



**UNIVERSIDAD DE CHILE**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS**

**ENFERMEDADES PREEXISTENTES Y SU TRATAMIENTO  
COMO FACTORES ASOCIADOS A MAL PRONÓSTICO EN  
PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON COVID-19**

MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO FARMACÉUTICO

**Matías F.  
Martínez Olguín**

Firmado digitalmente por  
Matías F. Martínez Olguín  
Fecha: 2022.07.22 17:07:57  
-04'00'

Director y Patrocinante

Prof. Matías Martínez Olguín

Depto. de Ciencias y Tecnología Farmacéutica,

Universidad de Chile

**HAYLIN BELÉN GONZÁLEZ ARAYA**

Santiago, Chile

2022

## **Agradecimientos**

A mis padres (Patricia y Alfonso), sobrino (Yeremick) y hermana (Thaís), por acompañarme durante todo este proceso y darme aliento en cada pasito.

A todos mis amigos que leyeron esto antes de terminarlo o aconsejaron durante el proceso. Corazones y amor para ustedes.

Y principalmente a mi mami (Patricia) que fue quién me dio abrazos y ánimo cuando pensé que no era capaz de lograrlo. Te amo viejita.

## Índice

Agradecimientos.....	ii
Índice de tablas.....	iv
Resumen.....	v
Summary.....	vii
Introducción.....	1
Objetivos.....	4
Objetivos Específicos.....	4
Metodología.....	5
Diseño.....	5
Participantes.....	5
Criterios de inclusión:.....	5
Criterios de exclusión:.....	5
Proceso de consentimiento informado:.....	5
Fuentes de información.....	5
Desenlaces principales.....	6
Variables y análisis estadístico.....	6
Modelo logístico multivariado.....	6
Resultados.....	8
Caracterización de la muestra.....	8
Características, enfermedades y medicamentos asociadas a mal pronóstico en pacientes hospitalizados por COVID-19.....	11
Discusión.....	23
Conclusión.....	29
Referencias.....	30

## Índice de tablas

Tabla 1. Características de la muestra .....	8
Tabla 2. Comorbilidades de los pacientes .....	9
Tabla 3. Medicamentos de uso crónico de la muestra.....	9
Tabla 4. Información al egreso/desenlace .....	10
Tabla 5. Asociación entre características de base con necesidad de UPC.....	11
Tabla 6. Asociación entre medicamentos con necesidad de UPC .....	12
Tabla 7. Asociación entre características de base con necesidad de UCI.....	13
Tabla 8. Asociación entre medicamentos y necesidad de UCI.....	13
Tabla 9. Asociación entre características de base con uso de VMI> 10 días .....	14
Tabla 10. Asociación entre medicamentos y uso de VMI> 10 días .....	15
Tabla 11. Asociación entre características de base con maniobras de VMI avanzadas .....	16
Tabla 12. Asociación entre medicamentos y necesidad de maniobras de VMI avanzadas .....	16
Tabla 13. Asociación de características de base con fallecimiento. ....	17
Tabla 14. Asociación entre medicamentos y fallecimiento.....	18
Tabla 15. Asociación de características de base con falla orgánica múltiple. ....	19
Tabla 16. Asociación entre medicamentos y falla orgánica múltiple.....	20
Tabla 17. Asociación de comorbilidades con UCI y UPC .....	21
Tabla 18. Asociación entre comorbilidades con uso de VMI>10 días y maniobras avanzadas de VMI.....	21
Tabla 19. Asociación entre comorbilidades con fallecimiento y falla orgánica múltiple .....	22

## Resumen

**Introducción:** A finales del 2019 se reportaron los primeros casos de neumonía por SARS-CoV-2, virus que se diseminó a través del mundo para ser declarado en marzo de 2020 pandemia por la OMS. Diversas características de base y comorbilidades de los pacientes han sido descritas como factores de riesgo frente a la enfermedad COVID-19, pero los estudios se han realizado en los países más afectados por la pandemia, tal como China, Estados Unidos, Italia. Por lo tanto, es necesario generar evidencia de calidad a nivel local, que refleje la realidad de nuestro país.

**Objetivo:** Identificar la relación entre las comorbilidades y medicamentos de uso previo con un mal pronóstico en pacientes hospitalizados diagnosticados con COVID-19.

**Metodología:** Estudio de cohorte prospectivo, en una muestra por conveniencia, de pacientes de 18 años o más diagnosticados con COVID-19, en tres centros de salud: Hospital de Urgencia Asistencia Pública, Hospital Clínico de la Universidad de Chile y Hospital de Higuera, entre octubre del 2020 y abril del 2021.

**Resultados:** De los 294 pacientes reclutados entre octubre del 2020 y abril 2021, solo 98 (32,4%) contaban con la información necesaria para realizar el análisis, encontrándose asociación estadísticamente significativa tanto en el análisis univariado como multivariado, entre: el sexo masculino e ingreso a unidad de paciente crítico (OR:2,28; IC95%:1,01-5,14; p-valor=0,046); tener una edad >60 años con mayor riesgo de muerte (OR:3,54; IC 95%:1,10-11,30; p-valor=0,033); el número de comorbilidades y mayor riesgo de muerte (OR:1,61; IC95%:1,12-2,29; p-valor=0,008); uso de antagonistas del receptor de angiotensina II con falla orgánica múltiple y muerte (OR: 4,93; IC95%:1,10-22,10; p-valor= 0,037/OR: 4,1; IC95%:1,22-13,77; p-valor=0,023); anticonceptivos hormonales sistémicos con uso de ventilación mecánica >10 días (OR:3,37; IC95%:1,09-10,43; p-valor=0,035); fármacos relacionados con benzodiazepinas con falla orgánica múltiple (OR: 8,89; IC95%:1,23-63,88; p-valor=0,030); antagonistas de vitamina K (anticoagulantes cumarínicos) con ingreso a unidad de paciente crítico (OR:4,09; IC95%:1,08-15,56; p-valor=0,039); vitamina D y uso de ventilación mecánica >10 días (Odds Ratio:4,58; IC95%:1,02-20,66; p-valor=0,048).

**Conclusión:** De las enfermedades más prevalentes en nuestra muestra ninguna demostró asociación estadísticamente significativa con los distintos desenlaces incluidos en nuestro estudio; mientras que ser del sexo masculino, edad > 60 años, el número de comorbilidades, uso de medicamentos como antagonistas del receptor de angiotensina II, antagonistas de vitamina K, anticonceptivos hormonales

sistémicos, y consumo de suplementos de vitamina D se relacionaron con un mal desempeño clínico en pacientes hospitalizados por COVID-19.

Palabras clave: “COVID-19” “Enfermedades prevalentes” “medicamentos” “mal pronóstico”

## Summary

**Introduction:** At the end of 2019, the first cases of SARS-CoV-2 pneumonia were reported, a virus that spread throughout the world to be declared a pandemic by the WHO in March 2020. Various baseline characteristics and comorbidities have been described as risk factors for COVID-19 disease, but the studies carried out have been carried out in the countries most affected by the pandemic, such as China, the United States, and Italy. Therefore, it is necessary to generate quality evidence at a local level that reflects the reality of our country.

**Objective:** To identify the relationship between comorbidities and previously used medications with a poor prognosis in hospitalized patients diagnosed with COVID-19.

**Methodology:** Prospective cohort study, in a convenience sample, of patients aged 18 years or older, diagnosed with COVID-19, recruited in three health centers: Public Assistance Emergency Hospital, University of Chile Clinical Hospital and Higuera's Hospital, between October 2020 and April 2021.

**Results:** Of the 294 patients recruited between October 2020 and April 2021, only 98 (32,4%) had the necessary information to perform the analysis, finding a statistically significant association in both univariate and multivariate analysis, between: male sex and entry into a critical patient unit (OR: 2.28; 95% CI: 1.01-5.14; p-value=0.046); being >60 years old with a higher risk of death (OR: 3.54; 95% CI %:1.10-11.30; p-value=0.033); the number of comorbidities and increased risk of death (OR:1.61; 95% CI:1.12-2.29; p-value=0.008); use of angiotensin II receptor antagonists with multiple organ failure and death (OR: 4.93; 95% CI: 1.10-22.10; p-value= 0.037/OR: 4.1; 95% CI: 1, 22-13.77; p-value=0.023); systemic hormonal contraceptives with use of mechanical ventilation >10 days (OR: 3.37; 95% CI: 1.09-10.43; p-value=0.035); benzodiazepine-related drugs with multiple organ failure (OR: 8.89; 95% CI: 1.23-63.88; p-value=0.030); vitamin K antagonists (coumarin anticoagulants) with admission to a critical patient unit (OR: 4.09; CI95%: 1.08-15.56; p-value=0.039); vitamin D supplements and use of mechanical ventilation >10 days (Odds Ratio:4.58; 95% CI:1.02-20.66; p-value=0.048).

**Conclusion:** Of the most prevalent diseases in our sample, none showed a statistically significant association with the different outcomes included in our study, while being male, age > 60 years, the number of comorbidities, use of medications such as angiotensin II receptor antagonists, vitamin K antagonists, systemic hormonal contraceptives, and consumption of vitamin D supplements were related to poor clinical performance in patients hospitalized for COVID-19.

