

COMPARACIÓN DE LAS
CARACTERÍSTICAS Y PRONÓSTICO
DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2 EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS CON EPOC
EN LA PRIMERA Y SEGUNDA OLA EN UN
HOSPITAL DE TERCER NIVEL

- TRABAJO FIN DE MÁSTER -



Autora: CRISTINA LLAMAZARES MENDO

Tutores: María Gómez Antúnez y Félix Gutiérrez Rodero

Máster Universitario en Enfermedades Infecciosas y Salud Internacional

Curso 2020 - 2021

Comparación de las características y pronóstico de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados con EPOC en la primera y segunda ola en un hospital de tercer nivel

RESUMEN:

La EPOC se asocia a mayor severidad y mortalidad en la COVID-19. Se realizó un estudio transversal para evaluar las características y el pronóstico de la infección por SARS-CoV-2 en los pacientes con EPOC que ingresaron en la primera ola respecto a los de la segunda. Se incluyeron pacientes con antecedente de EPOC según la historia clínica e ingreso por COVID-19. Se recogieron los resultados de las diferentes variables y se realizó un análisis bivariado entre las variables de ambas olas y su mortalidad asociada.

Se obtuvo un total de 291 pacientes, 156 de la primera ola y 135 de la segunda. En la segunda ola los pacientes fueron más jóvenes y presentaron menor mortalidad (25,2% vs 38,5%). En la segunda ola hubo más casos sin neumonía (60,5% vs 39,5%) y menos de neumonía bilateral (37,3% vs 62,7%, $p=0,007$) y los pacientes recibieron más remdesivir (96,6% vs 3,4%, $p<0,001$) y corticoides (59,0% vs 41,0%, $p<0,001$). No hubo diferencias en los parámetros analíticos ni en las terapias ventilatorias entre ambas olas. Los menores de 80 años presentaron menor mortalidad en la segunda ola (16,1% vs 30,8%, $p=0,021$), así como los que recibieron corticoides (26,9% vs 41,3%, $p=0,04$). Son necesarios más estudios para definir el tratamiento idóneo de la COVID-19 en pacientes con EPOC y qué características condicionan su pronóstico.

ABSTRACT:

COPD is associated with greater severity and mortality in COVID-19. A cross-sectional study was conducted to evaluate the characteristics and prognosis of SARS-CoV-2 infection in hospitalized COPD patients in the first wave compared to those in the second wave. It was included patients with a history of COPD according to their clinical history and diagnosed with COVID-19. The results of the different variables were collected and it was performed a bivariate analysis between the variables of both waves and their associated mortality.

A total of 291 patients were obtained, 156 from the first wave and 135 from the second. In the second wave, patients were younger and had lower mortality (25,2% vs 38,5%). In the second wave, there were more cases without pneumonia (60,5% vs 39,5%) and less with bilateral pneumonia (37,3% vs 62,7%, $p=0,007$) and patients received more remdesivir (96,6% vs 3,4%, $p<0,001$) and corticosteroids (59,0% vs 41,0%, $p<0,001$). There were no differences in the analytical results or ventilatory therapies between the two waves. Patients under the age of 80 had lower mortality in the second wave (16,1% vs 30,8%, $p=0,021$), as well as those who received corticosteroids (26,9% vs 41,3%, $p=0,04$). More studies are needed to define the ideal treatment for COVID-19 in COPD patients as well as which characteristics determine their prognosis.

PALABRAS CLAVE / KEYWORDS: EPOC/COPD, COVID-19, SARS-CoV-2



ÍNDICE

1. Introducción	Pág 4
2. Objetivos	Pág 5
3. Hipótesis	Pág 5
4. Estado de la cuestión	Pág 6
5. Metodología	Pág 7
6. Resultados: análisis e interpretación	Pág 9
7. Aspectos éticos a tener en cuenta	Pág 18
8. Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados obtenidos	Pág 18
9. Presupuesto	Pág 18
10. Consideraciones finales y conclusiones	Pág 18
11. Recomendaciones para futuras investigaciones	Pág 19
12. Bibliografía	Pág 20
13. Anexos	Pág 23



1. INTRODUCCIÓN

Las comorbilidades se consideran factores de riesgo para la infección por SARS-CoV-2 y están asociadas con la gravedad y el pronóstico de la enfermedad. Los pacientes con EPOC tienen una elevada comorbilidad y morbimortalidad y los ingresos hospitalarios condicionan en ellos un deterioro de su calidad de vida, por lo que estos pacientes se han incluido en el grupo de población de riesgo para la COVID-19. Según la literatura se ha estimado que la incidencia de EPOC entre los ingresos por COVID-19 es de un 0'95%.

En revisiones previas sobre este tema, se ha visto que la EPOC y/o el tabaquismo activo suponen un factor de riesgo para los pacientes que presentan infección por SARS-CoV-2, condicionando en un gran porcentaje de los casos una enfermedad grave asociando distrés respiratorio, otras complicaciones y una elevada mortalidad.

Por otro lado, las infecciones son una causa común de las exacerbaciones de la EPOC. Ante las similitudes de la sintomatología entre la COVID-19 y la exacerbación de EPOC, no sorprende que los pacientes con EPOC e infección por SARS-CoV-2 tengan también un peor pronóstico asociado a una sospecha clínica inicial equivocada con una posible intervención médica inapropiada. De ahí la importancia en estos pacientes del diagnóstico y el tratamiento dirigido de forma precoz.

En una publicación reciente sobre los pacientes recogidos en el registro SEMI-COVID-19, se evaluaron las características clínicas y el pronóstico que presentaban los pacientes con EPOC que ingresaron por infección por SARS-CoV-2. Según el análisis de los datos, los pacientes con EPOC no parecen asociarse con mayor riesgo de padecer COVID-19, pero presentaron peor pronóstico. Los de la primera ola fueron predominantemente varones, de mayor edad y con importante comorbilidad. Clínicamente presentaron aumento de disnea, tos y expectoración, hipoxemia y taquipnea y se asociaron con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave y con una tasa de mortalidad de hasta el 40%, condicionada fundamentalmente por la edad, la hipertensión arterial, la enfermedad cardiovascular, la enfermedad renal crónica y la situación de dependencia. La detección de estos casos puede ser clave para intentar disminuir el riesgo de estos pacientes, con el manejo adecuado desde el inicio y una vigilancia evolutiva estrecha.

En la actualidad, pocas son las medidas terapéuticas que han demostrado disminuir la gravedad o la mortalidad de la COVID-19 y a lo largo de la pandemia se han ido cambiando las recomendaciones y protocolos de tratamiento en función de las escasas

evidencias que había en cada momento y de un mayor conocimiento del virus y de la fisiopatología de la enfermedad. Esto podría haber condicionado que existan diferencias en cuanto a la mortalidad y severidad de la infección entre los pacientes con ingreso hospitalario en la primera ola respecto a los que ingresaron en la segunda.

A su vez, también podría haber diferencias en cuanto a la mortalidad y la severidad de la infección como consecuencia de que los pacientes de la primera y la segunda ola presentaran distintas características clínicas y/o analíticas de la COVID-19. También hay que considerar la diferencia entre la presión en la situación sanitaria de ambas olas.

