



---

**Universidad de Valladolid**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN  
CIENCIAS DE LA SALUD**

**TESIS DOCTORAL:**

**INFLUENCIA DE LOS FACTORES  
MEDIOAMBIENTALES EN LA  
MORBIMORTALIDAD CAUSADA POR LA  
INFECCIÓN POR SARS-CoV-2**

Presentada por **José María Eiros Bachiller** para optar al grado de  
Doctor por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Prof. Dra. Marta Hernández Pérez

Prof. Dr. Antonio Orduña Domingo



## **Agradecimientos**

Quería agradecer en primer término a los directores de mi tesis, Prof. Dra. Marta Hernández y Prof. Dr. Antonio Orduña, por ayudarme a cumplir el objetivo de realizar la tesis doctoral. Mención especial e inmensa gratitud debo manifestar hacia mi Tutor, Prof. Dr. Eduardo Tamayo, por su disponibilidad y tiempo para saber guiarme durante esta etapa.

En segunda instancia, a mis “compañeros de piso”, los Juanes, Jonatan y Pablo, por la paciencia que han tenido y la comprensión que han mostrado durante mis tardes de “tesis”. Sin duda han amenizado todo este camino.

En tercer lugar, a Marta, siempre atenta y dispuesta a poner siempre mis prioridades antes que las suyas. No hay persona a la que admire más en este mundo.

A mis hermanos, sobrinas, sobrino, abuelo y el resto de mi familia. Sin duda un pilar fundamental para todo, acompañándome siempre en todas las etapas de la vida.

A mis padres, que son el “motor” de esta tesis. Sin ellos no podría haberme animado a hacerla. Gracias por hacer que cada uno de sus hijos den lo mejor de sí mismos. Sois un ejemplo para los cuatro.

Quiero dedicar esta aportación a mi abuelo materno, el Dr. Fernando Bachiller Cabezón (QEPD), socio fundador del Grupo TIR de la SEPAR y pionero de la Neumología en el Campo de Gibraltar.



# Índice de contenidos

I-INTRODUCCIÓN.....	11
1.Etiología de la pandemia COVID-19 .....	12
1.1 Variantes y filogenia.....	12
1.2 Origen y ciclo biológico del SARS-CoV-2 .....	15
1.3 Diagnóstico directo del SARS-CoV-2.....	21
1.3.1 Test de detección de antígeno.....	22
1.3.2    Técnicas de Amplificación de Acidos Nucleicos (TAAN).....	24
1.4 Respuesta humoral frente al SARS-CoV-2 .....	25
2. Epidemiología del SARS-CoV-2.....	27
3. Medidas de Salud Pública .....	33
3.1 Vacunación frente a SARS-CoV-2 .....	38
4. Influencia del medio ambiente en la transmisibilidad del SARS-CoV-2 .....	39
4.1    Contaminación del aire e infecciones respiratorias virales. ....	40
4.1.1 La contaminación del aire y el COVID-19 .....	41
4.2 Interacción de la contaminación con el SARS-CoV-2 en el aire.....	47
4.2.1 Gotas y aerosoles.....	48
4.2.2 SARS-CoV-2 y PM en el aire y mecanismos relacionados.....	49
4.3 Influencia de las condiciones climáticas en la interacción entre la contaminación y los virus.....	49
II-JUSTIFICACIÓN .....	54
III. HIPÓTESIS.....	58
IV. OBJETIVOS.....	60
V.MATERIAL Y MÉTODOS.....	62
1.    Diseño de estudio .....	62
2.    Variables y resultados.....	64
3.    Datos de contaminación atmosférica.....	64
4.    Datos meteorológicos.....	64
5.    Vinculación de datos ambientales y datos clínicos.....	65
6.    Análisis estadístico.....	66
VI- RESULTADOS.....	69
1.    Características de la población.....	70
2.    Condiciones medioambientales durante el 2020 .....	72
3.    Condiciones medioambientales relacionadas con los ingresos hospitalarios.....	75

4.	Condiciones medioambientales relacionadas con la mortalidad hospitalaria causada por COVID-19.....	77
5.	Condiciones medioambientales relacionadas con los ingresos en UCI.....	78
6.	Condiciones medioambientales relacionadas con la mortalidad en UCI .....	79
7.	Análisis de sensibilidad.....	79
VII- DISCUSIÓN.....		90
VIII- CONCLUSIONES .....		101
IX- BIBLIOGRAFÍA .....		104

## Glosario de abreviaturas

ACE2: Enzima Convertidora de la Angiotensina 2

RBD: Dominio de unión al receptor

VOC: “Variant of Concern”, variante de preocupación

IFL: Inmunoensayos de flujo lateral

CLIA: Inmunoensayos basados en quimioluminiscencia

EIA: Enzimoinmunoensayo

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa

TAAN: Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos

TDAg: Técnicas de detección de antígeno

TAAN: Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos

TDR: Técnicas de diagnóstico rápido

TMA: Transcripción mediante amplificación

Ig M: Inmunoglobulina M

Ig G: Inmunoglobulina G

VIH-1: Virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1

EMA: Agencia Europea del Medicamento

VRS: Virus Respiratorio Sincitial

PM: Materia particulada

PM<sub>10</sub>: Partículas con un diámetro aerodinámico de corte del 50 % de 10 µm

PM<sub>2,5</sub>: Partículas con un diámetro aerodinámico de corte del 50 % de 2,5 µm

O<sub>3</sub>: Ozono

NO<sub>x</sub>: Óxidos de nitrógeno

COV: Compuestos orgánicos volátiles

R<sub>0</sub>: Número reproductivo básico

NH<sub>3</sub>: Amoníaco

UVB: Ultravioleta B

SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona  
ELF: Líquido de revestimiento epitelial  
AT1R: Receptor de angiotensina 2 tipo 1  
MBDS: Conjunto mínimo básico de datos  
POA: Diagnóstico presente en el ingreso  
TD: Temperatura de punto de rocío (2°C)  
GAM: Modelo aditivo generalizado  
CLRD: Enfermedades respiratorias inferiores crónicas  
CO: Monóxido de carbono  
NO: Monóxido de nitrógeno  
NO<sub>2</sub>: Dióxido de nitrógeno  
SO<sub>2</sub>: Dióxido de azufre  
HR: Humedad Relativa  
Temp: Temperatura por encima de 2 m de superficie  
PC: Porcentaje de cambio

## Índice de tablas

Tabla 1. Interpretación de las pruebas diagnósticas frente al SARS-CoV-2 en función de los distintos marcadores de infección. ....	26
Tabla 2. Precauciones de aislamiento estándar a aplicar siempre en medio sanitario y sociosanitario.....	35
Tabla 3a. Precauciones de aislamiento en medio sanitario y sociosanitario a aplicar para prevenir la transmisión del SARS-CoV-2 en función de la modalidad de la misma. ....	36
Tabla 3b. Precauciones de aislamiento en medio sanitario y sociosanitario a aplicar para prevenir la transmisión del SARS-CoV-2 en función de la modalidad de la misma. ....	36
Tabla 3c. Precauciones de aislamiento en medio sanitario y sociosanitario a aplicar para prevenir la transmisión del SARS-CoV-2 en función de la modalidad de la misma. ....	36
Tabla 4. Tabla de correlación de Spearman entre los distintos factores componentes atmosféricos. ....	68
Tabla 5: Resumen de las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con ingreso hospitalario por COVID-19 en España. ....	71
Tabla 6 . Resumen de la asociación entre factores ambientales y resultados clínicos debido a COVID-19 en pacientes sin enfermedad crónica de las vías respiratorias inferiores. ....	82
Tabla 7. Resumen de la asociación entre factores ambientales y resultados clínicos debido a COVID-19 en pacientes con enfermedad crónica de las vías respiratorias inferiores. ....	85

## Índice de Figuras

Figura 1. Esquema de la estructura de los coronavirus. Disposición y características biológicas de las principales proteínas del virus .....	14
Figura 2. Clasificación epidemiológica e histórica de las especies de coronavirus humanos.....	15
Figura 3. Ciclo de replicación viral del SARS-CoV-2 en el interior de la célula hospedadora...	21
Figura 4. Cadena de transmisión y medidas de prevención de la infección por SARS-CoV-2...	27
Figura 5. Parámetros epidemiológicos de la infección por SARS-CoV-2 y la COVID-19.....	28
Figura 6. Curva epidemiológica por fecha de inicio de síntomas notificados a la ReNaVE (Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica) entre febrero y mayo de 2020.....	29
Figura 7. Distribución por edad de la población española, la población con anticuerpos IgG positivos y tasa de seropositividad .....	32
Figura 8. Factores sociales, inmunes y víricos que implican presión biológica sobre el virus en las diferentes fases desde su aparición, difusión hasta su estacionalización o extinción biológica..	38
Figura 9: Interacción contaminantes atmosféricos y virus según condiciones atmosféricas .....	52
Figura 10: Diagrama de selección de pacientes. ....	70
Figura 11 . Media de los efectos ambientales en el período de confinamiento 2020 (centro) en comparación con el mismo período en 2019 y 2021 .....	73
Figura 12 . Media de los efectos ambientales en el período posterior al confinamiento de 2020 en comparación con el mismo período de 2019 y 2021 .....	74
Figura 13: Resumen de la asociación entre factores ambientales y hospitalizaciones debido a COVID-19.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 14: Resumen de la asociación entre factores ambientales y mortalidad hospitalaria debido a COVID-19.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 15: Resumen de la asociación entre factores ambientales y admisiones a la UCI debido a COVID-19.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
Figura 16: Resumen de la asociación entre factores ambientales y la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos (UCI) debido a COVID-19. ....	79
Figura 18. Resumen de la distribución de cada contaminante con su valor de corte para cada resultado, obtenido mediante regresión de árbol de decisión de múltiples resultados en el lapso de 3 días durante el período posterior al cierre. ....	81

# **I-INTRODUCCIÓN**

# 1. Etiología de la pandemia COVID-19

Cuando concluía el año 2019, se informó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) del brote de infecciones respiratorias de origen desconocido procedentes de Wuhan, China (1). El 30 de enero de 2020, la OMS anunció que el brote constituía una emergencia de salud pública de importancia internacionales (2). La OMS señaló la existencia de un total de 7818 casos confirmados en todo el mundo, la mayoría en China y 82 en otros 18 países. El riesgo en China fue evaluado como muy alto y en el resto del mundo fue catalogado de alto (3).

El 11 de marzo de 2020 el Director General de la OMS declaró que la COVID-19 podía categorizarse como una pandemia global, debido al rápido aumento de casos y propagación de la infección por el planeta (4).

Hasta donde hemos podido revisar está bien probado que la COVID-19 constituye una enfermedad infecciosa que se transmite de persona a persona, originada como hemos indicado por SARS-CoV-2, que puede provocar neumonía viral grave y enfermedad respiratoria aguda con repercusiones sistémicas. Los pacientes infectados suelen mostrar los siguientes síntomas: fiebre, tos seca y malestar general (5), pudiendo provocar lo que se denomina como síndrome respiratorio agudo con una insuficiencia respiratoria aguda grave. Con su alto riesgo de propagación, la COVID-19 se ha convertido en una enfermedad de gran mortalidad en comparación con otras generadas por coronavirus epidémicos de elevada letalidad, como los causantes del síndrome respiratorio agudo severo (SARS), actualmente en aparente inactividad, y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) (6).

## 1.1 Variantes y filogenia.

Los coronavirus se clasifican dentro de la familia *Coronaviridae* del orden de los Nidovirales (en referencia a su transcripción que origina ARNm «anidados»

o subgenómicos). Se trata de virus con ARN de cadena sencilla y polaridad positiva, cuyo genoma se asocia a los de mayor tamaño dentro de los ribovirus (25-32 Kb). Presentan un tamaño medio (140 nm) y su estructura está provista de una cápside de simetría helicoidal y una membrana de envoltura esférica, en la que se anclan varias glicoproteínas de superficie. Su nombre deriva del aspecto de corona solar que presentan dichas glucoproteínas cuando el virus se observa en el microscopio electrónico. Estas proyecciones o espículas tienen el aspecto de cabezas de alfiler y sus características y aspectos funcionales se indican en la Figura 1 (7).

La familia *Coronaviridae* integra varios géneros, como son el  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$  (géneros alfa, beta, gamma y deltacoronavirus), que se corresponden con los antiguos géneros 1, 2, 3 y 4 (8). Los coronavirus que hasta el momento han infectado al ser humano pertenecen a dos géneros: los alfacoronavirus (HCoV-229E y HCoV-NL63) y los betacoronavirus (HCoV-HKU1, HCoV-OC43, SARS-CoV, MERS-CoV (9,10) y el último en ser descrito como SARS-CoV-2, que representa el séptimo coronavirus con repercusión directa en la salud humana). Las infecciones por coronavirus convencionales tienen una distribución mundial y ocasionan hasta la tercera parte de las infecciones respiratorias agudas comunitarias, predominando, sobre todo, a finales del otoño, en el invierno y comienzo de la primavera.



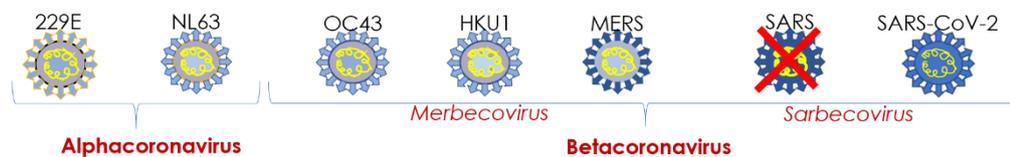
## Coronavirus Humanos

7 coronavirus han infectado a los seres humanos:

4 Coronavirus **endémicos** (infecciones en los "sapiens" desde hace siglos)

2 Coronavirus **epidémicos** (han saltado de especie en el siglo XXI)

1 Coronavirus **pandémico** : ¿a la tercera va la vencida?



El nuevo SARS-CoV-2 tiene un 79% similitud genética con SARS-CoV y 50% con MERS-CoV.

Figura 2. Clasificación epidemiológica e histórica de las especies de coronavirus humanos. Tomada de (7).

### 1.2 Origen y ciclo biológico del SARS-CoV-2

El origen de este virus no está perfectamente definido en su totalidad. El SARS-CoV-2 es un virus zoonótico que deriva de coronavirus procedentes de murciélagos relacionados con el virus que dio lugar al brote del SARS-CoV en 2002 (12). Sin embargo, parece que puede existir un hospedador intermedio entre el murciélago y el ser humano, a partir de la cual este nuevo virus se ha adaptado a nuestra especie. Algunos investigadores apuntaron inicialmente a que el pangolín era la especie intermedia más probable, aunque otros autores sugieren que la similitud genética entre el SARS-CoV-2 y los coronavirus encontrados en pangolines se da únicamente en regiones muy concretas del genoma, mientras que el resto es diferente. Otras hipótesis sugieren que el SARS-CoV-2 saltó la barrera de especie desde el murciélago hasta el ser humano directamente y, en este último, adquirió paulatinamente la capacidad de transmitirse eficientemente entre nuestra especie, incluso antes del brote descrito en la ciudad china de Wuhan. Se han establecido hipótesis muy sugerentes que exigen el estudio de reservorios

zoonóticos complejos debido a que involucran ciclos epidemiológicos selváticos o salvajes.

El ciclo viral del SARS-CoV-2 comienza con la adhesión a las células diana, que son, principalmente, las células del epitelio respiratorio y del aparato digestivo (Figura 3) constituye el receptor principal que utiliza el SARS-CoV-2 para penetrar en las células pulmonares (13).

Cuando este virus entra en la célula, comienza su ciclo de replicación procesando el ARN viral (ARN<sub>v</sub>) e induciendo la traducción de segmentos subgenómicos de ARN<sub>m</sub> que se convertirán en las proteínas de la siguiente progenie viral. Esta progenie saldrá de la célula infectada y continuará la infección de células adyacentes, provocando que progrese la infección hasta que suceda el aclaramiento de la misma por el sistema inmune o su propagación a estadios de mayor deterioro. Independientemente de si ha existido una especie intermedia entre el murciélago y el ser humano o no, la capacidad del virus SARS-CoV-2 para propagarse rápidamente entre personas se ha adquirido por sucesivas modificaciones genéticas del virus en el huésped secundario, que ha permitido que la proteína S (*Spike* o espícula) del virus se una de forma eficiente a los receptores ACE2 de las células alveolares y otras células del organismo. Estos factores explican la adaptación al ser humano y su rápida difusión.

Está bien documentado que el proceso de expresión genética es el más complejo y diverso en los diferentes virus animales (14). Constituye un tema de atención prioritaria para los virólogos y en consecuencia representa uno de los ámbitos más estudiados y mejor definidos, con amplia repercusión en patología clínica. Los virus desarrollan multitud de estrategias para conseguir la expresión de sus genes y una replicación eficiente de sus genomas, apoyándose para ello en las posibilidades que les ofrecen las células a las que parasitan (15). Desde un punto de vista aplicado adoptan tiempos de generación cortos y, al menos en el caso de los virus ARN, se encuentran dotados de enzimas de replicación que son propensos a cometer errores. En consecuencia, evolucionan mucho más

rápidamente que otros organismos lo cual proporciona oportunidades únicas para estudiar los cambios de las poblaciones de virus circulantes (16).

Si bien el SARS-CoV-2 cada vez que realiza un proceso de replicación intracelular sufre mutaciones, la estabilidad de su secuencia es superior a otros ribovirus, debido a que dispone de un mecanismo intrínseco de corrección de errores. Este se basa en una proteína codificada en la ORF1ab denominada nsp14 (ExoN) con actividad 3'-5' exonucleasa que mantiene la estabilidad del genoma vírico minimizando las modificaciones, por lo que los coronavirus en general están acumulando mutaciones mucho más lentamente que otros virus ARN (17). Aun así, la variación genómica referida a genomas completos, situada en el espacio y en el tiempo, permite analizar la cadena de transmisión de los aislados.

En el proceso de reconocimiento de la célula hospedadora, el SARS-CoV-2 emplea la proteína S que se adhiere al receptor ACE2 de la célula (18). Además, esta proteína, en particular en la subunidad S1 posee un dominio de unión al receptor (RBD), que representa un elemento esencial de cara a inducir una respuesta inmunitaria, tanto a la infección natural como a las estrategias vacunales (19,20). Se ha señalado que la variabilidad del gen que codifica dicha proteína repercutiría tanto en la efectividad vacunal como en la respuesta al empleo de terapias con anticuerpos monoclonales, así como en la inmunidad innata (21).

El estudio de la evolución del SARS-CoV-2 para identificar con agilidad la existencia de sustituciones, inserciones o deleciones en su genoma que puedan inducir un cambio en el comportamiento vírico es una tarea esencial para el seguimiento de la pandemia y la postpandemia y sus consecuencias para el manejo clínico y el abordaje de su prevención con, al menos, una quintuple repercusión (22). En primer término, resulta importante describir las modificaciones fenotípicas que le confieren mayor capacidad de transmisión y en consecuencia un incremento en su velocidad de difusión. En segundo lugar, parece preciso determinar su poder patógeno en términos de gravedad y así definir su potencial para originar no sólo infecciones sino para establecer enfermedad y condicionar

formas graves así como letalidad. En tercera instancia cabe delimitar la interferencia en la respuesta inmunitaria tanto tras la infección natural como frente a los diferentes modelos de vacunación. En cuarto término, se antoja pertinente evaluar si conlleva algún tipo de alteración en la utilización de pruebas diagnósticas bien sean de tipo directo basadas en detección antigénica o en técnicas moleculares o en las indirectas que muestran la respuesta innata o adaptativa. Finalmente cabe establecer su repercusión en el tratamiento que se prescribe a los infectados o enfermos con antivíricos y con anticuerpos monoclonales.

La descripción temporal en diferentes zonas geográficas de las mutaciones del virus puede contribuir a monitorizar su propagación y a delimitar las posibles vías y la dinámica de transmisión. Resulta factible reconstruir la historia evolutiva de un patógeno mediante estudios denominados filogenéticos y filodinámicos en sentido laxo (ya que un virus no posee descendencia y por tanto filogenia, únicamente se replica) que generan una información que sirve para orientar la respuesta sanitaria frente a los brotes epidémicos, las pandemias y su circulación endémica, donde la secuenciación masiva y la bioinformática se erigen como elementos indispensables de estudio (23).

La nomenclatura de variantes o linajes comienza con una letra, A y B. Los del linaje A son los primeros virus como Wuhan/WH04/2020 (EPI\_ISL\_406801), secuenciados el 5 de enero de 2020, y comparten dos nucleótidos (posiciones 8.782 en ORF1ab y 28.144 en ORF8) con los virus de murciélago (RaTG13 y RmYN02). Si tienen nucleótidos diferentes en esa posición entonces son virus asignados al linaje B, de los cuales Wuhan-Hu-1 (GenBank AN: MN908947) muestreado el 26 de diciembre de 2019 es uno de los primeros representantes. A partir de ahí se definen descendientes del linaje A o B asignando un valor numérico (por ejemplo, linaje A.1 o B.2 y así sucesivamente). La primera variante descrita fuera de China es la inglesa perteneciente al linaje B.1.1.7 identificada por primera vez el 20 septiembre 2020 en Reino Unido, denominada alfa por la OMS. Acumulaba 17 mutaciones (14 puntuales y 3 deleciones), tres mutaciones importantes, N501Y en

uno de los seis residuos del dominio de unión al receptor (RBD); la delección de dos aminoácidos 69-70del en la proteína espicular, que puede condicionar que no sea detectada en algunas técnicas de diagnóstico molecular, y la mutación P681H en la proteína espicular. Luego fueron apareciendo otras variantes algunas con calado internacional como la variante sudafricana 501Y.V2 perteneciente al linaje B.1.351 (beta) identificada por primera vez el 8 octubre 2020 en la bahía Nelson Mandela en Sudáfrica. Acumula 9 mutaciones, 6 mutaciones en la proteína de espiga, tres de ellas en residuos importantes en el dominio de unión al receptor (K417N, E484K y N501Y). Se detectó por primera vez en España el 3 de febrero del 2021 en Barcelona. Otra variante importante fue la brasileña que pertenece al linaje B.1.1.28.1. reasignado como P1 (gamma), identificada por primera vez el 4 diciembre 2020 en Manaus (Amazonas, Brasil) y extendida a 20 países. Acumula 16 mutaciones, algunas de importancia biológica E484K, K417T y N501Y, en común con la sudafricana. La mutación N501Y es la única común a las 3 variantes. En Europa el linaje más prevalente en 2020 fue el B.1.177 que se extendió en verano desde España hacia Europa y pasó desapercibido antes de que apareciera la variante inglesa.

Después de haber designado a las variantes o linajes de acuerdo con su origen geográfico en un inicio, de cara a no estigmatizar países o zonas del planeta se adoptó el acuerdo de establecer sus denominaciones con letras del alfabeto griego (24) al igual que se emplean en otras ciencias. En septiembre de 2020 como hemos dicho apareció la variante “inglesa”, “alfa” “B.1.1.7” que se calificó como “Variante de Preocupación” (“Variant of Concern”, VOC) el 18 de diciembre de 2020. En mayo de 2020 se detectó la variante “sudafricana”, “beta”, “B.1.351” calificada como VOC el 14 enero 2021, y en octubre 2020 se comunicó la primera “india” “delta” “B.1.617.2”, que se calificó como VOC el 6 de mayo de 2021 y desplazó en nuestro país a la variante alfa durante el verano 2021, hasta alcanzar prácticamente el 100% de los casos. A estas tres VOC cabe añadir la denominada variante “brasileña”, “gamma” “P.1” (detectada de forma pionera el 6 de enero de 2021) con una menor difusión global, la única que ha tenido origen fuera de países

de influenza británica. Con la aparición de un nuevo linaje sudafricano “omicron” “B.1.1.529” el 9 noviembre de 2021, los expertos vacunaron también una expansión de la misma y actualmente todos los linajes circulantes son ómicron y tras el sublinaje BA.5 han ido llegando otras variantes de preocupación predominantes tales como la XBB.1.5 en primavera de 2023, EG.5 "eris" en verano 2023 y BA.2.86 "pirola" todas ellas vinculadas a “ómicron”, incluso las nuevas JG y JD. Si bien es cierto, que la relevancia de cada nueva variante vendrá determinada por la repercusión que tenga en los cinco niveles antes citados, la evaluación real de su impacto en clínica y salud pública requiere un cierto tiempo y la puesta en marcha de estudios de cohortes que permitan aportar conocimiento en este ámbito. En nuestra latitud, con los planes de vacunación establecidos, resulta determinante continuar su ejecución y mantener las medidas sanitarias de “sensatez” basadas en la precaución, distancia social y asistencia recomendadas, donde sean exigibles (25). Al mismo tiempo no debemos descuidar que cambios profundos en la composición del genoma del virus que condicionen su estructura y funcionalidad, harán que las actuales vacunas y la inmunidad adquirida pierdan efectividad (26), por eso resulta necesario minimizar la replicación del virus dificultando las nuevas infecciones, mantener la vigilancia virológica de los casos mediante secuenciación masiva comunicando los hallazgos (27) y potenciar al máximo el desarrollo de tratamientos antivirales efectivos.

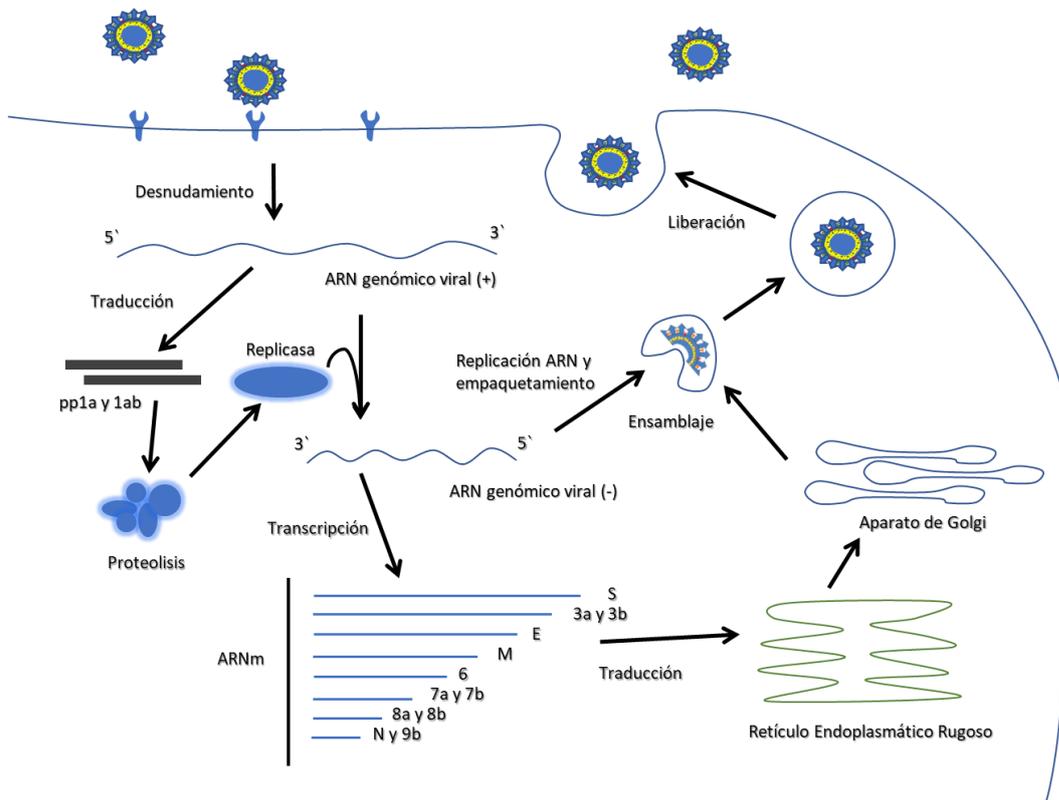


Figura 3. Ciclo de replicación viral del SARS-CoV-2 en el interior de la célula hospedadora. Tomada de (7).

### 1.3 Diagnóstico directo del SARS-CoV-2

El diagnóstico virológico del SARS-CoV-2 puede hacerse por métodos directos e indirectos. Los métodos directos representan una aportación sólida lograda en un tiempo breve y de aplicación universal. Conceptualmente demuestran la presencia de virus o de alguno de sus componentes y/o de su genoma en las muestras clínicas a procesar, fundamentalmente respiratorias y plasmáticas, y sirven para confirmar la etiología vírica específica y el carácter potencialmente contagioso del sujeto que es portador del virus, aunque no tenga síntomas.

Estos métodos se basan principalmente en la detección de antígenos proteicos de la estructura vírica y en la determinación molecular del ARN viral mediante técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN) basadas sobre todo en RT-PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa con transcriptasa inversa,

o *Reverse Transcription Polimerase Chain Reaction* por sus siglas en inglés) o en amplificación isotérmica.

### 1.3.1 Test de detección de antígeno

Se han desarrollado dos grandes grupos de técnicas de detección de antígeno (TDAg) de SARS-CoV-2.

En primer término las que se fundamentan en la inmunocromatografía o en los inmunoensayos de flujo lateral (IFL) y en segunda instancia aquellas consistentes en inmunoensayos basados en quimioluminiscencia (CLIA) o enzimoimmunoensayo (EIA) y cuya aplicación se puede implantar tanto en contextos de dotación tecnológica como en aquellos carentes de ella (28,29).

El rendimiento diagnóstico de las mismas está condicionado por la calidad de la muestra clínica, por el momento evolutivo de la infección y la carga viral, por la prevalencia de la misma en un determinado marco témporo-espacial y por las características operacionales intrínsecas de la propia técnica.

Tanto los IFL como las TDAg automatizadas se basan en la detección de la nucleoproteína viral (proteína N). Su empleo en las pruebas de antígeno viene avalado por su abundancia en el virión ( $\approx 1000$  copias que conforman la nucleocápside helicoidal), su longitud de 419 aminoácidos que sustenta varios determinantes antigénicos y por el hecho de que es una proteína interna y no unida a membrana, lo que facilita el proceso de extracción (7).

Las TDAg, bien en formatos de IFL o en los de CLIA o EIA automatizados, adoptan un diseño de inmunoensayos de tipo sándwich. Para la captura y detección del antígeno emplean anticuerpos monoclonales, generalmente de ratón, o policlonales de conejo, humanos o de otras especies. Algunos kits, sobre todo los automatizados, utilizan combinaciones de varios anticuerpos frente a la proteína N, incrementando la sensibilidad y robustez de los ensayos.

Todas las TDAG requieren de una fase de pretratamiento utilizando un buffer de extracción, cuya finalidad es liberar la proteína N y disgregar las proteínas virales de la muestra; de este modo aquella queda expuesta y pueda reaccionar eficientemente con los anticuerpos de los inmunoensayos.

Los IFL realizan simultáneamente una reacción de control utilizando como diana una proteína normalmente de origen animal que incorpora el ensayo. La lectura de las pruebas de IFL se realiza en unos 15 minutos (oscilando entre 10 y 30 minutos en función de los diferentes proveedores) y es visual; aunque algunos kits disponen de un pequeño lector, imprescindible si la detección usa fluorescencia. El resultado es cualitativo (positivo/negativo), siempre tras comprobar la adecuada reactividad del correspondiente control.

En las TDAG automatizadas la señal lumínica producida aumenta en relación a la cantidad de proteína N presente en la muestra. Estos ensayos incluyen calibradores además de controles, dado que se trata de pruebas cuantitativas, si bien el informe es cuantitativo (pg/mL o TCID<sub>50</sub>/mL) en función de los diferentes fabricantes y cualitativo en otras (30). Se desconoce aún el valor práctico de esta cuantificación que es esperable, como en el caso de las TAAN, presente importantes limitaciones como la heterogeneidad en la calidad de las muestras obtenidas y en la variabilidad entre ellas. El tiempo hasta la obtención de resultados es más prolongado que en el caso de los IFL, entre 35 y 160 minutos, según diferentes métodos, incluyendo la fase de pretratamiento. Estos procedimientos requieren el empleo de analizadores por lo que normalmente se instalan en Servicios o Unidades de Microbiología, aunque también se han emplazado en otras localizaciones (aeropuertos, estaciones de viajeros) o incluso en forma de laboratorios móviles y su rendimiento es elevado, entre 100 y 400 muestras/hora/analizador.

La OMS ha señalado que las TDAG deben detectar consistentemente los pacientes más infecciosos, y hasta donde hemos podido revisar no parece que la sensibilidad de las TDAG se haya visto comprometida por la emergencia de

variantes del SARS-CoV-2. Sin embargo, éste es un aspecto a vigilar, aunque se espere poco impacto debido a que se acumulan menos mutaciones en la región N que en la región S viral (31,32). La mayor parte de los fabricantes comunican ausencia de efecto prozona cuando las TDAg se efectúan con concentraciones altas de SARS-CoV-2 obtenido en cultivo celular.

En términos globales, la especificidad analítica de las pruebas de IFL y CLIA/EIA disponibles en el momento presente resulta excelente, debido a que no han mostrado reactividad cruzada con muestras conteniendo otros coronavirus (salvo el SARS-CoV-1) así como con otros virus respiratorios, y también a las pocas interferencias analíticas con fármacos. No obstante, algunos fabricantes, especialmente de TDAg automatizadas, comunican posibles interferencias con concentraciones elevadas de sangre, hemoglobina, así como enzimas y agentes reductores.

En síntesis, su amplia difusión, disponibilidad, accesibilidad y bajo coste han contribuido de forma determinante a su implantación como herramientas de diagnóstico en las sucesivas olas de la pandemia de Covid-19.

### 1.3.2 Técnicas de Amplificación de Ácidos Nucleicos (TAAN)

La rápida disponibilidad de secuencias genómicas del SARS-CoV-2 permitió, en un corto período, el desarrollo de TAAN para su detección. Las TAAN detectan dianas específicas incluidas en regiones codificantes de tres proteínas estructurales del virus: espícula (S), envuelta (E) y nucleocápside (N); así como en regiones que codifican proteínas no estructurales como el gen RdRP (ARN dependiente de ARN polimerasa), y/o las regiones ORF1ab (*Open Reading Frame 1 ab*) y ORF8. Las distintas plataformas aprobadas están diseñadas para detectar dos o más dianas, en diferentes combinaciones según las versiones comerciales. Debido a sus características operacionales de sensibilidad y especificidad se han convertido en los métodos de referencia en el diagnóstico de SARS-CoV-2 (33).

La gran variabilidad de diseños se traduce en un abanico de opciones muy amplio, que va desde sistemas que permiten realizar ensayos en muestras individualizadas en un único dispositivo, lo que facilita que puedan utilizarse como técnicas de diagnóstico rápido (TDR), hasta aquellos en los que se pueden trabajar hasta 96 o más muestras a la vez, unificando todo el proceso en el mismo equipo o separando las distintas fases en diferentes equipos. A todo ello hay que sumar las técnicas “multiplex”, con distintos formatos, que junto a SARS-CoV-2, detectan otros virus respiratorios y finalmente las diseñadas para detectar deleciones, fundamentalmente en el gen S, así como mutaciones de interés para la detección de variantes de preocupación (27,34).

Las técnicas más usadas, y de las que existe mayor disponibilidad comercial, son de tipo RT-PCR convencional. Algunas TAAN isotérmicas tipo TMA (Transcripción Mediante Amplificación) que detectan directamente ARN, utilizando una transcriptasa inversa retroviral y la T7 ARN polimerasa, también, han sido utilizadas; no obstante, su uso está siendo más restringido.

En esencia la agilidad mostrada por la comunidad científica internacional en el diseño, desarrollo y distribución de técnicas específicas de diagnóstico directo del SARS-CoV-2 representa una de las contribuciones más robustas del panorama actual.

#### **1.4 Respuesta humoral frente al SARS-CoV-2**

La respuesta humoral frente al SARS-CoV-2 parece ocurrir de forma similar a la observada en el virus SARS-CoV del año 2002. La aparición de la IgM comienza aproximadamente a los 7 días desde el inicio de la infección y es detectable mediante métodos indirectos. El título de la IgM empieza a disminuir tras la semana 4 de la infección y en gran parte de los casos es indetectable a partir de la tercera semana, aunque en algunos pacientes se ha visto su continuidad hasta la semana 7 (14). De forma concomitante con la IgM, la IgG comienza un

progresivo aumento desde la semana 3 hasta la semana 7, indicando la activación de la respuesta humoral frente al coronavirus (35).

La aparición de los diferentes tipos de inmunoglobulinas, junto con el resultado de la PCR, puede servir para el diagnóstico de la fase en la que se encuentra el individuo infectado (Tabla 1). Según las indicaciones del Ministerio de Sanidad (36), en la fase inicial de la enfermedad, aproximadamente 1-7 días tras el inicio de los síntomas, es posible detectar tanto IgM como IgG y presentar un resultado positivo en PCR. A partir de la segunda fase (8-14 días), es infrecuente detectar el virus en muestras respiratorias por PCR aunque en algunos casos se prolonga por más tiempo (37), y en la fase en la que el enfermo ya ha pasado su enfermedad y ha quedado inmunizado, es frecuente solo detectar IgG.

Tabla 1. Interpretación de las pruebas diagnósticas frente al SARS-CoV-2 en función de los distintos marcadores de infección. Adaptado de (39).

PCR	Antígeno	IgM	IgG	Interpretación
+	-	-	-	Fase presintomática
+	+/-	+/-	+/-	Fase inicial (aprox. 1-7 días)
+/-	-	+	+/-	2ª fase (8-14 días)
+/-	-	+	+	3ª fase >15 días
-	-	+/-	+	Infección pasada (inmune)

PCR=Reacción en Cadena de la Polimerasa, IgM=inmunoglobulina M, IgG=inmunoglobulinaG

## 2. Epidemiología del SARS-CoV-2

A pesar de que el origen del SARS-CoV-2 fue zoonótico, pasando del reservorio inicial en murciélagos a través de animales domésticos y peri-domésticos que han actuado como hospedadores intermedios, finalmente ha logrado una transmisión eficiente y sostenida en el hombre, que se ha convertido en su hospedador principal y en la fuente de infección (Figura 4).

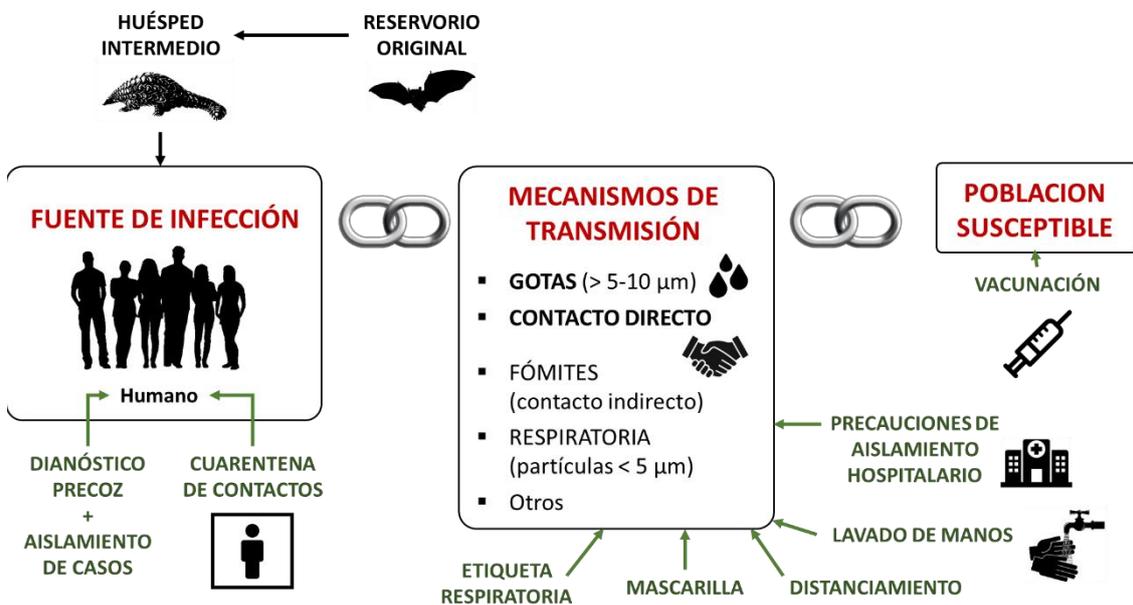


Figura 4. Cadena de transmisión y medidas de prevención de la infección por SARS-CoV-2j. Tomada de (7).

La mediana de días transcurridos entre la infección y el inicio de síntomas se sitúa entre 5-6 días (periodo de incubación) con un rango de 1 a 14 (38), pero los sujetos pueden transmitir la infección desde 1-2 días antes del debut clínico y con un máximo de hasta 6 días de antelación. Diferentes estudios estimaron que el porcentaje de transmisión asintomática era variable y podría oscilar entre el 13% en China en su conjunto y el 44% en Guangzhou, el 48% en Singapur o hasta el 62% en Tianjín (Figura 5).

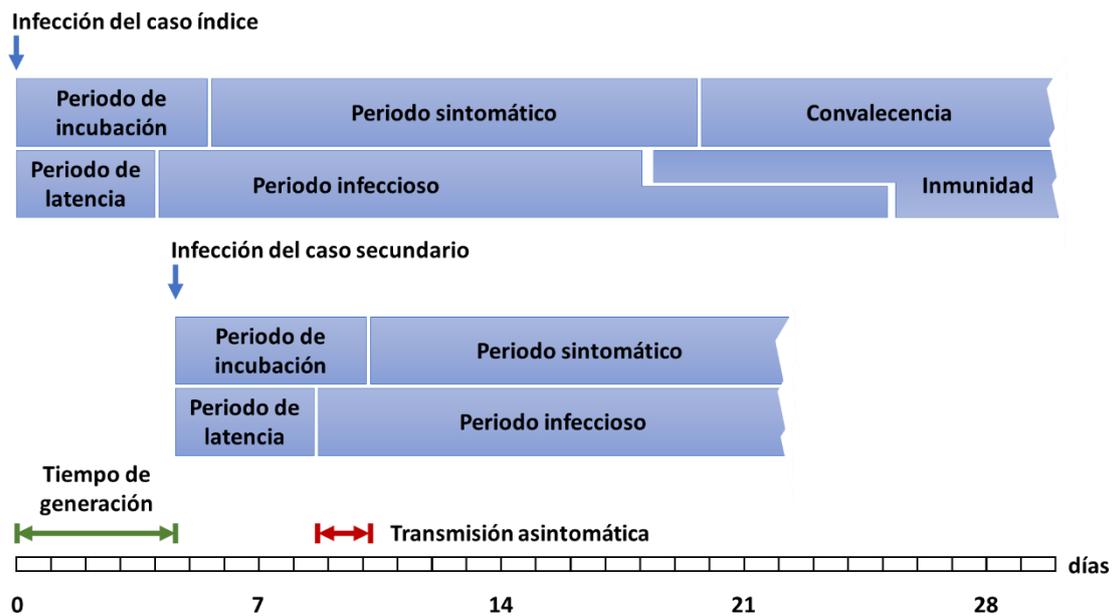


Figura 5. Parámetros epidemiológicos de la infección por SARS-CoV-2 y la COVID-19. Tomada de (7).