Keywords: "COVID-19" "prevalent diseases" "medications" "bad prognosis"

## **Introducción**

A finales del año 2019, en el mes de diciembre para ser más exactos, fueron descritos siete casos de neumonía de origen desconocido en Wuhan, provincia de Hubei, China, que tenían una posible relación con la exposición a un mercado mayorista de productos del mar y animales vivos. Rápidamente, fue identificado el agente patógeno, el cual tenía un parecido al causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) que fue aislado en 2003 en Asia. Por lo que se denominó SARS-CoV-2 al virus y COVID-19 a la enfermedad que éste causa. (1)

Este virus de origen zoonótico se transmite y propaga principalmente por medio de microgotas respiratorias entre personas que estén en contacto cercano. (2) Un estudio publicado en febrero del 2020 hizo una estimación del número reproductivo o  $R_0$ , encontrándose un valor estimado de 2.28 (3), es decir que la enfermedad era de fácil y rápida propagación.

El 11 de marzo del 2020, la Organización Mundial de la Salud declaró que nos enfrentábamos a una pandemia causada por el virus identificado en China en la provincia de Wuhan. Para ese entonces, alrededor del mundo existían casi dos millones de casos reportados. (4,5)

La enfermedad COVID-19 varía en sus síntomas y gravedad. Los pacientes pueden presentar enfermedad leve con algunos síntomas como fiebre, tos, fatiga, cefalea, pérdida de olfato, gusto etc.; como también pueden desarrollar enfermedad grave llegando a falla respiratoria, sepsis, síndrome de distrés respiratorio agudo, falla cardíaca y shock séptico. (5)

Existen algunos factores que han dificultado el manejo de esta pandemia a nivel mundial provocando el colapso de los sistemas de salud, especialmente de las unidades de pacientes críticos. Todo esto se debe a la facilidad con que el virus se transmite de persona a persona, al periodo de incubación del virus y a que los pacientes pueden contagiar a otras personas incluso antes de presentar síntomas de la enfermedad. Otro factor que ha dificultado el manejo de esta pandemia es la limitada información sobre el curso de la enfermedad, la falta de un tratamiento específico, y la poca certeza sobre los factores que causan que algunos pacientes diagnosticados con COVID-19 tengan un mal desempeño clínico, resultando en muerte o secuelas funcionales permanentes. (6,7)

En este contexto, en donde las unidades de pacientes críticos (UPC) y sistemas de salud colapsan, es de suma importancia saber dónde dirigir los recursos tanto humanos como materiales. Es así, que identificar los pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollo de enfermedad grave por SARS-CoV-2 puede ser crucial. (5)

Se han identificado distintas comorbilidades que estarían asociadas a mayor requerimiento de hospitalización en unidades de cuidados intensivos (UCI) o mayor morbimortalidad, siendo las más prevalentes: diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), obesidad, enfermedades cardiovasculares (ECV), enfermedad renal crónica (ERC) y cáncer. (7,8)

Un metaanálisis publicado en mayo de 2020, que incluyó publicaciones desde enero a marzo del 2020 en sus conclusiones refiere que la HTA, ECV y DM son las comorbilidades más prevalentes en pacientes que desarrollan enfermedad severa por SARS-CoV-2; y las enfermedades que se asocian mayor requerimiento de UCI son la HTA y ECV. (9) Otro metaanálisis publicado en junio del 2020 indica que DM, EPOC, ERC, ECV, cáncer y HTA estarían asociadas a un mayor riesgo de severidad en pacientes COVID-19, así como EPOC, ECV, ERC estarían relacionadas a mayor mortalidad. (10)

También, tenemos a la obesidad que, en estudios de muestras pequeñas, refieren que la obesidad severa, es decir pacientes con  $IMC > 35$  (índice de masa corporal), por si sola estaría asociada a mayor admisión en UCI, a necesidad de VMI (ventilación mecánica invasiva), desarrollo de enfermedad severa, y aun no hay estudios sobre la mortalidad. (11,12)

Otro punto importante, es la cantidad de comorbilidades que tienen los pacientes, al ser diagnosticados con COVID-19 y ser admitidos en los servicios hospitalarios, ya que, en estudios pequeños, se ha podido ver que un número de comorbilidades  $>2$  tienen mayor riesgo de tener un mal desempeño clínico. Resultados de un estudio pequeño sugieren que pacientes con HTA y DM son predictores de síndrome de distrés respiratorio agudo. (13)

La gran mayoría de las enfermedades antes mencionadas son de carácter crónico, y poseen tratamiento a permanencia. Se especuló al inicio de la pandemia que el tratamiento para la hipertensión y enfermedades cardiovasculares, con medicamentos IECAs (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) y ARA II (antagonistas del receptor de angiotensina II) podrían estar asociados a mal pronóstico en pacientes con COVID-19.

Esta hipótesis se basó en que, en modelos experimentales los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) como IECAs y ARA II pueden aumentar la expresión de ECA2 (enzima convertidora de angiotensina 2). (14) El aumento de esta enzima facilitaría la infección por SARS-CoV-2, ya que el virus se une a esta enzima a través de la proteína viral Spike para infectar las células y replicarse. (15–17)

Finalmente, si bien, a la fecha existen un número no menor de publicaciones referente a comorbilidades, exámenes de laboratorio, medicamentos, etc., que potencialmente están asociadas a un mal o buen desempeño clínico de los pacientes con COVID-19; existen algunas limitaciones de los estudios, tales como que algunos son muestras pequeñas, y en su mayoría están situados en zonas de Europa y Asia (específicamente China), por lo que existe una probabilidad que no reflejen nuestra realidad a nivel país y latinoamericano.

Por lo tanto, es necesario contar con información de calidad y generada localmente, contribuyendo así a mejorar la atención de los pacientes. En este proyecto, a través de seguimiento de pacientes hospitalizados diagnosticados con COVID-19, se buscó encontrar la relación entre enfermedades preexistentes y su tratamiento con el desarrollo de un cuadro más grave.

## **Objetivos**

### **Objetivos Generales**

Identificar la relación entre las comorbilidades y medicamentos de uso previo con un mal pronóstico en pacientes hospitalizados diagnosticados con COVID-19.

### **Objetivos Específicos**

- Describir a los pacientes hospitalizados por COVID-19 desde el punto de vista mórbido y farmacoterapéutico.
- Determinar el efecto que tienen las enfermedades/comorbilidades preexistentes en el mal pronóstico clínico en pacientes hospitalizados por COVID-19.
- Determinar el efecto de los medicamentos de uso previo con un mal pronóstico clínico en pacientes hospitalizados por COVID-19.

## **Metodología**

### **Diseño**

A partir del análisis de la base de datos de un estudio de cohorte prospectivo, realizado en una muestra por conveniencia de pacientes con diagnóstico de COVID-19, se estudió el efecto de las comorbilidades y sus tratamientos sobre el pronóstico clínico de estos pacientes. El reclutamiento de pacientes fue realizado en tres centros de salud: Hospital de Urgencia Asistencia Pública, Hospital clínico de la Universidad de Chile y Hospital de Higuera.

### **Participantes**

Todos los pacientes reclutados entre octubre de 2020 y abril de 2021, para el proyecto ANID-COVID0789 fueron incluidos en esta memoria. Los criterios de selección utilizados en dicho proyecto fueron:

#### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes de 18 años o más
- Pacientes con diagnóstico de COVID-19 ya sea mediante test de PCR para SARS-COV-2, prueba serológica (IgG-IgM) o por sospecha del equipo clínico.
- Hospitalizados para el tratamiento de COVID-19 y sus complicaciones.

#### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes embarazadas.
- Pacientes cuya historia clínica no puede ser obtenida.

#### **Proceso de consentimiento informado:**

A cada paciente que aceptó ser participe del estudio se le hizo firmar un consentimiento informado. Este proceso fue realizado íntegramente por un investigador clínico asociado al centro de atención del paciente.

Este consentimiento iba asociado a un código que constaba de un número correlativo según orden de reclutamiento, acompañado de la abreviación del nombre del centro en que se encontró hospitalizado durante el curso de la enfermedad. El código se utilizó para identificar a cada paciente al momento de ingresar la información de su ficha clínica a la plataforma REDCAP.

#### **Fuentes de información**

La información clínica, antecedentes mórbidos y farmacoterapéuticos fueron extraídos desde la ficha clínica para posteriormente ser ingresados a la plataforma REDCAP. En esta plataforma fueron llenados distintos formularios que incluían información demográfica del paciente como: fecha de

nacimiento, sexo, domicilio, ocupación, nacionalidad. También otros formularios de antecedentes al ingreso al centro de salud como: fecha de inicio de síntomas, método de diagnóstico, síntomas, comorbilidades, medicamentos de uso crónico, signos vitales. Otros formularios de exámenes de laboratorio e imagenológicos. Finalmente, formulario de información al egreso, que incluía días totales de hospitalización, necesidad de servicios de mayor complejidad (UPC/UCI), tipos de soporte ventilatorio, necesidad de terapias de reemplazo renal durante la hospitalización, desarrollo de fibrosis, eventos cardiovasculares, desarrollo de fibrosis pulmonar y tipo de egreso (alta a domicilio, traslado a otro centro, fallecimiento).

Los medicamentos fueron agrupados mediante clasificación ATC (clasificación anatómica-terapéutica-química), y la clasificación de enfermedades fue directamente extraída desde los formularios REDCAP.

### **Desenlaces principales**

El pronóstico clínico se centrará en los días de hospitalización, traslado a servicios de mayor complejidad como unidad de paciente crítico, y por último mal desempeño clínico, que incluirá el uso de ventilación mecánica invasiva (VMI) por >10 días, necesidad de maniobras avanzadas de VM, falla orgánica múltiple, muerte.

