



FACULTADE DE MEDICINA  
E ODONTOLOXÍA

Trabajo de  
fin de grado

**GENÉTICA DEL HUÉSPED EN COVID**

**XENÉTICA DO HÓSPEDE NO COVID**

**HOST GENETICS IN COVID**

**Autor:** Hugo Rodríguez Rodríguez

**Tutor:** Ángel Carracedo Álvarez

**Cotutora:** Raquel Cruz Guerrero

**Departamento:** Ciencias Forenses,  
Anatomía Patológica, Ginecología y  
Obstetricia y Pediatría.

Junio 2021

<b>1.</b>	<b>RESUMEN .....</b>	<b>1</b>
<b>2.</b>	<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>4</b>
<b>3.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>8</b>
<b>3.1.</b>	<b>Participantes en el estudio .....</b>	<b>8</b>
<b>3.2.</b>	<b>Genotipado y manera de procesar muestras .....</b>	<b>8</b>
<b>3.3.</b>	<b>Datos clínicos .....</b>	<b>9</b>
3.3.1.	Definiciones de gravedad .....	9
3.3.2.	Definiciones de comorbilidades .....	9
<b>3.4.</b>	<b>Análisis estadístico .....</b>	<b>10</b>
3.4.1.	Estudio de asociación del genoma completo (GWAS) .....	10
3.4.2.	Análisis exploratorios variables clínicas .....	11
<b>3.5.</b>	<b>Comité ético .....</b>	<b>11</b>
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>11</b>
<b>4.1.</b>	<b>GWAS general y estratificado por sexo .....</b>	<b>11</b>
4.1.1.	Análisis A1 .....	11
4.1.1.1.	A1HOSP general .....	11
4.1.1.2.	A1HOSP por sexo .....	12
4.1.1.3.	A1SEV34 por sexo .....	14
4.1.2.	Análisis C .....	15
4.1.2.1.	ACHOSP general .....	15
4.1.2.2.	ACHOSP y ACSEV34 por sexo .....	16
<b>4.2.</b>	<b>Asociaciones dentro de los casos .....</b>	<b>18</b>
4.2.1.	Asociación del sexo con la hospitalización en casos de COVID-19 .....	18
4.2.2.	Asociación del sexo con la gravedad en casos de COVID-19 .....	19
4.2.2.1.	Asociación del sexo con la gravedad 3/4 en casos de COVID-19 .....	21
4.2.3.	Asociación del sexo con comorbilidades previas en casos de COVID-19 .....	22
4.2.3.1.	Antecedentes vasculares .....	22
4.2.3.2.	Antecedentes cardíacos .....	23
4.2.3.3.	Antecedentes del sistema nervioso .....	24
4.2.3.4.	Antecedentes digestivos .....	24
4.2.3.5.	Antecedentes oncohemáticos .....	25
4.2.3.6.	Antecedentes respiratorios .....	25
4.2.4.	Asociación del SNP representativo de la zona del cromosoma 3 con comorbilidades previas en casos de COVID-19 .....	26
<b>5.</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>26</b>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>29</b>
<b>7.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>30</b>
<b>8.</b>	<b>ANEXO 1 .....</b>	<b>32</b>

## 1. RESUMEN

**Introducción.** La genética del huésped influye en la severidad del COVID-19, en las complicaciones y en los síntomas. Se estima, tras el estudio de los casos por COVID-19 en el registro de gemelos británicos que la heredabilidad está entre un 25% y un 65%. Es importante encontrar los genes implicados para entender las causas de diversidad de respuesta a la infección, que serían posibles dianas para fármacos, permitiría predecir el riesgo o adelantarse a posibles comorbilidades.

**Objetivos.** Estudiar los genes implicados en la severidad de la infección a partir de los datos generados en este estudio, al que contribuiremos desde la parte analítica (genotipados) y la estadística (estudio de asociación). Analizar estratificando por sexo los genes implicados para detectar las sales más representativas y su comparación con los análisis generales. Buscar y analizar factores clínicos asociados al sexo que puedan influir en los resultados.

**Método.** La manera de buscarlo es con estudios de GWAS y contamos con los datos del proyecto SCOURGE en el que se están generando miles de millones de genotipos de una cohorte de unos 18000 individuos.

