



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

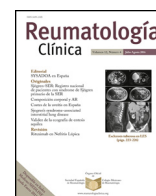
Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Hospitalizaciones y mortalidad por COVID-19 en pacientes con enfermedades inflamatorias reumáticas en Andalucía



Natalia Mena-Vázquez^{a,b}, Sara Manrique Arija^{a,b,*}, Marta Rojas-Giménez^{c,d}, Enrique Raya-Álvarez^e, María Luisa Velloso-Feijó^f, C. López-Medina^{c,d}, Consuelo Ramos-Giraldez^f, Francisco Javier Godoy-Navarrete^{a,b}, Rocío Redondo-Rodríguez^{a,b}, Alba María Cabezas-Lucena^{a,b}, M. Morales-Águila^{a,b}, C.M. Romero-Barco^{a,g} y Antonio Fernández-Nebro^{a,b,h}

^a Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga, España

^b UGC de Reumatología, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

^c Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMBIC), Córdoba, España

^d Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, Córdoba, España

^e Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

^f Hospital Virgen De Valme, Sevilla, España

^g Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga, Málaga, España

^h Departamento de Medicina, Universidad de Málaga, Málaga, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de noviembre de 2020

Aceptado el 18 de febrero de 2021

On-line el 20 de marzo de 2021

Palabras clave:

Enfermedad inflamatoria reumática

COVID-19

Hospitalización

Mortalidad

R E S U M E N

Objetivo: Describir si las enfermedades inflamatorias reumáticas (EIR) se asocian con mayor riesgo de hospitalización y/o mortalidad por COVID-19 e identificar los factores asociados a la hospitalización y mortalidad en EIR y COVID-19 en diferentes hospitales de Andalucía.

Métodos: Diseño: Estudio multicéntrico observacional de casos y controles.

Pacientes Casos: EIR y COVID-19 de diferentes centros de Andalucía. **Controles:** pacientes sin EIR pareados por sexo, edad y PCR-COVID.

Protocolo Se solicitó al Servicio de Microbiología un listado de pacientes con PCR para COVID-19 desde 14 de marzo al 14 de abril de 2020. Se identificaron los pacientes que tuvieran EIR y luego consecutivamente un control pareado para cada caso.

Variabes La variable de desenlace principal fue ingreso hospitalario y mortalidad por COVID-19.

Análisis estadístico Bivariante seguida de modelos de regresión logística binaria (variable dependiente: mortalidad/ingreso hospitalario).

Resultados: Se incluyeron 156 pacientes con COVID-19, 78 con EIR y 78 sin EIR. Los pacientes con EIR no presentaron características de la enfermedad COVID-19 diferentes a la población general, tampoco mayor ingreso hospitalario ni mortalidad. El factor asociado con mortalidad en los pacientes con EIR fue edad (OR [IC 95%], 1,1 [1,0-1,2]; p = 0,025), mientras que los factores asociados con ingreso hospitalario fueron edad (OR [IC 95%], 1,1 [1,1-1,2]; p = 0,007) e hipertensión arterial (OR [IC 95%], 3,9 [1,5-6,7]; p = 0,003).

Conclusión: La mortalidad y el ingreso hospitalario por COVID-19 no parecen aumentados en las EIR. La edad se asoció con mortalidad en EIR y, además, la hipertensión arterial se asoció con ingreso hospitalario.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sarama.82@hotmail.com (S. Manrique Arija).

Hospitalization and Mortality from COVID-19 of Patients with Rheumatic Inflammatory Diseases in Andalusia

A B S T R A C T

Keywords:
Rheumatic inflammatory disease
COVID-19
Hospitalization
Mortality

Objective: To describe whether rheumatic inflammatory diseases (RID) are associated with a higher risk of hospitalization and/or mortality from COVID-19 and identify the factors associated with hospitalization and mortality in RID and COVID-19 in different Hospitals in Andalusia.

Methods: Design: Multicentre observational case-control study. Patients: RID and COVID-19 from different centres in Andalusia. Controls: patients without RIS matched by sex, age and CRP-COVID. Protocol A list of patients with PCR for COVID-19 was requested from the microbiology service from March 14 to April 14, 2020. The patients who had RID were identified and then consecutively a paired control for each case.

Variables The main outcome variable was hospital admission and mortality from COVID-19.

Statistical analysis Bivariate followed by binary logistic regression models (DV: mortality/hospital admission).

