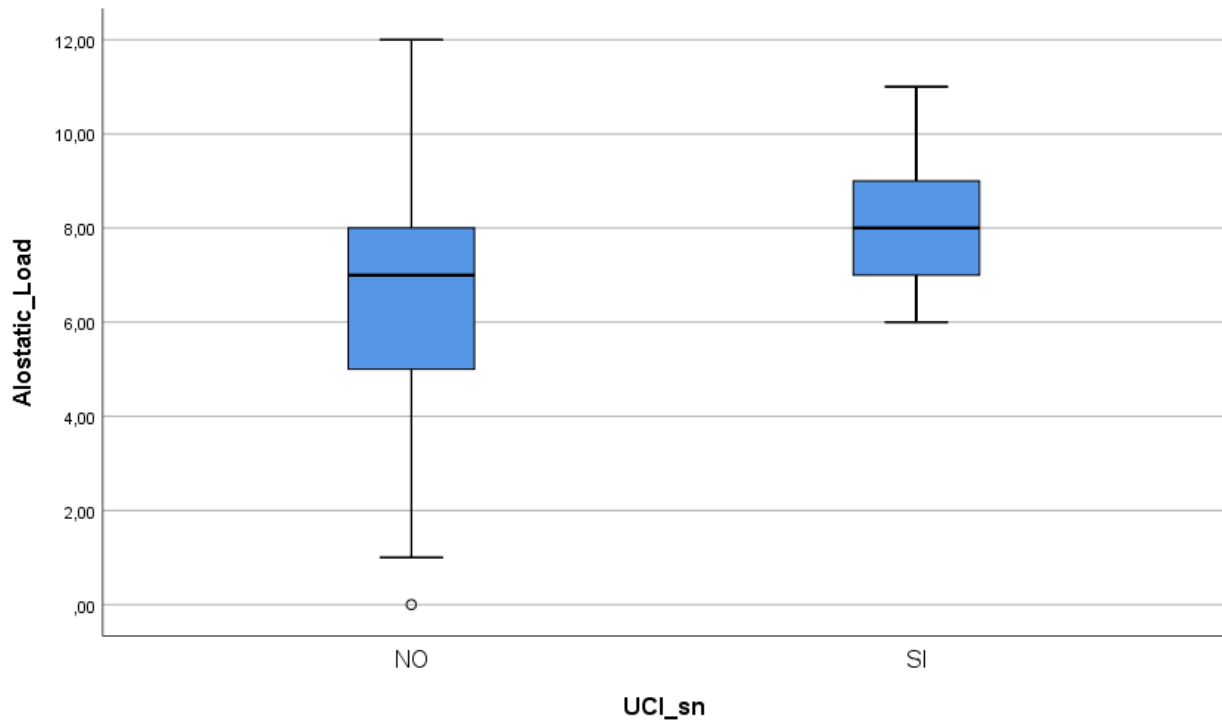
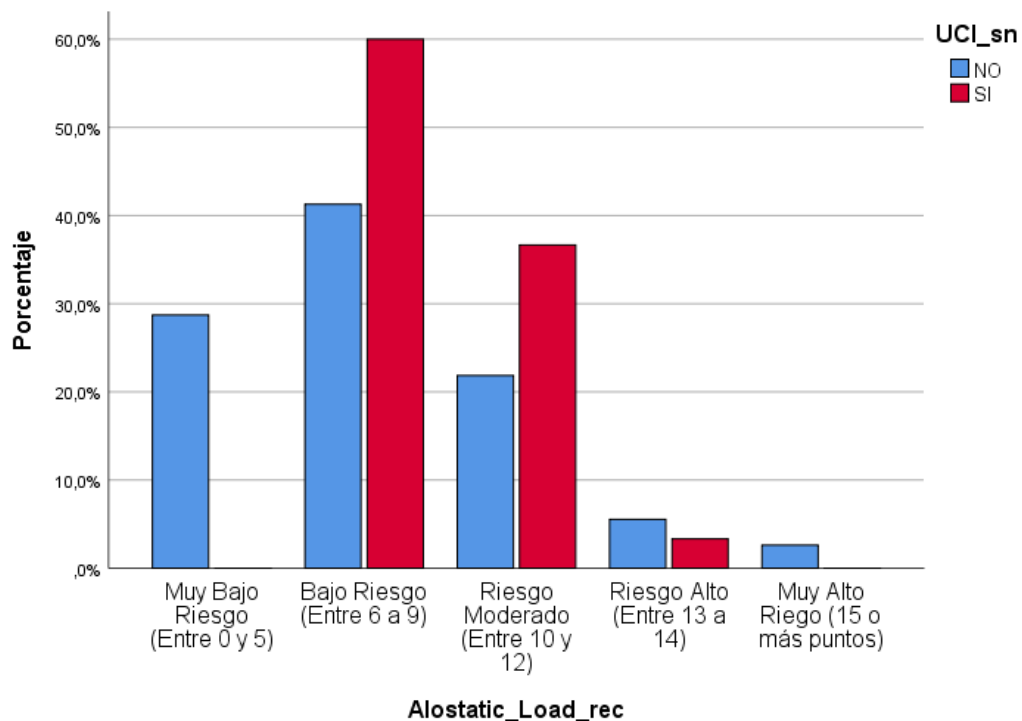


Figura 90

Comparación de los valores de carga alostática en función de la necesidad de ingreso en UCI, en porcentaje



Análisis y comparación de los valores clínicos y analíticos en función del tipo de alta

Finalmente, se analizó la relación de las distintas características clínicas y analíticas con el tipo de alta (domicilio vs exitus (Tabla 179, 180).

Los pacientes que fallecieron tuvieron una edad significativamente más alta que los que se fueron de alta. También tuvieron significativamente mayor TA sistólica, mayor FC y menor TA diastólica. En cuanto a los valores analíticos, todos fueron significativamente diferentes, estando elevados los leucocitos, dímero D, LDH, ferritina, PCR, fibrinógeno, IL-6, lactato y procalcitonina, y disminuidos los linfocitos.

Tabla 179

Parámetros clínicos y analíticos en función del tipo de alta

		Total (n = 710)	Domicilio (n = 590)	Exitus (n = 120)	p
Edad (media $\pm$ DS; [rank])		65.2 $\pm$ 15.1 (21 – 99)	62.5 $\pm$ 14.5 (21 - 96)	78.5 $\pm$ 9.8 (48 - 99)	<0.001
Género	Hombre	447 (63%)	369 (82.6%)	78 (17.4%)	0.611
	Mujer	263 (37%)	221 (84%)	42 (16%)	
Tensión arterial sistólica (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (n = 709)		127 $\pm$ 29 (69 – 199)	127 $\pm$ 29 (81 – 196)	128.5 $\pm$ 45 (69 – 199)	0.040
≤ 140		526 (74.2%)	435 (82.7%)	91 (17.3%)	0.652
> 140		183 (25.8%)	154 (84.2%)	29 (15.8%)	
Tensión arterial diastólica (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (n = 709)		72 $\pm$ 17 (24 – 114)	73 $\pm$ 15 (35 - 114)	69 $\pm$ 23 (24 – 104)	0.002
≤ 90		658 (92.8%)	544 (82.7%)	114 (17.3%)	0.308
> 90		51 (7.2%)	45 (88.2%)	6 (11.8%)	
Frecuencia cardíaca (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (n = 709)		72 $\pm$ 17 (24 – 114)	88 $\pm$ 21 (42 – 145)	91 $\pm$ 20 (47 - 170)	0.040
≤ 100		543 (76.6%)	456 (84%)	87 (16%)	0.246
> 100		166 (23.4%)	133 (80.1%)	33 (19.9%)	
Leucocitos (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (n = 709)		6380 $\pm$ 3800 (470 – 28960)	6170 $\pm$ 3305 (470 – 28960)	8130 $\pm$ 5860 (2200 - 24240)	<0.001
Normal (4400 – 11000)		486 (68.5%)	416 (85.6%)	70 (14.4%)	0.012
Anormal (>11000 o <4400)		223 (31.5%)	174 (78%)	49 (22%)	
Linfocitos (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (n = 710)		980 $\pm$ 653 (100 – 14150)	1000 $\pm$ 613 (220 – 6670)	810 $\pm$ 725 (100 – 14150)	0.001
Normal (1200-3500)		231 (32.5%)	197 (85.3%)	34 (14.7%)	0.281
Anormal (>3500 o <1200)		479 (67.5%)	392 (82%)	86 (18%)	

Tabla 179*Parámetros clínicos y analíticos en función del tipo de alta*

D-dímero (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (<i>n</i> = 708)	719,5 $\pm$ 935 (104 – 122499)	637.5 $\pm$ 679 (104 - 77859)	1600 $\pm$ 32460 (108 - 122499)	<0.001
Normal (<500)	204 (28.8%)	195 (95.6%)	9 (4.4%)	<0.001
Anormal (>500)	504 (71.2%)	383 (78%)	111 (22%)	
LDH (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (<i>n</i> = 710)	560.5 $\pm$ 301 (154 – 6296)	530.8 $\pm$ 257 (154 – 4167)	720.4 $\pm$ 512.1 (263 – 6296)	<0.001
Normal (<480)	262 (36.9%)	236 (90.1%)	26 (9.9%)	<0.001
Anormal (>480)	448 (63.1%)	354 (79%)	94 (21%)	
Ferritina (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (<i>n</i> = 705)	745 $\pm$ 1487 (15 – 14016)	598 $\pm$ 1006 (15 - 14016)	2034 $\pm$ 2690 (43.2 – 9567)	<0.001
Normal (l<150)	110 (15.6%)	109 (99.1%)	1 (0.9%)	<0.001
Anormal (> 150)	595 (84.4%)	477 (80.2%)	118 (19.8%)	
Proteína C reactiva (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (<i>n</i> = 710)	76.7 $\pm$ 119.4 (0.3 – 785)	67.6 $\pm$ 103.9 (0.3 – 534.6)	145.6 $\pm$ 174.2 (0.57 - 785)	<0.001
Normal (< 5)	22 (3.1%)	18 (81.8%)	4 (18.2%)	0.777
Anormal (> 5)	688 (96.9%)	572 (83.1%)	115 (16.9%)	
Fibrinógeno (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (<i>n</i> = 709)	578 $\pm$ 397 (1 – 7667)	534 $\pm$ 403 (1 – 7667)	755.5 $\pm$ 449 (72 - 2983)	<0.001
Normal (<450)	255 (36%)	239 (93.7%)	16 (6.3%)	<0.001
Anormal (> 450)	454 (64%)	350 (77.1%)	104 (22.9%)	
IL-6 (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (<i>n</i> = 699)	12 $\pm$ 49 (0 – 5000)	3 $\pm$ 30.9 (0.05 – 4538)	74 $\pm$ 166 (2 – 5000)	<0.001
Normal (<1.8)	251 (35.9%)	251 (100%)	0	<0.001
Anormal (>1.8)	448 (64.1%)	329 (73.4%)	119 (26.6%)	
Lactato (mediana $\pm$ RIC; [rank]) (<i>n</i> = 691)	1.2 $\pm$ 0.9	1.1 $\pm$ 0.7 (0.3 – 4.7)	2 $\pm$ 1.4 (0.8 – 11.8)	<0.001

Tabla 179*Parámetros clínicos y analíticos en función del tipo de alta*

	(0.3 – 11.8)			
Normal (<2)	574 (83.1%)	508 (88.5%)	66 (11.5%)	<0.001
Anormal (>2)	117 (16.9%)	64 (54.7%)	53 (45.3%)	
Procalcitonina (mediana ± RIC; [rank]) (n = 700)	0.46 ± 0.7 (0 – 99)	0.43 ± 0.7 (0 – 99)	1 ± 1.5 (0.1 – 4.1)	<0.001
Normal (<0.5)	376 (53.7%)	241 (90.7%)	35 (9.3%)	<0.001
Anormal (>0.5)	324 (46.3%)	240 (74.1%)	84 (25.9%)	

Tabla 180*Días de ingreso, UCI, carga alostática en función del tipo de alta*

	Total (n = 710)	Domicilio (n = 590)	Exitus (n = 120)	p
Días de ingreso hospitalario (mediana ± RIC; [rank]) (n = 710)	7 ± 7 (1 – 46)	8 ± 7 (1 – 46)	6 ± 8 (1 – 33)	0.001
7 o <	367 (51.7%)	292 (79.6%)	75 (20.4%)	0.009
>7 días	343 (48.3%)	298 (86.9%)	45 (13.1%)	
UCI	No	649 (91.4%)	94 (14.5%)	<0.001
Sí	61 (8.6%)	35 (57.4%)	26 (42.6%)	
Días de ingreso en UCI (mediana ± RIC; [rank]) (n = 61)	6 ± 9 (1 – 31)	6 ± 10 (1 - 24)	6.5 ± 9 (1 – 31)	0.907
Carga alostática	7 ± 3 (0 – 12)	6 ± 3 (0 – 11)	8 ± 2 (4 – 12)	<0.001
<6	221 (32.8%)	216 (97.7%)	5 (2.3%)	<0.001
6 o >	452 (67.2%)	341 (75.4%)	111 (24.6%)	

Como ya se ha comentado, los pacientes que fallecieron tuvieron una edad significativamente más alta que los que se fueron de alta (78.5 ± 9.8 vs 62.5 ± 14.5 ; $p < 0.001$) (Figura 91,92).

Figura 91

Comparación entre edad y tipo de alta. Niveles medianos de edad en función del tipo de alta

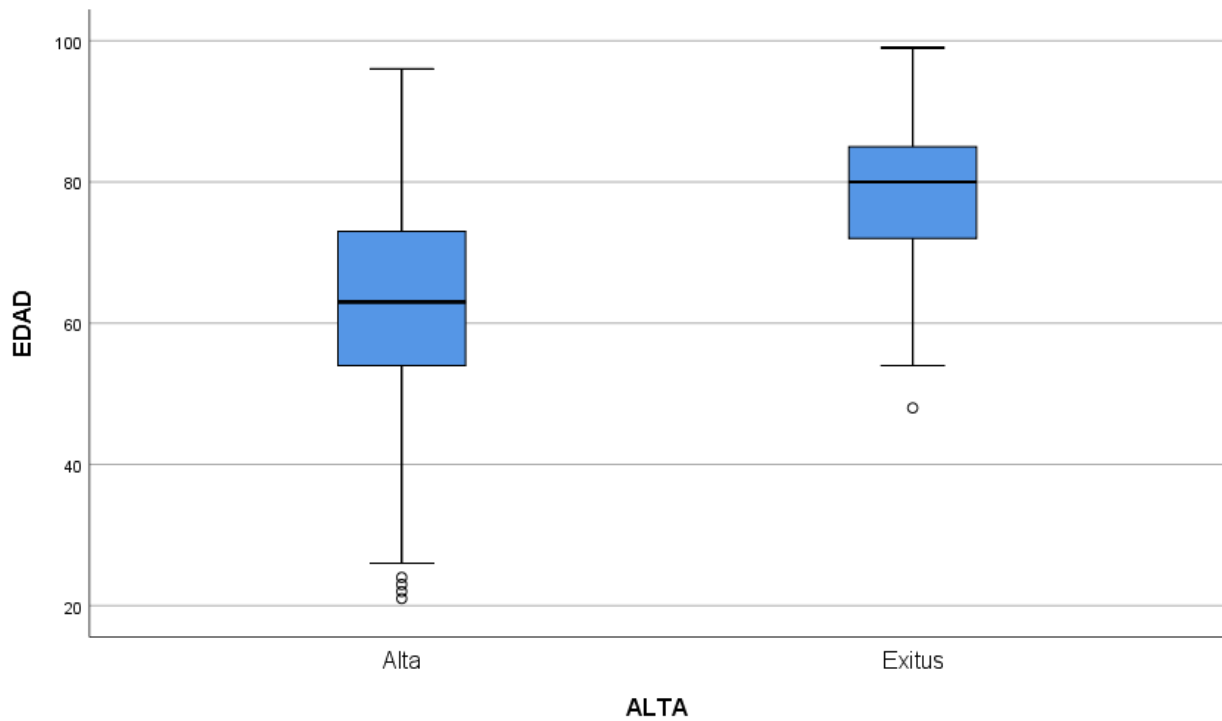
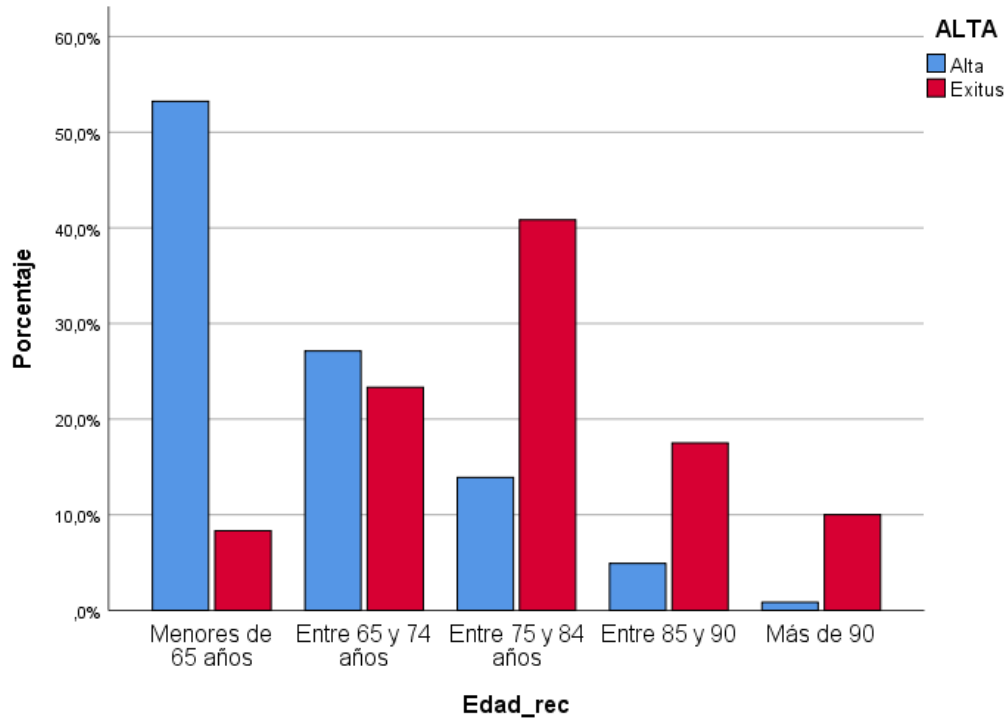


Figura 92

Comparación entre edad y tipo de alta, en porcentaje



Con respecto a la TA sistólica, los pacientes con cifras más elevadas fallecieron con más frecuencia, siendo las diferencias estadísticamente significativas (1128.5 ± 45 vs 27 ± 29 ; $p=0.040$). Lo mismo sucedió con la TA diastólica, ya que los pacientes con cifras más bajas fallecieron con más frecuencia (69 ± 23 vs 73 ± 15 ; $p= 0.002$). Los pacientes que fallecieron también tenían de forma estadísticamente significativa FC elevadas (>100) (91 ± 20 vs 88 ± 21 ; $p= 0.040$) (Figura 93-98).

Figura 93

Comparación de los niveles de tensión arterial sistólica en función del tipo de alta. Niveles medianos de tensión arterial sistólica en función del tipo de alta (mmHg)

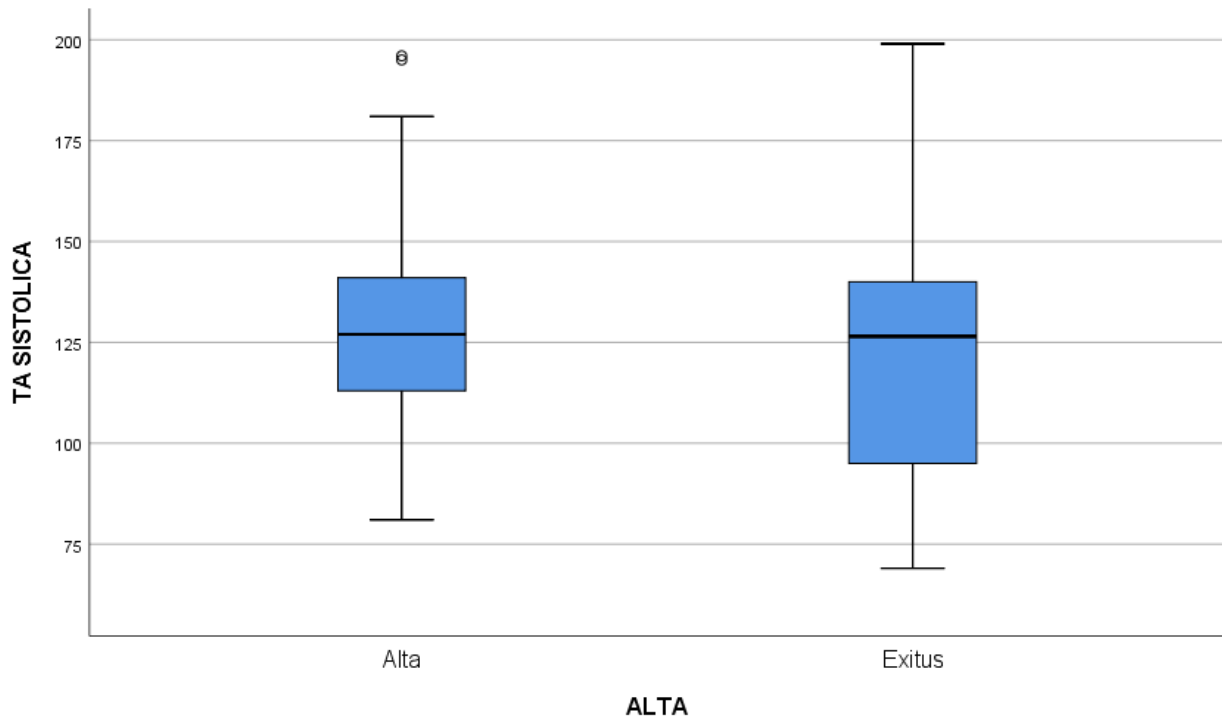


Figura 94

Comparación de los niveles de tensión arterial sistólica en función del tipo de alta. Porcentaje de pacientes con valores de tensión arterial sistólica alterados en función del tipo de alta

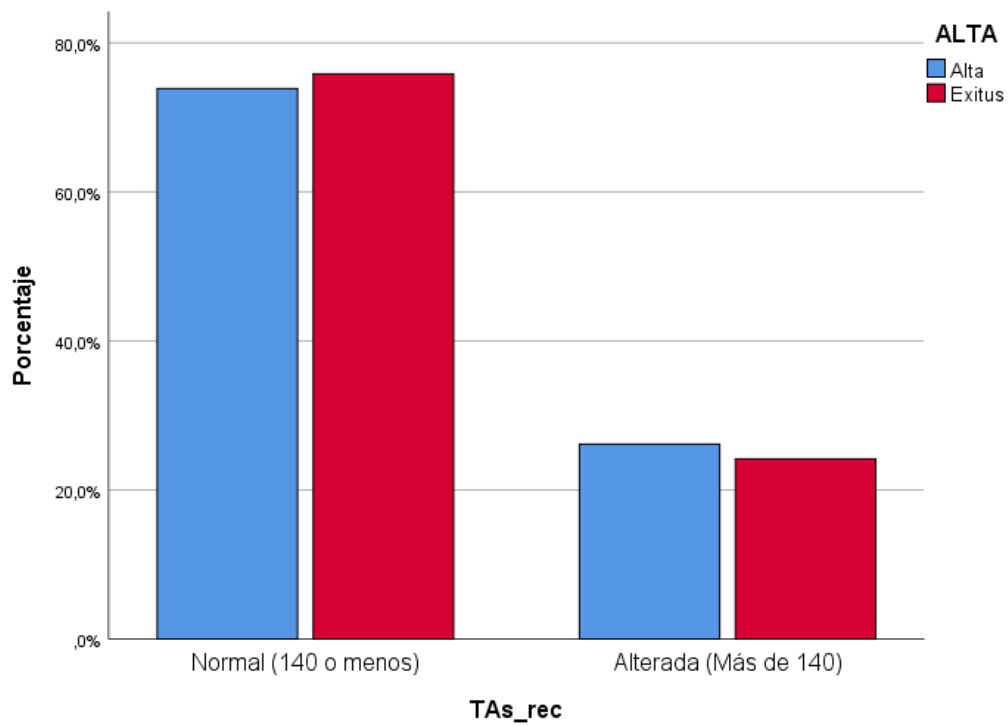


Figura 95

Comparación de los niveles de tensión arterial diastólica en función del tipo de alta. Niveles medianos de tensión arterial diastólica en función del tipo de alta (mmHg)

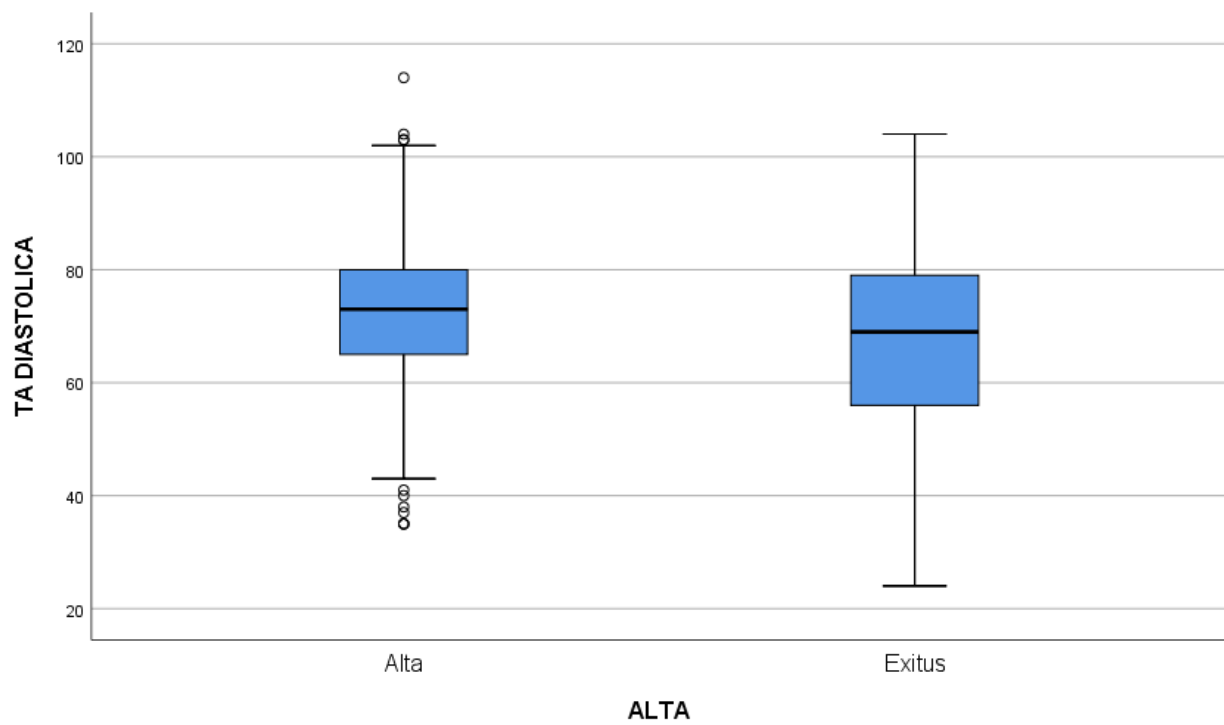


Figura 96

Comparación de los niveles de tensión arterial diastólica en función del tipo de alta. Porcentaje de pacientes con valores de tensión arterial diastólica alterados en función del tipo de alta

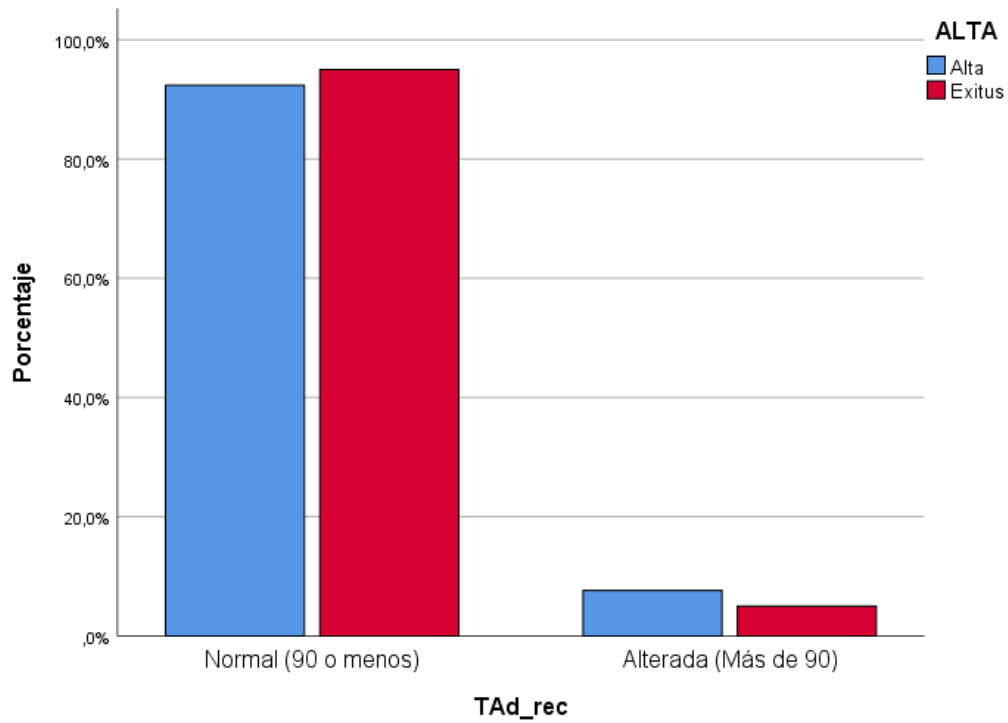


Figura 97

Comparación de los niveles de frecuencia cardíaca en función del tipo de alta. Niveles medianos de frecuencia cardíaca en función del tipo de alta

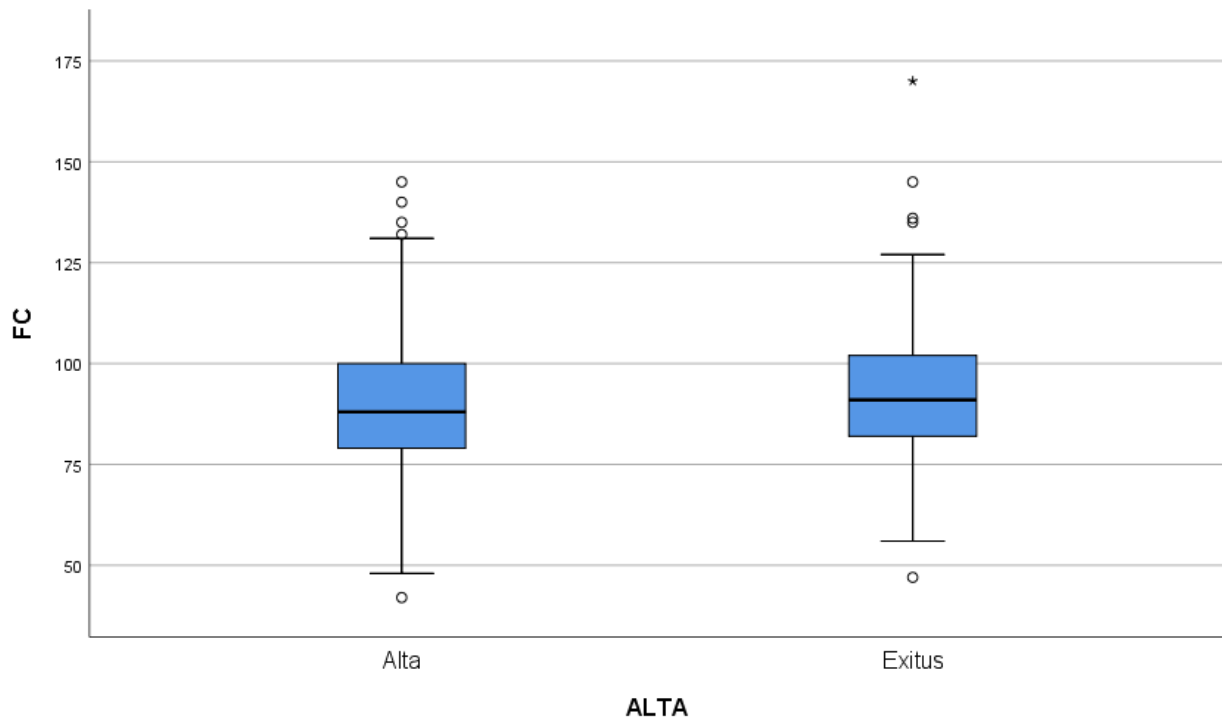
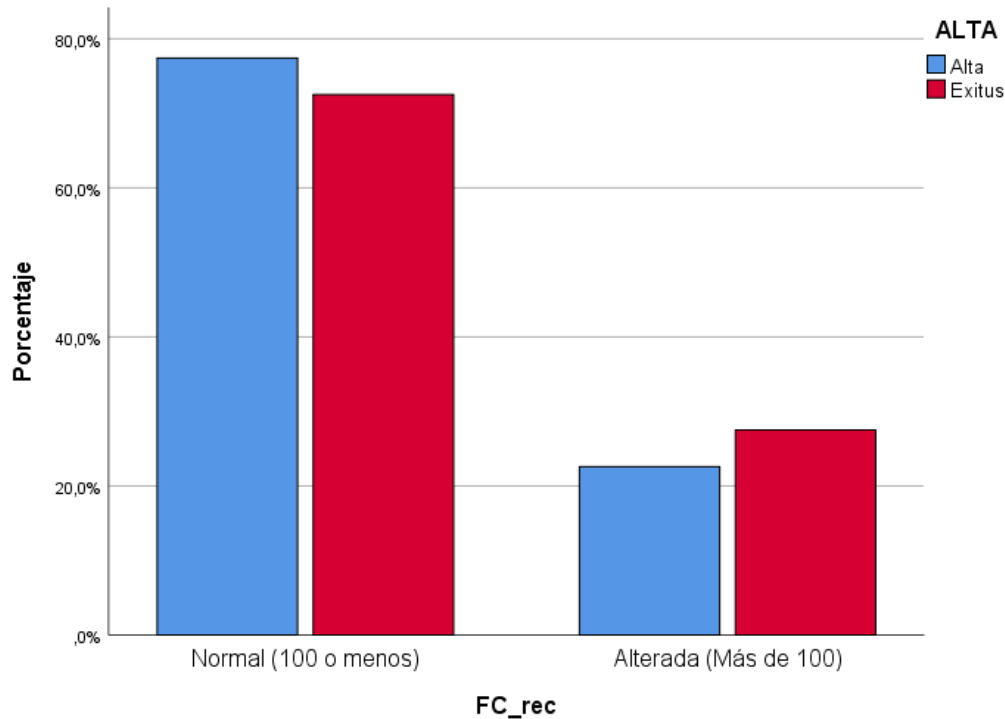


Figura 98

Comparación de los niveles de frecuencia cardíaca en función del tipo de alta. Porcentaje de pacientes con valores de frecuencia cardíaca alterados en función del tipo de alta



Analizando los leucocitos, los pacientes que fallecieron presentaron leucocitosis (>11.000) con más frecuencia (8130 ± 5860 vs 6170 ± 3305 ; $p < 0.001$), y el 22% de los pacientes con valores alterados fallecieron, frente al 14.45% de los pacientes que tenían valores normales de leucocitos y también fallecieron ($p = 0.012$). La diferencia fue estadísticamente significativa (Figura 99,100).

