

**INFLUENCIA DE LOS FACTORES METEOROLOGICOS EN LA GRAVEDAD
DE LA COVID-19 EN ESPAÑA: ESTUDIO OBSERVACIONAL ECOLOGICO**

**INFLUENCE OF METEOROLOGICAL FACTORS ON THE SEVERITY OF
COVID-19 IN SPAIN: OBSERVATIONAL ECOLOGICAL STUDY**

Carmen Valero¹, Raquel Barba², José A. Riancho¹, Ana Santurtún²

Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
IDIVAL. Universidad de Cantabria¹. Santander.

Unidad de Medicina Legal. Facultad de Medicina. IDIVAL. Universidad de
Cantabria². Santander

Correo del autor de la correspondencia: Carmen Valero Díaz de Lamadrid.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Avenida de Valdecilla s/n correo
electrónico: mirvdc@humv.es

Palabras clave: COVID-19, mortalidad, factores meteorológicos, temperatura

Keywords: COVID-19, mortality, meteorological factors, temperature

Consideraciones Éticas: no precisa

Financiación: no

Conflicto de Intereses: todos los autores declaran no tener conflicto de interés.

Resumen

Objetivos

Evaluar si factores meteorológicos y geográficos pudieron relacionarse con la gravedad de la COVID-19 en España.

Métodos

Estudio ecológico, a escala provincial, que analiza la influencia de factores meteorológicos y geográficos en la hospitalización y mortalidad por COVID-19 en las 52 provincias españolas (24 costeras y 28 del interior), durante las tres primeras olas. Los datos de hospitalizaciones y mortalidad se obtuvieron del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Los datos epidemiológicos del Instituto Nacional Estadística (INE) y la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Las variables meteorológicas de la Agencia estatal de meteorología (AEMET).

Resultados

El porcentaje de pacientes hospitalizados por COVID-19, del total de personas infectadas, fue inferior en las provincias costeras que en las del interior peninsular ($8,7 \pm 2,6\%$ vs. $11,5 \pm 2,6\%$; $p=9,9 \times 10^{-5}$). De igual manera la costa registró menor porcentaje de mortalidad que el interior peninsular ($2,0 \pm 0,6\%$ vs. $3,1 \pm 0,8\%$; $p=1,7 \times 10^{-5}$). La temperatura media correlacionó negativamente con la hospitalización ($Rho: -0,59$; $p=3,0 \times 10^{-6}$) y la mortalidad por COVID-19 ($Rho: -0,70$; $p=5,3 \times 10^{-9}$). Las provincias con una temperatura media $<10^{\circ}\text{C}$ duplicaron la mortalidad por COVID respecto a las de $>16^{\circ}\text{C}$. La mortalidad se relacionó con la localización provincial (costa/interior), la altitud, la edad de la población y la temperatura media, siendo esta última la variable asociada de manera independiente (Coef. B no estandarizado: $-0,24$; IC 95%: $-0,31$ a $-0,16$; $p=2,38 \times 10^{-8}$).

Conclusiones

La mortalidad por COVID-19 durante las tres primeras olas de la pandemia en nuestro país se asoció inversamente con la temperatura media.

Abstract

Objectives

Evaluating whether meteorological and geographical variables could be associated with the severity of COVID-19 in Spain.

Methods

An ecological study was performed to analyze the influence of meteorological and geographical factors in hospital admissions and deaths due to COVID-19 in the 52 provinces of Spain (24 coastal and 28 inland regions), during the first three pandemic waves. Medical and mortality data were collected from the Carlos III Health Institute (ISCIII) and meteorological variables were requested to the Spanish State Meteorological Agency (AEMET).

Results

Regarding the diagnosed cases it is remarkable that the percentage of patients hospitalized for COVID-19 was lower in the coastal provinces than in the inland ones ($8.7 \pm 2.6\%$ vs. $11.5 \pm 2.6\%$; $p = 9.9 \times 10^{-5}$). Furthermore, coastal regions registered a lower percentage of mortality than inland regions ($2.0 \pm 0.6\%$ vs. $3.1 \pm 0.8\%$; $p = 1.7 \times 10^{-5}$). Mean air temperature was inversely correlated both with COVID-19 hospitalizations ($Rho: -0.59$; $p = 3.0 \times 10^{-6}$) and mortality ($Rho: -0.70$; $p = 5.3 \times 10^{-9}$). In those provinces with a mean air temperature $< 10^\circ\text{C}$ mortality by COVID-19 was twice that of those with $> 16^\circ\text{C}$. Finally, we found an association between mortality and the location of the province (coastal/inland), altitude, patient age and the average air temperature; the latter was inversely and independently correlated with mortality (non standardized B coeff.: -0.24 ; IC 95%: -0.31 to -0.16 ; $p = 2.38 \times 10^{-8}$).

Conclusions

The average air temperature was inversely associated with COVID-19 mortality in our country during the first three waves of the pandemic.

INTRODUCCIÓN

La COVID-19 ha mostrado diferencias geográficas que podrían ser explicadas, en parte, por la influencia de factores climáticos^{1,2,3,4}. Cambios en la temperatura y la humedad del aire podrían favorecer la transmisión de SARS-CoV-2^{5,6}. El clima además, determina la calidad del aire y los niveles de contaminación ambiental, ambos relacionados con la incidencia de la enfermedad⁷.

Los factores meteorológicos y geográficos también se han relacionado con la gravedad de la COVID-19^{8,9}. Al igual que se ha descrito para otros virus respiratorios^{10,11} las hospitalizaciones y la mortalidad por esta enfermedad parecen aumentar en zonas frías, mientras que el ascenso de la temperatura parece reducir su severidad¹². Varias hipótesis podrían explicar estos hechos, entre ellos que la temperatura modula la viabilidad de los virus¹³ (mayor supervivencia de los coronavirus a temperaturas bajas)¹⁴ o que el aire frío y seco afecta a las propiedades de la mucosa respiratoria y a la respuesta inmune del individuo¹⁵, ya de por sí alterada con el aumento de la edad¹⁶.