Results: One hundred and fifty-six patients were included, 78 with RID and COVID-19 and 78 without RID with COVID-19. The patients did not present characteristics of COVID-19 disease different from the general population, nor did they present higher hospital admission or mortality. The factor associated with mortality in patients with RID was advanced age (OR [95% CI], 1.1 [1.0-1.2]; $p = 0.025$), while the factors associated with hospitalization were advanced age (OR [95% CI], 1.1 [1.0-1.1]; $p = 0.007$) and hypertension (OR [95% CI], 3.9 [1.5-6.7]; $p = 0.003$).

Conclusion: Mortality and hospital admission due to COVID-19 do not seem to increase in RID. Advanced age was associated with mortality in RID and, in addition, HTN was associated with hospital admission.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el nuevo coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), se ha extendido rápidamente como una pandemia. Las infecciones asintomáticas son frecuentes¹, una revisión de la literatura calculó que hasta el 30 al 40% pueden pasar desapercibidas, según los datos de tres grandes cohortes que identificaron casos mediante pruebas basadas en la población². Sin embargo, en otros casos la COVID-19 puede causar una infección respiratoria aguda grave que precisa hospitalización, cuidados intensivos y puede conducir a la muerte³. En los últimos meses se han publicado numerosos estudios que identifican factores de riesgo para padecer formas graves de la enfermedad, como la edad, el sexo masculino, la hipertensión y la inmunosupresión⁴⁻⁷.

Varios trabajos se han dirigido a conocer cómo las enfermedades inflamatorias reumáticas (EIR) y el uso previo de agentes inmunosupresores influyen en la frecuencia y gravedad de COVID-19⁸⁻¹². En un estudio multicéntrico español⁸, se observó un mayor riesgo de infección en pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas y en pacientes tratados con fármacos modificadores de la enfermedad biológicos (FAMEb), en comparación con la población general. Sin embargo, no parece que exista un mayor riesgo de infección por COVID-19 en artritis inflamatoria crónica^{8,11}. En cuanto a la gravedad por COVID-19, tampoco se ha mostrado que los pacientes con artritis inflamatoria crónica tengan mayor mortalidad ni complicaciones graves que la población general. En cambio, en pacientes hospitalizados con enfermedades reumáticas, tener una enfermedad autoinmune sistémica puede asociarse con una mayor mortalidad por COVID-19¹⁰. Por otro lado, los factores generales como la edad avanzada y el sexo masculino también son factores de riesgo para mayor mortalidad por COVID-19 en pacientes con EIR⁸⁻¹².

No obstante, otras variables de gravedad y demanda asistencial, como el ingreso hospitalario, han sido menos estudiadas en estos pacientes. Conocer los factores asociados con ingreso hospitalario podría ayudarnos a identificar precozmente a pacientes vulnerables. Por lo que los objetivos de nuestro estudio fueron¹: describir

si la presencia de EIR se asocia con mayor riesgo de hospitalización y/o mortalidad, e² identificar los factores de riesgo asociados con la hospitalización y mortalidad de pacientes con EIR y COVID-19 en diferentes hospitales universitarios de Andalucía, en comparación con controles sin EIR.

Pacientes y métodos

Diseño

Estudio observacional multicéntrico de una serie de casos y controles con COVID-19, de cuatro hospitales universitarios de Andalucía, España. El reclutamiento se hizo entre marzo y abril de 2020. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Regional Universitario de Málaga (Código 0868-N-20).

Participantes

Se incluyeron pacientes con EIR y COVID-19 de servicios de reumatología de diferentes centros de Andalucía, que acudieron a los servicios de urgencias de cada hospital desde el 14 de marzo al 14 de abril de 2020. Se excluyeron los casos y los controles con un diagnóstico final diferente de COVID-19.

Casos: las EIR incluidas fueron artritis reumatoide (AR), espondiloartritis (EspA), artritis psoriásica (Aps), artritis idiopática juvenil (AIJ) y enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS): lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren primario (Ss.), esclerosis sistémica (ES) y miopatías inflamatorias (MII).

Controles: pacientes sin EIR que acudieron a los servicios de urgencias pareados por sexo, edad y diagnóstico de COVID-19 (confirmado y probable).

Protocolo

Se solicitó al servicio de microbiología un listado de pacientes a los que se les había solicitado PCR para COVID-19 durante el periodo del 14 de marzo al 14 de abril de 2020 desde el Servicio de Urgencias

de cada centro incluido. Se identificaron los pacientes que tuvieran EIR y luego consecutivamente un control pareado para cada caso. En todos los centros participantes, los pacientes con signos o síntomas de infección respiratoria aguda sospechosa de COVID-19 en el área de triaje de Urgencias eran admitidos en la ruta de pacientes de COVID-19^{1,13} para, posteriormente, ser evaluados por un médico de Urgencias, quien solicitaba las pruebas analíticas, radiológicas o microbiológicas pertinentes, así como su ingreso hospitalario o manejo ambulatorio siguiendo las recomendaciones del Ministerio de Salud del Gobierno de España¹⁴.