Figura 99

Comparación de los niveles de leucocitos en función del tipo de alta. Niveles medianos de leucocitos en función del tipo de alta ($\times 10^3/\mu\text{L}$)

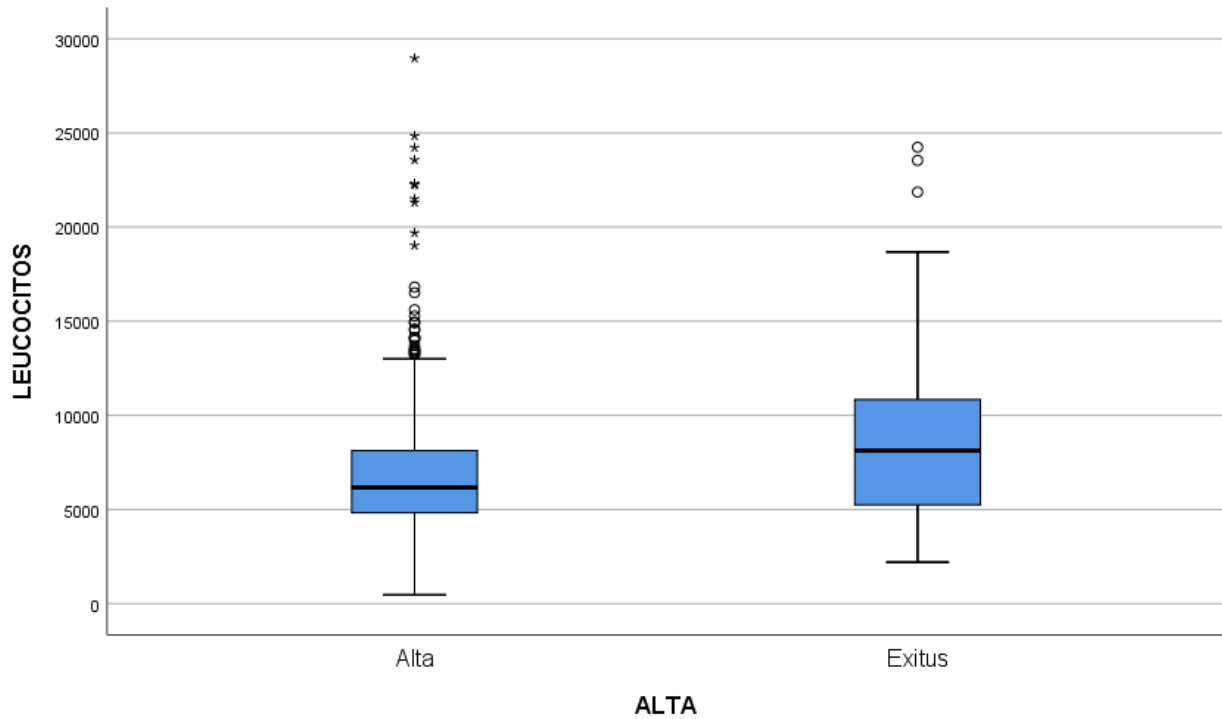
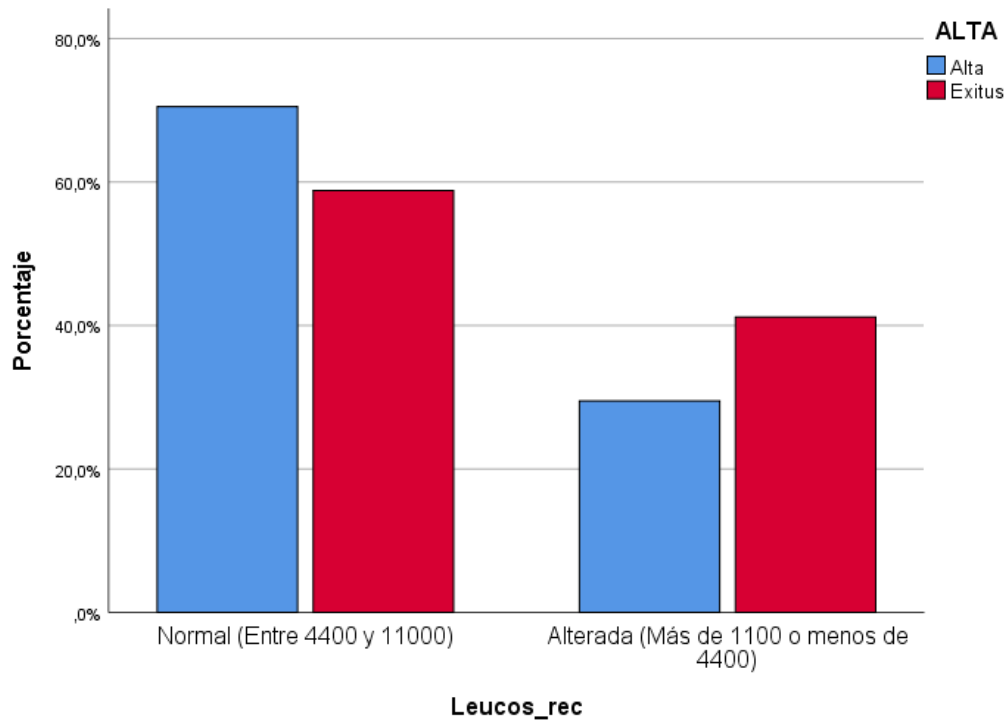


Figura 100

Comparación de los niveles de leucocitos en función del tipo de alta. Porcentaje de pacientes con valores de leucocitos alterados en función del tipo de alta



Al valorar la cifra de linfocitos, el 67.5% de los pacientes presentaba linfopenia. Estos pacientes fallecieron con más frecuencia (810 ± 725 vs 1000 ± 613 ; $p= 0.001$), siendo la diferencia estadísticamente significativa. No obstante, no hubo significación estadística al comparar los pacientes con valores normales y alterados que fallecieron (14.7% vs 18%; $p=0.281$) (Figura 101,102).

Figura 101

Comparación de los niveles de linfocitos en función del tipo de alta. Niveles medianos de linfocitos en función del tipo de alta ($\times 10^3/\mu\text{L}$)

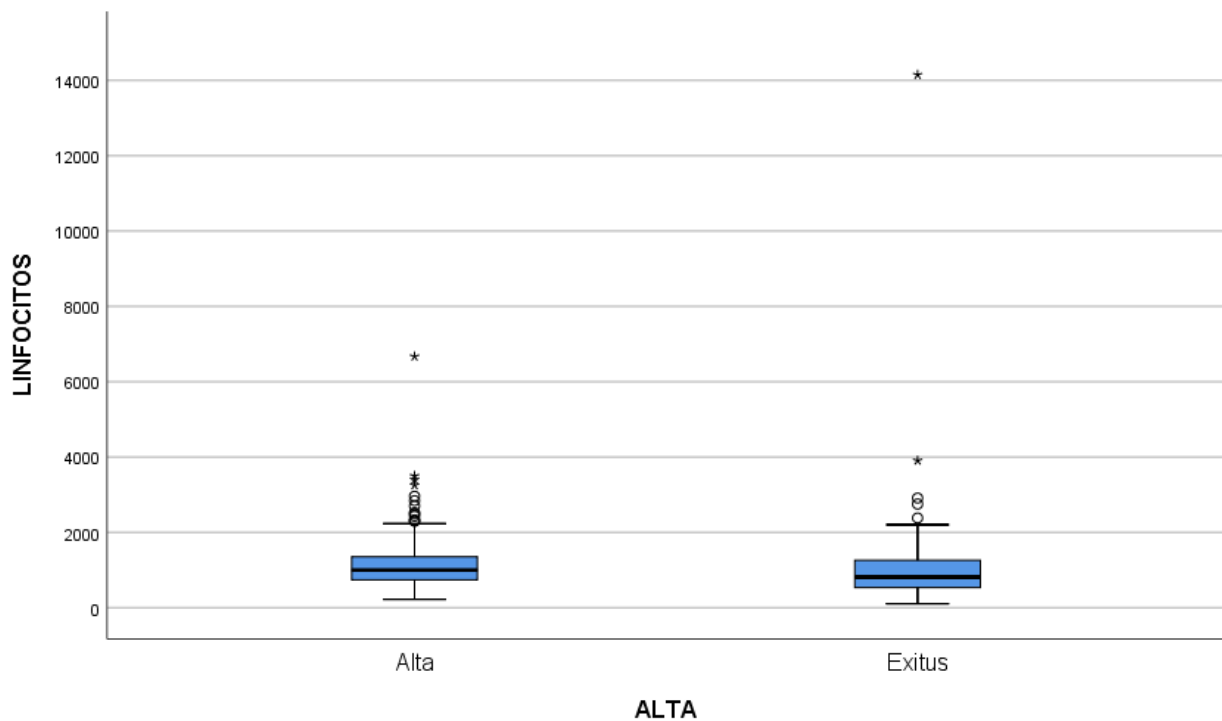
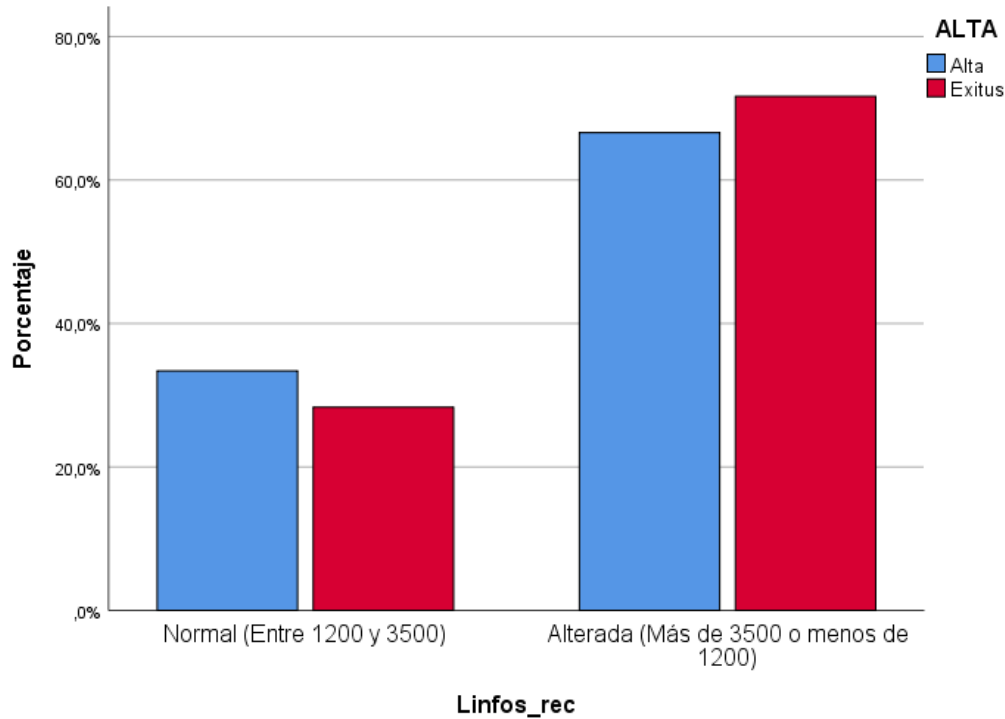


Figura 102

Comparación de los niveles de linfocitos en función del tipo de alta. Porcentaje de pacientes con valores de linfocitos alterados en función del tipo de alta



Con respecto al dímero D, se observaron cifras significativamente más elevadas en los pacientes que fallecieron (1600 ± 32460 vs 637.5 ± 679 ; $p < 0.001$). De igual modo, hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar a los pacientes con valores normales que fallecieron (4.4%) con los que presentaban elevación del dímero D y fallecieron (22%) ($p < 0.001$) (Figura 103,104).

Figura 103

Comparación de los niveles de dímero-D en función del tipo de alta. Niveles medianos de dímero-D en función del tipo de alta (ng/mL)

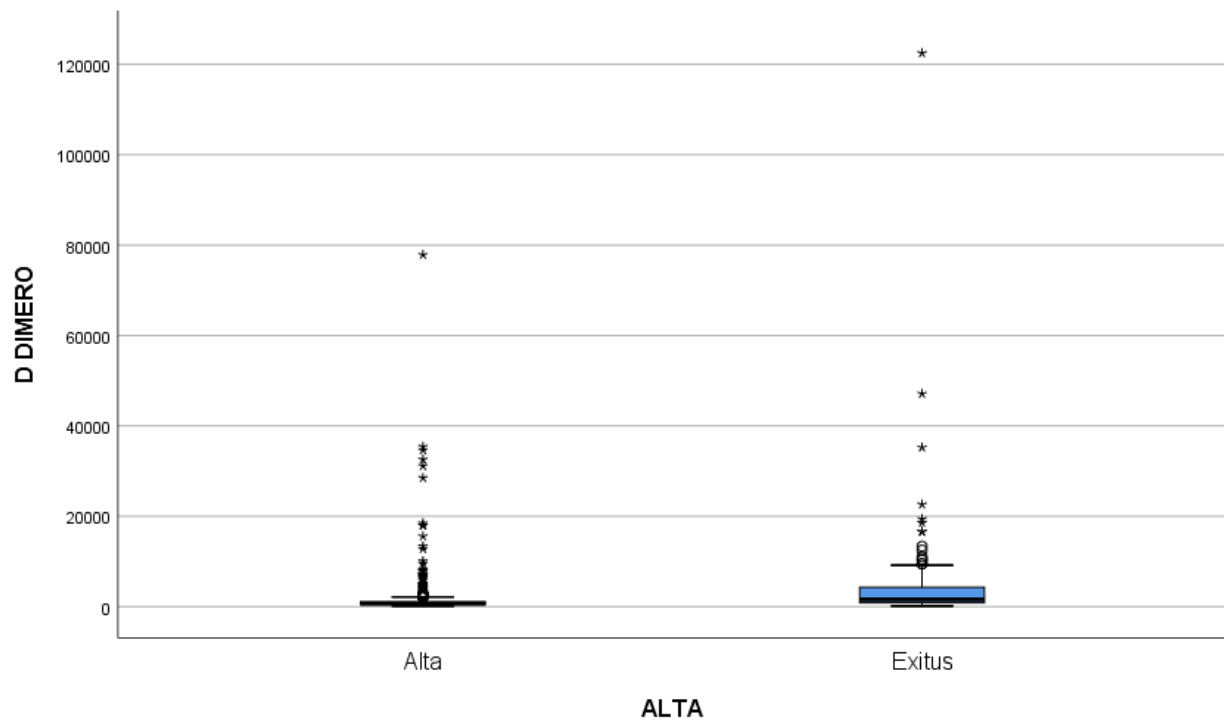
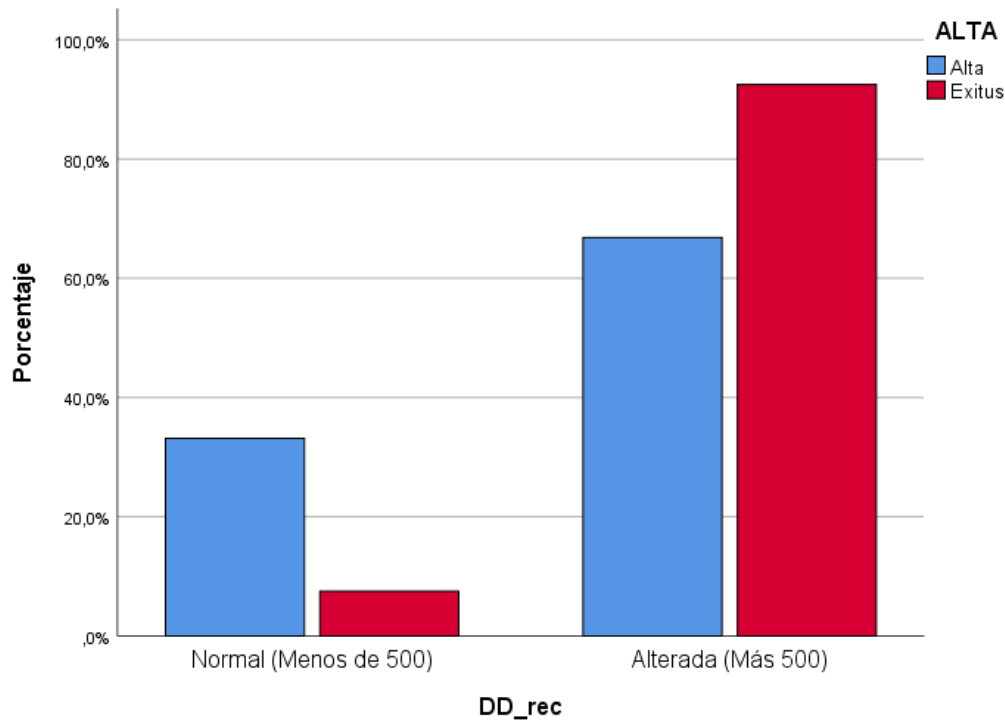


Figura 104

Comparación de los niveles de dímero-D en función del tipo de alta. Porcentaje de pacientes con valores de dímero-D alterados en función del tipo de alta



Los valores de LDH mostraron diferencias estadísticamente significativas, objetivándose cifras más elevadas en los pacientes que fallecieron (5720.4 ± 512.1 vs 30.8 ± 257 ; $p < 0.001$). Además, los pacientes que la tuvieron elevada fallecieron con más frecuencia (21% vs 9%; $p < 0.001$) que aquellos que la tuvieron normal (Figura 105,106).

Figura 105

Comparación de los niveles de LDH en función del tipo de alta. Niveles medianos de LDH en función del tipo de alta (U/L)

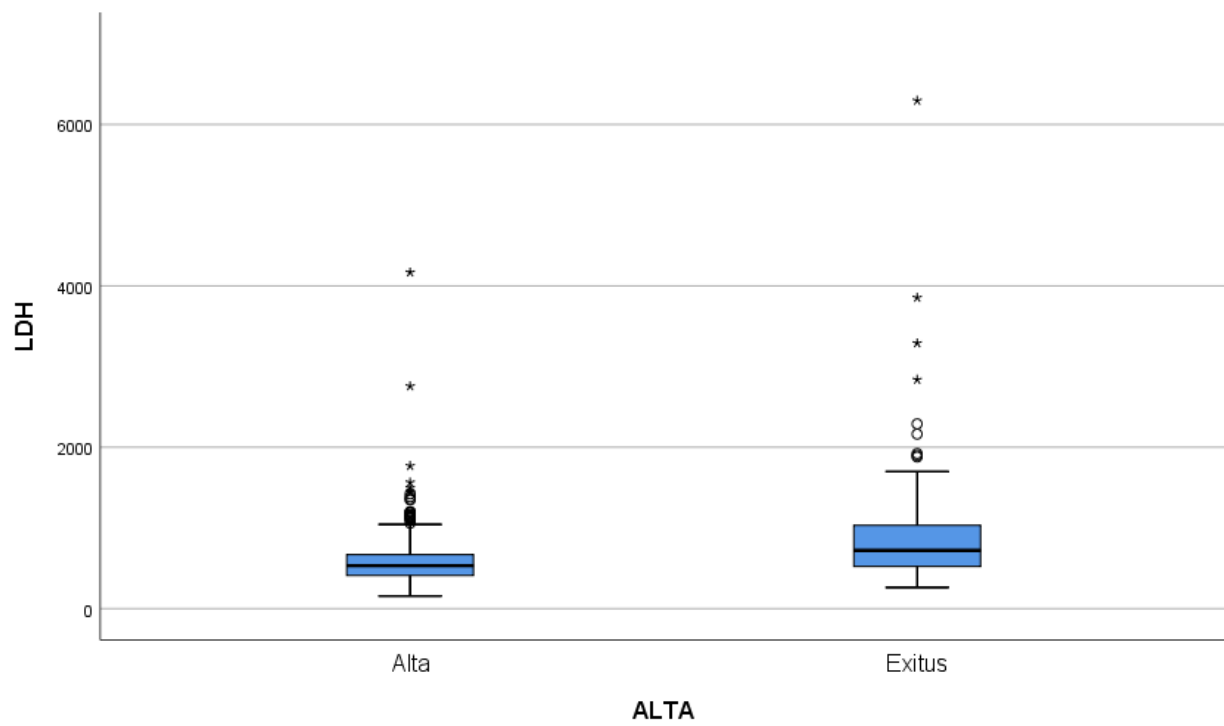
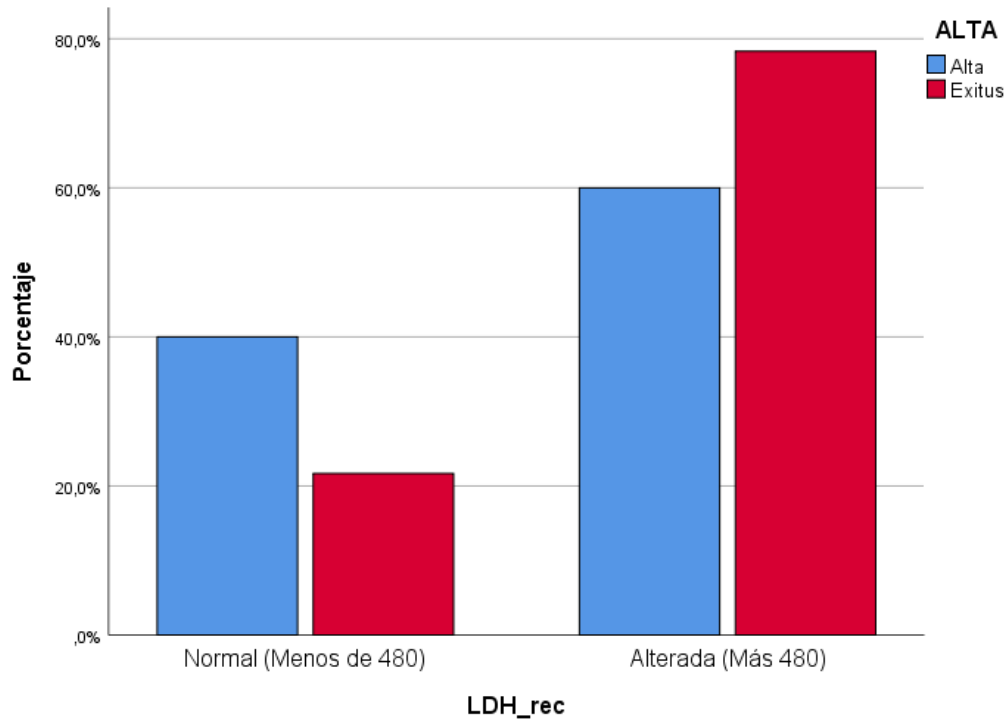


Figura 106

Comparación de los niveles de LDH en función del tipo de alta. Porcentaje de pacientes con valores de LDH alterados en función del tipo de alta



En lo que respecta a la ferritina también hubo diferencias estadísticamente significativas, ya que los pacientes que fallecieron presentaron cifras notablemente más elevadas (2034 ± 2690 vs 598 ± 1006 ; $p < 0.001$), siendo importante y significativo que sólo un paciente (0.9%) que la tuvo normal falleció, mientras que de los pacientes que la tenían elevada murieron el 19.8% ($p < 0.001$) (Figura 107,108).

Figura 107

Comparación de los niveles de ferritina en función del tipo de alta. Niveles medianos de ferritina en función del tipo de alta (ng/mL)

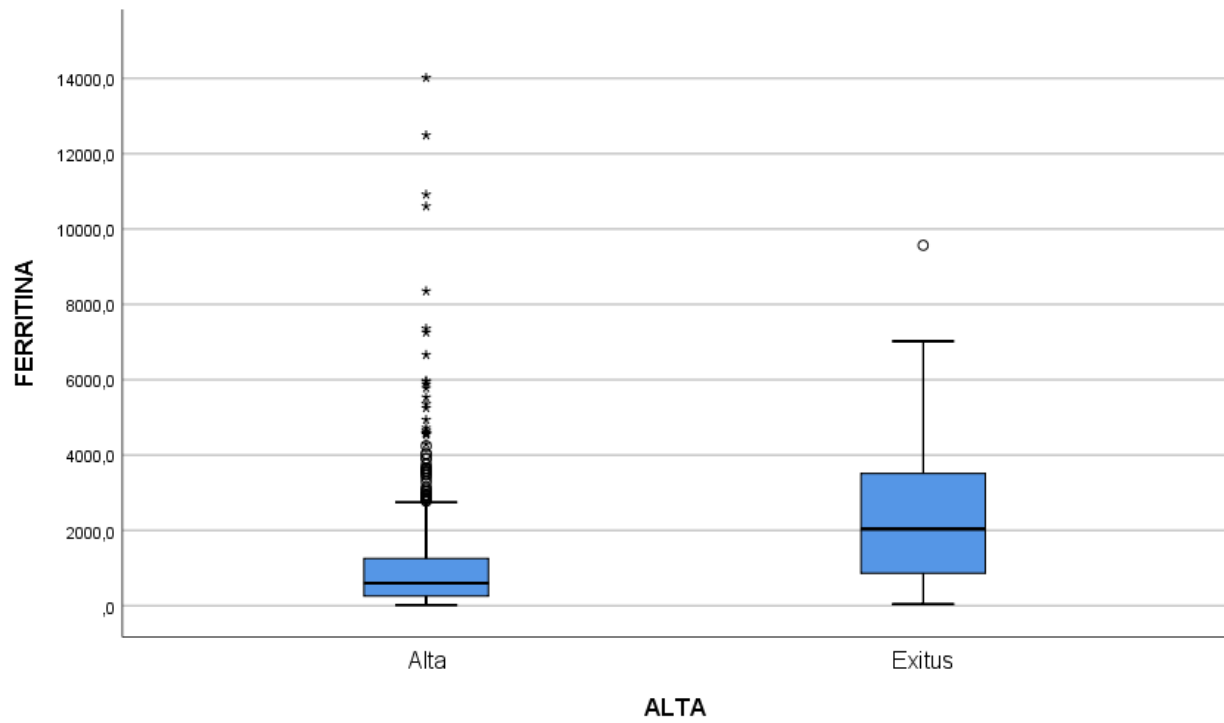
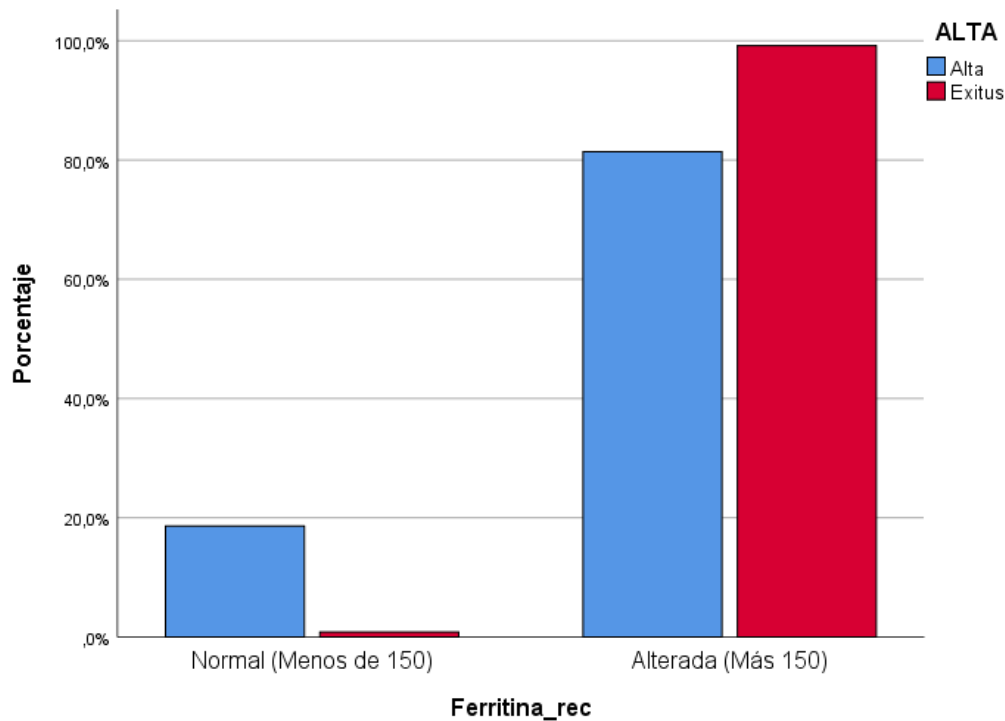


Figura 108

Comparación de los niveles de ferritina en función del tipo de alta. Porcentaje de pacientes con valores de ferritina alterados en función del tipo de alta



Para la PCR también se objetivó significación estadística al comparar los valores de la misma en ambos grupos de pacientes (145.6 ± 174.2 vs 67.6 ± 103.9 ; $p < 0.001$), aunque no la hubo al compararlos entre los pacientes que fallecieron y los que fueron dados de alta (18.2% vs 16.9%; $p = 0.777$) (Figura 109,110).