La letalidad de los casos de COVID-19 notificados en España alcanzó los 43 casos por 100.000 habitantes con datos del Centro Nacional de Epidemiología a 29 de mayo de 2020. El número reproductivo básico ( $R_0$ ) se asimila al número de casos secundarios a cada caso índice en una población totalmente susceptible y en ausencia de medidas de prevención. Para la infección por SARS-CoV-2 se ha estimado entre 1,5 y 6,5 en Wuhan (China) (39), con valores similares en Italia, si bien los valores más plausibles, los calculados por métodos estocásticos, se sitúan entre 2 y 3 (40). En España el 9 de marzo de 2020, según datos del Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud “Carlos III” (CNE-ISCIII) el número reproductivo efectivo ( $R_t$ ) se situó en 2,74; el día 24 de marzo descendió por debajo de 1 por primera vez (Figura 6).

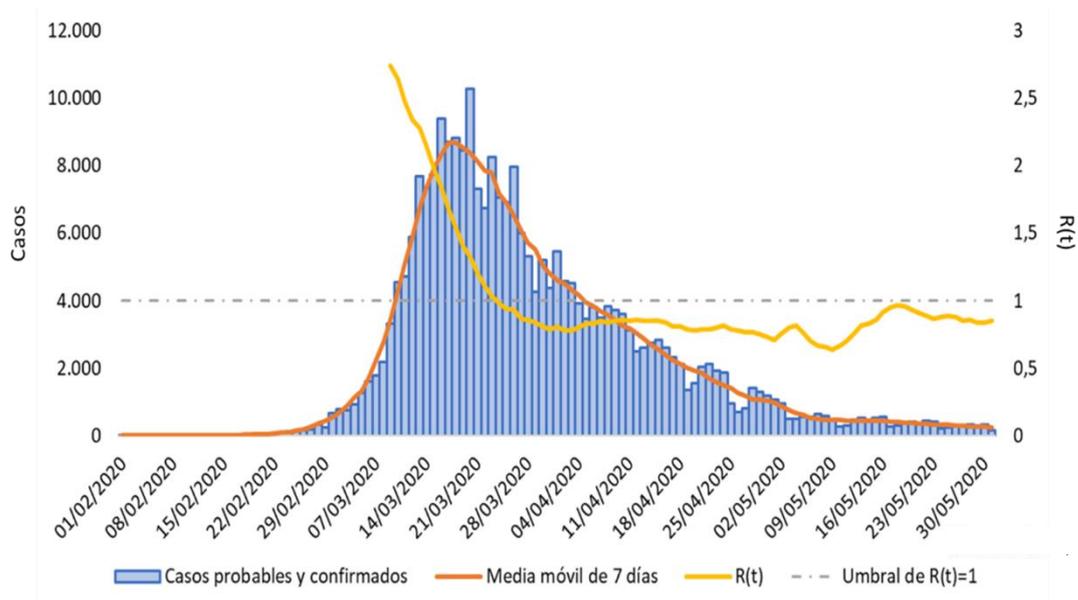


Figura 6. Curva epidemiológica por fecha de inicio de síntomas notificados a la ReNaVE (Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica) entre febrero y mayo de 2020 y evolución del número reproductivo efectivo,  $R(t)$ , calculado por el Centro Nacional de Epidemiología mediante «EpiEstim R package version 2.2-1.» en ventanas de 7 días. Tomada de (7).

Aunque el  $R_0$  es un valor promedio, en el SARS-CoV-2, como ocurrió en 2002 con el SARS-CoV (41), tuvieron especial relevancia los eventos superdiseminadores. Estos eventos no se pueden atribuir exclusivamente a una mayor infecciosidad del caso índice, sino que suelen confluír factores de contacto social estrecho e intenso, como sucede en celebraciones sociales, familiares, religiosas, laborales o lúdicas, en ocasiones de carácter internacional. Un único evento superdiseminador puede producir más de 40 casos secundarios y, en el caso del SARS-CoV-2, incluso a partir de un caso índice asintomático.

El SARS-CoV-2 puede transmitirse por vía respiratoria mediante gotículas de Flügge (partículas mayores de 5-10  $\mu\text{m}$  de diámetro) o por contacto estrecho entre el sujeto infeccioso y el susceptible. Las gotículas de Flügge son emitidas al respirar, hablar, toser o estornudar y pueden entrar en contacto con las mucosas (especialmente oral o nasal) de un sujeto susceptible cuando éste se encuentra en el radio de 1-2 metros. No se ha constatado transmisión por gotículas mayores de 5  $\mu\text{m}$  más allá de los 2 metros de distancia con independencia del contexto

(deportivo, sanitario, etc.). En consecuencia, a los efectos de definir quién se considera un contacto, será contacto estrecho aquel que haya permanecido al menos 15 minutos a menos de 2 metros de un sujeto infeccioso.

La transmisión por contacto, directo o indirecto, se produce al tocar superficies contaminadas con secreciones infecciosas y posteriormente tocar o tocarse mucosas que puedan actuar como puerta de entrada. Algunos autores han demostrado que el virus puede permanecer viable en distintas superficies por diferentes periodos de tiempo; cuatro horas en el cobre, 24 horas en el cartón, dos-tres días en el acero inoxidable y hasta tres días en el plástico (42). A pesar de esto, los fómites contaminados como herramienta de transmisión por contacto indirecto no parecen tener un papel fundamental, salvo en ámbito nosocomial. Se asume el riesgo teórico de transmisión por fómites debido la presencia del virus y su persistencia durante horas e incluso días en superficies contaminadas, sin embargo, se desconocen aspectos tales como si la dosis infectante adquirida por fómites sería suficiente y tampoco se han constatado transmisiones por esta vía. Una de las medidas que puede tener mayor impacto en la disminución de la propagación del virus es el lavado frecuente de manos, incluso en mayor magnitud que el uso de soluciones hidroalcohólicas (43).

A pesar del tiempo de permanencia del virus en diferentes superficies, éste puede inactivarse fácilmente y de manera eficiente en tan sólo un minuto mediante procedimientos de desinfección de superficies. Los alcoholes (etanol, propanolol) reducen significativamente la infecciosidad del virus, utilizándolos a concentraciones de entre 70-80% durante un minuto. Pero el virus también es susceptible a agentes biocidas como el hipoclorito de sodio (NaClO) al 0,05-0,1%, o en superficies que puedan ser dañadas por este compuesto, se pueden utilizar también detergentes neutros. En el caso de prendas de ropa, en las que no puede usarse el hipoclorito de sodio, se recomienda el lavado con agua caliente a  $>50^{\circ}\text{C}$  además del uso de detergentes neutros (44).

La transmisión respiratoria por vía aérea, es decir, la que se produce por inhalación de gotículas contaminadas menores de 5  $\mu\text{m}$ , parece estar igualmente limitada al ámbito nosocomial y en el contexto de maniobras que puedan generar aerosoles, como intubación o administración de aerosoles entre otros. No se ha documentado la transmisión vertical de madre al feto por vía transplacentaria, los casos de transmisión madre hijo se han producido con posterioridad al parto por contacto estrecho. Sin embargo, existen contribuciones como la que refleja que en dos casos sí se ha documentado la presencia de ARN del virus en la parte fetal de la placenta, aunque no se ha demostrado si existen virus viables en ese tipo de muestras (45). Finalmente, no pueden descartarse otros mecanismos de transmisión como el sexual o el fecal-oral, pero no es probable que de producirse alcanzaran relevancia.

La susceptibilidad inicial de la población fue muy elevada, siendo este uno de los motivos por el que se ha podido desencadenado una pandemia. Existen hipótesis sobre si pudiera existir cierta protección cruzada en quienes hubieran padecido recientemente una infección por otros coronavirus humanos (46), o si vacunas como la triple vírica o las de la encefalitis japonesa pudieran conferir cierta protección frente a la infección por SARS-CoV-2 o disminuir la gravedad de la COVID-19. También se ha teorizado sobre la falta de susceptibilidad natural en algunas personas ante la infección. No obstante, el efecto de esta hipotética resistencia habría sido de escasa relevancia en el desarrollo de la pandemia.

Por lo que hace referencia a los estudios de seroprevalencia, cuando se han empleado técnicas de alta sensibilidad se ha observado que hasta el 99% de los infectados por SARS-CoV-2 presentan IgG, que se desarrollan alrededor de 3 semanas después del inicio de síntomas. Si bien no es posible afirmar que estos anticuerpos sean protectores, aunque por analogía con otros coronavirus se cree que podrían conferir cierto grado de inmunidad, si bien su persistencia decae con el tiempo.

En España, según los resultados de la segunda ronda del estudio nacional

de sero-epidemiología (47), tras la primera ola pandémica habría desarrollado IgG un 5,2% de la población española (IC95% 4,9-5,5). Podría parecer que el escaso número de casos en población infantil y adolescente se debió a que también es la población minoritaria, sin embargo, al observar la tasa de seropositivos por grupos de edad se observa una tendencia ascendente a medida que aumenta la edad prácticamente lineal de 0 a 74 años (Figura 7). Aunque seropositividad y tasa de ataque no son sinónimos, se puede establecer una fuerte correlación entre ambas, salvo en los ancianos donde probablemente la inmunosenescencia pueda suponer un factor de confusión.

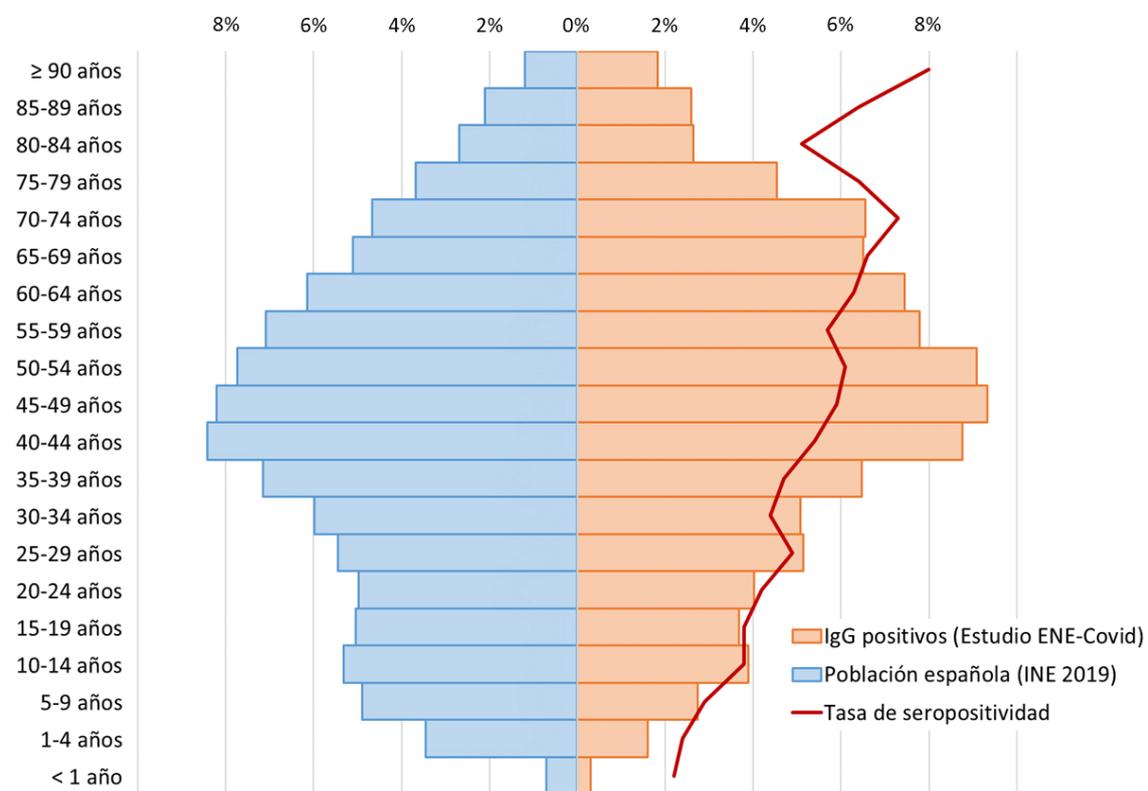


Figura 7. Distribución por edad de la población española, la población con anticuerpos IgG positivos y tasa de seropositividad. Tomada de (7).

En el plano teórico, el mayor volumen de contactos estrechos se produce de forma intra-generacional, es decir, los contactos próximos de una persona son

mayoritariamente con personas de su misma edad. También existe, aunque en menor medida, contactos inter-generacionales con descendientes y progenitores, en rangos de más-menos 25-35 años. La probabilidad de tener un contacto fuera de estos rangos es prácticamente despreciable. Se ha visto además que este patrón es más acusado cuanto menor es el número de miembros en el hogar y cuanto más envejecida está una población.

### **3. Medidas de Salud Pública**

Las medidas de prevención van dirigidas a interferir en la cadena de transmisión y pueden estar dirigidas a parte de la población (grupos diana) o a la población en su conjunto (48).

Existen diferentes estrategias para actuar a nivel poblacional. Una de ellas consiste en no contener la infección en grupos de población menos vulnerables con el objetivo de que la infección natural les confiera protección y, en consecuencia, generar protección de rebaño para el conjunto de la población. Sin embargo, esta estrategia precisa de una parte una gran complejidad logística para llevarla a cabo correctamente y por otro lado se desconoce si se adquiere inmunidad protectora mantenida tras la infección y se han descrito casos graves en personas sin aparentes factores de riesgo, por lo que también plantearía problemas éticos.

Respecto a las medidas de prevención para actuar sobre el mecanismo de transmisión en el contexto pandémico, cabe distinguir entre ámbito sanitario/sociosanitario y población general. En el ámbito sanitario/sociosanitario debieron observarse escrupulosamente las medidas de aislamiento para evitar la transmisión por contacto y por gotas, así como para prevenir la transmisión respiratoria cuando se realizaban maniobras que puedan generar aerosoles (Tablas 2, 3a, 3b y 3c) (49). En población general las medidas fundamentales son: el lavado de manos periódico y sistemático, preferiblemente con agua y jabón y en su

ausencia, con gel hidroalcohólico; la distancia interpersonal de 2 metros incluyendo el saludo sin contacto; la barrera respiratoria, empleando la flexura del codo para cubrir boca y nariz al toser o estornudar; y el uso de mascarillas cuando no sea posible mantener la distancia interpersonal. En el caso de las mascarillas, es importante su uso correcto, cubriendo nariz y boca, no tocar la parte frontal y realizar higiene de manos antes y después de ponerla y quitarla. Las mascarillas quirúrgicas impiden la transmisión cuando las lleva una persona en periodo de transmisibilidad, por lo que son las más recomendables para un uso masivo. Las mascarillas de filtración con estándares FFP2-3 o equiparables y sin válvula de exhalación protegen a quien las utiliza y también impiden la transmisión cuando las lleva una persona en periodo de transmisibilidad. Se desconoce con certeza el efecto protector de las mascarillas higiénicas, caseras y mascarillas de protección con válvula de exhalación.

Tabla 2. Precauciones de aislamiento estándar a aplicar siempre en medio sanitario y sociosanitario.

### Precauciones estándar

<b>Higiene de manos</b>	Después de tocar sangre, fluidos corporales, secreciones, excreciones, artículos contaminados; inmediatamente después de quitarse los guantes; entre contactos con pacientes.
<b>Higiene y barrera respiratoria</b>	Las personas con síntomas respiratorios deben cubrirse la boca y la nariz al estornudar o toser, se debe observar la higiene de las manos después de habérselas ensuciado con secreciones respiratorias; se debe usar mascarilla quirúrgica o mantener una distancia > 2 metros si es posible.
<b>Guantes</b>	Para tocar sangre, fluidos corporales, secreciones, excreciones, artículos contaminados; para tocar membranas mucosas y piel no intacta.
<b>Bata</b>	Durante los procedimientos en que se anticipa el contacto de la ropa o piel expuesta con sangre, fluidos corporales, secreciones y excreciones.
<b>Mascarilla y protección ocular o pantalla facial</b>	Durante los procedimientos que puedan generar salpicaduras o aerosoles de sangre, fluidos corporales, secreciones, especialmente succión e intubación endotraqueal. Durante los procedimientos que puedan generar aerosoles en pacientes con sospecha o certeza de infecciones aerosoles respiratorios se debe usar una mascarilla de alta filtración FFP2, equivalente o superior, habiéndose realizado prueba de ajuste, además de guantes, bata y protección ocular o facial.
<b>Material sanitario contaminado</b>	Manejar de manera que se evite la transferencia de microorganismos entre personas y al medio ambiente; usar guantes si están visiblemente contaminados; realizar higiene de manos.
<b>Control medioambiental</b>	Desarrollar procedimientos para el mantenimiento, la limpieza y la desinfección de las superficies, especialmente las superficies que sean tocadas con frecuencia en las áreas de atención al paciente.
<b>Lavandería y textil</b>	Manejar de manera que se evite la transferencia de microorganismos entre personas y al medio ambiente.
<b>Agujas e instrumentos corto-punzantes</b>	No re-encapuchar ni manipular las agujas usadas; emplear dispositivos con mecanismos de seguridad integrados; desechar los objetos corto-punzantes usados en recipientes resistentes a los pinchazos.
<b>Ubicación del paciente</b>	Priorizar la ubicación en habitación individual de los pacientes con mayor riesgo de transmisión, debido a que contaminen el medio ambiente, no puedan mantener una higiene adecuada o tengan un mayor riesgo de adquirir una infección o de que una infección sea grave.

Traducido y modificado de CDC. Infection Control. Transmission-Based Precautions. <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/guidelines/Isolation-guidelines-H.pdf>

Tabla 3a. Precauciones de aislamiento en medio sanitario y sociosanitario a aplicar para prevenir la transmisión del SARS-CoV-2 en función de la modalidad de la misma.

<b>Microorganismos transmitidos por contacto (con pacientes de COVID-19 siempre)</b>	
<b>Guantes, bata y otros EPI</b> (equipos de protección individual)	Deben usarse guantes y bata para cualquier interacción del personal sanitario con el paciente o áreas o material potencialmente contaminado por éste. Todo el EPI necesario debe colocarse antes de entrar y desecharse antes de salir de la habitación.
<b>Ubicación del paciente</b>	Preferiblemente en habitación individual; si no es posible, personal especialista en control de infecciones debe valorar otras opciones (cohortes de pacientes con las mismas infecciones, etc.) y debe mantenerse una distancia entre pacientes > 2 m.

Tabla 3b. Precauciones de aislamiento en medio sanitario y sociosanitario a aplicar para prevenir la transmisión del SARS-CoV-2 en función de la modalidad de la misma.

<b>Microorganismos transmitidos por gotas &gt; 5 µm (con pacientes de COVID-19 siempre)</b>	
<b>Mascarilla quirúrgica (profesionales sanitarios)</b>	Cuando vayan a tener un contacto estrecho (< 2 m) con el paciente.
<b>Mascarilla quirúrgica (paciente)</b>	Cuando sea trasladado fuera de su habitación, si tolera.

Tabla 3c Precauciones de aislamiento en medio sanitario y sociosanitario a aplicar para prevenir la transmisión del SARS-CoV-2 en función de la modalidad de la misma.

<b>Microorganismos transmitidos por vía aérea, gotas &lt; 5 µm (con pacientes de COVID-19 cuando se realicen maniobras o procedimientos que puedan generar aerosoles)</b>	
<b>Ubicación del paciente</b>	Habitación individual con presión negativa, alta frecuencia de recambio de aire y filtros HEPA en los conductos de ventilación.
<b>Mascarilla de filtración (profesionales sanitarios)</b>	Cuando se acceda a la habitación del paciente debe utilizarse mascarilla de alta filtración que cumpla el estándar FFP2, equivalente o superior, habiéndose realizado prueba de ajuste.

\* Traducido y modificado de CDC. Infection Control. Transmission-Based Precautions.

<https://www.cdc.gov/infectioncontrol/pdf/guidelines/Isolation-guidelines-H.pdf>

Para actuar sobre la fuente de infección es fundamental el diagnóstico precoz de los casos para su inmediato aislamiento, un exhaustivo censo, seguimiento y cuarentena de los contactos. En enfermedades transmisibles con valores de  $R_0$  entre 2 y 3 y valores de transmisión presintomática de entre el 40% y el 60%, el aislamiento de casos por sí solo no permitiría controlar la transmisión; sin embargo, con la cuarentena de contactos sí se lograría controlar la epidemia, incluso en escenarios en que la efectividad de la identificación de casos fuese del 90% y no del 100%. Por este motivo es tan importante realizar una buena trazabilidad de contactos, ya que puede evitar la necesidad de imponer otras medidas de distanciamiento de carácter masivo como los confinamientos impuestos en diferentes países, incluida España. En ausencia de un tratamiento etiológico eficaz, no tienen cabida estrategias de quimioprofilaxis, que podrían llegar a plantearse si se dispusiera de una herramienta eficiente y segura.

Las medidas de prevención o profilaxis de disposición y de exposición han ejercido distinta presión biológica sobre el nuevo coronavirus (50). En condiciones naturales y dependiendo de la respuesta inmunitaria o del desarrollo de una vacuna de efectividad elevada pueden plantearse diferentes escenarios que se exponen en la Figura 8. Tras la primera difusión pandémica el virus ha hecho distintas mutaciones que afectan sobre todo a la espícula S de la superficie, no ha habido cambios estructurales significativos en la RNA-polimerasa ni en la proteasa de origen viral, posibles dianas terapéuticas, tampoco en la proteína E asociada a la patogenicidad. Esto significa que el virus solo sufre mutaciones adaptativas que de momento no suponen aumento de la virulencia y sí, una mejor adaptación a los huéspedes humanos. Los coronavirus suelen comportarse como virus bastante estables, aunque pueden sufrir procesos de recombinación y delección en su genoma, pero exhiben menor variabilidad que la de virus como el de la gripe o el Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 (VIH-1), lo cual podría condicionar su futuro si no le permite evadir la respuesta inmune humana.

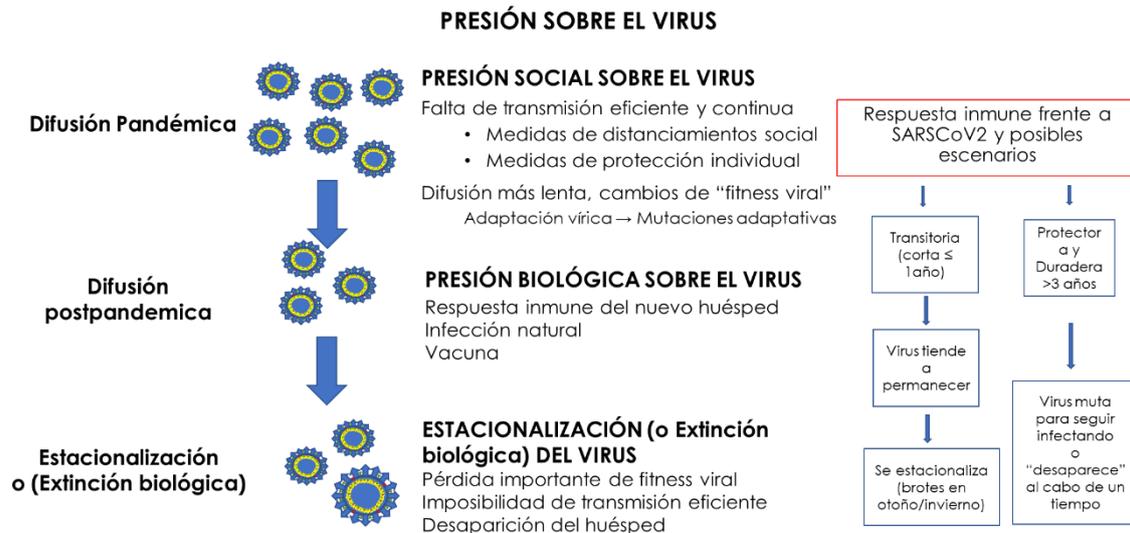


Figura 8. Factores sociales, inmunes y víricos que implican presión biológica sobre el virus en las diferentes fases desde su aparición, difusión hasta su estacionalización o extinción biológica. Tomada de (7).

### 3.1 Vacunación frente a SARS-CoV-2

A finales del año 2020 comenzaron campañas masivas de vacunación frente a la COVID-19. Inicialmente, fueron cuatro las vacunas aprobadas para su uso por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (51).

- Moderna Inc. (COVID-19 Vaccine, mRNA-1273), Spikevax®: vacuna de ARN mensajero que codifica la glicoproteína de superficie S encapsulada en nanopartículas lipídicas, con un esquema de vacunación de dos dosis en los días 0 y 29.
- Pfizer/BioNTech (BNT162b2) Comirnaty®: vacuna de ARN mensajero que codifica la glicoproteína de superficie S encapsulada en nanopartículas lipídicas, con un esquema de vacunación de dos dosis separadas por 21 días.
- Oxford Vaccine Group/AstraZeneca. ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Vaxzevria®: vacuna en la que la glicoproteína S se vehiculiza en un adenovirus no replicante de chimpancé con un esquema de vacunación de

dos dosis a los 0 y 28 días.

- Janssen Vaccines & Prevention B.V./Johnson (Ad26.COVS) COVID-19 Vaccine®: vacuna en la que la glicoproteína S se vehiculiza en un adenovirus humano 26 no replicante, con un esquema de vacunación de una sola dosis.

La vacunación contra la COVID-19 en España fue una estrategia llevada a cabo de manera nacional, que se inició el 27 de diciembre de 2020 con la finalidad de vacunar contra la COVID-19 a la población del país. Esta estrategia comenzó con la vacunación de las personas internadas en residencias, personal sanitario y en función de la edad, siendo las de más avanzada edad las primeras en recibir la dosis de vacunación correspondiente.

A fecha del 26 de mayo de 2023, en España se han registrado 40.739.123 personas vacunadas con la pauta completa, correspondiendo a un 85,9% de la población total (52).

#### **4. Influencia del medio ambiente en la transmisibilidad del SARS-CoV-2**

Los datos epidemiológicos y experimentales que están surgiendo ahora sugieren la implicación de la contaminación del aire en los resultados relacionados con la COVID-19. Como sugiere la literatura existente sobre múltiples virus respiratorios, la contaminación del aire puede desempeñar un papel en la morbilidad y mortalidad relacionadas con la COVID-19 según mecanismos específicos.

La contaminación del aire es una mezcla compleja de componentes gaseosos y particulados que varían tanto espacial como temporalmente. Hasta ahora, los estudios epidemiológicos relacionados con la COVID-19 han

investigado los impactos basados en partículas (PM, materia particulada) de dos tamaños, por ejemplo, partículas inhalables (partículas con un diámetro aerodinámico de corte del 50 % de 10  $\mu\text{m}$  ( $\text{PM}_{10}$ ) y partículas finas (partículas con un diámetro aerodinámico de corte del 50 % de 2,5  $\mu\text{m}$  ( $\text{PM}_{2,5}$ ). También vale la pena mencionar que tanto  $\text{PM}_{10}$  como  $\text{PM}_{2,5}$  son un indicador de partículas ultrafinas (diámetro  $<0,1 \mu\text{m}$ ). El tamaño es importante para determinar la transportabilidad de la MP y su destino final dentro del tracto respiratorio o el torrente sanguíneo. Dependiendo de su origen, las PM pueden tener diferentes composiciones. Las partículas carbonosas provenientes de la combustión de carbón, combustible o madera son las más dañinas y son responsables de muchas enfermedades crónicas, incluidas enfermedades cardiopulmonares y metabólicas, afecciones neurodegenerativas, cáncer y bajo peso al nacer (53,54). Los contaminantes gaseosos investigados hasta ahora a nivel poblacional en relación con el COVID-19 y otros virus respiratorios incluyen los óxidos de nitrógeno ( $\text{NO}_x$ ) y el ozono ( $\text{O}_3$ ). El  $\text{NO}_2$  es un importante contaminante del aire en entornos urbanos, derivado principalmente del tráfico, en particular de los automóviles diésel, y se ha asociado con asma, EPOC, bronquiolitis y enfermedades cardiovasculares (55). Los niveles troposféricos de  $\text{O}_3$  dependen de otros contaminantes emitidos, incluidos  $\text{NO}_x$  y COV (compuestos orgánicos volátiles), así como de parámetros climáticos, y se han asociado con un exceso de mortalidad y morbilidad cardiorrespiratoria (56)

#### **4.1 Contaminación del aire e infecciones respiratorias virales.**

Un siglo después de la pandemia de gripe de 1918, un estudio informó que las ciudades que utilizaban más carbón tenían decenas de miles de muertes por gripe en exceso en comparación con las ciudades que utilizaban menos carbón, teniendo en cuenta factores de confusión como el estado de salud socioeconómico (57). La exposición prolongada a la contaminación del aire se ha asociado con una mayor mortalidad por gripe en los EE.UU. (58). En 2003, un estudio chino sobre el SARS-CoV-1 demostró que las personas que vivían en las zonas más contaminadas tenían un riesgo dos veces mayor de morir a causa del SARS-CoV-

l en comparación con las personas que vivían en zonas menos contaminadas (59). En 2015, un análisis realizado en 195 países concluyó que la contaminación del aire contribuye significativamente a la carga de infecciones del tracto respiratorio inferior (60). Como se demostró con la gripe, la exposición a la contaminación del aire aumenta la gravedad de las infecciones respiratorias virales (61). Además, varios estudios han demostrado que los aumentos en las concentraciones de contaminantes del aire se asociaron con una mayor aparición de enfermedades virales respiratorias entre niños y adultos, en particular cuando la infección viral fue concomitante con un aumento a corto plazo en la exposición a la contaminación del aire. Los aumentos en las concentraciones de PM<sub>2,5</sub> se han asociado con mayores tasas de infección viral, a saber, gripe, virus respiratorio sincitial (VRS) y sarampión. En estos estudios, las concentraciones de PM<sub>2,5</sub> se correlacionaron con el número de nuevos casos de infecciones virales respiratorias con un retraso de unos pocos días (62,63).

#### 4.1.1 La contaminación del aire y COVID-19

Varios estudios también han informado de un vínculo entre la exposición a la contaminación del aire y la morbilidad y mortalidad por COVID-19 en humanos. Sin embargo, desde un punto de vista epidemiológico, surgieron varias preocupaciones a partir de estudios no aleatorios que investigaron esta relación. En primer lugar, los valores del número de casos confirmados de COVID-19, incluido el número de muertes, se han determinado sin metodologías ni herramientas estandarizadas, y sin pruebas fiables en muchos casos durante los primeros meses de la pandemia de COVID-19, lo que puede haber conducido a una subestimación del número total de resultados de COVID-19. En segundo lugar, los estudios adolecen de una clasificación errónea de la exposición a la contaminación del aire. Las evaluaciones disponibles provienen de satélites o estaciones de monitoreo locales sin ningún detalle sobre las exposiciones individuales. Aparte del estudio de Travaglio *et al.* (64) con datos a nivel individual

del Biobanco del Reino Unido, todos los estudios epidemiológicos son ecológicos con evaluaciones agregadas a nivel de población (países, condados y ciudades); por lo tanto, se necesitan más estudios longitudinales con datos a nivel individual (65).

Las concentraciones de contaminación ambiental exterior pueden ser un indicador general de la calidad del aire, pero no son un sustituto confiable de la exposición experimentada por un individuo determinado. En este contexto, el uso de niveles de superación establecidos por las autoridades públicas también es limitante, aunque puede considerarse como un indicador de exposición crónica a niveles elevados de contaminación del aire. Otra debilidad encontrada surge del hecho de que tanto la contaminación del aire como las infecciones están correlacionadas tanto espacial como temporalmente, lo que hasta ahora no ha sido tenido en cuenta en las investigaciones existentes. Se ha demostrado que los estudios que carecen de un control de las autocorrelaciones espacio-temporales sesgan la estimación de los resultados. En este contexto, conviene subrayar que los casos de COVID-19 surgen principalmente de grupos, en el trabajo, que no se tienen en cuenta en los estudios epidemiológicos (65). Además, la mayoría de los análisis no consideran factores de confusión importantes, es decir, factores relacionados tanto con la contaminación del aire como con COVID-19 y con la densidad de población (65).

La propagación viral puede variar considerablemente entre diferentes áreas dependiendo de la densidad de población, el momento de la introducción del virus y el cronograma en la adopción de las medidas de control de infecciones, como el distanciamiento físico, los requisitos de mascarillas, las políticas de pruebas o las directivas de quedarse en casa. Todos estos factores influyen en la dinámica de la enfermedad que puede estimarse a través del número diario de nuevos casos o mediante el cálculo del número reproductivo básico ( $R_0$ ) y número reproductivo efectivo, ambos en función de la transmisibilidad, las tasas de contacto y la duración de la contagiosidad, así como sobre el tiempo de modificación genómica

del virus. Como la contaminación del aire también puede influir tanto en la transmisibilidad como en la duración de la infecciosidad, el análisis del impacto de la contaminación del aire en la dinámica de la COVID-19 debe tener en cuenta factores de confusión como la densidad de población (66).

Entre los estudios que abordan los efectos a corto plazo de la contaminación del aire, Setti *et al.* (67) fueron los primeros en observar una asociación entre el número de provincias italianas con concentraciones promediadas diarias de PM<sub>10</sub> que superan los valores límite europeos de 50 µg·m<sup>-3</sup> y el número posterior de COVID-19. Se encontraron asociaciones significativas entre las concentraciones medias de PM<sub>2,5</sub> durante el mes de febrero de 2020 y el número total de casos italianos de COVID-19 el 31 de marzo de 2020 (68). Sin embargo, un estudio similar centrado en las regiones de Lombardía y Piamonte en el norte de Italia del 10 de febrero al 27 de marzo de 2020 informó una asociación nula entre el número de casos de COVID-19 y PM<sub>10</sub> concentraciones medidas varios días antes de la explosión de emergencia de COVID (69). Este estudio es menos sólido que los demás ya que se basa únicamente en un enfoque visual sin pruebas estadísticas. Un estudio que explora los casos de COVID-19 en Italia, Francia, Alemania y España informó una asociación positiva entre las concentraciones de PM<sub>2,5</sub> y PM<sub>10</sub> entre febrero y abril de 2020 y el número de casos infectados por SARS-CoV-2, mientras que se encontró una asociación negativa para O<sub>3</sub> (70).

En China, se examinaron los efectos específicos de cada ciudad de las PM<sub>10</sub> y PM<sub>2,5</sub> en los casos diarios confirmados de COVID-19 en más de 70 ciudades. Los aumentos retardados a corto plazo (7 y 14 días) en PM<sub>2,5</sub> se asociaron con casos diarios confirmados de COVID-19, y la magnitud del efecto fue mayor para PM<sub>2,5</sub> en comparación con PM<sub>10</sub> (71). Otro estudio realizado en China analizó los niveles a corto plazo de seis contaminantes diferentes (PM<sub>2,5</sub>, PM<sub>10</sub>, SO<sub>2</sub>, CO, NO<sub>2</sub> y O<sub>3</sub>) en 120 ciudades para determinar su asociación con los casos diarios confirmados de COVID-19. El estudio informó un aumento aproximado del 2% en los casos diarios de COVID-19 por cada 2 semanas de aumento de 10 µg m<sup>-3</sup> en PM<sub>2,5</sub> y

PM<sub>10</sub> (78). Un estudio previo también informó una asociación positiva entre los niveles de NO<sub>2</sub> medidos con un desfase de 12 días y la propagación de COVID-19 (estimada con el número de reproducción básico R<sub>0</sub>) en 63 ciudades chinas, después del ajuste de temperatura y humedad (72).

En cuanto al papel de la exposición prolongada a la contaminación del aire, un estudio italiano informó que los niveles medios de NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, PM<sub>2,5</sub> y PM<sub>10</sub> durante los últimos 4 años, así como el número de días que exceden los valores límite establecidos por la Comisión Europea durante los últimos 3 años, se correlacionaron con el número de casos de COVID-19 en Italia (73). Un estudio del Reino Unido que utilizó datos individuales del Biobanco del Reino Unido de 1450 participantes, incluidos 669 casos confirmados de COVID-19, que ajustó los modelos para variables de confusión, informó asociaciones positivas significativas de PM<sub>2,5</sub> y PM<sub>10</sub> con la infectividad del SARS-CoV-2 (64).

Además, para explorar el vínculo entre la contaminación del aire y la propagación de la COVID-19, varios estudios han analizado el efecto de la contaminación del aire en el pronóstico de la COVID-19. Aunque estos estudios responden a una pregunta diferente y también pueden tener sus propias debilidades, explorar el pronóstico de COVID-19 está menos influenciado por la dinámica de la infección y, por lo tanto, conduce a menos amenazas a la validez interna, como factores de confusión no medidos. En términos de mortalidad por COVID-19, se encontró que el NO<sub>2</sub> estaba relacionado con el COVID-19 en un estudio que abarcó Italia, España, Alemania y Francia y que reveló que el 83% de las muertes por COVID-19 ocurrieron en las regiones con los niveles más altos de NO<sub>2</sub> (70). En un estudio italiano, la mortalidad por COVID-19 el 31 de marzo de 2020 fue el doble en las regiones con los niveles más altos de PM<sub>2,5</sub> en comparación con la de las regiones con los niveles más bajos de PM<sub>2,5</sub> (68).

Las interpretaciones de estos efectos a corto y largo plazo deben hacerse en el contexto de sus respectivos diseños epidemiológicos. Dado que todos los estudios mencionados anteriormente fueron ecológicos y transversales, no se

pueden derivar declaraciones inferenciales a nivel individual. Los estudios ecológicos actualmente disponibles tienen una amenaza inherente a la validez interna: un sesgo de confusión no medido. Posibles factores de confusión como la densidad de población, la composición socioeconómica, el acceso a la atención sanitaria y las medidas de distanciamiento social también podrían explicar los hallazgos. Sin embargo, un estudio estadounidense examinó el vínculo entre las concentraciones ambientales de partículas finas a largo plazo y la mortalidad por COVID-19 tomándolas en cuenta. Este estudio, ajustado por múltiples factores de confusión a nivel de condado, concentraciones en el período 2000-2016. Después de ajustar por densidad de población, índice de masa corporal promedio, niveles de pobreza, tasas de tabaquismo, temperatura promedio, humedad y el número de pruebas realizadas en cada estado, el estudio concluyó que un aumento de  $1 \mu\text{g}\cdot\text{m}^3$  en  $\text{PM}_{2.5}$  a largo plazo. La concentración se asoció con un aumento del 8% en la mortalidad por COVID-19, que es un factor 10 mayor que las tasas de mortalidad por todas las causas en los mismos condados informados en un análisis anterior (74). Al tener en cuenta el momento de introducción del virus en cada condado, este estudio también tuvo en cuenta la dinámica de la enfermedad. Aunque este estudio se ajustó por posibles factores de confusión, se basa en el supuesto de que las  $\text{PM}_{2.5}$  anteriores las concentraciones seguían siendo representativas de las del período 2016-2020. Otra limitación proviene del hecho de que muchos de los factores de ajuste a nivel de condado resultaron de la Encuesta de factores de riesgo de comportamiento que excluyó a los residentes institucionalizados, mientras que representan una gran parte de las muertes por COVID-19 (65).

Recientemente, otro gran estudio realizado en EE.UU. mostró una relación significativa entre la exposición prolongada al  $\text{NO}_2$  y la mortalidad por COVID-19 (75). Este estudio utilizó modelos de contaminantes únicos y múltiples y controló las tendencias espaciales y un conjunto completo de posibles factores de confusión, incluidas las tasas de pruebas positivas a nivel estatal, la capacidad de atención médica a nivel de condado, la fase de la epidemia, la movilidad de la población, la situación sociodemográfica y socioeconómica del estado, factores de

riesgo de comportamiento y factores meteorológicos. Además, el estudio del Reino Unido mencionado anteriormente, ajustado por densidad de población, encontró que los niveles de  $\text{SO}_2$  y  $\text{NO}_2$  registrados entre 2018 y 2019 estaban relacionados positivamente con los casos de COVID-19 y la mortalidad por COVID-19, mientras que el  $\text{O}_3$  se correlacionó negativamente (64). Aunque la densidad de población es importante porque puede promover tanto la propagación viral como la contaminación del aire, no explica por qué algunas regiones densamente pobladas tienen un mayor número de casos y muertes por COVID-19, lo que apunta a desigualdades socioeconómicas y raciales, incluidas disparidades relacionadas con la exposición ambiental. Datos recientes de EE.UU. indican que el número de casos y muertes de COVID-19 experimentados por ciudadanos negros fue mayor (hasta un 75%) que en el resto de la población, aunque constituyen sólo una pequeña proporción (32% como máximo) de la población general (76). Fuera de la epidemiología convencional, se aplicaron métodos econométricos integrales para estudiar el efecto de las  $\text{PM}_{2,5}$  y casos, hospitalizaciones y muertes de COVID-19 en los 355 municipios de los Países Bajos (77). Los autores intentaron una serie de análisis de sensibilidad para tener en cuenta los factores de confusión no medidos (o el sesgo de variable omitida como se conoce comúnmente en econometría), el error de medición en la exposición y el resultado y el desbordamiento espacial. Descubrieron que un aumento de  $1 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$  en las partículas  $\text{PM}_{2,5}$  a largo plazo se asocia con nueve casos adicionales, tres admisiones hospitalarias y dos muertes. Curiosamente, este estudio encontró que las relaciones entre la contaminación del aire y el COVID-19 también se observan en las zonas rurales, lo que sugiere que la contaminación del aire juega un papel directo en el impacto del COVID-19, independientemente de un entorno urbano con todas sus características, como la densidad o hacinamiento. En esas zonas rurales, las  $\text{PM}_{2,5}$  provienen principalmente de fuentes agrícolas y especialmente de la ganadería intensiva que conduce a la liberación de  $\text{NH}_3$ . Al interactuar con otros contaminantes gaseosos como el  $\text{NO}_x$ , el  $\text{NH}_3$  atmosférico conduce a la formación de  $\text{PM}_{2,5}$ . En Europa, la agricultura es una de las principales fuentes de  $\text{PM}_{2,5}$  (78).

Las limitaciones adicionales de estos estudios observacionales incluyen el hecho de que la mayoría de los estudios de salud ambiental estiman asociaciones condicionales entre exposiciones ambientales no aleatorias y resultados de salud mediante una regresión directa de los datos observados sin etapas conceptuales y de diseño (79), un enfoque que está bien documentado para no garantizar las inferencias causales en general, especialmente en estudios de contaminación del aire en los que las exposiciones ambientales pueden correlacionarse entre sí y los efectos son pequeños (80,81). Esclarecer los efectos independientes de los contaminantes del aire ha sido un desafío para los estudios observacionales, pero se puede lograr si estos últimos se integran en un experimento aleatorio hipotético de múltiples contaminantes (81). Además, para evaluar la solidez de las conclusiones epidemiológicas, los estudios de contaminación del aire deben considerar sistemáticamente análisis de sensibilidad que: 1) varíen la magnitud de las relaciones entre las covariables de fondo no medidas y tanto el mecanismo de asignación de exposición como el resultado; o 2) estudiar desviaciones del mecanismo de asignación de exposición asumido. Se necesitan más investigaciones que tengan en cuenta estas limitaciones para comprender mejor la relación de la exposición a la contaminación del aire con el COVID-19.

## **4.2 Interacción de la contaminación con el SARS-CoV-2 en el aire**

Además de sus interacciones con el organismo, los contaminantes del aire y los virus respiratorios muestran interacciones complejas en el aire ambiente que pueden influir en la persistencia del virus en el aire. De extrema importancia en la investigación de la relación entre la contaminación del aire y el SARS-CoV-2 resultan el modo de transporte o transmisión del SARS-CoV-2, y las posibles interacciones físicoquímicas entre virus respiratorios y contaminantes presentes en el aire ambiente.