Los pacientes incluidos en nuestro estudio fueron aquellos con una infección respiratoria aguda clínica compatible con COVID-19, considerando a España un país de transmisión comunitaria en dicho periodo. Siguiendo las recomendaciones vigentes del gobierno español en el periodo del estudio, la prueba de PCR se realizó en pacientes con enfermedad moderada-grave, o en casos leves con cualquier factor de riesgo de una posible enfermedad grave COVID-19¹⁵.

Variables y definiciones de caso

La variable principal fue gravedad por COVID-19, definida como la necesidad de ingreso hospitalario o muerte debido a la COVID-19. Se consideró ingreso hospitalario si lo hacían en el área de observación o de hospitalización, incluida la Unidad de Cuidados Intensivos durante al menos 24 h. El diagnóstico de COVID-19 se basó en la clasificación del Ministerio de Sanidad de España¹⁶: «caso confirmado», por ejemplo, en pacientes con PCR positiva para SARS-CoV-2; y «caso probable», aplicado a pacientes con infección respiratoria aguda con características clínicas y radiográficas compatibles con COVID-19, sin confirmación por PCR.

Otras variables recogidas fueron insuficiencia respiratoria, definida como saturación basal de oxígeno $\leq 92\%$ y neumonía detectada en la radiografía de tórax. Se recopilaron todos los tratamientos para COVID-19 administrados: azitromicina, hidroxiquina/cloroquina, lopinavir/ritonavir, remdesivir, anti-IL6, anti-IL1, glucocorticoides e inmunoglobulinas.

También se recogieron datos epidemiológicos y comorbilidades, como sexo, edad, hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus, antecedentes de eventos cardiovasculares o enfermedad pulmonar. Respecto a la EIR, se incluyeron la duración de los síntomas y los datos del tratamiento: fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos (metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, hidroxiquina, cloroquina), FAME biológicos (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab, tocilizumab s.c. o i.v., sarilumab s.c., abatacept, ustekinumab, secukinumab), FAME sintéticos dirigidos (baricitinib, tofacitinib), otros fármacos inmunosupresores (ciclofosfamida, micofenolato, azatioprina, tacrolimus) e inmunoglobulinas.

Análisis estadístico

En primer lugar, se realizó un análisis mediante χ^2 y *t* de Student o Mann-Whitney para comparar las características principales entre pacientes con EIR y controles emparejados sin EIR. Las variables cualitativas se expresaron como números absolutos y sus porcentajes y las variables cuantitativas como media (DE) o mediana (RIC), según su distribución. El ajuste de la normalidad se confirmó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Finalmente, se realizaron varios modelos de regresión logística por pasos para explorar las variables asociadas de forma independiente con la hospitalización y mortalidad en los pacientes con COVID-19, así como para identificar aquellos factores asociados con hospitalización y mortalidad en los pacientes con EIR. Las variables incluidas en el modelo fueron aquellas con significación estadística o interés clínico. Para todos los análisis, un valor de $p < 0,05$ se consideró

significativo. Todos los datos han sido analizados utilizando el programa estadístico R commander versión 2.4-0.

Resultados

Características de los pacientes con COVID-19

Se incluyeron 156 pacientes con COVID-19, 78 pacientes con EIR y 78 controles sin EIR. Las características principales de ambos grupos se muestran en la [tabla 1](#). La mayoría fueron mujeres (70%), con una edad media de 60 años. La hipertensión fue la comorbilidad más frecuente, seguida por diabetes mellitus. No se encontraron diferencias epidemiológicas entre casos y controles.

De los 78 pacientes con EIR, la mayoría tenía AR (44,95%), seguido de EAS (28,2%), EspA (12,8%) y Aps (12,8%). Se observó una mayor frecuencia de casos con EIR y COVID-19 en la provincia de Málaga, seguida por Córdoba, Granada y Sevilla. La mediana (p25-p75) de tiempo de evolución de las EIR fue de 8,0 (4,3-13,1) años. Más de la mitad de los pacientes se encontraban en tratamiento con un fármaco modificador de la enfermedad sintético convencional (FAMEsc) (61,6%), siendo el metotrexato el más frecuente; y casi un 20% se encontraban con FAMEb, los inhibidores de TNF α fueron los más utilizados. Solo siete pacientes con EIR no estaban en tratamiento con algún FAME o inmunosupresor: cinco pacientes con EspA y un paciente con Aps, de predominio axial que se encontraban en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE); y un paciente con síndrome antifosfolípido (SAF) en tratamiento con anticoagulación oral.