### **Variables y análisis estadístico**

De las variables recolectadas en los distintos formularios llenados en REDCAP, fueron utilizadas 12 para el análisis, que corresponden a: sexo, edad, días de hospitalización, enfermedades previas, número de enfermedades previas, medicamentos de uso crónico, número de medicamentos de uso previo, necesidad de UCI, necesidad UPC, uso de ventilación mecánica invasiva por más de 10 días, necesidad de maniobras avanzadas de ventilación mecánica invasiva, fallecimiento, falla orgánica múltiple.

Toda la información antes mencionada se extrajo en una planilla Excel, para ser importada a Stata (versión 15.1), el software estadístico utilizado para realizar las pruebas de hipótesis que en este caso será chi cuadrado para relacionar tanto las comorbilidades como medicamentos con los distintos desenlaces antes descritos. Para análisis univariado y multivariados se utilizará regresión logística, y como medida de asociación Odds Ratio (OR) con un intervalo de confianza al 95% (IC95%).

### **Modelo logístico multivariado**

En el modelo logístico multivariado se realizó ajuste por sexo y edad, es decir, al modelo binario que incluye la variable y desenlace de interés, se le agregó sexo y edad al momento de ingresarlo al programa estadístico. Se eligieron estas dos variables para realizar ajuste debido a que hay

conocimiento de que pueden presentarse diferencias en el curso de algunas enfermedades entre mujeres y hombres, mientras que los adultos mayores desde el comienzo de la pandemia, fue la población más afectada por lo que se consolidó como un factor de riesgo.

Sólo se realizó análisis multivariado a las variables que dieron resultados estadísticamente significativos en el modelo de regresión logística binaria.

## Resultados

### Caracterización de la muestra

En el período de octubre 2020 a abril 2021, se ingresaron las fichas clínicas de un total 296 pacientes hospitalizados por COVID-19, correspondientes a tres centros de salud Hospital de Urgencia Asistencia Pública, Hospital Clínico de la Universidad de Chile y Hospital Las Higueras

Del total de 296 pacientes reclutados, 98 (32,4%) tenían la información necesaria para realizar el análisis. El 51,0% (51) de los pacientes eran hombres y el 31,6% (31) tenía una edad superior a 60 años. Finalmente 73,7% (70) de los pacientes refería uso de medicamentos de forma crónica, y un 82,1% (78) tener alguna comorbilidad previamente diagnosticada. (Tabla 1)

Tabla 1. Características de la muestra

Característica	N=98(%)
Sexo	
Masculino	50(51,0)
Femenino	42(42,9)
Edad, años, mediana (RIC)	61(53-71)
<60 años	26(26,5)
>60 años	31(31,6)
No informada	41(41,8)
Comorbilidades	
Si	78(82,1)
No	17(17,9)
N° comorbilidades, mediana (IQR)	2(1-3)
0	17(17,9)
1	17(17,9)
2	26(27,4)
3	16(16,8)
4	11(11,6)
5	4(4,2)
6	2(2,1)
7	2(2,1)
Pacientes usuarios de medicamentos de forma crónica	70(73,7)
Cantidad de medicamentos utilizados por los pacientes	
1	15(21,7)
2	19(27,5)
Mayor o igual a 3	35(51,2)

Las comorbilidades más comunes fueron 4. En primer lugar, hipertensión arterial con un 54,1% (53), le sigue diabetes mellitus 2 con un 31,6% (31), obesidad con un 19,4% (19) y, por último, dislipidemia con 10,2% (10). (Tabla 2)

Tabla 2. Comorbilidades de los pacientes.

<b>Comorbilidades</b>	<b>n=98(%)</b>
Hipertensión arterial	53(54,1)
Diabetes Mellitus II	31(31,6)
Obesidad	19(19,4)
Dislipidemia	10(10,2)
Asma	7(7,1)
Artritis reumatoide	6(6,1)
Cáncer	5(5,1)
Cardiopatía coronaria	5(5,1)
Insuficiencia renal crónica	5(5,1)
Otra enfermedad previa 2	49(50,0)

2 incluye enfermedades con frecuencias menores a 5, tales como: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes mellitus I, aterosclerosis, VIH, insuficiencia renal crónica, entre otras.

En la tabla 3 se resumen los grupos farmacoterapéuticos utilizados por los pacientes participantes en este estudio. Los más frecuentes fueron los antagonistas del receptor de angiotensina II en un 19,4% (19), anticonceptivos 15,3% (15) y antagonistas de vitamina K (Anticoagulantes cumarínicos) 15.3% (15) Tabla 3.

Tabla 3. Medicamentos de uso crónico de la muestra.

<b>Tipo de medicamento</b>	<b>N=98(%)</b>
Antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA2)	19(19,4)
Antagonistas de vitamina K (Anticoagulantes cumarínicos)	15(15,3)
Anticonceptivos hormonales sistémicos	15(15,3)
Inhibidores de aromatasa	12(12,2)
Otro agentes antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideo	10(10,2)
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	9(9,2)
Vitamina D	8(8,2)
Insulina	7(7,1)
Agonistas alfa-1	7(7,1)
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)	6(6,1)
Antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos	5(5,1)
Biguanidas	5(5,1)
Bloqueadores de canales de calcio	5(5,1)
Fármacos relacionados con benzodiazepinas	5 (5,1)
Propulsivos	5(5,1)
Medicamentos con frecuencias < 5	39(39,7)

En la evaluación de egreso, la mediana de días de hospitalización fue 15,5 (9-94) días, donde el 57,0% (53) requirió ser hospitalizado en unidad de paciente crítico, el 30,5% (29) requirió ventilación mecánica por más de 10 días y un 15,7% (14) de los pacientes falleció. En la tabla 4 se pueden observar otras variables evaluadas al egreso.

Tabla 4. Información al egreso/desenlace

	<b>n=98(%)</b>
Días de hospitalización, mediana (RIC)	15,5(9-34)
Necesidad de unidad de cuidados intensivos (UCI)	42(43,3)
Necesidad de unidad de paciente críticos (UPC)	53(57,0)
Uso de ventilación mecánica >10 días	29(30,5)
Necesidad de maniobras avanzadas de ventilación mecánica	30(32,3)
Falla orgánica múltiple	8(8,8)
Tipo de egreso	
Alta a domicilio	70(78,7)
Fallecimiento	14(15,7)
Traslado a otro centro hospitalario	5(5,6)

### Características, enfermedades y medicamentos asociadas a mal pronóstico en pacientes hospitalizados por COVID-19

En el análisis de características de base y medicamentos de uso crónico utilizados por los pacientes, los cuales fueron agrupados mediante clasificación ATC, incluyendo 14 tipos de medicamentos; se pudo observar en el análisis univariado que hay una relación estadísticamente significativa entre el sexo masculino y el ingreso a UPC (OR:2,28; IC95%:1,01-5,14; p-valor=0,046). (Tabla 5)

Tabla 5. Asociación entre características de base con necesidad de UPC.

CARACTERÍSTICA	n=98(%)	UPC		UPC	
		Odds Ratio (IC95%) Univariado	p-valor	Odds Ratio (IC95%) Multivariado	p-valor
Edad, >60 años	31(31,6)	1,26(0,53-2,99)	0,591	-	-
Sexo, masculino	50(51,0)	2,28(1,01-5,14) *	0,046	2,27(1,00-5,11) *	0,048
Comorbilidades <sup>1</sup>	79(80,6)	0,35(0,11-1,06)	0,063	-	-
Nº comorbilidades, mediana (RIC)	2(2-3)	0,78(0,60-1,01)	0,062	-	-
Uso de medicamentos de forma crónica	70(73,7)	0,84(0,35-2,03)	0,700	-	-

p-valor, OR, IC fueron calculados mediante regresión logística univariada y multivariada (ajustado por sexo y edad) para las variables que resultaron con asociación estadísticamente significativa. UPC-Unidad de paciente crítico. (\*resultado estadísticamente significativo). 1 comparador es sin comorbilidad

Así como también el uso previo de antagonistas de vitamina K aumentaría 4 veces el riesgo de ingreso a UPC (OR:4,09; IC95%:1,08-15,56; p-valor=0,039). Al incluir en un modelo multivariado la edad, el sexo masculino se relacionó de forma estadísticamente significativa con el ingreso a UPC (OR:2,27; IC95%:1,00-5,11; p-valor=0,048), mientras que al incluir en el modelo sexo y edad los antagonistas de vitamina K también mantuvieron su asociación con el ingreso a UPC (OR:4,53; IC95%:1,14-18,00; p-valor=0,039). (Tabla 6)

Tabla 6. Asociación entre medicamentos con necesidad de UPC.