Figura 109

Comparación de los niveles de PCR en función del tipo de alta. Niveles medianos de PCR en función del tipo de alta (mg/L)

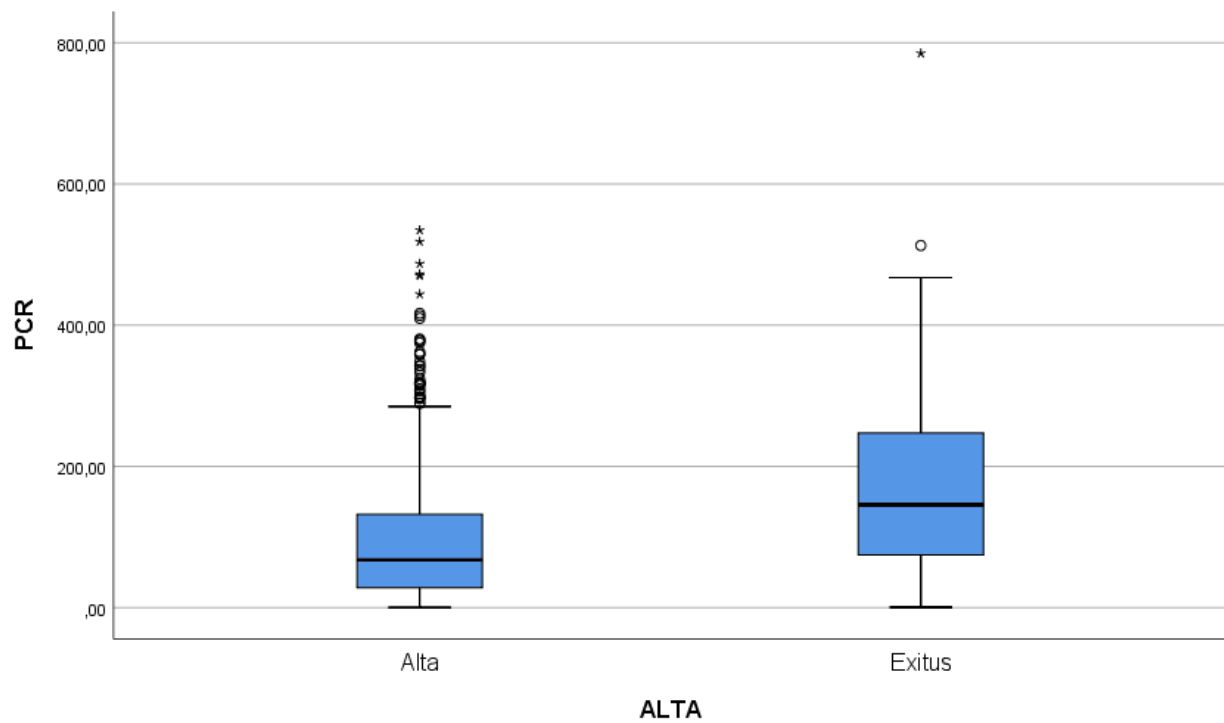
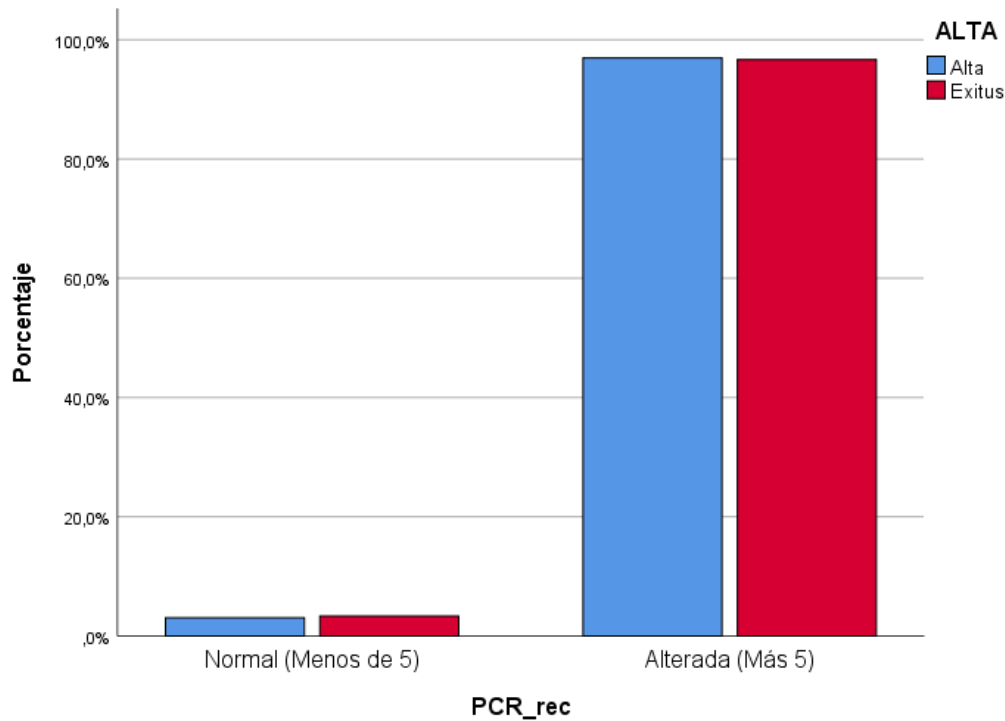


Figura 110

Comparación de los niveles de PCR en función del tipo de alta. Porcentaje de pacientes con valores de PCR alterados en función del tipo de alta



Con respecto al fibrinógeno se observa que los pacientes que fallecieron tenían valores significativamente más altos que los pacientes que fueron dados de alta a su domicilio (755.5 ± 449 vs 534 ± 403 ; $p < 0.001$). Cuando comparamos los valores del fibrinógeno pudimos observar que los pacientes que lo tenían elevado (>450) tuvieron una mortalidad del 22.9%. Sin embargo, los pacientes con valores normales tuvieron una mortalidad del 6.3%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$) (Figura 111,112).

Figura 111

Comparación de los niveles de fibrinógeno en función del tipo de alta. Niveles medianos de fibrinógeno en función del tipo de alta (mg/dL)

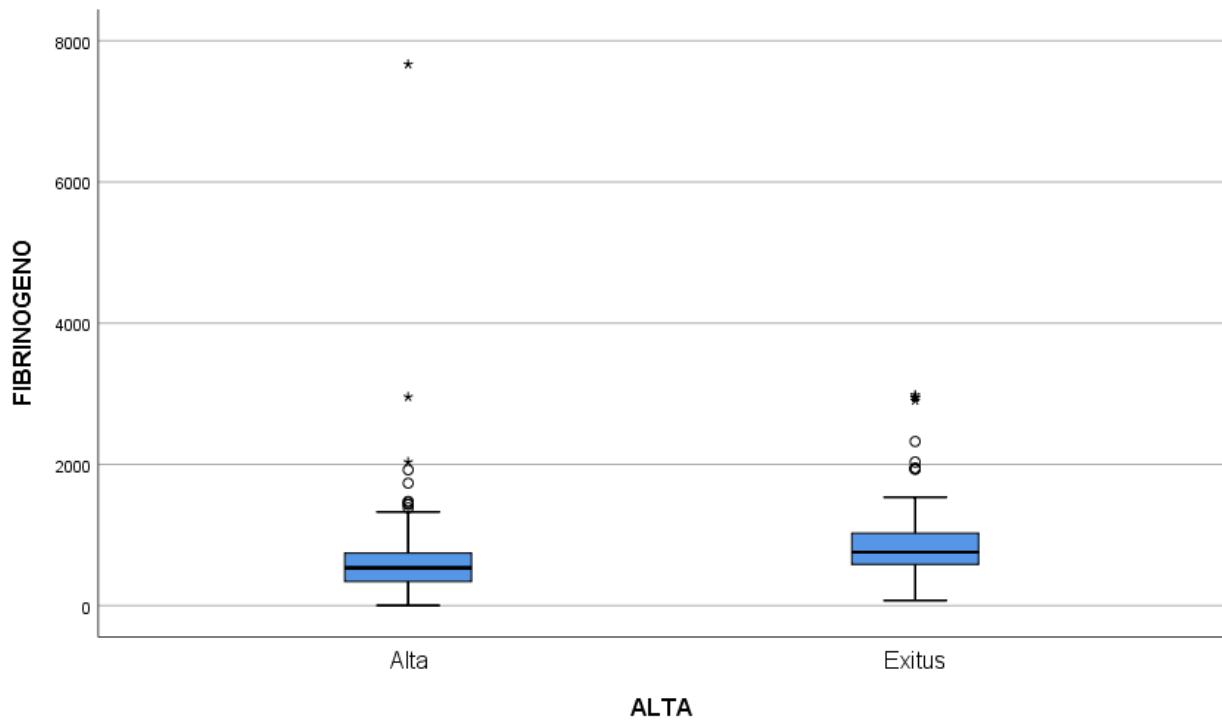
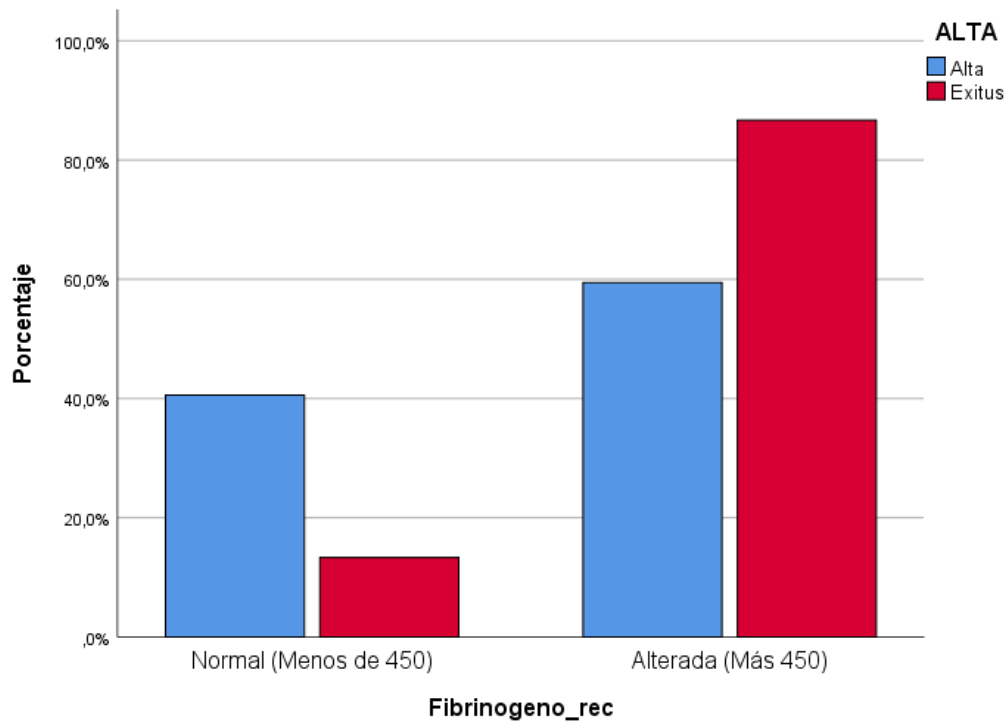


Figura 112

Comparación de los niveles de fibrinógeno en función del tipo de alta. Porcentaje de pacientes con valores de fibrinógeno alterados en función del tipo de alta



Hallazgos similares se encontraron para la IL-6. Los pacientes que fallecieron tuvieron cifras significativamente más elevadas (74 ± 166 vs 3 ± 30.9 ; $p < 0.001$). Así mismo, ningún paciente con la IL-6 normal falleció, comparado con el 26.6% de los pacientes que la tenían elevada ($p < 0.001$) (Figura 113,114).

Figura 113

Comparación de los niveles de IL-6 en función del tipo de alta. Niveles medianos de IL-6 en función del tipo de alta (pg/mL)

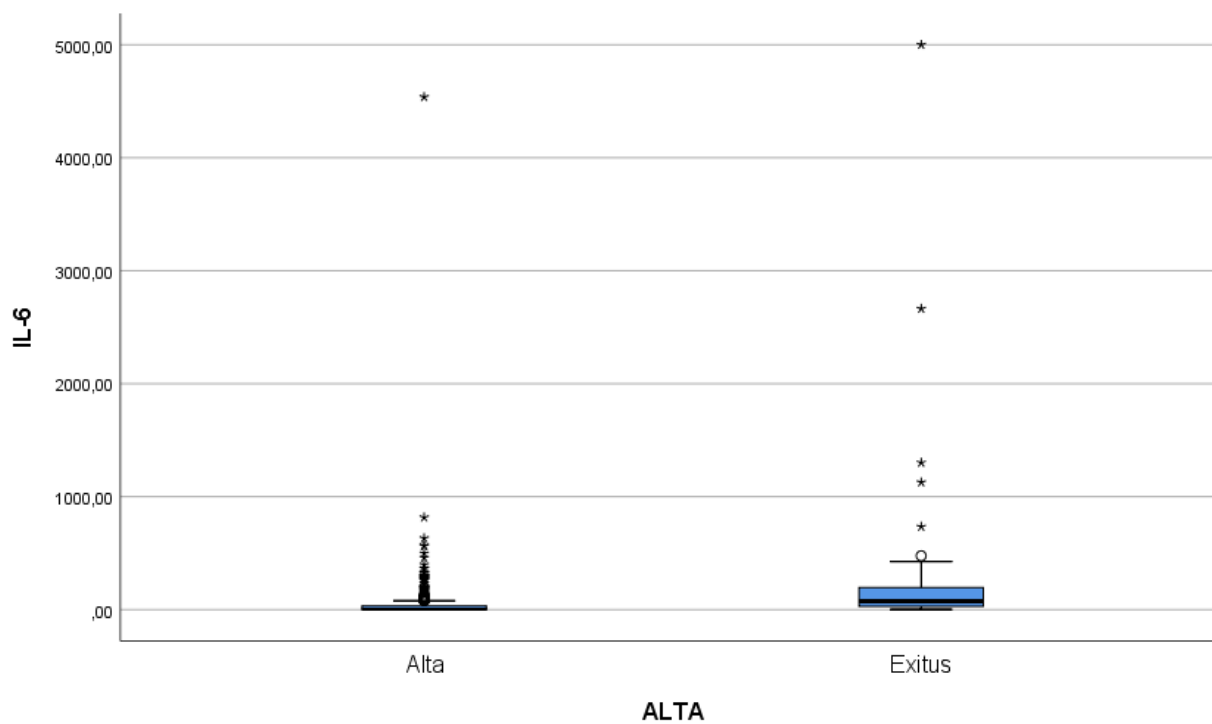
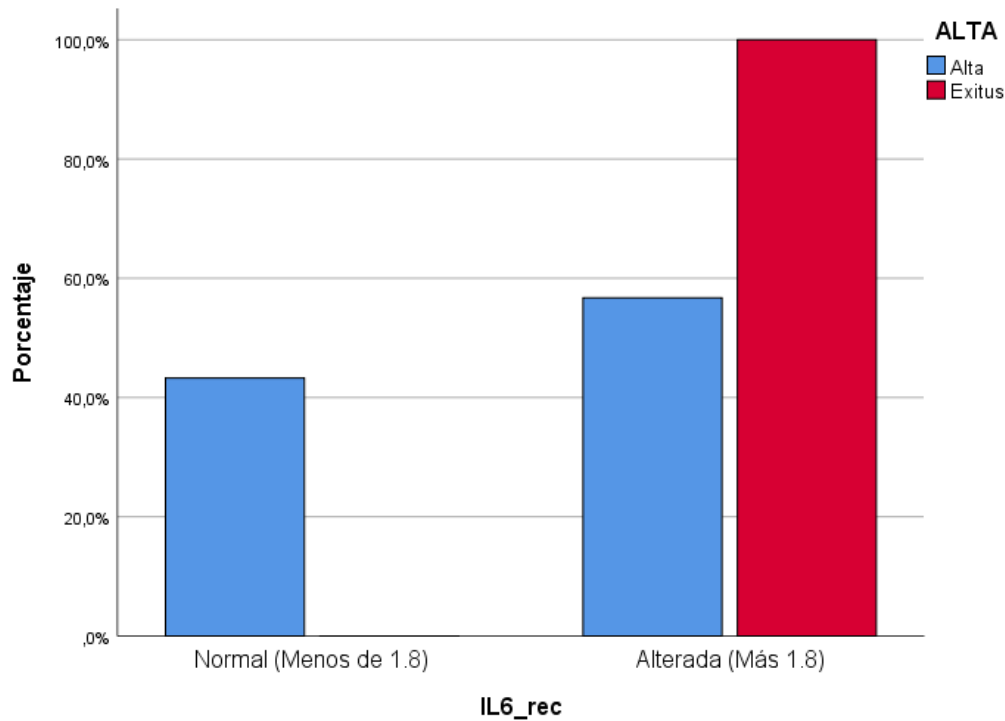


Figura 114

Comparación de los niveles de IL-6 en función del tipo de alta. Porcentaje de pacientes con valores de IL-6 alterados en función del tipo de alta



Analizando el lactato pudo constatar que también existieron diferencias estadísticamente significativas con respecto al tipo de alta, ya que se observaron cifras más elevadas en los pacientes que fallecieron (2 ± 1.4 vs 1.1 ± 0.7 ; $p < 0.001$), y además valores elevados del mismo se asociaron con mortalidad con mayor frecuencia (45.3% vs 11.5%; $p < 0.001$) (Figura 115,116).

Figura 115

Comparación de los niveles de lactato en función del tipo de alta. Niveles medianos de lactato en función del tipo de alta (mmol/L)

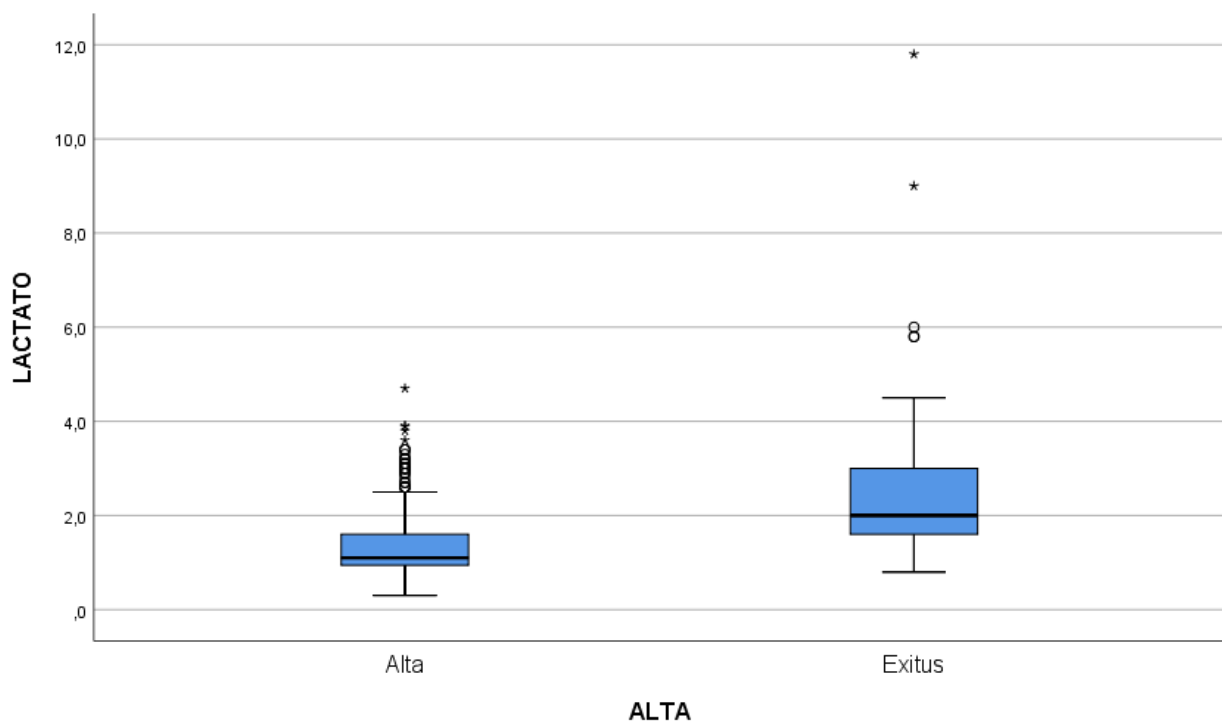
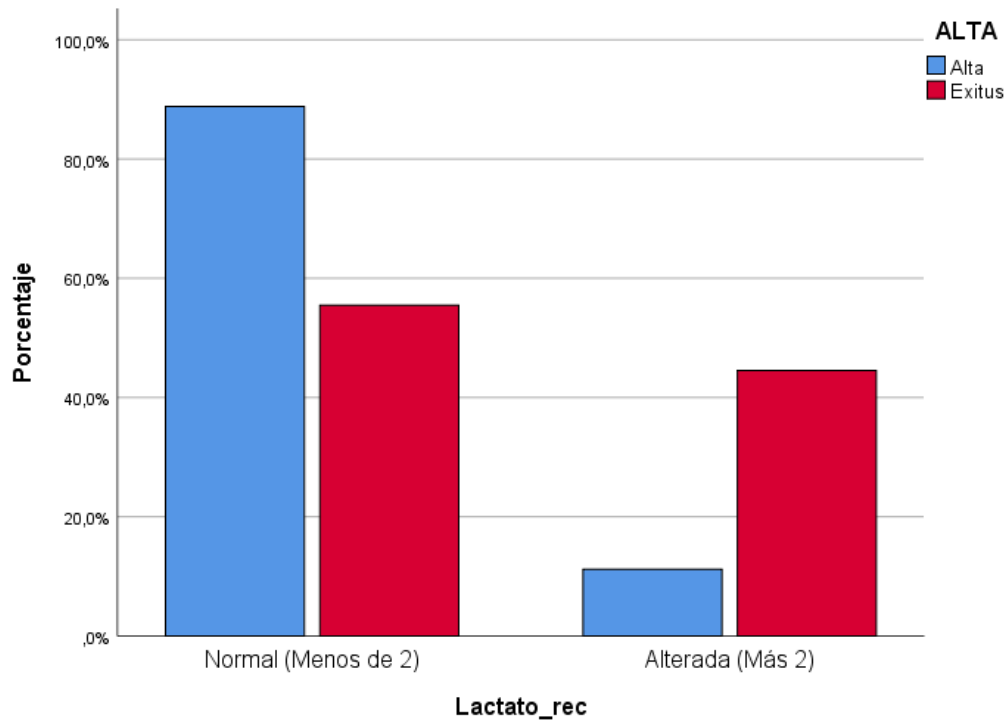


Figura 116

Comparación de los niveles de lactato en función del tipo de alta. Porcentaje de pacientes con valores de lactato alterados en función del tipo de alta



Con la procalcitonina sucedió de forma análoga. Los pacientes fallecidos presentaron cifras más elevadas, siendo la diferencia estadísticamente significativa (1 ± 1.5 vs 0.43 ± 0.7 ; $p < 0.001$). Al comparar los valores de procalcitonina observamos que los pacientes que los tenían elevados fallecieron con más frecuencia que aquellos que los tenían normales, siendo esta diferencia estadísticamente significativa también (25.9% vs 9.3%; $p < 0.001$) (Figura 117,118).

Figura 117

Comparación de los niveles de procalcitonina en función del tipo de alta. Niveles medianos de procalcitonina en función del tipo de alta (ng/mL)

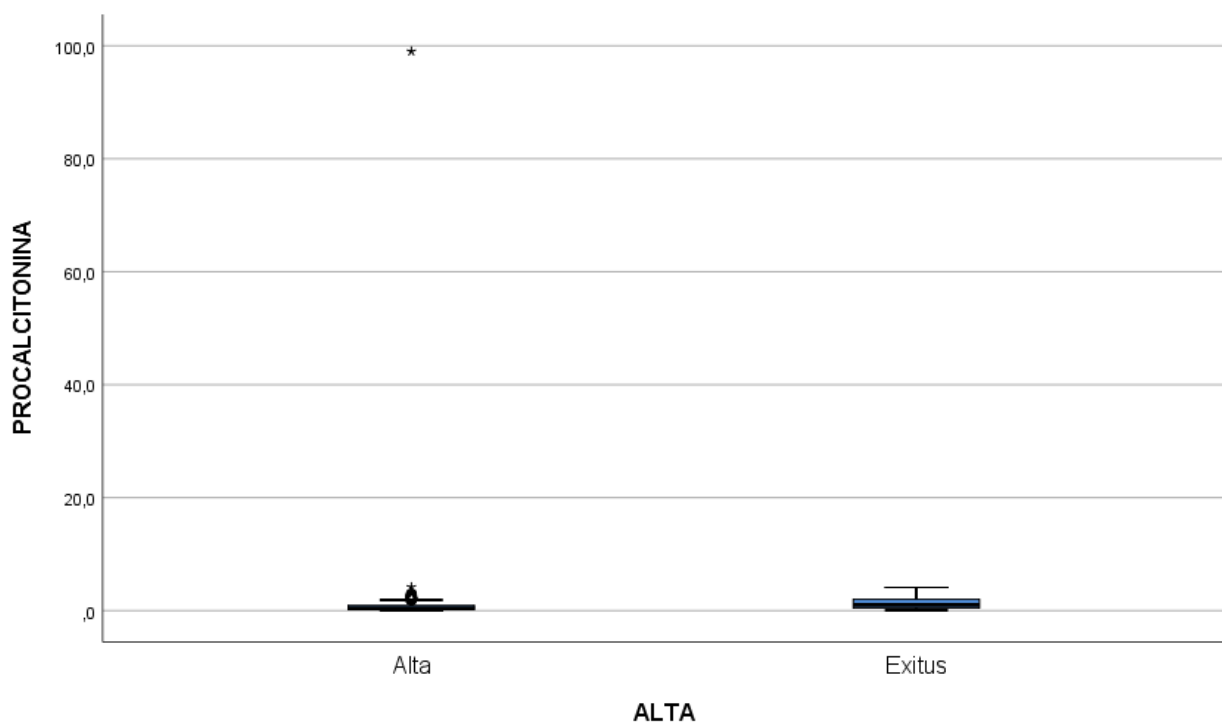
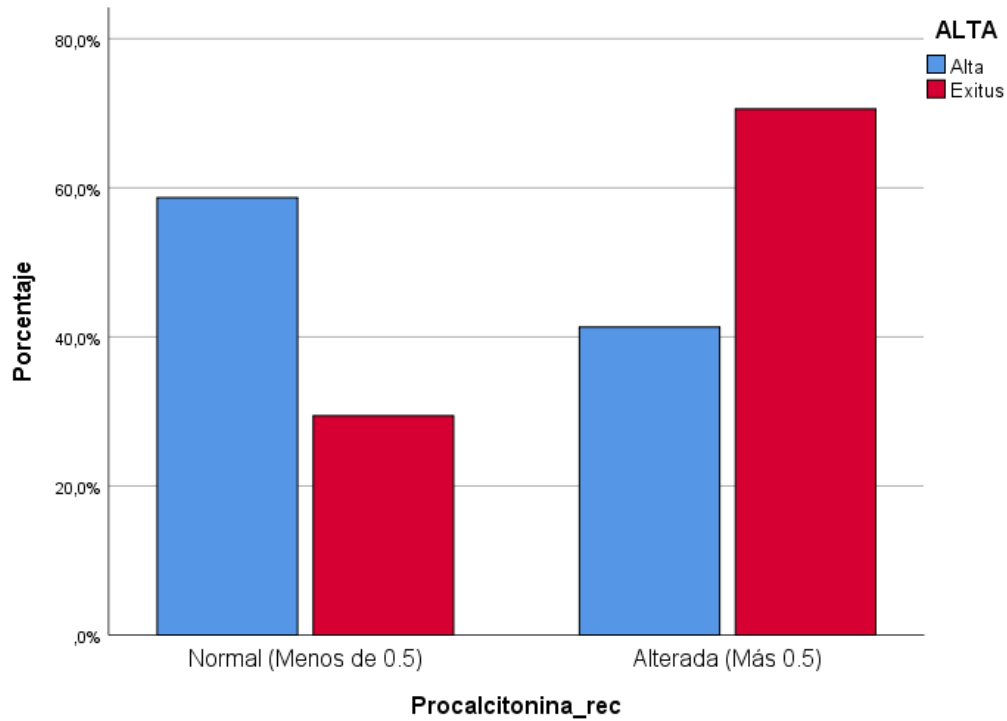


Figura 118

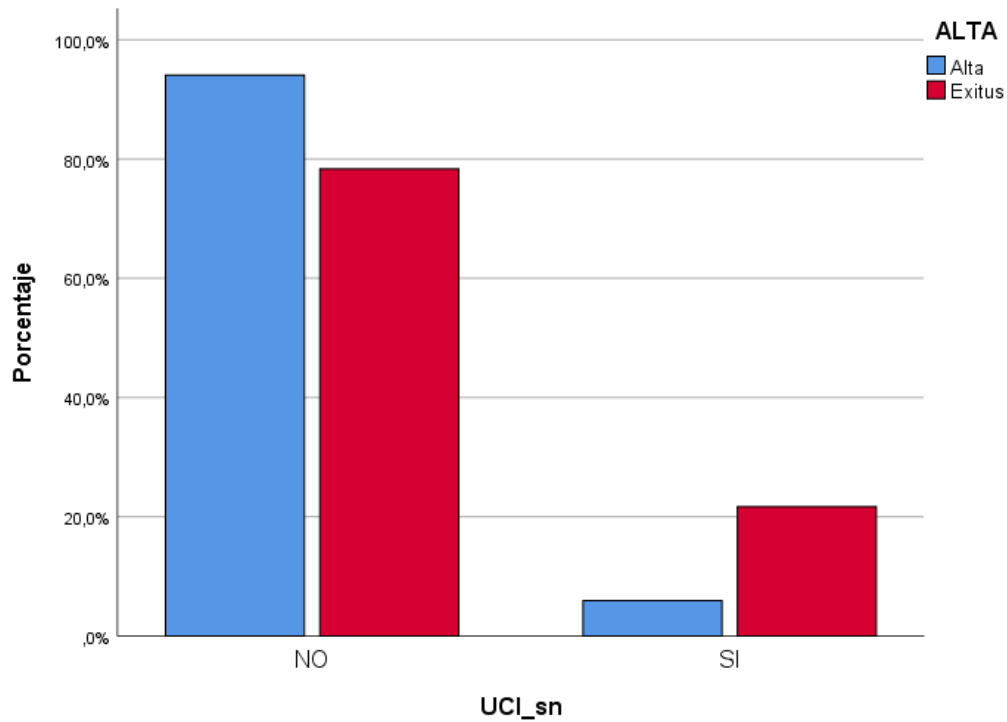
Comparación de los niveles de procalcitonina en función del tipo de alta. Porcentaje de pacientes con valores de procalcitonina alterados en función del tipo de alta



Como parece lógico, los pacientes que ingresaron en la UCI fallecieron con más frecuencia (42.6% vs 14.5%; $p < 0.001$) (Figura 119).

Figura 119

Comparación entre la necesidad de UCI y el tipo de alta, en porcentaje



Los pacientes fallecidos también tuvieron mayor puntuación de carga alostática (8 ± 2 vs 7 ± 3 ; $p < 0.001$), y los pacientes con 6 o más puntos de carga alostática tuvieron mayor porcentaje de fallecidos que los que tuvieron puntuaciones de menos de 6 (24.6% vs 2.3%; $p < 0.001$) (Figura 120,121).