No se encontraron diferencias en las características de COVID-19 entre casos y controles. Entre los pacientes con EIR, 59 fueron casos confirmados por PCR (75,6%) y 19 (24,4%) fueron casos probables. No hubo diferencias entre casos y controles en ingresos hospitalarios (56,4 vs. 61,5%; $p = 0,515$) ni en mortalidad (4 vs. 7,6%; $p = 0,298$). Los tratamientos recibidos para la COVID-19 se muestran en la [tabla 1](#).

Factores asociados con hospitalización y mortalidad en la muestra completa con COVID-19

De los 156 pacientes con COVID-19 incluidos en el estudio, 92 (59%) fueron hospitalizados: 44/78 (56%) casos con EIR y 48/78 (61%) controles. Un total de nueve pacientes fallecieron: 3/78 (4%) con EIR y 6/78 (7%) controles.

La [tabla 2](#) muestra el análisis multivariante de regresión logística (variable dependiente: hospitalización) para la muestra completa de pacientes con COVID-19. La edad y el sexo masculino fueron las únicas variables que se asociaron con ingreso hospitalario. En el segundo modelo multivariado ([tabla 3](#)), sin embargo, el único factor asociado con mortalidad por COVID-19 fue la edad. La presencia de una EIR, sin embargo, no se asoció con mayor riesgo de hospitalización ni de mortalidad en los pacientes con COVID-19 en su conjunto. Tampoco la presencia de EIR ni EAS (de forma independiente) se asoció con una mayor hospitalización ni mortalidad.

Factores asociados con hospitalización y mortalidad en pacientes con EIR y COVID-19

Dentro del grupo de pacientes con EIR, 44/78 (56%) pacientes con COVID-19 precisaron hospitalización y 3/78 (4%) pacientes fallecieron. Los tres pacientes que fallecieron con EIR fueron pacientes con AR: una mujer de 84,4 años, un hombre de 65,1 años y otro hombre con 66 años. La mayoría de los pacientes que necesitaron ingreso hospitalario tuvieron un resultado PCR positivo para COVID-19 (84%), incluyendo los tres (100%) pacientes que fallecieron.

Tabla 1
Características de los pacientes con EIR-COVID-19 y controles con COVID-19

| Variables | EIR n = 78 | Controlesn = 78 | Valor p |
|--|----------------|-----------------|---------|
| Epidemiológicas | | | |
| <i>Centros incluidos</i> | | | |
| Hospital Universitario de Málaga | 34 (43,5) | 34 (43,5) | - |
| Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba | 19 (24,3) | 19 (24,3) | - |
| Hospital Universitario San Cecilio, Granada | 15 (19,2) | 15 (19,2) | - |
| Hospital Virgen de Valme, Sevilla | 10 (12,8) | 10 (12,8) | - |
| Edad en años, media (DS) | 60,9 (14,2) | 60,8 (14,8) | 0,959 |
| Sexo, mujer; n (%) | 55 (70,5) | 55 (70,5) | 0,999 |
| Tiempo de evolución de la enfermedad (años), mediana (p25-p75) | 8,0 (4,3-13,1) | - | - |
| Tabaco, n (%) | 12 (15,4) | 7 (9,0) | 0,221 |
| Hipertensión, n (%) | 32 (41,0) | 40 (51,2) | 0,261 |
| Diabetes mellitus, n (%) | 12 (15,4) | 15 (19,2) | 0,525 |
| Cardiopatía, n (%) | 7 (9,0) | 11 (14,1) | 0,316 |
| Enfermedad pulmonar, n (%) | 9 (11,5) | 15 (19,2) | 0,127 |
| Características ER | | | |
| <i>Tipo de ER</i> | | | |
| AR, n (%) | 35 (44,9) | - | - |
| SpA, n (%) | 10 (12,8) | - | - |
| Aps, n (%) | 10 (12,8) | - | - |
| AIJ, n (%) | 1 (1,3) | - | - |
| EAS, n (%) | 22 (28,2) | - | - |
| <i>Tratamiento de ER</i> | | | |
| GC, n (%) | 26 (33,3) | - | - |
| Inmunosupresores, n (%) | 7 (8,9) | - | - |
| Azatioprina, n (%) | 5 (6,4) | - | - |
| Micofenolato, n (%) | 2 (2,6) | - | - |
| FAMEsc, n (%) | 48 (61,6) | - | - |
| Leflunomida, n (%) | 12 (15,4) | - | - |
| Metotrexato, n (%) | 28 (35,9) | - | - |
| Sulfasalazina, n (%) | 8 (10,3) | - | - |
| FAMEsd, n (%) | 2 (2,6) | - | - |
| Tofacitinib, n (%) | 2 (2,6) | - | - |
| FAMEb, n (%) | 15 (19,2) | - | - |
| Anti-TNF, n (%) | 12 (15,4) | - | - |
| Tocilizumab, n (%) | 2 (2,6) | - | - |
| Abatacept, n (%) | 1 (1,3) | - | - |
| <i>Diagnóstico COVID-19</i> | | | |
| Probable; n (%) | 19 (24,4) | 27 (34,6) | 0,200 |
| Confirmado, n (%) | 59 (75,6) | 51 (65,4) | |
| <i>Características clínicas COVID-19</i> | | | |
| Hospitalización, n (%) | 44 (56,4) | 48 (61,5) | 0,515 |
| Ingreso en UCI, n (%) | 4 (5,3) | 4 (5,3) | 0,970 |
| Muerte, n (%) | 3 (4,0) | 6 (7,6) | 0,298 |
| <i>Tratamiento COVID-19</i> | | | |
| Azitromicina, n (%) | 39 (52,0) | 45 (58,4) | 0,425 |
| Lopinavir/Ritonavir, n (%) | 22 (29,3) | 11 (14,3) | 0,077 |
| Hidroxicloroquina/cloroquina, n (%) | 47 (62,7) | 49 (63,6) | 0,901 |
| Inhibidores IL-1, n (%) | 1 (1,3) | 2 (2,6) | 0,575 |
| Inhibidores IL-6, n (%) | 5 (6,7) | 9 (11,7) | 0,284 |
| Glucocorticoides, n (%) | 20 (26,7) | 23 (29,9) | 0,661 |