Finalmente, el seguimiento médico de los pacientes con EPOC se ha visto perjudicado por el impacto de la pandemia, pudiendo esto condicionar una peor situación de base de la enfermedad pulmonar, a la vez que muchos pacientes han evitado acudir al hospital durante sus exacerbaciones por temor a la exposición al virus. Esto ha podido desembocar en un retraso en la atención y, por tanto, un peor pronóstico de estos pacientes o incluso en la mortalidad fuera de los centros hospitalarios.

2. OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo fueron los siguientes: en primer lugar, evaluar las diferencias en las características y el pronóstico de la infección por SARS-CoV-2 en los pacientes con EPOC que ingresaron en la primera ola (marzo-junio de 2020) respecto a los de la segunda ola (julio-diciembre de 2020); y, en segundo lugar, analizar cuáles son los distintos factores que pueden asociarse a un peor pronóstico en los pacientes con EPOC que ingresan por infección por SARS-CoV-2.

3. HIPÓTESIS

Debido a lo comentado anteriormente, las hipótesis planteadas en este trabajo son: que los pacientes con EPOC hospitalizados por infección por SARS-CoV-2 de la primera ola presentan mayor gravedad y mortalidad que los pacientes de la segunda ola, y que existen factores clínicos y analíticos que pueden condicionar un peor pronóstico en los pacientes con EPOC que ingresan por infección por SARS-CoV-2.

4. ESTADO DE LA CUESTIÓN

Es bien conocido que las comorbilidades se asocian con la gravedad de la COVID-19. Aquí revisaremos los trabajos recientemente publicados más relevantes sobre la influencia de la EPOC y el tabaquismo en los pacientes que adquieren dicha infección.

Según *Bolin Wang et al*, la EPOC es un factor de riesgo independiente para tener enfermedad por coronavirus. Los pacientes con EPOC tienen 5.97 veces más riesgo de padecer formas graves de COVID-19 que los no EPOC.

En la revisión sistemática y metanálisis de *Amir Emami et al*, el tabaquismo y la EPOC se encuentran entre los antecedentes más prevalentes en los pacientes hospitalizados por COVID-19, suponiendo una infección más grave en muchos casos. La incidencia de EPOC en los pacientes hospitalizados por COVID-19 fue del 0,95% (IC 95%: 0.43-1.61%) y se plantea una mayor susceptibilidad a la infección en los fumadores ante la alteración en la regulación de la expresión del receptor ECA2.

Qianwen Zhao et al, presentan una revisión sistemática y metanálisis sobre el impacto de la EPOC y el tabaquismo en la severidad de la COVID-19. En esta revisión de 11 series de casos, un total de 2002 pacientes, encontraron asociación estadísticamente significativa entre padecer EPOC (hasta 4 veces más riesgo) o tabaquismo activo (hasta 2 veces más riesgo que pacientes sin EPOC) y desarrollar forma grave de COVID-19, suponiendo en la mayoría de los casos peor evolución y resultados. Sin embargo, en el análisis por subgrupos, el efecto del tabaquismo no resultó estadísticamente significativo.

En la revisión sistemática y metanálisis de *Jaber S. Alqahtani et al*, se obtienen resultados similares, concluyendo que los fumadores tenían mayor riesgo de complicaciones graves y mayor tasa de mortalidad que los no fumadores o exfumadores.

En la revisión de *Andrew Higham et al* sobre “COVID-19 y EPOC: revisión narrativa de ciencia básica y resultados clínicos” se comenta la mayor susceptibilidad de los pacientes con EPOC para adquirir la infección por SARS-CoV-2, debido a una mayor expresión del receptor ECA2 a nivel de la vía respiratoria, además de la disfunción de las células endoteliales de la vía aérea y un aumento de la coagulopatía como causas añadidas de peores resultados de la COVID-19. También se muestra un peor pronóstico respecto a pacientes no EPOC en los casos que requirieron ventilación mecánica y un aumento global en la mortalidad.

En el artículo “Características clínicas y pronóstico de los pacientes con EPOC hospitalizados por SARS-CoV-2” en base a los resultados del registro SEMI-COVID, se compararon pacientes con EPOC con pacientes sin EPOC, revisando las características

clínicas, resultados de pruebas complementarias, tratamiento y evolución. Se observó que los pacientes con EPOC son más añosos, varones con mayor frecuencia, tienen más comorbilidades y un índice de Charlson más elevado y presentaron una mortalidad mayor de manera significativa que los no EPOC. En cuanto al tratamiento, hubo mayor supervivencia en los tratados con hidroxicloroquina y con macrólidos que con el resto de tratamientos (incluyendo la ventilación mecánica invasiva, no invasiva y el alto flujo).

En cuanto al tratamiento inhalador habitual, *Mutsuo Yamaya et al* reflejan la demostración *in vitro* de que glicopirronio, formoterol y la triple terapia inhalada reducen la susceptibilidad a la infección por coronavirus (al igual que de otras exacerbaciones infecciosas de la EPOC) mediante la inhibición de la expresión de receptores para SARS-CoV-2, reduciendo la actividad de los endosomas y modulando la respuesta inflamatoria inducida por el virus en la vía aérea.

Hasta el momento actual, no se han publicado resultados de comparación de los pacientes con EPOC y COVID-19 por olas, en cuanto a sus características, diferencias en mortalidad o evaluando cuáles de esas características podrían influir en los cambios de mortalidad observados entre las diferentes olas.

5. METODOLOGÍA

Se trata de un estudio transversal, concretamente de series temporales, para realizar la comparativa entre ambas olas y evaluar la asociación entre variables. Se recogieron todos los pacientes con diagnóstico de EPOC que completaron un ingreso hospitalario por infección por SARS-CoV-2, tanto de la primera como de la segunda ola, en un hospital de tercer nivel (Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid).

Para ello se realizó una búsqueda de todos los ingresos con diagnóstico confirmado de COVID-19: bien por un resultado positivo en la prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) de una muestra nasofaríngea o por un resultado positivo en el test de antígeno de SARS-CoV-2. Se seleccionaron todos los ingresos de la primera ola (considerando esta ola como los meses de marzo a junio de 2020, ambos inclusive) y la segunda ola (considerada como los meses de julio a diciembre de 2020, ambos inclusive). De ellos se incluyeron en el estudio todos los pacientes mayores de 18 años que, según el registro de los antecedentes médicos de la historia clínica electrónica, presentaban antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sin necesidad de tener realizada una espirometría confirmatoria.