Figura 120

Comparación de los niveles de carga alostática en función del tipo de alta. Niveles medianos de carga alostática en función del tipo de alta

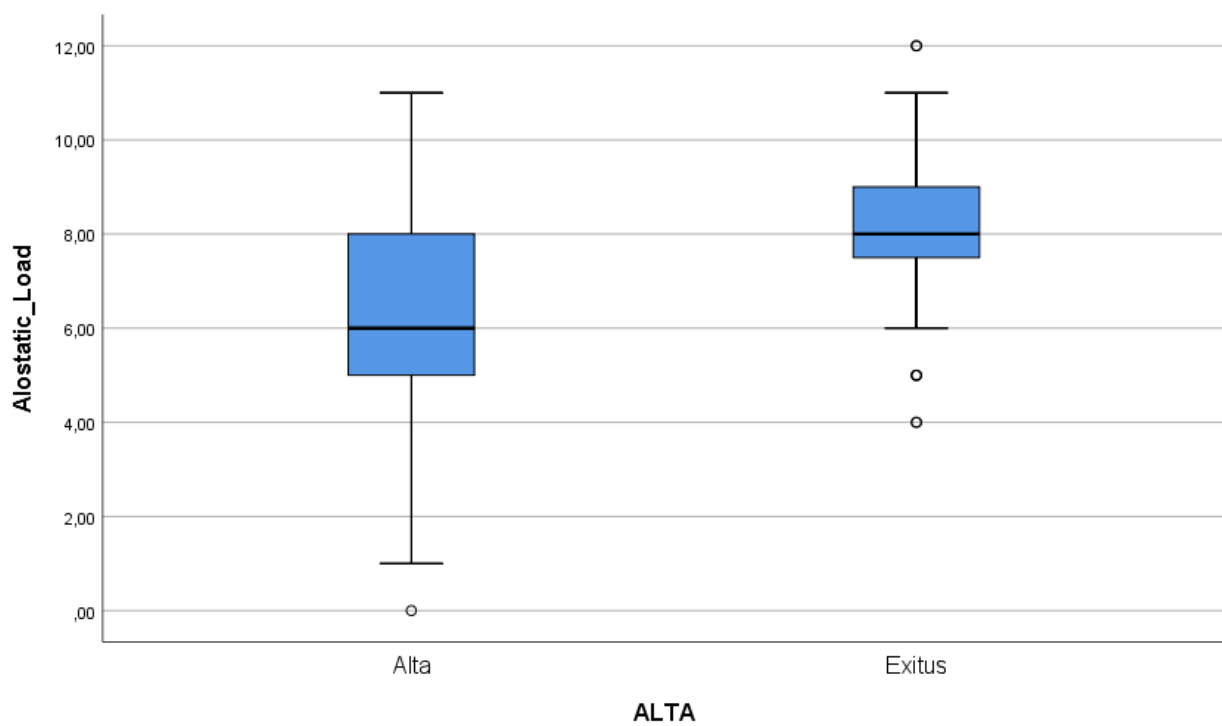
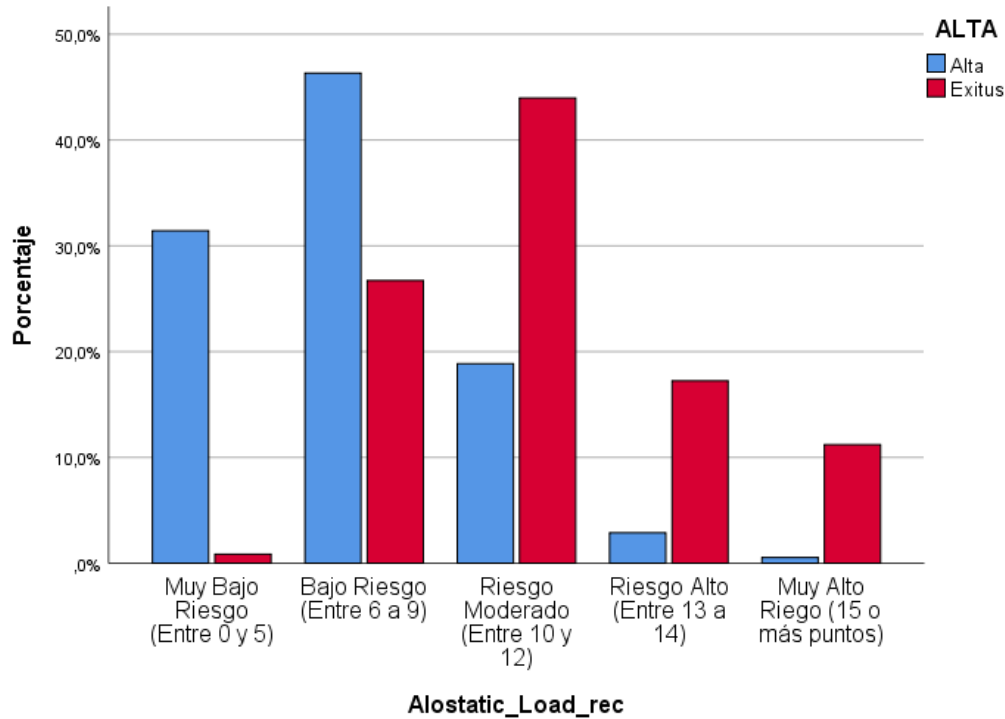


Figura 121

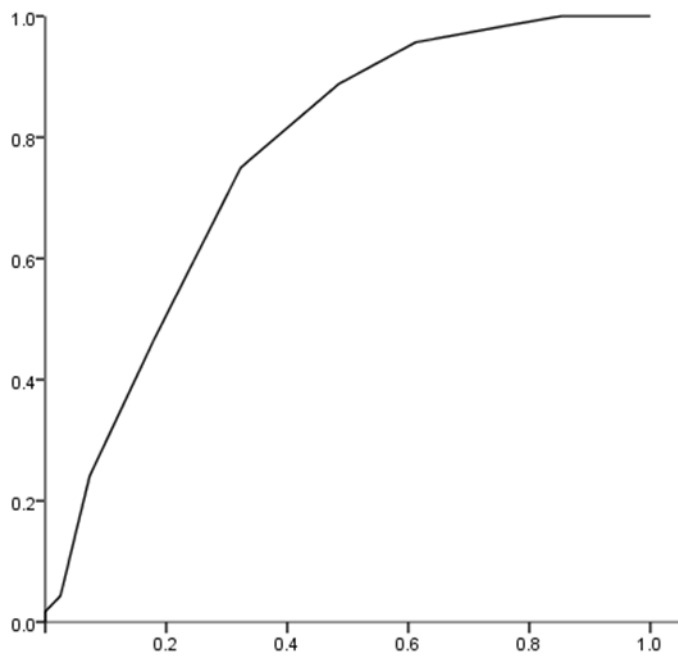
Comparación de los niveles de carga alostática en función del tipo de alta. Porcentaje de pacientes con valores de carga alostática alterados en función del tipo de alta



Para analizar mejor el valor de la puntuación de la carga alostática como marcador pronóstico se calculó su capacidad predictiva con el área bajo la curva ROC que fue de 0.765 (IC95%: 0.724 – 0.806); $p < 0.001$) (Figura 122).

Figura 122

Capacidad predictiva de la carga alostática



Posteriormente, y dada la significativa relación entre la edad y la mortalidad, se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística para ver el efecto de la misma (se obtuvieron puntos de corte para la edad) y de la carga alostática en la capacidad predictiva de mortalidad (Tabla 181).

Tabla 181*Relación de edad y carga alostática con mortalidad*

		OR (IC95%)	p
	<65 años	Ref	-
	65 a 74 años	3.80 (1.77 – 8.15)	0.001
Edad	75 a 84 años	12.1 (5.77 – 25.47)	<0.001
	85 a 90 años	15.39 (6.45 – 36.72)	<0.001
	>90 años	45.07 (12.89 – 157.58)	<0.001
Carga alostática (< 6 vs. 6 o más)		7.83 (3.05 – 20.08)	<0.001

Como se puede observar tanto la edad como la carga alostática tuvieron un papel importante en la predicción de la mortalidad, por lo que creamos un SCORE que aunara las dos variables. Asignamos diferentes puntuaciones a diversos rangos de edad que, junto con la puntuación obtenida de carga alostática, conformaron una escala de 0 a 20 (Tabla 182).

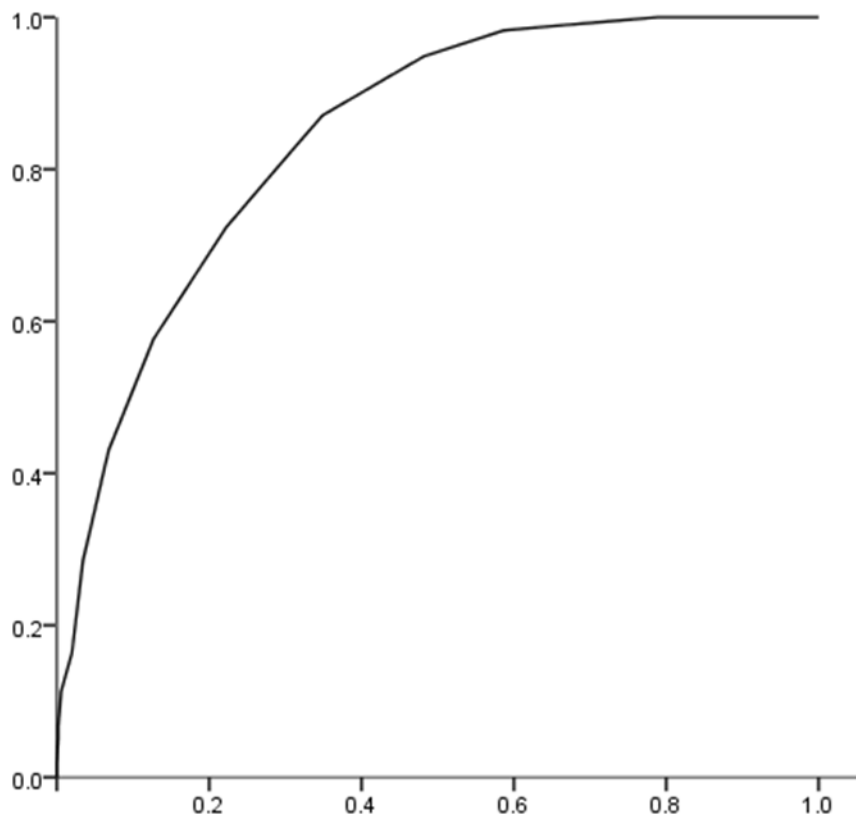
Tabla 182*SCORE combinado Carga Alostática-Edad (Allostatic Load-Age SCORE AL-A SCORE)*

	SCORE	Puntos
	<65 años	0
	65 a 74 años	1
Edad	75 a 84 años	3
	85 a 90 años	4
	>90 años	8
Carga alostática		0 a 12 puntos
Puntuación total		0 - 20

La capacidad predictiva de la puntuación de este SCORE se calculó con el área bajo la curva ROC, que fue de 0.844 (IC95%: 0.810 – 0.879); $p < 0.001$ (Figura 123).

Figura 123

Capacidad predictiva del AL-A- SCORE.



Posteriormente se determinaron los puntos de corte para clasificar a los pacientes en función del riesgo de muerte (Tabla 183).

Tabla 183*Estratificación del riesgo de muerte en función del AL-A- SCORE.*

		Alta	Exitus	p
SCORE (Edad y Carga alostática)	Muy bajo riesgo (0 – 5 puntos)	175 (99.4%)	1 (0.6%)	<0.001
	Bajo riesgo (6 – 9 puntos)	258 (89.3%)	31 (10.7%)	
	Riesgo moderado (10 – 12 puntos)	105 (67.3%)	51 (32.7%)	
	Alto riesgo (13 – 14 puntos)	16 (44.4%)	20 (55.6%)	
	Muy alto riesgo (15 – 20 puntos)	3 (18.8%)	13 (81.3%)	

Los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos (VPP y VPN) y los likelihoods ratios (LR+ y LR-) para los puntos de corte de muy bajo riesgo y de muy alto riesgo están detallados en la tabla 184.

Tabla 184*Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y LRs para puntos de corte de muy bajo riesgo y de muy alto riesgo*

	S	E	VPP	VPN	LR+	LR-
Muy bajo riesgo vs resto	99.1% (92.3 – 99.8)	31.4% (27.7 – 35.4)	23.1% (19.6 – 27)	99.4% (96.9 – 99.9)	1.45	0.03
Muy alto riesgo vs resto	11.2% (6.7 – 18.2)	99.5% (98.4 – 99.8)	81.3% (57 – 93.4)	84.3% (81.3 – 86.9)	20.8	0.89

Discusión

Este capítulo tuvo como objetivo evaluar diferentes parámetros clínicos y de laboratorio en un grupo de 710 pacientes hospitalizados con COVID-19 así como determinar la carga alostática y su relación con ingresos más prolongados y/o necesidad de cuidados intensivos y/o desenlace fatal.

Influencia del sexo en parámetros clínicos y de laboratorio

Acorde a la literatura los hombres estuvieron consistentemente sobrerrepresentados en las formas graves de la infección por coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Se ha propuesto que estas discrepancias se deben a comportamientos específicos de género, factores genéticos y hormonales, y diferencias de sexo en las funciones biológicas comprometidas con la infección por SARS-CoV-2. Varios aspectos sociales, conductuales y la presencia de distintas comorbilidades se han asociado a una mayor severidad de la enfermedad en los hombres en comparación con las mujeres (230,231). En este trabajo, para simplificar el análisis, se dividieron los pacientes acorde a los criterios de normalidad establecidos para los diferentes parámetros de laboratorio, así como para los valores de presión sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca como indicadores clínicos de la enfermedad. Es importante señalar que el estudio no contempla otros parámetros clínicos como el estrés respiratorio o trastornos vasculares, que son indicativos de la enfermedad. Así, se observó una mayor proporción de hombres con alteraciones en la presión diastólica indicando una mayor frecuencia de hipertensos entre los hombres, lo que coincide con lo descrito en la literatura (230,231), pero no hubo diferencias con respecto a alteraciones en la frecuencia cardíaca.

De forma similar a lo reportado en la literatura (232), desde el punto de vista analítico hubo diferencias estadísticamente significativas en los valores de linfocitos, que fueron más bajos en los hombres, y en los de ferritina, PCR, fibrinógeno, IL-6 y procalcitonina, donde los hombres tuvieron los valores significativamente más altos que las mujeres. El número total de parámetros alterados (carga alostática) para cada paciente también fue significativamente mayor en los hombres, lo que sugiere

mayor deterioro fisiológico en ellos que en las mujeres. Esta situación se reflejó en un mayor número de días de hospitalización entre los hombres, coincidiendo con lo reportado en la literatura (230,233). En otro estudio similar realizado en China se analizaron las características clínicas y los valores de laboratorio en pacientes masculinos y femeninos con COVID-19, incluyendo una cohorte de 111 personas compuesta por 36 pacientes con COVID-19, 54 pacientes con neumonía viral común adquirida en la comunidad (NAC) del mismo sexo y edad, y 21 controles sanos. Se analizaron los recuentos de monocitos, linfocitos y los niveles de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y proteína C reactiva (PCR) en muestras de sangre periférica. Se encontraron puntuaciones más altas en la Evaluación de Fisiología Aguda y Salud Crónica II (APACHE II), recuentos de monocitos y niveles de PCR y ALT en pacientes masculinos con COVID-19. Se observó una disminución en los recuentos y proporciones de subconjuntos de linfocitos en pacientes con COVID-19, excepto en las proporciones de células T CD3+ y CD8+. Se observaron proporciones más bajas de células T CD4+ y mayores proporciones de células T CD8+ en pacientes masculinos y con COVID-19 grave, y las diferencias fueron independientes del nivel de estrógenos. La proporción de células T CD4+ se asoció negativamente con la proporción de células T CD8+ en pacientes masculinos con COVID-19. Esta correlación no fue significativa en las mujeres. Este trabajo demuestra que las diferencias entre sexos en los recuentos de monocitos circulantes y las proporciones de células T CD4+ y células T CD8+ en pacientes con COVID-19, independientemente de los niveles de estrógenos, están asociadas con las manifestaciones clínicas en pacientes con COVID-19 con alta especificidad, indicando formas más graves de la enfermedad en pacientes masculinos (234). En otro estudio, también en China, se exploraron las diferencias de sexo en las características clínicas y los posibles factores de riesgo de mortalidad en pacientes graves con COVID-19. Se incluyeron a todos los pacientes graves con COVID-19 ingresados en el Hospital Eastern Renmin de la Universidad de Wuhan, con un resultado clínico definitivo al 10 de Abril de 2020. De los 651 pacientes incluidos, 332 eran hombres y 319 eran mujeres. Hombres y mujeres no difirieron en edad ni

en comorbilidades subyacentes. Los hombres tenían más probabilidades que las mujeres de presentar fiebre y desarrollar complicaciones graves, incluido el síndrome de dificultad respiratoria aguda, infección secundaria, lesión cardíaca aguda, coagulopatía, lesión renal aguda y arritmia. Además, los hombres tenían una mortalidad mucho mayor en relación con las mujeres. El estudio de regresión multi variable mostró que la neutrofilia (odds ratio 6,845, IC 95% 1,227-38,192, $p=0,028$), trombocitopenia (19,488, 3,030-25,335, $p=0,002$), troponina I hipersensible mayor a 0,04 pg/mL (6,058, 1,545-23,755, $p=0,010$) y procalcitonina mayor a 0,1 ng/mL (6,350, 1,396-28,882, $p=0,017$) al ingreso de los pacientes se asociaron con muerte hospitalaria. Con cualquiera de estos factores de riesgo la tasa de supervivencia acumulada fue relativamente menor en los hombres que en las mujeres. En conclusión, los hombres tenían más probabilidades que las mujeres de desarrollar complicaciones graves y llegar a la muerte. Los posibles factores de riesgo de neutrofilia, trombocitopenia, troponina I hipersensible superior a 0,04 pg/ml y procalcitonina superior a 0,1 ng/ml pueden ayudar a los médicos a identificar pacientes con malos resultados en una etapa temprana, especialmente en hombres.

La carga alostática fue mayor en los hombres comparados con las mujeres, sugiriendo mayor compromiso de diferentes órganos y sistemas durante la enfermedad, lo que coincide con lo reportado en la literatura (230,233). Esta situación se refleja en el hecho de que el número de días de hospitalización fue mayor entre los hombres. Sin embargo, e independientemente del sexo, muy pocos pacientes necesitaron UCI, y una proporción muy pequeña falleció (Exitus al alta), y no hubo influencia del sexo en la necesidad de UCI ni en la mortalidad de los pacientes hospitalizados. En otros trabajos en donde un mayor número de pacientes ha necesitado UCI sí se han observado diferencias más claras en cuanto al sexo en la gravedad y pronóstico de la enfermedad. Por ejemplo, en un estudio en China de cohorte retrospectivo incluyó 413 pacientes (230 hombres y 183 mujeres) con COVID-19 de tres hospitales designados con un tiempo de seguimiento del 31 de Enero de 2020 al 17 de Abril de 2020 se determinó la interacción entre la edad, el sexo y la mortalidad hospitalaria mediante análisis de

regresión de Cox. Además, se realizaron modelos de regresión de Cox multivariados para explorar los factores de riesgo asociados con la mortalidad hospitalaria de COVID-19. Se encontró que el sexo tuvo una interacción significativa para la mortalidad hospitalaria ($P < 0,001$). La regresión multivariada de Cox mostró que el sexo masculino (HR 2,033, IC 95% 1,007–2,098, $P = 0,010$) se asoció de forma independiente con la mortalidad hospitalaria de los pacientes con COVID-19. En este estudio multicéntrico las mujeres experimentaron una menor mortalidad por COVID-19 que los hombres (4,4 frente a 10,0 %, $P = 0,031$, particularmente las mujeres mayores de 55 años y los hombres del mismo grupo de edad (5,2 vs. 21,0%, $P = 0,007$). En comparación con los pacientes masculinos, las pacientes femeninas tenían niveles más altos de linfocitos ($P < 0,001$) y lipoproteínas de alta densidad ($P < 0,001$), niveles más bajos de PCR de alta sensibilidad ($P < 0,001$) y una menor tasa de incidencia de lesión cardíaca aguda (6,6 vs. 13,5%, $p = 0,022$). Estos resultados señalan que el sexo masculino sí es un factor de riesgo independiente de mortalidad hospitalaria por COVID-19. Aunque la mortalidad femenina en COVID-19 fue menor que la masculina, podría no estar directamente relacionada con el efecto de los estrógenos. Se necesitan más estudios para identificar las diferencias entre sexos en COVID-19 y los mecanismos involucrados (230).

En otro trabajo cuyo objetivo fue también explorar la asociación entre el sexo y los resultados clínicos en pacientes con COVID-19 (235) se analizaron retrospectivamente datos clínicos detallados, incluidas características clínicas, pruebas de laboratorio, características de imagen y tratamientos de 1190 casos de pacientes adultos con COVID-19 confirmado. Las asociaciones entre el sexo y los resultados clínicos se identificaron mediante análisis de regresión de Cox multivariado. Hubo 635 pacientes masculinos y 555 mujeres en este estudio. En los hombres se observaron proporciones más elevadas de diferentes marcadores comparado con las mujeres: lesión renal aguda (5,5% frente a 2,9%, $p = 0,026$), lesión cardíaca aguda (9,1% frente a 4,3%, $p = 0,001$) y coagulación intravascular diseminada (2,5% frente a 0,7%, $P = 0,024$). En comparación con las pacientes femeninas, los pacientes masculinos

con COVID-19 tuvieron una tasa de mortalidad hospitalaria más alta (15,7% frente a 10,3%, $p = 0,005$). Sin embargo, el análisis de regresión de Cox mostró que el sexo no influyó en la mortalidad hospitalaria de los pacientes con COVID-19. A diferencia de lo encontrado en el trabajo anterior y un poco en concordancia con los hallazgos del presente trabajo, el sexo masculino se asoció con un peor pronóstico de COVID-19 pero no pareció ser un factor pronóstico independiente y su relación con el fallecimiento no es consistente en la literatura.

Influencia de la edad en parámetros clínicos y de laboratorio

Se encontró que el número de pacientes con valores alterados para linfocitos, dímero D, LDH y fibrinógeno aumentaba con la edad, mientras que este parámetro no pareció afectar al número de pacientes con valores alterados de leucocitos, PCR, ferritina, lactato, pro calcitonina o IL-6. En cuanto a los parámetros clínicos, la edad influyó significativamente en el aumento de pacientes con valores anormales de tensión sistólica, frecuencia cardíaca y carga alostática, influyendo también en la mortalidad (más elevada) y en el número de días de ingreso (ingresos más prolongados). Al respecto la literatura reporta resultados variables. Por ejemplo, en un trabajo se encontraron diferencias en parámetros clínicos con respecto a la edad, particularmente entre pacientes menores o mayores de 60 años. En ese estudio, se incluyeron retrospectivamente a 32 pacientes con COVID-19 a quienes la autoridad sanitaria local confirmó que tenían COVID-19 y que fueron admitidos en el primer hospital afiliado de la Universidad de Zhengzhou en Zhengzhou, China, entre el 3 de Enero y el 20 de Marzo de 2020. La información clínica y los datos de las pruebas experimentales se recopilaban retrospectivamente. Los 32 pacientes de este estudio se encontraban todos en estado crítico y fueron clasificados como graves, según las directrices de infección por 2019-nCoV de la Comisión Nacional de Salud de la República Popular China. Se compararon los datos entre personas <60 años y ≥60 años. De 32 pacientes, 13 tenían menos de 60 años y 19 pacientes tenían ≥60 años. El síntoma más común entre todos los pacientes al ingreso fue la fiebre (93,8%). En comparación con los pacientes más jóvenes, los

pacientes de mayor edad presentaron un aumento de comorbilidades. Entre los pacientes de 60 años o más, el recuento de plaquetas, la bilirrubina directa, la bilirrubina indirecta, los valores de la lactato deshidrogenasa, el péptido natriurético tipo B, la proteína C reactiva (PCR), la procalcitonina (PCT) y la interleucina-10 (IL-10) fueron significativamente más altos que en los pacientes más jóvenes menores de 60 años. Los linfocitos T CD4+, los linfocitos T CD8+ y los linfocitos NKT disminuyeron, los linfocitos T CD4+/CD8+ aumentaron significativamente en los 32 pacientes, mientras que no hubo diferencias evidentes entre los pacientes más jóvenes y los de mayor edad. El CURB-65 (confusión, urea, respiración, frecuencia, presión arterial más edad ≥ 65 años), Evaluación de Fisiología Aguda y Salud Crónica (APACHE) II y el valor de pH fueron significativamente más altos en pacientes mayores que en pacientes menores de 60 años. Sin embargo, la PaO₂ y la PaO₂:FiO₂ fueron menores en los pacientes de mayor edad que en los más jóvenes. En comparación con los pacientes menores de 60 años, los pacientes de 60 años o más tendieron a desarrollar síndrome de distrés respiratorio (15 [78,9%] frente a 5 [38,5%]), shock séptico (7 [36,8%] frente a 0 [0,0%]) y más probabilidades de recibir ventilación mecánica (13 [68,4%] frente a 3 [23,1%]). Se rastrearon las trayectorias dinámicas de siete parámetros de laboratorio los días 1, 3, 5 y 7, y se observaron diferencias significativas en el recuento de linfocitos ($P = 0,026$), dímero D ($P = 0,010$), lactato deshidrogenasa ($P = 0,000$) y PCR. Se observaron proteínas ($P = 0,000$) entre los dos grupos de edad. Una alta proporción de pacientes críticamente enfermos tenían 60 años o más. Además, se observó una rápida progresión de la enfermedad en pacientes de edad avanzada. Por lo tanto, se debe realizar una estrecha vigilancia y un tratamiento oportuno en los pacientes de edad avanzada con COVID-19 (236).

A diferencia de lo encontrado en el trabajo anterior un estudio realizado en Brasil, en donde se llevó a cabo un análisis multidimensional que involucró millones de registros de parámetros de laboratorio y pruebas de diagnóstico de 178.887 individuos de los cuales 33.266 dieron positivo para SARS-CoV-2, no mostró una asociación entre edad, sexo y gravedad por COVID 19 (237). Los datos

analizados incluyeron aquellos relacionados con el recuento sanguíneo completo, electrolitos, metabolitos, gases en sangre arterial, enzimas, hormonas, biomarcadores de cáncer y otros. La COVID-19 indujo alteraciones similares en los parámetros de laboratorio en hombres y mujeres. La PCR y la ferritina aumentaron, especialmente en hombres mayores con COVID-19, mientras que las pruebas de función hepática anormales fueron comunes en varios grupos de edad, excepto en las mujeres jóvenes. Los niveles bajos de basófilos y eosinófilos en sangre periférica fueron más comunes en los ancianos con COVID-19. Tanto los pacientes masculinos como femeninos con COVID-19 ingresados en unidades de cuidados intensivos presentaron alteraciones en el sistema de coagulación y valores más elevados de neutrófilos, PCR y lactato deshidrogenasa. Este estudio indica directamente la presentación de la enfermedad COVID-19 como una intrincada interacción entre el sexo, la edad y la activación inmune. Sin embargo, hay mucha variabilidad en los estudios dependiendo del protocolo, el rango de edad de los pacientes y la gravedad de los mismos.

Efecto de parámetros clínicos y de laboratorio en el número de días de hospitalización, en UCI, y en la mortalidad

Los signos vitales se miden de forma rutinaria en el momento del ingreso y pueden proporcionar un indicador temprano y rentable del pronóstico de la enfermedad. Basándose en los resultados de los estudios e informes publicados, desde el inicio de la pandemia de COVID-19 se identificaron un número significativo de individuos y grupos de alto riesgo cuya probabilidad de fallecer y de presentar complicaciones graves era mayor que la de otros. Los pacientes con hipertensión pertenecían a uno de estos grupos. Dado que existe una interacción entre COVID-19 y la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA2), se ha sugerido que la hipertensión podría desempeñar un papel en la patogénesis de COVID-19. Podría actuar como un predictor clínico directo de la gravedad de la enfermedad o ayudar en la exacerbación de la enfermedad al final de un período definido de presentación del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), o la

insuficiencia orgánica múltiple (IOM). En el presente estudio se investigó si había asociación entre el número de días de ingreso hospitalario y los días de ingreso en UCI con diferentes parámetros clínicos y de laboratorio medidos en un grupo de pacientes hospitalizados. No se observó ninguna asociación significativa entre los valores de la presión sistólica, diastólica o la frecuencia cardíaca con los días de hospitalización o los días en la UCI. Tampoco con el número de pacientes que mostró alteraciones en estos parámetros. Aunque no se han publicado datos sobre la relación entre la estancia en el hospital y la hipertensión, trabajos previos sí han encontrado que la presión diastólica elevada al inicio de la hospitalización se relaciona con resultados adversos y peor pronóstico. Por ejemplo, en un estudio de cohorte retrospectivo de un solo centro de pacientes con COVID-19 en el Séptimo Hospital de la ciudad de Wuhan, China, se analizaron cuarenta y tres parámetros demográficos, clínicos y de laboratorio recopilados en el momento del ingreso más el estado de alta/muerte, los días desde la aparición de los síntomas de COVID-19 y los días de hospitalización. De 157 pacientes, 120 fueron dados de alta y 37 fallecieron. Las correlaciones de Pearson mostraron que la hipertensión y la presión arterial sistólica (PAS) se asociaron con parámetros de muerte y dificultad respiratoria. La PAS, pero no la hipertensión, fue una variable en los modelos de predicción de mortalidad y supervivencia, encontrándose que estaba elevada en los pacientes fallecidos en comparación con los pacientes dados de alta con COVID-19. Estos hallazgos sugieren que los datos disponibles en el momento del ingreso hospitalario podrían contribuir a la predicción de riesgos basada en la evidencia y a la toma de decisiones adecuadas en el triaje hospitalario para brindar la atención más adecuada y garantizar el mejor resultado para el paciente. La PAS alta, una causa de daño a órganos terminales y un factor comórbido importante, se identificó como una variable en los modelos de predicción de mortalidad y supervivencia (238).

En otro estudio retrospectivo de pacientes ingresados en el Hospital King Edward VIII, Sudáfrica, con COVID-19 durante Junio-Septiembre de 2020 se realizaron comparaciones en términos demográficos y signos vitales de admisión. El análisis univariado y multivariado de las variables

predictivas identificó asociaciones con la mortalidad hospitalaria, y el modelo de regresión multivariado resultante se evaluó para determinar su capacidad predictiva con el análisis de la curva de características operativas del receptor (ROC). Los 236 participantes inscritos fueron 153 (77,54%) supervivientes y 53 (22,46%) no supervivientes. Se encontró que la edad, la saturación de oxígeno, la frecuencia respiratoria, la glucosa y la presión arterial diastólica estaban significativamente asociadas con la mortalidad en el análisis univariado. Una prueba de rango logarítmico reveló tasas de supervivencia significativamente más bajas en pacientes con una saturación de oxígeno al ingreso < 90% en comparación con ≥90% ($p = 0,001$). La regresión logística multivariada reveló una relación significativa entre la edad y la saturación de oxígeno con la mortalidad hospitalaria; OR 1,047; IC 95% 1,016–1,080; $p = 0,003$ y OR 0,922; IC 95% 0,880–0,965; $p = 0,001$ respectivamente (239).

En un metaanálisis se reportó que la tasa global de mortalidad por COVID 19 es de alrededor de un 12%. La hipertensión estaba presente en el 25% de los pacientes como enfermedad comórbida. El riesgo relativo (RR) global de muerte, gravedad de la enfermedad y posibilidad de ingreso en la UCI se estimó en 1,79, 1,74 y 1,91, respectivamente. Los resultados de la meta-regresión mostraron que el sexo masculino aumentaba significativamente el riesgo de gravedad de la enfermedad e ingreso en la UCI. Los resultados indicaron que en los 36 estudios seleccionados con un tamaño muestral global de 960.963 pacientes, la prevalencia de hipertensión fue una afección comórbida con un porcentaje de prevalencia global era de 25%. Sin embargo, hubo mucha heterogeneidad entre los resultados de los estudios (240).

En otro trabajo se verificó si la PA inicial en el servicio de urgencias de pacientes hospitalizados predecía la mortalidad en pacientes COVID-19 positivo (+). Se incluyeron datos de pacientes hospitalizados COVID-19 (+) y negativos (-) en el Hospital Universitario Stony Brook de Marzo a Julio de 2020. Las PA arteriales medias (PAAM) iniciales se categorizaron en terciles (T) de PAAM (65-85 [T1], 86-97 [T2] y ≥98 [T3] mmHg). Las diferencias se evaluaron mediante pruebas univariadas (t-tests, chi-

cuadrado). Se calcularon análisis de regresión logística multivariable (MV) para evaluar los vínculos entre la PAAM y la mortalidad en los pacientes hipertensos COVID-19. Se diagnosticaron 1.549 adultos con COVID-19 (+) y 2.577 resultaron negativos (-). La mortalidad de los pacientes con COVID-19 (+) fue 4,4 veces superior a la de los pacientes con COVID-19 (-). Aunque la prevalencia de la HTA no difirió entre los grupos COVID-19, la PA sistólica, la PA diastólica y la PA media (PAAM) fueron inferiores en la cohorte COVID-19(+) frente a la (-). Cuando los sujetos se clasificaron en terciles de PAAM, el tercil T2 de PAAM tuvo la mortalidad más baja y el tercil T1 de PAAM tuvo la mortalidad más alta en comparación con T2. Sin embargo, no se observaron diferencias en la mortalidad entre los terciles de PAAM en COVID-19 (-). El análisis de la VM de los sujetos COVID-19 (+) expuso la muerte como factor de riesgo para T1 PAAM. A continuación, se estudió la mortalidad de aquellos con un diagnóstico histórico de hipertensión o normo-tensión. En el análisis VM, la T1 PAAM, el sexo, la edad y la primera frecuencia respiratoria se correlacionaron con la mortalidad, mientras que el recuento de linfocitos se correlacionó inversamente con la muerte en los pacientes hipertensos COVID-19 (+), mientras que ni las categorías T1 ni T3 de PAAM predijeron la muerte en los no hipertensos. Una PAAM baja al ingreso en sujetos COVID-19 (+) con diagnóstico histórico de HTA se asocia con la mortalidad y puede ayudar a identificar a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad (241).