EIR: enfermedades inflamatorias reumáticas; AR: artritis reumatoide; SpA: espondiloartritis; Aps: artritis psoriásica; AIJ: artritis idiopática juvenil; EAS: enfermedades autoinmunes sistémicas; FAMEsc: fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales; FAMEsd: fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos dirigidos; FAMEb: fármacos modificadores de la enfermedad biológicos; DS: desviación estándar; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Tabla 2
Análisis multivariante de hospitalización en pacientes con COVID-19

| Variable | Univariante OR (IC 95%) | Multivariante OR (IC 95%) | Valor p |
|-----------------------------------|-------------------------|---------------------------|---------|
| Edad en años | 1,119 (1,07-1,16) | 1,125 (1,08-1,16) | < 0,001 |
| Sexo, hombre | 1,600 (0,78-3,25) | 2,605 (1,06-6,39) | 0,037 |
| Hipertensión arterial | 5,081 (1,63-9,37) | | |
| Diabetes mellitus | 5,000 (1,64-11,27) | | |
| Cardiopatía | 1,106 (0,40-3,02) | | |
| Neumopatía | 1,052 (0,44-2,51) | | |
| Enfermedad inflamatoria reumática | 0,809 (0,43-1,53) | | |

R² de Nagelkerke = 0,326. Las variables incluidas en la ecuación fueron: edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad inflamatoria reumática. OR: odds ratio; IC intervalo de confianza.

Tabla 3
Análisis multivariante de mortalidad en pacientes con COVID-19

| Variable | Univariante OR (IC 95%) | Multivariante OR (IC 95%) | Valor p |
|-----------------------------------|-------------------------|---------------------------|---------|
| Edad en años | 1,057 (1,01-1,10) | 1,042 (1,01-1,15) | 0,025 |
| Sexo, hombre | 1,048 (0,26-4,24) | | |
| Hipertensión arterial | 5,16 (1,06-11,17) | | |
| Diabetes mellitus | 2,338 (0,56-9,73) | | |
| Cardiopatía | 0,875 (0,10-7,36) | | |
| Neumopatía | 2,46 (0,59-10,31) | | |
| Enfermedad inflamatoria reumática | 0,617 (0,11-1,67) | | |

R² de Nagelkerke = 0,124. Las variables incluidas en la ecuación fueron: edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad inflamatoria reumática. OR: *odds ratio*; IC intervalo de confianza.