### 4.2.1 Gotas y aerosoles

El tamaño físico del SARS-CoV-2 es de aproximadamente 70 a 130 nm y su transmisión se produce principalmente mediante la emisión de macrogotas de 50 a 100  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, al toser y estornudar. Las macrogotas contienen el virus en el centro, rodeado de moléculas de agua y también moco o restos celulares. Estas macrogotas son pesadas y caen rápidamente al suelo, por lo que las autoridades sanitarias han establecido una distancia de seguridad de 2 m para limitar la transmisión viral. Las macrogotas también se pueden depositar en superficies sólidas donde el ARN viral aún es cuantificable varias horas después (42). Tal y como se ha demostrado para la gripe y el sarampión, estudios recientes también consideran la transmisión del SARS-CoV-2 a través de aerosoles formados por micro y nanogotas, también llamadas núcleos de gotitas y definidas como un sistema suspendido, de partículas sólidas o líquidas de tamaño  $<5 \mu\text{m}$  en el aire (82–85). Dependiendo de la masa de las partículas, los aerosoles pueden permanecer suspendidos en el aire durante varias horas y los estudios han encontrado que el ARN del SARS-CoV-2 todavía se detecta en el aire 3 h después de ser emitido (42).

El papel de la transmisión aérea del SARS-CoV-2 en la COVID-19 está ganando cada vez más reconocimiento. Quedan algunas dudas sobre la transmisibilidad del SARS-CoV-2 en suspensiones porque los aerosoles son más pequeños que las macrogotas y pueden contener menos virus viables. En un estudio reciente, aumenta el ARN viral del SARS-CoV-2 durante el cultivo celular del virus a partir del aerosol recuperado emitido por los pacientes al respirar o hablar y se demostró la presencia de viriones infecciosos que se replican en muestras de aerosol  $<1 \mu\text{m}$  en un nivel significativo ( $p < 0,05$ ) (86). Los análisis moleculares y de microscopía electrónica de transmisión de estas muestras también mostraron evidencia de proteínas virales y viriones intactos. La naturaleza infecciosa de los aerosoles recolectados en este estudio sugiere que la transmisión aérea de COVID-19 es posible y que las medidas de prevención de aerosoles son necesarias para detener eficazmente la propagación del SARS-CoV-2. Se necesitan

otros estudios que lo respalden.

#### 4.2.2 SARS-CoV-2 y PM en el aire y mecanismos relacionados

Independientemente de su infectividad, el SARS-CoV-2 emitido en forma de aerosol, por ejemplo al respirar, debería comportarse como partículas ultrafinas que surgen de otras fuentes, como el tráfico rodado y la calefacción. Los virus pueden mezclarse con otras partículas ultrafinas suspendidas y, por lo tanto, pueden aglomerarse para formar partículas de varios tamaños mediante la agregación, la condensación de partículas ultrafinas y la nucleación de precursores gaseosos (87,88). También es bien sabido que las partículas pueden servir como vectores para diversas sustancias como el polen y los microorganismos, incluidas bacterias, hongos y virus (89,90). Anteriormente se ha demostrado que los virus son transportados por partículas finas. Por ejemplo, un estudio ha demostrado que el virus de la gripe aviar se transmitía por partículas de polvo entre grupos de pollos separados (91). Recientemente se detectó ARN del SARS-CoV-2 en PM en la provincia de Bérgamo, en el norte de Italia, recolectado durante un período continuo de 3 semanas por dos muestreadores de aire independientes (92). Sin embargo, la presencia de ARN viral no significa necesariamente infectividad viral, que depende de la integridad estructural viral, como las glicoproteínas de superficie y una concentración viral suficiente (93).

### **4.3 Influencia de las condiciones climáticas en la interacción entre la contaminación y los virus**

Las condiciones meteorológicas también pueden desempeñar un papel importante en las interacciones entre la contaminación del aire y los virus. Aunque un estudio reciente no encontró ninguna evidencia de una asociación entre la radiación solar UV y el COVID-19, varios estudios han demostrado que la radiación UV tiene impactos antibacterianos y antivirales, tanto a través de un efecto directo como a través de la formación de O<sub>3</sub> y oxígeno reactivo (94)(95). La

contaminación del aire, especialmente las PM, puede reducir la penetración de los rayos UV, como lo demuestran varios estudios que informaron que los contaminantes del aire como las PM reducen significativamente la cantidad de UVB que recibe el organismo, por lo tanto, conducen a una reducción de la síntesis de vitamina D (96–100). En altas concentraciones, O<sub>3</sub> también puede filtrar los rayos UVB y puede provocar una disminución de los niveles de vitamina D. La vitamina D tiene una actividad antioxidante, que ejerce efectos protectores frente a las infecciones virales respiratorias y contra el estrés oxidativo debido a la contaminación del aire (101,102). Además, los estudios también informaron que la vitamina D modula la respuesta inflamatoria a las infecciones virales, regula el SRAA y que los niveles reducidos de vitamina D pueden desempeñar un papel en la gravedad de COVID-19 (103,104).

Con respecto a la influencia de la humedad relativa, varios estudios han informado asociaciones negativas con la transmisión del SARS-CoV-2 (95,96). Como las gotas virales contienen agua, la humedad puede desempeñar un papel en la evaporación y rehidratación de los aerosoles virales y, por lo tanto, estar involucrada en la estabilidad viral, pero su papel real en la transmisión viral y la actividad viral sigue siendo desconocido (105). Aunque todavía no hay consenso al respecto, parece probable que una disminución de la humedad provoque la deshidratación de las macrogotas en gotas más pequeñas que pueden permanecer en suspensión en el aire ambiente, mientras que un aumento de la humedad puede provocar un aumento del agua. contenido de las gotitas virales y, por tanto, un aumento de peso, lo que les permite caer al suelo más rápido.

Mientras que las condiciones más frías conducen a un aumento de otras transmisiones virales respiratorias como la gripe, hemos encontrado resultados contradictorios sobre el vínculo entre COVID-19 y la temperatura (106). Aunque varios trabajos encontraron que la temperatura se asociaba negativamente con la mortalidad y la transmisión de COVID-19, otro estudio no encontró ninguna evidencia de una asociación (104,107,108). Como se informó recientemente, el

aire seco (humedad relativa <20%) y frío afecta tanto la inmunidad como la propagación viral debido al hecho de que el aire seco puede facilitar el transporte viral en el aire y que las condiciones frías, además de la baja humedad, pueden afectar el funcionamiento de células ciliadas de las vías respiratorias (106). La humedad relativa y la temperatura también influyen en las concentraciones de contaminación del aire ambiente. En una estación fría, el aire frío y denso provoca una inversión de temperatura, lo que reduce la mezcla de aire y, por tanto, exacerba la contaminación por partículas existente. La persistencia de los contaminantes del aire también puede verse influenciada por la falta de viento, que impide su dispersión. Finalmente, las condiciones atmosféricas que promueven la formación y el estancamiento de PM también pueden promover la persistencia del SARS-CoV-2 en el aire (109). Por el contrario, los días soleados con temperaturas cálidas y radiación ultravioleta solar aumentan el potencial oxidativo de la atmósfera, lo que genera concentraciones más altas de O<sub>3</sub> y también puede provocar una viabilidad reducida del SARS-CoV-2 en el aire.

Las interacciones entre los contaminantes del aire y el SARS-CoV-2 se resumen en la Figura 9. La literatura existente sugiere que las partículas y los contaminantes gaseosos pueden actuar sobre el COVID-19 de varias maneras. La contaminación del aire puede aumentar la morbilidad y mortalidad por COVID-19 a través de su acción sobre las comorbilidades asociadas. Los estudios experimentales realizados con otros virus respiratorios respaldan la hipótesis de que la exposición a la contaminación del aire puede facilitar la aparición de la infección por COVID-19 mediante una disminución de la respuesta inmunitaria. Estudios en animales y humanos han informado que la exposición a contaminantes del aire conduce a un aumento de la permeabilidad de la mucosa y al estrés oxidativo, una disminución de los antioxidantes y de las proteínas antimicrobianas tensioactivas, así como a una alteración de la fagocitosis de los macrófagos. Además, la entrada del SARS-CoV-2 en las células huésped a través de ACE2 requiere la escisión de la proteína de pico viral mediante proteasas, y dicha actividad de proteasa puede verse aumentada por la contaminación del aire, como

está documentado para varios otros virus respiratorios.

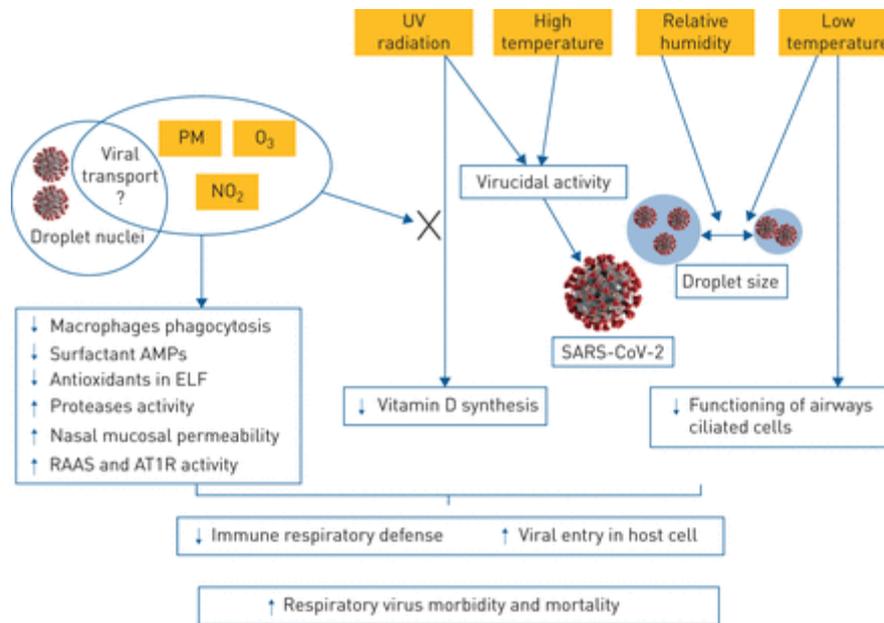


Figura 9. Interacción contaminantes atmosféricos y virus según condiciones atmosféricas. Tomado de (110).

ELF: líquido de revestimiento epitelial; RASS: sistema renina-angiotensina-aldosterona; AT1R: receptor de angiotensina 2 tipo 1.

En el aire ambiente, los contaminantes y los virus respiratorios muestran interacciones complejas. Según su composición, las PM y los virus pueden interactuar y modificar la actividad viral como lo demuestran los estudios *in vitro*. Además, se sabe que las PM son portadoras de microorganismos como virus, y se ha identificado ARN del SARS-CoV-2 en las PM. Sin embargo, todavía no está claro cuánto tiempo este virus permanece infeccioso en el aire ambiente y si la baja carga viral contenida en el aerosol es suficiente para inducir la infección. Las interacciones atmosféricas entre gases y virus también son complejas y dependen de factores meteorológicos contribuyentes, como la radiación ultravioleta y la humedad relativa. Al reducir las radiaciones ultravioleta (que tienen actividad antiviral), los contaminantes del aire pueden promover la persistencia viral en el aire ambiente y también reducir la síntesis de vitamina D y, por lo tanto, pueden desempeñar un papel en la respuesta inmune contra las infecciones virales.

Aunque se necesitan estudios más específicos que exploren las interacciones entre los contaminantes del aire y el SARS-CoV-2 en el aire ambiente y su impacto en la salud humana, parece que las exposiciones a la contaminación del aire, tanto a corto como a largo plazo, pueden ser un agravante importante para la transmisión del SARS-CoV-2 y la gravedad y letalidad del COVID-19 a través de múltiples mecanismos. Los estudios futuros también deberían examinar el papel de la contaminación del aire interior, en particular la biomasa y el humo del tabaco. El hecho de que tanto la biología como la química atmosférica estén implicadas por separado sugiere que es necesario un enfoque más holístico para el manejo y la mitigación de futuras epidemias. No podemos ignorar que el entorno que nos rodea puede estar exacerbando no sólo las enfermedades crónicas, pero también enfermedades infecciosas. A la luz de estas relaciones entre la contaminación del aire y la COVID-19, y en virtud del principio de precaución, parece oportuna la reducción de la contaminación del aire de todas las fuentes, especialmente la del tráfico rodado y la generación de calor, mediante el refuerzo de las políticas de salud pública.

## **II-JUSTIFICACIÓN**

La pandemia de COVID-19 ha mostrado su enorme gravedad en el número de casos confirmados y las tasas de mortalidad en todo el mundo. Algunos estudios iniciales sugieren que es más probable que ocurran brotes de COVID-19 en regiones de latitudes altas con un clima más frío y mejores condiciones socioeconómicas, como algunas partes de América del Norte y casi todos los países asiáticos y europeos (111). Para explicar su patrón de distribución espacio-temporal y gestionar el control de su transmisión en todo el mundo, muchos investigadores han estudiado la relación entre los factores ambientales y la ocurrencia de COVID-19. En general, en términos geográficos, los factores ambientales se clasifican en factores ambientales naturales y factores ambientales humanos (74). Algunos estudios mundiales han indicado que tanto los factores ambientales naturales como los humanos son cruciales para la transmisión de COVID-19 y el virus SARS-CoV-2 (112–115).

Como pandemia de transmisión aérea, se ha demostrado que el SARS-CoV-2 y la gravedad de la infección por COVID-19 se ven afectados por las condiciones climáticas y los contaminantes del aire (116–118). La temperatura (T) puede afectar la supervivencia y la transmisión del virus, y la humedad (H) contribuye a su viabilidad y persistencia al adherirse a objetos inanimados (111,119). El índice T y ultravioleta solar (UV) en un rango óptimo muestra un fuerte impacto tanto en la propagación del virus como en las infecciones comunitarias (120). La velocidad del viento, las precipitaciones y la presión del aire pueden afectar la supervivencia del SARS-CoV-2 suspendido en el aire, lo que puede explicar la alta incidencia de COVID-19 en países con un entorno meteorológico estable (119,121). Estudios anteriores indicaron que los factores meteorológicos, como la temperatura y la velocidad del viento, tienen un efecto retardado en los casos de COVID-19 y SARS-CoV-2 (122). Además, la transmisión del SARS-CoV-2 por aerosoles y fómites es plausible (42). Coccia sugirió que la "transmisión de la contaminación del aire a la persona" es el principal mecanismo que acelera la dinámica de transmisión de COVID-19 en lugar de la "transmisión de persona a persona" (123).

Además, las infecciones por COVID-19 muestran fuertes correlaciones con el entorno humano. El ACE2, expresada por el cuerpo humano, es el receptor para el SARS-CoV-2 que ingresa a las células huésped (124). El SARS-CoV-2 infecta a las personas al combinarse con ACE2, lo que significa que la contracción de COVID-19 no tiene sesgo a favor de la edad, el origen étnico o el género (125). Sin embargo, las características clínicas de los pacientes con COVID-19 muestran que la edad, el origen étnico, el género y el estado socioeconómico de los pacientes “ejercen” algún protagonismo en algunos grupos específicos (126,127). Varios estudios muestran que los pacientes con antecedentes de enfermedades concomitantes, como diabetes, hipertensión, etc., tienen mayores probabilidades de mortalidad por COVID-19 (128). En la pandemia de COVID-19, las disparidades y desigualdades en materia de salud se han puesto de relieve debido a problemas financieros e inequidades en el acceso a los servicios de salud (129). Como enfermedad de transmisión de persona a persona, los brotes de infecciones por COVID-19 ocurren fácilmente en lugares concurridos, como ciudades densamente pobladas y centros de transporte intensivo (130). Los formuladores de políticas en diferentes países han implementado confinamientos sociales, mostrando una efectividad notable en el control de la dinámica de transmisión de COVID-19 (131–134).

La dinámica de transmisión de la COVID-19 se ha descrito principalmente por el número básico de reproducción, los números de reproducción efectiva en tiempo real y las tasas de mortalidad, indicadores que utilizaron los responsables de la formulación de políticas para encontrar formas de aislar mejor a las personas infectadas por COVID-19 de otras personas (132,133,135). La evidencia de estacionalidad indica que las variables climáticas, como la radiación superficial y temperatura, también están asociadas con el número básico de reproducción, aunque su poder explicativo es más débil en comparación con los factores socioeconómicos y las medidas de control de enfermedades (136). Se sugirió un índice más exhaustivo y completo para la dinámica de transmisión de COVID-19 considerando diversos parámetros como los factores de riesgo ambientales,

demográficos, meteorológicos y de salud de las ciudades/regiones (123). Algunos indicadores integrales, como el comercio internacional, la densidad de población, el dinamismo económico y la movilidad humana, pueden explicar bien la gravedad de COVID-19 (137).

Muchos informes bibliográficos se han centrado en la correlación entre ciertas variables ambientales y la incidencia de COVID-19 en regiones o países específicos, o han presentado revisiones de evidencia bibliográfica sobre la interacción de COVID-19 y entornos naturales o sociales, como el análisis geoespacial de COVID-19 o el impacto de ambientes contaminados en COVID-19 (138,139). Sin embargo, como pandemia global, COVID-19 se ve afectado por condiciones ambientales complejas, y sus interacciones con el medio ambiente son cada vez más significativas (140). Más importante aún, su impacto en los seres humanos y la naturaleza puede cambiar su propagación (114,140). Por lo tanto, todavía se necesita una revisión sobre la correlación entre COVID-19 y los entornos naturales y humanos y sus interacciones. Por lo tanto, la motivación para este trabajo reside en tratar de contribuir a los interrogantes de cuál es la relación entre la incidencia de COVID-19 y los factores ambientales, y cuáles son los efectos interactivos de los diferentes factores ambientales en la propagación de COVID-19.

### **III. HIPÓTESIS**

La exposición a corto plazo a contaminantes del aire afecta el pronóstico de COVID-19 y es de esperar un aumento de los ingresos hospitalarios, de la mortalidad hospitalaria y del número de ingresos en la UCI.

## **IV. OBJETIVOS**

4.1 Delimitar la proporción de ingresos hospitalarios con diagnóstico principal de COVID-19 a partir de la base “MBDS” (El Conjunto Mínimo Básico de Datos”).

4.2 Describir las condiciones medioambientales en 2020.

4.3 Analizar las condiciones ambientales relacionadas con los ingresos hospitalarios por COVID-19.

4.4. Determinar las condiciones ambientales relacionadas con los ingresos en la UCI por COVID-19.

4.5 Describir las condiciones ambientales relacionadas con la mortalidad en la UCI por COVID-19.

4.6 Análisis de sensibilidad según los valores de contaminantes.

## **V.MATERIAL Y MÉTODOS**

## **1. Diseño de estudio**

Realizamos un estudio retrospectivo a nivel nacional basado en la población de pacientes hospitalizados debido a COVID-19 en España en 2020. Se recopilaron datos clínicos y administrativos de todos los pacientes del Conjunto Mínimo Básico de Datos (MBDS, por sus siglas en inglés) de España, una base de datos administrativa proporcionada por el Ministerio de Sanidad, que tiene una cobertura estimada del 99,5% para los ingresos hospitalarios en hospitales públicos y privados (141). La base de datos incluye números de identificación de pacientes encriptados, género, fecha de nacimiento, ingreso y alta hospitalaria, ingreso a unidades de cuidados intensivos (UCI) y código postal. También incluye datos clínicos, 20 códigos de diagnóstico y 20 códigos de procedimientos según la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª Revisión, Modificación Clínica (CIE-10-CM), así como el resultado al alta (142). El MBDS está validado en cuanto a calidad de datos y metodología general por el Ministerio de Sanidad de España, estableciendo protocolos y auditorías periódicas. Los datos se trataron con total confidencialidad de acuerdo con la legislación española. Dado el carácter anónimo y obligatorio de los datos, no se requirió ni fue necesario el consentimiento informado. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Área de Salud Este de Valladolid con el código PI 22-2855.

## **2. Variables y resultados**

Los códigos de diagnóstico incluidos en el MBDS diferencian entre diagnósticos primarios y secundarios al momento del alta y si estaban presentes al ingreso (POA). La hospitalización debido a COVID-19 se definió como cualquier hospitalización con los códigos B97.29 y U07.1 como diagnóstico principal presente al ingreso, desde el 1 de enero hasta el 31 de diciembre de 2020. Los resultados considerados en este estudio incluyeron la gravedad de COVID-19, definida como: a) ingreso hospitalario, b) mortalidad intrahospitalaria, c) ingreso a UCI y d) mortalidad en UCI. En España, la primera ola de COVID-19 estuvo marcada por el confinamiento desde el 15 de marzo hasta el 10 de mayo de ese año (143). Esto tuvo múltiples efectos, incluida una reducción considerable en el flujo de tráfico, entre otros (144). Por lo tanto, el estudio se dividió en dos períodos: el primero, desde la introducción de COVID-19 en España hasta el 10 de mayo de 2020; y el segundo, desde el 11 de mayo de 2020 hasta el 31 de diciembre de 2020.

## **3. Datos de contaminación atmosférica**

Los datos de contaminación atmosférica desde el 1 de enero de 2020 hasta el 31 de diciembre de 2020 se obtuvieron del Servicio de Vigilancia de Atmosférica Copernicus (CAMS) y los pronósticos de calidad del aire de Europa (145). CAMS registra análisis horarios para la Región Europea a un nivel de aproximadamente  $(0,1 \times 0,1 \text{ Km})$ , que corresponde a aproximadamente  $10 \text{ km}^2$ . Para los siete principales contaminantes atmosféricos, se calcularon promedios diarios y se utilizaron para el análisis, incluyendo monóxido de carbono (CO) en  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , óxido de nitrógeno (NO) en  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , dióxido de nitrógeno ( $\text{NO}_2$ ) en  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , dióxido de azufre ( $\text{SO}_2$ ) en  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , ozono ( $\text{O}_3$ ) en  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , partículas de material  $< 2.5 \mu\text{m}$  ( $\text{PM}_{2.5}$ ) en  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  y partículas de material  $< 10 \mu\text{m}$  ( $\text{PM}_{10}$ ) en  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ .

## **4. Datos meteorológicos**

La temperatura y la humedad relativa se consideraron las dos principales variables meteorológicas. Los datos se obtuvieron del Servicio de Cambio Climático de Copernicus, ERA5-Land, datos horarios desde 1950 hasta la actualidad (99). ERA5 produce análisis horarios en una cuadrícula regular de (0,1 × 0,1). Dado que Copernicus no proporciona datos de precipitación que puedan influir en los niveles de contaminación, se utilizó la humedad relativa como método indirecto para tener en cuenta la precipitación. Para medir la humedad del aire, se calculó el promedio diario de la temperatura del aire a 2 metros sobre la superficie del suelo, y la temperatura a la que el aire, a 2 metros sobre la superficie del suelo, tendría que enfriarse para que se produzca la saturación. Esos datos, combinados con la temperatura y la presión, se pueden utilizar para calcular la humedad relativa mediante la fórmula (146):

$$RH = 100 \exp\left(\frac{17.625 * TD}{243.04 + TD}\right) \exp\left(\frac{17.625 * T}{243.04 + T}\right)$$

Con TD como temperatura de punto de rocío (°C) a 2 metros sobre la superficie y T como temperatura (°C) del aire a 2 metros sobre la superficie.

## **5. Vinculación de datos ambientales y datos clínicos**

Una tarea crítica en estos estudios es vincular las exposiciones a contaminantes atmosféricos con los individuos en el conjunto de datos. Teniendo los datos en una cuadrícula detallada sobre España, la asignación se realizó de la siguiente manera: primero, se calculó el código postal del centroide de cada paciente; en segundo lugar, se buscó la posición más cercana del centroide en la cuadrícula; y finalmente, se vincularon los datos ambientales según la fecha de admisión.

## 6. Análisis estadístico

Se realizó un estudio descriptivo de los factores ambientales en cada ola de COVID-19 definida que correspondía con la propagación de una nueva variante. Se utilizó la prueba de correlación de Spearman para estudiar las relaciones variables entre los factores ambientales y los resultados. El período de incubación de COVID-19 varía de 1 a 7 días, por lo que se utilizó un enfoque de promedio móvil para tener en cuenta el efecto acumulativo de los factores ambientales. Por lo tanto, se examinaron los efectos acumulativos modelando el efecto rezagado del promedio móvil ( $lag_3$ ,  $lag_3$ ,  $lag_7$ ) en los promedios de los factores ambientales en la admisión hospitalaria diaria de COVID-19. Por ejemplo,  $lag_0$  representaba la concentración del día de la admisión hospitalaria.  $Lag_3$  representaba una exposición promedio móvil de 3 días, que se calculaba como la concentración promedio del día de la admisión hospitalaria y los tres días anteriores, y así sucesivamente. Se realizaron modelos separados para el período de confinamiento y el período posterior al confinamiento, utilizando un modelo aditivo generalizado (GAM) (147) con una distribución de Poisson y una función de enlace logarítmico para estimar la asociación entre las concentraciones promedio móviles de contaminantes atmosféricos y la admisión hospitalaria diaria, mortalidad hospitalaria, admisión a la UCI y mortalidad en la UCI. Los GAM se ajustaron por temperatura, humedad relativa y día de la semana. Debido a las correlaciones más altas entre los contaminantes atmosféricos (ver Tabla 4), cada modelo solo contiene uno de ellos para evitar la colinealidad. Por lo tanto, el modelo se define de la siguiente manera:

$$\log(y_{it}) = X_{it} + Temp_{it} + RH_{it} + s(day_i) + \epsilon_{it}$$

Donde  $i$  es el código postal,  $t$  es la fecha de admisión y  $\log(y_{it})$  es el número de casos de admisiones hospitalarias, mortalidad hospitalaria, admisión a la UCI y mortalidad en la UCI, transformados mediante logaritmo, para el código postal  $i$  y la fecha  $t$ .  $X_{it}$  representa el término del promedio móvil ( $lag_{0-1}$ ) de la contaminación

atmosférica diaria en el código postal  $i$ . Controlamos la sobre-dispersión utilizando una distribución cuasi-Poisson (148). Finalmente, se realizó un estudio de sensibilidad sobre los contaminantes que mostraron una asociación para establecer los valores en los que los contaminantes tuvieron un impacto más significativo en los resultados estudiados. Para este propósito, y debido a la alta correlación entre diferentes resultados, se utilizó una regresión de árbol de decisiones de múltiples salidas (149) con un mínimo de 1000 observaciones por hoja. Como regresores, se utilizaron los promedios móviles de cada uno de los contaminantes. Esto se realizó mediante una prueba MANOVA, que permite tener en cuenta el grado de correlación entre las salidas en el proceso de segmentación. Las salidas consideradas fueron las admisiones hospitalarias, la mortalidad en el hospital, la admisión a la UCI y la mortalidad en la UCI. Así, en cada árbol, podemos encontrar aquellos valores de contaminantes en los lags<sub>3</sub>, lags<sub>5</sub> y lags<sub>7</sub> para los cuales el número medio de salidas es diferente. También se realizó un análisis de sensibilidad secundario para evaluar el impacto de los factores ambientales en los eventos clínicos analizados, estratificando la población según las enfermedades respiratorias crónicas inferiores previas (CLRD) con los códigos CIE-10 J40 a J47, que abarca cuatro enfermedades principales: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquitis crónica, enfisema y asma. Todos los análisis se realizaron utilizando el software estadístico Python (versión 3.9) y R (versión 4.2.1) con el paquete mgcv (150) para el análisis GAM. Todos los análisis estadísticos se evaluaron utilizando pruebas de dos colas con un nivel de significación de 0.05. Las tasas de descubrimiento falso se calcularon utilizando el método de Benjamini-Hochberg para comparaciones múltiples.

Tabla 4. Tabla de correlación de Spearman entre los distintos factores componentes atmosféricos.

	<b>CO</b>	<b>NO</b>	<b>NO<sub>2</sub></b>	<b>SO<sub>2</sub></b>	<b>PM<sub>10</sub></b>	<b>PM<sub>2.5</sub></b>	<b>o<sub>3</sub></b>	<b>RH</b>	<b>Temp</b>
<b>CO</b>	1.00								
<b>NO</b>	0,56 *	1.00							
<b>NO<sub>2</sub></b>	0,63 *	0,96 *	1.00						
<b>SO<sub>2</sub></b>	0,51 *	0,73 *	0,76 *	1.00					
<b>PM<sub>10</sub></b>	0,29 *	0,47 *	0,51 *	0,48 *	1.00				
<b>PM<sub>2.5</sub></b>	0,40 *	0,54 *	0,59 *	0,51 *	0,94 *	1.00			
<b>o<sub>3</sub></b>	-0,63 *	-0,43 *	-0,48 *	-0,28 *	-0,17 *	-0,28 *	1.00		
<b>RH</b>	0,37 *	0.00	0,10 *	0.00	0,05	0,09	-0,60	1.00	
<b>Temp</b>	-0,55 *	-0,17 *	-0,21 *	-0,05 *	0,12 *	0,03 *	0,67 *	-0,60 *	1.00

Abreviaturas: CO: Monóxido de carbono; NO: Monóxido de nitrógeno; NO<sub>2</sub>: Dióxido de nitrógeno; SO<sub>2</sub> : Dióxido de azufre; O<sub>3</sub>: Ozono; PM<sub>10</sub>: Partículas < 10 µm; PM<sub>2.5</sub>: Partículas < 2,5 µm; HR: Humedad Relativa; Temp: Temperatura por encima de 2 m de superficie; \*: valor p < 0,001

## **VI- RESULTADOS**

## 1. Características de la población

Se registraron un total de 3.114.793 ingresos hospitalarios en la Base de Datos Mínimos Básicos Españoles (MDBS, por sus siglas en inglés) durante 2020 (6,6% de la población española), de los cuales 251.417 fueron admitidos con diagnóstico de COVID-19 (8,07% del total de ingresos) y 217.106 de ellos con el diagnóstico principal y presente al momento del ingreso hospitalario. Finalmente, se seleccionaron 208.744 (96%) ingresos hospitalarios con códigos postales completos (Figura 10).

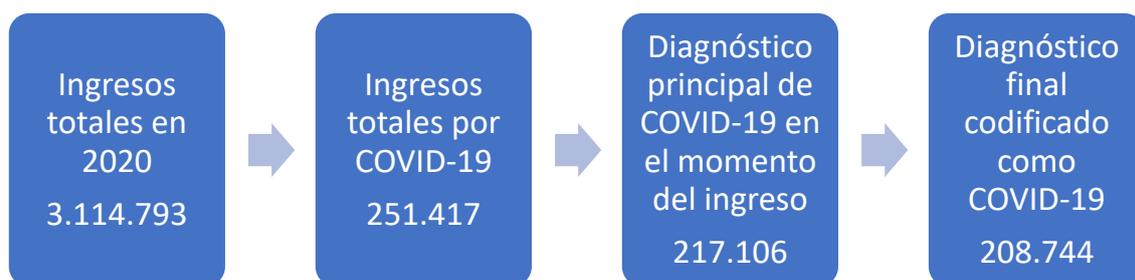


Figura 10. Diagrama de selección de pacientes.

La Tabla 5 muestra todas las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes estratificadas por oleadas. En general, la mediana de edad fue de 69 años y el 56% eran hombres. La estancia hospitalaria fue de siete días, la mortalidad intrahospitalaria fue del 15.9%, la admisión a la unidad de cuidados intensivos (UCI) fue del 8.8% y la mortalidad en la UCI fue cercana al 30%. Se encontró una diferencia en la mortalidad intrahospitalaria entre las oleadas, mientras que las características epidemiológicas se mantuvieron constantes.

Tabla 5: Resumen de las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con ingreso hospitalario por COVID-19 en España.

	<b>Total</b>	<b>Durante el confinamiento</b>	<b>Después del confinamiento</b>	<b>p-value</b>
<b>No</b>	208,744	103,154	105,590	
<b>Género (male)</b>	117,620 (56.35)	58,217 (56.44)	59,403 (56.26)	0.413
<b>Edad media</b>	69.0 (26.0)	69.0 (25.0)	69.0 (27.0)	0.770
<b>Tiempo de estancia</b>	8.0 (8.0)	8.0 (9.0)	8.0 (7.0)	<0.001
<b>Mortalidad hospitalaria</b>	34,867 (16.7)	19,317 (18.7)	15,550 (14.7)	<0.001
<b>Charlson Index</b>	1.0 (2.0)	1.0 (2.0)	1.0 (2.0)	<0.001
<b>UCI</b>	18,915 (9.1)	9094 (8.8)	9821 (9.3)	<0.001
<b>UCI fallecimiento</b>	6030 (31.9)	3057 (33.6)	2973 (30.3)	0.270
<b>UCI tiempo de estancia</b>	10.0 (16.0)	12.0 (19.0)	9.0 (13.0)	<0.001

Abreviaturas: No: Número de pacientes; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. Los valores se expresan como número (%) para variables categóricas y mediana (rango intercuartil) para variables cuantitativas.

## **2. Condiciones medioambientales durante el 2020**

Durante el confinamiento en 2020, los niveles de NO, NO<sub>2</sub> y SO<sub>2</sub> fueron más bajos, mientras que los niveles de CO, O<sub>3</sub>, PM<sub>10</sub> y PM<sub>2.5</sub> fueron más altos en comparación con el período posterior al confinamiento (Figura 11 y Figura 12). Para buscar un patrón estacional, también se estudiaron los años anteriores y posteriores. En general, la contaminación fue menor en 2020 en comparación con esos años. Sin embargo, se observan diferencias correspondientes a los períodos de confinamiento y post-confinamiento. Por lo tanto, un análisis separado de 2020 sería apropiado para descartar el efecto estacional.

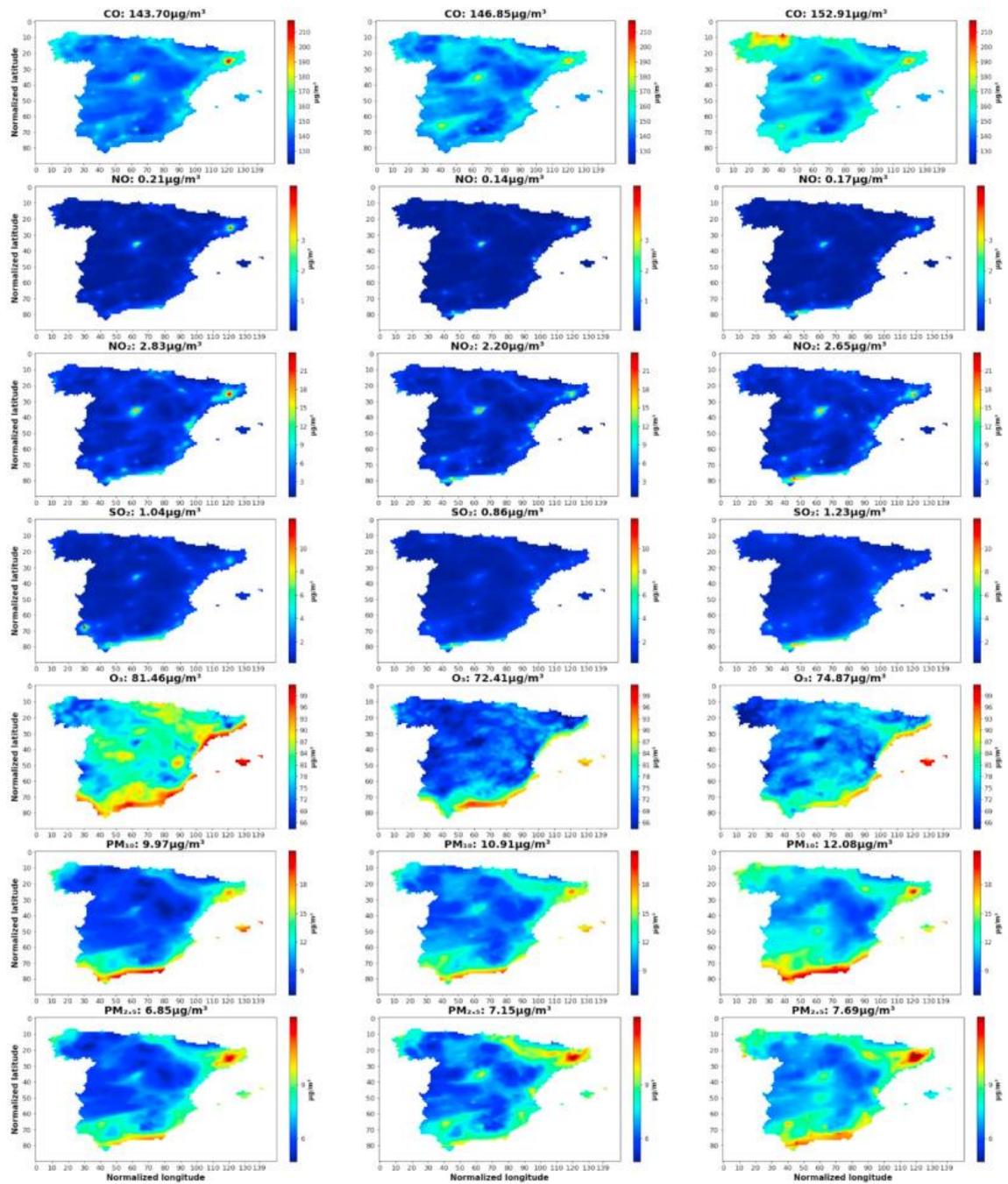


Figura 11. Media de los efectos ambientales en el período de confinamiento 2020 (centro) en comparación con el mismo período en 2019 (columna izquierda) y 2021 (columna derecha). Cada línea corresponde a los valores de CO, NO, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>, PM<sub>10</sub> y PM<sub>2.5</sub>.

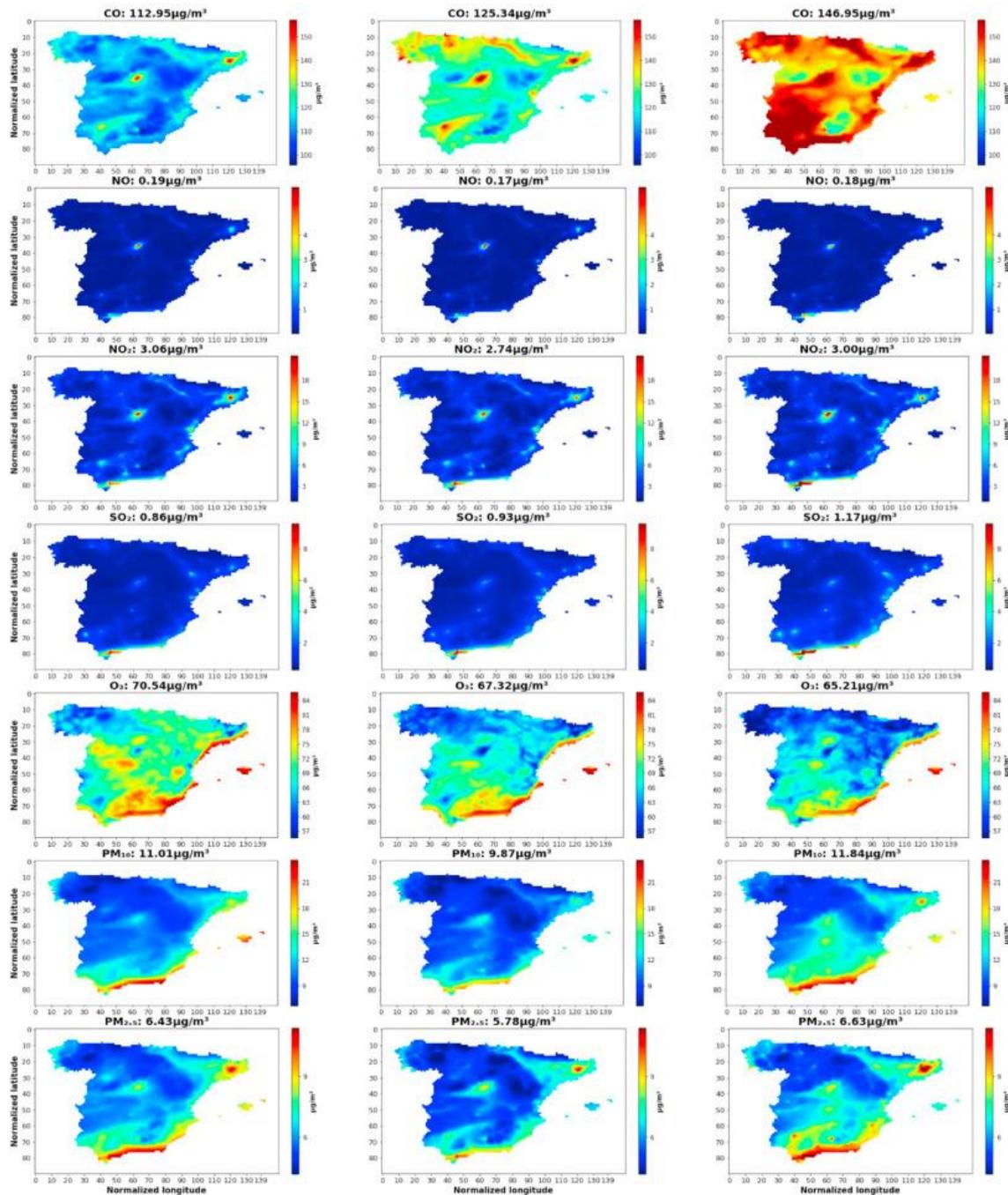
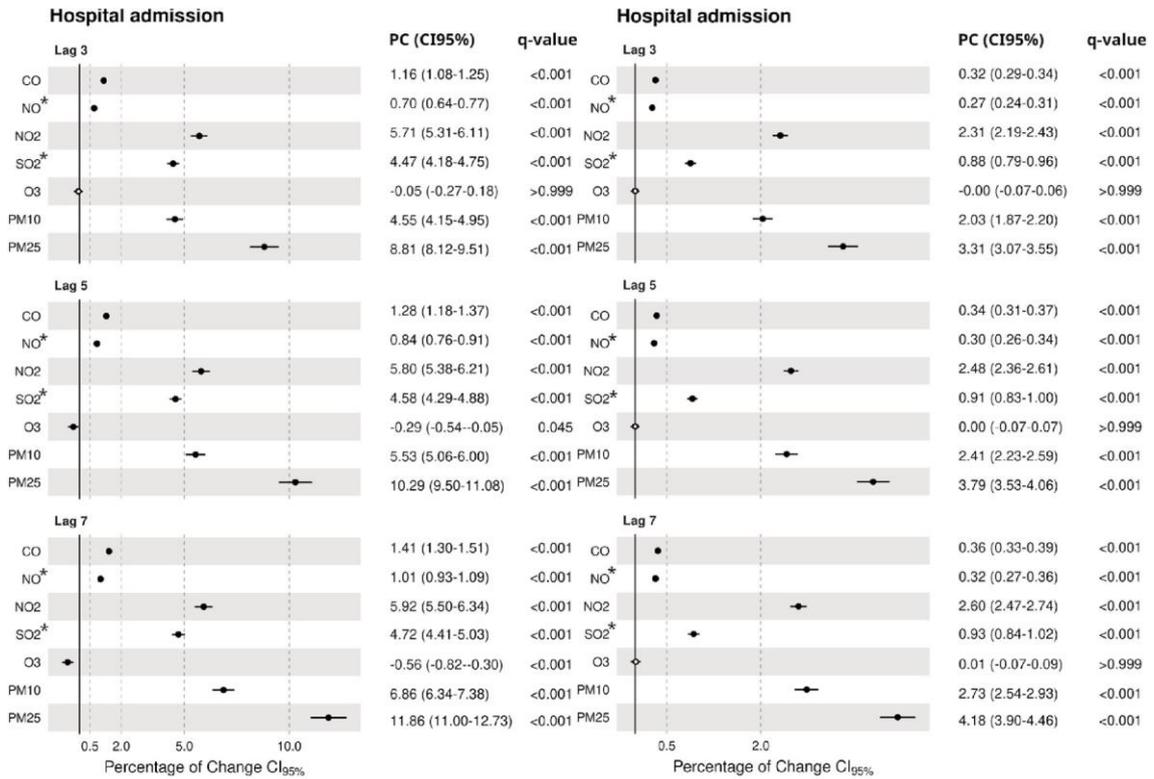


Figura 12. Media de los efectos ambientales en el período posterior al confinamiento de 2020 (centro) en comparación con el mismo período de 2019 (columna izquierda) y 2021 (columna derecha). Cada línea corresponde a los valores de CO, NO, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>, PM<sub>10</sub> y PM<sub>2.5</sub>.