De cada uno de los pacientes se realizó una revisión de la historia clínica electrónica, recogiendo los resultados de las siguientes variables: edad y fecha de nacimiento, sexo, primera o segunda ola, profesional sanitario o no, procedente de centro sociosanitario, fecha de ingreso y fecha de alta, fallecimiento en el ingreso, reingreso, ingreso en UCI, adquisición en la comunidad o nosocomial, consumo tabáquico, FEV1, clasificación GOLD, uso habitual de LAMA (tiotropio, aclidinio, glicopirronio, umeclidinio), uso habitual de LABA (salmeterol, formoterol, indacaterol, olodaterol, vilanterol), uso habitual de corticoides inhalados (budesonida, fluticasona, beclometasona, ciclesonida), antecedente de asma / otras enfermedades pulmonares, hipertensión arterial (registro de tratamiento antihipertensivo), insuficiencia cardíaca crónica, cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, obesidad, enfermedad renal crónica, enfermedades autoinmunes sistémicas, neoplasias, enfermedades neurológicas, demencia, VIH u otras inmunodeficiencias, hepatopatía, embarazo, síntomas (fiebre, síntomas respiratorios, odinofagia, síntomas digestivos, cefalea, hiposmia, malestar general), neumonía unilateral o bilateral o sin neumonía, evolución radiológica (empeoramiento, mejoría, sin cambios o desconocida), complicaciones durante el ingreso (síndrome de distrés respiratorio agudo, fracaso multiorgánico, fracaso renal agudo, infección bacteriana, infección fúngica, infección por citomegalovirus, infección por *Pneumocystis jirovecii*, shock séptico), parámetros analíticos (leucocitos, linfocitos, plaquetas, creatinina, proteína C reactiva, procalcitonina, dímero D, vitamina D), necesidad de oxígeno en cánulas nasales a alto flujo, ventilación mecánica no invasiva o ventilación mecánica invasiva y tratamiento médico específico (ritonavir/lopinavir, interferón beta, hidroxiclороquina, tocilizumab, anakinra, remdesivir, azitromicina, ceftriaxona, corticoides sistémicos, plasma hiperinmune).

Los pacientes fueron tratados conforme a los protocolos vigentes en cada momento en nuestro centro y, ciñéndose a éstos, a decisión de su médico tratante.

Para el análisis de datos, se utilizó el sistema estadístico *SPSS Statistics 21*. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencia absoluta (n) y porcentaje (%) y las cuantitativas como media y desviación típica en caso de distribución normal. La asociación entre variables cualitativas se evaluó mediante la prueba χ^2 (*Chi-cuadrado*) y en las cuantitativas la diferencia de medias se estudió con la prueba *t de Student*. Se aceptó un nivel de significación estadística como un valor de *p* inferior a 0,05; es decir, un intervalo de confianza del 95%.

Se realizó una comparación de las características de la infección y del pronóstico de los pacientes de la primera ola respecto a los de la segunda ola, se analizaron los factores de mal pronóstico en estos pacientes definidos como mortalidad por todas las causas y se evaluó cuáles de estos factores podrían relacionarse con una mayor mortalidad en los pacientes ingresados por COVID-19 con EPOC. Para ello, se realizó un análisis bivariado entre las características de los pacientes en ambas olas y la mortalidad de cada una de las distintas variables en ambas olas.

6. RESULTADOS: ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN

Se incluyeron en el estudio un total de 291 pacientes con EPOC ingresados por COVID-19, siendo 156 (53,6%) de la primera ola de la pandemia y 135 (46,4%) de la segunda ola. Al ser muy amplios los resultados completos del estudio se muestran en “Anexos”, reflejando en este apartado únicamente las tablas con los resultados estadísticamente significativos.

En la segunda ola se observó un aumento del número de mujeres, sin resultar significativo (Tabla 1, Tabla S1 en Anexos). Los pacientes de la segunda ola fueron más jóvenes: se observó una disminución de los pacientes mayores de 70 años y un aumento en el número de pacientes menores de 70 años, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,002$). Del total de fallecimientos en ambas olas (94 pacientes), el 63,8% (60) fallecieron en la primera ola y el 36,2% (34) en la segunda, con $p=0,016$.

Los casos de origen nosocomial o probable origen nosocomial aumentaron en la segunda ola, mientras que descendieron las infecciones de adquisición comunitaria y las asociadas a cuidados sanitarios de forma estadísticamente significativa ($p<0,001$).

En referencia a los antecedentes médicos, en la segunda ola hubo más pacientes con obesidad (56,2% vs 43,8%, $p=0,026$), pero descendieron los pacientes con enfermedad neurológica grave (31,6% vs 68,4%, $p=0,05$). No existieron diferencias significativas en el resto de antecedentes médicos. En la segunda ola se observó un aumento en el número de pacientes con EPOC grave según GOLD (del 43,8% en la primera ola al 56,3% de la segunda), mientras que hubo un descenso de los EPOC leve (del 67,9% al 32,1%) y moderado (del 60,5% al 39,5%; $p=0,003$). No hubo diferencias significativas en cuanto al tratamiento inhalador habitual de los pacientes EPOC que ingresaron por COVID-19 entre las dos olas.

Tabla 1. Características de los pacientes con EPOC ingresados por COVID-19 en primera y segunda ola de la pandemia.

Variable	Total	Primera ola	Segunda ola	Valor p
<i>Edad:</i>				0,002
< 70 años	92	36 (39,1%)	55 (60,9%)	
70-79 años	86	55 (64,0%)	34 (36,0%)	
> 79 años	113	65 (57,5%)	48 (42,5%)	
<i>Mortalidad:</i>				0,016
Sí	94	60 (63,8%)	34 (36,2%)	
No	197	96 (48,7%)	101 (51,3%)	
<i>Origen infección:</i>				<0,001
Nosocomial	15	5 (33,3%)	10 (66,7%)	
Probable nosocomial	44	9 (20,5%)	35 (79,5%)	
Comunitario	212	125 (59,0%)	87 (41,0%)	
Asociado a cuidados sanitarios	20	17 (85,0%)	3 (15,0%)	
<i>Antecedentes:</i>				
Obesidad	89	39 (43,8%)	50 (56,2%)	0,026
Enfermedad neurológica grave	38	26 (68,4%)	12 (31,6%)	0,050
VIH	8	1 (12,5%)	7 (87,5%)	0,018
<i>Clasificación GOLD (EPOC)</i>				0,003
GOLD 1 (leve)	53	36 (67,9%)	17 (32,1%)	
GOLD 2 (moderada)	119	72 (60,5%)	47 (39,5%)	
GOLD 3 (grave)	48	21 (43,8%)	27 (56,3%)	
GOLD 4 (muy grave)	4	2 (50,0%)	2 (50,0%)	
No disponible	67	25 (37,3%)	42 (62,7%)	
TOTAL	291	156 (53,6%)	135 (46,4%)	

En cuanto a la sintomatología que presentaron los pacientes (Tabla 2, Tabla S2 en Anexos), hubo un descenso significativo en el número de pacientes con fiebre y con síntomas respiratorios en la segunda ola (59,1% vs 40,9%, $p=0,009$; y 56% vs 44%, $p=0,042$, respectivamente). No hubo diferencias respecto al resto de síntomas clínicos. Estas diferencias clínicas podrían estar en relación con la aparición de diferentes cepas a lo largo de la evolución de la pandemia.

De los pacientes que no tuvieron neumonía, el 60,5% fueron de la segunda ola, mientras que en la primera predominó la presentación con neumonía bilateral (62,7% vs 37,3%, $p=0,007$). Esto es debido, por un lado, a que en la segunda ola los pacientes eran más conocedores de los síntomas compatibles con la COVID-19 y acudían de forma más precoz a los hospitales, mientras que en la primera ola evitaban acudir hasta que estaban muy graves por miedo al contagio y, por otro lado, porque debido al colapso hospitalario de la primera ola los casos más graves (neumonías bilaterales) ingresaban, mientras que los casos más leves o sin neumonía se vigilaban en domicilio.