Tabla 4
Análisis multivariante de hospitalización en pacientes con ER y COVID-19

| Variable | Univariante OR (IC 95%) | Multivariante OR (IC 95%) | Valor p |
|-----------------------|-------------------------|---------------------------|---------|
| Edad en años | 1,131 (1,06-1,20) | 1,160 (1,10-1,20) | 0,007 |
| Sexo, hombre | 1,771 (0,28-2,07) | | |
| Hipertensión arterial | 5,075 (1,82-7,11) | 3,900 (1,50-6,70) | 0,003 |
| Diabetes mellitus | 4,800 (1,34-19,11) | | |
| Cardiopatía | 0,549 (0,11-2,63) | | |
| Neumopatía | 3,027 (0,58-15,67) | | |
| Glucocorticoides | 3,889 (1,34-11,25) | | |
| FAMES | 0,955 (0,37-2,42) | | |
| FAMEb | 0,617 (0,21-1,81) | | |

R² de Nagelkerke = 0,301. Las variables incluidos en la ecuación fueron: edad, sexo, hipertensión arterial, diabetes mellitus y glucocorticoides.

ER: enfermedad reumática; FAMES: fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos; FAMEb: fármacos modificadores de la enfermedad biológicos; OR: *odds ratio*; IC intervalo de confianza.

Tabla 5
Análisis multivariante de mortalidad en pacientes con ER y COVID-19

| Variable | Univariante OR (IC 95%) | Multivariante OR (IC 95%) | Valor p |
|-----------------------|-------------------------|---------------------------|---------|
| Edad en años | 1,127 (1,01-1,15) | 1,11 (1,02-1,25) | 0,025 |
| Sexo, hombre | 1,206 (0,02-2,39) | | |
| Hipertensión arterial | 2,800 (0,24-12,31) | | |
| Diabetes mellitus | 3,100 (0,25-17,45) | | |
| Cardiopatía | 0,901 (0,10-15,45) | | |
| Neumopatía | 4,000 (0,325-19,24) | | |
| Glucocorticoides | 4,261 (0,36-19,42) | | |
| FAMES | 1,130 (0,09-11,07) | | |

R² de Nagelkerke = 0,100. Las variables incluidos en la ecuación fueron: edad, sexo, hipertensión arterial y diabetes mellitus.

ER: enfermedad reumática; FAMES: fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza.

A diferencia de lo observado en el grupo completo, en los pacientes con EIR y COVID-19, la edad y la HTA se asociaron de forma independiente con el ingreso hospitalario (tabla 4), pero de nuevo, el único factor asociado con mortalidad fue la edad (tabla 5).

Discusión

En nuestro estudio, hemos tratado de identificar los factores de riesgo asociados a mayor hospitalización y mortalidad por COVID-19 en EIR. En este sentido, no hemos observado que los pacientes con EIR tengan un mayor riesgo de hospitalización ni tampoco de mortalidad. Esto está en la línea de otros trabajos publicados, donde tampoco se ha mostrado que los pacientes con artritis inflamatoria crónica tengan una mayor mortalidad y/o complicaciones graves en comparación con la población general^{10,11}. Sin embargo, algunos trabajos han sugerido un posible mayor riesgo de mortalidad por COVID-19 en pacientes con enfermedades reumáticas, concretamente con enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS)¹⁷. En nuestro estudio, el grupo de pacientes con EAS no presentó mayor riesgo de hospitalización ni tampoco de mortalidad, en comparación con los controles. Esto podría deberse a que en nuestro trabajo seleccionamos pacientes y controles que habían acudido a los servicios de urgencias de los hospitales, y que probablemente los controles no representen a la población general, sino a un grupo de población con mayor susceptibilidad a sufrir una enfermedad más

grave y acudir al hospital. En este sentido, el porcentaje de pacientes hospitalizados en nuestro estudio fue mayor que en las cohortes de pacientes con COVID-19, pero esto probablemente refleja el mecanismo mediante el cual recopilamos la información de los pacientes y no debería ser interpretado como la tasa real de hospitalización entre pacientes con EIR por COVID-19^{8-12,16-18}.

Estudios previos han identificado factores que se asocian con mayor gravedad de la enfermedad por COVID-19 en pacientes con EIR. La mayoría de ellos han definido gravedad como mortalidad, necesidades de cuidados intensivos, ventilación mecánica o una suma de estos factores. De esta forma, la edad y el sexo masculino se han identificado como factores asociados con mayor gravedad en pacientes con EIR. En nuestro estudio, la edad se asoció de forma independiente con una mayor mortalidad por COVID-19 en la totalidad de las muestras y también en el grupo de pacientes con EIR. Por lo que nuestros datos son consistentes con lo descrito en estudios previos^{4-7,10,11,19,20}. Puede que el sexo masculino no fuera un factor de riesgo de mortalidad en nuestro estudio debido a la mayor frecuencia de mujeres de la muestra y la baja mortalidad observada.