### **3. Condiciones medioambientales relacionadas con los ingresos hospitalarios**

La Figura 13 muestra la asociación entre los factores ambientales y el número de hospitalizaciones. Durante el período de confinamiento, todos los contaminantes atmosféricos estuvieron positivamente asociados con las hospitalizaciones, excepto el  $O_3$ . El  $PM_{2.5}$  tuvo el impacto más significativo en las hospitalizaciones, con un porcentaje de cambio (PC) superior al 8% por cada incremento de  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Las exposiciones a  $NO_2$ ,  $PM_{10}$  y  $SO_2$  también afectaron las hospitalizaciones, con un aumento de alrededor del 5% por cada incremento de  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  para los dos primeros contaminantes y de  $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  para el tercero, en el promedio móvil. Aunque el impacto negativo de cierta contaminación atmosférica se mantuvo en el período posterior al confinamiento, no fue tan alto como en el período de confinamiento. El PC para  $PM_{2.5}$  fue de alrededor del 3-4% por incrementos de  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en el promedio móvil. Además, se observó un patrón similar para  $NO_2$  y  $PM_{10}$ . Sin embargo, el  $SO_2$  disminuyó considerablemente durante este período.



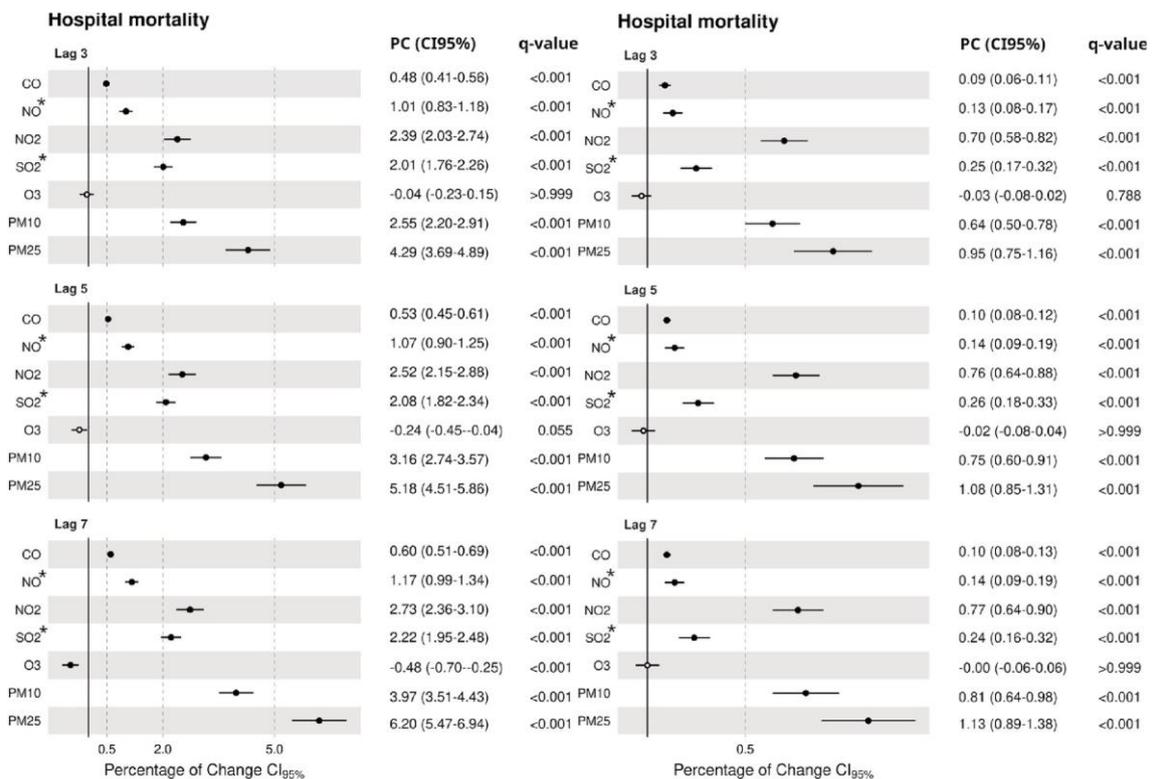
(a) Lockdown period.

(b) Post-lockdown period.

Figura 13. Resumen de la asociación entre factores ambientales y hospitalizaciones debido a COVID-19. Abreviaturas: PC: Porcentaje de cambio (%), calculado mediante GAM ajustado para temperatura, humedad y día de la semana. (\*) Aumentos de 0.1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  para NO y SO2. CI95%: 95% del intervalo de confianza. Lag: Efecto promedio móvil en 3, 5 y 7 días. q-value: Valor de tasa de descubrimiento falso. Ten en cuenta que los ejes x tienen diferentes escalas. (a): Lockdown period: período durante el confinamiento. (b): período postconfinamiento.

## 4. Condiciones medioambientales relacionadas con la mortalidad hospitalaria causada por COVID-19

Durante el período de confinamiento, se observó un impacto negativo de PM<sub>2.5</sub> en la mortalidad hospitalaria, con un PC alrededor del 5% para incrementos de 1 µg/m<sup>3</sup> en el promedio móvil en lag 3, 5 y 7 días. Además, PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> y SO<sub>2</sub> también mostraron un impacto negativo en la mortalidad hospitalaria, con un PC de al menos el 2% para incrementos de 1 µg/m<sup>3</sup> (PM<sub>10</sub> y NO<sub>2</sub>) y 0.1 µg/m<sup>3</sup> (SO<sub>2</sub>) en el promedio móvil en 3, 5 y 7 días. Asimismo, NO presentó un PC de al menos el 1% para incrementos de 0.1 µg/m<sup>3</sup> en el promedio móvil en lag 3, 5 y 7 días. Por el contrario, se observó un impacto menor de las condiciones ambientales en la mortalidad hospitalaria durante el período posterior al confinamiento (Figura 14).



(a) Lockdown period.

(b) Post-lockdown period.

Figura 14. Resumen de la asociación entre factores ambientales y mortalidad hospitalaria debido a COVID-19. Abreviaturas: PC: Porcentaje de cambio (%), calculado mediante GAM ajustado para temperatura, humedad y día de la semana. (\*) Aumentos de 0.1 µg/m<sup>3</sup> para NO y SO<sub>2</sub>. CI95%: 95% del intervalo de confianza. Lag: Efecto promedio móvil en 3, 5 y 7 días. q-value: Valor de tasa de descubrimiento falso.

## 5. Condiciones medioambientales relacionadas con los ingresos en UCI

El efecto de las condiciones ambientales durante el confinamiento mostró que  $PM_{10}$  y  $PM_{2.5}$  tenían la asociación más fuerte con la admisión a la UCI, con un PC entre el 2% y el 4% para incrementos de  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en el promedio móvil en lag 3, 5 y 7 días. Del mismo modo,  $NO_2$  y  $SO_2$  estaban asociados con la admisión a la UCI. Por el contrario, el impacto de los contaminantes en el período posterior al confinamiento fue menor y la asociación más fuerte se encontró para  $PM_{2.5}$ , con un PC del 1% para incrementos de  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en el promedio móvil en lag 3, 5 y 7 días (Figura 15).

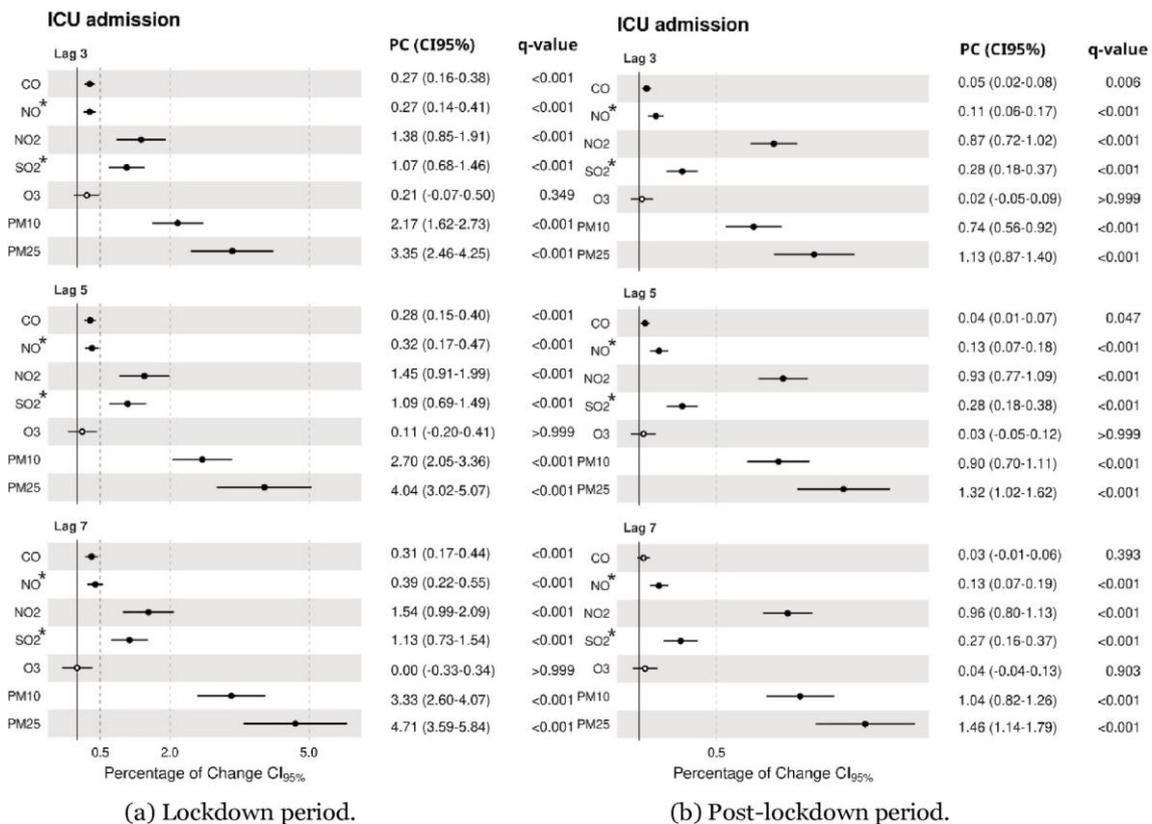
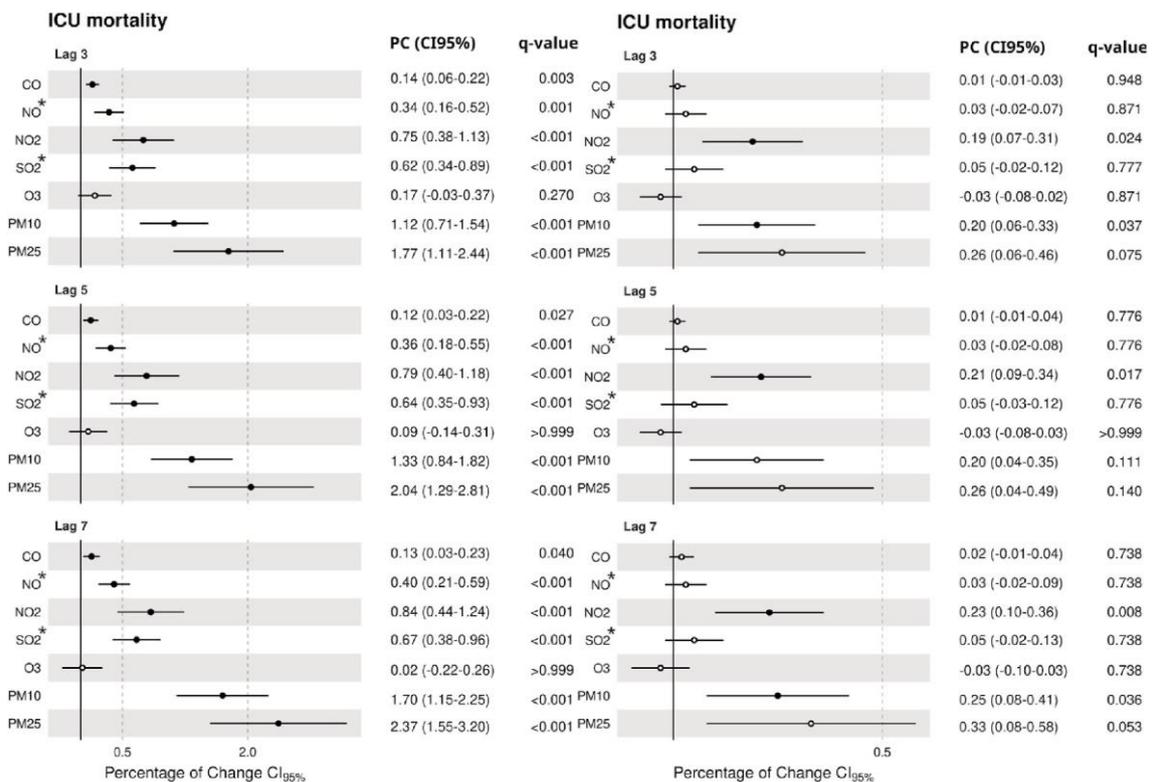


Figura 15. Resumen de la asociación entre factores ambientales y admisiones a la UCI debido a COVID-19. Abreviaturas: PC: Porcentaje de cambio (%), calculado mediante GAM ajustado para temperatura, humedad y día de la semana. (\*) Aumentos de  $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  para NO y  $SO_2$ . CI95%: 95% del intervalo de confianza. Lag: Efecto promedio móvil en 3, 5 y 7 días. q-value: Valor de tasa de descubrimiento falso.

## 6. Condiciones medioambientales relacionadas con la mortalidad en UCI

La Figura 16 muestra el efecto ambiental sobre la mortalidad en la UCI, pero esto fue evidente solo durante el confinamiento para  $PM_{2.5}$  y  $PM_{10}$ . Durante el período posterior al confinamiento, se observó una imagen diferente a la detectada anteriormente. Solo las exposiciones a  $PM_{2.5}$  y  $PM_{10}$  mostraron un ligero efecto en la mortalidad en la UCI, con un PC aproximado del 0.25% para aumentos de  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en el promedio móvil con un retraso de 3 y 7 días.



(a) Lockdown period.

(b) Post-lockdown period.

Figura 16. Resumen de la asociación entre factores ambientales y la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos (UCI) debido a COVID-19. Abreviaturas: PC: Porcentaje de cambio (%), calculado mediante GAM ajustado por temperatura, humedad y día de la semana. (\*) Aumentos de  $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  para NO y  $\text{SO}_2$ . CI95%: Intervalo de confianza del 95%. Lag: Efecto promedio móvil con un retraso de 3, 5 y 7 días. Valor q: Valor q de tasa de falsos descubrimientos.

## 7. Análisis de sensibilidad

Utilizando los factores ambientales que presentaron una asociación con los eventos estudiados, el análisis de sensibilidad determinó que durante el período de confinamiento, cerca del 65% de las admisiones hospitalarias, la mortalidad hospitalaria, las admisiones a la UCI y la mortalidad en la UCI ocurrieron cuando el promedio móvil a 3 días superaba los 162  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  para el CO, más de 0.9  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  para el SO<sub>2</sub>, 3.1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  para el NO<sub>2</sub>, 0.2  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  para el NO, 9.8  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  para el PM<sub>10</sub> y 8.5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  para el PM<sub>2.5</sub> (Figura 17).

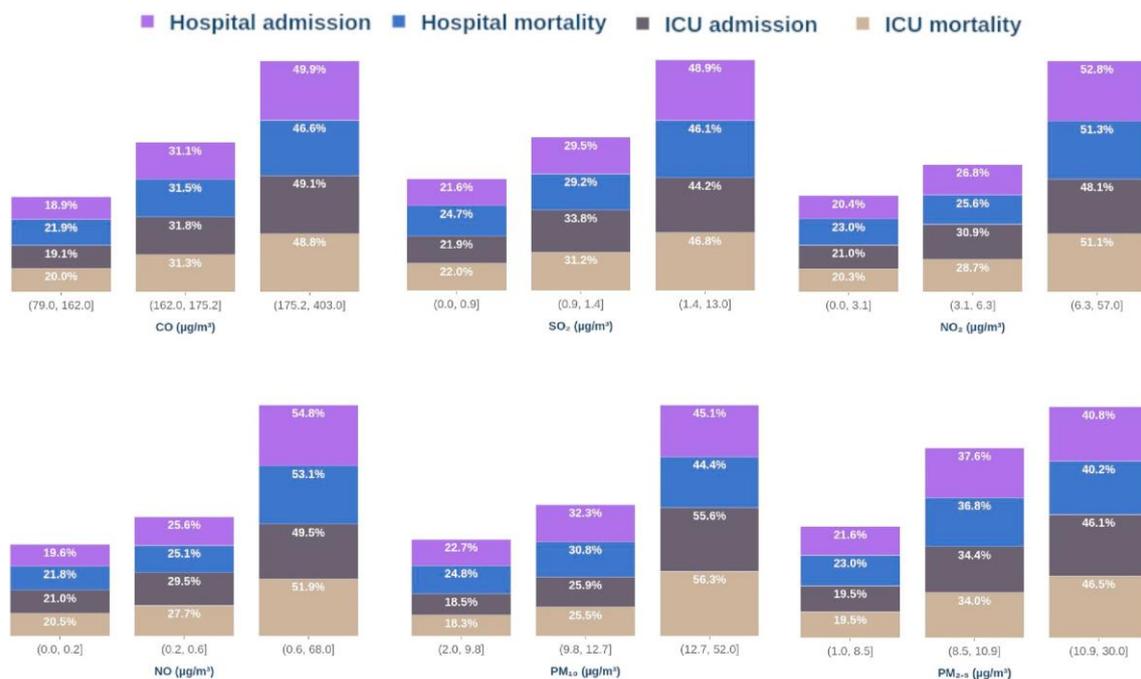


Figura 17. Resumen de la distribución de cada contaminante con su valor límite para cada resultado, obtenido mediante una regresión de árbol de decisión “multi-output” con un retraso de 3 días durante el período de confinamiento.

En el período posterior al confinamiento, los valores ambientales asociados con diferencias significativas en las medias de cada resultado fueron similares a los obtenidos en el período de confinamiento. Sin embargo, aunque la segmentación realizada proporcionó puntos de corte para los cuales la media de eventos fue significativamente diferente, la distribución de los eventos durante el período posterior al confinamiento resultó más uniforme que la obtenida en el período de confinamiento (Figura 18). Se encontraron patrones similares para los períodos de retraso de 5 y 7 días (datos no mostrados).

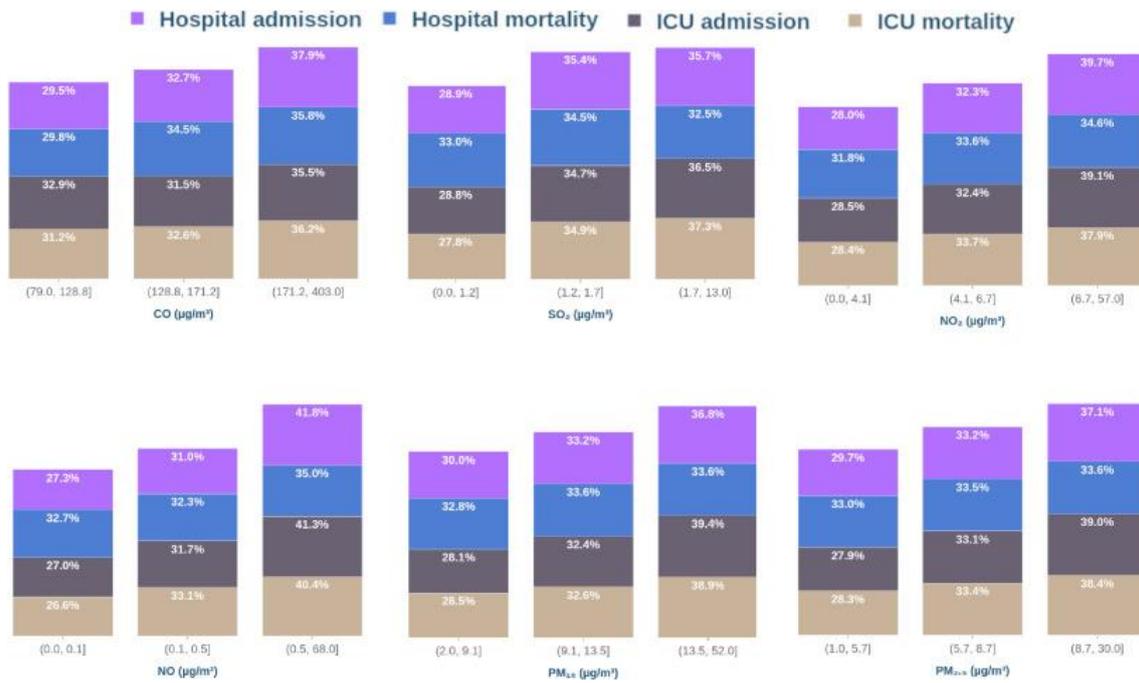


Figura 18. Resumen de la distribución de cada contaminante con su valor de corte para cada resultado, obtenido mediante regresión de árbol de decisión de múltiples resultados en el lapso de 3 días durante el periodo posterior al cierre.

Estratificamos a los pacientes según la presencia de enfermedad respiratoria crónica previa (CLRD, por sus siglas en inglés) para analizar la asociación entre los factores ambientales y los eventos clínicos. Cuando los pacientes no tenían CLRD, la asociación de los factores ambientales con los resultados estudiados se mantuvo en la misma dirección que cuando la población no estaba estratificada (Tabla 6). Sin embargo, cuando se consideró la presencia de CLRD previa, el efecto de los factores ambientales se redujo en todos los eventos clínicos analizados, especialmente en los eventos clínicos relacionados con la UCI (admisión y fallecimiento) (Tabla 7).

Tabla 6. Resumen de la asociación entre factores ambientales y resultados clínicos debido a COVID-19 en pacientes sin enfermedad crónica de las vías respiratorias inferiores.

factor ambiental	Admisión hospitalaria						Mortalidad hospitalaria					
	Primera ola			Segunda ola			Primera ola			Segunda ola		
	N.º eventos	CP (IC95%)	valor q	N.º eventos	CP (IC95%)	valor q	N.º eventos	CP (IC95%)	valor q	N.º eventos	CP (IC95%)	valor q
CO	88.905	1,12 (1,03–1,20)	<0,001	91.280	0,28 (0,25–0,31)	<0,001	16.154	0,44 (0,36–0,51)	<0,001	12.950	0,07 (0,05–0,09)	<0,001
NO *	88.905	2,04 (1,87–2,22)	<0,001	91.280	0,25 (0,21–0,29)	<0,001	16.154	0,94 (0,76–1,12)	<0,001	12.950	0,09 (0,05–0,14)	<0,001
NO2	88.905	5,40 (4,98–5,81)	<0,001	91.280	2,13 (2,01–2,25)	<0,001	16.154	2,13 (1,77–2,50)	<0,001	12.950	0,53 (0,42–0,65)	<0,001
SO2 *	88.905	4,25 (3,96–4,55)	<0,001	91.280	0,79 (0,71–0,87)	<0,001	16.154	1,81 (1,55–2,07)	<0,001	12.950	0,20 (0,12–0,27)	<0,001
O3	88.905	0,00 (–0,22–0,23)	>0,999	91.280	0,00 (–0,06–0,06)	>0,999	16.154	0,07 (–0,12–0,26)	>0,999	12.950	–0,02 (–0,07–0,04)	>0,999
PM10	88.905	4,38 (3,97–4,79)	<0,001	91.280	1,84 (1,68–2,00)	<0,001	16.154	2,34 (1,97–2,70)	<0,001	12.950	0,49 (0,36–0,63)	<0,001
PM25	88.905	8,38 (7,68–9,09)	<0,001	91.280	3,01 (2,78–3,25)	<0,001	16.154	3,89 (3,28–4,51)	<0,001	12.950	0,71 (0,51–0,92)	<0,001
CO	88.905	1,22 (1,12–1,31)	<0,001	91.280	0,30 (0,28–0,33)	<0,001	16.154	0,47 (0,39–0,56)	<0,001	12.950	0,08 (0,06–0,10)	<0,001
NO *	88.905	1,97 (1,80–2,13)	<0,001	91.280	0,27 (0,23–0,31)	<0,001	16.154	1,00 (0,81–1,18)	<0,001	12.950	0,11 (0,06–0,16)	<0,001
NO2	88.905	5,44 (5,02–5,87)	<0,001	91.280	2,28 (2,16–2,41)	<0,001	16.154	2,25 (1,87–2,62)	<0,001	12.950	0,59 (0,46–0,71)	<0,001
SO2 *	88.905	4,33 (4,03–4,64)	<0,001	91.280	0,83 (0,74–0,91)	<0,001	16.154	1,88 (1,61–2,15)	<0,001	12.950	0,20 (0,12–0,28)	<0,001
O3	88.905	–0,25 (–0,49–0,00)	0,124	91.280	0,01 (–0,06–0,07)	>0,999	16.154	–0,12 (–0,33–0,09)	0,670	12.950	–0,01 (–0,06–0,05)	>0,999
PM10	88.905	5,30 (4,83–5,79)	<0,001	91.280	2,20 (2,02–2,38)	<0,001	16.154	2,90 (2,48–3,32)	<0,001	12.950	0,57 (0,42–0,73)	<0,001
PM25	88.905	9,73 (8,93–10,54)	<0,001	91.280	3,46 (3,20–3,72)	<0,001	16.154	4,72 (4,03–5,42)	<0,001	12.950	0,80 (0,57–1,02)	<0,001
CO	88.905	1,33 (1,22–1,43)	<0,001	91.280	0,32 (0,29–0,35)	<0,001	16.154	0,54 (0,44–0,63)	<0,001	12.950	0,08 (0,06–0,11)	<0,001
NO *	88.905	2,10 (1,92–2,28)	<0,001	91.280	0,29 (0,25–0,33)	<0,001	16.154	1,08 (0,89–1,26)	<0,001	12.950	0,11 (0,05–0,16)	<0,001
NO2	88.905	5,54 (5,11–5,98)	<0,001	91.280	2,40 (2,27–2,53)	<0,001	16.154	2,44 (2,06–2,82)	<0,001	12.950	0,59 (0,46–0,72)	<0,001

<b>SO2 *</b>	88.905	4,45 (4,13–4,77)	<b>&lt;0,001</b>	91.280	0,84 (0,76–0,93)	<b>&lt;0,001</b>	16.154	2,00 (1,73–2,28)	<b>&lt;0,001</b>	12.950	0,19 (0,11–0,27)	<b>&lt;0,001</b>	
<b>O3</b>	88.905	–0,50 (–0,76–0,23)	<b>0.001</b>	91.280	0,01 (–0,06–0,08)	>0,999	16.154	–0,33 (–0,56–0,10)	<b>0.012</b>	12.950	0,01 (–0,05–0,07)	>0,999	
<b>PM10</b>	88.905	6,57 (6,04–7,10)	<b>&lt;0,001</b>	91.280	2,51 (2,32–2,70)	<b>&lt;0,001</b>	16.154	3,66 (3,19–4,12)	<b>&lt;0,001</b>	12.950	0,63 (0,46–0,79)	<b>&lt;0,001</b>	
<b>PM25</b>	88.905	11.19 (10.32–12.08)	<b>&lt;0,001</b>	91.280	3,84 (3,57–4,12)	<b>&lt;0,001</b>	16.154	5,67 (4,93–6,43)	<b>&lt;0,001</b>	12.950	0,83 (0,59–1,08)	<b>&lt;0,001</b>	
<b>Ingreso a UCI Mortalidad en UCI</b>													
<b>CO</b>	Retardo 3	7977	0,26 (0,15–0,38)	<b>&lt;0,001</b>	8543	0,05 (0,02–0,08)	<b>0.008</b>	2623	0,13 (0,05–0,21)	<b>0.004</b>	2478	0,00 (–0,02–0,03)	>0,999
<b>NO *</b>	Retardo 3	7977	0,65 (0,38–0,92)	<b>&lt;0,001</b>	8543	0,10 (0,05–0,16)	<b>&lt;0,001</b>	2623	0,31 (0,12–0,49)	<b>0.004</b>	2478	0,02 (–0,03–0,06)	>0,999
<b>NO2</b>	Retardo 3	7977	1,30 (0,76–1,85)	<b>&lt;0,001</b>	8543	0,77 (0,62–0,92)	<b>&lt;0,001</b>	2623	0,65 (0,28–1,03)	<b>0.003</b>	2478	0,15 (0,02–0,27)	0.114
<b>SO2 *</b>	Retardo 3	7977	1,01 (0,61–1,41)	<b>&lt;0,001</b>	8543	0,25 (0,16–0,35)	<b>&lt;0,001</b>	2623	0,55 (0,28–0,83)	<b>&lt;0,001</b>	2478	0,03 (–0,04–0,10)	>0,999
<b>O3</b>	Retardo 3	7977	0,27 (–0,02–0,55)	0.171	8543	0,03 (–0,04–0,11)	0.984	2623	0,21 (0,02–0,41)	0,087	2478	–0,03 (–0,09–0,02)	>0,999
<b>PM10</b>	Retardo 3	7977	2,04 (1,47–2,61)	<b>&lt;0,001</b>	8543	0,65 (0,46–0,83)	<b>&lt;0,001</b>	2623	1,01 (0,60–1,42)	<b>&lt;0,001</b>	2478	0,21 (0,07–0,35)	<b>0.060</b>
<b>PM25</b>	Retardo 3	7977	3,12 (2,21–4,04)	<b>&lt;0,001</b>	8543	0,98 (0,71–1,25)	<b>&lt;0,001</b>	2623	1,55 (0,89–2,20)	<b>&lt;0,001</b>	2478	0,28 (0,07–0,48)	<b>0.075</b>
<b>CO</b>	Retardo 5	7977	0,26 (0,13–0,39)	<b>&lt;0,001</b>	8543	0,04 (0,01–0,07)	0.068	2623	0,11 (0,02–0,20)	0.054	2478	0,01 (–0,02–0,03)	>0,999
<b>NO *</b>	Retardo 5	7977	0,64 (0,37–0,92)	<b>&lt;0,001</b>	8543	0,12 (0,06–0,18)	<b>&lt;0,001</b>	2623	0,32 (0,13–0,51)	<b>0.004</b>	2478	0,02 (–0,03–0,07)	>0,999
<b>NO2</b>	Retardo 5	7977	1,33 (0,77–1,90)	<b>&lt;0,001</b>	8543	0,83 (0,67–0,99)	<b>&lt;0,001</b>	2623	0,66 (0,27–1,05)	<b>0.004</b>	2478	0,16 (0,03–0,29)	0,129
<b>Entonces *2</b>	Retardo 5	7977	1,01 (0,60–1,42)	<b>&lt;0,001</b>	8543	0,26 (0,15–0,36)	<b>&lt;0,001</b>	2623	0,56 (0,27–0,84)	<b>0.001</b>	2478	0,02 (–0,05–0,10)	>0,999

<b>O3</b>	Retardo 5	7977	0,19 (-0,13- 0,50)	0.640	8543	0,04 (-0,04- 0,12)	0,794	2623	0,16 (-0,06- 0,38)	0,427	2478	-0,03 (-0,09- 0,03)	>0,999
<b>PM10</b>	Retardo 5	7977	2,50 (1,83- 3,17)	<0,001	8543	0,80 (0,59- 1,00)	<0,001	2623	1,15 (0,67- 1,64)	<0,001	2478	0,20 (0,04- 0,36)	0,129
<b>PM25</b>	Retardo 5	7977	3,67 (2,62- 4,72)	<0,001	8543	1,16 (0,86- 1,46)	<0,001	2623	1,71 (0,95- 2,46)	<0,001	2478	0,27 (0,04- 0,50)	0,132
<b>CO</b>	Retardo 7	7977	0,28 (0,14- 0,42)	<0,001	8543	0,02 (-0,01- 0,06)	0.506	2623	0,10 (0,01- 0,20)	0.116	2478	0,01 (-0,01- 0,04)	>0,999
<b>NO *</b>	Retardo 7	7977	0,68 (0,40- 0,96)	<0,001	8543	0,12 (0,06- 0,19)	<0,001	2623	0,35 (0,16- 0,54)	<b>0.001</b>	2478	0,02 (-0,03- 0,08)	>0,999
<b>NO2</b>	Retardo 7	7977	1,42 (0,85- 2,00)	<0,001	8543	0,85 (0,69- 1,02)	<0,001	2623	0,72 (0,32- 1,11)	<b>0.001</b>	2478	0,18 (0,05- 0,32)	0.100
<b>SO2 *</b>	Retardo 7	7977	1,05 (0,63- 1,47)	<0,001	8543	0,25 (0,14- 0,35)	<0,001	2623	0,59 (0,30- 0,88)	<0,001	2478	0,03 (-0,05- 0,11)	>0,999
<b>O3</b>	Retardo 7	7977	0,08 (-0,26- 0,42)	>0,999	8543	0,05 (-0,04- 0,13)	0.760	2623	0,08 (-0,16- 0,32)	>0,999	2478	-0,03 (-0,10- 0,03)	>0,999
<b>PM10</b>	Retardo 7	7977	3,10 (2,35- 3,86)	<0,001	8543	0,93 (0,71- 1,15)	<0,001	2623	1,45 (0,91- 2,00)	<0,001	2478	0,21 (0,04- 0,38)	0.100
<b>PM25</b>	Retardo 7	7977	4,29 (3,15- 5,44)	<0,001	8543	1,30 (0,98- 1,63)	<0,001	2623	1,99 (1,17- 2,81)	<0,001	2478	0,31 (0,06- 0,56)	0.100

Abreviaturas: PC: Porcentaje de cambio (%), calculado por GAM ajustado por temperatura, humedad y día de la semana. (\*) Incrementos de 0,1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  para NO y SO<sub>2</sub>. IC 95%, 95% del intervalo de confianza. Lag: Efecto de retardo de la media móvil a los 3, 5 y 7 días. valor q: tasa de descubrimiento falso valor q

Tabla 7. Resumen de la asociación entre factores ambientales y resultados clínicos debido a COVID-19 en pacientes con enfermedad crónica de las vías respiratorias inferiores.

factor ambiental	Admisión hospitalaria						Mortalidad hospitalaria					
	Primera ola			Segunda ola			celda vacía			celda vacía		
	N.º eventos	CP (IC95%)	factor ambiental	Retraso	N.º eventos	CP (IC95%)	factor ambiental	Retraso	N.º eventos	CP (IC95%)	factor ambiental	Retraso
<b>CO</b>	14.249	0,41 (0,32–0,49)	<0,001	14.310	0,08 (0,05–0,11)	<0,001	3163	0,12 (0,05–0,18)	0.002	2600	0,03 (0,00–0,05)	0,059
<b>NO *</b>	14.249	0,36 (0,27–0,46)	<0,001	14.310	0,10 (0,06–0,14)	<0,001	3163	0,26 (0,11–0,40)	<b>0.002</b>	2600	0,04 (0,00–0,08)	0,092
<b>NO2</b>	14.249	2,00 (1,59–2,42)	<0,001	14.310	0,91 (0,78–1,05)	<0,001	3163	0,60 (0,29–0,90)	<0,001	2600	0,28 (0,18–0,39)	<0,001
<b>SO2 *</b>	14.249	1,72 (1,42–2,02)	<0,001	14.310	0,38 (0,29–0,47)	<0,001	3163	0,55 (0,33–0,78)	<0,001	2600	0,13 (0,05–0,20)	<b>0.003</b>
<b>O3</b>	14.249	0,11 (–0,11–0,33)	0.821	14.310	0,03 (–0,04–0,10)	>0,999	3163	0,01 (–0,15–0,17)	>0,999	2600	–0,00 (–0,05–0,05)	>0,999
<b>PM10</b>	14.249	2,53 (2,11–2,96)	<0,001	14.310	1,06 (0,88–1,23)	<0,001	3163	1,10 (0,79–1,42)	<0,001	2600	0,31 (0,18–0,44)	<0,001
<b>PM25</b>	14.249	4,19 (3,49–4,90)	<0,001	14.310	1,58 (1,33–1,83)	<0,001	3163	1,55 (1,04–2,07)	<0,001	2600	0,43 (0,24–0,63)	<0,001
<b>CO</b>	14.249	0,44 (0,34–0,54)	<0,001	14.310	0,09 (0,05–0,12)	<0,001	3163	0,11 (0,04–0,18)	<b>0.010</b>	2600	0,03 (0,01–0,06)	<b>0.024</b>
<b>NO *</b>	14.249	0,43 (0,32–0,54)	<0,001	14.310	0,12 (0,07–0,16)	<0,001	3163	0,25 (0,10–0,40)	<b>0.004</b>	2600	0,05 (0,01–0,09)	0.065
<b>NO2</b>	14.249	2,05 (1,63–2,47)	<0,001	14.310	0,98 (0,84–1,12)	<0,001	3163	0,60 (0,29–0,91)	<b>0.001</b>	2600	0,30 (0,19–0,41)	<0,001
<b>SO2 *</b>	14.249	1,75 (1,44–2,07)	<0,001	14.310	0,40 (0,30–0,50)	<0,001	3163	0,54 (0,31–0,77)	<0,001	2600	0,13 (0,06–0,21)	<b>0.002</b>

<b>O3</b>	14.249	0,03 (-0,21– 0,27)	>0,999	14.310	0,04 (-0,03– 0,12)	0,662	3163	-0,06 (-0,23– 0,12)	>0,999	2600	0,00 (-0,05– 0,06)	>0,999
<b>PM10</b>	14.249	3,14 (2,64– 3,64)	<0,001	14.310	1,21 (1,01– 1,40)	<0,001	3163	1,36 (0,99– 1,74)	<0,001	2600	0,34 (0,19– 0,49)	<0,001
<b>PM25</b>	14.249	5,08 (4,27– 5,90)	<0,001	14.310	1,78 (1,51– 2,06)	<0,001	3163	1,87 (1,28– 2,46)	<0,001	2600	0,47 (0,26– 0,69)	<0,001
<b>CO</b>	14.249	0,50 (0,39– 0,60)	<0,001	14.310	0,09 (0,06– 0,12)	<0,001	3163	0,12 (0,04– 0,20)	<b>0,008</b>	2600	0,04 (0,01– 0,06)	<b>0,009</b>
<b>NO *</b>	14.249	0,52 (0,41– 0,64)	<0,001	14.310	0,12 (0,08– 0,17)	<0,001	3163	0,29 (0,14– 0,44)	<b>0,001</b>	2600	0,05 (0,01– 0,09)	<b>0,050</b>
<b>NO2</b>	14.249	2,14 (1,71– 2,57)	<0,001	14.310	1,04 (0,89– 1,18)	<0,001	3163	0,68 (0,36– 1,00)	<0,001	2600	0,32 (0,20– 0,43)	<0,001
<b>SO2 *</b>	14.249	1,82 (1,50– 2,14)	<0,001	14.310	0,41 (0,31– 0,51)	<0,001	3163	0,57 (0,34– 0,81)	<0,001	2600	0,13 (0,06– 0,21)	<b>0,002</b>
<b>O3</b>	14.249	-0,09 (-0,34– 0,17)	>0,999	14.310	0,05 (-0,03– 0,13)	0,501	3163	-0,17 (-0,36– 0,02)	0,199	2600	0,02 (-0,04– 0,07)	>0,999
<b>PM10</b>	14.249	3,86 (3,31– 4,42)	<0,001	14.310	1,34 (1,13– 1,55)	<0,001	3163	1,68 (1,27– 2,10)	<0,001	2600	0,35 (0,20– 0,51)	<0,001
<b>PM25</b>	14.249	5,98 (5,10– 6,87)	<0,001	14.310	1,93 (1,63– 2,23)	<0,001	3163	2,24 (1,60– 2,89)	<0,001	2600	0,48 (0,25– 0,71)	<0,001
<b>CO</b>	1117	0,03 (-0,06– 0,11)	>0,999	1278	0,00 (-0,02– 0,03)	>0,999	434	-0,04 (-0,12– 0,03)	>0,999	495	-0,01 (-0,03–0,01)	>0,999
<b>NO *</b>	1117	0,01 (-0,09– 0,11)	>0,999	1278	0,04 (0,00– 0,09)	0,143	434	0,02 (-0,12– 0,16)	>0,999	495	0,00 (-0,06– 0,06)	>0,999
<b>NO2</b>	1117	0,13 (-0,26– 0,52)	>0,999	1278	0,24 (0,12– 0,37)	<b>0,003</b>	434	0,07 (-0,24– 0,38)	>0,999	495	0,01 (-0,11– 0,13)	>0,999

<b>SO2 *</b>	1117	0,17 (-0,12-0,46)	>0,999	1278	0,11 (0,03-0,19)	<b>0.037</b>	434	0,05 (-0,18-0,28)	>0,999	495	0,05 (-0,02-0,12)	>0,999
<b>O3</b>	1117	0,24 (0,02-0,46)	0.208	1278	-0,02 (-0,08-0,04)	>0,999	434	-0,03 (-0,20-0,14)	>0,999	495	-0,03 (-0,09-0,03)	>0,999
<b>PM10</b>	1117	0,78 (0,34-1,22)	<b>0.010</b>	1278	0,27 (0,12-0,41)	<b>0.004</b>	434	0,34 (-0,03-0,72)	>0,999	495	0,08 (-0,06-0,22)	>0,999
<b>PM25</b>	1117	1,06 (0,35-1,77)	<b>0.032</b>	1278	0,37 (0,15-0,59)	<b>0.006</b>	434	0,35 (-0,21-0,92)	>0,999	495	0,07 (-0,14-0,28)	>0,999
<b>CO</b>	1117	0,04 (-0,06-0,14)	>0,999	1278	0,01 (-0,02-0,04)	>0,999	434	-0,02 (-0,10-0,06)	>0,999	495	0,00 (-0,02-0,03)	>0,999
<b>NO *</b>	1117	0,02 (-0,09-0,13)	>0,999	1278	0,04 (-0,01-0,09)	0.311	434	0,04 (-0,10-0,19)	>0,999	495	0,00 (-0,06-0,07)	>0,999
<b>NO2</b>	1117	0,21 (-0,20-0,61)	>0,999	1278	0,24 (0,11-0,38)	<b>0.008</b>	434	0,14 (-0,19-0,46)	>0,999	495	0,03 (-0,10-0,16)	>0,999
<b>SO2 *</b>	1117	0,22 (-0,08-0,52)	0.704	1278	0,10 (0,02-0,19)	0.083	434	0,09 (-0,14-0,33)	>0,999	495	0,05 (-0,03-0,13)	>0,999
<b>O3</b>	1117	0,22 (-0,03-0,46)	0,491	1278	0,00 (-0,06-0,07)	>0,999	434	-0,06 (-0,24-0,13)	>0,999	495	-0,02 (-0,08-0,04)	>0,999
<b>PM10</b>	1117	1,04 (0,52-1,57)	<b>0.002</b>	1278	0,26 (0,09-0,43)	<b>0.023</b>	434	0,47 (0,04-0,90)	0.536	495	0,07 (-0,09-0,24)	>0,999
<b>PM25</b>	1117	1,49 (0,68-2,30)	<b>0.003</b>	1278	0,35 (0,10-0,60)	<b>0.036</b>	434	0,62 (-0,02-1,26)	0.536	495	0,07 (-0,17-0,31)	>0,999
<b>CO</b>	1117	0,05 (-0,05-0,16)	0,948	1278	0,01 (-0,02-0,04)	>0,999	434	-0,01 (-0,10-0,07)	>0,999	495	0,01 (-0,02-0,04)	>0,999
<b>NO *</b>	1117	0,03 (-0,09-0,16)	>0,999	1278	0,04 (-0,01-0,09)	0,431	434	0,05 (-0,10-0,21)	>0,999	495	0,00 (-0,06-0,07)	>0,999

<b>NO2</b>	1117	0,28 (-0,14- 0,69)	0,692	1278	0,25 (0,10- 0,39)	<b>0.012</b>	434	0,15 (-0,18- 0,48)	>0,999	495	0,04 (-0,09- 0,18)	>0,999
<b>SO2 *</b>	1117	0,27 (-0,04- 0,58)	0,555	1278	0,10 (0,01- 0,19)	0,110	434	0,10 (-0,15- 0,34)	>0,999	495	0,06 (-0,02- 0,14)	>0,999
<b>O3</b>	1117	0,18 (-0,07- 0,44)	0,692	1278	0,01 (-0,06- 0,08)	>0,999	434	-0,07 (-0,28- 0,13)	>0,999	495	-0,03 (-0,09-0,04)	>0,999
<b>PM10</b>	1117	1,26 (0,68- 1,85)	<b>&lt;0,001</b>	1278	0,26 (0,08- 0,45)	0,052	434	0,58 (0,10- 1,06)	0,336	495	0,09 (-0,08- 0,27)	>0,999
<b>PM25</b>	1117	1,73 (0,88- 2,60)	<b>0.001</b>	1278	0,36 (0,09- 0,63)	0,055	434	0,62 (- 0,05-1,30)	0,635	495	0,13 (-0,13- 0,39)	>0,999

Abreviaturas: PC: Porcentaje de cambio (%), calculado por GAM ajustado por temperatura, humedad y día de la semana. (\*) Incrementos de  $0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  para NO y SO<sub>2</sub>. IC<sub>95%</sub>, 95% del intervalo de confianza. Lag: Efecto de retardo de la media móvil a los 3, 5 y 7 días. valor q: tasa de descubrimiento falso va



## **VII- DISCUSIÓN**

Uno de los retos esenciales en el manejo de la difusión de un virus pandémico con transmisión esencialmente respiratoria reside en establecer cómo se comporta en su eficiencia al difundir en poblaciones humanas no inmunes. Desde la Organización Mundial de la Salud y desde la Universidad “Johns Hopkins” de Baltimore se señaló en sus resúmenes ejecutivos de la última pandemia vivida a finales de la década del presente siglo por el virus de la gripe A H1N1 que la dimensión global que alcanzaba su prevención debía contemplar su viabilidad en el medio ambiente (151). En el contexto de la pandemia ocasionada por el SARS-CoV-2 hemos asistido a una inquietud inicial que aludía justamente a los factores externos y del ecosistema que condicionaban la morbilidad ocasionada por el nuevo agente (152). Algunos autores de nuestro grupo, con un perfil multidisciplinar, se vieron involucrados en diferentes aspectos de la asistencia y la prevención de la COVID-19 desde la aparición de los primeros casos en nuestro entorno durante 2020 (153).