Nuestro grupo de trabajo demostró una influencia de la temperatura media ambiental en la incidencia acumulada de la COVID-19 en nuestro país durante las tres primeras olas de la pandemia. Las provincias españolas con una temperatura media <10°C duplicaron la incidencia acumulada de aquellas con >16°C¹⁷. **Ahora, planteamos la hipótesis de que las variables meteorológicas y geográficas pudieron influir en la severidad de la enfermedad, en concreto en las hospitalizaciones y mortalidad por COVID-19 en las 52 provincias españolas durante las tres primeras olas de la pandemia.**

MÉTODOS

Estudio ecológico a escala provincial realizado durante tres periodos definidos por los picos de incidencia de la COVID-19 en España (Marzo-Mayo del 2020, Septiembre-Noviembre del 2020 y Diciembre-Febrero del 2021). Se obtuvieron los datos demográficos en cada una de las 52 provincias (número de habitantes, densidad de población provincial Habitantes/km² y media de edad en años) del INE (Instituto Nacional de Estadística)

Datos meteorológicos

Las variables meteorológicas se obtuvieron de la Agencia Estatal de Meteorología (AEMET) correspondientes a 870 estaciones meteorológicas a escala mensual. En cada provincia se promediaron los datos de todas las estaciones situadas en la misma. Las variables analizadas fueron la temperatura media en grados Celsius (°C), la humedad relativa como relación porcentual (%) entre la cantidad de vapor de agua que contiene el aire y la máxima cantidad que puede contener a una determinada presión y temperatura, la precipitación medida en milímetros de altura de agua caída (mm), el porcentaje de calma del viento (porcentaje de días del mes en las que hubo ausencia de viento con dirección concreta) y la altitud provincial en metros (m).

Datos de COVID-19

El número de casos detectados en cada provincia se obtuvieron a partir de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) a través de la plataforma informática vía Web SiViES (Sistema de Vigilancia de España) que gestiona el Centro Nacional de Epidemiología (CNE). Los datos de hospitalizaciones, ingreso en UCI y mortalidad por COVID-19 se obtuvieron del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Estos datos se extraen de las notificaciones individualizadas de las comunidades autónomas (CCAA) a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) a través de la plataforma informática vía web SiViES (Sistema de Vigilancia de España) que gestiona el Centro Nacional de Epidemiología (CNE).

Se calculó el porcentaje de pacientes hospitalizados por COVID-19, dividiendo el número de hospitalizados por COVID-19, en el periodo de tiempo definido, entre los casos diagnosticados de la enfermedad en cada provincia. De igual manera se calculó porcentaje de pacientes ingresados en UCI por COVID-19 dividiendo el número de pacientes en UCI por COVID-19, en el periodo de tiempo definido, entre los casos diagnosticados de la enfermedad en cada provincia. El porcentaje de pacientes fallecidos por COVID-19 se obtuvo dividiendo el número de casos fallecidos por COVID-19, en el periodo de tiempo definido, entre los diagnosticados de COVID-19 en cada provincia.

El análisis de los datos se realizó en las 52 provincias españolas, 24 provincias costeras con salida al mar y 28 del interior (Anexo 1) para cada uno de los

periodos y para el total (media de los tres periodos). Para la publicación de este trabajo se han seguido las recomendaciones de la guía STROBE¹⁸.

Análisis estadístico

Los datos se expresaron con la media $\pm$ desviación estándar (DE). Se analizó la distribución de las variables cuantitativas con el test de Kolmogorov-Smirnov. Para la comparación de variables cuantitativas se utilizó la T de Student o el test de Mann-Whitney y para variables cualitativas la prueba de Chi² o Test de Fisher. Para estudiar la relación entre variables cuantitativas se empleó la correlación de Pearson o Spearman (Rho). Se realizó un análisis de regresión lineal múltiple univariante para determinar la asociación entre la gravedad de la COVID-19 (variables dependientes: hospitalizaciones y mortalidad por COVID-19) y la variables a estudio (variables independientes: localización provincial, altitud, densidad de población, media de edad provincial, temperatura media, humedad relativa, precipitaciones y % calma del viento). Posteriormente se realizó un análisis multivariante que incluyó como variable dependiente la mortalidad por COVID-19 y como variables independientes aquellas que mostraron significación estadística en el univariante. Para las pruebas de contraste de hipótesis, se consideró un valor de $p < 0,05$ estadísticamente significativo. El Coeficiente B no estandarizado muestra el efecto que tiene el cambio de una unidad en la variable independiente sobre la variable dependiente. Todos los datos fueron analizados con el programa estadístico SPSS (Statistical Package for social Sciences, Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

España tiene 47.026.208 habitantes (51% mujeres y 49% hombres) en 52 provincias (24 costeras y 28 del interior peninsular). La mortalidad por COVID-19 fue menor en las provincias costeras ($2,0 \pm 0,6\%$) respecto a las del interior ($3,1 \pm 0,8\%$) durante las tres primeras olas (IC95%: -1,4 a -0,5; $p = 1,7 \times 10^{-5}$). La mortalidad en el primer periodo fue de $9,7 \pm 0,6\%$ en la costa y $12,8 \pm 3,5\%$ en el interior (IC95%: -5,1 a -1,1; $p = 0,006$), la del segundo periodo $1,4 \pm 0,5\%$ vs.

1,8±0,5% (IC95%: -0,7 a -0,1; p=3,9x10⁻⁴) y la del tercer periodo 1,8±0,6% vs. 2,0±0,6% (IC95%: -0,5 a 0,1; p=0,095) (tabla 1). Las provincias con mayor mortalidad fueron Soria (5,6%) Segovia (4,3%) y Zamora (4,2%), y las de menor mortalidad Huelva (1,3%), Las Palmas (1,2%) y Melilla (1%).

Las provincias costeras tuvieron también menor porcentaje de hospitalizados por COVID-19, 8,7±2,6% frente a 11,5±2,6% en el interior (IC95%: -4,2 a -1,2; p=9,9x10⁻⁵) (tabla 1). No hubo diferencias geográficas en el porcentaje de ingresos en UCI por COVID-19.

La distribución geográfica de la mortalidad y las hospitalizaciones por COVID-19 en todas las provincias se muestra en las Figuras 1 y 2.