TIPO DE MEDICAMENTO	n=98(%)	UPC		UPC	
		Odds Ratio (IC95%) Univariado	p-valor	Odds Ratio (IC95%) Multivariado	p-valor
ARA2	19(19,4)	1,59(0,57-4,46)	0,379	-	-
Anticonceptivos hormonales sistémicos	15(15,3)	1,86(0,58-5,91)	0,293	-	-
Antagonistas de vitamina K (Anticoagulantes cumarínicos)	15(15,3)	4,09(1,08-15,56) *	0,039	4,53(1,14-18,00) *	0,039
Inhibidores de aromataasa	12(12,2)	2,86(0,72-11,31)	0,133	-	-
Otro agentes antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideo	10(10,2)	1,31(0,34-4,96)	0,693	-	-
ISRS	9(9,2)	1,79(0,42-7,59)	0,432	-	-
Vitamina D	8(8,2)	6,69(0,79-56,66)	0,081	-	-
Agonistas alfa-1	7(7,1)	2,24(0,41-12,14)	0,35	-	-
Insulina	7(7,1)	1,14(0,24-5,39)	0,866	-	-
IECA	6(6,1)	0,15(0,02-1,37)	0,093	-	-
Antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos	5(5,1)	3,59(0,39-33,9)	0,261	-	-
Bloqueadores de canales de calcio	5(5,1)	1,29(0,20-8,08)	0,786	-	-
Biguanidas	5(5,1)	3,59(0,39-33,36)	0,261	-	-
Fármacos relacionados con benzodiazepinas	5(5,1)	1,29(0,20-8,08)	0,786	-	-
Propulsivos	5(5,1)	0,19(0,02-1,83)	0,153	-	-

p-valor, OR, IC fueron calculados mediante regresión logística univariada y multivariada (ajustado por sexo y edad) para las variables que resultaron con asociación estadísticamente significativa. UPC-Unidad de paciente crítico. (\*resultado estadísticamente significativo)

Por el contrario, no se observó asociación entre las características de base y los distintos medicamentos de uso crónico con el ingreso a UCI, por lo que no se realizó ajuste por edad y sexo. Los resultados del análisis se detallan en las tablas 7 y 8.

Tabla 7. Asociación entre características de base con necesidad de UCI

CARACTERÍSTICA	n=98(%)	UCI	
		Odds Ratio (IC95%) Univariado	p-valor
Edad, >60 años	31(31,6)	1,38(0,59-3,27)	0,452
Sexo, masculino	50(51,0)	1,3(0,58-2,90)	0,521
Comorbilidades <sup>1</sup>	79(80,6)	0,79(0,29-2,18)	0,690
Nº comorbilidades, mediana (RIC)	2(2-3)	0,92(0,72-1,18)	0,518
Uso de medicamentos de forma crónica	70(73,7)	0,81(0,34-1,97)	0,652

p-valor, OR, IC fueron calculados mediante regresión logística univariada. UCI-Unidad de cuidados intensivos. 1 comparador es sin comorbilidad.

Tabla 8. Asociación entre medicamentos y necesidad de UCI.

TIPO DE MEDICAMENTO	n=98(%)	UCI	
		Odds Ratio (IC95%) Univariado	p-valor
ARA2	19(19,4)	1,63(0,59-4,46)	0,340
Anticonceptivos hormonales sistémicos	15(15,3)	1,20(0,39-3,61)	0,746
Antagonistas de vitamina K (Anticoagulantes cumarínicos)	15(15,3)	1,65(0,54-4,97)	0,376
Inhibidores de aromatasa	12(12,2)	2,04(0,59-6,95)	0,254
Otro agentes antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideo	10(10,2)	0,54(0,13-2,22)	0,392
ISRS	9(9,2)	1,07(0,27-4,27)	0,920
Vitamina D	8(8,2)	2,39(0,53-10,61)	0,253
Agonistas alfa-1	7(7,1)	1,00(0,21-4,73)	1,000
Insulina	7(7,1)	1,00(0,21-4,73)	1,000
IECA	6(6,1)	2,84(0,49-16,31)	0,241
Antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos	5(5,1)	0,88(0,14-5,54)	0,895
Bloqueadores de canales de calcio	5(5,1)	0,88(0,14-5,54)	0,895
Biguanidas	5(5,1)	0,88(0,14-5,54)	0,895
Fármacos relacionados con benzodiazepinas	5(5,1)	2,08(0,33-13,05)	0,435
Propulsivos	5(5,1)	0,32(0,03-2,95)	0,313

p-valor, OR, IC fueron calculados mediante regresión logística univariada. UCI- Unidad de cuidados intensivos.

Dos grupos farmacoterapéuticos demostraron asociación con uso de VMI por más de 10 días, que es el caso de los anticonceptivos hormonales sistémicos aumentado más de 3 veces el riesgo de requerir VMI por un tiempo más prolongado a 10 días (OR:3,37; IC95%:1,09-10,43; p-valor=0,035) y en el caso de suplementos de vitamina D aumenta 4,6 veces el riesgo (OR:4,58; IC95%:1,02-20,66; p-valor=0,048). En el modelo multivariado anticonceptivos hormonales sistémicos y suplementos de vitamina D mantuvieron su asociación con el riesgo de uso de VMI. (Tabla 10) Al incluir tanto el uso de anticonceptivos hormonales sistémicos y suplementos de vitamina D, en un modelo ajustado por sexo y edad no se encontró asociación de estas variables en conjunto con el uso de VMI (OR:3,77; IC95%:0,79-17,96; p-valor=0,096). En lo que refiere a las características de base no se encontró asociación con uso de VMI por más de 10 días. (Tabla 9)

Tabla 9. Asociación entre características de base con uso de VMI > 10 días.

CARACTERÍSTICA	n=98(%)	USO VMI > 10 DÍAS	
		Odds Ratio (IC95%) Univariado	p-valor
Edad, >60 años	31(31,6)	1,49(0,60-3,73)	0,386
Sexo, masculino	50(51,0)	0,85(0,36-2,04)	0,725
Comorbilidades <sup>1</sup>	79(80,6)	1,73(0,52-5,77)	0,368
Nº comorbilidades, mediana (RIC)	2(1-3)	1,04(0,79-1,35)	0,270
Uso de medicamentos de forma crónica	70(73,7)	2,40(0,81-7,11)	0,114

p-valor, OR, IC fueron calculados mediante regresión logística univariada. VMI-ventilación mecánica invasiva. 1 comparador es sin comorbilidad.

Tabla 10. Asociación entre medicamentos y uso de VMI > 10 días.

TIPO DE MEDICAMENTO	n=98(%)	USO VMI>10 DÍAS		USO VMI>10 DÍAS	
		Odds Ratio (IC95%) Univariado	p-valor	Odds Ratio (IC95%) Multivariado	p-valor
ARA2	19(19,4)	1,51(0,53-4,34)	0,442	-	-
Anticonceptivos hormonales sistémicos	15(15,3)	3,37(1,09-10,43) *	0,035	3,49(1,12-10,96) *	0,031
Antagonistas de vitamina K (Anticoagulantes cumarínicos)	15(15,3)	1,74(0,56-5,43)	0,341	-	-
Inhibidores de aromataasa	12(12,2)	1,22(0,34-4,42)	0,762	-	-
Otro agentes antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideo	10(10,2)	1,02(0,24-4,26)	0,976	-	-
ISRS	9(9,2)	0,66(0,13-3,36)	0,613	-	-
Vitamina D	8(8,2)	4,58(1,02-20,66) *	0,048	4,68(1,02-21,33) *	0,046
Agonistas alfa-1	7(7,1)	0,95(0,17-5,19)	0,951	-	-
Insulina	7(7,1)	1,87(0,39-8,96)	0,431	-	-
IECA	6(6,1)	1,2(0,21-6,97)	0,836	-	-
Antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos	5(5,1)	1,62(0,26-10,30)	0,604	-	-
Bloqueadores de canales de calcio	5(5,1)	1,63(0,26-10,30)	0,604	-	-
Biguanidas	5(5,1)	1,63(0,26-10,30)	0,604	-	-
Fármacos relacionados con benzodiazepinas	5(5,1)	3,86(0,61-24,47)	0,151	-	-
Propulsivos	5(5,1)	1,63(0,26-10,30)	0,604	-	-

p-valor, OR, IC fueron calculados mediante regresión logística univariada y multivariada (ajustado por sexo y edad) para las variables que resultaron con asociación estadísticamente significativa. VMI-ventilación mecánica invasiva. (\*resultado estadísticamente significativo)

En cuanto a la asociación entre las características de base y los distintos grupos farmacoterapéuticos no se observó relación estadísticamente significativa con el requerimiento de maniobras avanzadas de VMI, por lo que no se realizó análisis multivariado.

Tabla 11. Asociación entre características de base con maniobras de VMI avanzadas.

CARACTERÍSTICA	n=98(%)	MANIOBRAS AVANZADAS DE VMI	
		Odds Ratio (IC95%) Univariado	p-valor
Edad, >60 años	31(31,6)	1,39(0,56-3,44)	0,477
Sexo, masculino	50(51,0)	1,39(0,58-3,29)	0,458
Comorbilidades <sup>1</sup>	79(80,6)	0,70(0,25-2,01)	0,513
Nº comorbilidades, mediana (RIC)	2(1-3)	0,94(0,72-1,24)	0,682
Uso de medicamentos de forma crónica	70(73,7)	0,90(0,35-2,32)	0,835

p-valor, OR, IC fueron calculados mediante regresión logística univariada. VMI-ventilación mecánica invasiva. 1 comparador es sin comorbilidad.

Tabla 12. Asociación entre medicamentos y necesidad de maniobras de VMI avanzadas.