En la presente tesis se analiza la influencia de los factores ambientales en la hospitalización, morbilidad, ingreso en la UCI y mortalidad en pacientes con COVID-19 durante los períodos de confinamiento y post-confinamiento en 2020. Dichos resultados se vieron afectados significativamente principalmente por PM<sub>2.5</sub>, NO<sub>2</sub>, PM<sub>10</sub> y SO<sub>2</sub>, especialmente durante el confinamiento. Además, determinamos los valores en los que se observaría un aumento en las admisiones, la mortalidad hospitalaria, las admisiones en cuidados críticos y la mortalidad en la UCI tres días después. Parece oportuno destacar que el impacto de las variables asociadas a la morbilidad y mortalidad siempre han sido consideradas como determinantes de gravedad a la hora de cuantificar y evaluar el impacto de las enfermedades infecciosas zoonóticas, tal y como señalan en una contribución clásica publicada en *Nature* por Jones *et al.* (163), integrando investigadores de diferentes perfiles que desarrollan su labor en prestigiosos centros anglosajones y norteamericanos.

El confinamiento en muchos países de todo el mundo durante la primavera

de 2020 para prevenir la propagación del COVID-19, que impactó significativamente la calidad de vida en la mayoría de las áreas del planeta (154). Es preciso recordar que la propia OMS recomendó la restricción del tráfico y el contacto interpersonal, de cara a evitar las aglomeraciones masivas basada en el conocimiento de la transmisión del SARS-CoV-2 tanto por gotitas y aerosoles como por fómites recientemente contaminados (155). La contribución de Fujita DM *et al.* del Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo, en Brasil, constituyó una aportación pionera acerca del papel que las medidas de contención supusieron durante la primera ola, para minimizar el impacto que la carga de la enfermedad en los sistemas de salud de dicha nación (156) dado que fue una de las zonas más afectadas por la pandemia de COVID-19. Nuestro país implementó unas medidas de confinamiento de las más estrictas adoptadas en el entorno europeo de acuerdo con las aportaciones realizadas por Domínguez-Amarillo *et al.* (157). La mayoría de los estudios coinciden en una disminución global de la contaminación durante el confinamiento (115). No obstante, cabe reseñar que existen aportaciones discordantes en este ámbito, en el sentido de que algunos estudios no encontraron diferencias respecto a años anteriores en lo referente a la contaminación ambiental (158) (159) (160). En nuestra contribución, aunque en el año 2020 se documentó una menor contaminación que en los años previos, las diferencias entre los períodos de confinamiento y post-confinamiento no fueron tan significativas como se esperaba inicialmente.

Probablemente intervengan diferentes factores en estos resultados, que consideramos oportuno exponer. En primer lugar, después del confinamiento, algunas ciudades regresaron rápidamente a sus niveles habituales de contaminación, mientras que en otras los parámetros de la misma se mantuvieron relativamente bajos durante un tiempo. En este sentido, resulta notoria la contribución efectuada por un grupo multidisciplinar de autores Serbios y de los Países Bajos, quienes analizaron la recuperación de los niveles medioambientales de factores contaminantes en una serie publicada en 2021 (161). En segundo término es preciso recordar que las condiciones meteorológicas que afectan a

los niveles de contaminación suelen adoptar un patrón periódico anual (162). En otros ámbitos de las infecciones respiratorias víricas, como en el caso de la circulación de los diferentes virus gripales, se ha comprobado que la emergencia de su actividad en las ondas estacionales está condicionada por la humedad relativa, la temperatura y la estacionalidad (163). Con particular intensidad se ha estudiado la emergencia de virus de la gripe aviarias como el A(H7N9) en el contexto de los brotes periódicos en el subcontinente chino y de los virus aviarias de alta patogenicidad, como el A(H5N8), detectado en aves tanto en Asia como en América (164,165).

Al comparar ambos períodos (confinamiento y postconfinamiento), el impacto a corto plazo de los contaminantes atmosféricos resultó mayor durante el confinamiento; sin embargo, son muchos los factores que se deben ponderar. En primer término, algunos alusivos al movimiento de personas, tales como la reducción del tráfico global por vía terrestre, la circulación aérea y el transporte marítimo. En segundo lugar, cabe apuntar la ralentización de muchas actividades industriales, que condicionaron una falta de proximidad entre los individuos implicados en la cadena productiva, habida cuenta de que la generación industrial no se recuperó de inmediato. En tercera instancia, es preciso señalar que el trabajo desde el propio domicilio se prolongó durante más de un año en muchos sectores, de tal modo que el denominado “teletrabajo” se ha consolidado hasta el momento presente. A todo ello, parece oportuno añadir que los viajes de verano de 2020 se mantuvieron en un ámbito de proximidad, al tiempo que con posterioridad se impusieron restricciones de movilidad en España en otoño de 2020 debido al aumento dramático de los casos (166). El uso de mascarillas al aire libre también se implementó en España a finales de junio de 2020, lo cual representó un factor limitante de la transmisión aérea del SARS-CoV-2. En esta misma línea argumental, cabe apuntar que el confinamiento de marzo a mayo de 2020 en España implicó un uso intensivo de sistemas de calefacción en el hogar, hecho que también ha sido descrito previamente en aportaciones de ámbito europeo (167).

El reto de relacionar la enfermedad COVID-19 con los contaminantes atmosféricos se ha intentado desde los primeros días de la pandemia, tal y como han aportado Zang ST *et al.* en una revisión que integra 35 estudios observacionales (168). Existen aportaciones pioneras que han establecido relaciones entre los contaminantes atmosféricos y la transmisión de COVID-19, especialmente el PM<sub>2.5</sub> (169,170), pero también el PM<sub>10</sub>, CO, NO<sub>2</sub> y O<sub>3</sub> (171,172). Se han realizado contribuciones notables sobre mortalidad en todo el mundo, con series que integran un número elevado de pacientes de diferentes latitudes (173–176), pero solo unos pocos estudios han contemplado un análisis a corto plazo, entre los que cabe destacar la serie pionera de Jiang Y *et al.*, realizada en el epicentro del inicio de la pandemia en Wuhan (177) y la aportada por Khorsandi B *et al.* desde la Universidad de Teherán (178). Ambas coinciden en que el PM<sub>2.5</sub> está relacionado con una mayor mortalidad. Además, estos últimos autores señalan que tanto el PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub> como el O<sub>3</sub> se han asociado con mayores tasas de mortalidad y hospitalización (178).

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo se encuentran en una línea semejante a las contribuciones citadas anteriormente, en los que se señala que el PM<sub>2.5</sub> se asoció con el aumento de la incidencia de hospitalización causado por la infección de SARS-CoV-2, destacando además el impacto adicional provocado por el PM<sub>10</sub> y SO<sub>2</sub> en la mortalidad de los pacientes ingresados. Además, nuestros resultados muestran que el NO debería tenerse en cuenta en futuros estudios, ya que parece tener un impacto crítico y significativo en los hallazgos obtenidos. Es sabido que el NO y pequeñas cantidades de NO<sub>2</sub> se generan por el tráfico, la calefacción y los procesos industriales entre otros, aunque bien es cierto que este último se deriva principalmente de la conversión de NO en la atmósfera. La exposición de las personas al NO<sub>2</sub> se efectúa en su contacto con el aire a través de la capa más cercana a su organismo en un ambiente con una concentración variable o específica y a lo largo de un determinado periodo de tiempo. La exposición integrada al NO<sub>2</sub> es la suma de todas las exposiciones individuales en los intervalos posibles para todo un conjunto de ambientes, donde las unidades de exposición y

concentración se multiplican por el tiempo. La importancia de su conocimiento primario se debe al interés que suscita la toxicidad de los compuestos químicos considerados de forma individual, sus mezclas, o la reacción de estos óxidos de nitrógeno con otras especies químicas presentes en el aire urbano, y sus productos de reacción con hidrocarburos o incluso con el ozono. Como ya hemos avanzado de la totalidad de compuestos del nitrógeno presentes en las atmósferas urbanas los más importantes son el NO y el NO<sub>2</sub>. Por lo tanto, sería esencial no limitar los estudios a la influencia del NO<sub>2</sub>, sino ampliarlos también a los NO<sub>x</sub> (179).

Es bien sabido que los contaminantes atmosféricos tienen un impacto negativo a corto, medio y largo plazo en la salud humana. Por un lado, afectan funcionalmente a las células pulmonares, aumentando el estrés oxidativo y la inflamación a nivel local, lo que conlleva a una alteración en la respuesta inmunitaria favoreciendo la susceptibilidad para contraer infecciones víricas (180). En una revisión realizada por Copat *et al.* (172), de la Universidad de Catania, los autores analizaron cómo la letalidad de la Covid 19 estaba directamente relacionada con el estrés oxidativo a nivel pulmonar, encontrándose también vinculada a la exposición a los contaminantes anteriormente citados (PM<sub>2,5</sub>, PM<sub>10</sub>, y NO<sub>2</sub> (172,181). Ya anteriormente a la pandemia acontecida, Robertson *et al.*, de la Universidad de Oxford, describieron una relación directa entre la exposición a contaminantes atmosféricos (en este caso a PM<sub>2,5</sub>) y problemas cardiovasculares, incidiendo en los accidentes cerebrovasculares, el paro cardíaco y la trombosis (182). Siguiendo la misma línea, Feng *et al.*, de la Universidad de South China describieron que de modo secundario al estrés oxidativo producido por los contaminantes y a los efectos cardiovasculares, estos procesos conducen finalmente a la aparición de fibrosis histopatológica. Ésta, al reducir la función pulmonar, provoca un patrón restrictivo, que finalmente induce un empeoramiento o exacerbación de enfermedades obstructivas subyacentes de las vías respiratorias y favorece la incidencia de las enfermedades infecciosas (183). Por ello, todos estos mecanismos fisiopatológicos mencionados anteriormente, fueron también atribuidos *a priori* a la infección respiratoria por SARS-CoV-2. Bourdel *et al.*

(110), de la Universidad de Estrasburgo, inciden en la necesidad de realizar más estudios *in vivo*, indicando la probable relación entre los mecanismos mencionados anteriormente y la COVID-19, incidiendo en la importancia de la composición química de los compuestos, las condiciones meteorológicas como la humedad relativa, la radiación ultravioleta y la temperatura, añadiendo finalmente la relación de la vitamina D con estos factores, encontrándose esta última disminuida cuando existe sobreexposición a radiación ultravioleta, tal y como había sido apuntado en otras contribuciones (184). Aunque cabe mencionar que estos últimos factores mencionados ya se habían descrito anteriormente de manera similar para diferentes virus respiratorios (185). Finalmente como último posible mecanismo que pudiera estar en relación con la morbimortalidad de las partículas contaminantes, Martelletti *et al.*, de la Universidad de Londres, sugirieron que las partículas contaminantes (PM<sub>10</sub>), debido a su composición química, podrían actuar como transportadoras de SARS-CoV-2, ya que permanecen durante más tiempo en las corrientes de aire, favoreciendo su dispersión a distancias más largas (186). Pese a ello, los referidos autores inciden en que dicha teoría debería estudiarse con mayor detenimiento en futuras series, realizándose estudios observacionales en distintas áreas geográficas.

Aunque no muchos trabajos incluyen el SO<sub>2</sub> entre los contaminantes atmosféricos estudiados con respecto a la infección por COVID-19, tampoco se puede indicar hasta donde sabemos, que pudiera existir una evidencia de una correlación positiva con el incremento de la aparición de casos de COVID-19. Por el contrario, se ha encontrado una correlación negativa entre el SO<sub>2</sub> y la mortalidad en algunas series. Jiang *et al.*, de la Universidad de Shanghai, indican la relación directa entre la cantidad de SO<sub>2</sub> y el número de fallecimientos causados por la Covid 19 (177). Sin embargo, Zhu *et al.*, de la Universidad de Ciencia y Tecnología de China, describieron que entre el PM<sub>2,5</sub>, PM<sub>10</sub>, CO, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> y SO<sub>2</sub>, fue tan sólo el SO<sub>2</sub> el componente que no se encontró relacionado con el aumento de infección por SARS-CoV-2, incluso se encontró que se disminuía el riesgo de infección. Pese a ello, apuntan que se debe seguir investigando para tener más

resultados a medio y largo plazo (171). Previamente a la pandemia causada por SARS-CoV-2, los efectos a corto plazo del SO<sub>2</sub> ya habían sido descritos. Katsouyanni *et al.* realizaron una revisión sistemática en distintas ciudades europeas (Bratislava, Colonia, Milán, París, Lyon y Barcelona), no encontrando relación entre la mortalidad y la cantidad de SO<sub>2</sub> a nivel atmosférico, aunque en el estudio se menciona también una comparación con los resultados obtenidos en Estados Unidos, en los que sí que se establecía una relación tanto con el SO<sub>2</sub> como con el resto de los contaminantes atmosféricos (sobre todo materia particulada). (187). Un meta-análisis realizado en 2011 por Stieb *et al.*, en Canadá menciona la heterogeneidad de los resultados de los distintos estudios, aunque finalmente concluyen con la significativa relación entre el aumento de componentes atmosféricos y la mortalidad por cualquier causa (188). Con respecto a las enfermedades respiratorias crónicas y su relación con los contaminantes atmosféricos, ya a principios del presente siglo Sunver *et al.* observaron una relación entre los ingresos por agudización asmática y el SO<sub>2</sub> (189) por lo que su aportación contribuye a la teoría de la acción del SO<sub>2</sub> como un irritante potente que induce a la inflamación de las vías respiratorias. Sin embargo, sus implicaciones siguen siendo controvertidas, lo que sugiere que podría contribuir como cofactor de otros contaminantes, como sugieren en el estudio Kan *et al.*, de la Universidad de Fudan (Shanghái, China), en el que se concluye que el efecto nocivo del SO<sub>2</sub> sería debido a la influencia de otros contaminantes (PM<sub>10</sub> y O<sub>3</sub>), y no tanto por el propio dióxido de azufre (190).

Una vez mencionados todos los motivos por los cuáles los contaminantes atmosféricos pueden afectar a la morbimortalidad en infecciones respiratorias, los valores de corte proporcionados en nuestro estudio podrían ayudarnos en dos direcciones. Por un lado, pueden facilitarnos la predicción cuándo aumentará la demanda hospitalaria si se superan esos límites en los tres días anteriores. Por otro lado, pueden establecerse como límites de contaminación permitidos para evitar que ocurran estos eventos. Aunque esto no ha sido realizado anteriormente, creemos que debería estudiarse más a fondo.

Un sesgo potencial a tener en cuenta es que hemos asistido a cambios en la atención médica de los pacientes durante el período de estudio, especialmente durante la primera ola. El desbordamiento de pacientes, la dificultad para conseguir algunos recursos cuya demanda se había disparado exponencialmente y la disponibilidad del personal sanitario con poca experiencia en el manejo de pacientes críticos podrían haber influido en el resultado de la asistencia de los pacientes con COVID-19. Además, existen dificultades a la hora de cuantificar con exactitud el número de afectados durante los períodos de pandemia, ya que muchos de ellos fueron ingresados en los servicios de urgencias hospitalarias, por lo que sus ingresos no serían contabilizados como ingresos propiamente hospitalarios. Adicionalmente, la base de datos MBDS no contiene información sobre los profesionales sanitarios que atienden a los pacientes y su experiencia previa, por lo que no podemos analizar su influencia real en el resultado de estos pacientes.

En nuestra aportación, mostramos asociaciones entre cuatro contaminantes atmosféricos ( $PM_{2.5}$ ,  $PM_{10}$ ,  $NO_2$  y  $SO_2$ ) y los diferentes resultados clínicos, con patrones similares a pesar del impacto del período del postconfinamiento. Se evaluó la exposición a corto plazo con retrasos (3, 5, 7 días) debido a que el período de incubación de COVID-19 varía de 1 a 7 días. Por lo tanto, el papel relevante que presentan los contaminantes atmosféricos, principalmente el  $PM_{2.5}$ ,  $PM_{10}$ ,  $NO_2$  y  $SO_2$ , podría deberse a sus efectos patológicos y nocivos directos en las vías respiratorias inferiores, lo que conllevaría a aumentar la gravedad de la enfermedad causada por la COVID-19. Por otro lado, tres contaminantes atmosféricos ( $CO$ ,  $NO$  y  $O_3$ ) no mostraron un impacto significativo a corto plazo, pero no se puede descartar un posible impacto directo o indirecto a largo plazo.

Parece oportuno señalar a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica como un predictor importante de resultados graves en pacientes con COVID-19. Beltramo *et al.*, desde la Universidad de Borgoña, realizaron un análisis en los ingresos hospitalarios secundarios a infección respiratoria por SARS-CoV-2, observando que aquellos pacientes que presentaban enfermedades respiratorias

crónicas padecían un ingreso con más complicaciones y mayor letalidad (191). Estos hallazgos han sido apuntados en una revisión sistemática realizada por Gerayeli *et al.* (192). Por ello, en nuestro estudio realizamos un análisis de sensibilidad para evaluar el impacto de la EPOC en la relación entre los factores ambientales y los eventos clínicos, encontrando que la EPOC previa diluyó esta asociación con los eventos clínicos analizados, particularmente durante el ingreso en la UCI. Es posible que el impacto de los contaminantes ambientales en los resultados clínicos de COVID-19 sea más evidente en ausencia de EPOC y que la presencia de EPOC diluya o cancele esta asociación debido a que ya es un factor de riesgo para COVID-19 grave.

Entre las principales limitaciones de nuestra aportación cabe valorar las siguientes: (i) El diseño retrospectivo podría introducir sesgos. (ii) No se disponía de información clínica relevante para interpretar la infección por COVID-19. (iii) No se evaluó la precisión de la base de datos MBDS para el diagnóstico de COVID-19, lo que generó un sesgo de confusión. (iv) Los registros de los pacientes ingresados en la UCI solo incluyen la duración de la estancia, pero no se especifica si fue en el momento de ingreso o más adelante. (v) No se disponía de datos sobre contaminantes del aire en interiores, que también pueden influir en la susceptibilidad a la infección por COVID-19.

Nuestro estudio también tiene varias fortalezas que deben tenerse en cuenta: (i) Este estudio a nivel nacional abarca aproximadamente a 47 millones de personas y todos los códigos postales, incluyendo todas las hospitalizaciones por COVID-19 en 2020, a diferencia de estudios en regiones o hospitales individuales. (ii) Utilizamos datos a nivel de código postal, y las exposiciones se vincularon en una rejilla fina de 10 km<sup>2</sup> en lugar de utilizar unas pocas estaciones.

Entre las líneas futuras de trabajo cuyo estudio debería de acometerse en el

ámbito de conocimiento que nos ocupa, queremos apuntar tres. Primeramente, delimitar el papel del SO<sub>2</sub> como contaminante ambiental puede ejercer en la secuencia de evolución desfavorable en los casos de COVID 19. En segundo término, sería deseable ampliar las variables asociadas a los procesos intervinientes en la carga de enfermedad generada por potenciales virus pandémicos que puedan ocurrir en un futuro. En tercera instancia, sería preciso esclarecer los mecanismos patogénicos por los cuáles muchos de los contaminantes analizados juegan un papel en la transmisibilidad de los agentes víricos, en la tasa de ataque de los mismos y en la evolución de la propia infección hasta la letalidad.

De forma adicional, cabría apuntar que en la era digital en la que la sobrecarga de información puede ser manejada por sistemas expertos de “inteligencia artificial”, sería deseable realizar una inversión en tiempo y en esfuerzo investigador de cara a obtener información confiable relativa a los contaminantes ambientales y a su impacto en la génesis, difusión y vigencia de los agentes víricos potencialmente causantes de pandemias.

## **VIII- CONCLUSIONES**

El estudio de la influencia de los factores medioambientales en la morbimortalidad causada por la infección por SARS-CoV-2, nos ha permitido obtener las siguientes conclusiones:

Primera. La muestra poblacional objeto de estudio ha incluido un total de 3.114.793 ingresos hospitalarios en la Base de Datos Mínimos Básicos Españoles (MDBS, por sus siglas en inglés) durante 2020. De ellos, 251.417, (8,07 %), fueron admitidos con diagnóstico de COVID-19 y 217.106, (6,97 %), de ellos con el diagnóstico principal y presente al momento del ingreso hospitalario. Se relacionó una alta proporción de los mismos 208.744 (96%) ingresos hospitalarios con códigos postales completos.

Segunda. Durante el confinamiento en 2020, los niveles de NO, NO<sub>2</sub> y SO<sub>2</sub> fueron más bajos, mientras que los niveles de CO, O<sub>3</sub>, PM<sub>10</sub> y PM<sub>2.5</sub> fueron más altos en comparación con el período posterior al confinamiento. En general, la contaminación fue menor en 2020 en comparación con el año posterior.

Tercera. La exposición a corto plazo a contaminantes del aire afecta al impacto del COVID-19 en cuanto a su morbimortalidad puesto que durante el confinamiento, PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> y también SO<sub>2</sub> tuvieron un impacto significativo en el incremento de las admisiones hospitalarias.

Cuarta. El incremento de la mortalidad hospitalaria y el ingreso en unidades de cuidados intensivos se relacionaron con exposición a PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> y SO<sub>2</sub>.

Quinta. La mortalidad en la UCI estuvo principalmente asociada con PM<sub>2.5</sub> y PM<sub>10</sub> durante el mismo período.

Sexta. El análisis de sensibilidad determinó que durante el período de confinamiento, cerca del 65% de las admisiones hospitalarias, la mortalidad

hospitalaria, las admisiones a la UCI y la mortalidad en la UCI ocurrieron cuando el promedio móvil a 3 días superaba los  $162 \mu\text{g}/\text{m}^3$  para el CO, más de  $0,9 \mu\text{g}/\text{m}^3$  para el  $\text{SO}_2$ ,  $3,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  para el  $\text{NO}_2$ ,  $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$  para el NO,  $9,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$  para el  $\text{PM}_{10}$  y  $8,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  para el  $\text{PM}_{2.5}$

## **IX- BIBLIOGRAFÍA**

1. Pneumonia of unknown cause – China [Internet]. [cited 2023 Dec 26]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON229>
2. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, *et al.* The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. [cited 2023 Dec 26]; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
3. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. [cited 2023 Dec 27]. Available from: [https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
4. WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [cited 2023 Dec 27]. Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
5. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* (London, England). 2020

- Feb;395(10223):470–3.
6. Wertheim JO, Chu DKW, Peiris JSM, Kosakovsky Pond SL, Poon LLM. A case for the ancient origin of coronaviruses. *J Virol* [Internet]. 2013 Jun 15 [cited 2023 Dec 27];87(12):7039–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23596293/>
  7. Sanz I, Ortiz De Lejarazu R, Tamames S, Eiros JM. Conociendo los Coronavirus IVÁN SANZ RAÚL ORTIZ DE LEJARAZU SONIA TAMAMES JOSÉ M<sup>a</sup> EIROS. *Med Respir*. 2020; 13: 7-23.
  8. Sanz Muñoz I, Eiros Bouza JM, Tamames Gómez S, Rojo Rello S, Sánchez Espinilla V, Castrodeza Sanz JJ *et al*. 50 preguntas y respuestas sobre el Coronavirus (COVID-19). Amazing Books 2020 ISBN 978-84-17403-64-5, Zaragoza, 2020. 2020; 40.
  9. Nur SM, Hasan MA, Amin M Al, Hossain M, Sharmin T. Design of Potential RNAi (miRNA and siRNA) Molecules for Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) Gene Silencing by Computational Method. *Interdiscip Sci* [Internet]. 2015 Sep 26 [cited 2023 Dec 27];7(3):257–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26223545/>
  10. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [Internet]. [cited 2023 Dec 27]. Available from: [https://www.who.int/health-topics/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers#tab=tab_1)

11. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2023 Dec 27];17(3):181–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30531947/>
12. Zhang YZ, Holmes EC. A Genomic Perspective on the Origin and Emergence of SARS-CoV-2. *Cell* [Internet]. 2020 Apr 16 [cited 2023 Dec 27];181(2):223–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32220310/>
13. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* [Internet]. 2004 Jun [cited 2023 Dec 27];203(2):631–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15141377/>
14. Siracusano G, Pastori C, Lopalco L. Humoral Immune Responses in COVID-19 Patients: A Window on the State of the Art. *Front Immunol* [Internet]. 2020 May 15 [cited 2023 Dec 27];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/347242756/>
15. Campbell M, Izumiya Y. PAN RNA: transcriptional exhaust from a viral engine. *J Biomed Sci* [Internet]. 2020 Mar 7 [cited 2023 Dec 27];27(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32143650/>
16. Pereira-Montecinos C, Valiente-Echeverría F, Soto-Rifo R. Epitranscriptomic regulation of viral replication. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2023 Dec 27];1860(4):460–

71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28219769/>
17. Chang LJ, Chen TH. NSP16 2'-O-MTase in Coronavirus Pathogenesis: Possible Prevention and Treatments Strategies. *Viruses* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2023 Dec 27];13(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33804957/>
  18. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* [Internet]. 2020 Mar 27 [cited 2023 Dec 27];367(6485):1444–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32132184/>
  19. Rogers TF, Zhao F, Huang D, Beutler N, Burns A, He WT, *et al.* Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model. *Science* [Internet]. 2020 Aug 21 [cited 2023 Dec 27];369(6506):956–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32540903/>
  20. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, *et al.* Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Dec 27];17(6):613–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32203189/>
  21. Li Q, Wu J, Nie J, Zhang L, Hao H, Liu S, *et al.* The Impact of Mutations in SARS-CoV-2 Spike on Viral Infectivity and Antigenicity. *Cell* [Internet]. 2020 Sep 3 [cited 2023 Dec 27];182(5):1284-1294.e9. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32730807/>
22. SARS-CoV-2 genomic sequencing for public health goals: interim guidance, 8 January 2021 [Internet]. [cited 2023 Dec 27]. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/338483>
  23. Hernández M, Quijada NM, Rodríguez-Lázaro D, Eiros JM. [Bioinformatics of next generation sequencing in clinical microbiology diagnosis]. *Rev Argent Microbiol* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Dec 27];52(2):150–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31784184/>
  24. Variantes del virus | CDC [Internet]. [cited 2023 Dec 27]. Available from: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/index.html>
  25. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Dec 27];508:254–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32474009/>
  26. Reina J. [Possible effect of the “original antigenic sin” in vaccination against new variants of SARS-CoV-2]. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Dec 27];222(2):91–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34108737/>
  27. Hernández M, García Moran E, Abad D, Eiros JM. GISAID: iniciativa internacional para compartir datos genómicos del virus de la gripe y del SARS CoV-2. *Rev Esp Salud Pública* 2021;95: perspectivas15. Disponible

en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1135-57272021000100203&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272021000100203&lng=es). Epub 04-Jul-2022

28. Mertens P, De Vos N, Martiny D, Jassoy C, Mirazimi A, Cuypers L, *et al.* Development and Potential Usefulness of the COVID-19 Ag Respi-Strip Diagnostic Assay in a Pandemic Context. *Front Med* [Internet]. 2020 May 8 [cited 2023 Dec 28];7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32574326/>
29. Bwogi J, Lutalo T, Tushabe P, Bukonya H, Eliku JP, Ssewanyana I, *et al.* Field evaluation of the performance of seven Antigen Rapid diagnostic tests for the diagnosis of SARs-CoV-2 virus infection in Uganda. *PLoS One* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2023 Dec 28];17(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35536792/>
30. Abusrewil Z, Alhudiri IM, Kaal HH, El Meshri SE, Ebrahim FO, Dalyoum T, *et al.* Time scale performance of rapid antigen testing for SARS-CoV-2: Evaluation of 10 rapid antigen assays. *J Med Virol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Dec 28];93(12):6512–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34241912/>
31. Boehm E, Kronig I, Neher RA, Eckerle I, Vetter P, Kaiser L. Novel SARS-CoV-2 variants: the pandemics within the pandemic. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2023 Dec 28];27(8):1109–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34015535/>
32. Eiros JM, Hernández M. The evolution of SARS-CoV-2 variants and their

- clinical and healthcare implications. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2023 Dec 28];222(7):414–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35550879/>
33. Cilla Eguiluz G, Navarro Mari JM, Galán Montemayor JC, Folgueira López MD. Diagnóstico microbiológico de la infección por SARS-CoV-2 [Internet]. Vol. 73, Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2021. Available from: <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimiento73.pdf>
34. Sanz-Muñoz I, Castrodeza Sanz J, Eiros JM. Surveillance of COVID-19 after the pandemic. How do we do it? *Med Clin (English ed)* [Internet]. 2022 Oct [cited 2023 Dec 28];159(8):396–400. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36247070/>
35. Xiao AT, Gao C, Zhang S. Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report. *J Infect* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Dec 28];81(1):147–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32209385/>
36. Interpretación De Las Pruebas Diagnósticas Frente a SARS-CoV-2 24 de abril de 2020. versión 2 Aprobado por la Ponencia de Alertas, Preparación y Respuesta COLABORACIÓN Sociedad española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
37. Wajnberg A, Mansour M, Leven E, Bouvier NM, Patel G, Firpo-Betancourt

- A, *et al.* Humoral response and PCR positivity in patients with COVID-19 in the New York City region, USA: an observational study. *The Lancet Microbe* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2023 Nov 27];1(7):e283–9. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2666524720301208/fulltext>
38. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, *et al.* The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* [Internet]. 2020 May 5 [cited 2023 Dec 28];172(9):577–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150748/>
39. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2023 Dec 28];27(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32052846/>
40. Riccardo F, Ajelli M, Andrianou XD, Bella A, Del Manso M, Fabiani M, *et al.* Epidemiological characteristics of COVID-19 cases and estimates of the reproductive numbers 1 month into the epidemic, Italy, 28 January to 31 March 2020. *Euro Surveill* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Dec 28];25(49):1–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33303064/>
41. Small M, Tse CK, Walker DM. Super-spreaders and the rate of transmission of the SARS virus. *Physica D* [Internet]. 2006 Mar 15 [cited 2023 Dec 28];215(2):146–58. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32287555/>

42. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, *et al.* Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci* [Internet]. 2020 Mar 13 [cited 2023 Dec 28]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32511427/>
43. Lai THT, Tang EWH, Fung KSC, Li KKW. Reply to “Does hand hygiene reduce SARS-CoV-2 transmission?” *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2023 Dec 28];258(5):1135. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32222828/>
44. Centre for Disease Prevention European. Disinfection of environments in healthcare and non-healthcare settings potentially contaminated with SARS-CoV-2. 2020 [cited 2023 Dec 28]; Available from: <https://echa.europa.eu/covid-19>.
45. Patanè L, Morotti D, Giunta MR, Sigismondi C, Piccoli MG, Frigerio L, *et al.* Vertical transmission of coronavirus disease 2019: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with coronavirus disease 2019-positive mothers and neonates at birth. *Am J Obstet Gynecol MFM* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2023 Dec 28];2(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32427221/>
46. Devulapalli CS. COVID-19 is milder in children possibly due to cross-immunity. *Acta Paediatr* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2023 Dec

28];109(11):2422. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32521068/>

47. Estudio ENE-COVID19: Segunda Ronda Estudio Nacional De Sero-Epidemiología De La Infección Por SARS-COV-2 En España. Disponible en:

[https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/ene-covid/docs/ESTUDIO\\_ENE-COVID19\\_SEGUNDA\\_RONDA\\_INFORME\\_PRELIMINAR.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/ene-covid/docs/ESTUDIO_ENE-COVID19_SEGUNDA_RONDA_INFORME_PRELIMINAR.pdf)

48. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations [Internet]. [cited 2023 Dec 28]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>

49. Transmission-Based Precautions | Basics | Infection Control | CDC” [Internet]. [cited 2023 Dec 28]. Available from: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/basics/transmission-based-precautions.html>

50. Fraser C, Riley S, Anderson RM, Ferguson NM. Factors that make an infectious disease outbreak controllable. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2004 Apr 20 [cited 2023 Dec 28];101(16):6146–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15071187/>

51. Información sobre la inmunidad frente a COVID-19. Centro de

- Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Madrid. ISCIII. 2021.  
Available from:  
[https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20211015\\_INMUNIDAD\\_y\\_VACUNAS.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20211015_INMUNIDAD_y_VACUNAS.pdf)
52. GIV COVID-19. Gestión integral de la vacunación Covid-19 .Disponible en : [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Informe\\_GIV\\_comunicacion\\_20230526.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Informe_GIV_comunicacion_20230526.pdf)
53. Bourdrel T, Bind MA, Béjot Y, Morel O, Argacha JF. Cardiovascular effects of air pollution. *Arch Cardiovasc Dis* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2023 Dec 28];110(11):634–42. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28735838/>
54. Schraufnagel DE, Balmes JR, Cowl CT, De Matteis S, Jung SH, Mortimer K, *et al.* Air Pollution and Noncommunicable Diseases: A Review by the Forum of International Respiratory Societies' Environmental Committee, Part 2: Air Pollution and Organ Systems. *Chest* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2023 Dec 28];155(2):417–26. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30419237/>
55. Atkinson RW, Butland BK, Anderson HR, Maynard RL. Long-term Concentrations of Nitrogen Dioxide and Mortality: A Meta-analysis of Cohort Studies. *Epidemiology* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2023 Dec 28];29(4):460–72. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29746370/>

56. Atkinson RW, Butland BK, Dimitroulopoulou C, Heal MR, Stedman JR, Carslaw N, *et al.* Long-term exposure to ambient ozone and mortality: a quantitative systematic review and meta-analysis of evidence from cohort studies. *BMJ Open* [Internet]. 2016 [cited 2023 Dec 28];6(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26908518/>
57. Clay K, Lewis J, Severini E. Pollution, Infectious Disease, and Mortality: Evidence from the 1918 Spanish Influenza Pandemic. *J Econ Hist* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Dec 28];78(4):1179–209. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-economic-history/article/pollution-infectious-disease-and-mortality-evidence-from-the-1918-spanish-influenza-pandemic/8A69CC00A169F36B11A49113404C93B0>
58. Pope CA, Burnett RT, Thurston GD, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, *et al.* Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation* [Internet]. 2004 Jan 6 [cited 2023 Dec 28];109(1):71–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14676145/>
59. Cui Y, Zhang Z-F, Froines J, Zhao J, Wang H, Yu S-Z, *et al.* Air pollution and case fatality of SARS in the People’s Republic of China: an ecologic study. *Environ Health* [Internet]. 2003 Dec [cited 2023 Dec 28];2(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14629774/>
60. Li JZ, Winston LG, Moore DH, Bent S. Efficacy of Short-Course Antibiotic

- Regimens for Community-Acquired Pneumonia: A Meta-analysis. *Am J Med.* 2007 Sep 1;120(9):783–90.
61. Ciencewicki J, Jaspers I. Air pollution and respiratory viral infection. *Inhal Toxicol* [Internet]. 2007 Nov [cited 2023 Dec 28];19(14):1135–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17987465/>
62. Su W, Wu X, Geng X, Zhao X, Liu Q, Liu T. The short-term effects of air pollutants on influenza-like illness in Jinan, China. *BMC Public Health* [Internet]. 2019 Oct 21 [cited 2023 Dec 28];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31638933/>
63. Chen G, Zhang W, Li S, Williams G, Liu C, Morgan GG, *et al.* Is short-term exposure to ambient fine particles associated with measles incidence in China? A multi-city study. *Environ Res* [Internet]. 2017 [cited 2023 Dec 28];156:306–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28388516/>
64. Travaglio M, Yu Y, Popovic R, Selley L, Leal NS, Martins LM. Links between air pollution and COVID-19 in England. *Environ Pollut* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Dec 28];268(Pt A). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33120349/>
65. Villeneuve PJ, Goldberg MS. Methodological Considerations for Epidemiological Studies of Air Pollution and the SARS and COVID-19 Coronavirus Outbreaks. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Dec 28];128(9):095001-1-095001–13. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32902328/>

66. Heederik DJJ, Smit LAM, Vermeulen RCH. Go slow to go fast: a plea for sustained scientific rigour in air pollution research during the COVID-19 pandemic. *Eur Respir J* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Dec 28];56(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32586882/>
67. Setti L, Passarini F, Gennaro G De, Barbieri P, Perrone MG, Piazzalunga A, *et al.* The Potential role of Particulate Matter in the Spreading of COVID-19 in Northern Italy: First Evidence-based Research Hypotheses. *medRxiv* [Internet]. 2020 Apr 17 [cited 2023 Dec 28];2020.04.11.20061713. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.11.20061713v1>
68. Frontera A, Cianfanelli L, Vlachos K, Landoni G, Cremona G. Severe air pollution links to higher mortality in COVID-19 patients: The “double-hit” hypothesis. *J Infect* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2023 Dec 28];81(2):255–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32447007/>
69. Bontempi E. First data analysis about possible COVID-19 virus airborne diffusion due to air particulate matter (PM): The case of Lombardy (Italy). *Environ Res* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Dec 28];186. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32668559/>
70. Ogen Y. Assessing nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>) levels as a contributing factor to coronavirus (COVID-19) fatality. *Sci Total Environ* [Internet]. 2020 Jul 15 [cited 2023 Dec 28];726. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32302812/>

71. Wang B, Liu J, Fu S, Xu X, Li L, Ma Y, *et al.* An effect assessment of Airborne particulate matter pollution on COVID-19: A multi-city Study in China. medRxiv [Internet]. 2020 Apr 14 [cited 2023 Dec 28];2020.04.09.20060137. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.09.20060137v1>
72. Yao Y, Pan J, Liu Z, Meng X, Wang W, Kan H, *et al.* Ambient nitrogen dioxide pollution and spreadability of COVID-19 in Chinese cities. Ecotoxicol Environ Saf [Internet]. 2021 Jan 15 [cited 2023 Dec 28];208. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33038729/>
73. Fattorini D, Regoli F. Role of the chronic air pollution levels in the Covid-19 outbreak risk in Italy. Environ Pollut [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Dec 28];264. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387671/>
74. Wu X, Yin J, Li C, Xiang H, Lv M, Guo Z. Natural and human environment interactively drive spread pattern of COVID-19: A city-level modeling study in China. Sci Total Environ. 2021 Feb 20;756:143343.
75. Liang D, Shi L, Zhao J, Liu P, Sarnat JA, Gao S, *et al.* Urban Air Pollution May Enhance COVID-19 Case-Fatality and Mortality Rates in the United States. Innov (Cambridge [Internet]. 2020 Nov 25 [cited 2023 Dec 28];1(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32984861/>
76. Brandt EB, Beck AF, Mersha TB. Air pollution, racial disparities, and

- COVID-19 mortality. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Dec 28];146(1):61–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32389591/>
77. Cole MA, Ozgen C, Strobl E. Air Pollution Exposure and Covid-19 in Dutch Municipalities. *Environ Resour Econ* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2023 Dec 28];76(4):581–610. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32836849/>
78. Lelieveld J, Evans JS, Fnais M, Giannadaki D, Pozzer A. The contribution of outdoor air pollution sources to premature mortality on a global scale. *Nature* [Internet]. 2015 Sep 16 [cited 2023 Dec 28];525(7569):367–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26381985/>
79. Bind MAC, Rubin DB. Bridging observational studies and randomized experiments by embedding the former in the latter. *Stat Methods Med Res* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2023 Dec 28];28(7):1958–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29187059/>
80. Rubin DB. The design versus the analysis of observational studies for causal effects: parallels with the design of randomized trials. *Stat Med* [Internet]. 2007 Jan 15 [cited 2023 Dec 28];26(1):20–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17072897/>
81. Bind MA. Causal Modeling in Environmental Health. *Annu Rev Public Health* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2023 Dec 28];40:23–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30633715/>

82. Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NK, *et al.* Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature* [Internet]. 2020 Jun 25 [cited 2023 Dec 28];582(7813):557–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32340022/>
83. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Rapid Expert Consultations on the COVID-19 Pandemic: March 14, 2020–April 8, 2020. Washington (DC): National Academies Press (US); 2020 Apr 30. PMID: 32407043.
84. Setti L, Passarini F, De Gennaro G, Barbieri P, Perrone MG, Borelli M, *et al.* Airborne Transmission Route of COVID-19: Why 2 Meters/6 Feet of Inter-Personal Distance Could Not Be Enough. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 Apr 2 [cited 2023 Dec 28];17(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32340347/>
85. Morawska L, Cao J. Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality. *Environ Int* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Dec 28];139. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32294574/>
86. Santarpia JL, Herrera VL, Rivera DN, Ratnesar-Shumate S, Reid SP, Denton PW, *et al.* The Infectious Nature of Patient-Generated SARS-CoV-2 Aerosol. *medRxiv* [Internet]. 2020 Jul 21 [cited 2023 Dec 28];2020.07.13.20041632. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.13.20041632v2>
87. Dominici F, Wang Y, Correia AW, Ezzati M, Pope CA, Dockery DW.