En el análisis por sexos, la mortalidad por COVID-19 fue mayor en los hombres que en las mujeres (6,1±1,9% vs. 4,2±1,3%; p=1,16x10⁻⁷), por lo que se hicieron los análisis estratificados por sexos. La mortalidad por COVID-19 en los varones fue de 5,1±1,5% en la costa y de 7,0±1,8% en el interior (p=0,001). En las mujeres fue de 3,6±1,2% en la costa frente a 4,6±1,1% en el interior (p=0,007) (Figura 3). De igual manera, la hospitalización por COVID-19 fue mayor en los varones que en las mujeres (11,8 ± 3,2 % vs. 8,6±2,5%; p= 4,8x10⁻⁷). El porcentaje de hospitalizados varones fue de 10,2±3,0% en la costa y 13,2±2,9% en el interior (p=0,00019) y en las mujeres de 7,4±2,4% frente a 9,7±2,1% (p=0,00009) (Figura 4).

Tabla 1. Distribución de las variables en provincias costeras y del interior

	Provincias costeras n=24	Provincias interior n= 28	p (IC95%)
Altitud provincial (metros)	289 (161)	743 (229)	4,5x10 ⁻⁸ (-566 a -341)
Densidad población provincial (hab./km ²)	210 (165)	67 (153)	5,6x10 ⁻⁷ (53 a 234)
Edad provincial (años)	43,5 (3,0)	45,5 (2,5)	0,01 (-3,6 a -0,5)

Commented [RMJA1]: Queda un tanto lioso lo de los IC. Habría que explicar que te refieres al IC de la diferencia entre ambos tipos de provincias; lo que puedas, ponlo en positivo, para que haya menos lío de signos. O quizás redactándolo con "a" (ej; (-2,5 a +1,2)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

N° casos COVID-19				
- Total	64093 (71855)	47944 (96356)		
- Primer periodo	4115 (8675)	5039 (13064)		
- Segundo periodo	24528 (28627)	21344 (40558)		
- Tercer periodo	35449 (39222)	21561 (43198)		
Hospitalizados COVID-19 (%)				
- Total	8,7 (2,6)	11,5 (2,6)	9,9x10 ⁻⁵ (-4,2 a -1,2)	
- Primer periodo	38,6 (11,8)	42,4 (11,6)	0,54 (-10,3 a 2,7)	
- Segundo periodo	7,2 (2,7)	8,2 (1,9)	0,03 (-2,2 a 0,3)	
- Tercer periodo	7,2(2,4)	8,1 (2,1)	0,06 (-2,1 a 0,3)	
UCI COVID-19 (%)				
- Total	1,0 (0,4)	0,9(0,2)	0,62 (-0,0 a 0,3)	
- Primer periodo	4,9 (2,2)	3,4 (1,5)	0,009 (0,4 a 2,5)	
- Segundo periodo	0,8 (0,4)	0,7 (0,2)	0,08 (-0,0 a 0,3)	
- Tercer periodo	0,9 (0,4)	9,7 (0,2)	0,19 (-0,0 a 0,3)	

Mortalidad COVID-19 (%)			
- Total	2,0 (0,6)	3,1 (0,8)	1,7x10 ⁻⁵ (-1,4 a -0,5)
- Primer periodo	9,7 (3,6)	12,8 (3,5)	0,006 (-5,1 a -1,1)
- Segundo periodo	1,4 (0,5)	1,8 (0,5)	3,9x10 ⁻⁴ (-0,7 a -0,1)
- Tercer periodo	1,8 (0,6)	2,0 (0,6)	0,095 (-0,5 a 0,1)

Media (desviación estándar). Mann-Whitney. IC de la diferencia entre ambos tipos de provincias

Hospitalizados COVID-19 (%): hospitalizados por COVID-19/casos COVID-19 x 100.

UCI COVID-19 (%): ingresos en UCI por COVID-19/casos COVID-19 x100.

Mortalidad COVID-19 (%): fallecidos por COVID-19/casos COVID-19 x 100.

Figura 1. Mortalidad por COVID-19 en ambos sexos durante los tres periodos para cada provincia

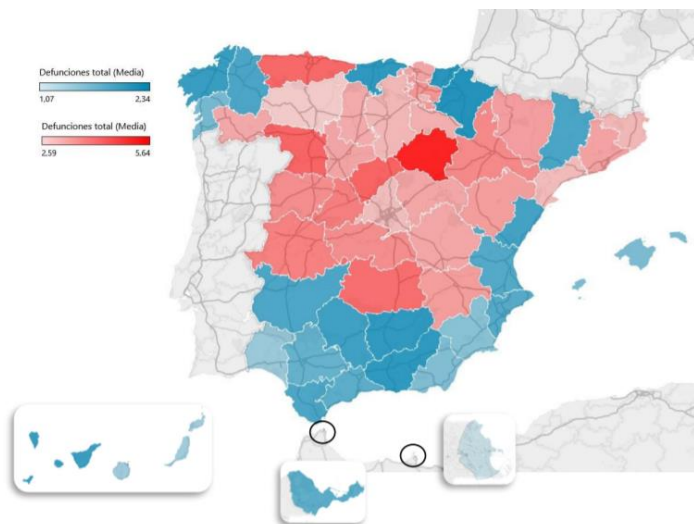


Figura 2. Hospitalizaciones por COVID-19 durante los tres periodos para cada provincia.