TIPO DE MEDICAMENTO	n=98(%)	MANIOBRAS DE VMI AVANZADAS	
		Odds Ratio (IC95%) Univariado	p-valor
ARA2	19(19,4)	1,88(0,67-5,3)	0,230
Anticonceptivos hormonales sistémicos	15(15,3)	2,28(0,74-7,01)	0,150
Antagonistas de vitamina K (Anticoagulantes cumarínicos)	15(15,3)	2,28(0,74-7,01)	0,150
Inhibidores de aromatasa	12(12,2)	1,15(0,31-4,17)	0,827
Otro agentes antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideo	10(10,2)	0,97(0,23-4,03)	0,965
ISRS	9(9,2)	0,62(0,12-3,19)	0,570
Vitamina D	8(8,2)	4,33(0,96-19,46)	0,056
Agonistas alfa-1	7(7,1)	0,90(0,16-4,92)	0,903
Insulina	7(7,1)	1,78(0,37-8,49)	0,471
IECA	6(6,1)	1,14(0,19-6,6)	0,881
Antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos	5(5,1)	1,55(0,24-9,78)	0,642
Bloqueadores de canales de calcio	5(5,1)	1,55(0,24-9,78)	0,642
Biguanidas	5(5,1)	1,55(0,24-9,78)	0,642
Fármacos relacionados con benzodiazepinas	5(5,1)	1,55(0,24-9,78)	0,642
Propulsivos	5(5,1)	1,55(0,24-9,78)	0,642

p-valor, OR, IC fueron calculados mediante regresión logística univariada. VMI- Ventilación mecánica invasiva.

Se observó asociación entre el número de comorbilidades y un aumento en el riesgo de fallecer del 61% (OR:1,61; IC95%:1,12-2,29; p-valor=0,008), mientras que las personas mayores de 60 años tendrían 3,5 veces más riesgo de fallecer (OR:3,54; IC 95%:1,10-11,30; p-valor=0,033). (tabla 13) También los antagonistas del receptor de angiotensina demostraron asociación estadísticamente significativa, con un aumento de 4 veces el riesgo de morir (OR: 4,1; IC95%:1,22-13,77; p-valor=0,023); en el análisis multivariado al ajustar por sexo y edad, se mantuvo la asociación (OR:4,49; IC95%:1,22-16,56; p-valor=0.024). (Tabla 14) Al incluir número de comorbilidades, sexo y edad en el modelo multivariado el riesgo de fallecimiento aumento a 5.5 veces (OR:5,5; IC95%:1,34-22.66; p-valor=0.018).

Tabla 13. Asociación de características de base con fallecimiento.

CARACTERÍSTICA	n=98(%)	FALLECIMIENTO		FALLECIMIENTO	
		Odds Ratio (IC95%) Univariado	p-valor	Odds Ratio (IC95%) Multivariado	p-valor
Edad, >60 años	31(31,6)	3,54(1,10-11,30) *	0,033	3,56(1,11-11,11) *	0,033
Sexo, masculino	50(51,0)	0,95(0,31-2,96)	0,934	-	-
Comorbilidades <sup>1</sup>	79(80,6)	3,54(0,43-28,94)	0,237	-	-
N° comorbilidades, mediana (RIC)	2(1-3)	1,61(1,12-2,29) *	0,008	1,51(1,05-2,16) *	0,030
Uso de medicamentos de forma crónica	70(73,7)	2,68(0,56-12,89)	0,216	-	-

p-valor, OR, IC fueron calculados mediante regresión logística univariada y multivariada (ajustado por sexo y edad) para las variables que resultaron con asociación estadísticamente significativa. (\*resultado estadísticamente significativo). 1 comparador es sin comorbilidad.

Tabla 14. Asociación entre medicamentos y fallecimiento.

TIPO DE MEDICAMENTO	n=98(%)	FALLECIMIENTO		FALLECIMIENTO	
		Odds Ratio (IC95%) Univariado	p-valor	Odds Ratio (IC95%) Multivariado	p-valor
ARA2	19(19,4)	4,10(1,22-13,77) *	0,023	4,49(1,22-16,56) *	0,024
Anticonceptivos hormonales sistémicos	15(15,3)	1,64(0,39-6,74)	0,495	-	-
Antagonistas de vitamina K (Anticoagulantes cumarínicos)	15(15,3)	1,63(0,39-6,74)	0,495	-	-
Inhibidores de aromatasas	12(12,2)	3,80(0,97-14,94)	0,056	-	-
Otro agentes antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideo	10(10,2)	0,64(0,07-5,49)	0,685	-	-
ISRS	9(9,2)	1,83(0,34-9,89)	0,481	-	-
Vitamina D	8(8,2)	4,31(0,90-20,59)	0,067	-	-
Agonistas alfa-1	7(7,1)	1,00(0,11-8,99)	1,000	-	-
Insulina	7(7,1)	-	-	-	-
IECA	6(6,1)	-	-	-	-
Antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos	5(5,1)	1,54(0,16-14,87)	0,710	-	-
Bloqueadores de canales de calcio	5(5,1)	-	-	-	-
Biguanidas	5(5,1)	-	-	-	-
Fármacos relacionados con benzodiazepinas	5(5,1)	4,50(0,68-29,76)	0,119	-	-
Propulsivos	5(5,1)	1,54(0,16-14,87)	0,710	-	-

p-valor, OR, IC fueron calculados mediante regresión logística univariada y multivariada (ajustado por sexo y edad) para las variables que resultaron con asociación estadísticamente significativa. (\*resultado estadísticamente significativo)

Los antagonistas del receptor de angiotensina II también demostraron estar asociados con un aumento de casi 5 veces el riesgo de presentar falla orgánica múltiple en pacientes hospitalizados por COVID-19 (OR: 4,93; IC95%:1,10-22,10; p-valor= 0,037). Al igual que los fármacos relacionados con benzodiazepinas, tales como zopiclona y eszopiclona, que aumentaría en casi 9 veces el riesgo de presentar falla orgánica múltiple (OR:8.89; IC95%:1,23-63.88; p-valor=0,030). (Tabla 16) Al incluir ambos tipos de medicamentos en el modelo ajustado por sexo y edad, no hubo asociación con falla orgánica múltiple (OR:4,80: IC95%:0,92-25,11; p-valor=0,063). Mientras que en el análisis de características de base no se encontró relación estadísticamente significativa con falla orgánica múltiple. (Tabla 15)

Tabla 15. Asociación de características de base con falla orgánica múltiple.

CARACTERÍSTICA	n=98(%)	FALLA ORGÁNICA MÚLTIPLE	
		Odds Ratio (IC95%) Univariado	p-valor
Edad, >60 años	31(31,6)	2,46(0,56-10,64)	0,229
Sexo, masculino	50(51,0)	0,97(0,23-4,16)	0,974
Comorbilidades <sup>1</sup>	79(80,6)	-	-
N° comorbilidades, mediana (RIC)	2(1-3)	1,03(0,67-1,57)	0,903
Uso de medicamentos de forma crónica	70(73,7)	3,19(0,37-27,3)	0,289

p-valor, OR, IC fueron calculados mediante regresión logística univariada. 1 comparador es sin comorbilidad.

Tabla 16. Asociación entre medicamentos y falla orgánica múltiple.

TIPO DE MEDICAMENTO	n=98(%)	FALLA ORGÁNICA MÚLTIPLE		FALLA ORGÁNICA MÚLTIPLE	
		Odds Ratio (IC95%) Univariado	p-valor	Odds Ratio (IC95%) Multivariado	p-valor
ARA2	19(19,4)	4,93(1,1-22,1) *	0,037	5,35(1,12-25,52) *	0,035
Anticonceptivos hormonales sistémicos	15(15,3)	1,79(0,32-9,89)	0,502	-	-
Antagonistas de vitamina K (Anticoagulantes cumarínicos)	15(15,3)	1,92(0,35-10,93)	0,437	-	-
Inhibidores de aromataasa	12(12,2)	3,12(0,54-18,14)	0,204	-	-
Otro agentes antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideo	10(10,2)	-	-	-	-
ISRS	9(9,2)	-	-	-	-
Vitamina D	8(8,2)	4,28(0,70-25,96)	0,114	-	-
Agonistas alfa-1	7(7,1)	-	-	-	-
Insulina	7(7,1)	-	-	-	-
IECA	6(6,1)	2,23(0,23-21,83)	0,491	-	-
Antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos	5(5,1)	2,82(0,28-28,81)	0,382	-	-
Bloqueadores de canales de calcio	5(5,1)	-	-	-	-
Biguanidas	5(5,1)	-	-	-	-
Fármacos relacionados con benzodiazepinas	5(5,1)	8,89(1,23-63,88) *	0,030	11,81(11,45-96,47) *	0,021
Propulsivos	5(5,1)	-	-	-	-

p-valor, OR, IC fueron calculados mediante regresión logística univariada y multivariada (ajustado por sexo y edad) para las variables que resultaron con asociación estadísticamente significativa. (\*resultado estadísticamente significativo)

Finalmente, las comorbilidades incluidas en el análisis fueron artritis reumatoide, asma, cáncer, cardiopatía coronaria, diabetes mellitus II (DM II), dislipidemia, hipertensión arterial, insuficiencia renal crónica y obesidad. Ninguna mostró asociación estadísticamente significativa con los distintos desenlaces incluidos (necesidad de UCI, UPC, uso de ventilación mecánica invasiva por más de 10 días, necesidad de maniobras avanzadas de ventilación mecánica, fallecimiento, falla orgánica múltiple).

Tabla 17. Asociación de comorbilidades con UCI y UPC.