A pesar de lo anterior, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes de las dos olas en las complicaciones presentadas durante el ingreso (distrés respiratorio agudo, fracaso multiorgánico, fracaso renal agudo, sobreinfección bacteriana o fúngica, infección por citomegalovirus o shock séptico).

Tampoco hubo diferencias entre los parámetros analíticos registrados al ingreso de los pacientes (Tabla S3, Anexos).

Tabla 2. Presentación del cuadro clínico y evolución de los pacientes con EPOC ingresados por COVID-19 en primera y segunda ola de la pandemia.

Variables	Total	Primera ola	Segunda ola	Valor p
Síntomas al ingreso				
Fiebre	193	114 (59,1%)	79 (40,9%)	0,009
Síntomas respiratorios	252	141 (56,0%)	111 (44,0%)	0,042
Neumonía				0,007
Sin neumonía	76	30 (39,5%)	46 (60,5%)	
Unilateral	67	35 (52,2%)	32 (47,8%)	
Bilateral	142	89 (62,7%)	53 (37,3%)	

Hubo diferencias significativas en el número de pacientes que recibieron los diferentes tratamientos en las dos olas de la pandemia para todos los fármacos (lopinavir/ritonavir, interferón-beta, hidroxicloroquina, remdesivir, azitromicina, ceftriaxona, corticoides), salvo para tocilizumab y anakinra (Tabla 3, Tabla S4 en Anexos).

Esto se debe a los cambios de protocolos de tratamiento que se han sucedido a lo largo de la pandemia, conforme iban apareciendo estudios y evidencias científicas respecto a la utilización y la evolución clínica de los pacientes con los diferentes fármacos: a la demostración de disminución de la mortalidad o mejor evolución clínica de unos y a la falta de evidencia de otros. Así, los tratamientos que demostraron mejorar el pronóstico de los pacientes con COVID-19 presentaron un aumento en su uso en la segunda ola respecto a la primera.

El uso de corticoides aumentó de forma significativa en la segunda ola al obtenerse los resultados del ensayo RECOVERY (*Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19*), que demostraron una reducción en la mortalidad en los pacientes que recibieron dexametasona (a dosis de 6mg vía oral o intravenosa) a la tercera parte en pacientes en ventilación y a la quinta parte en pacientes con oxigenoterapia convencional, sin hallar beneficios en pacientes sin oxigenoterapia.

También aumentó de forma significativa el uso de remdesivir en la segunda ola debido a los resultados del ensayo ACTT-1 iniciales (*Adaptive COVID-19 Treatment Trial Part 1*) y posteriormente a la versión final (*Remdesivir for the Treatment of COVID-19 - Final Report*), que demostró la reducción en el tiempo de recuperación de la enfermedad en pacientes hospitalizados. En cambio, los estudios con hidroxicloroquina y con lopinavir/ritonavir no hallaron beneficios en cuanto a la mortalidad ni en el ensayo RECOVERY ni en el ensayo *Solidarity* de la OMS.

En nuestro estudio, no existieron diferencias significativas entre la primera y segunda ola en cuanto al número de pacientes que recibió soporte respiratorio con ventilación mecánica invasiva, ventilación mecánica no invasiva u oxígeno en cánulas nasales de alto flujo.

Tabla 3. Tratamiento recibido durante el ingreso hospitalario por COVID-19 de los pacientes con EPOC en primera y segunda ola.

Tratamiento farmacológico	Total	Primera ola	Segunda ola	Valor p
Lopinavir/ritonavir	139	128 (92,1%)	11 (7,9%)	<0,001
Interferón beta	47	47 (100,0%)	0 (0,0%)	<0,001
Hidroxiclороquina	146	142 (97,3%)	4 (2,7%)	<0,001
Remdesivir	29	1 (3,4%)	28 (96,6%)	<0,001
Azitromicina	41	36 (87,8%)	5 (12,2%)	<0,001
Ceftriaxona	156	111 (71,2%)	45 (28,8%)	<0,001
Corticoides	183	75 (41,0%)	108 (59,0%)	<0,001

En cuanto a la mortalidad en las dos olas (Tabla 4, Tabla S5 Anexos), del total de pacientes de la primera ola fallecieron el 38,5%, mientras que de la segunda fallecieron el 25,2%.

En ambos periodos la mortalidad en hombres fue muy superior a la de las mujeres. En la segunda ola se observó una disminución marcada de la mortalidad en hombres respecto a la primera ola, pero sin llegar a ser estadísticamente significativa. En ambas olas se observa una relación directamente proporcional entre edad y tasa de mortalidad. La mortalidad en los menores de 80 años fue mucho menor en la segunda ola (16,1% vs 30,8%, $p=0,021$), mientras que en los de 80 o más años no existieron cambios significativos. Se observó una disminución de la mortalidad de forma significativa en la COVID-19 de adquisición comunitaria (17,2% vs 36,8%, $p=0,002$) y prácticamente significativa en la de origen nosocomial (50,0% vs 100,0%, $p=0,053$). Los antecedentes que se asociaron a una disminución de la mortalidad en la segunda ola fueron la hipertensión arterial (25,0% vs 42,9%, $p=0,008$), la cardiopatía isquémica (26,9% vs 59,4%, $p=0,013$), otras enfermedades pulmonares crónicas no EPOC ni asma (20,8% vs 40,8%, $p=0,033$) y de forma prácticamente significativa la obesidad (22,0% vs 41,0%, $p=0,053$).

Los pacientes con obstrucción moderada y grave según GOLD presentaron una menor mortalidad en la segunda ola que en la primera (12,8% vs 34,7%, $p=0,008$; y 29,6% vs 61,9%, $p=0,025$, respectivamente), sin ser en los otros grupos significativo.

La disminución en la mortalidad en la segunda ola de la COVID-19 de adquisición comunitaria, la de origen nosocomial, de los pacientes con otras enfermedades pulmonares crónicas, de los pacientes obesos o con obstrucción al flujo aéreo moderada o grave podría deberse tanto a la detección más precoz de los casos y a que los pacientes acudían antes a los centros sanitarios, como al inicio también de forma precoz de tratamientos que han demostrado su eficacia en la mejoría del pronóstico y en la disminución de la mortalidad.

Por otro lado, la disminución de la mortalidad en la segunda ola en los pacientes hipertensos o con antecedente de cardiopatía isquémica podría estar relacionada con el mantenimiento del tratamiento antihipertensivo / de la insuficiencia cardiaca durante el ingreso por COVID-19. En la primera ola se postuló que la toma de IECA o de bloqueadores de receptores de angiotensina II (BRA-II) podían conducir a una evolución desfavorable de la COVID-19 al regular la expresión de la ECA2 (receptor también del SARS-CoV-2), por lo que se recomendó la suspensión de estos tratamientos durante el ingreso, lo cual pudo conducir a una mayor mortalidad, tanto asociada a la COVID-19 como a la aparición de eventos cardiovasculares. Sin embargo, posteriormente se realizaron estudios respecto al tratamiento con estos fármacos que objetivaron menor riesgo de hospitalización y de mortalidad (*Laura Semenzato et al*) y el estudio de *Feifei Yan et al*, en el que presentaron mejor pronóstico y evolución clínica los pacientes ancianos en tratamiento con IECA, BRA-II, calcio-antagonistas y beta-bloqueantes.