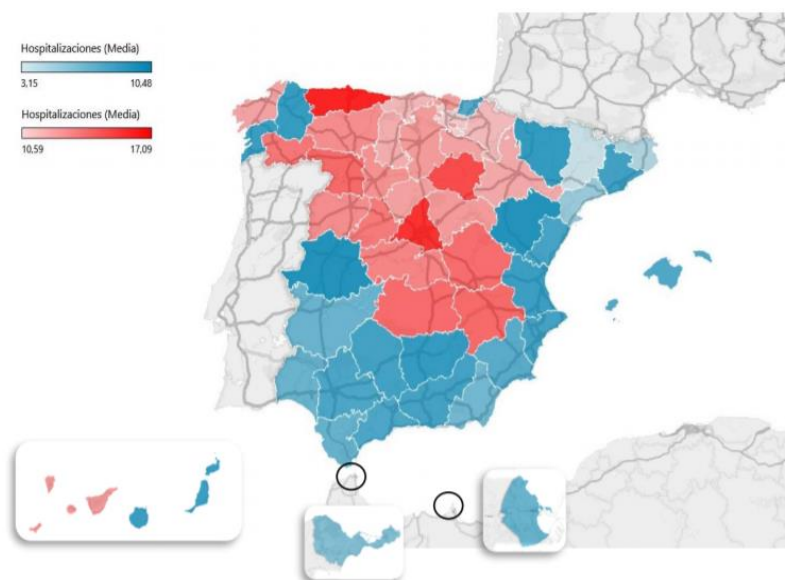


Figura 3. Mortalidad por COVID-19 en cada sexo y localización provincial

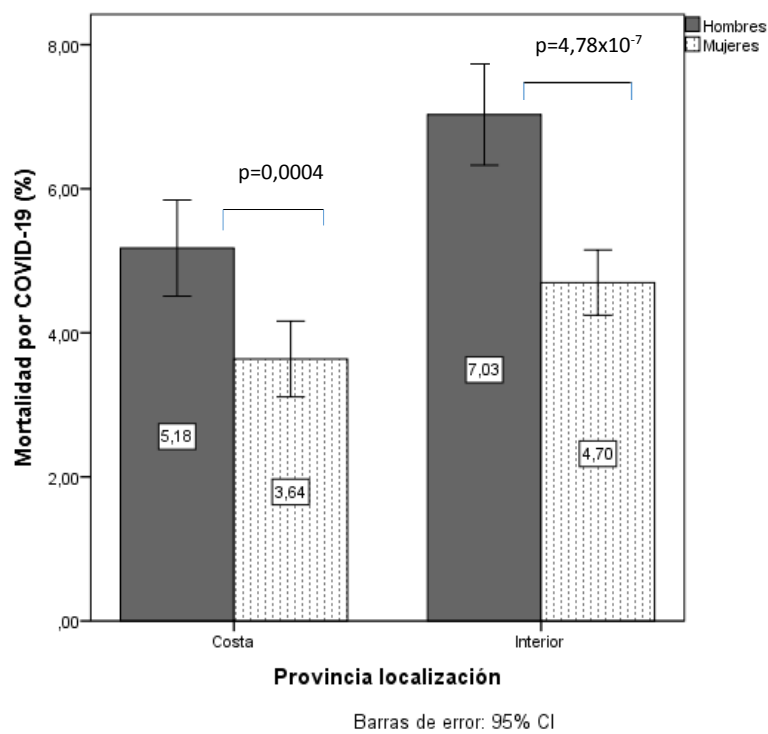
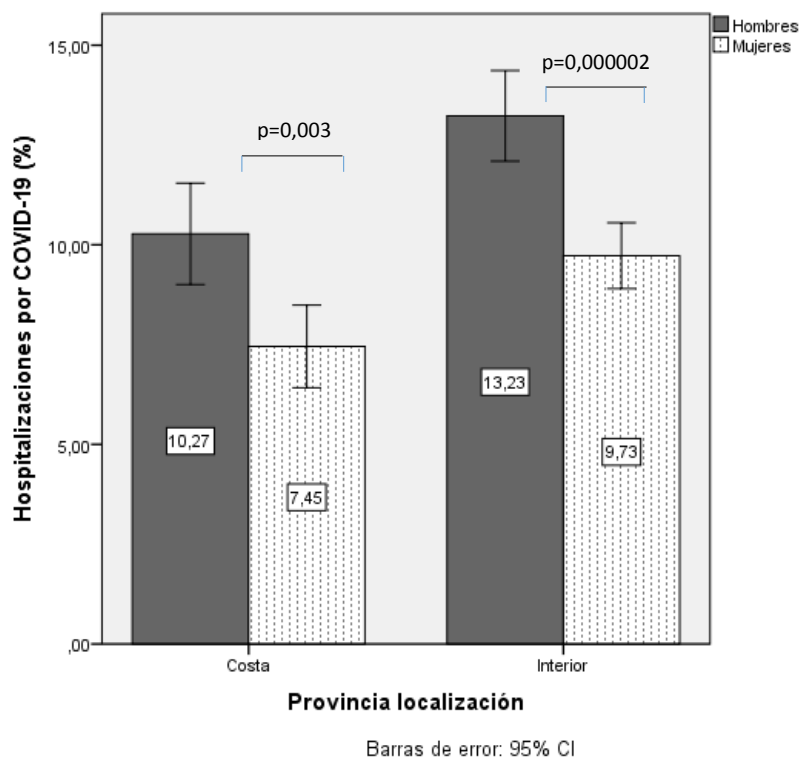


Figura 4. Hospitalización por COVID-19 en cada sexo y localización provincial



La temperatura media en los tres periodos fue mayor en las provincias costeras que en las del interior (2,2°C en el primer periodo, 3,3°C en el segundo y 5°C en el tercero); también la humedad relativa en los dos primeros periodos (3% y 4% respectivamente). Las precipitaciones y el porcentaje de calma del viento no mostraron diferencias significativas.

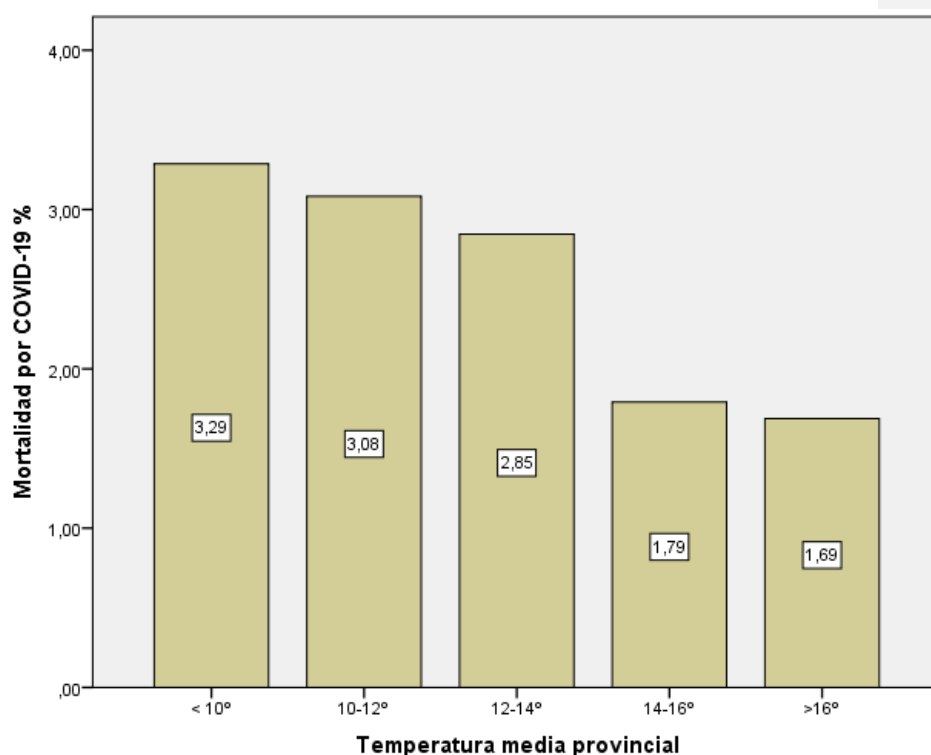
La temperatura media correlacionó negativamente con la mortalidad por COVID-19 (Rho: -0,70; $p=5,3 \times 10^{-9}$). Esta correlación se objetivó tanto en los varones (Rho: -0,47; $p=0,0003$), como en las mujeres (Rho: -0,39; $p=0,004$). La temperatura media fue capaz de explicar el 46% de la variabilidad total de la mortalidad en ambos sexos (R^2 lineal: 0,46). Las provincias con una temperatura