COMORBILIDADES	n=98(%)	UCI		UPC	
		Odds Ratio (IC95%) Univariado	p-valor	Odds Ratio (IC95%) Univariado	p-valor
Hipertensión	53(54,1)	1,04(0,47-2,34)	0,907	0,76(0,34-1,69)	0,499
Diabetes Mellitus II	31(31,6)	0,94(0,39-2,24)	0,900	0,86(0,36-2,03)	0,739
Obesidad	19(19,4)	2,12(0,77-5,88)	0,145	1,21(0,44-3,33)	0,711
Dislipidemias	10(10,2)	0,30(0,06-1,49)	0,142	0,53(0,14-2,01)	0,352
Asma	7(7,1)	0,51(0,09-2,76)	0,435	1,14(0,24-5,39)	0,866
Artritis reumatoide	6(6,1)	0,25(0,03-2,14)	0,212	0,84(0,16-4,38)	0,836
Cáncer	5(5,1)	2,08(0,33-13,02)	0,435	1,29(0,20-8,08)	0,786
Cardiopatía coronaria	5(5,1)	2,08(0,33-13,02)	0,435	-	-
Insuficiencia renal crónica	5(5,1)	0,88(0,14-5,54)	0,895	0,55(0,09-3,44)	0,522

p-valor, OR, IC, fueron calculados mediante regresión logística univariada. UPC-Unidad de Paciente Crítico, UCI-Unidad de cuidados intensivos.

Tabla 18. Asociación entre comorbilidades con uso de VMI>10 días y maniobras avanzadas de VMI.

COMORBILIDADES	n=98(%)	USO VMI >10 DÍAS		MANIOBRAS AVANZADAS DE VMI	
		Odds Ratio (IC95%) Univariado	p-valor	Odds Ratio (IC95%) Univariado	p-valor
Hipertensión	53(54,1)	1,59(0,65-3,86)	0,305	0,96(0,40-2,26)	0,921
Diabetes Mellitus II	31(31,6)	1,20(0,48-3,02)	0,694	0,89(0,35-2,27)	0,817
Obesidad	19(19,4)	1,12(0,38-3,32)	0,833	1,42(0,49-4,06)	0,513
Dislipidemias	10(10,2)	0,56(0,11-2,83)	0,488	0,53(0,11-2,68)	0,448
Asma	7(7,1)	0,95(0,17-5,19)	0,951	0,90(0,16-4,92)	0,903
Artritis reumatoide	6(6,1)	1,20(0,21-6,96)	0,836	1,14(0,19-6,61)	0,881
Cáncer	5(5,1)	-	-	0,55(0,06-5,15)	0,602
Cardiopatía coronaria	5(5,1)	3,86(0,61-24,47)	0,151	0,55(0,06-5,15)	0,602
Insuficiencia renal crónica	5(5,1)	1,63(0,26-10,30)	0,604	0,55(0,06-5,15)	0,602

p-valor, OR, IC, fueron calculados mediante regresión logística univariada. VMI - ventilación mecánica invasiva.

Tabla 19. Asociación entre comorbilidades con fallecimiento y falla orgánica múltiple.

COMORBILIDADES	n=98(%)	FALLECIMIENTO		FALLA ORGÁNICA MÚLTIPLE	
		Odds Ratio (IC95%) Univariado	p-valor	Odds Ratio (IC95%) Univariado	p-valor
Hipertensión	53(54,1)	1,63(0,50-5,29)	0,411	0,48(0,11-2,15)	0,340
Diabetes Mellitus II	31(31,6)	1,77(0,56-5,63)	0,334	0,69(0,13-3,65)	0,664
Obesidad	19(19,4)	0,28(0,03-2,30)	0,237	0,55(0,06-4,82)	0,593
Dislipidemias	10(10,2)	-	-	-	-
Asma	7(7,1)	1,00(0,11-8,99)	1,000	-	-
Artritis reumatoide	6(6,1)	-	-	6,58(0,99-43,55)	0,051
Cáncer	5(5,1)	4,50(0,68-29,76)	0,119	2,82(0,28-28,81)	0,382
Cardiopatía coronaria	5(5,1)	4,50(0,68-29,79)	0,119	2,82(0,28-28,81)	0,382
Insuficiencia renal crónica	5(5,1)	4,50(0,68-29,76)	0,119	2,82(0,28-28,81)	0,382

p-valor, OR, IC, fueron calculados mediante regresión logística univariada.

## **Discusión**

Los hallazgos de este estudio en búsqueda de factores de riesgo en pacientes hospitalizados por COVID-19 corresponden a uno de los primeros reportados en centros de salud chilenos, siendo un estudio multicéntrico y abarcando dos regiones del país. Nuestros hallazgos incluyen determinación de diversos factores de riesgo para un mal desenlace clínico concordantes con la evidencia.

El Ministerio de Salud, chileno en sus reportes acerca el avance de la pandemia en el país incluye las comorbilidades más prevalentes en pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado de COVID-19, las cuales coinciden con los resultados obtenidos en este estudio. Las enfermedades más frecuentes reportadas fueron: hipertensión arterial, diabetes y obesidad. (18)

Pese a que en nuestra muestra no se encontró asociación estadísticamente significativa entre las comorbilidades más prevalentes y un mal desempeño clínico, revisiones sistemáticas realizadas en el comienzo de la pandemia nos dicen que los pacientes que presentan comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, obesidad y enfermedad renal tienen más probabilidades de tener un desenlace adverso. (7,8,19,20)

En una revisión sistemática y metaanálisis sobre la prevalencia de comorbilidades asociadas a COVID-19, que incluyó un total de 148 estudios de 15 países, 114 de estos estudios incluían solo participantes mayores de 18 años, en el análisis de siete estudios con un total de 957 pacientes se encontró asociación entre enfermedad cerebrovascular, enfermedades cardíacas e hipertensión arterial con mayor riesgo de muerte. (7) Otro estudio de prevalencia de comorbilidades en pacientes COVID-19 que incluyó un total de 42 estudios, 6 de ellos se utilizaron para analizar prevalencia de comorbilidades en pacientes admitidos en UCI, con un total de 1661 pacientes, se observó que en los pacientes admitidos en UCI las comorbilidades más prevalentes fueron hipertensión arterial, enfermedades cardíacas y diabetes; mientras que en los casos con desenlace fatal (muerte) las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial, diabetes, enfermedad cardíaca, EPOC y enfermedades cerebrovasculares. (8) Por otra parte, en un metaanálisis que incluyó un total de 1576 participantes, se encontró asociación entre desarrollo de enfermedad severa con hipertensión arterial, enfermedades respiratorias y enfermedades cardiovasculares. (19) Es claro que nuestro estudio posee una pequeña muestra en comparación al total de pacientes incluidos en los metaanálisis antes mencionados, lo que puede explicar la diferencia de resultados.

Por otra parte, los resultados obtenidos indican que el uso de ARA2 estaría relacionado con mayor riesgo de fallecimiento (OR:4,49; IC95%:1,22-16,56; p-valor=0.024) y falla orgánica múltiple (OR: 4,93; IC95%:1,10-22,10; p-valor= 0,037) en pacientes hospitalizados por COVID-19. El uso de ARA2

e IECA estarían directamente involucrados en la regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En modelos animales, se observó un aumento de la expresión de ECA2 en presencia de ARA2/IECA, receptor al cual se une el virus SARS-CoV-2 para infectar las células del huésped. (21)

Estudios realizados con el fin de establecer que ARA2/IECA podrían ser un factor de riesgo para desarrollar enfermedad severa en pacientes con COVID-19, encontraron dicha relación. Un estudio retrospectivo de cohorte, realizado en Dinamarca sobre la asociación entre el uso de ARA2/IECA y mortalidad a 30 días, desarrollo de enfermedad severa y susceptibilidad a SARS-CoV-2, en sus resultados destaca asociación estadísticamente significativa entre el uso de ARA2/IECA con el riesgo de mortalidad. Sin embargo, esto pierde fuerza al ajustar el modelo por edad e historial médico. Lo mismo sucedió al analizar severidad y el uso de ARA2/IECA; en el modelo no ajustado se encontró asociación estadísticamente significativa, pero al ajustar el modelo por edad y comorbilidades esta asociación ya no fue significativa. (22)

Mientras que, otro estudio retrospectivo observacional publicado por la Sociedad Europea de Cardiología que comparó la asociación tanto de la hipertensión arterial y la clase de tratamiento antihipertensivo con la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19, en sus resultados reporta que no hay diferencias en la mortalidad entre los pacientes tratados con ARA2/IECA y los pacientes que utilizan otros medicamentos para tratar la hipertensión, tales como, beta-bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio o diuréticos. Por otra parte, en el mismo estudio se encontró que los pacientes con hipertensión arterial, pero que no están en tratamiento antihipertensivo tienen mayor riesgo de morir (23), lo que nos da luces que puede ser de suma importancia que los pacientes con esta patología no suspendan sus tratamientos en época de pandemia.

Las diferencias en nuestros resultados pueden estar relacionadas al diseño y tamaño de muestra. El estudio realizado en Dinamarca incluyó un total de 4480 pacientes, de los cuales 895 usuarios de ARA2/IECA con un uso de estos medicamentos de al menos 6 meses, al momento del análisis se comparó a pacientes hipertensos usuarios de ARA2/IECA vs no usuarios. (22) Mientras que el estudio publicado por la Sociedad Europea de Cardiología incluyó un total de 2877 pacientes de los cuales 850 tenían historial de hipertensión arterial, en su análisis comparó usuarios de medicamentos antihipertensivos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona vs usuarios de otros medicamentos antihipertensivos; y también incluyó a pacientes con historial de hipertensión sin tratamiento vs con tratamiento antihipertensivo. (23)

En comparación al presente estudio que incluye una muestra más pequeña, y los grupos de medicamentos se analizaron por separado; además de que solo se comparó usuarios vs no usuarios,

independiente del historial de hipertensión arterial, así como tampoco se estandarizó un tiempo de uso del medicamento ni adherencia al tratamiento. Por estos motivos, nuestros resultados podrían estar dados por la presencia de la hipertensión más que el tratamiento, como también podrían estar sesgados por el hecho de que no se vio adherencia al tratamiento ni si los pacientes tenían su enfermedad controlada.