No hubo diferencias significativas en la mortalidad de ambas olas en relación con el tratamiento inhalador habitual, pero los pacientes que recibían LABA+LAMA o LABA+LAMA+CI estuvieron cerca de la significación estadística, con lo que sería interesante aumentar la “n” para ver si podrían llegar a ser significativos.

Tabla 4. Mortalidad de los pacientes con EPOC ingresados por COVID-19 de la primera y segunda ola de la pandemia en función de las características clínicas y antecedentes.

Variable	Total	Mortalidad primera ola	Mortalidad segunda ola	Valor p
<i>Sexo:</i>				
Hombre	84	54 (40,6%)	30 (28,6%)	0,054
<i>Edad:</i>				
< 80 años	42	28 (30,8%)	14 (16,1%)	0,021
<i>Origen infección:</i>				
Nosocomial	10	5 (100,0%)	5 (50,0%)	0,053
Comunitario	61	46 (36,8%)	15 (17,2%)	0,002
<i>Antecedentes:</i>				
Otras enf. pulmonares crónicas	30	20 (40,8%)	10 (20,8%)	0,033
Hipertensión arterial	71	48 (42,9%)	23 (25,0%)	0,008
Cardiopatía isquémica	26	19 (59,4%)	7 (26,9%)	0,013
Obesidad	27	16 (41,0%)	11 (22,0%)	0,053
<i>Clasificación GOLD (EPOC)</i>				
GOLD 2 (moderada)	31	25 (34,7%)	6 (12,8%)	0,008
GOLD 3 (grave)	21	13 (61,9%)	8 (29,6%)	0,025
TOTAL	94	60 (38,5%)	34 (25,2%)	

Los pacientes con síntomas respiratorios y digestivos de la segunda ola presentaron una menor mortalidad que los de la primera (25,2% vs 39,0%, $p=0,021$; y 7,7% vs 35,7%, $p=0,013$, respectivamente). Los pacientes con neumonía unilateral de la segunda ola presentaron menor mortalidad, aunque sin llegar a la significación estadística. Esto también pudo deberse a un mayor conocimiento de los pacientes sobre los síntomas compatibles por los que consultar, acudiendo antes a urgencias y detectando y tratando de forma más precoz los casos de neumonía. No hubo diferencias significativas en la

mortalidad de ambas olas en relación con las complicaciones durante el ingreso (Tabla 5, Tabla S6 en Anexos).

En cuanto al tratamiento y al soporte respiratorio que recibieron los pacientes durante el ingreso, el único tratamiento que se relacionó con una disminución de la mortalidad significativa en la segunda ola fueron los corticoides (26,9% vs 41,3%, $p=0,04$). Esto puede deberse a que en la segunda ola se siguieron las recomendaciones del ensayo RECOVERY en muchos pacientes, con la pauta recomendada de dexametasona.

Tabla 5. Mortalidad de los pacientes con EPOC ingresados por COVID-19 de la primera y segunda ola de la pandemia en función de la presentación del cuadro clínico y evolución de los pacientes.

Variables	Total	Mortalidad primera ola	Mortalidad segunda ola	Valor p
Síntomas al ingreso				
Síntomas respiratorios	83	55 (39,0%)	28 (25,2%)	0,021
Síntomas digestivos	12	10 (35,7%)	2 (7,7%)	0,013
Neumonía				
Unilateral	27	18 (51,4%)	9 (28,1%)	0,052

Así, de manera global, el descenso de mortalidad en pacientes EPOC ingresados por COVID-19 de la segunda ola estaría relacionado con el aumento de pacientes más jóvenes, con el mayor conocimiento de la enfermedad por parte del personal sanitario y de los pacientes (de forma que los casos de neumonía se detectan y tratan más precozmente, siendo con frecuencia cuadros incipientes y de menor gravedad) y con los cambios en los protocolos de tratamientos que han demostrado mejorar el pronóstico de la enfermedad.

Debido a la diferente situación de la pandemia en nuestro país en la primera y en la segunda ola, y concretamente en Madrid donde la primera ola tradujo el mayor número

de ingresos por COVID-19 y el mayor colapso sanitario hasta el momento, puede haber un sesgo de selección en los pacientes del estudio. Esta situación pudo suponer que en la primera ola pacientes con COVID-19 y EPOC con un cuadro clínico más leve (incluso teniendo neumonía) no ingresaran en la primera ola y sí en la segunda. Además, en la primera ola ante el colapso sanitario y el miedo a venir a los hospitales de los pacientes con EPOC muchos presumiblemente llegaron al hospital demasiado tarde, estando más graves y presentando un peor pronóstico y una mayor mortalidad, pudiendo suponer esto un sesgo en la estimación de la mortalidad en ambos grupos ante la distribución desigual. Igualmente debemos tener en cuenta que muchos pacientes fallecieron sin poder llegar a ingresar en los hospitales, sobre todo en la primera ola, por lo que podría infraestimarse la mortalidad de este tipo de pacientes en la primera oleada. Esto podría suponer una limitación a la hora de extraer conclusiones en cuanto a las proporciones de mortalidad en las diferentes olas.

En nuestro estudio podría existir también un sesgo de información. Uno de ellos podría ser en cuanto a errores en la clasificación de la enfermedad, ya que uno de los criterios de inclusión es tener antecedente de EPOC en la historia clínica electrónica; sin embargo, este diagnóstico puede ser erróneo (que se haya realizado sin espirometría, como diagnóstico “probable”) o por el contrario que el paciente sea EPOC y no esté recogido en sus antecedentes. Dado que en algunos pacientes es imposible acceder a la información de las pruebas por no tener acceso a las mismas (realizadas en otros centros sanitarios o hace muchos años) y teniendo en cuenta que este sesgo se distribuiría por igual en ambos grupos de estudio, no lo consideramos de importancia a la hora de extraer conclusiones. Otro sesgo posible de información serían los errores derivados de la recogida de información de la historia clínica electrónica (falta de información o de algunos datos concretos o erróneos), que también se distribuiría por igual en ambos grupos de estudio.

Además de estos dos sesgos, podría existir un sesgo de confusión a la hora de valorar la mortalidad asociada a las diferentes variables de los pacientes con EPOC y COVID-19, debido a la presencia de diferencias en la edad y a otras comorbilidades del paciente, sobre todo si presenta otras enfermedades respiratorias asociadas. Esto puede suponer una limitación para extraer conclusiones sobre la mortalidad en las diferentes olas y podría minimizarse realizando un análisis de regresión.

7. ASPECTOS ÉTICOS A TENER EN CUENTA

El protocolo de este trabajo ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid. Para mantener la confidencialidad, en la recogida de los datos se asignó un número aleatorio a cada paciente.

8. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

Dada la elevada mortalidad de los pacientes con EPOC ingresados por COVID-19, es de especial importancia el diagnóstico precoz de la infección por SARS-CoV-2 en estos pacientes. Debemos plantearnos el diagnóstico diferencial de la COVID-19 ante una agudización de EPOC, para enfocar el manejo terapéutico inicial a las medidas que han demostrado disminuir la mortalidad, como el tratamiento con corticoides.

9. PRESUPUESTO

Para el presente trabajo de fin de Máster no se ha precisado utilizar presupuesto.

10. CONSIDERACIONES FINALES Y CONCLUSIONES

En nuestra cohorte de pacientes la mortalidad descendió significativamente en la segunda ola respecto a la primera. La edad supondría uno de los principales factores pronósticos en los pacientes EPOC hospitalizados por COVID-19. La detección precoz y en estadios más tempranos/paucisintomáticos de la infección por SARS-CoV-2 jugaría un papel fundamental en el pronóstico, así como la administración precoz de los tratamientos que han demostrado disminuir la mortalidad.

Se necesitan más estudios para determinar el tratamiento idóneo de la infección por SARS-COV-2 en la EPOC y para evaluar las características que pueden condicionar el pronóstico de estos pacientes.

11. RECOMENDACIONES PARA FUTURAS INVESTIGACIONES

Sería interesante continuar el estudio de la mortalidad en las siguientes olas para tener una mayor muestra de pacientes en cada rama y poder valorar qué factores pueden influir más en la mortalidad y el pronóstico y definir las mejores opciones de tratamiento para los pacientes con EPOC, ya que algunos resultados están cercanos a la significación estadística.



12. BIBLIOGRAFÍA:

1. Gómez Antúnez M, Muiño Míguez A, Bendala Estrada AD, Maestro de la Calle G, Monge Monge D, Boixeda R, Ena J, Mella Pérez C, Anton Santos JM, Lumbreras Bermejo C; SEMI-COVID-19 Network. Clinical Characteristics and Prognosis of COPD Patients Hospitalized with SARS-CoV-2. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021 Jan 5;15:3433-3445. doi: 10.2147/COPD.S276692. PMID: 33447021; PMCID: PMC7801905.
2. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020 Apr 8;12(7):6049-6057. doi: 10.18632/aging.103000. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32267833; PMCID: PMC7185114.
3. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N, Deng Y, Lin S. The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Oct;92(10):1915-1921. doi: 10.1002/jmv.25889. Epub 2020 May 17. PMID: 32293753; PMCID: PMC7262275.
4. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Almeahmadi M, Alqahtani AS, Quaderi S, Mandal S, Hurst JR. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2020 May 11;15(5):e0233147. doi: 10.1371/journal.pone.0233147. PMID: 32392262; PMCID: PMC7213702.
5. Leung JM, Niikura M, Yang CWT, Sin DD. COVID-19 and COPD. *Eur Respir J*. 2020 Aug 13;56(2):2002108. doi: 10.1183/13993003.02108-2020. PMID: 32817205; PMCID: PMC7424116.
6. Higham A, Mathioudakis A, Vestbo J, Singh D. COVID-19 and COPD: a narrative review of the basic science and clinical outcomes. *Eur Respir Rev*. 2020 Nov 5;29(158):200199. doi: 10.1183/16000617.0199-2020. PMID: 33153991; PMCID: PMC7651840.
7. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2020 Mar 24;8(1):e35. PMID: 32232218; PMCID: PMC7096724.

8. Yamaya M, Nishimura H, Deng X, Sugawara M, Watanabe O, Nomura K, Shimotai Y, Momma H, Ichinose M, Kawase T. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respir Investig*. 2020 May;58(3):155-168. doi: 10.1016/j.resinv.2019.12.005. Epub 2020 Feb 21. PMID: 32094077; PMCID: PMC7102607.
9. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595.
10. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC, Ohmagari N, Oh MD, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G, Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S, Lane HC; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5;383(19):1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Epub 2020 Oct 8. PMID: 32445440; PMCID: PMC7262788.
11. Emani VR, Goswami S, Nandanoor D, Emani SR, Reddy NK, Reddy R. Randomised controlled trials for COVID-19: evaluation of optimal randomisation methodologies-need for data validation of the completed trials and to improve ongoing and future randomised trial designs. *Int J Antimicrob Agents*. 2021 Jan;57(1):106222. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106222. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33189891; PMCID: PMC7659806.
12. Semenzato L, Botton J, Drouin J, Baricault B, Vabre C, Cuenot F, Penso L, Herlemont P, Sbidian E, Weill A, Dray-Spira R, Zureik M. Antihypertensive Drugs and COVID-19 Risk: A Cohort Study of 2 Million Hypertensive Patients.

Hypertension. 2021 Mar 3;77(3):833-842. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16314. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33423528; PMCID: PMC7884243.

13. Pinto-Sietsma SJ, Flossdorf M, Buchholz VR, Offerhaus J, Bleijendaal H, Beudel M, Volders PGA, Ter Bekke RMA, Dormans T, Zwetsloot PP, de Jager P, Massberg S, Rämer P, Wendtner C, Hoffmann E, Rothe K, Feihl S, Kessler T, Pinto YM, Schunkert H. Antihypertensive drugs in COVID-19 infection. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020 Nov 1;6(6):415-416. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa058. PMID: 32501477; PMCID: PMC7314060.
14. Yan F, Huang F, Xu J, Yang P, Qin Y, Lv J, Zhang S, Ye L, Gong M, Liu Z, Wei J, Xie T, Xu KF, Gao GF, Wang FS, Cai L, Jiang C. Antihypertensive drugs are associated with reduced fatal outcomes and improved clinical characteristics in elderly COVID-19 patients. *Cell Discov.* 2020 Oct 29;6(1):77. doi: 10.1038/s41421-020-00221-6. PMID: 33298897; PMCID: PMC7595708.



13. ANEXOS

Tabla S1. Características de los pacientes con EPOC ingresados por COVID-19 en primera y segunda ola de la pandemia

Variable	Total	Primera ola	Segunda ola	Valor p
<i>Sexo:</i>				0,099
Hombre	238	133 (55,9%)	105 (44,1%)	
Mujer	53	23 (43,4%)	30 (56,6%)	
<i>Edad:</i>				0,002
< 70 años	92	36 (39,1%)	55 (60,9%)	
70-79 años	86	55 (64,0%)	34 (36,0%)	
> 79 años	113	65 (57,5%)	48 (42,5%)	
<i>Mortalidad:</i>				0,016
Sí	94	60 (63,8%)	34 (36,2%)	
No	197	96 (48,7%)	101 (51,3%)	
<i>Origen infección:</i>				<0,001
Nosocomial	15	5 (33,3%)	10 (66,7%)	
Probable nosocomial	44	9 (20,5%)	35 (79,5%)	
Comunitario	212	125 (59,0%)	87 (41,0%)	
Asociado a cuidados sanitarios	20	17 (85,0%)	3 (15,0%)	
<i>Antecedentes:</i>				
Tabaquismo	40	16 (40%)	24 (60%)	0,059
Asma	18	9 (50,0%)	9 (50,0%)	0,739
Otras enferm. pulmonares crónicas	97	49 (50,5%)	48 (49,5%)	0,454
Hipertensión arterial	204	112 (54,9%)	92 (45,1%)	0,498
Insuficiencia cardiaca crónica	79	48 (60,8%)	31 (39,2%)	0,135
Cardiopatía isquémica	58	32 (55,2%)	26 (44,8%)	0,790
Otra enfermedad cardiovascular	134	78 (58,2%)	56 (41,8%)	0,146