media $<10^{\circ}\text{C}$ registraron casi el doble de mortalidad por COVID-19 que las provincias con temperaturas $>16^{\circ}\text{C}$ (Figura 5).

La temperatura media también correlacionó negativamente con el porcentaje de hospitalizados por COVID-19 ($\text{Rho}: -0,59$; $p=3,0\times 10^{-6}$), tanto en varones ($\text{Rho}: -0,61$; $p=0,000001$), como en mujeres ($\text{Rho}: -0,56$; $p=0,00001$). La temperatura media fue capaz de explicar el 26% de la variabilidad total de la hospitalización por COVID-19 (R^2 lineal: 0,26).

La altitud provincial correlacionó también con la mortalidad ($\text{Rho}: 0,62$; $p=7,0\times 10^{-7}$) y las hospitalizaciones por COVID-19 ($\text{Rho}: 0,52$; $p=6,0\times 10^{-5}$).

Figura 5. Mortalidad por COVID-19 en relación con los cambios de la temperatura media



El análisis de regresión lineal univariante mostró una asociación entre mortalidad por COVID-19 y la localización de la provincia (costa/interior), la altitud provincial, la media de edad de la población y la temperatura media ambiental (tabla 2). El análisis de regresión multivariante mostró que la temperatura media fue la variable independiente asociada con la mortalidad con un coeficiente B no estandarizado de -0,24 (IC 95%: -0,31 a -0,16; $p=2,38 \times 10^{-8}$) y un coeficiente Beta estandarizado de -0,68.

La hospitalización por COVID-19 se relacionó también con la localización provincial (costa/interior), la altitud, la media de edad de la población, la temperatura media y el porcentaje de calma del viento (tabla 2), siendo la media de edad la variable asociada de manera independiente a la hospitalización con un coeficiente B no estandarizado de 0,47 (IC 95%: 0,16-0,78; $p=0,004$) y Beta estandarizado de 0,46.

Tabla 2. Análisis de regresión lineal univariante. Variables dependientes: hospitalización y mortalidad por COVID-19 (%) en los tres periodos

Variables independientes	Coeficiente B no estandarizado (IC 95%) p	
	Variables dependientes	
	Hospitalización COVID-19 (%)	Mortalidad COVID-19 (%)
Provincia (costa/interior)	2,77 (1,28 a -4,27) p= 0,0004	1,02 (0,59 a 1,45) p=1,63x10 ⁻⁵
Altitud provincial (100 m)	0,5 (0,3 a 0,8) p=0,0006	0,2 (0,1 a 0,3) p=7,0x10 ⁻⁷
Densidad población (Hab./Km ²)	-0,82x10 ⁻⁵ (-0,005 a 0,005) p=0,97	-0,001 (-0,003 a 0,000) p=0,10
Media de edad provincial (años)	0,57 (0,33 a 0,81) p=0,00001	0,17 (0,10 a 0,24) p=1,72x10 ⁻⁵
Temperatura media (°C)	-0,58 (-0,86 a -0,30) p=0,0001	-0,24 (-0,31 a -0,16) p=2,38x10 ⁻⁸
Humedad relativa (%)	0,06 (-0,10 a 0,24) p=0,45	0,02 (-0,03 a 0,75) p=0,42
Precipitaciones (mm)	0,01 (-0,01 a 0,03) p=0,33	0,001 (-0,006 a 0,008) p=0,75
% Calma viento	0,03 (-0,86 a -0,30) p=0,0001	0,02 (-0,04 a 0,09) p=0,43

Commented [RMJA2]: Mismo comentario que en la otra tabla

DISCUSION

La temperatura media pudo influir en la hospitalización y la mortalidad por la COVID-19 en España durante las tres primeras olas de la pandemia. En concreto las provincias españolas con menor temperatura ($< 10^{\circ}\text{C}$) registraron el doble de mortalidad por COVID-19 que aquellas con mayor temperatura ($> 16^{\circ}\text{C}$).

Las diferencias geográficas descritas para la COVID-19 podrían ser explicadas, en parte, por la influencia de factores climáticos^{19,20}. La transmisión de SARS-CoV-2 parece aumentar con el descenso de la temperatura^{2,3}, también en países de nuestro entorno²¹. Nuestro grupo describió un aumento de la incidencia acumulada de COVID-19 en las provincias españolas en relación con el descenso de la temperatura media¹⁷. Ahora concluimos que la temperatura no solo influyó en la transmisión del SARS-CoV-2, sino también en la severidad de la enfermedad **en diferentes periodos**, ya que las provincias más frías registraron un mayor porcentaje de personas hospitalizadas, así como una mayor mortalidad por COVID-19 que las provincias con mejor temperatura. Además este hecho ocurrió en ambos sexos.