También se encontró asociación entre el uso de antagonistas de vitamina K con requerimiento de UPC (OR:4,53; IC95%:1,14-18,00; p-valor=0,039). Un metaanálisis que incluyó un total de 37 estudios, relacionado con el uso de anticoagulantes orales previo al contagio por COVID-19, sugiere que el uso de anticoagulantes directos podría tener un factor protector en los pacientes hospitalizados por COVID-19, disminuyendo la mortalidad. (24) Además, se ha encontrado que el uso de anticoagulantes orales, ya sean directos o antagonistas de vitamina K, genera diferencias en los exámenes de rutina realizados a los pacientes hospitalizados por COVID-19, teniendo estos valores más bajos de PCR (proteína C reactiva) y de lactato. (25)

Por otro lado, un estudio de cohorte de asociación entre warfanina y desenlaces relacionados a COVID-19 en pacientes con fibrilación auricular hospitalizados por COVID-19, se observó un bajo riesgo de admisión hospitalaria y mortalidad en los pacientes usuarios de warfanina vs usuarios de anticoagulantes orales directos. (26) Los estudios antes mencionados incluyeron exámenes de sangre, además de tomar en cuenta si al momento de hospitalización se continuó con el tratamiento de anticoagulación oral o se cambió por tratamiento con heparinas, ya sea de alto o bajo peso molecular. La muestra fue de sobre 5000 pacientes en los tres casos e incluyó eventos trombóticos en el análisis.

Se observó que hay una relación entre el uso de anticonceptivos hormonales sistémicos y uso de ventilación mecánica por más de 10 días (OR:3,37; IC95%:1,09-10,43; p-valor=0,035). En la población femenina es frecuente el consumo de anticonceptivos por diversas razones. Según la OMS el 57,1% de las mujeres en edad reproductiva a nivel mundial consume anticonceptivos en sus distintas formas farmacéuticas. (27)

Uno de los efectos adversos conocidos de los anticonceptivos orales combinados son los eventos tromboembólicos, y la evidencia generada hasta la fecha sobre el curso de la enfermedad por SARS-CoV-2, es que genera trastornos en la coagulación aumentando el riesgo de eventos trombóticos. (28–30) Por lo tanto, nuestros resultados podrían relacionarse a los trastornos en la coagulación generados por COVID-19, lo que sumado al uso de anticonceptivos podría aumentar la posibilidad de embolismo pulmonar o trombosis venosa profunda. En nuestro análisis no se incluyeron eventos trombóticos o exámenes sanguíneos de coagulación.

Un estudio de asociación entre los niveles de hormonas sexuales y desenlaces adversos en pacientes COVID-19, incluyó 138 pacientes con una edad mayor o igual a 50 años. En el caso de las mujeres, encontró asociación entre altos niveles de estradiol con mayor riesgo de muerte durante la hospitalización, y por cada ng/mL de incremento en los niveles de progesterona el riesgo de muerte disminuye en un 86%. (31) En comparación a los estudios antes mencionados, no se analizó niveles hormonales en las pacientes que consumían anticonceptivos, además de que la población estudiada es de un rango etario más amplio (pacientes de 18 años o más). Así como tampoco al momento del análisis no se agrupó según las hormonas que contenían los anticonceptivos (Estrógenos/progestágenos, progestágenos, estrógenos).

Los niveles de hormonas sexuales, tanto en hombres como mujeres, se han asociado con distintos desenlaces. Se ha encontrado asociación entre bajos niveles de testosterona en hombres con desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo y enfermedad severa y un alto nivel de estradiol con mayor mortalidad; mientras que por cada nmol/ L de incremento en los niveles de testosterona disminuye el riesgo de síndrome de distrés respiratorio agudo en un 15%, enfermedad severa 31% y 26% la mortalidad, lo que podría explicar la relación encontrada entre el sexo masculino y requerimiento de UPC encontrada en este estudio (OR:2,28; IC95%:1,01-5,14; p-valor=0,046). (31,32)

Finalmente, los resultados sugieren que hay una relación entre el uso de suplementos de vitamina D y uso de VMI por más de 10 días (OR:4,68; IC95%:1,02-21,33; p-valor=0,046). En la población chilena existe un déficit de Vitamina D. Según la encuesta nacional de salud (ENS) 2016-2017, el 84% de las mujeres entre 15 y 49 años, tiene algún grado de deficiencia de vitamina D y un 16% posee un déficit severo; situación que se agrava aún más en la población de adultos mayores, puesto que sólo el 13,4% presenta un nivel aceptable de vitamina D. (33)

La evidencia indica que la vitamina D mejora la respuesta inmune innata y adaptativa, promoviendo la respuesta del sistema inmunológico contra virus y bacterias. (34) Mientras que, otros estudios sugieren que la suplementación de vitamina D podría prevenir enfermedades del tracto respiratorio; (35) además de estar ligada en la regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, suprimiendo el gen promotor de renina disminuyendo la renina circulante, y promoviendo la expresión de la ECA2, enzima que esta disminuida en personas con COVID-19 lo lleva a que haya un aumento en los niveles de Angiotensina II y los efectos negativos de esta. (36)

Un estudio realizado en Italia encontró una asociación entre el uso de suplementos de vitamina D con un aumento de 2 veces el riesgo de morir en pacientes hospitalizados por COVID-19, (37) a diferencia de nuestro estudio en el que encontramos una relación entre el uso de suplementos de vitamina D y el

uso de VMI por más de 10 días. Tanto en nuestro estudio como en el estudio italiano solo se analizó el uso de estos suplementos, pero no hubo un análisis más complejo que incluyera niveles de vitamina D en los pacientes. Por este motivo, los resultados obtenidos pueden estar dados por el uso del suplemento o también por niveles deficientes de vitamina D, que como ya discutimos estaría implicada en la respuesta inmune y en la regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Es por esto que los resultados observados, con mayor probabilidad estén relacionados, a que si bien, los pacientes estaban con suplementos de la vitamina puede que aún se encontraran deficientes, aumentando el riesgo de tener un desenlace adverso frente a la enfermedad COVID-19.

### Limitaciones

Una de las principales limitaciones de este estudio fue el tamaño de muestra. Si bien se recolectaron 296 fichas, solo 98 tenían la información para realizar los análisis correspondientes. Al ser una muestra pequeña en comparación a otros estudios realizados acerca el mismo tema, al momento de realizar clasificaciones para las pruebas de hipótesis el número de pacientes se redujo demasiado, impidiendo obtener resultados de la regresión logística en el software estadístico utilizado. Por otra parte, la recolección de información de los pacientes fue extraída desde la ficha clínica generada al momento del ingreso al centro de salud correspondiente, lo que nos dio acceso sólo al historial médico previo relatado por el mismo paciente o familiares, teniendo riesgo de subregistro de información. Esto se puede ver en el caso de registro de medicamentos de uso previo. Dentro de la ficha clínica no se encontró la información desde cuando se consumían los medicamentos o si el paciente era adherente a su tratamiento, lo que nos indica que hubo sesgo de información.

Además, no se incluyeron exámenes sanguíneos en el análisis final. En el caso de la asociación encontrada del consumo de suplementos de vitamina D con mal desempeño clínico, incluir niveles de vitamina D en el análisis final podría haber ayudado a tener mayor claridad sobre los resultados obtenidos en nuestro estudio.

### Fortalezas

Si bien en la literatura se encuentran diversos estudios realizados referente a la búsqueda de factores de riesgo para un mal desempeño clínico en pacientes hospitalizados por COVID-19, estos en su mayoría han sido realizados en países europeos, China y Estados Unidos, por lo que pueden ser poco representativos de la realidad en Latinoamérica y Chile. Una de las fortalezas de nuestro estudio, es que es uno de los primeros realizado referente al tema en Chile abarcando dos regiones (Región Metropolitana y Región del Bío-Bío), representando la realidad de la población chilena, referente a la pandemia causada por COVID-19.

Esta investigación incluyó un grupo etario amplio, en el que se incluyó a pacientes de 18 años o más, por lo que tenemos una visión de como esta enfermedad afecta tanto a jóvenes, adultos y adultos mayores.

#### Proyecciones

Este proyecto fue de carácter multicéntrico, pero solo incluyó tres centros de salud, dos de ellos ubicados en la Región Metropolitana y uno en la Región del Bío-Bío. Por este motivo, trabajar con centros de más regiones de nuestro país sería aún más representativo para un estudio futuro, además de abarcar una población más diversa y así poder conocer la realidad de las distintas regiones en nuestro país.

También el incluir otros parámetros como exámenes de sangre de los pacientes, que en algunos análisis podrían marcar la diferencia al momento de ver asociaciones con los distintos desenlaces que puedan ser incluidos en los futuros estudios. Además de recaudar la mayor información del historial médico pasado del paciente, y no generar una foto del momento del estado de salud de los pacientes que ingresen.

## **Conclusión**

Ser del sexo masculino, tener comorbilidades y una edad superior a 60 años son características asociadas, tanto en la literatura como en este estudio, con un mal desempeño clínico. Mientras que de las comorbilidades más prevalentes en la población hospitalizada por COVID-19 como hipertensión arterial, diabetes y obesidad, no se encontró asociación con mal desempeño clínico en este estudio.