- Chemical Composition of Fine Particulate Matter and Life Expectancy: In 95 US Counties Between 2002 and 2007. *Epidemiology* [Internet]. 2015 Jul 4 [cited 2023 Dec 28];26(4):556–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25906366/>
88. Kelly FJ, Fussell JC. Size, source and chemical composition as determinants of toxicity attributable to ambient particulate matter. *Atmos Environ*. 2012 Dec 1;60:504–26.
89. Cao C, Jiang W, Wang B, Fang J, Lang J, Tian G, *et al*. Inhalable microorganisms in Beijing’s PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>10</sub> pollutants during a severe smog event. *Environ Sci Technol* [Internet]. 2014 Feb 4 [cited 2023 Dec 28];48(3):1499–507. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24456276/>
90. Kalisa E, Archer S, Nagato E, Bizuru E, Lee K, Tang N, *et al*. Chemical and Biological Components of Urban Aerosols in Africa: Current Status and Knowledge Gaps. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2019 Mar 2 [cited 2023 Dec 28];16(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30875989/>
91. Spekrijse D, Bouma A, Koch G, Stegeman A. Quantification of dust-borne transmission of highly pathogenic avian influenza virus between chickens. *Influenza Other Respi Viruses* [Internet]. 2013 Mar [cited 2023 Dec 28];7(2):132–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22487257/>

92. Setti L, Passarini F, De Gennaro G, Barbieri P, Perrone MG, Borelli M, *et al.* SARS-Cov-2RNA found on particulate matter of Bergamo in Northern Italy: First evidence. *Environ Res* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Dec 28];188. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32526492/>
93. Cheval S, Adamescu CM, Georgiadis T, Herrnegger M, Piticar A, Legates DR. Observed and Potential Impacts of the COVID-19 Pandemic on the Environment. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Dec 28];17(11):1–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32532012/>
94. Cantwell RE, Hofmann R, Templeton MR. Interactions between humic matter and bacteria when disinfecting water with UV light. *J Appl Microbiol* [Internet]. 2008 [cited 2023 Dec 28];105(1):25–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18397257/>
95. Yao Y, Pan J, Liu Z, Meng X, Wang W, Kan H, *et al.* No association of COVID-19 transmission with temperature or UV radiation in Chinese cities. *Eur Respir J* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2023 Dec 28];55(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32269084/>
96. Welliver RC. Temperature, humidity, and ultraviolet B radiation predict community respiratory syncytial virus activity. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2007 [cited 2023 Dec 28];26(11 Suppl). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18090197/>
97. Welch D, Buonanno M, Grilj V, Shuryak I, Crickmore C, Bigelow AW, *et*

- al.* Far-UVC light: A new tool to control the spread of airborne-mediated microbial diseases. *Sci Rep* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Dec 28];8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29426899/>
98. Mousavi SE, Amini H, Heydarpour P, Amini Chermahini F, Godderis L. Air pollution, environmental chemicals, and smoking may trigger vitamin D deficiency: Evidence and potential mechanisms. *Environ Int* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2023 Dec 28];122:67–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30509511/>
99. Hosseinpanah F, Pour SH, Heibatollahi M, Moghbel N, Asefzade S, Azizi F. The effects of air pollution on vitamin D status in healthy women: a cross sectional study. *BMC Public Health* [Internet]. 2010 [cited 2023 Dec 28];10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20799984/>
100. Baiz N, Dargent-Molina P, Wark JD, Souberbielle JC, Slama R, Annesi-Maesano I. Gestational exposure to urban air pollution related to a decrease in cord blood vitamin d levels. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Nov [cited 2023 Dec 28];97(11):4087–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22904180/>
101. Péter S, Holguin F, Wood LG, Clougherty JE, Raederstorff D, Antal M, *et al.* Nutritional Solutions to Reduce Risks of Negative Health Impacts of Air Pollution. *Nutrients* [Internet]. 2015 Dec 10 [cited 2023 Dec 28];7(12):10398–416. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26690474/>

102. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, *et al.* Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Dec 28];12(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32252338/>
103. Kara M, Ekiz T, Ricci V, Kara Ö, Chang KV, Özçakar L. 'Scientific Strabismus' or two related pandemics: coronavirus disease and vitamin D deficiency. *Br J Nutr.* 2020 Oct 14;124(7):736-741.
104. Siuka D, Pfeifer M, Pinter B. Vitamin D Supplementation During the COVID-19 Pandemic. *Mayo Clin Proc.* 2020 Aug 1;95(8):1804–5.
105. Haddrell AE, Thomas RJ. Aerobiology: Experimental Considerations, Observations, and Future Tools. *Appl Environ Microbiol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 Dec 28];83(17). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28667111/>
106. Moriyama M, Hugentobler WJ, Iwasaki A. Seasonality of Respiratory Viral Infections. *Annu Rev Virol* [Internet]. 2020 [cited 2023 Dec 28];7(1):83–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32196426/>
107. Wang J, Tang K, Feng K, Li X, Lv W, Chen K, *et al.* Impact of Temperature and Relative Humidity on the Transmission of COVID-19: A Modeling Study in China and the United States. *BMJ Open* [Internet]. 2020 Mar 9 [cited 2023 Dec 28];11(2). Available from: <http://arxiv.org/abs/2003.05003>

108. Li H, Xu XL, Dai DW, Huang ZY, Ma Z, Guan YJ. Air pollution and temperature are associated with increased COVID-19 incidence: A time series study. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2023 Dec 28];97:278–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32502664/>
109. Fronza R, Lusic M, Schmidt M, Lucic B. Spatial-Temporal Variations in Atmospheric Factors Contribute to SARS-CoV-2 Outbreak. *Viruses* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Dec 28];12(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32471302/>
110. Bourdrel T, Annesi-Maesano I, Alahmad B, Maesano CN, Bind MA. The impact of outdoor air pollution on COVID-19: a review of evidence from in vitro, animal, and human studies. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2021 Mar 31 [cited 2023 Nov 28];30(159):1–18. Available from: <https://err.ersjournals.com/content/30/159/200242>
111. Sarmadi M, Marufi N, Kazemi Moghaddam V. Association of COVID-19 global distribution and environmental and demographic factors: An updated three-month study. *Environ Res*. 2020 Sep 1;188:109748.
112. Fronteira I, Sidat M, Magalhães JP, de Barros FPC, Delgado AP, Correia T, Daniel-Ribeiro CT, Ferrinho P. The SARS-CoV-2 pandemic: A syndemic perspective. *One Health*. 2021 Jun;12:100228. doi: 10.1016/j.onehlt.2021.100228.
113. Niemi MEK, Karjalainen J, Liao RG, Neale BM, Daly M, Ganna A, *et al*.

- Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature* [Internet]. 2021 Dec 16 [cited 2023 Dec 28];600(7889):472–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34237774/>
114. Rahimi NR, Fouladi-Fard R, Aali R, Shahryari A, Rezaali M, Ghafouri Y, *et al.* Bidirectional association between COVID-19 and the environment: A systematic review. *Environ Res* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Dec 28];194. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33385384/>
  115. Srivastava A. COVID-19 and air pollution and meteorology-an intricate relationship: A review. *Chemosphere* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Dec 28];263. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33297239/>
  116. Domingo JL, Marquès M, Rovira J. Influence of airborne transmission of SARS-CoV-2 on COVID-19 pandemic. A review. *Environ Res* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Dec 28];188. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32718835/>
  117. Al Huraimel K, Alhosani M, Kunhabdulla S, Stietiya MH. SARS-CoV-2 in the environment: Modes of transmission, early detection and potential role of pollutions. *Sci Total Environ* [Internet]. 2020 Nov 20 [cited 2023 Dec 28];744. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32687997/>
  118. Nottmeyer LN, Sera F. Influence of temperature, and of relative and absolute humidity on COVID-19 incidence in England - A multi-city time-series study. *Environ Res* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Dec 28];196. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33684415/>

119. Sarkodie SA, Owusu PA. Impact of meteorological factors on COVID-19 pandemic: Evidence from top 20 countries with confirmed cases. *Environ Res* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Dec 28];191. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32835681/>
120. Gunthe SS, Swain B, Patra SS, Amte A. On the global trends and spread of the COVID-19 outbreak: preliminary assessment of the potential relation between location-specific temperature and UV index. *Z Gesundh Wiss* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 Dec 28];30(1):219–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32337151/>
121. Hossain MS, Ahmed S, Uddin MJ. Impact of weather on COVID-19 transmission in south Asian countries: An application of the ARIMAX model. *Sci Total Environ* [Internet]. 2021 Mar 20 [cited 2023 Dec 28];761. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33162141/>
122. Islam N, Bukhari Q, Jameel Y, Shabnam S, Erzurumluoglu AM, Siddique MA, *et al.* COVID-19 and climatic factors: A global analysis. *Environ Res* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2023 Dec 28];193. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33127399/>
123. Coccia M. Factors determining the diffusion of COVID-19 and suggested strategy to prevent future accelerated viral infectivity similar to COVID. *Sci Total Environ* [Internet]. 2020 Aug 10 [cited 2023 Dec 28];729. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32498152/>
124. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, *et al.* A

- pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020 Mar 12 [cited 2023 Dec 28];579(7798):270–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32015507/>
125. Saini G, Swahn MH, Aneja R. Disentangling the Coronavirus Disease 2019 Health Disparities in African Americans: Biological, Environmental, and Social Factors. *Open forum Infect Dis* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Dec 28];8(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33732752/>
126. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, *et al.* Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Dec 28];20(6):669–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32240634/>
127. Pan D, Sze S, Minhas JS, Bangash MN, Pareek N, Divall P, *et al.* The impact of ethnicity on clinical outcomes in COVID-19: A systematic review. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Dec 28];23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32632416/>
128. Gold JAW, Wong KK, Szablewski CM, Patel PR, Rossow J, da Silva J, *et al.* Characteristics and Clinical Outcomes of Adult Patients Hospitalized with COVID-19 - Georgia, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 May 8 [cited 2023 Dec 28];69(18):545–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32379729/>
129. Nana-Sinkam P, Kraschnewski J, Sacco R, Chavez J, Fouad M, Gal T, *et al.*

- Health disparities and equity in the era of COVID-19. *J Clin Transl Sci* [Internet]. 2021 [cited 2023 Dec 28];5(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34192054/>
130. Ahmadi M, Sharifi A, Dorosti S, Jafarzadeh Ghouschi S, Ghanbari N. Investigation of effective climatology parameters on COVID-19 outbreak in Iran. *Sci Total Environ* [Internet]. 2020 Aug 10 [cited 2023 Dec 28];729. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32361432/>
131. Askitas N, Tatsiramos K, Verheyden B. Estimating worldwide effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 incidence and population mobility patterns using a multiple-event study. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Dec 28];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33479325/>
132. Candido DS, Claro IM, de Jesus JG, Souza WM, Moreira FRR, Dellicour S, *et al.* Evolution and epidemic spread of SARS-CoV-2 in Brazil. *Science* [Internet]. 2020 Sep 4 [cited 2023 Dec 28];369(6508):1255–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32703910/>
133. Flaxman S, Mishra S, Gandy A, Unwin HJT, Mellan TA, Coupland H, *et al.* Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature* [Internet]. 2020 Aug 13 [cited 2023 Dec 28];584(7820):257–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32512579/>
134. Paital B. Nurture to nature via COVID-19, a self-regenerating environmental strategy of environment in global context. *Sci Total Environ* [Internet]. 2020

- Aug 10 [cited 2023 Dec 28];729. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32388136/>
135. Yuan J, Li M, Lv G, Lu ZK. Monitoring transmissibility and mortality of COVID-19 in Europe. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2023 Dec 28];95:311–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234343/>
136. Metelmann S, Pattni K, Brierley L, Cavalerie L, Caminade C, Blagrove MSC, *et al.* Impact of climatic, demographic and disease control factors on the transmission dynamics of COVID-19 in large cities worldwide. *One Health* (Amsterdam, Netherlands) [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2023 Dec 28];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33558848/>
137. Bontempi E, Coccia M. International trade as critical parameter of COVID-19 spread that outclasses demographic, economic, environmental, and pollution factors. *Environ Res* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 Dec 28];201. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34139222/>
138. Franch-Pardo I, Napoletano BM, Rosete-Verges F, Billa L. Spatial analysis and GIS in the study of COVID-19. A review. *Sci Total Environ* [Internet]. 2020 Oct 15 [cited 2023 Dec 28];739. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32534320/>
139. Shakil MH, Munim ZH, Tasnia M, Sarowar S. COVID-19 and the environment: A critical review and research agenda. *Sci Total Environ* [Internet]. 2020 Nov 25 [cited 2023 Dec 28];745. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32711074/>

140. Facciola A, Laganà P, Caruso G. The COVID-19 pandemic and its implications on the environment. *Environ Res* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 Dec 28];201. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34242676/>
141. Ministerio de Sanidad - Sanidad en datos - Registro de Altas de los Hospitales del Sistema Nacional de Salud. CMBD [Internet]. [cited 2023 Dec 28]. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>
142. The Web's Free 2023/2024 ICD-10-CM/PCS Medical Coding Reference [Internet]. [cited 2023 Dec 28]. Available from: <https://www.icd10data.com/>
143. BOE-A-2020-3692 Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo, por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. [Internet]. [cited 2023 Dec 28]. Available from: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2020-3692>
144. Donzelli G, Cioni L, Cancellieri M, Llopis-morales A, Morales-suárez-varela M. Relations between Air Quality and Covid-19 Lockdown Measures in Valencia, Spain. *Int J Environ Res Public Heal* 2021, Vol 18: 2296 [Internet]. 2021 Feb 26 [cited 2023 Dec 28];18(5):2296. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/5/2296/htm>
145. Data | Copernicus [Internet]. [cited 2023 Dec 28]. Available from: <https://atmosphere.copernicus.eu/data>

146. ERA5-Land hourly data from 1950 to present [Internet]. [cited 2023 Dec 28]. Available from: <https://cds.climate.copernicus.eu/cdsapp#!/dataset/10.24381/cds.e2161bac?tab=overview>
147. Hastie TJ, Tibshirani RJ. Generalized additive models. Gen Addit Model [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2023 Dec 28];4(2):1–335. Available from: <https://www.taylorfrancis.com/books/mono/10.1201/9780203753781/generalized-additive-models-hastie>
148. Cox DR, Hinkley D V, Reid N, Rubin DB, Silverman BW. Generalized Linear Models. Regres Anal with Appl GB Wetherill [Internet]. 2019 Jan 22 [cited 2023 Dec 28];(2):28. Available from: <https://www.taylorfrancis.com/books/mono/10.1201/9780203753736/generalized-linear-models-mccullagh>
149. Fast Multi-class Image Annotation with Random Subwindows and Multiple Output Randomized Trees. [Internet]. [cited 2023 Dec 28]. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/221415820\\_Fast\\_Multi-class\\_Image\\_Annotation\\_with\\_Random\\_Subwindows\\_and\\_Multiple\\_Output\\_Randomized\\_Trees](https://www.researchgate.net/publication/221415820_Fast_Multi-class_Image_Annotation_with_Random_Subwindows_and_Multiple_Output_Randomized_Trees)
150. Wood SN. Fast stable restricted maximum likelihood and marginal likelihood estimation of semiparametric generalized linear models. J R Stat Soc Ser B (Statistical Methodol [Internet]. 2011 Jan 1 [cited 2023 Dec 28];73(1):3–36. Available from:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1467-9868.2010.00749.x>

151. Shapshak P, Chiappelli F, Somboonwit C, Sinnott J. The influenza pandemic of 2009: lessons and implications. *Mol Diagn Ther* [Internet]. 2011 [cited 2023 Dec 28];15(2):63–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21623644/>
152. Morton MJ, Kirsch TD, Rothman RE, Byerly MM, Hsieh YH, McManus JG, *et al.* Pandemic influenza and major disease outbreak preparedness in US emergency departments: A survey of medical directors and department chairs. *Am J Disaster Med* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Dec 28];14(4):279–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32803747/>
153. Martín-Fernández M, Aller R, Heredia-Rodríguez M, Gómez-Sánchez E, Martínez-Paz P, Gonzalo-Benito H, *et al.* Lipid peroxidation as a hallmark of severity in COVID-19 patients. *Redox Biol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Dec 28];48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34768063/>
154. Choi EPH, Hui BPH, Wan EYF, Kwok JYY, Tam THL, Wu C. COVID-19 and Health-Related Quality of Life: A Community-Based Online Survey in Hong Kong. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021 Mar 2 [cited 2023 Dec 28];18(6):1–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33804725/>
155. Sen-Crowe B, McKenney M, Elkbuli A. Social distancing during the

- COVID-19 pandemic: Staying home save lives. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Dec 28];38(7):1519–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305155/>
156. Fujita DM, Nali LHDS, Salvador FS, Luna EJDA. Lock or Down: Effectiveness of Isolation Measures Against COVID-19. *Clinics (Sao Paulo)* [Internet]. 2021 [cited 2023 Dec 28];76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34378732/>
157. Domínguez-amarillo S, Fernández-agüera J, Cesteros-garcía S, González-lezcano RA. Bad Air Can Also Kill: Residential Indoor Air Quality and Pollutant Exposure Risk during the COVID-19 Crisis. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2023 Dec 28];17(19):1–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33008116/>
158. Schiermeier Q. Why pollution is plummeting in some cities - but not others. *Nature* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Dec 28];580(7803):313. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32273616/>
159. Jia C, Fu X, Bartelli D, Smith L. Insignificant Impact of the “Stay-At-Home” Order on Ambient Air Quality in the Memphis Metropolitan Area, U.S.A. *Atmos* 2020; 11, 630 [Internet]. 2020 Jun 14 [cited 2023 Dec 28];11(6):630. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4433/11/6/630/htm>
160. Varotsos C, Christodoulakis J, Kouremadas GA, Fotaki EF. The Signature of the Coronavirus Lockdown in Air Pollution in Greece. *Water Air Soil Pollut*. 2021;232(3):119.

161. Jevtic M, Matkovic V, Van Den Hazel P, Bouland C. Environment-lockdown, air pollution and related diseases: could we learn something and make it last? *Eur J Public Health* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2023 Dec 28];31(Supplement\_4):IV36–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34751365/>
162. Lu X, Zhang L, Shen L. Meteorology and Climate Influences on Tropospheric Ozone: a Review of Natural Sources, Chemistry, and Transport Patterns. *Curr Pollut Reports* 2019 54 [Internet]. 2019 Jul 12 [cited 2023 Dec 28];5(4):238–60. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40726-019-00118-3>
163. Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, Daszak P. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature*. 2008 Feb 21;451(7181):990-3.
164. Liu J, Xu J, Liu L, Wei X, Song Y, Fang B, *et al.* Sudden emergence of human infections with H7N9 avian influenza A virus in Hubei province, central China. *Sci Rep* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2023 Dec 28];8(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29410505/>
165. Lee D-H, Torchetti MK, Winker K, Ip HS, Song C-S, Swayne DE. Intercontinental Spread of Asian-Origin H5N8 to North America through Beringia by Migratory Birds. *J Virol* [Internet]. 2015 Jun 15 [cited 2023 Dec 28];89(12):6521–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25855748/>

166. Crisis sanitaria COVID-19 - Atención e información - Punto de Acceso General [Internet]. [cited 2023 Dec 28]. Available from: [https://administracion.gob.es/pag\\_Home/atencionCiudadana/Crisis-sanitaria-COVID-19.html](https://administracion.gob.es/pag_Home/atencionCiudadana/Crisis-sanitaria-COVID-19.html)
167. Menut L, Bessagnet B, Siour G, Mailler S, Pennel R, Cholakian A. Impact of lockdown measures to combat Covid-19 on air quality over western Europe. *Sci Total Environ* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2023 Dec 28];741. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32593893/>
168. Zang ST, Luan J, Li L, Yu HX, Wu QJ, Chang Q, *et al.* Ambient air pollution and COVID-19 risk: Evidence from 35 observational studies. *Environ Res* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2023 Dec 28];204(Pt B). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34534520/>
169. Wang B, Liu J, Li Y, Fu S, Xu X, Li L, *et al.* Airborne particulate matter, population mobility and COVID-19: a multi-city study in China. *BMC Public Health* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Dec 28];20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33087097/>
170. Tateo F, Fiorino S, Peruzzo L, Zippi M, De Biase D, Lari F, *et al.* Effects of environmental parameters and their interactions on the spreading of SARS-CoV-2 in North Italy under different social restrictions. A new approach based on multivariate analysis. *Environ Res* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2023 Dec 28];210. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35150709/>

171. Zhu Y, Xie J, Huang F, Cao L. Association between short-term exposure to air pollution and COVID-19 infection: Evidence from China. *Sci Total Environ* [Internet]. 2020 Jul 20 [cited 2023 Dec 28];727. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32315904/>
172. Copat C, Cristaldi A, Fiore M, Grasso A, Zuccarello P, Signorelli SS, *et al.* The role of air pollution (PM and NO<sub>2</sub>) in COVID-19 spread and lethality: A systematic review. *Environ Res* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Dec 28];191. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32853663/>
173. Bozack A, Pierre S, DeFelice N, Colicino E, Jack D, Chillrud SN, *et al.* Long-Term Air Pollution Exposure and COVID-19 Mortality: A Patient-Level Analysis from New York City. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2022 Mar 15 [cited 2023 Dec 28];205(6):651–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34881681/>
174. Hendryx M, Luo J. COVID-19 prevalence and fatality rates in association with air pollution emission concentrations and emission sources. *Environ Pollut* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2023 Dec 28];265(Pt A). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32806422/>
175. Wu X, Nethery RC, Sabath MB, Braun D, Dominici F. Air pollution and COVID-19 mortality in the United States: Strengths and limitations of an ecological regression analysis. *Sci Adv* [Internet]. 2020 Nov 4 [cited 2023 Dec 28];6(45). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33148655/>
176. Coker ES, Cavalli L, Fabrizi E, Guastella G, Lippo E, Parisi ML, *et al.* The

- Effects of Air Pollution on COVID-19 Related Mortality in Northern Italy. *Environ Resour Econ* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2023 Dec 28];76(4):611–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32836855/>
177. Jiang Y, Xu J. The association between COVID-19 deaths and short-term ambient air pollution/meteorological condition exposure: a retrospective study from Wuhan, China. *Air Qual Atmos Health* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Dec 28];14(1):1–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32837623/>
178. Khorsandi B, Farzad K, Tahriri H, Maknoon R. Association between short-term exposure to air pollution and COVID-19 hospital admission/mortality during warm seasons. *Environ Monit Assess* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2023 Dec 28];193(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34142254/>
179. Óxidos de Nitrógeno NO/NO<sub>2</sub> | Portal Web del Ayuntamiento de Valladolid [Internet]. [cited 2023 Dec 28]. Available from: <https://www.valladolid.es/es/rccava/contaminantes/oxidos-nitrogeno-no2>
180. Boningari T, Smirniotis PG. Impact of nitrogen oxides on the environment and human health: Mn-based materials for the NO<sub>x</sub> abatement. *Curr Opin Chem Eng*. 2016 Aug 1;13:133–41.
181. Ray S, Kim KH. The pollution status of sulfur dioxide in major urban areas of Korea between 1989 and 2010. *Atmos Res*. 2014 Oct 1;147–148:101–10. 10.1016/j.atmosres.2014.05.011.

182. Robertson S, Miller MR. Ambient air pollution and thrombosis. Part Fibre Toxicol [Internet]. 2018 [cited 2023 Dec 28];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29298690/>
183. Feng S, Gao D, Liao F, Zhou F, Wang X. The health effects of ambient PM2.5 and potential mechanisms. Ecotoxicol Environ Saf [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2023 Dec 28];128:67–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26896893/>
184. Woodby B, Arnold MM, Valacchi G. SARS-CoV-2 infection, COVID-19 pathogenesis, and exposure to air pollution: What is the connection? Ann N Y Acad Sci [Internet]. 2021 Jan 27 [cited 2023 Dec 28];1486(1):15–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33022781/>
185. Domingo JL, Rovira J. Effects of air pollutants on the transmission and severity of respiratory viral infections. Environ Res [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2023 Dec 28];187. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32416357/>
186. Martelletti L, Martelletti P. Air Pollution and the Novel Covid-19 Disease: a Putative Disease Risk Factor. SN Compr Clin Med [Internet]. 2020 Apr [cited 2023 Dec 28];2(4):383–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32296757/>
187. Katsouyanni K, Touloumi G, Spix C, Schwarte J, Balducci F, Medina S, *et al.* Short-term effects of ambient sulphur dioxide and particulate matter on mortality in 12 European cities: results from time series data from the

- APHEA project. Air Pollution and Health: a European Approach. *BMJ* [Internet]. 1997 [cited 2023 Dec 28];314(7095):1658–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9180068/>
188. Stieb DM, Judek S, Burnett RT. Meta-analysis of time-series studies of air pollution and mortality: update in relation to the use of generalized additive models. *J Air Waste Manag Assoc* [Internet]. 2003 [cited 2023 Dec 28];53(3):258–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12661685/>
189. Sunyer J, Atkinson R, Ballester F, Le Tertre A, Ayres JG, Forastiere F, *et al.* Respiratory effects of sulphur dioxide: a hierarchical multicity analysis in the APHEA 2 study. *Occup Environ Med* [Internet]. 2003 [cited 2023 Dec 28];60(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12883029/>
190. Kan H, Wong CM, Vichit-Vadakan N, Qian Z, Vajanapoom N, Ostro B, *et al.* Short-term association between sulfur dioxide and daily mortality: the Public Health and Air Pollution in Asia (PAPA) study. *Environ Res* [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2023 Dec 28];110(3):258–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20122685/>
191. Beltramo G, Cottenet J, Mariet AS, Georges M, Piroth L, Tubert-Bitter P, *et al.* Chronic respiratory diseases are predictors of severe outcome in COVID-19 hospitalised patients: a nationwide study. *Eur Respir J* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 Dec 28];58(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34016619/>

192. Gerayeli F V., Milne S, Cheung C, Li X, Yang CWT, Tam A, *et al.* COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Dec 28];33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33758801/>





# Environmental factors are associated to hospital outcomes in COVID-19 patients during lockdown and post-lockdown in 2020: A nationwide study

Laura Sánchez-de Prada<sup>a,b,1</sup>, José María Eiros-Bachiller<sup>c</sup>, Álvaro Tamayo-Velasco<sup>b,d,e</sup>,  
Marta Martín-Fernández<sup>b,e,f,\*</sup>, F. Javier Álvarez<sup>b,e,f</sup>, Carlos Giner-Baixauli<sup>g</sup>,  
Eduardo Tamayo<sup>b,e,h,1</sup>, Salvador Resino<sup>b,e,i,2</sup>, Alejandro Alvaro-Meca<sup>e,j,2</sup>

<sup>a</sup> Department of Microbiology and Immunology, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, Spain

<sup>b</sup> Biomedicine Group in Critical Care (BioCritic), Spain

<sup>c</sup> Department of Pneumology, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spain

<sup>d</sup> Department of Haematology and Hemotherapy, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, Spain

<sup>e</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

<sup>f</sup> Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Universidad de Valladolid, Valladolid, Spain

<sup>g</sup> Department of Statistics and Operations Research, Faculty of Mathematics, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

<sup>h</sup> Department of Anesthesiology and Critical Care, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, Spain

<sup>i</sup> Unit of Viral Infection and Immunity, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, Spain

<sup>j</sup> Department of Preventive Medicine and Public Health, Facultad de Ciencias de La Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid, Spain

## ARTICLE INFO

Handling Editor: Jose L Domingo

### Keywords:

COVID-19  
Hospitalizations  
Hospital mortality  
Intensive care unit  
Air pollution  
Respiratory virus

## ABSTRACT

**Objective:** This study analyzed, at a postcode detailed level, the relationship between short-term exposure to environmental factors and hospital admissions, in-hospital mortality, ICU admission, and ICU mortality due to COVID-19 during the lockdown and post-lockdown 2020 period in Spain.

**Methods:** We performed a nationwide population-based retrospective study on 208,744 patients admitted to Spanish hospitals due to COVID-19 based on the Minimum Basic Data Set (MBDS) during the first two waves of the pandemic in 2020. Environmental data were obtained from Copernicus Atmosphere Monitoring Service. The association was assessed by a generalized additive model.

**Results:** PM<sub>2.5</sub> was the most critical environmental factor related to hospital admissions and hospital mortality due to COVID-19 during the lockdown in Spain, PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub>, and SO<sub>2</sub> and also showed associations. The effect was considerably reduced during the post-lockdown period. ICU admissions in COVID-19 patients were mainly associated with PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub>, and SO<sub>2</sub> during the lockdown as well. During the lockdown, exposure to PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>10</sub> were the most critical environmental factors related to ICU mortality in COVID-19.

**Conclusion:** Short-term exposure to air pollutants impacts COVID-19 outcomes during the lockdown, especially PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub>, and SO<sub>2</sub>. These pollutants are associated with hospital admission, hospital mortality and ICU admission, while ICU mortality is mainly associated with PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>10</sub>. Our findings reveal the importance of monitoring air pollutants in respiratory infectious diseases.

## 1. Introduction

In December 2019, a new betacoronavirus (SARS-CoV2) emerged in Wuhan, changing life radically as we used to know it (Lu et al., 2020; Xu et al., 2020). In Spain, there were two epidemic waves and more than 2 million cases. Hospitalizations reached up to 200.000 admissions

overloading hospital services; mainly, the capacity of Intensive Care Units (ICU) had to be increased to admit more than 18.000 severe cases. More than 42.000 people died in Spain that first year (Equipo COVID-19. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Centro Nacional de Microbiología (CNM), 2020; Equipo COVID-19. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Centro Nacional de Microbiología

\* Corresponding author. Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Universidad de Valladolid, Valladolid, Spain.

E-mail address: [marta.martin.fernandez@uva.es](mailto:marta.martin.fernandez@uva.es) (M. Martín-Fernández).

<sup>1</sup> Equal contribution.

<sup>2</sup> Equal contribution.

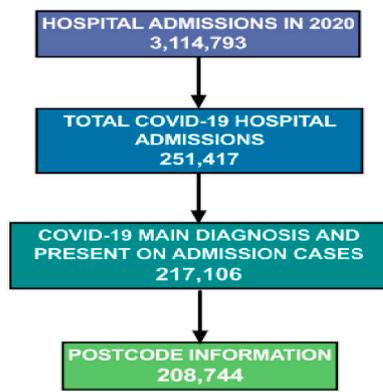


Fig. 1. Diagram of patient selection.

Table 1

Summary of the epidemiological and clinical characteristics of patients with a COVID-19 hospital admission in Spain. Abbreviations: No: Number of patients; ICU: Intensive Care Unit. Values are expressed as number (%) for categorical variable and median (interquartile range) for quantitative variable.

No,	Total	Lockdown period	Post-lockdown period	p-value
	208,744	103,154	105,590	
<b>Gender (male)</b>	117,620 (56.35)	58,217 (56.44)	59,403 (56.26)	0.413
<b>mean Age (years)</b>	69.0 (26.0)	69.0 (25.0)	69.0 (27.0)	0.770
<b>Length of stay (days)</b>	8.0 (8.0)	8.0 (9.0)	8.0 (7.0)	<0.001
<b>In-hospital mortality</b>	34,867 (16.7)	19,317 (18.7)	15,550 (14.7)	<0.001
<b>Charlson Index ICU</b>	1.0 (2.0)	1.0 (2.0)	1.0 (2.0)	<0.001
ICU	18,915 (9.1)	9094 (8.8)	9821 (9.3)	<0.001
ICU death	6030 (31.9)	3057 (33.6)	2973 (30.3)	0.270
ICU length of stay	10.0 (16.0)	12.0 (19.0)	9.0 (13.0)	<0.001

(CNM), 2021).

The first measure taken to prevent the virus spread was the confinement of the population that started in Spain on March 15th and lasted until May 10th, 2020 (Boletín Oficial del Estado (67): 25390–25400, 2020). One of the main consequences was the reduction of person-to-person contact, drastically impacting the virus's transmission (Kraemer et al., 2020). Another direct consequence was the reduced traffic, as many people started working remotely from home. This had implications on the levels of environmental conditions, as anthropogenic emission of nitrogen oxides comes mainly from fossil fuels.

In the past two years, many studies on pollution and COVID-19 outcomes have been performed (Zang et al., 2022; Sarmadi et al., 2021; Martelletti and Martelletti, 2020). The main findings suggest short and long-term exposure to NO<sub>2</sub>, PM<sub>2.5</sub>, and SO<sub>2</sub> was associated with higher COVID-19 incidence and long-term exposure to PM<sub>2.5</sub> with increased COVID-19 mortality. A recent study suggested short and long-term exposure to NO<sub>2</sub>, and PM<sub>2.5</sub> increased COVID-19 hospitalizations and ICU admissions (Chen et al., 2022).

This study analyzed, at a detailed postcode level, the relationship between short-term exposure to environmental factors and hospital admissions, in-hospital mortality, ICU admission, and ICU mortality due to COVID-19 in Spain during the lockdown and post-lockdown 2020 periods.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Study design

We conducted a nationwide population-based retrospective study in patients hospitalized due to COVID-19 in Spain in 2020. Clinical and administrative data of all patients were collected from the Spanish Minimum Basic Data Set (MBDS), an administrative database provided by the Ministry of Health, which has an estimated coverage of 99.5% for both public and private Spanish hospitals discharges (Subdirección General de Información Sanitaria, 2016). The database includes encrypted patient identification numbers, gender, birth date, hospital admission, and discharge, and admission to Intensive Critical care Units (ICU), and postcode. It also

includes clinical data, 20 diagnoses, and 20 procedures codes according to the International Classification of Diseases 10th Revision, Clinical Modification (ICD-10-CM), as well as the outcome at discharge (ICD-10-CM, 2022). The MBDS is validated for data quality and overall methodology by the Spanish Ministry of Health, establishing protocols and periodic audits. The data were treated with complete confidentiality according to Spanish legislation. Thus, given the anonymous and mandatory nature of the data, informed consent was not required or necessary. This study was approved by the Ethics Committee of Valladolid East Health Area under the code PI 22–2855.

### 2.2. Study variables and outcomes

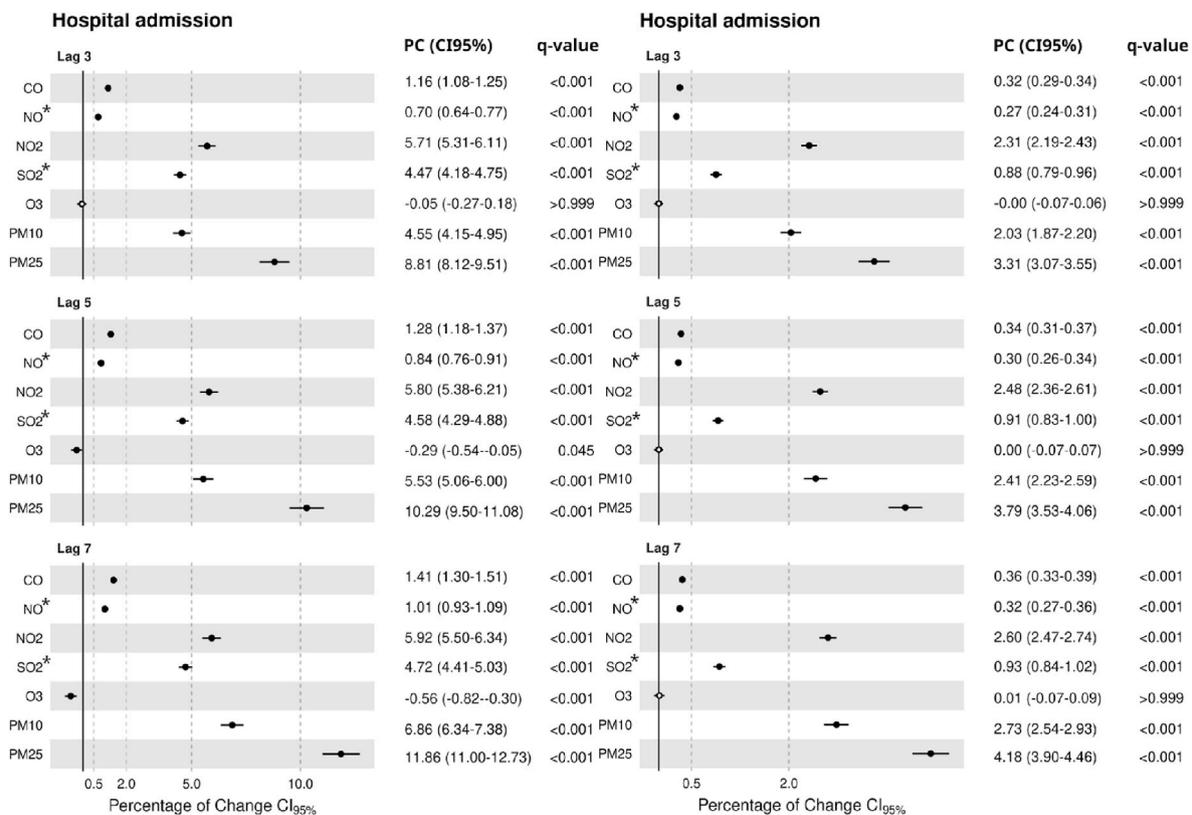
Diagnosis codes included in the MBDS, differentiate between primary and secondary diagnoses at discharge and whether they were present on admission (POA). Hospitalization due to COVID-19 was defined as any hospitalization with codes B97.29 and U07.1, as the principal diagnosis present on admission, from January 1st to December 31st, 2020. Outcomes considered in this study included COVID-19 severity, defined as: a) hospital admission, b) in-hospital mortality, c) ICU admission, and d) ICU mortality. In Spain, the first wave of COVID-19 was marked by the lockdown from March 15th to May 10th that year (Boletín Oficial del Estado (67): 25390–25400, 2020). That had multiple effects, including a considerable reduction in traffic flow, among others (Donzelli et al., 2021). Therefore, the study was divided into two periods: the first, from COVID-19 introduction in Spain until May 10th, 2020; and the second, from May 11th, 2020 until December 31st, 2020.

### 2.3. Air pollution data

Air pollutant data from January 1st, 2020, to December 31st, 2020 was obtained from Copernicus Atmosphere Monitoring Service (CAMS) European air quality forecasts (METEO FRANCE, 2022). CAMS registers hourly analysis for the European Region at a level of (0.1° × 0.1°) approx. 10 km<sup>2</sup>. For the seven main air pollutants, daily averages were calculated and used for analysis, including carbon monoxide (CO) in µg/m<sup>3</sup>, nitrogen monoxide (NO) in µg/m<sup>3</sup>, nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>) in µg/m<sup>3</sup>, sulfur dioxide (SO<sub>2</sub>) in µg/m<sup>3</sup>, ozone (O<sub>3</sub>) in µg/m<sup>3</sup>, particulate matter < 2.5 µm (PM<sub>2.5</sub>) in µg/m<sup>3</sup>, and particulate matter < 10 µm (PM<sub>10</sub>) in µg/m<sup>3</sup>.

### 2.4. Meteorological data

Temperature and relative humidity were considered the two main meteorological effects. Data was obtained from Copernicus Climate Change Service, ERA5-Land hourly data from 1950 to the present (Muñoz Sabater, 2022). ERA-5 produces hourly analysis in a regular grid of (0.1° × 0.1°). As Copernicus does not provide precipitation data that might influence pollution levels, relative humidity was used as an indirect method to account for precipitation. To measure air humidity, we computed the daily average temperature of air at 2 m above the ground surface, and the temperature to which the air, at 2 m above the ground



(a) Lockdown period.

(b) Post-lockdown period.

Fig. 2. Summary of the association between environmental factors and hospital admissions due to COVID-19. Abbreviations: PC: Percentage of change (%), computed by GAM adjusted for temperature, humidity, and day of the week. (\*) Increases of 0.1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  for NO and  $\text{SO}_2$ .  $\text{CI}_{95\%}$ , 95% of the confidence interval. Lag: Moving average lag effect at 3, 5 and 7 days. q-value: False discovery rate q-value. Note that the x-axes have different scales.

surface, would have to be cooled for saturation to occur. That data, combined with temperature and pressure, can be used to calculate the relative humidity by (Alduchov and Eskridge, 1996):

$$\text{RH} = 100 \frac{\exp((17.625 * T_D)/(243.04 + T_D))}{\exp((17.625 * T)/(243.04 + T))}$$

With  $T_D$  as dew point temperature ( $^{\circ}\text{C}$ ) at 2 m above the surface and  $T$  as temperature ( $^{\circ}\text{C}$ ) of air at 2m above the surface.

### 2.5. Link environmental data with clinical data

A critical task in these studies is the linkage of air pollutant exposures to individuals in the data set. Having the data on a fine grid over Spain, the assignment was performed as follows: first, each patient’s centroid postcode was calculated; secondly, the nearest position of the centroid to the grid was searched; and finally, the environmental data were linked according to the date of admission.