Los virus respiratorios son responsables de una mayor mortalidad en el invierno²², coincidiendo además con un exceso de muertes por enfermedad cardiovascular^{23,24}. Varios trabajos encuentran que la severidad del SARS-CoV-2 también es mayor en el invierno. Un estudio ecológico en Francia describe mayor mortalidad por COVID-19 en pacientes hospitalizados de zonas climáticas frías¹². El Norte de Italia registró mayor mortalidad durante la pandemia que el sur del país²⁵. En este sentido, el ascenso de la temperatura parece reducir las muertes por COVID-19, en concreto, el aumento de 1°C supuso un descenso de mortalidad del 1,19%²⁶ al 6%²⁷ según diferentes trabajos. Además, en varios países europeos y en EEUU disminuyó la mortalidad por COVID-19 durante el verano²⁸. Varias hipótesis podrían explicar estos hechos. SARS-CoV-2 sobrevive mejor con temperaturas bajas (4°C) tanto en aerosoles, como en superficies y aguas residuales¹⁴, sin embargo, una temperatura $>35^{\circ}\text{C}$ lo inactiva²⁹. Por otra parte, el aire frío y seco altera la respuesta inmune del individuo, sobre todo la síntesis de citocinas^{30,31}, lo que puede favorecer la gravedad de la infección viral.

Otros factores meteorológicos, como la humedad relativa, también se han relacionado con la severidad de la COVID-19³². El aire frío y seco favorece las infecciones respiratorias virales al incrementar la sequedad de mucosas, hecho que se agrava por el uso de las calefacciones en el invierno. En este sentido un estudio realizado en 166 países (excluyendo China) encuentra que el aumento de la humedad relativa del aire en un 1% redujo las muertes diarias por COVID-19 en un 0,51% (95% CI: 0.34%, 0.67%)³⁶. Sin embargo, otros autores, al igual que nosotros, no han descrito esta relación³³. El viento podría favorecer también la transmisión y la gravedad de la COVID-19 en parte debido a su relación con la polución³⁴. La polución ambiental ha tenido un efecto directo sobre la mortalidad por COVID-19 en países de nuestro entorno³⁵. En nuestro trabajo, encontramos una asociación positiva entre el número de ingresos hospitalarios y el porcentaje de calma del viento (ausencia del viento en cualquier dirección), aunque en último término no es una variable independiente asociada a la mortalidad.

Varios estudios han relacionado también factores geográficos, como la altitud, con la severidad de la enfermedad. La hipoxia en altitud podría mediar en una peor evolución de la enfermedad³⁶. En nuestro trabajo las provincias del interior peninsular, o sea las de mayor altitud, tuvieron mayor mortalidad, sin embargo en último término las diferencias geográficas encontradas se explicaron por la temperatura media (inferior en las provincias del interior), ya que fue esta la variable asociada de manera independiente.

La COVID-19 en el mundo ha generado un exceso de mortalidad³⁷ que parece ser mayor en los varones que en las mujeres³⁸. Un meta-análisis de 76 estudios con 17.860.001 pacientes de 14 países, encuentra que los varones tuvieron mayor riesgo de muerte por COVID-19 con una OR de 2,05 (95% CI: 1.39-3.04)³⁹. En nuestro trabajo también los hombres tuvieron mayor mortalidad que las mujeres (6,1% frente a 4,2%), al igual que lo descrito en otros países de nuestro entorno⁴⁰. Se han propuesto varios factores para explicarlo como posibles diferencias en la respuesta inmune a SARS-CoV-2 o en la expresión y regulación de la ECA2⁴¹. También se plantea el papel de las hormonas sexuales⁴².

Por otra parte, encontramos que el porcentaje de personas hospitalizadas por COVID-19 fue mayor en las provincias con población de mayor edad. La edad es un factor de riesgo de severidad de la COVID-19^{43,44}, que se ha atribuido, en parte, a las alteraciones del sistema inmune con el envejecimiento¹⁶

Nuestro trabajo tiene limitaciones ya que se trata de un estudio ecológico y la asociación encontrada no presupone causalidad. Por tanto, el estudio tiene un enfoque predictivo y generador de hipótesis, pero su naturaleza observacional no permite establecer ninguna relación causal, con finalidades de intervención. Además, hay que tener en cuenta que el tamaño muestral condiciona la potencia estadística de algunas comparaciones. Por otra parte, no conocemos la influencia de otros factores como la comorbilidad⁴⁵, la contaminación del aire⁴⁶ o la exposición a rayos ultravioleta⁴⁷ que pudieran haber influido en la gravedad de la COVID-19 en nuestro país.

En conclusión, la gravedad de la pandemia en nuestro país se asoció con factores meteorológicos como la temperatura media. El reconocimiento de este hecho es importante para el manejo de la COVID-19 de cara a los inviernos, así como para la programación de la vacuna, sobre todo en los colectivos más vulnerables.

Commented [RMJA3]: No sé por qué el revisor dice eso. No estoy de acuerdo y equivale a decir que nuestro trabajo es inútil. Si quieres, pondría una frase del tipo de "Además hay que tener en cuenta que el tamaño muestral condiciona la potencia estadística de algunas comparaciones". En realidad creo que la potencia es muy alta. Ese no es el problema. Las limitaciones derivan de las otras cosas que comentas.

Anexo 1

Provincias costeras (n=24)		Provincias de interior (n=28)	
Islas Baleares	Alicante	Madrid	Navarra
A Coruña	Málaga	Sevilla	Guadalajara
Las Palmas	Barcelona	Zaragoza	Toledo
Santa Cruz de	Vizcaya	Córdoba	Palencia
Tenerife	Lugo	Segovia	León
Asturias	Castellón	Soria	Burgos
Pontevedra	Valencia	La Rioja	Ourense
Cádiz	Huelva	Ciudad Real	Cáceres
Cantabria	Guipúzcoa	Cuenca	Lleida
Tarragona	Granada	Ávila	Zamora
Murcia	Ceuta	Álava	Teruel
Girona	Melilla	Salamanca	Huesca
Almería		Albacete	Jaén
		Valladolid	Badajoz

Agradecimientos: “Agradecer el asesoramiento y colaboración del personal de AEMET- Cantabria”

BIBLIOGRAFÍA

¹ Mallapaty S. COVID outbreaks look set to worsen this winter. Nature. 2020 ;586:653. doi: 10.1038/d41586-020-02972-4. Why DOI: 10.1038/d41586-020-02972-4.

² Guo C , Bo Y, Lin C, Li HB , Zeng Y , Zhang Y et al. Meteorological factors and COVID-19 incidence in 190 countries: An observational study Sci Total Environ. 2021;757:143783. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.143783. Epub 2020 Nov 23.

³ Bashir MF, Ma B, Bilal, Komal B, Adnan M, Tan D, et al. Correlation between climate indicators and COVID-19 pandemic in New York, USA. Sci Total Environ. 2020;728:138835.