En otra investigación llevada a cabo en Rusia se evaluó la asociación de la hipertensión con las formas graves y los resultados mortales de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en pacientes adultos (≥ 18 años) ingresados en el hospital universitario de la Universidad Sechenov (Moscú, Rusia) entre el 8 de Abril de 2020 y el 19 de Noviembre de 2020 con COVID-19 clínicamente diagnosticado o confirmado por laboratorio. La cohorte incluyó 1.637 pacientes. El resultado primario fue la mortalidad hospitalaria por todas las causas. Los resultados secundarios incluyeron el ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y la ventilación invasiva. Se realizó una regresión logística múltiple para evaluar la asociación independiente entre los factores de riesgo y los criterios de valoración. Se

incluyeron en el estudio un total de 1.637 pacientes. El 51,80% (n=848) de los sujetos eran hombres. La mediana de edad fue 59,0 (48,0; 70,0) años y el 55,90% (n=915) tenía diagnóstico preexistente de hipertensión. Los pacientes con hipertensión tuvieron una lesión pulmonar significativamente más grave según los hallazgos de la tomografía computarizada de tórax, así como una menor saturación de oxígeno (SpO2) y una proporción elevada de ellos fue ingresada en la UCI y sometida a ventilación invasiva. El grupo de hipertensión también tuvo una mayor mortalidad. La edad, la hipertensión, la glucosa, la proteína C reactiva y la disminución del recuento de plaquetas se asociaron de forma independiente con la mortalidad, siendo la hipertensión la asociación más fuerte (OR 1,827, IC 95% 1,174-2,846, p=0,008). La edad, la hipertensión, el recuento de neutrófilos, el recuento de plaquetas, la glucosa y la PCR se asociaron de forma independiente con el ingreso a la UCI, siendo la hipertensión la asociación más fuerte (OR 1,595, IC 95% 1,178-2,158, p=0,002). La edad, la hipertensión, la glucosa, la PCR y la disminución del recuento de plaquetas se asociaron de forma independiente con la ventilación invasiva, siendo la hipertensión la que tuvo la asociación más fuerte (OR 1,703, IC 95% 1,151-2,519, p=0,008). Según los modelos de regresión logística múltiple, las probabilidades de la muerte, el ingreso en la UCI y la ventilación invasiva fueron mayores en el grupo con hipertensión en comparación con el grupo sin hipertensión, por lo que la hipertensión puede ser un predictor independiente de COVID-19 grave y resultados adversos, es decir, muerte, ingreso en la UCI y ventilación invasiva en pacientes hospitalizados (242). En suma, aunque la hipertensión en este trabajo no fue un marcador asociado a la gravedad de la enfermedad, otros trabajos sí han aportado evidencias de su papel como predictor de gravedad, necesidad de UCI y mortalidad.

En el presente estudio se encontró una correlación positiva entre el número de días de ingreso, la estancia en UCI y la mayoría de los valores analíticos. En algunos la relación fue menor, como en los linfocitos y la ferritina, y en otros fue mayor como en el dímero D, LDH, PCR, Fibrinógeno, IL-6, lactato y

procalcitonina, siendo las diferencias estadísticamente significativas. Además, estos parámetros se asociaron inversamente con la supervivencia.

Con respecto a la relación de estos parámetros con la estancia en UCI se encontró que los pacientes que ingresaron en UCI tuvieron TAs y TAd más bajas que los no ingresados. También tuvieron cifras más elevadas de leucocitos, dímero D, LDH, ferritina, fibrinógeno, IL-6 y lactato y menor cantidad de linfocitos, siendo las diferencias estadísticamente significativas.

Otros trabajos han relacionado estos mismos parámetros que integran la carga alostática de forma individual con el pronóstico de la enfermedad por COVID-19. Está establecida la relación del dímero D con la severidad de la enfermedad, y es un predictor de mortalidad. Trabajos anteriores han relacionado niveles elevados de dímero D con la severidad y mortalidad de la infección. En un estudio retrospectivo en el Hospital General de Wuhan Asia desde el 12 de Enero de 2020 hasta el 15 de Marzo de 2020 se recopilaban los niveles de dímero D en el momento del ingreso y los eventos de muerte, para calcular el límite óptimo utilizando curvas características operativas del receptor. Según el punto de corte, los sujetos se dividieron en dos grupos. Luego se comparó la mortalidad hospitalaria entre los dos grupos para evaluar el valor predictivo del nivel de dímero D. Se inscribieron en el estudio un total de 343 pacientes elegibles. El valor de corte óptimo del dímero D para predecir la mortalidad hospitalaria fue 2,0 µg/ml, con una sensibilidad del 92,3% y una especificidad del 83,3%. Hubo 67 pacientes con dímero D $\geq 2,0$ µg/ml y 267 pacientes con dímero D $< 2,0$ µg/ml al ingreso. 13 muertes ocurrieron durante la hospitalización. Los pacientes con niveles de dímero D $\geq 2,0$ µg/mL tuvieron una mayor incidencia de mortalidad en comparación con aquellos con niveles de dímero D $< 2,0$ µg/mL (12/67 versus 1/267, $P < 0,001$; índice de riesgo, 51,5; intervalo de confianza del 95%, 12,9-206,7). El dímero D al ingreso superior a 2,0 µg/ml (aumento de cuatro veces con respecto a la normalidad) podría predecir eficazmente la mortalidad hospitalaria en pacientes con COVID-19. Estos resultados confirman en parte

los hallazgos de este estudio, señalando que el dímero D podría ser un marcador temprano y útil para mejorar el tratamiento de los pacientes con COVID-19 (243).

Otro estudio tuvo como objetivo evaluar la precisión del dímero D al ingreso en el pronóstico de COVID-19 y establecer el valor de corte óptimo del dímero D para predecir la mortalidad hospitalaria. Se analizaron retrospectivamente los parámetros clínicos y de laboratorio y los resultados de los casos confirmados de COVID-19 ingresados en cuatro hospitales de Katmandú. Los casos admitidos de COVID-19 con dímero D registrado y resultados definitivos se incluyeron consecutivamente. El dímero D se midió mediante un ensayo de inmunofluorescencia y se informó en unidades equivalentes de fibrinógeno ($\mu\text{g/ml}$). Las curvas ROC se utilizaron para determinar la precisión del dímero D en la predicción de la mortalidad y para calcular el valor de corte óptimo, sobre la base del cual los pacientes se dividieron en dos grupos y se midió el valor predictivo del dímero D para la mortalidad. Se incluyeron en el estudio 182 pacientes de los cuales el 18,7% falleció durante la estancia hospitalaria. El dímero D medio al ingreso entre los pacientes supervivientes fue de $1,067 \mu\text{g/ml}$ ($\pm 1,705 \mu\text{g/ml}$), mientras que el de los pacientes que fallecieron fue de $3,208 \mu\text{g/ml}$ ($\pm 2,613 \mu\text{g/ml}$). La curva ROC para el dímero D y la mortalidad arrojó un área bajo la curva de 0,807 (IC del 95%: 0,728–0,886, $p < 0,001$). El valor de corte óptimo para el dímero D fue $1,5 \mu\text{g/ml}$ (sensibilidad 70,6%, especificidad 78,4%). Estos resultados confirman que el valor del dímero D al ingreso es un biomarcador preciso para predecir la mortalidad en pacientes con COVID-19, siendo el valor de $1,5 \mu\text{g/ml}$ el valor de corte óptimo del dímero D al ingreso para predecir la mortalidad en pacientes con COVID-19 (244). En un trabajo realizado en Arabia Saudí se valoró la importancia del dímero D como predictor de necesidad de UCI y mortalidad. Se determinaron los valores de dímero D, el perfil de coagulación y el recuento de plaquetas entre pacientes hospitalizados con enfermedad por coronavirus-19 (COVID-19) y se compararon con los hallazgos de sujetos sin COVID-19. Se trató de un estudio observacional hospitalario retrospectivo, en donde participaron 112 pacientes diagnosticados con COVID-19 que fueron ingresados en el Hospital King

Khaled, Najran, Arabia Saudita, y otros 112 sujetos sin COVID-19 como grupo control. Los valores de las pruebas de laboratorio, así como los datos demográficos y clínicos, se obtuvieron de los registros médicos digitalizados. El diagnóstico de la enfermedad por COVID-19 se confirmó mediante un ensayo positivo de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real realizado en el laboratorio central del hospital, donde se extrajeron muestras de un hisopo nasofaríngeo. La neumonía relacionada con COVID-19 se clasificó como crítica, grave, moderada, leve y asintomática, mientras que la trombocitopenia se consideró cuando el recuento de plaquetas era $<150,00 \times 10^9/L$. Se aplicó un análisis estadístico adecuado para determinar posibles diferencias entre los hallazgos de los 2 grupos. Los valores medios del dímero D y del tiempo de coagulación de la tromboplastina parcial activada fueron significativamente elevados ($p < 0,001$). Los valores medios del índice normalizado internacional y del recuento de plaquetas confirmaron una disminución significativa ($p < 0,001$). La trombocitopenia se encontró 9 veces más en los pacientes con COVID-19 que en los que no eran COVID-19. Los valores medios del dímero D y del tiempo de protrombina aumentaron significativamente entre los pacientes con COVID-19 con todos los patrones de síntomas al ingreso ($p < 0,001$). Los valores medios del dímero D aumentaron significativamente en los fallecidos por COVID-19 y en los pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) ($p < 0,001$), lo que indica un potencial marcador de gravedad predictivo y pronóstico, particularmente entre los pacientes con COVID-19 en la UCI (245).

En otra investigación realizada en Italia cuyo objetivo principal fue estudiar el valor del dímero D como marcador predictivo de mortalidad hospitalaria se encontró que dicho valor es limitado. Este fue un estudio de cohorte. La población del estudio estuvo formada por pacientes hospitalizados (edad >18 años) a los que se les diagnosticó COVID-19 mediante PCR en tiempo real en 9 hospitales durante la primera ola de COVID-19 en Lombardía, Italia (Febrero-Mayo de 2020). El criterio de valoración principal fue la mortalidad hospitalaria. La información se obtuvo de los registros de los pacientes. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando un modelo de supervivencia de riesgo competitivo de Fine-Gray. La

discriminación del modelo se evaluó mediante el índice C de Harrell, y la calibración del modelo se evaluó mediante un gráfico de calibración. De 1049 pacientes, 507 pacientes (46%) tenían datos evaluables. De estos 507 pacientes, 96 murieron en 30 días. La incidencia acumulada de mortalidad hospitalaria dentro de los 30 días fue del 19% (IC95: 16%-23%), y la mayoría de las muertes ocurrieron dentro de los primeros 10 días. Un modelo de predicción que contenía el dímero D como único predictor tuvo un índice C de 0,66 (IC del 95%: 0,61–0,71). La calibración general del modelo fue muy pobre. La adición del dímero D a un modelo que contenía edad, sexo y comorbilidades como predictores no produjo ninguna mejora significativa ni en el índice C ni en el gráfico de calibración (246).

En otro trabajo se describió el perfil de ingreso del dímero D en pacientes graves con COVID19 en UCI y su papel predictivo en los resultados y la mortalidad. Se diseñó un estudio de cohorte retrospectivo unicéntrico. Todos los pacientes adultos ingresados en la UCI con COVID-19 se dividieron en 3 grupos: grupo de valores más bajos (niveles de dímero D <3 veces el valor del rango normal [VRN] [500 ng/mL]), grupo de valores intermedios (dímero-D ≥ 3 veces y <10 veces VRN) y grupo de valores superiores (≥ 10 veces VRN). Se incluyeron 118 pacientes (edad media 63 años, 73% hombres) (N = 73 grupo de valores más bajos, N = 31 grupo de valores intermedios; N = 11 grupo de valores más altos). La mortalidad no fue diferente entre los grupos ($p = 0,51$). Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier no revelaron diferencias ($p = 0,52$) entre los grupos, ni se verificó incluso cuando se consideraron como covariables el sexo, la edad, la duración de la estancia en la UCI y la puntuación SOFA. Los hallazgos de este trabajo, de forma similar al trabajo anterior y a diferencia de los resultados del presente estudio, señalan que en pacientes con COVID-19 grave el perfil del dímero D no conserva un valor predictivo con respecto a la supervivencia de los pacientes y no debe utilizarse como indicador de la gravedad de la enfermedad (247).

Con respecto a la LDH los resultados de este trabajo coinciden también con los de estudios previos. Por ejemplo, en un estudio de casos y controles en donde se incluyeron 203 pacientes con

COVID-19 se evaluaron los niveles de la enzima lactato deshidrogenasa sérica (LDH) al ingreso en pacientes con COVID-19. Los resultados mostraron que los niveles séricos de LDH tenían una sensibilidad del 58,7 % y una especificidad del 82,0 %, para predecir la COVID-19 grave. Cuando se toma el límite de 359,50 U/L de los niveles séricos de LDH, la sensibilidad llega hasta el 93,8 % y la especificidad hasta 88,2 % para predecir la mortalidad. Además, el análisis de regresión logística y el modelo de riesgos proporcionales de Cox indicaron respectivamente que el nivel elevado de LDH era un factor de riesgo independiente para la gravedad (HR: 2,73, IC del 95 %: 1,25-5,97; P = 0,012) y la mortalidad (HR: 40,50, 95 % IC: 3,65-449,28; P=0,003) de COVID-19. Estos resultados coinciden con hallazgos de este trabajo, indicando que el nivel elevado de LDH al ingreso es un factor de riesgo de gravedad y mortalidad de COVID-19. Por lo tanto, la determinación de los niveles de LDH puede ayudar en la evaluación temprana de COVID-19 (248).

En otro trabajo, realizado en una muestra poblacional de 87 casos confirmados por infección por COVID-19, se determinaron los niveles séricos de LDH en las visitas de diagnóstico y seguimiento. La evaluación de la respuesta clínica al tratamiento se basó en la tomografía computarizada de tórax (168 237). La mediana de edad fue de 63 años y el 44,9% fueron casos graves. Los pacientes graves tenían puntuaciones más altas de APACHE II (8,5 frente a 4,0) y SOFA (2 frente a 1) al ingreso. La LDH se relacionó positivamente con las puntuaciones APACHE II y SOFA, y también tuvo una especificidad máxima de 96,9% usando un valor de corte de 344,5. Este estudio aporta evidencias de que la LDH podría identificarse como un poderoso factor predictivo para el reconocimiento temprano de lesiones pulmonares y casos graves de COVID-19 (249).

En otro estudio llevado a cabo en el mismo hospital se demostró que el aumento o disminución de LDH fue indicativo de progreso o mejoría radiológica ($P < 0,05$). El tiempo hasta la normalización de la LDH ($5,67 \pm 0,55$ días) se correlacionó positivamente con el tiempo hasta la absorción radiográfica ($5,57 \pm 0,65$ días, $r = 0,53$, $P < 0,05$). La aplicación del valor de corte del aumento de LDH tuvo buena

especificidad para predecir la progresión de la enfermedad. De esta manera, la LDH sérica se validó por su posible utilidad como marcador para evaluar la gravedad clínica y monitorizar la respuesta al tratamiento en la neumonía por COVID-19 (250).

En otro estudio de revisión sistemática y meta análisis se mostró que los valores elevados de LDH estaban relacionados con un aumento de casi 12 veces en los riesgos de COVID-19 grave con baja heterogeneidad (OR, 12,43; IC del 95 %, 7,23–21,38; $P < 0,001$; I^2 , 8,2%) (251).

En particular se han aportado evidencias de que valores alterados de LDH se relacionan con la necrosis pulmonar. En un estudio se evaluó el papel de los niveles séricos iniciales de LDH en la predicción de la necrosis pulmonar por COVID-19. Para demostrarlo se realizó un estudio retrospectivo entre 524 pacientes con COVID-19 ingresados en el hospital universitario Hôtel-Dieu de France, Líbano, entre Marzo de 2020 y Marzo de 2021. La LDH sérica inicial se obtuvo de los registros médicos de los pacientes en el hospital. Los resultados sobre el compromiso pulmonar se evaluaron en el momento del ingreso y durante el seguimiento mediante tomografía computarizada del tórax, sin contraste (NCCT). La edad media de los participantes fue de 63 ± 16 años, con 359 varones (68,5%) y una mediana (RIQ) de niveles de LDH al ingreso de 328 (248-430). La LDH se correlacionó con la afectación lobar tanto al ingreso como en el seguimiento con NCCT (rho de Spearman 0,527 y 0,264, respectivamente) y el desarrollo de un neumomediastino (MP) ($p = 0,035$) en el 3% de los pacientes. Utilizando el análisis ROC, un valor inicial de LDH superior a 395 U/L se asoció con la presencia de un MP al ingreso, y la TC de tórax de seguimiento con una sensibilidad del 75% y una especificidad del 60,1%. Los niveles iniciales de LDH podrían servir como herramienta para el diagnóstico temprano de lesión pulmonar grave con resultados radiológicos adversos en pacientes hospitalizados con COVID-19 (252).

En otra investigación se valoró la relación neutrófilos/linfocitos/LDH para evaluar la gravedad y predecir el curso de la enfermedad en pacientes con COVID-19, con una relación directa de mayor valor-

peor pronóstico. Se verificó si el índice LDH-neutrófilos-linfocitos calculado a partir de pruebas de laboratorio tomadas dentro de las primeras 24 horas del ingreso era útil como predictor de mortalidad a 28 días en pacientes adultos diagnosticados con COVID-19. Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo y analítico. Se incluyeron todos los pacientes consecutivos mayores de 16 años de cualquier género ingresados en un centro de tercer nivel de atención desde Marzo de 2020 a Marzo de 2021 que tuvieran diagnóstico de COVID-19 con PCR positiva para SARS-CoV-2. Niveles más altos del índice LDH/NL se asociaron con mayor mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 (Q2 vs. Q1: RR 1,52 [1,24-1,87], $p < 0,05$; Q3 vs. Q1: RR 1,87 [1,55-2,25], $p < 0,05$ y Q4 vs. Q1: RR 2,74 [2,22-3,39], $p < 0,05$). De esta manera se comprobó que el índice LDH/NL sérico tomado en las primeras 24 horas de ingreso podía ayudar a predecir tempranamente el riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 (253).

En su conjunto, estos resultados demuestran que la LDH es un buen marcador de la gravedad de la infección, del compromiso pulmonar y puede servir para monitorizar el progreso de la recuperación durante el tratamiento.

Por otra parte, se sabe que el lactato es un factor pronóstico establecido en cuidados intensivos. La hiperlactatemia se asocia tradicionalmente al empeoramiento de los pacientes críticos, y el valor de lactato se considera uno de los biomarcadores más importantes de la gravedad de la enfermedad en pacientes con sepsis. Aunque la COVID-19 es un trastorno predominantemente pulmonar, también se asocia a lesiones de órganos terminales, disfunción sistémica, trombosis e isquemia, por lo que la evaluación basal y la monitorización seriada de la concentración de lactato en sangre pueden ser, al menos teóricamente, útiles en este contexto clínico. Sin embargo, los resultados sobre su papel como parámetro predictivo de la COVID-19 no han sido consistentes. En el presente estudio se observaron relaciones significativas de los niveles de lactato con el tiempo de ingreso en el hospital, con los días en UCI y con el tipo de alta. Se ha planteado que este marcador es importante en personas mayores a de 65

años. Así, para ver la utilidad de este marcador se realizó un estudio prospectivo de observación internacional (el estudio COVIP). Se reclutó a pacientes de 70 años o más, ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI) con la enfermedad COVID-19 desde Marzo de 2020 hasta Febrero de 2021(254). Además de los valores de lactato, se determinaron varios parámetros, incluida la puntuación SOFA. Una concentración de lactato $\geq 2,0$ mmol/L el día del ingreso en la UCI (valor inicial) se definió como anormal. El resultado primario fue la mortalidad en la UCI. Los resultados secundarios, la mortalidad a 30 días y 3 meses. En total, se analizaron datos de 2.860 pacientes. En la mayoría de los pacientes (68%), el lactato sérico fue inferior a 2 mmol/L. El lactato sérico basal elevado se asoció con una mortalidad significativamente mayor en la UCI y a los 3 meses (53% frente a 43% y 71% frente a 57%, respectivamente, $p < 0,001$). En el análisis multivariable, la concentración máxima de lactato en el día 1 se asoció de forma independiente con la mortalidad (aOR 1,06 IC 95% 1,02–1,11; $p = 0,007$), mortalidad a 30 días (aOR 1,07 IC 95% 1,02–1,13; $p = 0,005$) después del ajuste por edad, sexo, puntuación SOFA y fragilidad. En 826 pacientes con lactato inicial ≥ 2 mmol/L se disponía de datos suficientes para calcular la diferencia entre los niveles máximos en los días 1 y 2 (Δ lactato sérico). Una disminución de la concentración de lactato a lo largo del tiempo se asoció inversamente con la mortalidad en la UCI después del ajuste multivariado para la puntuación SOFA, la edad, la escala de fragilidad clínica y el sexo (aOR 0,60; IC del 95 %: 0,42 a 0,85; $p = 0,004$). En pacientes críticos de cuidados intensivos que padecen COVID-19, el lactato y su cinética son herramientas valiosas para la predicción de resultados (254).

En un estudio de revisión sistemática de la literatura para explorar la posible asociación entre el aumento de los niveles de lactato en sangre, la gravedad de la enfermedad y la mortalidad en pacientes con COVID-19, incluida la comparación de los valores de lactato entre pacientes con COVID-19 y sin COVID-19, que permitió identificar 19 estudios, totalizando 6.459 pacientes, se encontró que los pacientes con COVID-19 con peores resultados tendían a mostrar valores de lactato más altos que

aquellos con mejores resultados, aunque la mayoría de los pacientes con COVID-19 en los estudios incluidos no tenían hiperlactatemia basal sostenida. Los valores de lactato sustancialmente elevados no estuvieron presentes de manera constante en todos los pacientes con COVID-19 que desarrollaron resultados clínicos desfavorables. Estos hallazgos sugieren que el control del lactato en sangre en el momento del ingreso y durante la hospitalización puede ser útil para la identificación temprana de un mayor riesgo de progresión desfavorable de la enfermedad por COVID-19, aunque las decisiones terapéuticas se basan en el uso de valores de corte de hiperlactatemia convencionales (es decir, 2,0 mmol/L) al momento del ingreso. La primera evaluación puede ser inapropiada en pacientes con infección por SARS-CoV-2 (255).

Sin embargo, a pesar de la variabilidad en los resultados con respecto a los valores que presentan los pacientes es importante desde el punto de vista conceptual tener en cuenta que el lactato y la LDH constituyen un marcador fisiológico importante de la gravedad de los pacientes en diferentes afecciones(256-258). Como se describió en la introducción, la LDH es una enzima terminal en la vía metabólica de la glucólisis anaeróbica con un producto final de lactato a partir de la glucosa. La formación de lactato es crucial en el metabolismo de la glucosa cuando el suministro de oxígeno es insuficiente. El lactato también puede ser formado y utilizado por diferentes tipos de células en condiciones totalmente aeróbicas. La LDH en sangre es la enzima marcadora que predice la mortalidad en muchas afecciones, como el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) (259), la COVID-19 grave (260) y los pacientes con cáncer (261). El lactato desempeña un papel fundamental en la fisiología normal de los seres humanos, incluido una fuente de energía, una molécula de señalización y un regulador del pH. Dependiendo del pH, el lactato existe como forma ácida protonada (ácido láctico) a pH bajo o como sal de sodio (lactato de sodio) a pH básico. El lactato puede afectar al sistema inmunológico y actuar como una molécula de señalización, que puede proporcionar una señal de "peligro". La infección con virus que contienen ARN produce reprogramación anabólica en el metabolismo de la

célula huésped al aumentar la captación de glucosa y cambiar a glucólisis aeróbica, que implica una regulación positiva de la tasa de glucólisis y de los transportadores de glucosa en la membrana. La reprogramación anabólica resulta en un aumento en la producción concomitante de lactato, así como una regulación positiva tanto de la glucólisis como de la glucogenolisis, que proporcionan intermediarios del ciclo de ácido tricarboxílico (TCA) necesarios para mejorar la lipogénesis. Además, activa la vía de las pentosas, que da como resultado una mayor producción de nucleótidos necesarios para la replicación viral. Se sabe que tanto los virus como las células cancerosas consumen recursos como la glucosa a un ritmo más rápido para mantener la señalización metabólica, es decir, la glucólisis aeróbica. Por ejemplo, los monocitos humanos cultivados en presencia de niveles elevados de glucosa, después de la infección por SARS-CoV-2, se someten a una reprogramación metabólica, lo que da como resultado un aumento considerable de la multiplicación viral y la producción de citoquinas como TNF, IL-1 e IL-6. In vivo, esta situación tiene un impacto negativo en las células epiteliales del pulmón, causando su muerte. Esta reprogramación metabólica explica por qué los diabéticos son más propensos al CoV-2 y desarrollan COVID-19 grave. En estos pacientes, la alteración del metabolismo de la glucosa y el trastorno metabólico son un mecanismo celular innato que favorece la patogénesis del SARS-CoV-2. Varios trabajos proporcionan evidencia de que el lactato sérico representa un marcador químico de gravedad de la enfermedad similar a la LDH en condiciones inflamatorias. Tanto la LDH como el lactato en sangre se han considerado como factores de riesgo para la mortalidad de pacientes con enfermedades inflamatorias graves (262).

Otro factor de riesgo para los pacientes con COVID-19 es la linfopenia. En este estudio se encontró una relación entre la linfopenia y el tiempo de ingreso en el hospital, así como el de permanencia en la UCI. En otro estudio similar se investigó la importancia de la linfopenia en la gravedad de la enfermedad, encontrándose resultados parecidos. Se inscribieron un total de 115 pacientes con COVID-19 confirmado de un hospital terciario en Changsha, China (263). Se recopilaron y compararon

datos clínicos, de laboratorio, de tratamiento y de resultados entre pacientes con y sin linfopenia. La mediana de edad de los pacientes fue 42 años. El 47,0% de los pacientes tenían linfopenia al ingreso (263). Además, en el grupo de pacientes con linfopenia hubo una mayor proporción de pacientes que tenían hipertensión ($p = 0,006$) y enfermedad coronaria ($0,029$) que en el grupo sin linfopenia, y un mayor número de pacientes con leucopenia ($P < 0,001$) y eosinopenia ($P < 0,001$). La linfopenia también se correlacionó con los grados de gravedad de la neumonía ($p < 0,001$) y el nivel de proteína C reactiva (PCR) ($P = 0,0014$). Similar a lo obtenido en el presente estudio la linfopenia se asoció con una duración prolongada de la hospitalización (17,0 días frente a 14,0 días, $p = 0,002$) (263). Sin embargo, posteriormente se observó que la recuperación del número absoluto de linfocitos ocurrió más tempranamente que la normalización de los niveles de la proteína C reactiva o las evidencias de mejoría observadas en las radiografías de tórax, en los casos graves, lo que sugiere que los valores de linfocitos pueden funcionar como valor predictivo para la mejora de la enfermedad. Estos resultados demostraron la importancia clínica de la linfopenia para predecir la gravedad y la recuperación de COVID-19, lo que enfatiza la necesidad de monitorizar dinámicamente el recuento de linfocitos (263).

En otro trabajo de meta análisis en donde se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva y sistemática (PubMed, SCOPUS, EuropePMC, ProQuest, Cochrane Central Databases y Google Scholar), se analizaron artículos de investigación en pacientes adultos diagnosticados con COVID-19 con información sobre el recuento de linfocitos y varios resultados de interés, incluida la mortalidad, el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), la atención en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y la gravedad de la COVID-19. Para el meta análisis se utilizó el método de la varianza inversa para obtener las diferencias de medias y sus desviaciones estándar. Se utilizó la fórmula de Maentel-Haenszel para calcular variables dicotómicas para obtener odds ratios (OR) junto con sus intervalos de confianza del 95%. Se utilizaron modelos de efectos aleatorios para el metanálisis independientemente de la heterogeneidad. Se realizó una metarregresión de efectos aleatorios de máxima probabilidad restringida

para edad, sexo, comorbilidad cardíaca, hipertensión, diabetes mellitus, EPOC y tabaquismo. Hubo un total de 3.099 pacientes de 24 estudios. El metanálisis mostró que los pacientes con malos resultados tenían un recuento de linfocitos más bajo (diferencia de medias – 361,06 μ L [– 439,18, – 282,95], $p < 0,001$; I2 84%) en comparación con aquellos con buenos resultados. El análisis de subgrupos mostró un recuento de linfocitos más bajo en los pacientes que murieron, experimentaron SDRA o recibieron atención en UCI y presentaron formas de COVID-19 grave. El análisis de meta-regresión mostró que la asociación entre el recuento de linfocitos y el mal resultado compuesto se vio afectada por la edad ($p = 0,034$). Este metanálisis mostró que acorde a distintos trabajos reportados en la literatura hasta la fecha del trabajo la linfopenia al ingreso se relacionó con mal pronóstico en pacientes con COVID-19 (264), lo que coincidió con los hallazgos del presente trabajo.

En este trabajo los valores de la proteína C reactiva eran homogéneos en la población estudiada, y sólo el 3.1% de los pacientes evaluados presentaron la PCR en rango de normalidad. Se asociaron con ingresos más prolongados y mayor mortalidad, al igual que en otros estudios. En un estudio se incluyeron todos los pacientes consecutivos que ingresaron en el Hospital Universitario Internacional Cheikh Khalifa, Casablanca, Marruecos, entre Febrero y Abril de 2020, con un diagnóstico confirmado de infección por COVID-19 mediante ácido nucleico viral del SARS-CoV-2 mediante RT-PCR. Al ingreso se midieron de forma rutinaria el hemograma completo y el nivel de PCR sérica. Se recogieron y analizaron todos los datos clínicos y de laboratorio de los pacientes. La clasificación de la gravedad de la enfermedad se realizó de acuerdo con la clasificación clínica de la guía provisional de la OMS y el manejo de los pacientes se adaptó a la guía de manejo nacional. En el estudio se incluyeron 145 pacientes con COVID-19. La mediana de edad (rango) fue de 50 (32-63) años y 75 (51,7%) eran hombres. Se clasificaron 101 pacientes en el grupo no grave y 44 pacientes en el grupo grave. Según la gravedad de la enfermedad, se observaron diferencias significativas en la edad, el sexo, las comorbilidades y los síntomas respiratorios. De manera similar, el análisis biológico encontró diferencias significativas para el

recuento de neutrófilos, el recuento de linfocitos, el recuento de eosinófilos y el nivel de PCR. Sin embargo, según las curvas ROC de estos biomarcadores de laboratorio, el AUC de la PCR en 0,872 fue significativamente mayor que todos los demás parámetros. Además, la PCR se asoció de forma independiente con la gravedad de la enfermedad COVID-19. Este estudio encontró que el nivel de PCR al ingreso representa un factor simple e independiente que puede ser útil para la detección temprana de la gravedad durante la COVID-19 y la fácil orientación de la atención primaria (265).

En un estudio de revisión se evaluó si el biomarcador de la proteína C reactiva era capaz de predecir los resultados clínicos o se correlacionaba con la gravedad de la enfermedad por COVID-19. Se utilizaron las bases de datos MEDLINE, Hinari, Google Scholar y Google Search para encontrar posibles estudios publicados desde la epidemia de COVID-19 hasta Mayo de 2021. Se incluyeron veinte artículos en la revisión. Todos los estudios encontraron niveles considerablemente más altos de proteína C reactiva en pacientes con COVID-19 grave en comparación con pacientes levemente infectados. Esta revisión evidenció que la proteína C reactiva es un biomarcador para identificar tempranamente el estado de progresión en individuos asintomáticos y/o levemente infectados hacia una enfermedad grave. El nivel de proteína C reactiva se puede utilizar para predecir la probabilidad de progresión de la enfermedad. Sin embargo, se necesitan más estudios a gran escala para confirmar estos hallazgos (266).

En otro trabajo se evaluó el papel de la PCR y otros parámetros de laboratorio en la predicción del empeoramiento de las condiciones clínicas durante la hospitalización, el ingreso en la UCI y el desenlace fatal entre pacientes con COVID-19. Participaron en este estudio pacientes adultos hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 y síntomas respiratorios tratados en tres centros COVID diferentes. Se buscaron parámetros de laboratorio recopilados dentro de las 48 horas posteriores al ingreso hospitalario como predictores del estado clínico. Se incluyeron resultados de 390 pacientes. En el análisis de correlación y regresión, la edad, la PCR basal y la LDH se asociaron con una relación P/F (ratio de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) <200 durante la hospitalización. En el análisis multivariado, el sexo masculino y la

PCR > 60 mg/l al ingreso mostraron estar asociados de forma independiente con el ingreso en UCI. Los linfocitos <1000 células/ μ L al ingreso se asociaron con la peor relación P/F. El único predictor de laboratorio de desenlace fatal fue una PCR>60 mg/l al ingreso. Con base en estos resultados elaboraron una puntuación ordinaria numérica de 11 puntos basada en la edad, el sexo, la PCR y la LDH al ingreso (puntuación ASCL score). Los pacientes con una puntuación ASCL de 0 o 2 mostraron estar protegidos contra una relación P/F <200, mientras que los pacientes con una puntuación ASCL de 6, 7 y 8 mostraron estar en riesgo de una relación P/F <200. Los pacientes con puntuación ASCL $\geq$ 7 tuvieron un aumento significativo de muertes durante la hospitalización. Los pacientes con PCR>60 mg/l o LDH>300 UI/l al ingreso hospitalario, así como los pacientes con una puntuación ASCL>6 al ingreso hospitalario, deben ser priorizados para una monitorización cuidadosa de la función respiratoria y un tratamiento temprano para prevenir una progresión de la enfermedad (267).