También estudiamos los factores de riesgo asociados con una mayor hospitalización por COVID-19 en pacientes con EIR. En nuestro estudio hemos observado que la edad y el sexo masculino se asocian con una mayor frecuencia de hospitalización en la muestra completa^{21,22}, mientras que en los pacientes con EIR, la edad y la HTA fueron los factores asociados con la hospitalización. El hecho

de que la hipertensión no fuera un factor independiente de hospitalización en el total de la muestra puede ser explicado porque más de la mitad de los controles eran hipertensos. Algunos estudios han informado que la hipertensión es la comorbilidad más común asociada con COVID-19^{23,24}. En el caso de pacientes con una EIR, el hecho de tener otra comorbilidad asociada como la HTA podría relacionarse con una mayor gravedad e ingreso hospitalario. Se ha comunicado que el virus SARS-CoV-2 utiliza la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), como receptor para entrar en la célula huésped, y por ello, la sobreexpresión de ACE2 en pacientes hipertensos podría dar lugar a una enfermedad más grave^{25,26}. Uno de los registros más grandes de pacientes con EIR y COVID-19, liderado por Gianfrancesco M et al.¹², examinó los factores demográficos y clínicos asociados con el estado de hospitalización por COVID-19 en 600 pacientes con EIR de 40 países. Encontraron que los pacientes con comorbilidades como hipertensión y enfermedades cardiovasculares tuvieron más probabilidad de hospitalización, así como la exposición a glucocorticoides de ≥ 10 mg/día, mientras que los anti-TNF se asociaron con una menor probabilidad de hospitalización en pacientes con EIR. En nuestro estudio, no encontramos asociación entre los diferentes fármacos empleados para las EIR y la hospitalización o mortalidad. De hecho, el efecto que tienen estos fármacos en la infección por COVID-19 en pacientes con EIR ha sido contradictorio en diferentes estudios^{8,10–12,27,28}. Esta controversia entre los estudios podría deberse a varias razones, por una lado, estos fármacos pueden aumentar el riesgo de infección, pero también se ha mostrado el beneficio potencial de los medicamentos biológicos en el tratamiento de COVID-19, como lo demuestran aquellos con enfermedad más grave que tienen mayores niveles de citocinas, incluidas IL-6 y TNF^{24,29}. Serán necesarios más estudios y ensayos aleatorizados con placebo para aclarar los posibles beneficios o daños de los tratamientos para las EIR en el tratamiento de COVID-19.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, nuestro grupo de pacientes con EIR tiene un tamaño de muestra pequeño y se emparejó en una proporción de 1:1 caso: control, por lo que los resultados deben interpretarse con precaución. No obstante, nuestros datos parecen consistentes con los factores de gravedad por COVID-19 descritos^{8–12,16–18} y avalan las recomendaciones de sociedades científicas nacionales e internacionales de mantener el tratamiento inmunosupresor en pacientes con EIR^{9–13}. Por otro lado, el mecanismo de selección de los pacientes y controles, a través de Urgencias en el hospital, podría ser un sesgo de selección. Sin embargo, este estudio no trató de ver la tasa de hospitalización ni mortalidad de estos pacientes, sino los factores asociados con una mayor hospitalización y mortalidad en EIR y poder compararla con un grupo control. En cuanto a los tratamientos empleados con FAME y/o fármacos inmunosupresores, aunque no observamos asociación de estos tratamientos con la hospitalización ni mortalidad, nosotros no evaluamos el tiempo en tratamiento con estos fármacos, no obstante, al ser pacientes con enfermedades crónicas, la duración del tratamiento suele ser desde el diagnóstico de la enfermedad, y la duración de la enfermedad no mostró ninguna asociación con hospitalización ni mortalidad. Finalmente, otro dato a considerar es que incluimos pacientes con diagnóstico probable de COVID-19, esto pudo haber provocado la inclusión en el estudio de algún paciente sin COVID-19, sin embargo, para reducir este sesgo descartamos aquellos pacientes con un diagnóstico etiológico confirmado distinto de COVID-19.

En conclusión, la presencia de una EIR no aumentó el riesgo de hospitalización ni de mortalidad por COVID-19. Al igual que en la población general, las personas con EIR que son mayores tienen más mortalidad por COVID-19. La hipertensión y la edad podrían ser un factor independiente para la hospitalización en pacientes con EIR y COVID-19. Estos datos ayudan a seguir identificando posibles factores de riesgo relacionados con factores de gravedad (por

ejemplo, hospitalización, mortalidad) por COVID-19 en pacientes con EIR.

Aprobación ética

El protocolo para el proyecto de investigación ha sido aprobado por un Comité de Ética Provincial de Málaga, dentro del cual se realizó el trabajo y que se ajusta a las disposiciones de la Declaración de Helsinki.