⁴ Liu J, Zhou J, Yao J, Zhang X, Li L, Xu X, et al. Impact of meteorological factors on the COVID-19 transmission: A multi-city study in China. Sci Total Environ. 2020;726:138513.

- ⁵ Alkhowailed M, Shariq A, Alqossayir F, Alzahrani OA, Rasheed Z, Al Abdulmonem W. Impact of meteorological parameters on COVID-19 pandemic: a comprehensive study from Saudi Arabia. *Inform. Med. Unlocked*. 2020;20:100418. <https://doi.org/10.1016/j.imu.2020.100418>
- ⁶ Sajadi MM, Habibzadeh P, Vintzileos A, Shokouhi S, Miralles-Wilhelm F, Amoroso A. Temperature, Humidity, and Latitude Analysis to Estimate Potential Spread and Seasonality of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2011834. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.11834>.
- ⁷ Barcelo D. An environmental and health perspective for COVID-19 outbreak: meteorology and air quality influence, sewage epidemiology indicator, hospitals disinfection, drug therapies and recommendations. *J. Environ. Chem. Eng*. 2020;8:104006. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2020.104006>.
- ⁸ Asem N, Ramadan A, Hassany M, Ghazy RM, Abdallah M, Ibrahim M et al. Pattern and determinants of COVID-19 infection and mortality across countries: An ecological study. *Heliyon*. 2021 ;7:e07504. doi: 10.1016/j.heliyon.2021.e07504. Epub 2021 Jul 8
- ⁹ Zilberlicht A, Abramov D, Kugelman N, Lavie O, Elias Y, Abramov Y. The Effect of Population Age and Climate on COVID-19 Morbidity and Mortality. *Isr Med Assoc J*. 2021;23:336-340.
- ¹⁰ Davis RE, Rossier CE, Enfield KB. The impact of weather on influenza and pneumonia mortality in New York City, 1975-2002: a retrospective study. *PLoS One*. 2012; 7:e34091.
- ¹¹ Altamimi A, Ahmed AE. Climate factors and incidence of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J. Infect. Publ. Health*. 2020;13:704–708.
- ¹² Mejdoubi M, Djennaoui M, Kyndt X. Link between COVID-19-related in-hospital mortality in continental France administrative areas and weather: an ecological study *BMJ Open*. 2021;11:e043269. doi: 10.1136/bmjopen-2020-043269.
- ¹³ Espinosa MA, Sancho N, Mendoza LM, Mota R, Verbyla ME. Systematic review and meta-analysis of time-temperature pathogen inactivation. *Int J Hyg Environ Health*. 2020;230:113595.

¹⁴ Aboubakr HA, Sharafeldin TA, Goyal SM. Stability of SARS-CoV-2 and other coronaviruses in the environment and on common touch surfaces and the influence of climatic conditions: A review. *Review Transbound Emerg Dis*. 2021 Mar;68:296-312. doi: 10.1111/tbed.13707. Epub 2020 Jul 14.

¹⁵ Mourtzoukou EG, Falagas ME. Exposure to cold and respiratory tract infections. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11:938-43.

¹⁶ Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention *Review Ageing Res Rev*. 2021;65:101205. doi: 10.1016/j.arr.2020.101205. Epub 2020 Oct 31

¹⁷ Valero C, Barba R, Pablo Marcos D, Puente N, Riancho JA, Santurtún A. Influence of weather factors on the incidence of COVID-19 in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2021;S0025-7753(21)00649-7. doi: 10.1016/j.medcli.2021.10.010. Online ahead of print.

¹⁸ Von Elm E, Altman DG., Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370:1453-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61602-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61602-X).

¹⁹ Rostami A, Sepidarkish M, Leeflang MG, Riahi SM, Shiadeh MN, Esfandiyari S et al. SARS-CoV-2 seroprevalence worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27:331-340. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.020. Epub 2020 Oct 24.

²⁰ Quilodrán CS, Currat M, Montoya-Burgos JI. Air temperature influences early Covid-19 outbreak as indicated by worldwide mortality *Sci Total Environ*. 2021;792:148312. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.148312. Epub 2021 Jun 5.

²¹ Medeiros Figueiredo A, Daponte-Codina A, Moreira CD, Figueiredo M, Pinheiro Toledo Vianna R, Costa de Lima K, et al. Factors associated with the incidence and mortality from COVID-19 in the autonomous communities of Spain. *Gac. Sanit*. 2020; S0213-9111(20)30124. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2020.05.004>.

²² Reichert TA, Simonsen L, Sharma A, Pardo SA, Fedson DS, Miller MA. Influenza and the winter increase in mortality in the United States, 1959–1999. *Am. J. Epidemiol.* 2004;160:492–502. doi: 10.1093/aje/kwh227.

²³ Warren-Gash C, Bhaskaran K, Hayward A, Leung GM, Lo SV, Wong CM et al. Circulating influenza virus, climatic factors, and acute myocardial infarction: a time series study in England and Wales and Hong Kong *J Infect Dis.* 2011;203:1710-8. doi: 10.1093/infdis/jir171.

²⁴ Kalkstein A, Laurence S. Kalkstein, Jennifer K. Vanos, David P. Eisenman, Grady Dixon P. Heat/mortality sensitivities in Los Angeles during winter: a unique phenomenon in the United States. *Environ Health.* 2018; 17: 45. Published online 2018 May 3. doi: 10.1186/s12940-018-0389-7 PMID: PMC5934864.

²⁵ Isaia G, Diémoz H, Maluta F, Fountoulakis I, Ceccon D, di Sarra A et al. Does solar ultraviolet radiation play a role in COVID-19 infection and deaths? An environmental ecological study in Italy *Sci Total Environ.* 2021 Feb 25;757:143757. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.143757. Epub 2020 Nov 20.

²⁶ Wu Y, Jing W, Liu J, Ma Q, Yuan J, Wang Y. Effects of temperature and humidity on the daily new cases and new deaths of COVID-19 in 166 countries. *Sci Total Environ.* 2020;729:139051.

²⁷ Christophi CA, Sotos-Prieto M, Lan FY, Velandia MD, Efthymiou V, Gaviola GC et al. Ambient temperature and subsequent COVID-19 mortality in the OECD countries and individual United States. *Sci Rep.* 2021;11:8710. doi: 10.1038/s41598-021-87803-w.