En otro meta análisis se incluyeron estudios reportados en cuatro grandes bases de datos: Web of Science, PubMed, China National Knowledge Infrastructure (CNKI) y Wanfang Database, todas publicadas entre Diciembre de 2019 y Junio de 2021. Luego se implementó un metanálisis utilizando modelos de efectos aleatorios a través de STATA 15.1 y Administrador de revisión 5.3. También implementaron análisis de sensibilidad y utilizaron gráficos en embudo para verificar el sesgo de publicación. A partir de la búsqueda sistemática en las cuatro bases de datos pudieron identificar 18 estudios que contenían un total de 3052 pacientes. Los resultados del metanálisis mostraron que 1) los niveles de PCR eran más bajos en pacientes no graves que en pacientes graves (Diferencia de medias estandarizada (DME) = - 0,87 mg/l, intervalo de confianza (IC) del 95 % = [- 1,27, - 0,47] , $p < 0.001$); 2) Los niveles de PCR fueron más bajos en pacientes fuera de la unidad de cuidados intensivos (UCI) que en pacientes de la UCI (DME = - 1,39 mg/L, IC del 95 % = [- 1,68, - 1,11], $p < 0,001$), y 3) los niveles de PCR fueron más bajos en los sobrevivientes que en los no sobrevivientes (DME = - 1.32 mg/L, IC 95% = [- 1.95, - 0.69], $p < 0.001$). El análisis de sensibilidad mostró que estos resultados eran estables.

Los gráficos en embudo no indicaron sesgo de publicación. El nivel de PCR puede reflejar oportunamente la gravedad de la enfermedad y predecir la supervivencia de los pacientes con COVID-19 y puede ser digno de una mayor popularización y aplicación en la práctica clínica (268).

En el caso del fibrinógeno, en este estudio se asoció con el tiempo de hospitalización, la estancia en UCI y la mortalidad de los pacientes. Hay otras evidencias de que puede tener influencia en la severidad de la enfermedad. El fibrinógeno es un biomarcador de inflamación, enfermedades cardiovasculares y coagulación, todas características de la COVID 19. En un estudio se evaluó la aplicación clínica del fibrinógeno en pacientes con COVID-19. Se analizaron retrospectivamente las características demográficas y de laboratorio de 119 pacientes con COVID-19 en el Centro Médico de la Universidad de Alabama en Birmingham. Se analizaron las correlaciones del fibrinógeno al ingreso con el ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), la gravedad de la enfermedad y los parámetros de laboratorio. Entre los 119 pacientes con COVID-19, el 77,3% tenían enfermedad grave y el 59,5% de los pacientes ingresaron en la UCI. Se detectó fibrinógeno elevado en el 67,2% de ellos. Los niveles de fibrinógeno se asociaron significativamente con los marcadores inflamatorios y la gravedad de la enfermedad, pero no con la troponina I, biomarcador de lesión cardíaca de alta sensibilidad. Los pacientes con enfermedad grave tenían niveles elevados de fibrinógeno en el momento del ingreso en comparación con los pacientes con enfermedad no grave ($P = 0,001$). El nivel de fibrinógeno de 528,0 mg/dl fue el límite óptimo para predecir la gravedad de la enfermedad, con una sensibilidad y especificidad del 66,7 % y 70,3 %. El fibrinógeno suele estar elevado en pacientes con COVID-19, especialmente en aquellos con enfermedad grave. El fibrinógeno elevado se correlaciona con una inflamación excesiva, la gravedad de la enfermedad y el ingreso a la UCI en pacientes con COVID-19 (269).

En otro estudio se examinó el papel de los niveles de fibrinógeno (FIB) en el pronóstico de COVID-19. Para ello se diseñó un estudio de cohorte retrospectivo en donde se inscribieron 1.643

pacientes con COVID-19 del Hospital Leishenshan en Wuhan, China. El seguimiento se realizó del 8 de Febrero de 2020 al 15 de Abril de 2020. La cohorte se dividió en tres grupos según el nivel de FIB al ingreso, y las asociaciones con la mortalidad y la gravedad de la enfermedad se determinaron mediante análisis de Cox y de regresión logística, respectivamente. Además, se utilizaron análisis de Kaplan-Meier (K-M) para evaluar la supervivencia de pacientes con niveles variables de FIB. Pacientes con FIB < 2,2 g/L mostraron mayores riesgos de mortalidad en comparación con aquellos con FIB entre 2,2 y 4,2 g/L. Las curvas de supervivencia mostraron resultados similares en los análisis K-M ($P < 0,001$). Además, un nivel elevado de FIB se asoció con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad crítica (odds ratio: 2,16, IC del 95 %: 1,04–4,46, $P = 0,038$) que un nivel de FIB dentro del rango normal. Los niveles anormales de FIB pueden estar asociados con el riesgo de mortalidad entre los pacientes con COVID-19 y podrían predecir el desarrollo de una enfermedad crítica. Por tanto, la evaluación de los niveles de FIB puede ayudar a determinar el pronóstico de los pacientes con COVID-19 (270).

En otro estudio de revisión sistemática y meta análisis se analizaron 35 estudios que publicaron resultados sobre los niveles de fibrinógeno tanto en el grupo grave como en el no grave. Los hallazgos combinados de los niveles de fibrinógeno objetivados en los distintos estudios revelaron un aumento significativo en los niveles de fibrinógeno en pacientes con COVID-19 grave respecto a los pacientes no graves con COVID-19. Los niveles de dímero D fueron significativamente más altos en pacientes graves que en pacientes no graves con COVID-19. Los niveles de fibrinógeno y dímero D aumentaron significativamente en los pacientes de la UCI en comparación con los pacientes que no estaban en la UCI. Aunque los niveles de los parámetros de coagulación no siempre se correlacionan con la gravedad de la enfermedad estos hallazgos mostraron la importancia diagnóstica del fibrinógeno y el dímero D en la COVID-19. La presencia de un aumento continuo en las mediciones seriadas de fibrinógeno y dímero D puede predecir que los pacientes con COVID-19 pueden enfermarse críticamente (271).

Con respecto a la procalcitonina (PCT), en el presente estudio se encontró una asociación con el tiempo de hospitalización y la mortalidad, sugiriendo que este parámetro podría estar asociado a la severidad de la infección en este grupo de pacientes, aunque no se relación con la necesidad de ingreso en UCI. La procalcitonina es un biomarcador de infección bacteriana que previamente ha demostrado ser útil para guiar las decisiones de tratamiento con antibióticos en múltiples estudios controlados aleatorios. Se utilizó habitualmente un límite de PCT de 0,25 µg/l en unidades de cuidados no intensivos y de 0,5 µg/l en pacientes de UCI para indicar infección bacteriana. A pesar del papel potencial de la PCT como herramienta para guiar la terapia con antibióticos en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), los primeros informes de PCT en estos pacientes no incorporaron datos de coinfección bacteriana en sus análisis y utilizaron varios rangos de referencia PCT normales de 0,05 µg/L a 5 µg/L, con información mínima sobre su distribución. Además, se ha informado que la PCT elevada es un predictor de enfermedad grave en COVID-19, si bien se desconoce hasta qué punto el aumento de la PCT está impulsado por la coinfección bacteriana o la patogénesis de la propia COVID-19 grave. Así, en el siguiente estudio se evaluó la relación entre los niveles de procalcitonina, la gravedad de la COVID-19 y la presencia de infecciones bacterianas. Se examinaron las características de la procalcitonina en pacientes hospitalizados con COVID-19 (cohorte 1) y los resultados clínicos del uso de antibióticos estratificados por PCT en pacientes no críticos sin coinfección bacteriana (cohorte 2). Se realizaron revisiones retrospectivas en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 durante Marzo-Mayo de 2020. Para la cohorte 1 se excluyeron los traslados hospitalarios, la enfermedad renal y la infección extrapulmonar sin patógenos aislados. Para la cohorte 2 se excluyeron además la infección microbiológicamente confirmada, el estado de "no reanimar ± no intubar" y la unidad de cuidados intensivos (UCI). Para la cohorte 1, se comparó la PCT entre coinfecciones bacterianas ausentes/de baja sospecha y comprobadas. Se exploraron los factores asociados con la PCT elevada y la sensibilidad/especificidad/PPV/NPV de los límites de PCT para identificar coinfecciones bacterianas. Para

la cohorte 2 se compararon los resultados clínicos, incluida la ventilación mecánica en 5 días (MV5), entre los grupos con y sin antibióticos estratificados por $PCT \geq 0,25 \mu\text{g/L}$. Se incluyeron 924 pacientes que no estaban en la UCI y 103 en la UCI (cohorte 1). La mediana de PCT fue mayor en casos de coinfección bacteriana comprobada versus ausente/baja sospecha. La PCT elevada se asoció significativamente con la coinfección bacteriana comprobada, el estado de la UCI y la necesidad de oxígeno. Para $PCT \geq 0,25 \mu\text{g/L}$, la sensibilidad/especificidad/VPP/VPN fueron 69/65/6,5/98 % (no UCI) y 75/33/8,6/94 % (UCI). Para la cohorte 2, se incluyeron 756/1305 (58%) pacientes. Las características iniciales estuvieron equilibradas entre los grupos de antibióticos y no antibióticos, excepto $PCT \geq 0,25 \mu\text{g/L}$ (antibiótico: no antibiótico = 59%:24%) y el uso de Tocilizumab (antibiótico: no antibiótico = 5%:2%). El 23% ($PCT < 0,25 \mu\text{g/L}$) y el 58% ($PCT \geq 0,25 \mu\text{g/L}$) recibieron antibióticos. El grupo de antibióticos tuvo tasas significativamente más altas de MV5. La gravedad de la COVID-19 inferida del estado de la UCI y las necesidades de oxígeno, así como la presencia de coinfecciones bacterianas, se asociaron con una PCT elevada. La PCT mostró un VPP pobre y un VPN alto para coinfecciones bacterianas comprobadas. El uso de antibióticos no mostró mejores resultados clínicos en pacientes con COVID-19 con $PCT \geq 0,25 \mu\text{g/L}$ fuera de la UCI cuando las coinfecciones bacterianas son de baja sospecha.

Por otra parte, en un estudio de meta análisis utilizando datos de ensayos clínicos individuales que sugieren que la procalcitonina puede ser un factor pronóstico en la gravedad de la enfermedad COVID-19, se analizaron todos los estudios, independientemente del diseño, que informaron del nivel de PCT en pacientes con COVID-19 grave. Se excluyeron artículos que no estuvieran relacionados con COVID-19 o que no informaran del nivel de PCT, estudios que no fueran en pacientes graves, artículos de revisión, editoriales o cartas, opiniones de expertos, comentarios y estudios en animales. Se encontró que las probabilidades de tener una enfermedad COVID-19 más grave fueron mayores en sujetos con PCT elevada ($\geq 0,05 \text{ ng/mL}$) en comparación con aquellos con niveles bajos ($< 0,05 \text{ ng/mL}$) [$n = 6$, OR (IC

del 95 %) = 2,91 (1,14, 7,42), $p = 0,025$). Después de estimar los valores de media y desviación estándar del tamaño de la muestra, la mediana y el rango intercuartil, un análisis de efectos combinados indicó concentraciones séricas más altas de PCT en pacientes con enfermedad grave versus menos grave [$n = 6$, DME (IC del 95 %) = 0,64 (0,02, 1,26), $p = 0,042$]. Los resultados de este estudio mostraron que la PCT aumenta en pacientes con infección grave por COVID-19 (272) lo que coincide con el presente estudio en donde pacientes que requirieron mayor tiempo de hospitalización presentaron niveles más elevados de pro-calcitonina.

En otro trabajo de revisión sistemática y metanálisis para determinar la importancia pronóstica combinada de la procalcitonina en la predicción de la mortalidad y la gravedad en pacientes con COVID-19 utilizando una metodología sólida y claras implicaciones clínicas se incluyeron 32 estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos, con 13.154 pacientes. Se estimó que el odds ratio diagnóstico de la procalcitonina para predecir la mortalidad era de 11 (IC del 95 %: 7 a 17), con una sensibilidad, especificidad y área resumida bajo la curva de 0,83 (IC del 95 %: 0,70 a 0,91), 0,69 (IC del 95 % : 0,58 a 0,79) y 0,83 (IC del 95%: 0,79 a 0,86) respectivamente. Para identificar casos graves de COVID-19, el odds ratio fue de 8,0 (IC del 95%: 5,0 a 12,0) con sensibilidad, especificidad y área resumida bajo la curva de 0,73 (IC del 95%: 0,67 a 0,78), 0,74 (0,66 a 0,81).) y 0,78 (IC del 95%: 0,74 a 0,82), respectivamente. La procalcitonina tiene un buen poder discriminatorio para predecir la mortalidad y la gravedad de la enfermedad en pacientes con COVID-19. Por lo tanto, la medición de procalcitonina puede ayudar a identificar casos potencialmente graves y así disminuir la mortalidad al ofrecer un tratamiento agresivo temprano (273).

Con respecto a la IL-6, la misma se encontró elevada en un grupo significativo de pacientes, asociándose con el tiempo de ingreso hospitalario, la necesidad de UCI y el alta por mortalidad. Como ya se explicó en la introducción, los coronavirus pueden activar respuestas inmunitarias desreguladas del huésped. Estudios exploratorios han sugerido que los niveles de interleucina-6 (IL-6) están elevados en

casos de COVID-19 complicado. En este sentido, se realizó una revisión sistemática y un metanálisis para evaluar la evidencia sobre el papel de la IL-6 en el desarrollo de COVID -19. Se buscaron sistemáticamente en MEDLINE y EMBASE estudios que investigaran la respuesta inmunológica en COVID-19. Se realizaron búsquedas adicionales de literatura gris y dos autores realizaron de forma independiente la selección de los estudios y la extracción de los datos. El metanálisis se realizó utilizando modelos de efectos aleatorios para calcular proporciones de medias con intervalos de confianza del 95% (IC del 95%). Ocho estudios publicados y dos pre-impresiones (n = 1798) fueron elegibles para su inclusión. El metanálisis de las concentraciones medias de IL-6 demostró niveles 2,9 veces más altos en pacientes con Covid-19 complicado en comparación con pacientes con enfermedad no complicada (seis estudios; n = 1302; IC del 95%, 1,17-7,19; I² = 100%). Se encontraron resultados consistentes en análisis de sensibilidad restringidos exclusivamente a estudios que compararon pacientes que requirieron ingreso en UCI versus no ingreso en UCI (dos estudios; n = 540; relación de medias = 3,24; IC 95%, 2,54-4,14; P < .001; I² = 87 %). Se encontró que nueve de diez estudios tenían al menos un riesgo de sesgo moderado. En pacientes con COVID-19 los niveles de IL-6 están significativamente elevados y se asocian con resultados clínicos adversos. La inhibición de la IL-6 puede ser un objetivo terapéutico para el tratamiento de las respuestas desreguladas del huésped en pacientes con COVID-19 (274).

Particularmente se han venido estudiando los niveles de IL-6 en aquellos pacientes en el contexto del síndrome de liberación de citoquinas. Por ejemplo, el uso racional de Siltuximab, un anticuerpo monoclonal dirigido específicamente a la IL-6, tiene un efecto de disminución sobre la producción exagerada de citoquinas. Se han publicado ensayos clínicos sobre la efectividad del Siltuximab, así como sobre sus mecanismos de acción en las diferentes vías de señalización de IL-6 y sobre los efectos de su sobreexpresión (275). El conocimiento de los mecanismos de acción sobre estas vías puede proporcionar información importante para el diseño de fármacos útiles en el tratamiento de

estos pacientes. Este artículo describe las características, propiedades, mecanismo de acción, usos terapéuticos y estudios clínicos realizados con Siltuximab hasta el momento. Los resultados confirman que la administración de Siltuximab regula negativamente los niveles de IL-6, reduciendo así el proceso inflamatorio en pacientes con COVID-19 con enfermedad respiratoria grave, lo que sugiere que puede usarse con éxito para prevenir el síndrome de liberación de citoquinas y la muerte por esta causa (275).

Valor de la carga alostática en la determinación de la gravedad y del pronóstico

La carga biológica que representa la alteración simultánea de distintos parámetros asociados a diferentes funciones fisiológicas se ha relacionado con la carga alostática.

Se denomina alostasis al proceso de adaptación a una situación estresante, y sus mediadores son el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal y el sistema nervioso autónomo. Mientras que las adaptaciones fisiológicas al estrés a corto plazo son esenciales para la supervivencia y constituyen un componente crucial de la alostasis, la activación prolongada o excesiva de estos sistemas puede llevar a trastornos sistémicos y perjudiciales (276,277). La carga alostática se ha definido como el precio que el cuerpo tiene que pagar por mantener la alostasis (estabilidad a través del cambio ambiental). La exposición continua y repetida al estrés altera los mecanismos alostáticos, comprometiendo la capacidad de respuesta de estos sistemas. Representa el desgaste acumulativo en el cuerpo como resultado de respuestas repetidas al estrés mediadas por el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA) y el sistema simpático-adrenal-medular. Sirve como precursor para el desarrollo de enfermedades crónicas, midiendo la desregulación fisiológica en respuesta al estrés y se ha utilizado en la investigación como un indicador integral de la adaptación general al estrés (277).

Si bien los modelos tradicionales de carga alostática evalúan la carga acumulativa del estrés crónico, el presente estudio introduce un índice de carga alostática aguda diseñado para captar la carga fisiológica inmediata que se impone a los sistemas críticos durante una crisis de salud. Esta forma aguda

de carga alostática refleja la disfunción a corto plazo de los sistemas inflamatorio y cardiovascular, proporcionando una medida de la capacidad del cuerpo para mantener la homeostasis frente a estresores severos. Este modelo capta la respuesta aguda al estrés, ofreciendo información sobre la capacidad del organismo para enfrentar estresores emergentes y la probabilidad de desenlaces adversos, como el ingreso a la UCI o la mortalidad.

Como se explicó en el primer capítulo, los pacientes con COVID-19 estuvieron sometidos a una situación de estrés que pudo alterar la carga alostática, medida en base a la puntuación obtenida de la sumatoria del número de parámetros alterados en cada paciente. En este trabajo se encontró que la carga alostática, posiblemente como respuesta al estrés que produce el COVID 19 en estos pacientes, se asoció estrechamente con los días de hospitalización. La mediana de las puntuaciones obtenidas para la carga alostática fue significativamente más elevada en los pacientes que necesitaron más de siete días de hospitalización, indicando que un valor de este parámetro de 6 o más podría predecir tiempos de hospitalización más largos. Más aún, este parámetro en estos pacientes se asoció negativamente con la supervivencia, es decir con aquellos pacientes que fueron dados de alta por haber superado la enfermedad. Es decir, la carga biológica que significa la alteración simultánea de distintos mecanismos relacionados con la inflamación, coagulación y la función cardíaca determina la severidad y el desenlace de la enfermedad. Este parámetro, que mide el nivel de alteración fisiológica integral en un paciente como respuesta al estrés que produce una patología de estas dimensiones, así como la situación de hospitalización (278), y que es fácil de obtener, podría ser un buen marcador del pronóstico de la enfermedad en pacientes hospitalizados. Más aún, los valores de carga alostática entre aquellos pacientes que ingresaron en la UCI y los que no mostraron una diferencia estadísticamente significativa (8 ± 2 vs 7 ± 3 ; $p < 0.001$.) La carga alostática, como se esperaba, fue mayor en los pacientes que ingresaron en la UCI, siendo éste un buen parámetro para predecir qué pacientes precisarán ingreso en la UCI.

El concepto de alostasis no ha sido previamente asociado al COVID 19 pero sí a otras enfermedades (279). Recientemente, se ha sugerido que el aumento de la carga alostática, que puede ocurrir a través de la acumulación de estrés a lo largo de la vida, puede obstaculizar significativamente el funcionamiento de diferentes sistemas fisiológicos. Por ejemplo, el cáncer en sí constituye una serie de factores estresantes: la amenaza a la vida y la salud, la interrupción de las actividades sociales y los rigores y efectos secundarios del tratamiento. Es probable que el patrón de respuesta psicológica y fisiológica de un determinado individuo al estrés en general se vea exacerbado por el diagnóstico y tratamiento del cáncer, intensificando así las interacciones mente-cuerpo mediadas por el sistema de respuesta al estrés, lo que puede influir en el perfil clínico de la enfermedad, alterando parámetros clínicos e influyendo incluso en la respuesta al tratamiento. La reactividad a los factores estresantes implica no sólo la respuesta inicial sino también la capacidad del sistema para restablecerse después del estrés. Los organismos más viejos parecen restablecerse a sí mismos después de un factor estresante con menos facilidad, dejando los sistemas de respuesta al estrés más tónicamente regulados durante períodos de tiempo más largos después del cese del factor estresante. El cáncer afecta particularmente a las personas mayores, y es probable que los factores estresantes relacionados con enfermedades crónicas disminuyan aún más la flexibilidad de los mecanismos de respuesta al estrés. Trabajos experimentales han demostrado que animales más viejos estresados no sólo tenían niveles persistentemente elevados de cortisol una vez finalizado el estrés, sino que también tenían un crecimiento mucho más rápido de los tumores implantados. Las hormonas del estrés pueden suprimir la actividad de las células asesinas naturales (NK) impidiendo la eliminación de células pretumorales, promoviendo el desarrollo de la malignidad.

Por otra parte, numerosos estudios han correlacionado una mayor carga alostática con un aumento en la mortalidad por todas las causas, habiendo también evidencias de que la sobrecarga alostática produce hipercortisolemia, alteración de la regulación del eje hipotalámico-pituitario-

suprarrenal (HPA), citoquinas y quimiocinas proinflamatorias elevadas, plasticidad sináptica reducida, microglía activada persistentemente y, lo que también es importante, una microbiota intestinal disbiótica (280). Esta plétora de malas adaptaciones fisiológicas precede a los síntomas canónicos de la enfermedad de Alzheimer (EA), incluida la acumulación de placa beta-amiloide y la hiperfosforilación de tau, lo que indica que un enfoque terapéutico exitoso para la enfermedad de Alzheimer debe primero aliviar estos factores de riesgo. Se ha planteado el uso de simbióticos modificadores de la microbiota intestinal, una combinación de probióticos y prebióticos, para aliviar de manera simultánea y sostenible los factores de riesgo de EA inducidos por el estrés. Los metabolitos bioactivos derivados de simbióticos pueden aumentar la integridad de la barrera epitelial intestinal previniendo la infiltración de péptidos bacterianos y otras sustancias que activan el sistema inmunológico. Estos metabolitos también pueden alterar el equilibrio de las células inmunes periféricas hacia un estado antiinflamatorio, protegiendo al cuerpo contra los desafíos inflamatorios inducidos por el estrés. En última instancia, estas adaptaciones periféricas promueven la resiliencia cognitiva a la EA inducida por el estrés al prevenir la activación del inflammasoma de la microglía, restablecer los bucles de retroalimentación negativa del eje HPA y permitir que se produzcan procesos neurogénicos y de neuroplasticidad saludables. En general, los simbióticos proporcionan un paradigma de tratamiento novedoso para la EA que promueve una alostasis sostenible al estrés crónico, protegiendo al cerebro de las neuropatologías que provocan la EA (280).

En otro trabajo se estudió el efecto combinado de la exposición al plomo (Pb) y un índice de estrés fisiológico crónico (carga alostática) sobre la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, utilizando datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) 1999-2008 vinculados a los datos del Índice Nacional de Muerte de 1999-2014. El estrés fisiológico crónico se midió mediante el índice de carga alostática (IL), que se formó analizando marcadores de los sistemas cardiovascular, inflamatorio y metabólico, y se midieron los niveles de Pb, evaluados mediante niveles de plomo en sangre (BLL). El conjunto de datos se analizó con técnicas estadísticas para explorar (a) la

relación entre la exposición al Pb y el IL, y (b) el papel combinado del Pb y el IL en la mortalidad por enfermedades cardiovasculares. Los resultados indicaron que el IL era más elevado en aquellos con BLL por encima del percentil 50 en la población de EE. UU. y que aquellos con IL elevado tenían más probabilidades de tener BLL alto. Finalmente, la interacción de IL y BLL aumentó significativamente la probabilidad de mortalidad por enfermedades cardiovasculares. Estos hallazgos resaltan la necesidad de considerar la totalidad de las exposiciones experimentadas por las poblaciones para crear programas holísticos para prevenir la exposición al Pb y reducir los factores estresantes para promover resultados de salud óptimos y reducir el riesgo de mortalidad cardiovascular (281).

También un estudio de revisión sistemática y metanálisis estudió la relación entre una carga alostática alta (es decir, mayor desregulación versus baja desregulación) y la mortalidad (enfermedad cardiovascular y mortalidad por todas las causas). Las búsquedas sistemáticas en 2 bases de datos realizadas en Mayo de 2021 arrojaron 336 registros únicos. Se incluyeron 17 estudios elegibles (2001-2020). La carga alostática alta se asoció con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas en los 17 estudios individuales (índice de riesgo = 1,08–2,75) y en 6 de 8 estudios que examinaron la mortalidad por enfermedades cardiovasculares (índice de riesgo = 1,19–3,06). Los metanálisis indicaron que una carga alostática alta se asoció con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas, en general (índice de riesgo = 1,22, IC del 95 % = 1,14, 1,30, n = 10) y entre subgrupos (índice de riesgo = 1,11-1,41), y de manera similar para la mortalidad por enfermedades cardiovasculares (índice de riesgo = 1,31, IC del 95 % = 1,10, 1,57, n = 6). Aunque los estudios fueron en general de buena calidad (n=13), la heterogeneidad fue alta en la mayoría de las estimaciones agrupadas ($I^2 > 90\%$ (80). En esta revisión de estudios, de calidad relativamente buena, la carga alostática alta se asoció con un mayor riesgo de mortalidad, siendo del 22% para la mortalidad por todas las causas y del 31% para la mortalidad por enfermedades cardiovasculares. Por lo tanto, la carga alostática es un factor de riesgo modificable potente y emergente para la mortalidad por todas las causas y por enfermedades cardiovasculares que

se muestra prometedor como indicador pronóstico de la mortalidad. La heterogeneidad en la evaluación de la carga alostática entre los estudios resalta la necesidad de una medición estandarizada. Los hallazgos subrayan la importancia de la naturaleza dinámica de la carga alostática, que puede ser especialmente relevante para mitigar el riesgo de mortalidad en adultos más jóvenes. Debido a que los adultos mayores están sobre muestrados, las futuras investigaciones sobre la carga alostática deben priorizar a los adultos más jóvenes y la monitorización longitudinal y las asociaciones específicas de riesgo de mortalidad por enfermedades cardiovasculares, e individualizar los objetivos de comportamiento y estilo de vida para reducir la carga alostática.

La literatura sobre el valor clínico de la carga alostática ha aumentado en las últimas tres décadas, y un creciente conjunto de investigaciones demuestra que niveles más altos de carga alostática están asociados con una amplia gama de resultados negativos para la salud física y mental. Sin embargo, persisten desafíos importantes con respecto a la puesta en práctica del concepto, particularmente en el diagnóstico clínico y no se han realizado estudios previos en COVID 19.

Las características clínicas de COVID-19 son variadas y pueden diferir desde una infección asintomática hasta una neumonía de leve a grave. Los resultados de este trabajo sugieren que la alteración en los parámetros de laboratorio es múltiple, pero a la vez inconsistente, de tal manera que un parámetro que está alterado y se relaciona con la severidad en un paciente puede que en otro paciente no se comporte de la misma manera. De ahí ciertas discrepancias en los resultados comunicados por distintos grupos de investigación. En este sentido los resultados obtenidos en este trabajo sugieren que la carga alostática, vista como un biomarcador integral que incluya el número de alteraciones medidas en un paciente, puede ser útil para evaluar la progresión de la enfermedad y categorizar a los pacientes que pueden presentar un cuadro clínico grave y/o mortal así como el impacto que la enfermedad tiene en diferentes órganos a nivel hepático, cardíaco, renal y pancreático, analizando sus implicaciones en la evolución de la enfermedad. En este trabajo la carga alostática

resultó ser un excelente predictor de mayor tiempo de hospitalización, mayor número de días en UCI y de mortalidad, demostrando que la carga alostática es en el curso de la enfermedad una medida precisa de la desregulación biológica relacionada con la respuesta frente a una señal de peligro como es la COVID 19.

Conclusiones generales

En conclusión, este estudio ha permitido identificar asociaciones entre los parámetros clínicos, de laboratorio y el estado de ánimo en pacientes afectados por COVID-19. Se identificaron diferencias importantes en la respuesta fisiológica y la evolución clínica entre hombres y mujeres, así como en relación con la edad, y ha puesto de manifiesto la influencia del tipo de atención médica en la salud mental de los pacientes, asociándose el manejo ambulatorio con peores resultados en este sentido. Estos hallazgos subrayan no sólo la complejidad del COVID-19 si no también la importancia de considerar tanto los factores físicos como psicológicos en la evaluación y tratamiento de los pacientes en situaciones similares.

A pesar de no encontrarse una relación significativa entre las alteraciones fisiológicas y las psicológicas en general, se observó que la carga alostática, como reflejo del estrés asociado a la enfermedad, desempeña un papel crucial en la evolución clínica de los pacientes. Este parámetro demostró ser un predictor significativo de un mayor tiempo de hospitalización, necesidad de cuidados intensivos y mortalidad, destacando su relevancia como indicador de la desregulación biológica en respuesta al COVID-19 y su uso potencial como marcador en la evaluación de la gravedad de ésta y otras patologías, al integrar múltiples facetas del deterioro biológico, proporcionando una medida más precisa del estado de salud del paciente. Los hallazgos sugieren que la utilidad de la carga alostática podría extenderse más allá de las enfermedades infecciosas, aplicándose a diversos contextos de salud críticos, como sepsis, infartos de miocardio o cirugías mayores. Al integrar múltiples dimensiones de la

disfunción fisiológica (cardiovascular, inmunológica, metabólica, entre otras), la carga alostática se posiciona como un marcador versátil en la predicción de mortalidad y morbilidad en diversas condiciones agudas y crónicas.

El score creado aunando la carga alostática y la edad (AL-A-SCORE) ha demostrado tener muy buena sensibilidad para detectar a los pacientes de muy bajo riesgo, y muy buena especificidad con los pacientes de muy alto riesgo, permitiendo una mejor identificación de los mismos. Creemos que ofrece un enfoque novedoso para estratificar el riesgo de mortalidad, aplicable en distintas patologías potencialmente graves, proporcionando una visión más completa de la salud del paciente y ayudando a identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de intervenciones más intensivas y monitorizar la efectividad de las mismas a lo largo del tiempo. Creemos que la implementación del AL-A-SCORE es clínicamente factible, dado que los biomarcadores necesarios para calcularlo suelen estar disponibles en la práctica clínica diaria, aunque hacen falta más estudios. No obstante, aunque el trabajo presentado ofrece una base sólida y prometedora para el uso del score como herramienta de estratificación de riesgo, se requieren más estudios para validar su utilidad y determinar su impacto real en la práctica clínica.

En conclusión, este trabajo establece una base sólida para el uso de la carga alostática y el AL-A-SCORE como herramientas clave en la evaluación integral del estado de salud y el pronóstico clínico, subrayando su potencial para mejorar la atención médica personalizada y optimizar la toma de decisiones en pacientes con patologías graves.

Conclusiones específicas:

1.- Carga alostática como marcador clave: Este estudio demostró que la carga alostática es un predictor significativo de hospitalización prolongada, necesidad de cuidados intensivos y mortalidad en pacientes con COVID-19, reflejando la desregulación biológica frente al estrés agudo.

2.- Diferencias individuales y manejo: Se identificaron diferencias en la respuesta fisiológica entre géneros y edades, así como un impacto negativo del manejo ambulatorio en la salud mental, subrayando la necesidad de enfoques personalizados.

3.- AL-A-SCORE prometedor: El AL-A-SCORE, que combina carga alostática y edad, mostró alta sensibilidad y especificidad para estratificar riesgos, facilitando la identificación de pacientes que requieren intervenciones intensivas.

4.- Aplicación clínica ampliada: La utilidad de la carga alostática podría extenderse a otras condiciones críticas, como sepsis o enfermedades cardiovasculares, al integrar múltiples sistemas de disfunción fisiológica.

5.- Relevancia futura: Aunque se requieren más estudios, este trabajo establece una base sólida para la implementación del AL-A-SCORE en la práctica clínica, mejorando la atención personalizada y la toma de decisiones en pacientes graves.