Financiación

Ayudas para facultativos investigadores de la Fundación Española de Reumatología (FER).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A los servicios de microbiología, a la Dra. Yolanda Aguilar Lizarralde; servicios de urgencias e infecciosas de los centros hospitalarios participantes.

Bibliografía

1. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514–23.
2. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review. *Ann Intern Med*. 2020;173:362–7.
3. Semaan A, Audet C, Huysmans E, Afolabi B, Assarag B, Banke-Thomas A, et al. Voices from the frontline: findings from a thematic analysis of a rapid online global survey of maternal and newborn health professionals facing the COVID-19 pandemic. *BMJ Glob Health*. 2020;5.
4. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382:1199–207.
5. Pranata R, Huang I, Lim MA, Wahjoepramono PEJ, July J. Impact of Cerebrovascular and Cardiovascular Diseases on Mortality and Severity of COVID-19 - Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29:104949.
6. Saghazadeh A, Rezaei N. Towards treatment planning of COVID-19: Rationale and hypothesis for the use of multiple immunosuppressive agents: Anti-antibodies, immunoglobulins, and corticosteroids. *Int Immunopharmacol*. 2020;84:106560.
7. Calabrese C. COVID-19 and your rheumatology patients. *Cleve Clin J Med*. 2020. <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc027>.
8. Pablos JL, Abasolo L, Alvaro-Gracia JM, Blanco FJ, Blanco R, Castrejón I, et al. Prevalence of hospital PCR-confirmed COVID-19 cases in patients with chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1170–3.
9. D'Silva KM, Serling-Boyd N, Wallwork R, Hsu T, Fu X, Gravallese EM, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and rheumatic disease: a comparative cohort study from a US 'hot spot'. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1156–62.
10. Pablos JL, Galindo M, Carmona L, Lledó A, Retuerto M, Blanco R, et al. Clinical outcomes of hospitalised patients with COVID-19 and chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases: a multicentric matched cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:1544–9.
11. Mena Vázquez N, Manrique-Arijá S, Cabezudo-García P, Godoy-Navarrete FJ, Cabezas-Lucena AM, Morales-Águila M, et al. Incidence and case fatality rate of COVID-19 in patients with inflammatory articular diseases. *Int J Clin Pract*. 2020;75:e13707.
12. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:859–66.
13. WHO. Global surveillance for COVID-19 caused by human infection with COVID-19 virus: interim guidance. 2020.
14. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Información científico-técnica, enfermedad por coronavirus, COVID-19. 2020.
15. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Procedimiento de actuación frente a casos de infección por el nuevo Coronavirus (SARS-CoV-2). 2020.

16. Monti S, Balduzzi S, Delvino P, Bellis E, Quadrelli VS, Montecucco C. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:667–8.
17. Favalli EG, Ingegnoli F, Cimaz R, Caporali R. What is the true incidence of COVID-19 in patients with rheumatic diseases? *Ann Rheum Dis.* 2021;80:e18.
18. Favalli EG, Agape E, Caporali R. Incidence and Clinical Course of COVID-19 in Patients with Connective Tissue Diseases: A Descriptive Observational Analysis. *J Rheumatol.* 2020;47:1296.
19. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180:934–43.
20. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:e102.
21. Al Hayek AA, Robert AA, Matar AB, Algarni A, Alkubedan H, Alharbi T, et al. Risk factors for hospital admission among COVID-19 patients with diabetes. A study from Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2020;41:1090–7.
22. Li W, Fang Y, Liao J, Yu W, Yao L, Cui H, et al. Clinical and CT features of the COVID-19 infection: comparison among four different age groups. *Eur Geriatr Med.* 2020;11:843–50.
23. Cabezudo-García P, Ciano-Petersen NL, Mena-Vázquez N, Pons-Pons G, Castro-Sánchez MV, Serrano-Castro PJ. Incidence and case fatality rate of COVID-19 in patients with active epilepsy. *Neurology.* 2020;95:e1417–25.
24. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–62.
25. Kumar P, Sah AK, Tripathi G, Kashyap A, Tripathi A, Rao R, et al. Role of ACE2 receptor and the landscape of treatment options from convalescent plasma therapy to the drug repurposing in COVID-19. *Mol Cell Biochem.* 2021;476:553–74.
26. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8:e21.
27. Liu W, Zhou P, Chen K, Ye Z, Liu F, Li X, et al. Efficacy and safety of antiviral treatment for COVID-19 from evidence in studies of SARS-CoV-2 and other acute viral infections: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2020;192:E734–44.
28. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117:10970–5.
29. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.