²⁸ D'Amico F, Marmiere M, Righetti B, Scquizzato T, Zangrillo A, Puglisi R et al. COVID-19 seasonality in temperate countries. *Environ Res.* 2022;206:112614. doi: 10.1016/j.envres.2021.112614. Epub 2021 Dec 22.

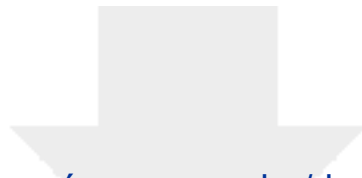
²⁹ Biryukov J, Boydston JA, Dunning RA, Yeager JJ, Wood S, Reese AL et al. Increasing Temperature and Relative Humidity Accelerates Inactivation of SARS-CoV-2 on Surfaces. *mSphere.* 2020, 1;5:e00441-20. doi: 10.1128/mSphere.00441-20.

-
- ³⁰ LaVoy ECP, McFarlin BK, Simpson RJ. Immune responses to exercising in a cold environment. *Review Wilderness Environ Med.* 2011 ;22:343-51. doi: 10.1016/j.wem.2011.08.005. Epub 2011 Oct 7.
- ³¹ Castellani JW, Brenner IKM, Rhind SG. Cold exposure: human immune responses and intracellular cytokine expression. *Med Sci Sports Exerc.* 2002 ;34:2013-20. doi: 10.1097/00005768-200212000-00023.
- ³² Sarmadi M, Rahimi S, Evensen D, Moghaddam VK. Interaction between meteorological parameters and COVID-19: an ecological study on 406 authorities of the UK. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021;28:67082-67097. doi: 10.1007/s11356-021-15279-2. Epub 2021 Jul 9.
- ³³ Ogaugwu C, Mogaji H, Ogaugwu E, Nebo U, Okoh H, Agbo S et al. Effect of Weather on COVID-19 Transmission and Mortality in Lagos, Nigeria. *Scientifica (Cairo).* 2020;2020:2562641. doi: 10.1155/2020/2562641. eCollection 2020.
- ³⁴ Coccia M. How do low wind speeds and high levels of air pollution support the spread of COVID-19? *Atmos. Pollut. Res.* 2021;12:437-445. <https://doi.org/10.1016/j.apr.2020.10.002>.
- ³⁵ Sanchez-Piedra C, Cruz-Cruz C, Gamiño-Arroyo AE, Prado-Galbarro FJ. Effects of air pollution and climatology on COVID-19 mortality in Spain *Air Qual Atmos Health* . 2021;14:1869-1875. doi: 10.1007/s11869-021-01062-2. Epub 2021 Jul 26.
- ³⁶ Woolcott OO, Bergman RN. Mortality Attributed to COVID-19 in High-Altitude Populations. *High Alt Med Biol.* 2020;21:409-416. doi: 10.1089/ham.2020.0098. Epub 2020 Aug 17.
- ³⁷ Islam N, Shkolnikov VM, Acosta RJ, Klimkin I, Kawachi I, Irizarry RA et al. Excess deaths associated with covid-19 pandemic in 2020: age and sex disaggregated time series analysis in 29 high income countries. *BMJ.* 2021 ;373:n1137. doi: 10.1136/bmj.n1137.
- ³⁸ Bienvenu LA, Noonan J, Wang X, Peter K. Higher mortality of COVID-19 in males: sex differences in immune response and cardiovascular comorbidities *Cardiovasc Res* . 2020;116:2197-2206. doi: 10.1093/cvr/cvaa284.

-
- ³⁹ Booth A, Reed AB, Ponzo S, Yassaee A, Aral M, Plans D et al. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis. *Meta-Analysis PLoS One*. 2021;16:e0247461. doi: 10.1371/journal.pone.0247461. eCollection 2021.
- ⁴⁰ Ahrenfeldt LJ, Otavova M, Christensen K, Lindahl-Jacobsen R. Sex and age differences in COVID-19 mortality in Europe. *Wien Klin Wochenschr*. 2021;133:393-398. doi: 10.1007/s00508-020-01793-9. Epub 2020 Dec 22.
- ⁴¹ Viveiro SA, Rasmuson J, Vu J, Mulvagh SL, Cindy Y, Yip Y et al. Sex differences in COVID-19: candidate pathways, genetics of ACE2, and sex hormones *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021;320:H296-H304. doi: 10.1152/ajpheart.00755.2020. Epub 2020 Dec 4.
- ⁴² Mohamed MS, Moulin TC, Schiöth HB. Sex differences in COVID-19: the role of androgens in disease severity and progression. *Endocrine*. 2021;71:3-8. doi: 10.1007/s12020-020-02536-6. Epub 2020 Nov 11.
- ⁴³ Kim L, Garg S, O'Halloran A, Whitaker M, Pham H, Anderson EJ et al. Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clin Infect Dis*. 2021;72:e206-e214. doi: 10.1093/cid/ciaa1012.
- ⁴⁴ Pijls BG, Jolani S, Atherley A, Derckx RT, Dijkstra JIR, Franssen GHL et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies *Meta-Analysis. BMJ Open*. 2021;11(1):e044640. doi: 10.1136/bmjopen-2020-044640.
- ⁴⁵ Yahya Mahamat-Saleh, Thibault Fiolet, Mathieu Edouard Rebeaud, Matthieu Mulot, Anthony Guihur, Douae El Fatouhi et al. Diabetes, hypertension, body mass index, smoking and COVID-19-related mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Meta-Analysis. BMJ Open*. 2021;11(10):e052777. doi: 10.1136/bmjopen-2021-052777.

⁴⁶ Angelis E, Renzetti S, Volta M, Donato F, Calza S, Placidi D et al. COVID-19 incidence and mortality in Lombardy, Italy: An ecological study on the role of air pollution, meteorological factors, demographic and socioeconomic variables. Environ Res. 2021 Apr;195:110777. doi: 10.1016/j.envres.2021.110777. Epub 2021 Jan 22.

⁴⁷ Pereira M, Damascena AD, Galvão Azevedo LM, T Oliveira , Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. Crit Rev Food Sci Nutr. 2022;62:1308-1316. doi: 10.1080/10408398.2020.1841090. Epub 2020 Nov 4.



Pulse aquí para acceder/descargar

Otros archivos (vídeo, etc.)

ContestacionCOVIDclima2022.docx