Referencias

1. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-9. doi:10.1038/s41586-020-2008-3.
2. Ciotti M, Ciccozzi M, Terrinoni A, Jiang WC, Wang CB, Bernardini S. The COVID-19 pandemic. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(6):365-88. doi:10.1080/10408363.2020.1783198.
3. Fernández Riquelme S. Primera historia de la crisis del coronavirus en España. *La Razón histórica: revista hispanoamericana de historia de las ideas políticas y sociales*. 2020;(46):12-22.
4. Pepera G, Tribali MS, Batalik L, Petrov I, Papathanasiou J. Epidemiology, risk factors and prognosis of cardiovascular disease in the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic era: a systematic review. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;23(1):28. doi:10.31083/j.rcm2301028.
5. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4):372. doi: 10.3390/v12040372.
6. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: structure, biology, and structure-based therapeutics development. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:587269. doi:10.3389/fcimb.2020.587269.
7. Lam-Cabanillas E, León-Risco A, León-Risco K, Llamo-Hoyos G, López-Zavaleta R, Luzuriaga-Tirado E, et al. Bases moleculares de la patogénesis de Covid-19 y estudios in silico de posibles tratamientos farmacológicos. *Rev Fac Med Humana*. 2021;21(2):417-32. doi: 10.25176/rfmh.v21i1.3327.
8. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;581(7807):221-4. doi:10.1038/s41586-020-2179-y.

9. Banerjee AK, Blanco MR, Bruce EA, Honson DD, Chen LM, Chow A, et al. SARS-CoV-2 disrupts splicing, translation, and protein trafficking to suppress host defenses. *Cell*. 2020;183(5):1325-39.e21. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.010.
10. 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. doi:10.1001/jama.2020.1585.
11. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1063-9. doi: 10.1515/cclm-2020-0240.
12. Gencer S, Lacy M, Atzler D, van der Vorst EPC, Döring Y, Weber C. Immunoinflammatory, thrombohaemostatic, and cardiovascular mechanisms in COVID-19. *Thromb Haemost*. 2020;120(12):1629-41. doi: 10.1055/s-0040-1718735.
13. Galindo LF, Gilkes MG, Menéndez GG. Vacunas de la infancia podrían estar contribuyendo a menor incidencia y severidad de COVID-19 en edades pediátricas. *Rev Cubana Hig Epidemiol*. 2021;58. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032021000100017
14. Khan M, Yoo SJ, Clijsters M, Backaert W, Vanstapel A, Speleman K, et al. Visualizing in deceased COVID-19 patients how SARS-CoV-2 attacks the respiratory and olfactory mucosae but spares the olfactory bulb. *Cell*. 2021;184(24):5932-49.e15. doi: 10.1016/j.cell.2021.10.027.
15. Lamers MM, van der Vaart J, Knoops K, Riesebosch S, Breugem TI, Mykytyn AZ, et al. An organoid-derived bronchioalveolar model for SARS-CoV-2 infection of human alveolar type II-like cells. *EMBO J*. 2021;40(5):e105912. doi: 10.15252/embj.2020105912.

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*. 2020;395(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
17. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-33. doi:10.1001/jama.2012.5669.
18. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. 2020;26(10):1636-43. doi: 10.1038/s41591-020-1051-9.
19. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2451-60. doi: 10.1056/NEJMcp2009575.
20. 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. doi: 10.1056/NEJMoa2020283.
21. Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, Rosain J, Philippot Q, Manry J, et al. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths. *Sci Immunol*. 2021;6(62):eabl4340. doi: 10.1126/sciimmunol.abl4340.
22. Cardinal-Fernández P, Lorente JA, Ballén-Barragán A, Matute-Bello G. Acute respiratory distress syndrome and diffuse alveolar damage: New insights on a complex relationship. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(6):844-50. doi: 10.1513/AnnalsATS.201609-728PS.
23. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(10):1135-40. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5.

24. Melms JC, Biermann J, Huang H, Wang Y, Nair A, Tagore S, et al. A molecular single-cell lung atlas of lethal COVID-19. *Nature*. 2021;595(7865):114-9. doi: 10.1038/s41586-021-03569-1.
25. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2103-9. doi: 10.1111/jth.14975.
26. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, et al. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost*. 2020;120(6):998-1000. doi: 10.1055/s-0040-1710018.
27. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;506:145-8. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
28. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon DL, Van Tassell BW, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(5):319-29. doi: 10.1038/s41577-021-00536-9.
29. Owens AP 3rd, Mackman N. Tissue factor and thrombosis: The clot starts here. *Thromb Haemost*. 2010;104(3):432-9. doi: 10.1160/TH09-11-0771.
30. Skendros P, Mitsios A, Chrysanthopoulou A, Mastellos DC, Metallidis S, Rafailidis P, et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J Clin Invest*. 2020;130(11):6151-7. doi: 10.1172/JCI141374.
31. Selvaraj V, Khan MS, Bavishi C, Dapaah-Afriyie K, Finn A, Lal A, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung*. 2021;199(3):239–48. doi: 10.1007/s00408-021-00451-9.

32. Zuo Y, Warnock M, Harbaugh A, Yalavarthi S, Gockman K, Zuo M, et al. Plasma tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in hospitalized COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2021;11(1):1580. doi:10.1038/s41598-020-80010-z.
33. Sanz JM, Gómez Lahoz AM, Martín RO. Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19. *Medicine (Baltimore)*. 2021;13(33):1917-31. doi:10.1016/j.med.2021.05.005.
34. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2022;20(5):270–84. doi:10.1038/s41579-022-00713-0
35. Quinti I, Lougaris V, Milito C, Cinetto F, Pecoraro A, Mezzaroma I, et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):211–3.e4. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.013
36. Forchette L, Sebastian W, Liu T. A comprehensive review of COVID-19 virology, vaccines, variants, and therapeutics. *Curr Med Sci*. 2021;41(6):1037–51. doi:10.1007/s11596-021-2395-1
37. Kevadiya BD, Machhi J, Herskovitz J, Oleynikov MD, Blomberg WR, Bajwa N, et al. Diagnostics for SARS-CoV-2 infections. *Nat Mater*. 2021;20(5):593–605. doi:10.1038/s41563-020-00906-z
38. Xu M, Wang D, Wang H, Zhang X, Liang T, Dai J, et al. COVID-19 diagnostic testing: Technology perspective. *Clin Transl Med*. 2020;10(4):e158. doi:10.1002/ctm2.158
39. Álvarez-Díaz DA, Laiton-Donato K, Franco-Muñoz C, Mercado-Reyes M. SARS-CoV-2 sequencing: The technological initiative to strengthen early warning systems for public health emergencies in Latin America and the Caribbean. *Biomedica*. 2020;40(Supl. 2):188–97. doi:10.7705/biomedica.5841

40. Zhou L, Ayeh SK, Chidambaram V, Karakousis PC. Modes of transmission of SARS-CoV-2 and evidence for preventive behavioral interventions. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):496. doi:10.1186/s12879-021-06222-4
41. Prather KA, Wang CC, Schooley RT. Reducing transmission of SARS-CoV-2. *Science.* 2020;368(6498):1422-4. doi:10.1126/science.abc6197
42. Trilla A. One world, one health: The novel coronavirus COVID-19 epidemic. *Med Clin.* 2020;154(5):175-7. doi:10.1016/j.medcli.2020.02.002
43. Drozdik A, Drozdik M. Oral Pathology in COVID-19 and SARS-CoV-2 Infection-Molecular Aspects. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1431. doi:10.3390/ijms23031431
44. Bao Y, Sun Y, Meng S, Shi J, Lu L. 2019-nCoV epidemic: address mental health care to empower society. *Lancet.* 2020;395(10224):e37–e38. doi:10.1016/S0140-6736(20)30309-3
45. Hossain MM, Tasnim S, Sultana A, Faizah F, Mazumder H, Zou L, McKyer ELJ, Ahmed HU, Ma P. Epidemiology of mental health problems in COVID-19: a review. *F1000Research.* 2020;9:636. doi:10.12688/f1000research.24457.1
46. Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Res.* 2020;288:112954. doi:10.1016/j.psychres.2020.112954
47. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, Ho RC. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(5):1729. doi:10.3390/ijerph17051729
48. Hao F, Tan W, Jiang L, Zhang L, Zhao X, Zou Y, et al. Do psychiatric patients experience more psychiatric symptoms during COVID-19 pandemic and lockdown? A case-control study with service and

research implications for immunopsychiatry. *Brain Behav Immun*. 2020;87:100–6.

doi:10.1016/j.bbi.2020.04.069

49. Saidi I, Koumeka PP, Ait Batahar S, Amro L. Factors associated with anxiety and depression among patients with Covid-19. *Respir Med*. 2021;186:106512. doi:10.1016/j.rmed.2021.106512

50. Paz C, Mascialino G, Adana-Díaz L, Rodríguez-Lorenzana A, Simbaña-Rivera K, Gómez-Barreno L, et al. Anxiety and depression in patients with confirmed and suspected COVID-19 in Ecuador. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2020;74(10):554–555. doi:10.1111/pcn.13106

51. Zhang J, Lu H, Zeng H, Zhang S, Du Q, Jiang T, Du B. The differential psychological distress of populations affected by the COVID-19 pandemic. *Brain Behav Immun*. 2020;87:49-50. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.031. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32304883; PMCID: PMC7156946.

52. Dorman-Ilan S, Hertz-Palmor N, Brand-Gothelf A, Hasson-Ohayon I, Matalon N, Gross R, Chen W, et al. Anxiety and depression symptoms in COVID-19 isolated patients and in their relatives. *Front Psychiatr*. 2020;11:581598. doi: 10.3389/fpsyt.2020.581598.

53. Perlmutter A. Immunological interfaces: the COVID-19 pandemic and depression. *Front Neurol*. 2021;12:657004. doi: 10.3389/fneur.2021.657004.

54. Forrester JV, McMenamin PG, Dando SJ. CNS infection and immune privilege. *Nat Rev Neurosci*. 2018;19(11):655-671. doi: 10.1038/s41583-018-0070-8.

55. Murta V, Villarreal A, Ramos AJ. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 impact on the central nervous system: Are astrocytes and microglia main players or merely bystanders? *ASN Neuro*. 2020;12:1759091420954960. doi: 10.1177/1759091420954960.

56. Lozada-Nur F, Chainani-Wu N, Fortuna G, Sroussi H. Dysgeusia in COVID-19: Possible mechanisms and implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2020;130(3):344–346. doi: 10.1016/j.oooo.2020.06.016.
57. Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol.* 2000;74(19):8913–8921. doi: 10.1128/jvi.74.19.8913-8921.2000.
58. Tremblay ME, Madore C, Bordeleau M, Tian L, Verkhatsky A. Neuropathobiology of COVID-19: The Role for Glia. *Front Cell Neurosci.* 2020;14:592214. doi: 10.3389/fncel.2020.592214.
59. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, Sperhake JP, Schröder AS, Edler C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol.* 2020;19(11):919-929. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30308-2.
60. Boroujeni ME, Simani L, Bluysen HAR, Samadikhah HR, Zamanlui Benisi S, Hassani S, et al. Inflammatory response leads to neuronal death in human post-mortem cerebral cortex in patients with COVID-19. *ACS Chem Neurosci.* 2021;12(12):2143-2150. doi: 10.1021/acscchemneuro.1c00111.
61. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? *Viruses.* 2019;12(1):14. doi: 10.3390/v12010014.
62. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun.* 2020;89:594-600. doi: 10.1016/j.bbi.2020.07.037.
63. Zhang N, Qi X, Chang H, Li C, Qin X, Wei W, et al. Combined effects of inflammation and coronavirus disease 2019 (COVID-19) on the risks of anxiety and depression: a cross-sectional study

based on UK Biobank. *J Med Virol.* 2023;95(4):e28726. doi: 10.1002/jmv.28726. Retraction in: *J Med Virol.* 2023;95(7):e28937. doi: 10.1002/jmv.28937.

64. Zhang J, Yang Z, Wang X, Li J, Dong L, Wang F, et al. The relationship between resilience, anxiety and depression among patients with mild symptoms of COVID-19 in China: a cross-sectional study. *J Clin Nurs.* 2020;29(21-22):4020-9. doi: 10.1111/jocn.15425.

65. Rubin GJ, Wessely S. The psychological effects of quarantining a city. *BMJ.* 2020;368:m313. doi: 10.1136/bmj.m313.

66. Hu W, Su L, Li D, Zhou Y, Zhu J. Risk of first-episode schizophrenia in aged adults increased during COVID-19 outbreak. *Int J Ment Health Addict.* 2021;1–11. doi: 10.1007/s11469-021-00671-3.

67. Valdés-Flrido MJ, López-Díaz Á, Palermo-Zeballos FJ, Martínez-Molina I, Martín-Gil VE, Crespo-Facorro B, et al. Reactive psychoses in the context of the COVID-19 pandemic: Clinical perspectives from a case series. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2020;13(2):90–4. doi: 10.1016/j.rpsm.2020.04.009.

68. Cádaba-García RM, Pérez Pérez L, Niño Martín V, Cádaba-García I, Durantez-Fernández C, Olea E. Evaluation of the risk of anxiety and/or depression during confinement due to COVID-19 in Central Spain. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(11):5732. doi: 10.3390/ijerph18115732.

69. González-Sanguino C, Ausín B, Castellanos MÁ, Saiz J, López-Gómez A, Ugidos C, et al. Mental health consequences of the coronavirus 2020 pandemic (COVID-19) in Spain: A longitudinal study. *Front Psychiatry.* 2020;11:565474. doi: 10.3389/fpsy.2020.565474.

70. Goldberg X, Castaño-Vinyals G, Espinosa A, Carreras A, Liutsko L, Sicuri E, et al. Mental health and COVID-19 in a general population cohort in Spain (COVICAT study). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2022;57(12):2457–68. doi: 10.1007/s00127-022-02303-0.

71. Naylor S. Biomarkers: current perspectives and future prospects. *Expert Rev Mol Diagn.* 2003;3(5):525–9. doi: 10.1586/14737159.3.5.525.
72. McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med.* 1993;153(18):2093–101. PMID: 8379800.
73. Juster R. P., McEwen B. S., Lupien S. J. Allostatic load biomarkers of chronic stress and impact on health and cognition. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010;35(1):2–16. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.10.002.
74. Korte S. M., Koolhaas J. M., Wingfield J. C., McEwen B. S. The Darwinian concept of stress: benefits of allostasis and costs of allostatic load and the trade-offs in health and disease. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005;29(1):3–38. doi: 10.1016/j.neubiorev.2004.08.009.
75. McEwen B. S. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev.* 2007;87(3):873–904. doi: 10.1152/physrev.00041.2006.
76. Seeman TE, McEwen BS, Rowe JW, Singer BH. Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(8):4770–5. doi: 10.1073/pnas.081072698.
77. McEwen BS, Seeman T. Protective and damaging effects of mediators of stress. Elaborating and testing the concepts of allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci.* 1999;896:30–47. doi: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb08103.x.
78. Beckie TM. A systematic review of allostatic load, health, and health disparities. *Biol Res Nurs.* 2012;14(4):311–46. doi: 10.1177/1099800412455688.
79. Castagné R, Garès V, Karimi M, Chadeau-Hyam M, Vineis P, Delpierre C, Kelly-Irving M, et al. Allostatic load and subsequent all-cause mortality: which biological markers drive the relationship? Findings from a UK birth cohort. *Eur J Epidemiol.* 2018;33(5):441–58. doi: 10.1007/s10654-018-0364-1.

80. Parker HW, Abreu AM, Sullivan MC, Vadiveloo MK. Allostatic load and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Am J Prev Med.* 2022;63(1):131–40. doi: 10.1016/j.amepre.2022.02.003.
81. Westfall S, Iqbal U, Sebastian M, Pasinetti GM. Gut microbiota mediated allostasis prevents stress-induced neuroinflammatory risk factors of Alzheimer's disease. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2019;168:147–81. doi: 10.1016/bs.pmbts.2019.06.013.
82. Carbone JT, Clift J, Alexander N. Measuring allostatic load: Approaches and limitations to algorithm creation. *J Psychosom Res.* 2022;163:111050. doi: 10.1016/j.jpsychores.2022.111050.
83. Peng M, Wang L, Xue Q, Yin L, Zhu BH, Wang K, et al. Post-COVID-19 Epidemic: Allostatic Load among Medical and Nonmedical Workers in China. *Psychother Psychosom.* 2021;90(2):127–36. doi: 10.1159/000511823.
84. Sandifer PA, Juster RP, Seeman TE, Lichtveld MY, Singer BH. Allostatic load in the context of disasters. *Psychoneuroendocrinology.* 2022;140:105725. doi: 10.1016/j.psyneuen.2022.105725.
85. Chen JC, Elsaid MI, Handley D, Anderson L, Andersen BL, Carson WE, et al. Allostatic load as a predictor of postoperative complications in patients with breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2024;10(1):44. doi: 10.1038/s41523-024-00654-2.
86. Hulka BS, Wilcosky T. Biological markers in epidemiologic research. *Arch Environ Health.* 1988;43(2):83–9. doi: 10.1080/00039896.1988.9935831.
87. Peto MV, De la Guardia C, Winslow K, Ho A, Fortney K, Morgen E. MortalityPredictors.org: a manually-curated database of published biomarkers of human all-cause mortality. *Aging.* 2017;9(8):1916–25. doi: 10.18632/aging.101280.
88. Liu SH, Juster RP, Dams-O'Connor K, Spicer J. Allostatic load scoring using item response theory. *Compr Psychoneuroendocrinol.* 2020;5:100025. doi: 10.1016/j.cpnec.2020.100025.

89. Seeman TE, Singer BH, Rowe JW, Horwitz RI, McEwen BS. Price of adaptation--allostatic load and its health consequences. MacArthur studies of successful aging. *Arch Intern Med*. 1997;157(19):2259–68.
90. Hastings WJ, Almeida DM, Shalev I. Conceptual and analytical overlap between allostatic load and systemic biological aging measures: analyses from the National Survey of Midlife Development in the United States. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2022;77(6):1179–88. doi: 10.1093/gerona/qlab187
91. Levitt DG, Levitt MD. Human serum albumin homeostasis: a new look at the roles of synthesis, catabolism, renal and gastrointestinal excretion, and the clinical value of serum albumin measurements. *Int J Gen Med*. 2016;9:229–55. doi: 10.2147/IJGM.S102819
92. Sakurai M, Saitoh S, Miura K, Nakagawa H, Ohnishi H, Akasaka H, et al. HbA1c and the risks for all-cause and cardiovascular mortality in the general Japanese population: NIPPON DATA90. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3759–65. doi:10.2337/dc12-2412
93. Epel ES, Crosswell AD, Mayer SE, Prather AA, Slavich GM, Puterman E, et al. More than a feeling: A unified view of stress measurement for population science. *Front Neuroendocrinol*. 2018;49:146–69. doi: 10.1016/j.yfrne.2018.03.001
94. Duong MT, Bingham BA, Aldana PC, Chung ST, Sumner AE. Variation in the calculation of allostatic load score: 21 examples from NHANES. *J Racial Ethn Health Disparities*. 2017;4(3):455–61. doi: 10.1007/s40615-016-0246-8
95. Gleib DA, Goldman N, Chuang YL, Weinstein M. Do chronic stressors lead to physiological dysregulation? Testing the theory of allostatic load. *Psychosom Med*. 2007;69(8):769–76. doi: 10.1097/PSY.0b013e318157cba6

96. Bruun-Rasmussen NE, Napolitano G, Christiansen C, Bojesen SE, Ellervik C, Jepsen R, Rasmussen K, Lyng E. Allostatic load as predictor of mortality: a cohort study from Lolland-Falster, Denmark. *BMJ Open*. 2022;12(5):e057136. doi: 10.1136/bmjopen-2021-057136
97. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019;7(1):14. doi: 10.3390/microorganisms7010014.
98. Gulas E, Wyśiadecki G, Strzelecki D, Gawlik-Kotelnicka O, Polgaj M. Can microbiology affect psychiatry? A link between gut microbiota and psychiatric disorders. *Psychiatr Pol*. 2018;52(6):1023–39. doi: 10.12740/PP/OnlineFirst/81103.
99. Yarandi SS, Peterson DA, Treisman GJ, Moran TH, Pasricha PJ. Modulatory effects of gut microbiota on the central nervous system: how gut could play a role in neuropsychiatric health and diseases. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016;22(2):201–12. doi: 10.5056/jnm15146.
100. Góralczyk-Bińkowska A, Szmałda-Krygier D, Kozłowska E. The microbiota-gut-brain axis in psychiatric disorders. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11245. doi: 10.3390/ijms231911245.
101. Rea K, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome: A key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiol Stress*. 2016;4:23–33. doi: 10.1016/j.ynstr.2016.03.001.
102. Sherwin E, Sandhu KV, Dinan TG, Cryan JF. May the Force Be With You: The Light and Dark Sides of the Microbiota-Gut-Brain Axis in Neuropsychiatry. *CNS Drugs*. 2016;30(11):1019–1041. doi: 10.1007/s40263-016-0370-3.
103. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(10):701–712. doi: 10.1038/nrn3346.

104. El Aidy S, Dinan TG, Cryan JF. Immune modulation of the brain-gut-microbe axis. *Front Microbiol.* 2014;5:146. doi: 10.3389/fmicb.2014.00146.
105. Barden N. Implication of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the physiopathology of depression. *J Psychiatry Neurosci.* 2004;29(3):185–93.
106. Dinan TG, Cryan JF. Regulation of the stress response by the gut microbiota: implications for psychoneuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;37(9):1369–78. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.03.007
107. Gaykema RP, Goehler LE, Lyte M. Brain response to cecal infection with *Campylobacter jejuni*: analysis with Fos immunohistochemistry. *Brain Behav Immun.* 2004;18(3):238–45. doi: 10.1016/j.bbi.2003.08.002
108. Goehler LE, Gaykema RP, Opitz N, Reddaway R, Badr N, Lyte M. Activation in vagal afferents and central autonomic pathways: early responses to intestinal infection with *Campylobacter jejuni*. *Brain Behav Immun.* 2005;19(4):334–44. doi: 10.1016/j.bbi.2004.09.002
109. Lyte M, Li W, Opitz N, Gaykema RP, Goehler LE. Induction of anxiety-like behavior in mice during the initial stages of infection with the agent of murine colonic hyperplasia *Citrobacter rodentium*. *Physiol Behav.* 2006;89(3):350–7. doi: 10.1016/j.physbeh.2006.06.019
110. Maes M, Yirmiya R, Norberg J, Brene S, Hibbeln J, Perini G, et al. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metab Brain Dis.* 2009;24(1):27–53. doi: 10.1007/s11011-008-9118-1
111. Gareau MG, Silva MA, Perdue MH. Pathophysiological mechanisms of stress-induced intestinal damage. *Curr Mol Med.* 2008;8(4):274–81. doi: 10.2174/156652408784533760

112. Gądek-Michalska A, Tadeusz J, Rachwalska P, Bugajski J. Cytokines, prostaglandins and nitric oxide in the regulation of stress-response systems. *Pharmacol Rep.* 2013;65(6):1655–62. doi: 10.1016/s1734-1140(13)71527-5
113. Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C, Chaumaz G, Eutamene H, Ferrier L, et al. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;37(11):1885–95. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.03.024
114. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry.* 2013;74(10):720–6. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.05.001
- 115.- Clapp M, Aurora N, Herrera L, Bhatia M, Wilen E, Wakefield S. Gut microbiota's effect on mental health: The gut-brain axis. *Clin Pract.* 2017;7(4):987. doi: 10.4081/cp.2017.987
116. Kelly JR, Borre Y, O' Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J, et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res.* 2016;82:109–18. doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.07.019
117. Kelly JR, Keane VO, Cryan JF, Clarke G, Dinan TG. Mood and Microbes: Gut to Brain Communication in Depression. *Gastroenterol Clin North Am.* 2019;48(3):389–405. doi: 10.1016/j.gtc.2019.04.006
118. Zheng P, Zeng B, Zhou C, Liu M, Fang Z, Xu X, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry.* 2016;21(6):786–796. doi: 10.1038/mp.2016.44
119. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linløkken A, Wilson R, Rudi K. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(8):1155–1162. doi: 10.1111/nmo.12378

120. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, Wang W, Tang W, Tan Z, Shi J, Li L, Ruan B. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* 2015;48:186–194. doi: 10.1016/j.bbi.2015.03.016
121. Kelly JR, Allen AP, Temko A, Hutch W, Kennedy PJ, Farid N, et al. Lost in translation? The potential psychobiotic *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) fails to modulate stress or cognitive performance in healthy male subjects. *Brain Behav Immun.* 2017;61:50–59. doi: 10.1016/j.bbi.2016.11.018
122. Hikmet F, Méar L, Edvinsson Å, Micke P, Uhlén M, Lindskog C, et al. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol.* 2020;16(7):e9610. doi: 10.15252/msb.20209610
123. Zhang F, Lau RI, Liu Q, Su Q, Chan FK L, Ng SC, et al. Gut microbiota in COVID-19: key microbial changes, potential mechanisms and clinical applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023;20(5):323–337. doi: 10.1038/s41575-022-00698-4
124. Gu S, Chen Y, Wu Z, Chen Y, Gao H, Lv L, et al. Alterations of the gut microbiota in patients with coronavirus disease 2019 or H1N1 influenza. *Clin Infect Dis.* 2020;71(10):2669–2678. doi: 10.1093/cid/ciaa709
125. Zuo T, Zhang F, Lui GC Y, Yeoh Y K, Li A Y L, et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology.* 2020;159(3):944–955.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.048
126. Geva-Zatorsky N, Sefik E, Kua L, Pasman L, Tan T G, et al. Mining the human gut microbiota for immunomodulatory organisms. *Cell.* 2017;168(5):928–943.e11. doi: 10.1016/j.cell.2017.01.022

127. Yu L, Tong Y, Shen G, Fu A, Lai Y, Zhou X, et al. Immunodepletion with hypoxemia: a potential high-risk subtype of coronavirus disease. *medRxiv*. 2020. 2020:2020.03.03.20030650. doi: 10.1101/2020.03.03.20030650
128. Tao W., Zhang G., Wang X., Guo M., Zeng W., Xu Z., et al. (2020). Analysis of the intestinal microbiota in COVID-19 patients and its correlation with the inflammatory factor IL-18. *Med Microecol*. 5, 100023. doi: 10.1016/j.medmic.2020.100023
129. Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, Zhang F, Liu Q, Li AY, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021;70(4):698–706. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323020.
130. Albrich WC, Ghosh TS, Ahearn-Ford S, Mikaeloff F, Lunjani N, Forde B, et al. A high-risk gut microbiota configuration associates with fatal hyperinflammatory immune and metabolic responses to SARS-CoV-2. *Gut Microbes*. 2022;14(1):2073131. doi:10.1080/19490976.2022.2073131.
131. Candel S, Tyrkalska SD, Álvarez-Santacruz C, Mulero V. The nasopharyngeal microbiome in COVID-19. *Emerg Microbes Infect*. 2023;12(1):e2165970. doi: 10.1080/22221751.2023.2165970. PMID: 36606725; PMCID: PMC9869994.
132. Zuo T, Liu Q, Zhang F, Lui GC, Tso EY, Yeoh YK, et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut*. 2021;70(2):276-284. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322294. PMID: 32690600; PMCID: PMC7385744.
133. Álvarez-Santacruz C, Tyrkalska SD, Candel S. The Microbiota in Long COVID. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2):1330. doi: 10.3390/ijms25021330. PMID: 38279329; PMCID: PMC10816132.
134. Li Y, Lv MR, Wei YJ, Sun L, Zhang JX, Zhang HG, et al. Dietary patterns and depression risk: a meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2017;253:373-382. doi: 10.1016/j.psychres.2017.04.020.

135. Lassale C, Batty GD, Baghdadli A, Jacka F, Sánchez-Villegas A, Kivimäki M, et al. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol Psychiatry*. 2019;24(7):965-986. doi: 10.1038/s41380-018-0237-8. Erratum in: *Mol Psychiatry*. 2019;24(7):1094. doi: 10.1038/s41380-018-0299-7. Erratum in: *Mol Psychiatry*. 2021;26(7):3657. doi: 10.1038/s41380-021-01056-7. PMID: 30254236; PMCID: PMC6755986.
136. Phillips CM, Shivappa N, Hébert JR, Perry IJ. Dietary inflammatory index and mental health: A cross-sectional analysis of the relationship with depressive symptoms, anxiety and well-being in adults. *Clin Nutr*. 2018;37(5):1485-1491. doi: 10.1016/j.clnu.2017.08.029. PMID: 28912008.
137. Shivappa N, Stubbs B, Hébert JR, Cesari M, Schofield P, Soysal P, et al. The relationship between the dietary inflammatory index and incident frailty: a longitudinal cohort study. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(1):77-82. doi: 10.1016/j.jamda.2017.08.006.
138. Luna RA, Foster JA. Gut brain axis: diet microbiota interactions and implications for modulation of anxiety and depression. *Curr Opin Biotechnol*. 2015;32:35-41. doi: 10.1016/j.copbio.2014.10.007. PMID: 25448230.
139. Robinson E, Boyland E, Chisholm A, Harrold J, Maloney NG, Marty L, et al. Obesity, eating behavior and physical activity during COVID-19 lockdown: A study of UK adults. *Appetite*. 2021;156:104853. doi: 10.1016/j.appet.2020.104853. PMID: 33038479; PMCID: PMC7540284.
140. Pollard MS, Tucker JS, Green HD Jr. Changes in adult alcohol use and consequences during the COVID-19 pandemic in the US. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2022942. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22942. PMID: 32990735; PMCID: PMC7525354.
141. de Sousa Rodrigues ME, Bekhbat M, Houser MC, Chang J, Walker DI, Jones DP, et al. Chronic psychological stress and high-fat high-fructose diet disrupt metabolic and inflammatory gene networks

- in the brain, liver, and gut and promote behavioral deficits in mice. *Brain Behav Immun*. 2017;59:158-172. doi: 10.1016/j.bbi.2016.08.021. PMID: 27592562; PMCID: PMC5154856.
142. Bruce-Keller AJ, Salbaum JM, Luo M, Blanchard E 4th, Taylor CM, Welsh DA, et al. Obese-type gut microbiota induce neurobehavioral changes in the absence of obesity. *Biol Psychiatry*. 2015;77(7):607-615. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.07.012. PMID: 25173628; PMCID: PMC4297748.
143. Keightley P, Pavli P, Platten J, Looi JC. Gut feelings 2. Mind, mood and gut in inflammatory bowel disease: approaches to psychiatric care. *Australas Psychiatry*. 2015;23(4):407-410. doi: 10.1177/1039856215590034. PMID: 26133813.
144. Smythies LE, Smythies JR. Microbiota, the immune system, black moods and the brain-melancholia updated. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:720. doi: 10.3389/fnhum.2014.00720. PMID: 25309394; PMCID: PMC4163975.
145. Ulrich-Lai YM, Fulton S, Wilson M, Petrovich G, Rinaman L. Stress exposure, food intake and emotional state. *Stress*. 2015;18(4):381-399. doi: 10.3109/10253890.2015.1062981. PMID: 26303312; PMCID: PMC4843770.
146. Finger BC, Dinan TG, Cryan JF. High-fat diet selectively protects against the effects of chronic social stress in the mouse. *Neuroscience*. 2011;192:351-360. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.06.072. PMID: 21742017.
147. Firth J, Marx W, Dash S, Carney R, Teasdale SB, Solmi M, et al. The effects of dietary improvement on symptoms of depression and anxiety: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychosom Med*. 2019;81(3):265-280. doi: 10.1097/PSY.0000000000000673. Erratum in: *Psychosom Med*. 2020;82(5):536. doi: 10.1097/PSY.0000000000000807. Erratum in: *Psychosom Med*. 2021;83(2):196. doi: 10.1097/PSY.0000000000000914. PMID: 30720698; PMCID: PMC6455094.

148. Monda V, Villano I, Messina A, Valenzano A, Esposito T, Moscatelli F, et al. El ejercicio modifica la microbiota intestinal con efectos positivos para la salud. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:3831972. doi: 10.1155/2017/3831972. PMID: 28357027; PMCID: PMC5357536.
149. Voigt RM, Forsyth CB, Green SJ, Mutlu E, Engen P, Vitaterna MH, et al. Circadian disorganization alters intestinal microbiota. *PLoS One*. 2014;9(5):e97500. doi: 10.1371/journal.pone.0097500. PMID: 24848969; PMCID: PMC4029760.
150. Voigt RM, Summa KC, Forsyth CB, Green SJ, Engen P, Naqib A, et al. La mutación del reloj circadiano promueve la disbiosis intestinal. *Alcohol Clin Exp Res*. 2016;40(2):335-347. doi: 10.1111/acer.12943. PMID: 26842252; PMCID: PMC4977829.
151. Parkar SG, Kalsbeek A, Cheeseman JF. Potential role for the gut microbiota in modulating host circadian rhythms and metabolic health. *Microorganisms*. 2019;7(2):41. doi: 10.3390/microorganisms7020041. PMID: 30709031; PMCID: PMC6406615.
152. Li Y, Hao Y, Fan F, Zhang B. The role of microbiome in insomnia, circadian disturbance and depression. *Front Psychiatry*. 2018;9:669. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00669. PMID: 30568608; PMCID: PMC6290721.
153. Borrell LN, Dallo FJ, Nguyen N. Racial/ethnic disparities in all-cause mortality in U.S. adults: the effect of allostatic load. *Public Health Rep*. 2010;125(6):810-816. doi: 10.1177/003335491012500608. PMID: 21121226; PMCID: PMC2966662.
154. Johnson SC, Cavallaro FL, Leon DA. A systematic review of allostatic load in relation to socioeconomic position: poor fidelity and major inconsistencies in biomarkers employed. *Soc Sci Med*. 2017;192:66-73. doi: 10.1016/j.socscimed.2017.09.025. PMID: 28963986.