Diabetes mellitus	98	49 (50,0%)	49 (50,0%)	0,379
Obesidad	89	39 (43,8%)	50 (56,2%)	0,026
Enfermedad renal crónica	73	42 (57,5%)	31 (42,5%)	0,437
Enfermedad autoinmune	20	10 (50,0%)	10 (50,0%)	0,737
Neoplasia en los últimos 5 años	67	36 (52,7%)	31 (46,3%)	0,982
Enfermedad neurológica grave	38	26 (68,4%)	12 (31,6%)	0,050
Demencia	37	16 (43,2%)	21 (56,8%)	0,176
VIH	8	1 (12,5%)	7 (87,5%)	0,018
Otras inmunodeficiencias	9	7 (77,8%)	2 (22,2%)	0,140
Toma de inmunosupresores	26	18 (69,2%)	8 (30,8%)	0,143
Hepatopatía crónica	35	14 (40,0%)	21 (60,0%)	0,085
<i>Clasificación GOLD (EPOC)</i>				0,003
GOLD 1 (leve)	53	36 (67,9%)	17 (32,1%)	
GOLD 2 (moderada)	119	72 (60,5%)	47 (39,5%)	
GOLD 3 (grave)	48	21 (43,8%)	27 (56,3%)	
GOLD 4 (muy grave)	4	2 (50,0%)	2 (50,0%)	
No disponible	67	25 (37,3%)	42 (62,7%)	
<i>Tratamiento inhalador habitual</i>				0,525
LABA (B2 agonista larga duración)	4	1 (25,0%)	3 (75,0%)	
LAMA (anticolinérgico)	43	23 (53,5%)	20 (46,5%)	
LABA + LAMA	61	37 (60,7%)	24 (39,3%)	
LABA + CI (corticoide inhalado)	33	15 (45,5%)	18 (54,5%)	
LABA + LAMA + CI	108	54 (50,0%)	54 (50,0%)	
Sin tratamiento inhalador	34	21 (61,8%)	13 (38,2%)	
No disponible	8	5 (62,5%)	3 (37,5%)	
TOTAL	291	156 (53,6%)	135 (46,4%)	

Tabla S2. Presentación del cuadro clínico y evolución de los pacientes con EPOC ingresados por COVID-19 en primera y segunda ola de la pandemia

Variables	Total	Primera ola	Segunda ola	Valor p
Síntomas al ingreso				
Fiebre	193	114 (59,1%)	79 (40,9%)	0,009
Síntomas respiratorios	252	141 (56,0%)	111 (44,0%)	0,042
Odinofagia	13	8 (61,5%)	5 (38,5%)	0,557
Síntomas digestivos	54	28 (51,9%)	26 (48,1%)	0,774
Cefalea	16	6 (37,5%)	10 (62,5%)	0,184
Hiposmia / disgeusia	8	4 (50,0%)	4 (50,0%)	0,836
Malestar general	150	74 (49,3%)	76 (50,7%)	0,131
Neumonía				0,007
Sin neumonía	76	30 (39,5%)	46 (60,5%)	
Unilateral	67	35 (52,2%)	32 (47,8%)	
Bilateral	142	89 (62,7%)	53 (37,3%)	
Desconocido	4	1 (25,0%)	3 (75,0%)	
Complicac. clínicas				
SDRA	91	49 (53,8%)	42 (46,2%)	0,956
FMO	16	9 (56,3%)	7 (43,8%)	0,827
FRA	72	41 (56,9%)	31 (43,1%)	0,513
Infección bacteriana	117	65 (55,6%)	52 (44,4%)	0,495
Infección fúngica	4	2 (50,0%)	2 (50,0%)	0,553
CMV	2	0 (0,0%)	2 (100,0%)	0,174
Shock séptico	2	0 (0,0%)	2 (100,0%)	0,174

SDRA=síndrome de distrés respiratorio agudo; FMO=fracaso multiorgánico;
FRA= fracaso renal agudo; CMV=citomegalovirus

Tabla S3. Resultados analíticos al ingreso de los pacientes con EPOC ingresados por COVID-19 en primera y segunda ola de la pandemia

Variables	Total	Primera ola	Segunda ola	Valor p
Leucocitos				0,555
<4000	41	25 (61,0%)	16 (39,0%)	
4000-10000	182	94 (51,6%)	88 (48,4%)	
>10000	63	34 (54,0%)	29 (46,0%)	
Sin dato	5	3 (60,0%)	2 (40,0%)	
Linfocitos				0,230
<1300	232	124 (53,4%)	108 (46,6%)	
1300 - 3500	47	28 (59,6%)	19 (40,4%)	
>3500	5	1 (20,0%)	4 (80,0%)	
Sin dato	7	3 (42,9%)	4 (57,1%)	
Plaquetas				0,292
<140000	91	54 (59,3%)	37 (40,7%)	
140000 - 400000	189	95 (50,3%)	94 (49,7%)	
>400000	6	4 (66,7%)	2 (33,3%)	
Sin dato	5	3 (60,0%)	2 (40,0%)	
Creatinina				0,741
<0,7	38	19 (50,0%)	19 (50,0%)	
0,7 – 1,2	143	76 (53,1%)	67 (46,9%)	
>1,2	104	59 (56,7%)	45 (43,3%)	
Sin dato	6	2 (33,3%)	4 (66,7%)	
PCR				0,823
≤0,5	16	9 (56,3%)	7 (43,8%)	
>0,5	266	142 (53,4%)	124 (46,6%)	
Sin dato	9	5 (55,6%)	4 (44,4%)	

Procalcitonina				0,085
≤0,05	81	38 (46,9%)	43 (53,1%)	
>0,05	171	100 (58,5%)	71 (41,5%)	
Sin dato	39	18 (46,2%)	21 (53,8%)	
Dímero D				0,464
≤250	86	41 (47,7%)	45 (52,3%)	
>250	125	66 (52,8%)	59 (47,2%)	
Sin dato	80	49 (61,2%)	31 (38,8%)	

Tabla S4. Tratamiento recibido durante el ingreso hospitalario por COVID-19 de los pacientes con EPOC en primera y segunda ola

Tratamiento farmacológico	Total	Primera ola	Segunda ola	Valor p
Lopinavir/ritonavir	139	128 (92,1%)	11 (7,9%)	<0,001
Interferón beta	47	47 (100,0%)	0 (0,0%)	<0,001
Hidroxiclороquina	146	142 (97,3%)	4 (2,7%)	<0,001
Tocilizumab	16	11 (68,8%)	5 (31,3%)	0,212
Remdesivir	29	1 (3,4%)	28 (96,6%)	<0,001
Azitromicina	41	36 (87,8%)	5 (12,2%)	<0,001
Ceftriaxona	156	111 (71,2%)	45 (28,8%)	<0,001
Corticoides	183	75 (41,0%)	108 (59,0%)	<0,001
Anakinra	4	3 (75,0%)	1 (25,0%)	0,270
Soporte respiratorio	Total	Primera ola	Segunda ola	Valor p
VMI	9	5 (55,6%)	4 (44,4%)	0,905
VMNI	15	6 (40,0%)	9 (60,0%)	0,278
OCNAF	36	15 (41,7%)	21 (58,3%)	0,125

VMI: ventilación mecánica invasiva; VMNI: ventilación mecánica no invasiva; OCNAF: oxígeno en cánulas nasales de alto flujo.