De los medicamentos incluidos en este estudio, anticonceptivos hormonales sistémicos y el consumo de suplementos de vitamina D se asociaron con el uso de VMI por un tiempo más prolongado a 10 días; ARA2 con un mayor riesgo de falla orgánica múltiple y fallecimiento; y antagonistas de vitamina K con necesidad de UPC.

Identificar estos factores de riesgo que predisponen a los pacientes hospitalizados a tener desenlaces adversos, es información valiosa para los equipos de salud, ya que mejoran la calidad de atención hacia los pacientes que tienen un mayor riesgo de enfermedad grave por COVID-19. Si bien en la actualidad ya se cuenta con una vacuna en contra esta enfermedad, aunque no previene el contagio sí ayuda a no desarrollar enfermedad grave, aún queda población que se niega a vacunar o no tiene sus dosis de refuerzo. Por lo que, realizar estudios sobre el tema que incluyan más variables, tales como las que no se analizaron en este estudio, podría darnos una mejor visión de cuáles son los factores que predisponen a un mal pronóstico en los pacientes contagiados con COVID-19.

## Referencias

1. Gil-Rodrigo A, Miró Ò, Piñera P, Burillo-Putze G, Jiménez S, Martín A, et al . Analysis of clinical characteristics and outcomes in patients with COVID-19 based on a series of 1000 patients treated in Spanish emergency departments. *Emergencias: Revista de la Sociedad Española de Medicina de Emergencias*. 2020 Ago;32(4).
2. Organización Mundial de la Salud. Preguntas y respuestas sobre la transmisión de la COVID-19 [citado 30 enero 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted>. 2020.
3. Zhang S, Diao M, Yu W, Pei L, Lin Z, Chen D, et al. Estimation of the reproductive number of novel coronavirus (COVID-19) and the probable outbreak size on the Diamond Princess cruise ship: A data-driven analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 Abr; 93. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.02.033
4. Castro L. R, et al. Coronavirus, una historia en desarrollo. *Revista médica de Chile*. 2020 feb;148(2). DOI: 10.4067/s0034-98872020000200143
5. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *Journal of the American Medical Association, Internal Medicine*. 2020 Ago 1;180(8). DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.2033
6. Rod JE, Oviedo-Trespalacios O, Cortes-Ramírez J, et al. A brief-review of the risk factors for covid-19 severity. *Revista de Saúde Pública*. 2020 Jul 10; 54:60. DOI: 10.11606/s1518-8787.2020054002481
7. Jutzeler CR, Bourguignon L, Weis C v., Tong B, Wong C, Rieck B, et al. Comorbidities, clinical signs and symptoms, laboratory findings, imaging features, treatment strategies, and outcomes in adult and pediatric patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020 Sep; 37. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101825
8. Espinosa OA, Zanetti A dos S, Antunes EF, Longhi FG, Matos TA de, Battaglini PF, et al. Prevalence of comorbidities in patients and mortality cases affected by SARS-CoV2: a systematic review and meta-analysis. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2020;62. DOI: 10.1590/s1678-9946202062043

9. Rodríguez-Molinero A, Gálvez-Barrón C, Miñarro A, Macho O, López GF, Robles MT, et al. Association between COVID-19 prognosis and disease presentation, comorbidities and chronic treatment of hospitalized patients. *PLOS ONE*. 2020 Oct 15;15(10). DOI: 10.1371/journal.pone.0239571
10. Singh AK, Gillies CL, Singh R, Singh A, Chudasama Y, Coles B, et al. Prevalence of co-morbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020 Oct 16;22(10). DOI: 10.1111/dom.14124
11. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity*. 2020 Jul 10;28(7). DOI: 10.1002/oby.22831
12. Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona EK, Benitez G, Beckwith CG, Chan PA, et al. Association of Obesity with Disease Severity Among Patients with Coronavirus Disease 2019. *Obesity*. 2020 Jul 12;28(7). DOI: 10.1002/oby.22859
13. Tadic M, Cuspidi C, Mancia G, Dell’Oro R, Grassi G, et al. COVID-19, hypertension, and cardiovascular diseases: Should we change the therapy? *Pharmacological Research*. 2020 Abr;158. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.104906
14. Shibata S, Arima H, Asayama K, Hoshide S, Ichihara A, Ishimitsu T, et al. Hypertension and related diseases in the era of COVID-19: a report from the Japanese Society of Hypertension Task Force on COVID-19. *Hypertension Research*. 2020 Oct 31;43(10). DOI: 10.1038/s41440-020-0515-0
15. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A, et al. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors with Severity or Risk of Death in Patients with Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *Journal of the American Medical Association, Cardiology*. 2020 Jul 1;5(7):825. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1624
16. Kario K, Morisawa Y, Sukonthasarn A, Turana Y, Chia Y, Park S, et al. COVID-19 and hypertension—evidence and practical management: Guidance from the HOPE Asia Network. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2020 Jul 9;22(7). DOI: 10.1111/jch.13917

17. Kai H, Kai M, et al. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors—lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertension Research*. 2020 Jul 27;43(7). DOI: 10.1038/s41440-020-0455-8
18. Ministerio de Salud. Chile. Plan de Acción Coronavirus 2020 [citado 8 enero 2021]. Disponible en: <https://www.gob.cl/pasoapaso/cifrasoficiales/>. 2020.
19. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020 May; 94. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017
20. Zaki N, Alashwal H, Ibrahim S, et al. Association of hypertension, diabetes, stroke, cancer, kidney disease, and high-cholesterol with COVID-19 disease severity and fatality: A systematic review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020 Sep;14(5):1133–42. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.07.005
21. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockers on Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Circulation*. 2005 May 24;111(20). DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461
22. Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, Andersson C, Selmer C, Kragholm K, et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality. *Journal of the American Medical Association*. 2020 Jul 14;324(2):168. DOI: 10.1001/jama.2020.11301
23. Gao C, Cai Y, Zhang K, Zhou L, Zhang Y, Zhang X, et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *European Heart Journal*. 2020 Jun 7;41(22). DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa433
24. Harrison RF, Forte K, Buscher MG, Chess A, Patel A, Moylan T, et al. The Association of Preinfection Daily Oral Anticoagulation Use and All-Cause in Hospital Mortality from Novel Coronavirus 2019 at 21 Days: A Retrospective Cohort Study. *Critical Care Explorations*. 2021 Jan 22;3(1). DOI: 10.1097/CCE.0000000000000324
25. Arachchillage DJ, Rajakaruna I, Odho Z, Crossette-Thambiah C, Nicolson PLR, Roberts LN, et al. Clinical outcomes, and the impact of prior oral anticoagulant use in patients with coronavirus

- disease 2019 admitted to hospitals in the UK—a multicentre observational study. *British Journal of Hematology*. 2022 Jan 9;196(1):79–94. DOI: 10.1111/bjh.17787
26. Wong AYS, Tomlinson LA, Brown JP, Elson W, Walker AJ, Schultze A, et al. Association between warfarin and COVID-19-related outcomes compared with direct oral anticoagulants: population-based cohort study. *Journal of Hematology & Oncology*. 2021 Dic 19;14(1):172. DOI: 10.1186/s13045-021-01185-0
  27. Organización Mundial de la Salud. Planificación Familiar [citado 04 marzo 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/family-planning-contraception>. 2020.
  28. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K Lang, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020 Jun 25;58(7). DOI: 10.1515/cclm-2020-0188
  29. McBane RD, Torres Roldan VD, Niven AS, Pruthi RK, Franco PM, Linderbaum JA, et al. Anticoagulation in COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Rapid Guidance from Mayo Clinic. *Mayo Clinic Proceedings*. 2020 Nov;95(11). DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.08.030
  30. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, et al. Different combined oral contraceptives, and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013 Sep 12;347. DOI: 10.1136/bmj.f5298
  31. Beltrame A, Salguero Garcia P, Rossi E, Conesa A, Moro L, Bettini LR, et al. Association Between Sex Hormones Levels and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19 Admitted to Hospital: An Observational, Retrospective, Cohort Study. *SSRN Electronic Journal*. 2021. DOI: 10.2139/ssrn.3960674
  32. Mauvais-Jarvis F, Klein SL, Levin ER, et al. Estradiol, Progesterone, Immunomodulation, and COVID-19 Outcomes. *Endocrinology*. 2020 Sep 1;161(9). DOI: 10.1210/endo/bqaa127
  33. Ministerio de Salud C. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017.[citado 15 de marzo 2022]. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/resultados-encuestas/>.
  34. Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, Lazaretti-Castro M, Formenti AM, Gupta A, et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D and COVID-19. *European Journal of Endocrinology*. 2020 Nov;183(5). DOI: 10.1530/EJE-20-0665

35. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017 Feb 15. DOI: 10.1136/bmj.i6583
36. Farid N, Rola N, Koch EAT, Nakhoul N, et al. Active vitamin D supplementation and COVID-19 infections: review. *Irish Journal of Medical Science*. 2021 Nov 6;190(4). DOI: 10.1007/s11845-020-02452-8
37. Cereda E, Bogliolo L, Lobascio F, Barichella M, Zecchinelli AL, Pezzoli G, et al. Vitamin D supplementation and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients from the outbreak area of Lombardy, Italy. *Nutrition*. 2021 Feb;82. DOI: 10.1016/j.nut.2020.111055