155. Levine ME, Crimmins EM. A comparison of methods for assessing mortality risk. *Am J Hum Biol.* 2014;26(6):768-776. doi: 10.1002/ajhb.22595. PMID: 25088793; PMCID: PMC4286244.
156. Robertson T, Beveridge G, Bromley C. Allostatic load as a predictor of all-cause and cause-specific mortality in the general population: evidence from the Scottish Health Survey. *PLoS One.* 2017;12(8):e0183297. doi: 10.1371/journal.pone.0183297. PMID: 28813505; PMCID: PMC5559080.
157. Lippi G, Mattiuzzi C, Sanchis-Gomar F, Henry BM. Clinical and demographic characteristics of patients dying from COVID-19 in Italy vs China. *J Med Virol.* 2020;92(7):1759-1760. doi: 10.1002/jmv.25860. PMID: 32167183; PMCID: PMC7262193.
158. Otuonye NM, Olumade TJ, Ojetunde MM, Holdbrooke SA, Ayoola JB, Nyam IY, et al. Clinical and demographic characteristics of COVID-19 patients in Lagos, Nigeria: a descriptive study. *J Natl Med Assoc.* 2021;113(3):301-306. doi: 10.1016/j.jnma.2020.10.011. PMID: 33223199.
159. Soni S, Kajal K, Yaddanapudi L, Malhotra P, Puri G, Bhalla A, et al. Demographic & clinical profile of patients with COVID-19 at a tertiary care hospital in north India. *Indian J Med Res.* 2021;153(1):115-125. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_2736_20. PMID: 34011614; PMCID: PMC8184067.
160. Ortiz-Prado E, Simbaña-Rivera K, Barreno LG, Diaz AM, Barreto A, Moyano C, et al. Epidemiological, socio-demographic and clinical features of the early phase of the COVID-19 epidemic in Ecuador. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15(1):e0008958. doi: 10.1371/journal.pntd.0008958. PMID: 33428637; PMCID: PMC7798997.
161. Teich VD, Klajner S, Almeida FAS de, Dantas ACB, Laselva CR, Torritesi MG, et al. Epidemiologic and clinical features of patients with COVID-19 in Brazil. *einstein (Sao Paulo).* 2020;18:eAO6022. doi: 10.31744/einstein_journal/2020ao6022.

162. Pérez Díaz J, Abellán García A, Aceituno Nieto P, Ramiro Fariñas D. Un perfil de las personas mayores en España, 2020. Indicadores estadísticos básicos [Internet]. 2020. Available from: <https://digital.csic.es/bitstream/10261/241145/1/enred-indicadoresbasicos2020.pdf>
163. Antoñanzas Serrano A, Gimeno Feliu LA. Los determinantes sociales de la salud y su influencia en la incidencia de la COVID-19. Una revisión narrativa. *Rev Clin Med Fam*. 2022. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1699-695X2022000100004&script=sci_arttext
164. Sánchez Otón S. Análisis de los efectos de la pandemia por COVID-19 en la hostelería española [Internet]. 2023. Available from: <https://repositorio.upct.es/handle/10317/12769>
165. Nicolás Martínez C, Rubio Bañón A. Emprendimiento en épocas de crisis: un análisis exploratorio de los efectos de la COVID-19. *Small Bus Int Rev*. 2020;4(2):53-66. doi: 10.26784/sbir.v4i2.279
166. Álvarez JF, Bouchard MJ, Marcuello C. Economía social y COVID-19: una mirada internacional. *CIRIEC-España Rev Econ Publica Soc Coop*. 2022;104:203-231.doi: 10.7203/CIRIEC-E.104.21855.
167. Gandenberger MIAK, Knotz CM, Fossati F, Bonoli G. Conditional solidarity - attitudes towards support for others during the 2020 COVID-19 pandemic. *J Soc Policy*. 52(4):1-19 doi:10.1017/S0047279421001070
168. Mishra C, Rath N. Social solidarity during a pandemic: through and beyond Durkheimian lens. *Soc Sci Humanit Open*. 2020;2(1). Doi: 10.1016/j.ssaho.2020.100079
169. Liu L, Miller HJ, Scheff J. The impacts of COVID-19 pandemic on public transit demand in the United States. *PLoS One*. 2020;15(11):e0242476. doi: 10.1371/journal.pone.0242476.

170. Bahmanyar A, Estebsari A, Ernst D. The impact of different COVID-19 containment measures on electricity consumption in Europe. *Energy Res Soc Sci*. 2020;68:101683. doi: 10.1016/j.erss.2020.101683.
171. Kumar Verma A, Prakash S. Impact of COVID-19 on environment and society. *J Glob Biosci*. 2020;9(5):7352-7363. Available from: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3644567
172. Roberts A, Rogers J, Mason R, Siriwardena AN, Hogue T, Whitley GA, et al. Alcohol and other substance use during the COVID-19 pandemic: a systematic review. *Drug Alcohol Depend*. 2021;229(Pt A):109150. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2021.109150.
173. Levy I, Cohen-Louck K, Bonny-Noach H. Gender, employment, and continuous pandemic as predictors of alcohol and drug consumption during the COVID-19. *Drug Alcohol Depend*. 2021;228:109029. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2021.109029.
174. Kilian C, Rehm J, Allebeck P, Braddick F, Gual A, Barták M, et al. Alcohol consumption during the COVID-19 pandemic in Europe: a large-scale cross-sectional study in 21 countries. *Addiction*. 2021;116(12):3369–80. doi: 10.1111/add.15530.
175. Bennett G, Young E, Butler I, Coe S. The impact of lockdown during the COVID-19 outbreak on dietary habits in various population groups: a scoping review. *Front Nutr*. 2021;8:626432. doi: 10.3389/fnut.2021.626432.
176. Sinisterra-Loaiza LI, Vázquez BI, Miranda JM, Cepeda A, Cardelle-Cobas A. Food habits in the Galician population during confinement by COVID-19. *Nutr Hosp*. 2020;37(6):1190–6. doi: 10.20960/nh.03213.

177. Boursier V, Musetti A, Gioia F, Flayelle M, Billieux J, Schimmenti A. Is watching TV series an adaptive coping strategy during the COVID-19 pandemic? Insights from an Italian community sample. *Front Psychiatry*. 2021;12:599859. doi: 10.3389/fpsy.2021.599859.
178. Kendzerska T, Zhu DT, Gershon AS, Edwards JD, Peixoto C, Robillard R, et al. The effects of the health system response to the COVID-19 pandemic on chronic disease management: a narrative review. *Risk Manag Healthc Policy*. 2021;14:575–84. doi: 10.2147/RMHP.S293471.
179. Biswas M, Rahaman S, Biswas TK, Haque Z, Ibrahim B. Association of sex, age, and comorbidities with mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Intervirology*. 2020:1–12. doi: 10.1159/000512592.
180. Llàcer Iborra P, Núñez Villota J. Características clínicas y factores de riesgo de mortalidad al ingreso en pacientes con insuficiencia cardíaca hospitalizados por COVID-19 en España. *Rev Clin Esp*. 2022;222(5):299-300. doi: 10.1016/j.rce.2022.02.006.
181. Martos Pérez F, Luque del Pino J, Jiménez García N, Mora Ruiz E, Asencio Méndez C, García Jiménez JM, et al. Comorbilidad y factores pronósticos al ingreso en una cohorte COVID-19 de un hospital general. *Rev Clin Esp*. 2020;221(9):529–35. Advance online publication. doi: 10.1016/j.rce.2020.05.017.
182. Wu KHH, Hornsby WE, Klunder B, Krause A, Driscoll A, Kulka J, et al. Exposure and risk factors for COVID-19 and the impact of staying home on Michigan residents. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246447. doi: 10.1371/journal.pone.0246447.
183. Sánchez-Duarte JM, Rosa RM. Infodemia y COVID-19. Evolución y viralización de informaciones falsas en España. *Rev Esp Comun Salud*. 2020;31-41. doi: 10.20318/recs.2020.5417

184. An J, Zhou H, Luong TQ, Wei R, Mefford MT, Harrison TN, et al. Risk of hospitalization and mortality associated with uncontrolled blood pressure in patients with hypertension and COVID-19. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev.* 2021;11:200117. doi:10.1016/j.ijcrp.2021.200117.
185. Li FK, An DW, Guo QH, Zhang YQ, Qian JY, Hu WG, et al. Day-by-day blood pressure variability in hospitalized patients with COVID-19. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2021;23(9):1675-80. doi:10.1111/jch.14338.
186. Kabak M, Çil B, Hocanlı I. Relationship between leukocyte, neutrophil, lymphocyte, platelet counts, and neutrophil to lymphocyte ratio and polymerase chain reaction positivity. *Int Immunopharmacol.* 2021;93:107390. doi:10.1016/j.intimp.2021.107390.
187. Huang G, Kovalic AJ, Graber CJ. Prognostic value of leukocytosis and lymphopenia for coronavirus disease severity. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(8):1839-41. doi:10.3201/eid2608.201160.
188. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol.* 2020;13(11):1265-75. doi:10.1080/17474086.2020.1831383.
189. Paliogiannis P, Mangoni AA, Dettori P, Nasrallah GK, Pintus G, Zinellu A. D-dimer concentrations and COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health.* 2020;8:432. doi:10.3389/fpubh.2020.00432.
190. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case-control study. *J Intensive Care.* 2020;8:49. doi:10.1186/s40560-020-00466-z.

191. Berger JS, Kunichoff D, Adhikari S, Ahuja T, Amoroso N, Aphinyanaphongs Y, et al. Prevalence and outcomes of D-dimer elevation in hospitalized patients with COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(10):2539-47. doi:10.1161/ATVBAHA.120.314872.
192. Ingram J, Maciejewski G, Hand CJ. Changes in diet, sleep, and physical activity are associated with differences in negative mood during COVID-19 lockdown. *Front Psychol.* 2020;11:588604. doi:10.3389/fpsyg.2020.588604.
193. Graham EL, Clark JR, Orban ZS, Lim PH, Szymanski AL, Taylor C, et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized COVID-19 “long haulers.” *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8(5):1073-85. doi:10.1002/acn3.51350.
194. Pradipta Lusida MA, Salamah S, Jonatan M, Wiyogo IO, Asyari CH, Ali ND, et al. Prevalence of and risk factors for depression, anxiety, and stress in non-hospitalized asymptomatic and mild COVID-19 patients in East Java province, Indonesia. *PLoS One.* 2022;17(7):e0270966. doi:10.1371/journal.pone.0270966.
195. Sensoy B, Gunes A, Ari S. Anxiety and depression levels in COVID-19 disease and their relation to hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 2021;43(3):237-41. doi:10.1080/10641963.2020.1847132.
196. Fico G, Oliva V, De Prisco M, Fortea L, Fortea A, Giménez-Palomo A, et al. Anxiety and depression played a central role in the COVID-19 mental distress: a network analysis. *J Affect Disord.* 2023;338:384-92. doi:10.1016/j.jad.2023.06.034.
197. Ouanes S, Al-Amin H, Hussein NB, Khan F, Al Shahrani A, David P, et al. Physical and psychosocial well-being of hospitalized and non-hospitalized patients with COVID-19 compared to the general population in Qatar. *Front Psychiatry.* 2021;12:792058. doi:10.3389/fpsyg.2021.792058.

198. Craparo G, La Rosa VL, Marino G, Vezzoli M, Cinà GS, Colombi M, et al. Risk of post-traumatic stress symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 recovered patients: a cross-sectional study. *Psychiatry Res.* 2022;308:114353. doi:10.1016/j.psychres.2021.114353.
199. Ramezani M, Simani L, Karimialavijeh E, Rezaei O, Hajiesmaeili M, Pakdaman H. The role of anxiety and cortisol in outcomes of patients with COVID-19. *Basic Clin Neurosci.* 2020;11(2):179-84. doi:10.32598/bcn.11.covid19.1168.2.
200. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(3):243-51. doi:10.1038/nri1571.
201. Guo Q, Zheng Y, Shi J, Wang J, Li G, Li C, et al. Immediate psychological distress in quarantined patients with COVID-19 and its association with peripheral inflammation: a mixed-method study. *Brain Behav Immun.* 2020;88:17-27. doi:10.1016/j.bbi.2020.05.038.
202. da Silva Lopes L, Silva RO, de Sousa Lima G, de Araújo Costa AC, Barros DF, Silva-Néto RP. Is there a common pathophysiological mechanism between COVID-19 and depression? *Acta Neurol Belg.* 2021;121(5):1117-22. doi:10.1007/s13760-021-01748-5.
203. Zhong H, Huan X, Jiao K, He S, Wen Z, Zhao R, et al. Causal relationships between mood instability and autoimmune diseases: a mendelian randomization analysis. *Autoimmun Rev.* 2023;22(1):103214. doi:10.1016/j.autrev.2022.103214.
204. Dai YX, Tai YH, Chang YT, Chen TJ, Chen MH. Association between major depressive disorder and subsequent autoimmune skin diseases: a nationwide population-based cohort study. *J Affect Disord.* 2020;274:334-8. doi:10.1016/j.jad.2020.05.070.

205. Kahve AC, Kaya H, Okuyucu M, Goka E, Barun S, Hacimusalar Y. Do anxiety and depression levels affect the inflammation response in patients hospitalized for COVID-19? *Psychiatry Investig.* 2021;18(6):505-12. doi:10.30773/pi.2021.0029.
206. Nie XD, Wang Q, Wang MN, Zhao S, Liu L, Zhu YL, et al. Anxiety and depression and its correlates in patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2021;25(2):109-14. doi:10.1080/13651501.2020.1791345
207. Einvik G, Dammen T, Ghanima W, Heir T, Stavem K. Prevalence and risk factors for post-traumatic stress in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 patients. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(4):2079. doi:10.3390/ijerph18042079.
208. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun.* 2020;89:594-600. doi:10.1016/j.bbi.2020.07.037.
209. Bouças AP, Rheinheimer J, Lagopoulos J. Why severe COVID-19 patients are at greater risk of developing depression: a molecular perspective. *Neuroscientist.* 2022;28(1):11-9. doi:10.1177/1073858420967892.
210. Mohammadkhanizadeh A, Nikbakht F. Investigating the potential mechanisms of depression induced by COVID-19 infection in patients. *J Clin Neurosci.* 2021;91:283-7. doi:10.1016/j.jocn.2021.07.023.
211. Guo Q, Zheng Y, Shi J, Wang J, Li G, Li C, et al. Immediate psychological distress in quarantined patients with COVID-19 and its association with peripheral inflammation: a mixed-method study. *Brain Behav Immun.* 2020;88:17-27. doi:10.1016/j.bbi.2020.05.038.

212. Lyra e Silva NM, Barros-Aragão FGQ, De Felice FG, Ferreira ST. Inflammation at the crossroads of COVID-19, cognitive deficits and depression. *Neuropharmacology*. 2022;209:109023. doi: 10.1016/j.neuropharm.2022.109023
213. Smith LE, Duffy B, Moxham-Hall V, Strang L, Wessely S, Rubin GJ. Anger and confrontation during the COVID-19 pandemic: a national cross-sectional survey in the UK. *J R Soc Med*. 2021;114(2):77-90. doi: 10.1177/0141076820962068.
214. Sun N, Wei L, Wang H, Wang X, Gao M, Hu X, et al. Qualitative study of the psychological experience of COVID-19 patients during hospitalization. *J Affect Disord*. 2021;278:15-22. doi:10.1016/j.jad.2020.08.040.
215. Gupta GS. The lactate and the lactate dehydrogenase in inflammatory diseases and major risk factors in COVID-19 patients. *Inflammation*. 2022;45(6):2091–2123. doi:10.1007/s10753-022-01680-7.
216. Özilgen M, Yilmaz B. COVID-19 disease causes an energy supply deficit in a patient. *Int J Energy Res*. 2021;45(2):1157-60. doi:10.1002/er.5883.
217. Zhou Y, Ding N, Yang G, Peng W, Tang F, Guo C, et al. Serum lactate dehydrogenase level may predict acute respiratory distress syndrome of patients with fever infected by SARS-CoV-2. *Ann Transl Med*. 2020;8(17):1118. doi:10.21037/atm-20-2411.
218. Lv XT, Zhu YP, Cheng AG, Jin YX, Ding HB, Wang CY, et al. High serum lactate dehydrogenase and dyspnea: positive predictors of adverse outcome in critical COVID-19 patients in Yichang. *World J Clin Cases*. 2020;8(22):5535-46. doi:10.12998/wjcc.v8.i22.5535.

219. Qi R, Chen W, Liu S, Thompson PM, Zhang LJ, Xia F, et al. Psychological morbidities and fatigue in patients with confirmed COVID-19 during disease outbreak: prevalence and associated biopsychosocial risk factors. *medRxiv* [Preprint]. 2020:2020.05.08.20031666. doi:10.1101/2020.05.08.20031666. PMID: 32511502; PMCID: PMC7273270.
220. Rao S, Benzouak T, Gunpat S, Burns RJ, Tahir TA, Jolles S, et al. Fatigue symptoms associated with COVID-19 in convalescent or recovered COVID-19 patients; a systematic review and meta-analysis. *Ann Behav Med*. 2022;56(3):219-34. doi:10.1093/abm/kaab081.
221. Mazurkiewicz I, Chatys-Bogacka Z, Slowik J, Klich-Raczka A, Fedyk-Lukasik M, Slowik A, et al. Fatigue after COVID-19 in non-hospitalized patients according to sex. *Brain Behav*. 2023;13(2):e2849. doi:10.1002/brb3.2849.
222. Fernández-De-Las-Peñas C, Ryan-Murua P, Rodríguez-Jiménez J, Palacios-Ceña M, Arendt-Nielsen L, Torres-Macho J. Serological biomarkers at hospital admission are not related to long-term post-COVID fatigue and dyspnea in COVID-19 survivors. *Respiration*. 2022;101(7):658-65. doi:10.1159/000524042.
223. Butt I, Ochoa-Ferraro A, Dawson C, Madathil S, Gautam N, Sawlani V, et al. Acute confusion as an initial presentation of SARS-CoV-2 infection. *J Clin Neurol*. 2021;17(3):363-7. doi:10.3988/jcn.2021.17.3.363.
224. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(7):611-27. doi:10.1016/S2215-0366(20)30203-0.

225. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2268-70. doi:10.1056/NEJMc2008597.
226. Parra A, Juanes A, Losada CP, Álvarez-Sesmero S, Santana VD, Martí I, et al. Psychotic symptoms in COVID-19 patients: a retrospective descriptive study. *Psychiatry Res*. 2020;291:113254. doi:10.1016/j.psychres.2020.113254.
227. Kennedy M, Helfand BKI, Gou RY, Gartaganis SL, Webb M, Moccia JM, et al. Delirium in older patients with COVID-19 presenting to the emergency department. *JAMA Netw Open*. 2020;3(11):e2029540. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.29540.
228. Vrillon A, Hourregue C, Azuar J, Grosset L, Boutelier A, Tan S, et al. COVID-19 in older adults: a series of 76 patients aged 85 years and older with COVID-19. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(12):2735-43. doi:10.1111/jgs.16894.
229. Fard MT, Cribb L, Nolidin K, Savage K, Wesnes K, Stough C. Is there a relationship between low-grade systemic inflammation and cognition in healthy people aged 60-75 years? *Behav Brain Res*. 2020;383:112502. doi: 10.1016/j.bbr.2020.112502.
230. Sha J, Qie G, Yao Q, Sun W, Wang C, Zhang Z, et al. Sex differences on clinical characteristics, severity, and mortality in adult patients with COVID-19: a multicentre retrospective study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:607059. doi: 10.3389/fmed.2021.607059.
231. Viveiros A, Rasmuson J, Vu J, Mulvagh SL, Yip CYY, Norris CM, et al. Sex differences in COVID-19: candidate pathways, genetics of ACE2, and sex hormones. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021;320(1):H296-304. doi:10.1152/ajpheart.00755.2020.

232. Haitao T, Vermunt JV, Abeykoon J, Ghamrawi R, Gunaratne M, Jayachandran M, et al. COVID-19 and sex differences: mechanisms and biomarkers. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(10):2189-203. doi:10.1016/j.mayocp.2020.07.024.
233. Gomez J, Fugar S, Clark B, Gomez JMD, Du-Fay-De-Lavallaz JM, Sarau A, et al. Sex differences in clinical findings among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and severe condition. *medRxiv.* 2021;30(5):646-653. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.27.20027524.abstract>
234. Zhao G, Xu Y, Li J, Cui X, Tan X, Zhang H, et al. Sex differences in immune responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Biosci Rep.* 2021;41(1):BSR20202074. doi:10.1042/BSR20202074.
235. Liu J, Zhang L, Chen Y, Wu Z, Dong X, Teboul JL, et al. Association of sex with clinical outcomes in COVID-19 patients: a retrospective analysis of 1190 cases. *Respir Med.* 2020;173:106159. doi:10.1016/j.rmed.2020.106159.
236. Hu C, Li J, Xing X, Gao J, Zhao S, Xing L. The effect of age on the clinical and immune characteristics of critically ill patients with COVID-19: a preliminary report. *PLoS One.* 2021;16(3):e0248675. doi:10.1371/journal.pone.0248675.
237. Ten-Caten F, Gonzalez-Dias P, Castro Í, Ogava RLT, Giddaluru J, Silva JCS, et al. In-depth analysis of laboratory parameters reveals the interplay between sex, age, and systemic inflammation in individuals with COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2021;105:579-87. doi:10.1016/j.ijid.2021.03.016.
238. Caillon A, Zhao K, Klein KO, Greenwood CMT, Lu Z, Paradis P, et al. High systolic blood pressure at hospital admission is an important risk factor in models predicting outcome of COVID-19 patients. *Am J Hypertens.* 2021;34(3):282-90. doi:10.1093/ajh/hpaa225.

239. Ikram AS, Pillay S. Admission vital signs as predictors of COVID-19 mortality: a retrospective cross-sectional study. *BMC Emerg Med.* 2022;22(1):68. doi:10.1186/s12873-022-00631-7.
240. Khairy Y, Naghibi D, Moosavi A, Sardareh M, Azami-Aghdash S. Prevalence of hypertension and associated risks in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis of meta-analyses with 1468 studies and 1,281,510 patients. *Syst Rev.* 2022;11(1):242. doi: 10.1186/s13643-022-02111-2.
241. Yangchen T, Koraishy FM, Xu C, Hou W, Rohatgi R. Initial mean arterial blood pressure (MABP) measurement is a risk factor for mortality in hypertensive COVID-19 positive hospitalized patients. *PLoS One.* 2023;18(3):e0283331. doi: 10.1371/journal.pone.0283331..
242. Podzolkov VI, Bragina AE, Tarzimanova AI, Vasilyeva LV, Ogibenina ES, Bykova EE, et al. Arterial hypertension and severe COVID-19 in hospitalized patients: data from a cohort study. *Ration Pharmacother Cardiol.* 2023;19(1):4-10. DOI:10.20996/1819-6446-2023-01-10
243. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1324-9. doi:10.1111/jth.14859.
244. Poudel A, Poudel Y, Adhikari A, Aryal BB, Dangol D, Bajracharya T, et al. D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One.* 2021;16(8):e0256744. doi:10.1371/journal.pone.0256744.
245. Elkhailifa AME. D-dimer as a predictive and prognostic marker among COVID-19 patients. *Saudi Med J.* 2022;43(7):723-9. doi:10.15537/smj.2022.43.7.20220213.

246. Hassan S, Ferrari B, Rossio R, La Mura V, Artoni A, Gualtierotti R, et al. The usefulness of D-dimer as a predictive marker for mortality in patients with COVID-19 hospitalized during the first wave in Italy. *PLoS One*. 2022;17(7):e0264106. doi:10.1371/journal.pone.0264106.
247. Cidade JP, Coelho L, Costa V, Morais R, Moniz P, Morais L, et al. Predictive value of D-dimer in the clinical outcome of severe COVID-19 patients: are we giving it too much credit? *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022;28:10760296221079612. doi:10.1177/10760296221079612.
248. Li C, Ye J, Chen Q, Hu W, Wang L, Fan Y, et al. Elevated lactate dehydrogenase (LDH) level as an independent risk factor for the severity and mortality of COVID-19. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(15):15670-81. doi:10.18632/aging.103770.
249. Han Y, Zhang H, Mu S, Wei W, Jin C, Tong C, et al. Lactate dehydrogenase, an independent risk factor of severe COVID-19 patients: a retrospective and observational study. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(12):11245-58. doi:10.18632/aging.103372.
250. Wu MY, Yao L, Wang Y, Zhu XY, Wang XF, Tang PJ, et al. Clinical evaluation of potential usefulness of serum lactate dehydrogenase (LDH) in 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Respir Res*. 2020;21(1):171. doi: 10.1186/s12931-020-01427-8.
251. Chen XY, Huang MY, Xiao ZW, Yang S, Chen XQ. Lactate dehydrogenase elevations is associated with severity of COVID-19: a meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):459. doi: 10.1186/s13054-020-03161-5.
252. Eid H, El Kik A, Mahmoud O, Riachy A, Mekhael E, Khayat G, et al. Evaluation of lactate dehydrogenase (LDH) in predicting the severity of lung involvement and pneumomediastinum in hospitalized COVID-19. *Med Clin Pract*. 2022;5(4):100347. doi:10.1016/j.mcpsp.2022.100347.

253. Rojas-Sahagún VM, Núñez-Martínez FJ, Verazaluce-Rodríguez BE, Luna-Montalbán R. [LDH-neutrophil-lymphocyte index as a predictor of 28-day mortality in patients with COVID-19]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2023;61(5):567-73. doi:10.5281/zenodo.8316422.
254. Bruno RR, Wernly B, Flaatten H, Fjølner J, Artigas A, Bollen Pinto B, et al. Lactate is associated with mortality in very old intensive care patients suffering from COVID-19: results from an international observational study of 2860 patients. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):128. doi: 10.1186/s13613-021-00911-8.
255. Carpenè G, Onorato D, Nocini R, Fortunato G, Rizk JG, Henry BM, et al. Blood lactate concentration in COVID-19: a systematic literature review. *Clin Chem Lab Med*. 2021;60(3):332-7. doi:10.1515/cclm-2021-1115.
256. Iepsen UW, Plovsing RR, Tjelle K, Foss NB, Meyhoff CS, Ryrsø CK, et al. The role of lactate in sepsis and COVID-19: perspective from contracting skeletal muscle metabolism. *Exp Physiol*. 2022;107(7):665-73. doi:10.1113/EP089474.
257. Noparatkailas N, Inchai J, Deesomchok A. Blood lactate level and the predictor of death in non-shock septic patients. *Indian J Crit Care Med*. 2023;27(2):93-100. doi:10.5005/jp-journals-10071-24404.
258. An S, Yao Y, Hu H, Wu J, Li J, Li L, et al. PDHA1 hyperacetylation-mediated lactate overproduction promotes sepsis-induced acute kidney injury via Fis1 lactylation. *Cell Death Dis*. 2023;14(7):457. doi:10.1038/s41419-023-05952-4.
259. Patil S, Bhadake M, Narwade G, Acharya A. Role of lactate dehydrogenase in COVID-19 pneumonia: a single tertiary care center follow-up experience of 1000 cases in India. *J One Health Res*. 2023;1(1):7-14. DOI: 10.5281/zenodo.7521677

260. Sipahioglu H, Onuk S. Lactate dehydrogenase/albumin ratio as a prognostic factor in severe acute respiratory distress syndrome cases associated with COVID-19. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(38):e30759. doi:10.1097/MD.00000000000030759.
261. Claps G, Faouzi S, Quidville V, Chehade F, Shen S, Vagner S, et al. The multiple roles of LDH in cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022;19(12):749-62. doi:10.1038/s41571-022-00686-2.
262. Soto-Herederó G, Gómez de las Heras MM, Gabandé-Rodríguez E, Oller J, Mittelbrunn M. Glycolysis – a key player in the inflammatory response. *FEBS J*. 2020;287(16):3350-69. doi:10.1111/febs.15327.
263. Liu J, Li H, Luo M, Liu J, Wu L, Lin X, et al. Lymphopenia predicted illness severity and recovery in patients with COVID-19: a single-center, retrospective study. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241659. doi:10.1371/journal.pone.0241659.
264. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241659. doi: 10.1371/journal.pone.0241659.
265. Ahnach M, Zbiri S, Nejari S, Ousti F, Elkettani C. C-reactive protein as an early predictor of COVID-19 severity. *J Med Biochem*. 2020;39(4):500-7. doi:10.5937/jomb0-27554.
266. Yitbarek GY, Walle Ayehu G, Asnakew S, Ayele FY, Bariso Gare M, Mulu AT, et al. The role of C-reactive protein in predicting the severity of COVID-19 disease: a systematic review. *SAGE Open Med*. 2021;9:20503121211050755. doi: 10.1177/20503121211050755.
267. Scotto R, Lanzardo A, Buonomo AR, Pinchera B, Letizia C, Sardanelli A, et al. A simple non-invasive C-reactive protein-based score can predict outcome in patients with COVID-19. *medRxiv*. 2022;2022.09.29.22280522. doi: <https://doi.org/10.1101/2022.09.29.22280522>

268. Chi L, Wang S, Wang X, Yang C, Luo J. Predictive value of C-reactive protein for disease severity and survival in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med*. 2023;23(6):2001-8. doi:10.1007/s10238-022-00948-4.
269. Sui J, Noubouossie DF, Gandotra S, Cao L. Elevated plasma fibrinogen is associated with excessive inflammation and disease severity in COVID-19 patients. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:734005. doi: 10.3389/fcimb.2021.734005.
270. Long W, Yang J, Li Z, Li J, Chen S, Chen D, et al. Abnormal fibrinogen level as a prognostic indicator in coronavirus disease patients: a retrospective cohort study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:687220. doi: 10.3389/fmed.2021.687220.
271. Mehrdad R, Zahra K, Mansouritorghabeh H. Hemostatic System (Fibrinogen Level, D-Dimer, and FDP) in Severe and Non-Severe Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2021;27:10760296211010973. doi:10.1177/10760296211010973.
272. Heidari-Beni F, Vahedian-Azimi A, Shojaei S, Rahimi-Bashar F, Shahriary A, Johnston TP, et al. The Level of Procalcitonin in Severe COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1321:277–86. doi: 10.1007/978-3-030-59261-5_25.
273. Kumar A, Karn E, Trivedi K, Kumar P, Chauhan G, Kumari A, et al. Procalcitonin as a predictive marker in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2022;17(9):e0272840. doi:10.1371/journal.pone.0272840.
274. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020;30(6):1–9. doi: 10.1002/rmv.2141.

275. Villaescusa L, Zaragoza F, Gayo-Abeleira I, Zaragoza C. A new approach to the management of COVID-19. Antagonists of IL-6: Siltuximab. *Adv Ther.* 2022;39(3):1126–48. doi: 10.1007/s12325-022-02042-3.
276. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. *Physiol Rev.* 2007;87(3):873–904. doi: 10.1152/physrev.00041.2006. PMID: 17615391.
277. McEwen BS, Gianaros PJ. Central role of the brain in stress and adaptation: Links to socioeconomic status, health, and disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1186:190–222. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05331.x. PMID: 20201874; PMCID: PMC2864527.
278. Caraballo C, Dharmarajan K, Krumholz HM. Post-hospital syndrome: Is the stress of hospitalization causing harm? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2019;72(11):896-8. doi:10.1016/j.rec.2019.04.010.
279. Finlay S, Rudd D, McDermott B, Sarnyai Z. Allostatic load and systemic comorbidities in psychiatric disorders. *Psychoneuroendocrinology.* 2022;140:105726. doi:10.1016/j.psyneuen.2022.105726.
280. Westfall S, Iqbal U, Sebastian M, Pasinetti GM. Gut microbiota mediated allostasis prevents stress-induced neuroinflammatory risk factors of Alzheimer's disease. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2019;168:147–81. doi: 10.1016/bs.pmbts.2019.06.013.
281. Obeng-Gyasi E, Ferguson AC, Stamatakis KA, Province MA. Combined effect of lead exposure and allostatic load on cardiovascular disease mortality—A preliminary study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(13):6879. doi:10.3390/ijerph18136879.

Apéndices

Apéndice I. Influence of Healthcare Delivery Type on Patients' Mental Health: Is Hospitalization Always a Stressful Factor? Can Allostatic Load Help Assess a Patient's Psychological Disorders?