Tabla S5. Mortalidad de los pacientes con EPOC ingresados por COVID-19 de la primera y segunda ola de la pandemia en función de las características clínicas y antecedentes

Variable	Total	Mortalidad primera ola	Mortalidad segunda ola	Valor p
<i>Sexo:</i>				
Hombre	84	54 (40,6%)	30 (28,6%)	0,054
Mujer	10	6 (26,1%)	4 (13,3%)	0,240
<i>Edad:</i>				
< 80 años	42	28 (30,8%)	14 (16,1%)	0,021
≥ 80 años	52	32 (49,2%)	20 (41,7%)	0,425
<i>Origen infección:</i>				
Nosocomial	10	5 (100,0%)	5 (50,0%)	0,053
Probable nosocomial	17	3 (33,3%)	14 (40,0%)	0,714
Comunitario	61	46 (36,8%)	15 (17,2%)	0,002
Asociado a cuidados sanitarios	6	6 (35,3%)	0 (0,0%)	0,219
<i>Antecedentes:</i>				
Tabaquismo	11	6 (37,5%)	5 (20,8%)	0,247
Asma	5	3 (33,3%)	2 (22,2%)	0,599
Otras enf. pulmonares crónicas	30	20 (40,8%)	10 (20,8%)	0,033
Hipertensión arterial	71	48 (42,9%)	23 (25,0%)	0,008
Insuficiencia cardíaca crónica	36	23 (47,9%)	13 (41,9%)	0,602
Cardiopatía isquémica	26	19 (59,4%)	7 (26,9%)	0,013
Otra enf. cardiovascular	48	29 (37,2%)	19 (33,9%)	0,699
Diabetes mellitus	36	20 (40,8%)	16 (32,7%)	0,402
Obesidad	27	16 (41,0%)	11 (22,0%)	0,053
Enfermedad renal crónica	34	22 (52,4%)	12 (38,7%)	0,247
Enfermedad autoinmune	7	3 (30,0%)	4 (40,0%)	0,639

Neoplasia en los últimos 5 años	27	15 (41,7%)	12 (38,7%)	0,806
Enfermedad neurológica grave	17	13 (50,0%)	4 (33,3%)	0,337
Demencia	19	9 (56,3%)	10 (47,6%)	0,603
VIH	0	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Otras inmunodeficiencias	6	5 (71,4%)	1 (50,0%)	0,571
Toma de inmunosupresores	10	7 (38,9%)	3 (37,5%)	0,946
Hepatopatía crónica	11	4 (28,6%)	7 (33,3%)	0,766
<i>Clasificación GOLD (EPOC)</i>				
GOLD 1 (leve)	18	14 (38,9%)	4 (23,5%)	0,270
GOLD 2 (moderada)	31	25 (34,7%)	6 (12,8%)	0,008
GOLD 3 (grave)	21	13 (61,9%)	8 (29,6%)	0,025
GOLD 4 (muy grave)	3	1 (50,0%)	2 (100,0%)	0,248
<i>Tratamiento inhalador habitual</i>				
LABA (B2 agonista larga duración)	1	0 (0,0%)	1 (33,3%)	0,505
LAMA (anticolinérgico)	12	7 (30,4%)	5 (25,0%)	0,692
LABA + LAMA	21	16 (43,2%)	5 (20,8%)	0,072
LABA + CI (corticoide inhalado)	11	6 (40,0%)	5 (27,8%)	0,458
LABA + LAMA + CI	35	22 (40,7%)	13 (24,1%)	0,064
Sin tratamiento inhalador	12	7 (33,3%)	5 (38,5%)	0,761
TOTAL	94	60 (38,5%)	34 (25,2%)	

Tabla S6. Mortalidad de los pacientes con EPOC ingresados por COVID-19 de la primera y segunda ola de la pandemia en función de la presentación del cuadro clínico y evolución de los pacientes

Variables	Total	Mortalidad primera ola	Mortalidad segunda ola	Valor p
Síntomas al ingreso				
Fiebre	66	45 (39,5%)	21 (26,6%)	0,063
Síntomas respiratorios	83	55 (39,0%)	28 (25,2%)	0,021
Odinofagia	3	2 (25,0%)	1 (20,0%)	0,835
Síntomas digestivos	12	10 (35,7%)	2 (7,7%)	0,013
Cefalea	4	2 (33,3%)	2 (20,0%)	0,551
Hiposmia / disgeusia	0	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Malestar general	55	29 (39,2%)	26 (34,2%)	0,527
Neumonía				
Sin neumonía	17	7 (23,3%)	10 (21,7%)	0,871
Unilateral	27	18 (51,4%)	9 (28,1%)	0,052
Bilateral	49	34 (38,2%)	15 (28,3%)	0,230
Complicac. clínicas				
SDRA	52	29 (59,2%)	23 (54,8%)	0,671
FMO	16	9 (100,0%)	7 (100,0%)	-
FRA	33	20 (48,8%)	13 (41,9%)	0,564
Infección bacteriana	45	27 (41,5%)	18 (34,6%)	0,444
Infección fúngica	3	2 (100,0%)	1 (50,0%)	0,248
CMV	2	0 (0,0%)	2 (100,0%)	-
Shock séptico	2	0 (0,0%)	2 (100,0%)	-

Tabla S7. Mortalidad de los pacientes con EPOC ingresados por COVID-19 de la primera y segunda ola de la pandemia en función del tratamiento recibido durante el ingreso hospitalario por COVID-19

Tratamiento farmacológico	Total	Mortalidad primera ola	Mortalidad segunda ola	Valor p
Lopinavir/ritonavir	49	47 (36,7%)	2 (18,2%)	0,217
Interferón beta	22	22 (46,8%)	0 (0,0%)	-
Hidroxicloroquina	52	51 (35,9%)	1 (25,0%)	0,653
Tocilizumab	6	3 (27,3%)	3 (60,0%)	0,210
Remdesivir	3	0 (0,0%)	3 (10,7%)	0,730
Azitromicina	14	12 (33,3%)	2 (40,0%)	0,768
Ceftriaxona	54	42 (37,8%)	12 (26,7%)	0,184
Corticoides	60	31 (41,3%)	29 (26,9%)	0,040
Anakinra	2	1 (33,3%)	1 (100,0%)	0,248
Soporte respiratorio	Total	Mortalidad primera ola	Mortalidad segunda ola	Valor p
VMI	7	3 (60,0%)	4 (100,0%)	0,151
VMNI	7	3 (50,0%)	4 (44,4%)	0,833
OCNAF	21	9 (60,0%)	12 (57,1%)	0,864