**Resultados.** En el sexo masculino existe una asociación genética con significación GWAS en una zona del cromosoma 3 y otra del cromosoma 21, con la hospitalización y la severidad del COVID-19, que concuerda con el análisis general sin estratificar por sexo. Por el contrario, en el sexo femenino ninguna señal llega a superar el umbral de significación GWAS. Además, estos resultados no están influenciados por antecedentes clínicos que, por otra parte, si están asociados a hospitalización y severidad del COVID-19.

**Conclusiones.** Se confirma en población española, la asociación ya documentada del cromosoma 3 y 21 con la severidad del COVID-19, destacando la gran diferencia en la magnitud y significación de los efectos encontrados al estratificar el análisis por sexo.

**Palabras clave:** COVID-19, GWAS, genética, cromosoma 3, rs71325088, cromosoma 21, análisis por sexo, SNP.

## RESUMO

**Introdución.** A xenética do hóspede inflúe na severidade do COVID-19, nas complicacións e nos síntomas. Estimase, tras o estudo dos casos por COVID-19 no rexistro de xemelgos británicos que a heradabilidade está entre un 25% e un 65%. É importante atopar os xenes implicados para entender as causas da diversidade da resposta a infección, que serían posíbeis obxectivos para fármacos, permitiría predicir o risco ao adiantarse a posíbeis comorbilidades.

**Obxectivos.** Estudar os xenes implicados na severidade da infección a partir dos casos xerados neste estudo, ao que contribuiremos dende a parte analítica (xenotipado) e a parte estatística (estudo de asociación). Analizar estratificando por sexo os xenes implicados para detectar os sinais máis representativos e a súa comparación coas análises xerais. Buscar e analizar factores clínicos asociados ao sexo que podan influír nos resultados.

**Método.** A maneira de búscalo é con estudos de GWAS e contamos cos datos do proxecto SCOURGE no que se están a xerar miles de millóns de xenotipos dunha cohorte duns 18000 individuos.

**Resultados.** No sexo masculino existe unha asociación xenética con significación GWAS nunha zona do cromosoma 3 e noutra do cromosoma 21, coa hospitalización e coa severidade do COVID-19, que concorda coa análise xeral sen estratificar por sexo. Pola contra, no sexo feminino ningún sinal chega a superar o umbral de significación GWAS. Ademais, estes resultados non están influenciados polos antecedentes clínicos que, por outra parte, si que están asociados á hospitalización e severidade do COVID-19.

**Conclusións.** Confírmase en poboación española, a asociación xa documentada do cromosoma 3 e 21 coa severidade do COVID-19, destacando a gran diferenza na magnitude e significación dos efectos atopados ao estratificar a análise por sexo.

**Palabras clave:** COVID-19, GWAS, xenética, cromosoma 3, rs71325088, cromosoma 21, análise por sexo, SNP.

## ABSTRACT

**Introduction.** The genetics of the host influences the severity of COVID-19, its complications and its symptoms. After the study of the cases of COVID-19 in the register of British twins, it is estimated, that inheritability is between 25% and 65%. It is important to find the genes involved to understand the causes of response diversity to infection which would be possible targets for drugs and would also allow to predict the risk or foresee possible comorbidities.

**Objectives.** To study the genes involved in the severity of the infection from the data generated in this study, to which we will contribute from the analytical part (genotyped) and the statistics (study of association). To analyse, stratifying by sex, the genes involved in order to detect the most representative signals and their comparison with the general analyses. To look for and analyse clinical factors associated to the sex that can have influence in the results.

**Method.** The way to find it is with studies of GWAS and we count on the data of the SCOURGE project in which billions of genotypes of some 18000 individuals are being generated.

**Results.** It exists in the masculine sex a genetic association with GWAS significance in a zone of the chromosome 3 and in another one of the chromosome 21, with hospitalisation and with the severity of COVID-19, that agrees with the general analysis. On the contrary, in the feminine sex there's no signal going beyond the threshold of GWAS significance. Moreover, these results are not influenced by clinical antecedents that, on the other hand, are definitely associated to hospitalisation and severity of COVID-19.

**Conclusions.** It is confirmed the already documented association of the chromosome 3 and 21 with the severity of COVID-19 in the Spanish population. Besides, the big difference in the magnitude and significance of the effects found when stratifying the analysis by sex really stands out.