### 2.6. Statistical analysis

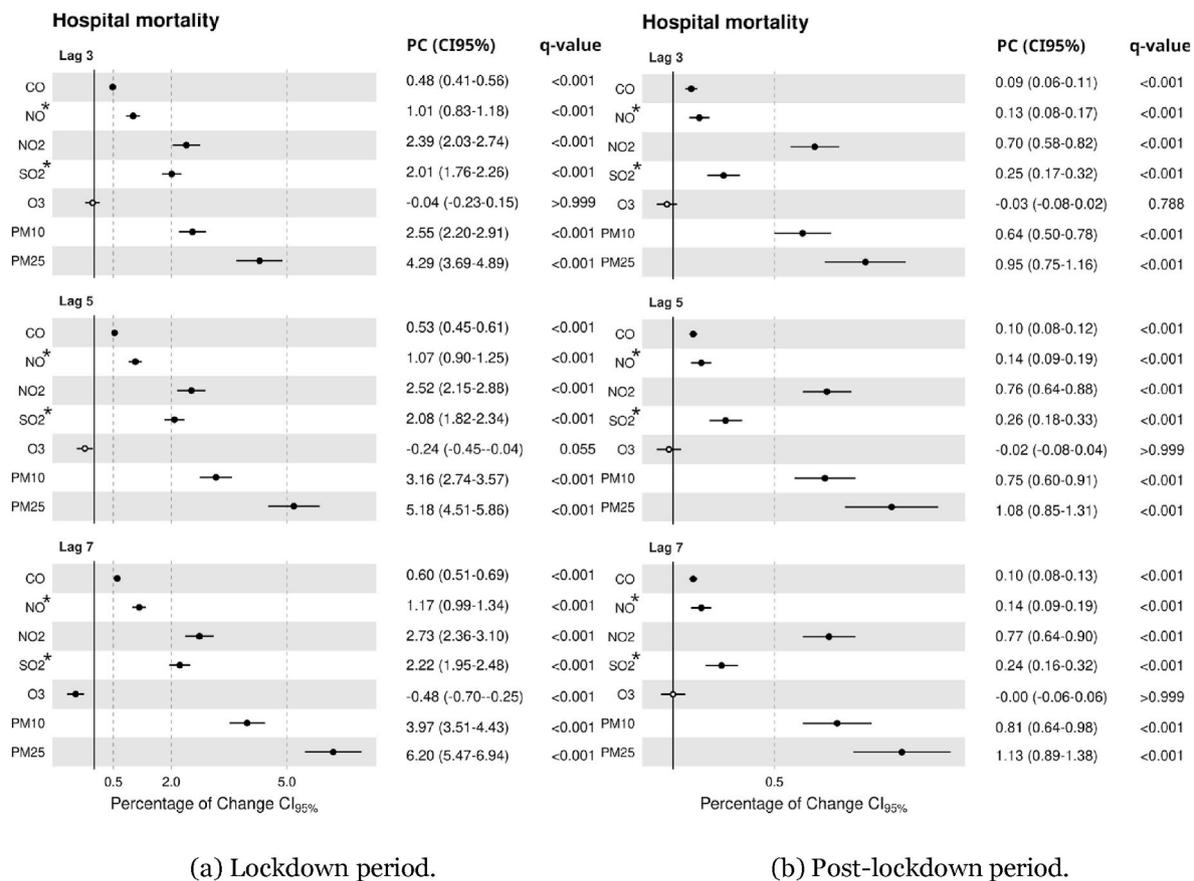
A descriptive study of each environmental factor was carried out in each wave defined. Spearman’s rank correlation test was used to study the bivariate relationships between the environmental factors and the outcomes. The incubation period of COVID-19 ranges from 1 to 7 days, so we used a moving average approach to account for the cumulative effect of environmental factors. Therefore, the cumulative effects were examined by modeling the moving average lag effect (lag3, lag5, lag7) on the mean environmental factors on daily hospital admission of COVID-19. For example, lag0 represented the concentration of the day

of hospital admission. Lag3 represented a 3-day moving average exposure, which was calculated as the average concentration of the day of hospital admission and the three previous days, and so on. We performed separate models by lockdown and post-lockdown period, using a generalized additive model (GAM) (Hastie and Tibshirani, 1990) with a Poisson family distribution and log-link function to estimate the association between the moving average air pollutant concentrations and the daily hospital admission, hospital mortality, ICU admission, and ICU mortality. GAMs were adjusted by temperature, relative humidity, and day of the week. Because there were higher correlations between air pollutants (see Appendix A; Table A1), each model only contains one of them to avoid collinearity. Therefore, the model is defined as follows:

$$\log(y_{it}) = X_{it} + \text{Temp}_{it} + \text{RH}_{it} + s(\text{day}_i) + \varepsilon_{it}$$

where  $i$  is the postcode,  $t$  is for the date of admission, and  $\log(y_{it})$  is the log-transformed cases of hospital admissions, hospital mortality, ICU admission, and ICU mortality for postcode  $i$  and date  $t$ .  $X_{it}$  represents the moving average term (lag0-l) of daily air pollution in postcode  $i$ . We controlled by daily mean temperature ( $\text{Temp}_{it}$ ), relative humidity, ( $\text{RH}_{it}$ ) and day of the week as  $s(\text{day}_i)$ , which is the basis spline to smooth the data with 4 degrees of freedom. We obtained the percentage of change (%) by exponentiating the effects estimates, subtracting 1, and multiplying by 100. We controlled over-dispersion using quasi-Poisson distribution (McCullagh and Nelder, 1989).

Finally, a sensitivity study was performed on the pollutants that showed an association to establish values at which the pollutants showed a more significant impact on the outcomes studied. For this purpose, and due to the high correlation between different outcomes, we used a multi-output decision tree regression (Dumont et al., 2009) with a



(a) Lockdown period.

(b) Post-lockdown period.

**Fig. 3.** Summary of the association between environmental factors and hospital mortality due to COVID-19. Abbreviations: PC: Percentage of change (%), computed by GAM adjusted for temperature, humidity, and day of the week. (\*) Increases of  $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  for NO and  $\text{SO}_2$ .  $\text{CI}_{95\%}$ , 95% of the confidence interval. Lag: Moving average lag effect at 3, 5 and 7 days. q-value: False discovery rate q-value. Note that the x-axes have different scales.

minimum of 1000 observations per sheet. As regressors, we used the moving averages of each of the pollutants. This was performed with a MANOVA test which allows the degree of correlation between outputs to be taken into account in the segmentation process. The outputs considered were hospital admissions, in-hospital mortality, ICU admission, and ICU mortality. Thus, in each tree, we can find those pollutant values at lag3, lag5, and lag7 for which the mean number of outputs is different. A secondary sensitivity analysis was also carried out to assess environmental factors' impact on the clinical events analyzed, stratifying the population according to the previous chronic lower respiratory diseases (CLRD) with the ICD-10 codes J40 to J47, which encompasses four major diseases: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), chronic bronchitis, emphysema, and asthma.

All analyses were performed using python (version 3.9) and R statistical software (version 4.2.1) with the mgcv package (Wood, 2011) for GAM analysis. All statistical analyses were evaluated using two-sided tests at the 0.05 level of significance. False discovery rates were calculated using the Benjamini-Hochberg method for multiple comparisons.

### 3. Results

#### 3.1. Population characteristics

A total of 3,114,793 hospital admissions were recorded in Spanish MDBS during 2020, of which 251,417 were admitted with a COVID-19 diagnosis and 217,106 of them with the principal diagnosis and present on hospital admission. Finally, 208,744 (96%) hospital admissions with full postcodes were selected Fig. 1.

Table 1 shows all patients' clinical and epidemiological characteristics stratified by waves. Overall, the median age was 69 years, and 56%

were men. The hospital stay was seven days, in-hospital mortality was 15.9%, ICU admission was 8.8%, and ICU mortality was close to 30%. A difference in in-hospital mortality between waves was found, with the epidemiological characteristics remaining constant.

#### 3.2. Environmental conditions in 2020

During the lockdown in 2020, NO,  $\text{NO}_2$ , and  $\text{SO}_2$  levels were lower and CO,  $\text{O}_3$ ,  $\text{PM}_{10}$ , and  $\text{PM}_{2.5}$  levels were higher compared to post-lockdown (Appendix A, Figure A1, and A2). In order to look for a seasonal pattern, the previous year and the year after were also studied. Compared to those years, overall pollution was lower in 2020. However, differences corresponding to lock-down and post-lockdown periods are equally observed. Therefore, a separate analysis of 2020 would be appropriate to discard the seasonal effect.

#### 3.3. Environmental conditions related to COVID-19 hospital admissions

Fig. 2 shows the association between environmental factors and the number of hospital admission. During the lockdown period (Fig. 2a), all air pollutants were positively associated with hospital admissions, except for  $\text{O}_3$ .  $\text{PM}_{2.5}$  had the most significant impact on hospital admission, with a percentage of change (PC) greater than 8% for increments of  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Exposures to  $\text{NO}_2$ ,  $\text{PM}_{10}$ , and  $\text{SO}_2$  also impacted hospital admissions, with an increase around 5% for every  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  increase for the first two pollutants and  $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  for the third, in the moving average (Fig. 2a). Although the negative impact of some air pollution was maintained in the post-lockdown period, it was not as high as in the lockdown period. The PC for  $\text{PM}_{2.5}$  was around 3–4% for increases of  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  in the moving average (Fig. 2b). Besides, a similar

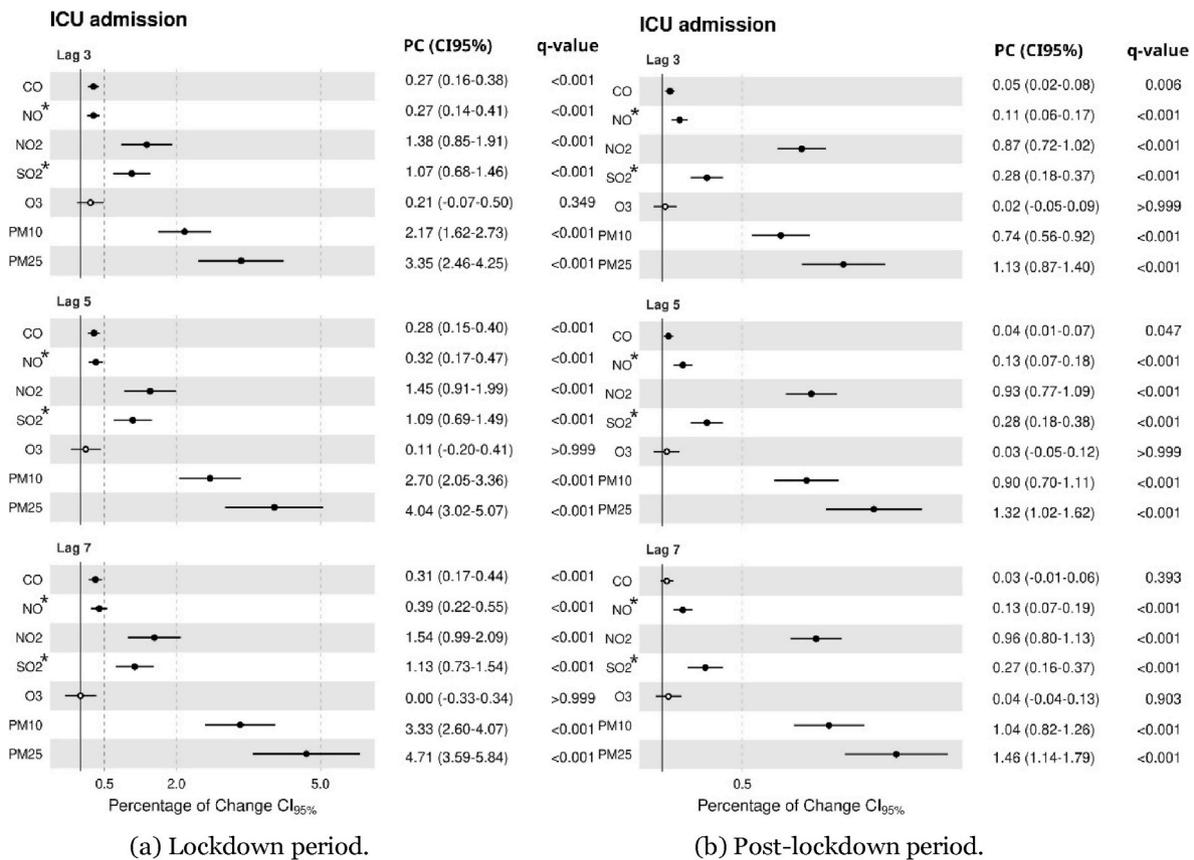


Fig. 4. Summary of the association between environmental factors and ICU admissions due to COVID-19. Abbreviations: PC: Percentage of change (%), computed by GAM adjusted for temperature, humidity, and day of the week. (\*) Increases of 0.1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  for NO and  $\text{SO}_2$ .  $\text{CI}_{95\%}$ , 95% of the confidence interval. Lag: Moving average lag effect at 3,5 and 7 days. q-value: False discovery rate q-value. Note that the x-axes have different scales.

pattern was observed for  $\text{NO}_2$  and  $\text{PM}_{10}$ . However,  $\text{SO}_2$  considerably decreased in this period (Fig. 2b).

### 3.4. Environmental conditions related to COVID-19 hospital mortality

During the lockdown, the negative impact of  $\text{PM}_{2.5}$  was present in the hospital mortality with a PC around 5% for increases of  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  in the moving average at lag 3, 5, and 7 days. Also  $\text{PM}_{10}$ ,  $\text{NO}_2$ , and  $\text{SO}_2$ , showed a negative impact on hospital mortality with a PC of at least 2% for increases of  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ( $\text{PM}_{10}$  and  $\text{NO}_2$ ), and  $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ( $\text{SO}_2$ ) in the moving average at 3, 5, and 7 days (Fig. 3a). Also, NO presented a PC of at least 1% for increases of  $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  in the moving average at lag 3, 5, and 7 days. On.

The contrary, a lesser impact of environmental conditions was observed on hospital mortality during the post-lockdown period (Fig. 3b).

### 3.5. Environmental conditions related to COVID-19 ICU admissions

The effect of environmental conditions during lockdown showed  $\text{PM}_{10}$  and  $\text{PM}_{25}$  had the strongest association with ICU admission, with a PC between 2 and 4% for increases of  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  in the moving average at lag 3,5 and 7 days. Likewise,  $\text{NO}_2$  and  $\text{SO}_2$  were associated with ICU admission. By contrast, the impact of pollutants in the post-lockdown was lesser and the strongest association was present for  $\text{PM}_{2.5}$  with a Pc of 1% for increases of  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  in the moving average at lag 3,5 and 7 days (Fig. 4a and b).

### 3.6. Environmental conditions related to COVID-19 ICU mortality

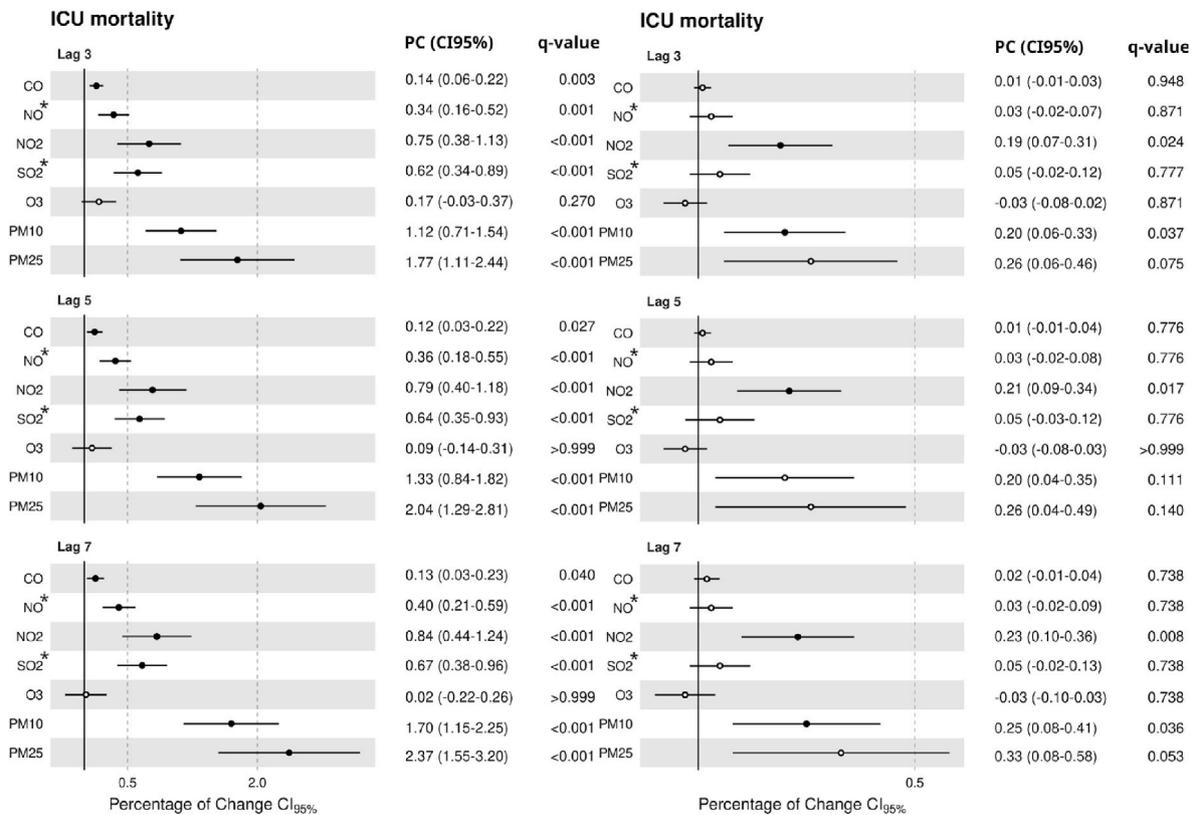
Fig. 5 shows the environmental effect on ICU mortality, but this was evident only during the lockdown for  $\text{PM}_{2.5}$  and  $\text{PM}_{10}$  (Fig. 5a). During post-lockdown (Fig. 5b), a different picture from the one previously detected was observed. Only exposures to  $\text{PM}_{2.5}$  and  $\text{PM}_{10}$  showed a slight effect on ICU mortality with PC around 0.25% for increases of  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  in the moving average at lag 3, and 7 days (Fig. 5b).

### 3.7. Sensitivity analysis

Using the environmental factors that presented an association with the events studied, the sensitivity analysis determined that in the lockdown period, close to 65% of admissions, hospital mortality, ICU admissions, and ICU mortality happened when the moving average at 3 days was over  $162 \mu\text{g}/\text{m}^3$  for CO, over  $0.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$  for  $\text{SO}_2$ ,  $3.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  for  $\text{NO}_2$ ,  $0.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$  for NO,  $9.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$  for  $\text{PM}_{10}$ , and  $8.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  for  $\text{PM}_{2.5}$  (Fig. 6).

In the post-lockdown period, the environmental values associated with significant differences in the means of each outcome were similar to those obtained in the lockdown period. However, although the segmentation performed provided cut-offs for which the mean of the number of events was significantly different, the distribution of the events during the post-lockdown is more uniform than that obtained in the lockdown period (see Appendix A Figure A3). Similar patterns were found for lag5 and lag7 days (data not shown).

We stratified the patients according to previous CLRD to analyze the as-association between environmental factors and clinical events. When patients did not have CLRD, the association of environmental factors with the out-comes studied remained in the same direction as when the



(a) Lockdown period.

(b) Post-lockdown period.

Fig. 5. Summary of the association between environmental factors and ICU mortality due to COVID-19. Abbreviations: PC: Percentage of change (%), computed by GAM adjusted for temperature, humidity, and day of the week. (\*) Increases of 0.1  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  for NO and SO<sub>2</sub>. CI<sub>95%</sub>, 95% of the confidence interval. Lag: Moving average lag effect at 3,5 and 7 days. q-value: False discovery rate q-value. Note that the x-axes have different scales.

population was not stratified (see Appendix A Table A2). However, when the previous CLRD was considered, the effect of environmental factors was reduced in all clinical events analyzed, particularly in ICU-related clinical events (admission and death) (see Appendix A Table A3).

#### 4. Discussion

This report analyzes the influence of environmental factors on hospital admission, hospital mortality, ICU admission, and ICU mortality in COVID-19 patients during the lockdown and post-lockdown periods in 2020. Those outcomes were significantly affected mainly by PM<sub>2.5</sub>, NO<sub>2</sub>, PM<sub>10</sub>, and SO<sub>2</sub> specially in the lockdown. Additionally, we determined the values at which an increase in admissions, in-hospital mortality, ICU admissions, and ICU mortality would be observed three days later.

The lockdown in many countries worldwide during the spring of 2020 to prevent the spread of COVID-19 significantly impacted the quality of life in most areas (Choi et al., 2021). As one of the countries most affected by the COVID-19 pandemic, Spain implemented one of the most strict confinement measures (Domínguez-Amarillo et al., 2020). Most studies agree on a global decrease in pollution during the lockdown (Srivastava, 2021). However, a few studies found no differences from previous years (Schiermeier, 2020; Jia et al., 2020; Varotsos et al., 2021). In our study, although 2020 was less polluted, the differences between the lockdown and post-lockdown periods were not as significant as we initially

Expected. Different factors are probably involved in those results. First, after the lockdown, some cities returned rapidly to their usual pollution levels, while in others, levels remained relatively low for a while (Jevtic et al., 2021). And second, meteorological conditions affecting pollution levels are usually repeated year after year.

When comparing both periods (lockdown and post-lockdown), the short-term impact of air pollutants is higher during the lockdown. Still, there are many factors that we must take into consideration. First, the traffic, aviation, industrial activities, and shipping reduction did not recover immediately. Second, home-based work was prolonged for more than a year in many sectors, 2020 summer holiday trips remained local, and mobility restrictions were imposed in Spain in the autumn of 2020 as cases increased dramatically (Gobierno de España, 2020). The use of masks outdoors was also implemented in Spain at the end of June 2020. And third, the confinement from March to May 2020 in Spain involved an intense use of home heating systems, which has previously been described from data all over Europe (Menut et al., 2020).

The difficult task of relating COVID-19 disease with air pollutants has been attempted since the early days of the pandemic (Zang et al., 2022). Those studies have initially established relationships between air pollutants and COVID-19 transmission, particularly PM<sub>2.5</sub> (Wang et al., 2020; Tateo et al., 2022), but also PM<sub>10</sub>, CO, NO<sub>2</sub>, and O<sub>3</sub> (Zhu et al., 2020; Copat et al., 2020). Many mortality studies have been performed worldwide (Bozack et al., 2022; Coker et al., 2020; Hendryx and Luo, 2020; Wu et al., 2020), but only a few studies contemplating a short term analysis (Jiang and Xu, 2021; Khorsandi et al., 2021). Those agree that PM<sub>2.5</sub> is related to higher mortality. Also, PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub> and O<sub>3</sub> were associated with higher mortality and hospitalization rates (Khorsandi et al., 2021). Our results are aligned with previous findings in which PM<sub>2.5</sub> was associated with hospitalization, remarking the additional impact of PM<sub>10</sub> and SO<sub>2</sub> on mortality. Additionally, our results show that NO should be considered in future studies since it has a critical and explainable impact on COVID-19 outcomes. NO and small amounts of NO<sub>2</sub> are generated by traffic, heating, and industrial processes, but the latter mainly derives from NO conversion in the atmosphere. Therefore,

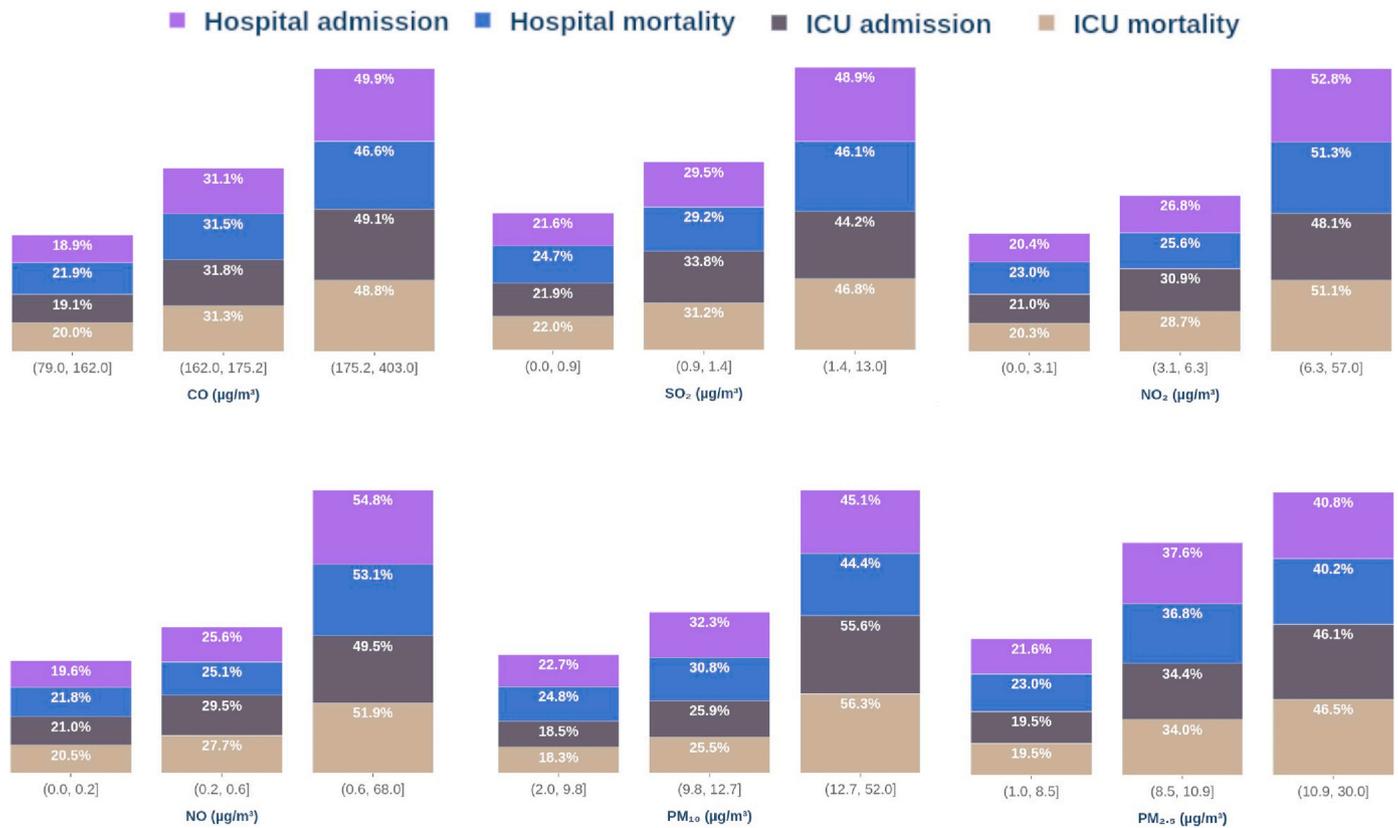


Fig. 6. Summary of the distribution of each pollutant with its cut-off value for each outcome, obtained by multi-output decision tree regression at lag3 days during lockdown.

it is essential not to limit studies to the influence of NO<sub>2</sub> but to broaden them to NO<sub>x</sub> (Ayuntamiento de Valladolid, 2022).

It is well-known air pollutants have a short-term and long-term impact on human health. On the one hand, they alter the functions of lung cells, increasing oxidative stress and inflammation and altering the immune responses which favor viral infections (Bonigari and Smirniotis, 2016; Copat et al., 2020; Ray and Kim, 2014). Also, a relationship between acute exposure and cardiovascular problems, including stroke, cardiac arrest, and thrombosis, has been described (Robertson and Miller, 2018). On the other hand, those processes

Lead to fibrosis that reduces pulmonary function, mediating the development, maintenance, and exacerbation of obstructive airway diseases and favoring infectious diseases (Feng et al., 2016). The relation between the aforementioned mechanisms and COVID-19 has also been proposed (Bourdrel et al., 2021; Woodby et al., 2020). In fact, those effects have been similarly described for different respiratory viruses (Domingo and Rovira, 2020). Additionally, it has been suggested that pollutant particles could be acting as transporters for SARS-CoV-2 (Martelletti and Martelletti, 2020), a theory that should be carefully studied.

Although not many studies include SO<sub>2</sub> among the air pollutants studied regarding COVID-19, to our knowledge, no evidence has been described before that a positive correlation exists with COVID-19 outcomes. In contrast, a negative correlation between SO<sub>2</sub> and mortality has been found in a couple of studies (Jiang and Xu, 2021; Zhu et al., 2020). Interestingly, the short-term effects of SO<sub>2</sub> were described 25 years ago (Katsouyanni et al., 1997; Stieb et al., 2002, 2003; Sunyer et al., 2003a, b) as a potent irritant contributing to airway inflammation. However, its implications are still controversial, suggesting it could contribute as a co-factor of other pollutants (Kan et al., 2010).

In addition, the cut-off values provided in our study could help us in two directions. On the one hand, it can help us predict when hospital

demands will increase if those limits are exceeded the previous 3 days. On the other hand, they can be set as limits of pollution allowed to prevent these events from happening. Although, this has not been performed before, we consider this should be further studied.

A potential bias to consider is that there were changes in patient management during the study period, especially during the first wave. The overflow of patients and the increase in medical personnel with little experience in the management of critical patients could have influenced the outcome of patients with COVID-19. The MBDS database does not have information on the medical staff who care for the patients and their previous experience, so we cannot analyze their real influence on the outcome of these patients.

Overall, we showed associations between four air pollutants (PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub>, and SO<sub>2</sub>) and different clinical outcomes, with similar patterns, despite the impact of the post-lockdown period. The short-term exposure with lags (3, 5, 7d) was assessed because the incubation period of COVID-19 ranges from 1 to 7 days. Thus, the relevant role of PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub>, and SO<sub>2</sub> could be due to their direct pathological effects on the lower respiratory tract, which could increase the severity of COVID-19. Moreover, three air pollutants (CO, NO, and O<sub>3</sub>) did not show a significant short-term impact, but a possible direct or indirect long-term impact cannot be ruled out.

CLRD is a major predictor of severe outcomes in COVID-19 patients. (Beltramo et al., 2021; Gerayeli et al., 2021). We conducted a sensitivity analysis to evaluate the impact of previous CLRD on the relationship between environmental factors and clinical events, finding previous CLRD diluted this association with the clinical events analyzed, particularly in the ICU. It is possible that the impact of environmental contaminants on the clinical outcomes of COVID-19 is more evident in the absence of CLRD and that the presence of CLRD dilutes or cancels this association because it is already a risk factor for severe COVID-19.

4.1. Limitations of the study

The main limitations are: (i) The retrospective design could introduce biases. (ii) There was no relevant clinical information to interpret the COVID-19 infection (iii) The accuracy of the MBDS for COVID-19 diagnosis was not evaluated, generating a confusion bias. (iv) Records of ICU admitted patients only include length of stay but not whether it was at the time of admission or later on. (v) We did not have data on indoor air contaminants, which may also influence susceptibility to COVID-19 infection.

Our study also has several strengths that must be considered: (i) This nationwide study covers around 47 million population and all postcodes including all hospitalizations due to COVID-19 in 2020, unlike studies in individual regions or hospitals. (ii) We use data at the postcode level, and exposures were linked in a fine 10 km<sup>2</sup> grid rather than a few stations.

5. Conclusions

Short-term exposure to air pollutants impacts COVID-19 outcomes. During the lockdown, PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub>, but also SO<sub>2</sub>, significantly impacted hospital admission, hospital mortality, and ICU admission. ICU mortality was mainly associated with PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>10</sub> during the same period. The influence of pollutants in COVID-19 outcomes during the post-lockdown period was much lower. Our findings reveal the importance of monitoring air pollutants in respiratory infectious diseases.

Credit author statement

Conceptualization: ALEJANDRO ÁLVARO-MECA and LAURA SÁNCHEZ-DE PRADA. Formal Analysis: ALEJANDRO ÁLVARO-MECA and CARLOS GINER-BAIXAULI. Funding Acquisition: EDUARDO TAMAYO and SALVADOR RESINO. Investigation: ALEJANDRO ÁLVARO-MECA, LAURA SÁNCHEZ-DE PRADA, and SALVADOR RESINO. Resources: ALEJANDRO ÁLVARO-MECA and LAURA SÁNCHEZ-DE PRADA. Supervision: SALVADOR RESINO and EDUARDO TAMAYO.

Appendix A

Table A1

Spearman's correlation matrix among environmental factors. Abbreviations: CO: Carbon monoxide; NO: Nitrogen monoxide; NO<sub>2</sub>: Nitrogen dioxide; SO<sub>2</sub>: Sulfur dioxide; O<sub>3</sub>: Ozone; PM<sub>10</sub>: Particulate matter < 10 µm; PM<sub>2.5</sub>: Particulate matter < 2.5 µm; RH: Relative Humidity; Temp: Temperature above 2m surface; \*: p-value < 0.001

	CO	NO	NO <sub>2</sub>	SO <sub>2</sub>	PM <sub>10</sub>	PM <sub>2.5</sub>	O <sub>3</sub>	RH	Temp
CO	1.00								
NO	0.56*	1.00							
NO <sub>2</sub>	0.63*	0.96*	1.00						
SO <sub>2</sub>	0.51*	0.73*	0.76*	1.00					
PM <sub>10</sub>	0.29*	0.47*	0.51*	0.48*	1.00				
PM <sub>2.5</sub>	0.40*	0.54*	0.59*	0.51*	0.94*	1.00			
O <sub>3</sub>	-0.63*	-0.43*	-0.48*	-0.28*	-0.17*	-0.28*	1.00		
RH	0.37*	0.00	0.10*	0.00	0.05	0.09	-0.60	1.00	
Temp	-0.55*	-0.17*	-0.21*	-0.05*	0.12*	0.03*	0.67*	-0.60*	1.00

Table A.2

Summary of the association between environmental factors and clinical out-comes due to COVID-19 in patients without chronic lower respiratory disease. Abbreviations: PC: Percentage of change (%), computed by GAM adjusted for temperature, humidity, and day of the week. (\*) Increases of 0.1 µg/m<sup>3</sup> for NO and SO<sub>2</sub>. CI<sub>95%</sub>, 95% of the confidence interval. Lag: Moving average lag effect at 3, 5 and 7 days. q-value: False discovery rate q-value

	Hospital Admission		Hospital Mortality	
	First Wave	Second Wave	First Wave	Second Wave

(continued on next page)

Visualization: ALEJANDRO ÁLVARO-MECA and LAURA SÁNCHEZ-DE PRADA. Writing – Original Draft Preparation: ALEJANDRO ÁLVARO-MECA and LAURA SÁNCHEZ-DE, PRADA. Writing, Review & Editing: SALVADOR RESINO, ÁLVARO TAMAYO-VELASCO, F.JAVIER ÁLVAREZ, MARTA MARTÍN-FERNÁNDEZ and JOSÉ MARÍA EIROS-BACHILLER.

All authors read and approved the final manuscript.

Consent for publication

Not applicable.

Funding

This research was supported by CIBER -Consortio Centro de Investigación Biomédica en Red-(CB, 2021), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación and Unión Europea – Next Generation EU (CB21/13/00044 and CB21/13/00051). L. Sánchez-de Prada received a Río Hortega grant (CM20/00138) from Instituto Carlos III (Co-funded by European Regional Development Fund/European Social Fund “A way to make Europe”/“Investing in your future”).

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Data availability

Data will be made available on request.

Acknowledgments

We wish to thank the Spanish MHCSW for providing the records of the MBDS.

Table A.2 (continued)

Environmental factor	Hospital Admission							Hospital Mortality					
	Lag	First Wave			Second Wave			First Wave			Second Wave		
		N.° events	PC (CI95%)	q-value	N.° events	PC (CI95%)	q-value	N.° events	PC (CI95%)	q-value	N.° events	PC (CI95%)	q-value
CO	Lag 3	88,905	1.12 (1.03–1.20)	<0.001	91,280	0.28 (0.25–0.31)	<0.001	16,154	0.44 (0.36–0.51)	<0.001	12,950	0.07 (0.05–0.09)	<0.001
NO*	Lag 3	88,905	2.04 (1.87–2.22)	<0.001	91,280	0.25 (0.21–0.29)	<0.001	16,154	0.94 (0.76–1.12)	<0.001	12,950	0.09 (0.05–0.14)	<0.001
NO2	Lag 3	88,905	5.40 (4.98–5.81)	<0.001	91,280	2.13 (2.01–2.25)	<0.001	16,154	2.13 (1.77–2.50)	<0.001	12,950	0.53 (0.42–0.65)	<0.001
SO2*	Lag 3	88,905	4.25 (3.96–4.55)	<0.001	91,280	0.79 (0.71–0.87)	<0.001	16,154	1.81 (1.55–2.07)	<0.001	12,950	0.20 (0.12–0.27)	<0.001
O3	Lag 3	88,905	0.00 (–0.22–0.23)	>0.999	91,280	0.00 (–0.06–0.06)	>0.999	16,154	0.07 (–0.12–0.26)	>0.999	12,950	–0.02 (–0.07–0.04)	>0.999
PM10	Lag 3	88,905	4.38 (3.97–4.79)	<0.001	91,280	1.84 (1.68–2.00)	<0.001	16,154	2.34 (1.97–2.70)	<0.001	12,950	0.49 (0.36–0.63)	<0.001
PM25	Lag 3	88,905	8.38 (7.68–9.09)	<0.001	91,280	3.01 (2.78–3.25)	<0.001	16,154	3.89 (3.28–4.51)	<0.001	12,950	0.71 (0.51–0.92)	<0.001
CO	Lag 5	88,905	1.22 (1.12–1.31)	<0.001	91,280	0.30 (0.28–0.33)	<0.001	16,154	0.47 (0.39–0.56)	<0.001	12,950	0.08 (0.06–0.10)	<0.001
NO*	Lag 5	88,905	1.97 (1.80–2.13)	<0.001	91,280	0.27 (0.23–0.31)	<0.001	16,154	1.00 (0.81–1.18)	<0.001	12,950	0.11 (0.06–0.16)	<0.001
NO2	Lag 5	88,905	5.44 (5.02–5.87)	<0.001	91,280	2.28 (2.16–2.41)	<0.001	16,154	2.25 (1.87–2.62)	<0.001	12,950	0.59 (0.46–0.71)	<0.001
SO2*	Lag 5	88,905	4.33 (4.03–4.64)	<0.001	91,280	0.83 (0.74–0.91)	<0.001	16,154	1.88 (1.61–2.15)	<0.001	12,950	0.20 (0.12–0.28)	<0.001
O3	Lag 5	88,905	–0.25 (–0.49–0.00)	0.124	91,280	0.01 (–0.06–0.07)	>0.999	16,154	–0.12 (–0.33–0.09)	0.670	12,950	–0.01 (–0.06–0.05)	>0.999
PM10	Lag 5	88,905	5.30 (4.83–5.79)	<0.001	91,280	2.20 (2.02–2.38)	<0.001	16,154	2.90 (2.48–3.32)	<0.001	12,950	0.57 (0.42–0.73)	<0.001
PM25	Lag 5	88,905	9.73 (8.93–10.54)	<0.001	91,280	3.46 (3.20–3.72)	<0.001	16,154	4.72 (4.03–5.42)	<0.001	12,950	0.80 (0.57–1.02)	<0.001
CO	Lag 7	88,905	1.33 (1.22–1.43)	<0.001	91,280	0.32 (0.29–0.35)	<0.001	16,154	0.54 (0.44–0.63)	<0.001	12,950	0.08 (0.06–0.11)	<0.001
NO*	Lag 7	88,905	2.10 (1.92–2.28)	<0.001	91,280	0.29 (0.25–0.33)	<0.001	16,154	1.08 (0.89–1.26)	<0.001	12,950	0.11 (0.05–0.16)	<0.001
NO2	Lag 7	88,905	5.54 (5.11–5.98)	<0.001	91,280	2.40 (2.27–2.53)	<0.001	16,154	2.44 (2.06–2.82)	<0.001	12,950	0.59 (0.46–0.72)	<0.001
SO2*	Lag 7	88,905	4.45 (4.13–4.77)	<0.001	91,280	0.84 (0.76–0.93)	<0.001	16,154	2.00 (1.73–2.28)	<0.001	12,950	0.19 (0.11–0.27)	<0.001
O3	Lag 7	88,905	–0.50 (–0.76–0.23)	0.001	91,280	0.01 (–0.06–0.08)	>0.999	16,154	–0.33 (–0.56–0.10)	0.012	12,950	0.01 (–0.05–0.07)	>0.999
PM10	Lag 7	88,905	6.57 (6.04–7.10)	<0.001	91,280	2.51 (2.32–2.70)	<0.001	16,154	3.66 (3.19–4.12)	<0.001	12,950	0.63 (0.46–0.79)	<0.001
PM25	Lag 7	88,905	11.19 (10.32–12.08)	<0.001	91,280	3.84 (3.57–4.12)	<0.001	16,154	5.67 (4.93–6.43)	<0.001	12,950	0.83 (0.59–1.08)	<0.001
<b>ICU Admission ICU Mortality</b>													
CO	Lag 3	7977	0.26 (0.15–0.38)	<0.001	8543	0.05 (0.02–0.08)	0.008	2623	0.13 (0.05–0.21)	0.004	2478	0.00 (–0.02–0.03)	>0.999
NO*	Lag 3	7977	0.65 (0.38–0.92)	<0.001	8543	0.10 (0.05–0.16)	<0.001	2623	0.31 (0.12–0.49)	0.004	2478	0.02 (–0.03–0.06)	>0.999
NO2	Lag 3	7977	1.30 (0.76–1.85)	<0.001	8543	0.77 (0.62–0.92)	<0.001	2623	0.65 (0.28–1.03)	0.003	2478	0.15 (0.02–0.27)	0.114
SO2*	Lag 3	7977	1.01 (0.61–1.41)	<0.001	8543	0.25 (0.16–0.35)	<0.001	2623	0.55 (0.28–0.83)	<0.001	2478	0.03 (–0.04–0.10)	>0.999
O3	Lag 3	7977	0.27 (–0.02–0.55)	0.171	8543	0.03 (–0.04–0.11)	0.984	2623	0.21 (0.02–0.41)	0.087	2478	–0.03 (–0.09–0.02)	>0.999
PM10	Lag 3	7977	2.04 (1.47–2.61)	<0.001	8543	0.65 (0.46–0.83)	<0.001	2623	1.01 (0.60–1.42)	<0.001	2478	0.21 (0.07–0.35)	0.060
PM25	Lag 3	7977	3.12 (2.21–4.04)	<0.001	8543	0.98 (0.71–1.25)	<0.001	2623	1.55 (0.89–2.20)	<0.001	2478	0.28 (0.07–0.48)	0.075
CO	Lag 5	7977	0.26 (0.13–0.39)	<0.001	8543	0.04 (0.01–0.07)	0.068	2623	0.11 (0.02–0.20)	0.054	2478	0.01 (–0.02–0.03)	>0.999
NO*	Lag 5	7977	0.64 (0.37–0.92)	<0.001	8543	0.12 (0.06–0.18)	<0.001	2623	0.32 (0.13–0.51)	0.004	2478	0.02 (–0.03–0.07)	>0.999
NO2	Lag 5	7977	1.33 (0.77–1.90)	<0.001	8543	0.83 (0.67–0.99)	<0.001	2623	0.66 (0.27–1.05)	0.004	2478	0.16 (0.03–0.29)	0.129
SO*2	Lag 5	7977	1.01 (0.60–1.42)	<0.001	8543	0.26 (0.15–0.36)	<0.001	2623	0.56 (0.27–0.84)	0.001	2478	0.02 (–0.05–0.10)	>0.999

(continued on next page)

Table A.2 (continued)

Enviromental factor	Hospital Admission						Hospital Mortality							
	Lag	First Wave			Second Wave			Lag	First Wave			Second Wave		
		N.° events	PC (CI95%)	q-value	N.° events	PC (CI95%)	q-value		N.° events	PC (CI95%)	q-value	N.° events	PC (CI95%)	q-value
CO	Lag 3	88,905	1.12 (1.03–1.20)	<0.001	91,280	0.28 (0.25–0.31)	<0.001	16,154	0.44 (0.36–0.51)	<0.001	12,950	0.07 (0.05–0.09)	<0.001	
<b>O3</b>	Lag 5	7977	0.19 (–0.13–0.50)	0.640	8543	0.04 (–0.04–0.12)	0.794	2623	0.16 (–0.06–0.38)	0.427	2478	–0.03 (–0.09–0.03)	>0.999	
<b>PM10</b>	Lag 5	7977	2.50 (1.83–3.17)	<0.001	8543	0.80 (0.59–1.00)	<0.001	2623	1.15 (0.67–1.64)	<0.001	2478	0.20 (0.04–0.36)	0.129	
<b>PM25</b>	Lag 5	7977	3.67 (2.62–4.72)	<0.001	8543	1.16 (0.86–1.46)	<0.001	2623	1.71 (0.95–2.46)	<0.001	2478	0.27 (0.04–0.50)	0.132	
<b>CO</b>	Lag 7	7977	0.28 (0.14–0.42)	<0.001	8543	0.02 (–0.01–0.06)	0.506	2623	0.10 (0.01–0.20)	0.116	2478	0.01 (–0.01–0.04)	>0.999	
<b>NO*</b>	Lag 7	7977	0.68 (0.40–0.96)	<0.001	8543	0.12 (0.06–0.19)	<0.001	2623	0.35 (0.16–0.54)	0.001	2478	0.02 (–0.03–0.08)	>0.999	
<b>NO2</b>	Lag 7	7977	1.42 (0.85–2.00)	<0.001	8543	0.85 (0.69–1.02)	<0.001	2623	0.72 (0.32–1.11)	0.001	2478	0.18 (0.05–0.32)	0.100	
<b>SO2*</b>	Lag 7	7977	1.05 (0.63–1.47)	<0.001	8543	0.25 (0.14–0.35)	<0.001	2623	0.59 (0.30–0.88)	<0.001	2478	0.03 (–0.05–0.11)	>0.999	
<b>O3</b>	Lag 7	7977	0.08 (–0.26–0.42)	>0.999	8543	0.05 (–0.04–0.13)	0.760	2623	0.08 (–0.16–0.32)	>0.999	2478	–0.03 (–0.10–0.03)	>0.999	
<b>PM10</b>	Lag 7	7977	3.10 (2.35–3.86)	<0.001	8543	0.93 (0.71–1.15)	<0.001	2623	1.45 (0.91–2.00)	<0.001	2478	0.21 (0.04–0.38)	0.100	
<b>PM25</b>	Lag 7	7977	4.29 (3.15–5.44)	<0.001	8543	1.30 (0.98–1.63)	<0.001	2623	1.99 (1.17–2.81)	<0.001	2478	0.31 (0.06–0.56)	0.100	

Table A.3

Summary of the association between environmental factors and clinical out-comes due to COVID-19 in patients with chronic lower respiratory disease. Abbreviations: PC: Percentage of change (%), computed by GAM adjusted for temperature, humidity, and day of the week. (\*) Increases of 0.1 µg/m<sup>3</sup> for NO and SO<sub>2</sub>. CI<sub>95%</sub>, 95% of the confidence interval. Lag: Moving average lag effect at 3, 5 and 7 days. q-value: False discovery rate q-value

Enviromental factor	Hospital Admission						Hospital Mortality							
	Lag	First Wave			Enviromental factor	Second Wave			Enviromental factor	Lag	N.° events	PC (CI95%)	Enviromental factor	Lag
		N.° events	PC (CI95%)	q-value		Lag	N.° events	PC (CI95%)						
CO	Lag 3	14,249	0.41 (0.32–0.49)	<0.001	14,310	0.08 (0.05–0.11)	<0.001	3163	0.12 (0.05–0.18)	0.002	2600	0.03 (0.00–0.05)	0.059	
<b>NO*</b>	Lag 3	14,249	0.36 (0.27–0.46)	<0.001	14,310	0.10 (0.06–0.14)	<0.001	3163	0.26 (0.11–0.40)	0.002	2600	0.04 (0.00–0.08)	0.092	
<b>NO2</b>	Lag 3	14,249	2.00 (1.59–2.42)	<0.001	14,310	0.91 (0.78–1.05)	<0.001	3163	0.60 (0.29–0.90)	<0.001	2600	0.28 (0.18–0.39)	<0.001	
<b>SO2*</b>	Lag 3	14,249	1.72 (1.42–2.02)	<0.001	14,310	0.38 (0.29–0.47)	<0.001	3163	0.55 (0.33–0.78)	<0.001	2600	0.13 (0.05–0.20)	0.003	
<b>O3</b>	Lag 3	14,249	0.11 (–0.11–0.33)	0.821	14,310	0.03 (–0.04–0.10)	>0.999	3163	0.01 (–0.15–0.17)	>0.999	2600	–0.00 (–0.05–0.05)	>0.999	
<b>PM10</b>	Lag 3	14,249	2.53 (2.11–2.96)	<0.001	14,310	1.06 (0.88–1.23)	<0.001	3163	1.10 (0.79–1.42)	<0.001	2600	0.31 (0.18–0.44)	<0.001	
<b>PM25</b>	Lag 3	14,249	4.19 (3.49–4.90)	<0.001	14,310	1.58 (1.33–1.83)	<0.001	3163	1.55 (1.04–2.07)	<0.001	2600	0.43 (0.24–0.63)	<0.001	
<b>CO</b>	Lag 5	14,249	0.44 (0.34–0.54)	<0.001	14,310	0.09 (0.05–0.12)	<0.001	3163	0.11 (0.04–0.18)	0.010	2600	0.03 (0.01–0.06)	0.024	
<b>NO*</b>	Lag 5	14,249	0.43 (0.32–0.54)	<0.001	14,310	0.12 (0.07–0.16)	<0.001	3163	0.25 (0.10–0.40)	0.004	2600	0.05 (0.01–0.09)	0.065	
<b>NO2</b>	Lag 5	14,249	2.05 (1.63–2.47)	<0.001	14,310	0.98 (0.84–1.12)	<0.001	3163	0.60 (0.29–0.91)	0.001	2600	0.30 (0.19–0.41)	<0.001	
<b>SO2*</b>	Lag 5	14,249	1.75 (1.44–2.07)	<0.001	14,310	0.40 (0.30–0.50)	<0.001	3163	0.54 (0.31–0.77)	<0.001	2600	0.13 (0.06–0.21)	0.002	
<b>O3</b>	Lag 5	14,249	0.03 (–0.21–0.27)	>0.999	14,310	0.04 (–0.03–0.12)	0.662	3163	–0.06 (–0.23–0.12)	>0.999	2600	0.00 (–0.05–0.06)	>0.999	
<b>PM10</b>	Lag 5	14,249	3.14 (2.64–3.64)	<0.001	14,310	1.21 (1.01–1.40)	<0.001	3163	1.36 (0.99–1.74)	<0.001	2600	0.34 (0.19–0.49)	<0.001	
<b>PM25</b>	Lag 5	14,249	5.08 (4.27–5.90)	<0.001	14,310	1.78 (1.51–2.06)	<0.001	3163	1.87 (1.28–2.46)	<0.001	2600	0.47 (0.26–0.69)	<0.001	
<b>CO</b>	Lag 7	14,249	0.50 (0.39–0.60)	<0.001	14,310	0.09 (0.06–0.12)	<0.001	3163	0.12 (0.04–0.20)	0.008	2600	0.04 (0.01–0.06)	0.009	
<b>NO*</b>	Lag 7	14,249	0.52 (0.41–0.64)	<0.001	14,310	0.12 (0.08–0.17)	<0.001	3163	0.29 (0.14–0.44)	0.001	2600	0.05 (0.01–0.09)	0.050	
<b>NO2</b>	Lag 7	14,249	2.14 (1.71–2.57)	<0.001	14,310	1.04 (0.89–1.18)	<0.001	3163	0.68 (0.36–1.00)	<0.001	2600	0.32 (0.20–0.43)	<0.001	

(continued on next page)

Table A.3 (continued)

Environmental factor	Hospital Admission							Hospital Mortality					
	First Wave			Second Wave				Environmental factor	Lag	N.° events	PC (CI95%)	Environmental factor	Lag
	Lag	N.° events	PC (CI95%)	Environmental factor	Lag	N.° events	PC (CI95%)						
SO2*	Lag 7	14,249	1.82 (1.50–2.14)	<0.001	14,310	0.41 (0.31–0.51)	<0.001	3163	0.57 (0.34–0.81)	<0.001	2600	0.13 (0.06–0.21)	0.002
O3	Lag 7	14,249	–0.09 (–0.34–0.17)	>0.999	14,310	0.05 (–0.03–0.13)	0.501	3163	–0.17 (–0.36–0.02)	0.199	2600	0.02 (–0.04–0.07)	>0.999
PM10	Lag 7	14,249	3.86 (3.31–4.42)	<0.001	14,310	1.34 (1.13–1.55)	<0.001	3163	1.68 (1.27–2.10)	<0.001	2600	0.35 (0.20–0.51)	<0.001
PM25	Lag 7	14,249	5.98 (5.10–6.87)	<0.001	14,310	1.93 (1.63–2.23)	<0.001	3163	2.24 (1.60–2.89)	<0.001	2600	0.48 (0.25–0.71)	<0.001
<b>ICU Admission ICU Mortality</b>													
CO	Lag 3	1117	0.03 (–0.06–0.11)	>0.999	1278	0.00 (–0.02–0.03)	>0.999	434	–0.04 (–0.12–0.03)	>0.999	495	–0.01 (–0.03–0.01)	>0.999
NO*	Lag 3	1117	0.01 (–0.09–0.11)	>0.999	1278	0.04 (0.00–0.09)	0.143	434	0.02 (–0.12–0.16)	>0.999	495	0.00 (–0.06–0.06)	>0.999
NO2	Lag 3	1117	0.13 (–0.26–0.52)	>0.999	1278	0.24 (0.12–0.37)	0.003	434	0.07 (–0.24–0.38)	>0.999	495	0.01 (–0.11–0.13)	>0.999
SO2*	Lag 3	1117	0.17 (–0.12–0.46)	>0.999	1278	0.11 (0.03–0.19)	0.037	434	0.05 (–0.18–0.28)	>0.999	495	0.05 (–0.02–0.12)	>0.999
O3	Lag 3	1117	0.24 (0.02–0.46)	0.208	1278	–0.02 (–0.08–0.04)	>0.999	434	–0.03 (–0.20–0.14)	>0.999	495	–0.03 (–0.09–0.03)	>0.999
PM10	Lag 3	1117	0.78 (0.34–1.22)	0.010	1278	0.27 (0.12–0.41)	0.004	434	0.34 (–0.03–0.72)	>0.999	495	0.08 (–0.06–0.22)	>0.999
PM25	Lag 3	1117	1.06 (0.35–1.77)	0.032	1278	0.37 (0.15–0.59)	0.006	434	0.35 (–0.21–0.92)	>0.999	495	0.07 (–0.14–0.28)	>0.999
CO	Lag 5	1117	0.04 (–0.06–0.14)	>0.999	1278	0.01 (–0.02–0.04)	>0.999	434	–0.02 (–0.10–0.06)	>0.999	495	0.00 (–0.02–0.03)	>0.999
NO*	Lag 5	1117	0.03 (–0.09–0.13)	>0.999	1278	0.04 (–0.01–0.09)	0.311	434	0.04 (–0.10–0.19)	>0.999	495	0.00 (–0.06–0.07)	>0.999
NO2	Lag 5	1117	0.21 (–0.20–0.61)	>0.999	1278	0.24 (0.11–0.38)	0.008	434	0.14 (–0.19–0.46)	>0.999	495	0.03 (–0.10–0.16)	>0.999
SO2*	Lag 5	1117	0.22 (–0.08–0.52)	0.704	1278	0.10 (0.02–0.19)	0.083	434	0.09 (–0.14–0.33)	>0.999	495	0.05 (–0.03–0.13)	>0.999
O3	Lag 5	1117	0.22 (–0.03–0.46)	0.491	1278	0.00 (–0.06–0.07)	>0.999	434	–0.06 (–0.24–0.13)	>0.999	495	–0.02 (–0.08–0.04)	>0.999
PM10	Lag 5	1117	1.04 (0.52–1.57)	0.002	1278	0.26 (0.09–0.43)	0.023	434	0.47 (0.04–0.90)	0.536	495	0.07 (–0.09–0.24)	>0.999
PM25	Lag 5	1117	1.49 (0.68–2.30)	0.003	1278	0.35 (0.10–0.60)	0.036	434	0.62 (–0.02–1.26)	0.536	495	0.07 (–0.17–0.31)	>0.999
CO	Lag 7	1117	0.05 (–0.05–0.16)	0.948	1278	0.01 (–0.02–0.04)	>0.999	434	–0.01 (–0.10–0.07)	>0.999	495	0.01 (–0.02–0.04)	>0.999
NO*	Lag 7	1117	0.03 (–0.09–0.16)	>0.999	1278	0.04 (–0.01–0.09)	0.431	434	0.05 (–0.10–0.21)	>0.999	495	0.00 (–0.06–0.07)	>0.999
NO2	Lag 7	1117	0.28 (–0.14–0.69)	0.692	1278	0.25 (0.10–0.39)	0.012	434	0.15 (–0.18–0.48)	>0.999	495	0.04 (–0.09–0.18)	>0.999
SO2*	Lag 7	1117	0.27 (–0.04–0.58)	0.555	1278	0.10 (0.01–0.19)	0.110	434	0.10 (–0.15–0.34)	>0.999	495	0.06 (–0.02–0.14)	>0.999
O3	Lag 7	1117	0.18 (–0.07–0.44)	0.692	1278	0.01 (–0.06–0.08)	>0.999	434	–0.07 (–0.28–0.13)	>0.999	495	–0.03 (–0.09–0.04)	>0.999
PM10	Lag 7	1117	1.26 (0.68–1.85)	<0.001	1278	0.26 (0.08–0.45)	0.052	434	0.58 (0.10–1.06)	0.336	495	0.09 (–0.08–0.27)	>0.999
PM25	Lag 7	1117	1.73 (0.88–2.60)	0.001	1278	0.36 (0.09–0.63)	0.055	434	0.62 (–0.05–1.30)	0.635	495	0.13 (–0.13–0.39)	>0.999

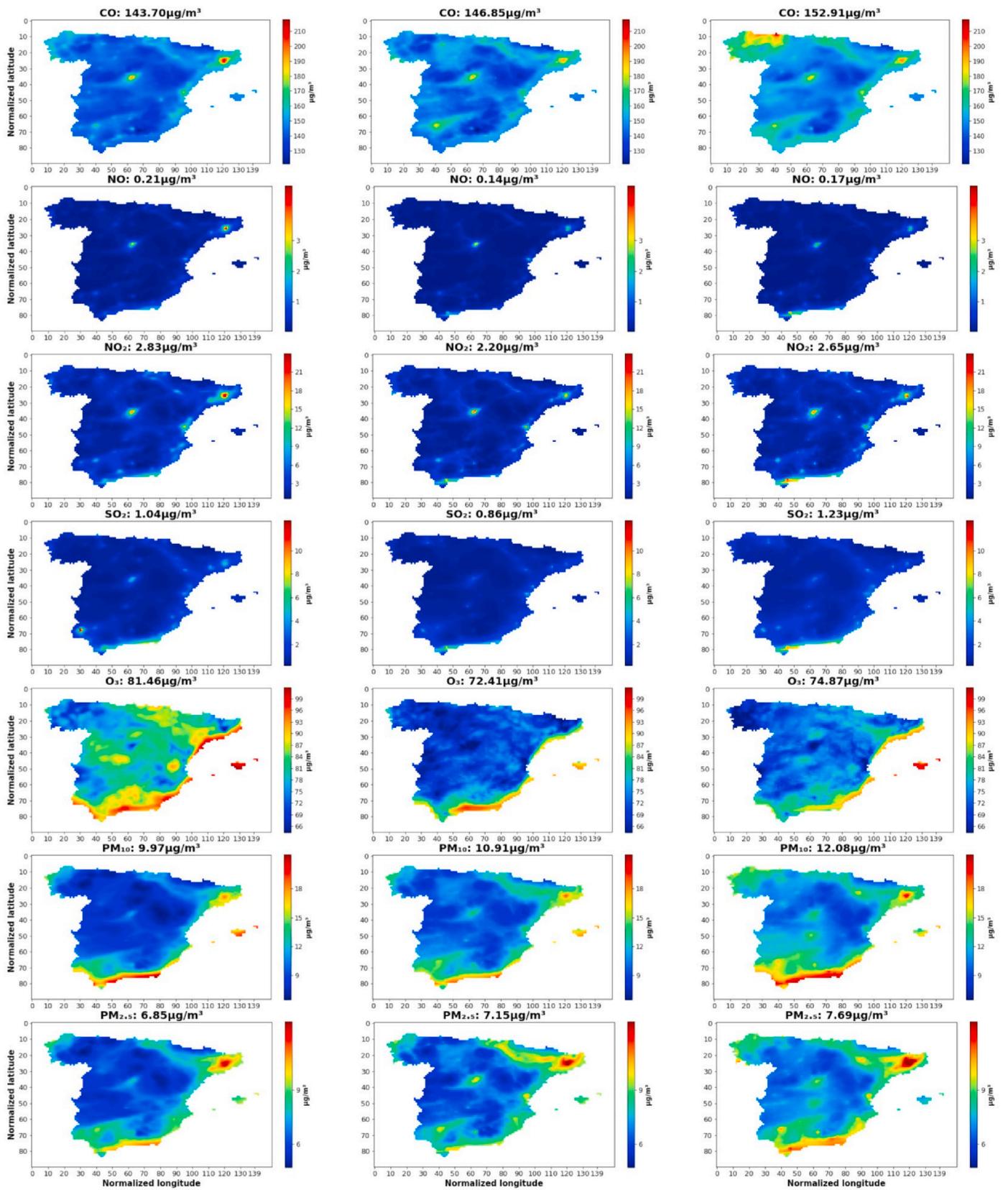


Fig. A.1. Mean of environmental effects in the Lockdown 2020 period (center) compared with the same period in 2019 (left) and 2021 (right)

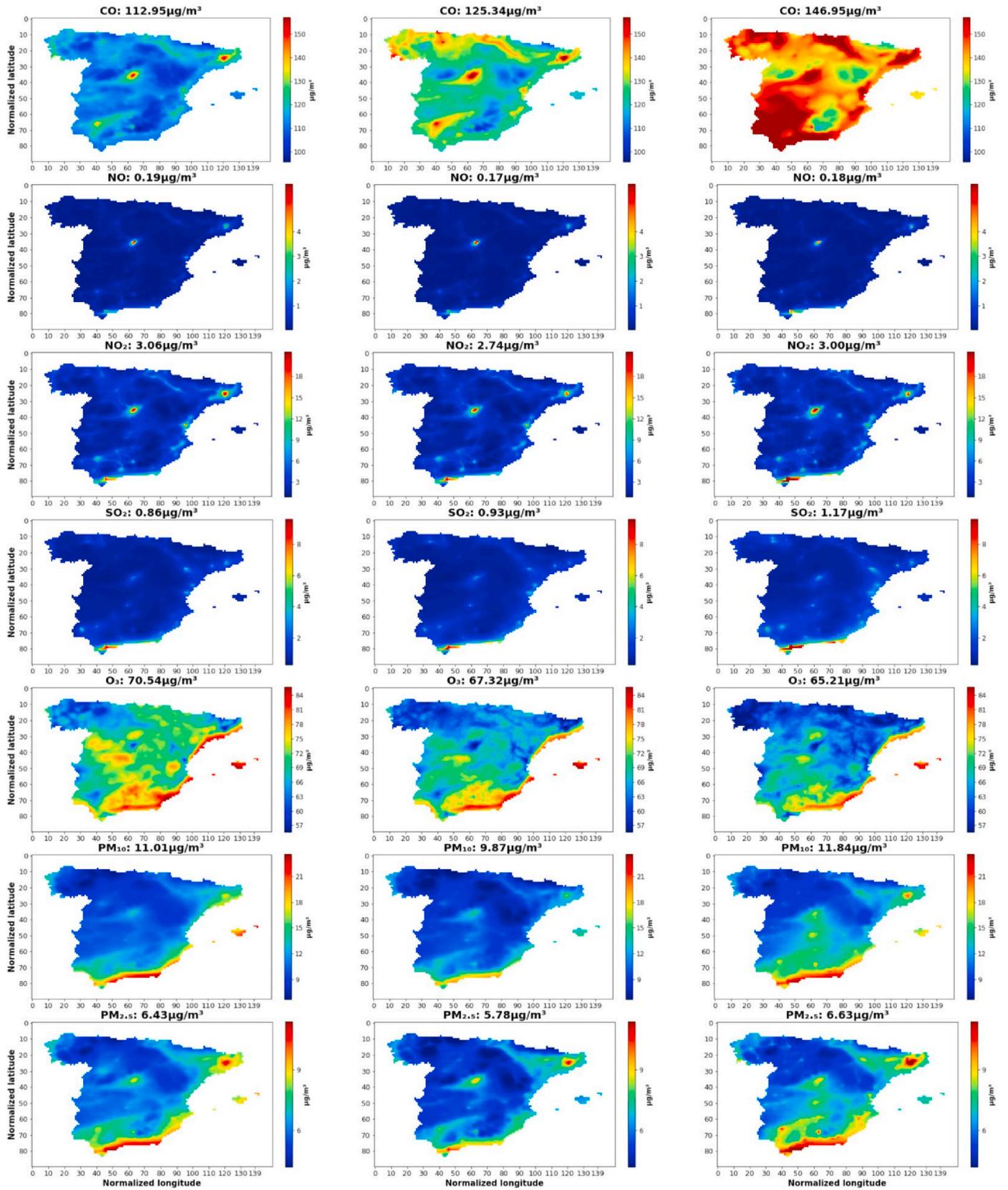
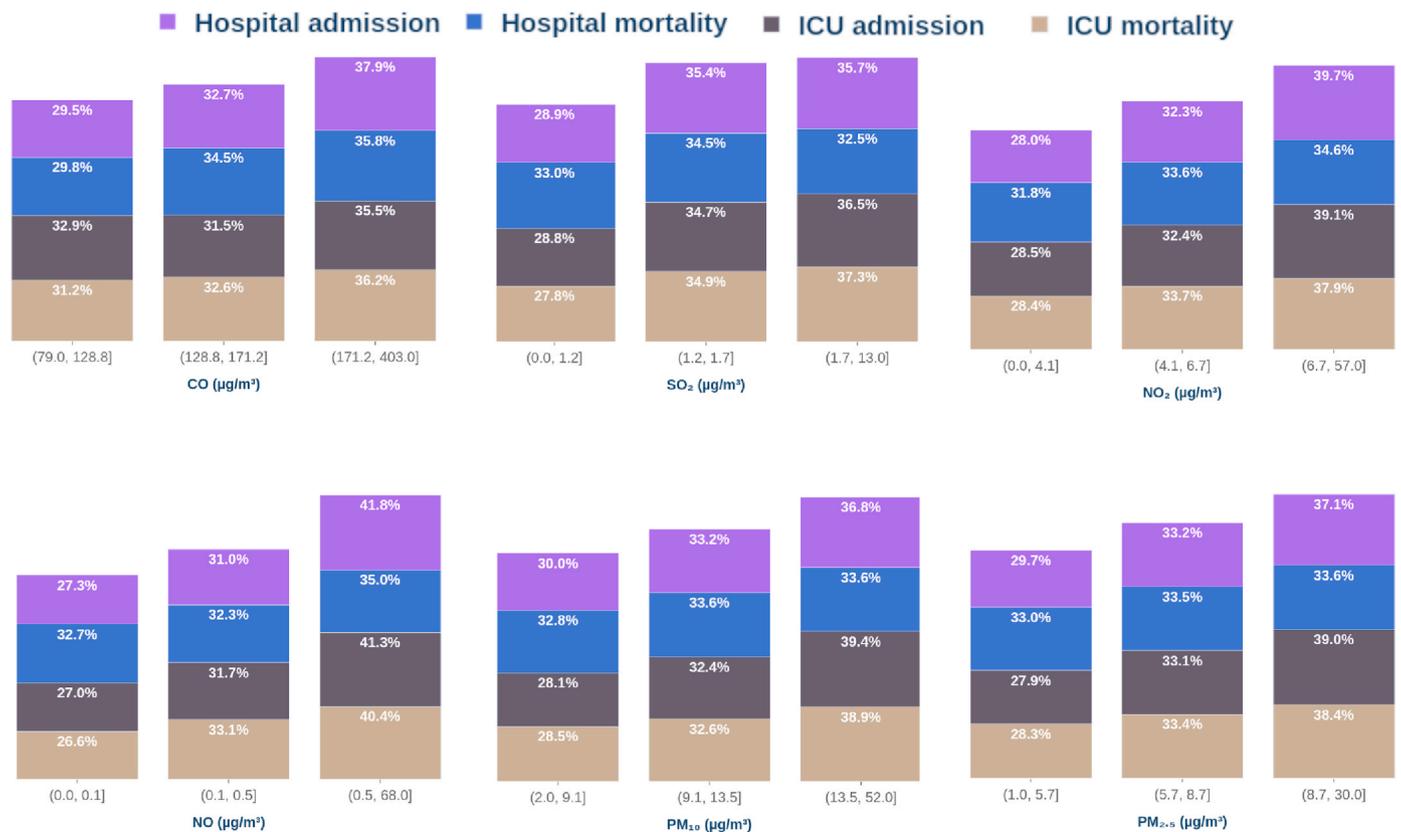


Fig. A.2. Mean of environmental effects in the Post-lockdown 2020 period (center) compared with the same period in 2019 (left) and 2021 (right)



**Fig. A.3.** Summary of the distribution of each pollutant with its cut-off value for each outcome, obtained by multi-output decision tree regression at lag3 days during post-lockdown

## References

- Alduchov, O.A., Eskridge, R.E., 1996. Improved magnus form approximation of saturation vapor pressure. *J. Appl. Meteorol. Climatol.* 35 (4), 601–609. [https://doi.org/10.1175/1520-0450\(1996\)035<0601:IMFAOS>2.0.CO;2](https://doi.org/10.1175/1520-0450(1996)035<0601:IMFAOS>2.0.CO;2)
- Ayuntamiento de Valladolid, óxidos de Nitrógeno NO/NO<sub>2</sub>. Available at: <https://www.valladolid.es/es/rccava/contaminantes/oxidos-nitrogeno-no2->. (Accessed 18 July 2022).
- Beltramo, G., Cottenet, J., Mariet, A.-S., Georges, M., Piroth, L., Tubert-Bitter, P., Bonniaud, P., Quantin, C., 2021. Chronic respiratory diseases are predictors of severe outcome in Covid-19 hospitalised patients: a nationwide study. *Eur. Respir. J.* 58 (6) <https://doi.org/10.1183/13993003.04474-2020>.
- Boletín Oficial del Estado (67): 25390–25400, 2020. 14 de marzo de 2020. ISSN 0212-033X, Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo, por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. Available at: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2020-3692>. (Accessed 18 July 2022).
- Bonngari, T., Smirniotis, P.G., 2016. Impact of nitrogen oxides on the environment and human health: Mn-based materials for the NO<sub>x</sub> abatement. *Curr. Opin. Chem. Eng.* 13, 133–141. <https://doi.org/10.1016/j.coche.2016.09.004>.
- Bourdrel, T., Annesi-Maesano, I., Alahmad, B., Maesano, C.N., Bind, M.-A., . The impact of outdoor air pollution on covid-19: a review of evidence from “in vitro”. *Anim Hum stud, Euro-pean Respir.Rev.* 30, 200242. <https://doi.org/10.1183/16000617.0242-2020>.
- Bozack, A., Pierre, S., DeFelice, N., Colicino, E., Jack, D., Chillrud, S.N., Rundle, A., Astua, A., Quinn, J.W., McGuinn, L., Yang, Q., Johnson, K., Masci, J., Lukban, L., Maru, D., Lee, A.G., 2022. Long-term air pollution exposure and covid-19 mortality: a patient-level analysis from New York city. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 205, 651–662. <https://doi.org/10.1164/rccm.202104-0845OC>.
- Chen, Z., Sidell, M.A., Huang, B.Z., Chow, T., Eckel, S.P., Martinez, M.P., Gheissari, R., Lurmann, F., Thomas, D.C., Gilliland, F.D., Xiang, A.H., 2022. Ambient air pollutant exposures and covid-19 severity and mortality in a cohort of patients with covid-19 in southern California. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 206, 440–448. <https://doi.org/10.1164/RCCM.202108-1909OC>.
- Choi, E.P.H., Hui, B.P.H., Wan, E.Y.F., Kwok, J.Y.Y., Tam, T.H.L., Wu, C., 2021. Covid-19 and health-related quality of life: a community based online survey in Hong Kong. *Int. J. Environ. Res. Publ. Health* 18, 3228. <https://doi.org/10.3390/ijerph18063228>.
- Coker, E.S., Cavalli, L., Fabrizi, E., Guastella, G., Lippo, E., Maria, Parisi, L., Pontarollo, N., Rizzati, M., Varacca, A., Vergalli, S., 2020. The effects of air pollution on Covid-19 related mortality in northern Italy. *Environ. Resour. Econ.* 76, 611–634. <https://doi.org/10.1007/s10640-020-00486-1>.
- Copat, C., Cristaldi, A., Fiore, M., Grasso, A., Zuccarello, P., Signorelli, S.S., Conti, G.O., Ferrante, M., 2020. The role of air pollution (PM and NO<sub>2</sub>) in Covid-19 spread and lethality: a systematic review. *Environ. Res.* 191, 110129 <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110129>.
- Domingo, J.L., Rovira, J., 8 2020. Effects of air pollutants on the transmission and severity of respiratory viral infections. *Environ. Res.* 187 <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109650>.
- Domínguez-Amarillo, S., Fernández-Agüera, J., Cesteros-García, S., González-Lezcano, R. A., 2020. Bad air can also kill: residential indoor air quality and pollutant exposure risk during the Covid-19 crisis. *Int. J. Environ. Res. Publ. Health* 17, 7183. <https://doi.org/10.3390/ijerph17197183>.
- Donzelli, G., Cioni, L., Cancellieri, M., Llopis-Morales, A., Morales- Suárez-Varela, M., 2021. Relations between air quality and covid-19 lockdown measures in Valencia, Spain. *Int. J. Environ. Res. Publ. Health* 18 (5). <https://doi.org/10.3390/ijerph18052296>.
- Dumont, M., Marée, R., Wehenkel, L., Geurts, P., 2009. Fast Multi-Class Image Annotation with Random Subwindows and Multiple Output Randomized Trees, vol. 2, pp. 196–203.
- Equipo COVID-19. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Centro Nacional de Microbiología (CNM), 2020. Informe n° 32. situación de covid-19 en España, vol. 5. Instituto de investigación Carlos III (ISCI). Available at: [https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Informes\\_Previos\\_Covid-12\\_2020.aspx](https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Informes_Previos_Covid-12_2020.aspx).
- Equipo COVID-19. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Centro Nacional de Microbiología (CNM), 2021. Informe n° 60. situación de covid-19 en España, vol. 1. Instituto de investigación Carlos III (ISCI). Available at: [https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Informes\\_Previos\\_Covid-12\\_2021.aspx](https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Informes_Previos_Covid-12_2021.aspx).
- Feng, S., Gao, D., Liao, F., Zhou, F., Wang, X., 2016. The health effects of ambient pm<sub>2.5</sub> and potential mechanisms. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 128, 67–74. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2016.01.030>.
- Gerayeli, F.V., Milne, S., Cheung, C., Li, X., Yang, C.W.T., Tam, A., Choi, L.H., Bae, A., Sin, D.D., 2021. Copd and the Risk of Poor Outcomes in Covid-19: A Systematic Review and Meta-Analysis, vol. 33. <https://doi.org/10.1016/j.jclinm.2021.100789>.
- Gobierno de España, 2020. Crisis sanitaria COVID-19: normativa e información útil. Estado de alarma 25 de octubre 2020. Available at: [https://administracion.gob.es/pag\\_Home/atencionCiudadana/Crisis-sanitaria-COVID-19.html](https://administracion.gob.es/pag_Home/atencionCiudadana/Crisis-sanitaria-COVID-19.html).
- Hastie, T., Tibshirani, R., 1990. Generalized Additive Models. Wiley Online Library. <https://doi.org/10.1201/9780203753781>.

- Hendryx, M., Luo, J., 2020. Covid-19 prevalence and fatality rates in association with air pollution emission concentrations and emission sources. *Environ. Pollut.* 265 (10) <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115126>.
- ICD-10-CM, 2022. Diagnosis codes. Available at: [www.icd10data.com](http://www.icd10data.com). (Accessed 18 July 2022).
- Jevtic, M., Matkovic, V., van den Hazel, P., Bouland, C., 2021. Environment lockdown, air pollution and related diseases: could we learn something and make it last? *Eur. J. Publ. Health* 31. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckab157> iv36–iv39.
- Jia, C., Fu, X., Bartelli, D., Smith, L., 2020. Insignificant impact of the “stay-at-home” order on ambient air quality in the Memphis metropolitan area. *U.S.A., Atmosphere* 11 (2020), 630. <https://doi.org/10.3390/ATMOS11060630>. Page 630 11.
- Jiang, Y., Xu, J., 2021. The association between covid-19 deaths and short-term ambient air pollution/meteorological condition exposure: a retrospective study from Wuhan, China. *Air Qual. Atmos. Health* 14, 1–5. <https://doi.org/10.1007/s11869-020-00906-7>.
- Kan, H., Wong, C.-M., Vichit-Vadakan, N., Qian, Z., , the PAPA Project Teams, Vajanapoom, N., Wong, H.K.C., Thach, T., Chau, P., Chan, K., Chung, R., Ou, C., Yang, L., Thomas, G., Lam, T., Hedley, A., Wong, T., Kan, S.H., Chen, B., Zhao, N., Zhang, Y., Yang, N., Wuhan, D.Z., 2010. Short-term association between sulfur dioxide and daily mortality: the public health and air pollution in Asia (papa) study project teams by location: Bangkok-n. vichit-vadakan and. *Environ. Res.* 110, 258–264. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2010.01.006>.
- Katsouyanni, K., Touloumi, G., Spix, C., Schwartz, J., Balducci, F., Medina, S., Rossi, G., Wojtyniak, B., Sunyer, J., Bacharova, L., Schouten, J.P., Ponka, A., Anderson, H.R., 1997. Short term effects of ambient sulphur dioxide and particulate matter on mortality in 12 European cities: results from time series data from the aphea project. *BMJ* 314, 1658. <https://doi.org/10.1136/bmj.314.7095.1658>, 1658.
- Khorsandi, B., Farzad, K., Tahiri, H., Maknoon, R., 2021. Association between short-term exposure to air pollution and Covid-19 hospital admission/mortality during warm seasons. *Environ. Monit. Assess.* 193, 426. <https://doi.org/10.1007/s10661-021-09210-y>.
- Kraemer, M.U.G., Yang, C.-H., Gutierrez, B., Wu, C.-H., Klein, B., Pigott, D.M., null, null, du Plessis, L., Faria, N.R., Li, R., Hanage, W.P., Brownstein, J.S., Layan, M., Vespijnani, A., Tian, H., Dye, C., Pybus, O.G., Scarpino, S.V., 2020. The effect of human mobility and control measures on the covid-19 epidemic in China. *Science* 368 (6490), 493–497. <https://doi.org/10.1126/science.abb4218>.
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., Chen, J., Meng, Y., Wang, J., Lin, Y., Yuan, J., Xie, Z., Ma, J., Liu, W.J., Wang, D., Xu, W., Holmes, E.C., Gao, G.F., Wu, G., Chen, W., Shi, W., Tan, W., 2020. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origin and receptor binding. *Lancet* 395 (10224), 565–574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
- Martelletti, L., Martelletti, P., 2020. Air pollution and the novel Covid-19 disease: a putative disease risk factor. *SN Compr. Clin. Med.* 2, 383–387. <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00274-4>.
- McCullagh, P., Nelder, J., 1989. *Generalized Linear Models*. Chapman & Hall CRC. <https://doi.org/10.1201/9780203753736>.
- Menut, L., Bessagnet, B., Siour, G., Mailler, S., Pennel, R., Cholakian, A., 2020. Impact of lockdown measures to combat covid-19 on air quality over western europe. *Sci. Total Environ.* 741 (11) <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140426>.
- Meteo France, 2022. Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris), Aarhus University, Norwegian Meteorological Institute (MET Norway), Jülich Institut für Energie- und Klimaforschung (IEK), Institute of Environmental Protection National Research Institute (IEP-NRI), Koninklijk Nederlands Meteorologisch Instituut (KNMI), Nederlandse Organisatie voor toegepaste natuurwetenschappelijk onderzoek (TNO), Swedish Meteorological and Hydrological Institute (SMHI), Finnish Meteorological Institute (FMI), Italian National Agency for New Technologies, Energy and Sustainable Economic Development (ENEA) and Barcelona Supercomputing Center (BSC), CAMS European air quality forecasts, ENSEMBLE data. Copernicus Atmosphere Monitoring Service (CAMS) Atmosphere Data Store (ADS). Available at: (Accessed 18 July 2022).
- Muñoz Sabater, J., 2022. ERA5-Land Hourly Data from 1950 to 1980. Copernicus Climate Change Service (C3S) Climate Data Store (CDS). <https://doi.org/10.24381/cds.e2161bac>. (Accessed 18 July 2022).
- Ray, S., Kim, K.-H., 2014. The pollution status of sulfur dioxide in major urban areas of Korea between 1989 and 2010. *Atmos. Res.* 147–148, 101–110. <https://doi.org/10.1016/j.atmosres.2014.05.011>.
- Robertson, S., Miller, M.R., 2018. Ambient air pollution and thrombosis. *Part. Fibre Toxicol.* 15 <https://doi.org/10.1186/s12989-017-0237-x>.
- Sarmadi, M., Moghanddam, V.K., Dickerson, A.S., Martelletti, L., 2021. Association of Covid-19 distribution with air quality, sociodemographic factors, and comorbidities: an ecological study of us states. *Air Qual. Atmos. Health* 14, 455–465. <https://doi.org/10.1007/s11869-020-00949-w>.
- Schiermeier, Q., 2020. Why pollution is plummeting in some cities but not others. *Nature* 580, 313. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01049-6>, 313.
- Srivastava, A., 2021. Covid-19 and air pollution and meteorology—an intricate relationship: a review. *Chemosphere* 263 (1). <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128297>.
- Stieb, D.M., Judek, S., Burnett, R.T., 2002. Meta-analysis of time-series studies of air pollution and mortality: effects of gases and particles and the influence of cause of death, age, and season. *J. Air Waste Manag. Assoc.* 52, 470–484. <https://doi.org/10.1080/10473289.2002.10470794>.
- Stieb, D.M., Judek, S., Burnett, R.T., 2003. Meta-analysis of time-series studies of air pollution and mortality: update in relation to the use of generalized additive models. *J. Air Waste Manag. Assoc.* 53, 258–261. <https://doi.org/10.1080/10473289.2003.10466149>.
- Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación, Registro de Actividad de Atención Especializada RAE-CMBD. Available at: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>. (Accessed 18 July 2022).
- Sunyer, J., Atkinson, R., Ballester, F., Tertre, A.L., Ayres, J.G., Forastiere, F., Forsberg, B., Vonk, J.M., Bisanti, L., Anderson, R.H., Schwartz, J., Katsouyanni, K., 2003a. Respiratory effects of sulphur dioxide: a hierarchical multicity analysis in the aphea 2 study. *Occup. Environ. Med.* 60, 2. <https://doi.org/10.1136/oem.60.8.e2>.
- Sunyer, J., Ballester, F., Tertre, A.L., Atkinson, R., Ayres, J.G., Forastiere, F., Forsberg, B., Vonk, J.M., Bisanti, L., Tenías, J.M., Medina, S., Schwartz, J., Katsouyanni, K., 2003b. The association of daily sulfur dioxide air pollution levels with hospital admissions for cardiovascular diseases in Europe (the aphea-ii study). *Eur. Heart J.* 24, 752–760. [https://doi.org/10.1016/S0195-668X\(02\)00808-4](https://doi.org/10.1016/S0195-668X(02)00808-4).
- Tateo, F., Fiorino, S., Peruzzo, L., Zippi, M., De Biase, D., Lari, F., Melucci, D., 2022. Effects of environmental parameters and their interactions on the spreading of sars-cov-2 in north Italy under different social restrictions. a new approach based on multivariate analysis. *Environ. Res.* 210, 112921 <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.112921>.
- Varotsos, C., Christodoulakis, J., Kouremadas, G.A., Fotaki, E.-F., 2021. The signature of the coronavirus lockdown in air pollution in Greece. *Water, Air, Soil Pollut.* 232, 119. <https://doi.org/10.1007/s11270-021-05055-w>.
- Wang, B., Liu, J., Li, Y., Fu, S., Xu, X., Li, L., Zhou, J., Liu, X., He, X., Yan, J., Shi, Y., Niu, J., Yang, Y., Li, Y., Luo, B., Zhang, K., 2020. Airborne particulate matter, population mobility and covid-19: a multi-city study in China. *BMC Publ. Health* 20 (12). <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09669-3>.
- Wood, S.N., 2011. Fast stable restricted maximum likelihood and marginal likelihood estimation of semiparametric generalized linear models. *J. Roy. Stat. Soc. B* 73 (1), 3–36. <https://doi.org/10.1111/j.14679868.2010.00749.x>.
- Woodby, B., Arnold, M.M., Valacchi, G., 2020. Sars-cov-2 infection, covid-19 pathogenesis, and exposure to air pollution: what is the connection? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* <https://doi.org/10.1111/nyas.14512>.
- Wu, X., Nethery, R.C., Sabath, M.B., Braun, D., Dominici, F., 2020. Air pollution and Covid-19 mortality in the United States: strengths and limitations of an ecological regression analysis. *Sci. Adv.* 6 (11) <https://doi.org/10.1126/sciadv.abd4049>.
- Xu, X., Chen, P., Wang, J., Feng, J., Zhou, H., Li, X., Zhong, W., Hao, P., 2020. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci. China Life Sci.* 63 (3), 457–460. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1637-5>.
- Zang, S.-T., Luan, J., Li, L., Yu, H.-X., Wu, Q.-J., Chang, Q., Zhao, Y.-H., 2022. Ambient air pollution and covid-19 risk: evidence from 35 observational studies. *Environ. Res.* 204, 112065 <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112065>.
- Zhu, Y., Xie, J., Huang, F., Cao, L., 7 2020. Association between short-term exposure to air pollution and covid-19 infection: evidence from China. *Sci. Total Environ.* 727 <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138704>.