**Key words:** COVID-19, GWAS, genetics, chromosome 3, rs71325088, chromosome 21, analysis by sex, SNP.

## 2. INTRODUCCIÓN

El término enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19, por sus siglas en inglés de *coronavirus disease 2019*), que hace referencia al coronavirus tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) y que actualmente implica la pandemia global en la que nos vemos inmersos, fue acuñado a raíz del descubrimiento de una serie de pacientes con una neumonía de causa desconocida en diciembre de 2019 en Wuhan, Hubei province, China<sup>1,2</sup>.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), a 31 de mayo de 2021, el número acumulado de casos mundiales de Covid-19 desde el inicio de la pandemia asciende a 169.60 millones, así como a más de 3.5 millones de decesos<sup>3</sup>, de esta forma se evidencia la pandemia global que ha amenazado durante el último año cualquier intento de hábito de vida normal, hasta suponer un verdadero problema de salud pública.

El causante de esta pandemia mundial es el virus SARS-CoV-2 que pertenece a la familia de los Coronaviridae, subfamilia Coronaviridae, género Betacoronavirus, grupo 2 y se trata de un virus ARN monocatenario de una sola hebra de sentido positivo<sup>4</sup>. El SARS-CoV-2 contiene 4 proteínas estructurales, entre ellas la proteína N (de la nucleocápside) que forma la cápside asociada al ARN viral y tres proteínas que empaquetan al genoma con una envoltura, estas serían: la proteína M (de membrana), la glucoproteína S (spike) que media la entrada del SARS-CoV-2 en las células del huésped y la proteína E (de envoltura) y 16 proteínas no estructurales (nsp1-16)<sup>5,6</sup>.

Se han teorizado varios modos de transmisión del SARS-CoV-2, desde la transmisión a través de gotas ( $>5\mu\text{m}$ ) o aerosoles (partículas  $<5\mu\text{m}$ )<sup>7</sup>, siendo esta la principal vía de contagio demostrada y evidenciada, hasta la transmisión mediante contacto directo, fómites, fecal-oral, a través de animales domésticos, transmisión vertical o vía sexual que siguen siendo materia de estudio sin terminar de esclarecer una evidencia probada<sup>6,7</sup>.

Una vez transmitido, el SARS-CoV-2 presenta gran tropismo por las células del huésped que expresan la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), presente sobre todo en pulmón, riñón y corazón<sup>6,8</sup>. Se pueden desencadenar tres fases en la fisiopatología de la Covid-19, una primera fase o de infección temprana en la que predomina la replicación viral, una segunda fase o fase pulmonar en la que la base es la lesión pulmonar con aparición de neumonía o infiltrados pulmonares<sup>6,8,9</sup> y una tercera fase o fase hiperinflamatoria que supone el factor que más afecta a la salud y que se suele manifestar en los pacientes graves, pudiendo desencadenar un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)<sup>6,9,12,13</sup>. Además, la infección por SARS-CoV-2 puede inducir un estado de hipercoagulabilidad, pudiendo desencadenar fenómenos trombóticos a diferentes niveles, que pueden verse incluso una vez pasada la infección activa de la enfermedad<sup>10</sup>. Entre los síntomas más frecuentes al inicio de la enfermedad acostumbamos a observar fiebre, tos y dificultad para respirar<sup>11</sup>.

A pesar del predominio de casos asintomáticos no hospitalizados, a lo largo de la pandemia se han registrado múltiples grados de severidad de la enfermedad, desde casos asintomáticos o leves hasta casos graves<sup>4,11</sup> que requieren de cuidados intensivos en atención hospitalaria, como la necesidad de ventilación mecánica temprana y prolongada en pacientes con fallo respiratorio<sup>12</sup>. Para tratar de anticiparse a estos casos graves, guías recientes sugieren un algoritmo de tratamiento profiláctico y de prioridad en la vacunación según la estratificación del riesgo<sup>13</sup>.

La mediana de infección se sitúa según varios estudios en torno a los 50 años, pero se han observado casos en todas las edades<sup>14,15,16</sup>. Además, según múltiples estudios, el riesgo de padecer un cuadro severo y, por lo tanto, la mortalidad asociada a SARS-CoV-2 se relaciona con ser varón<sup>17</sup>, así como con edades más avanzadas<sup>18</sup>, presentar una comorbilidad asociada previa a la infección, como hipertensión arterial (HTA), diabetes o enfermedad coronaria<sup>15</sup>, factores socioeconómicos<sup>19</sup> o las distintas variaciones genéticas en el genoma del SARS-CoV-2<sup>20</sup>. Mientras, el perfil de paciente mujer, joven, con ausencia de comorbilidades tiene más posibilidades de padecer una enfermedad leve o incluso asintomática. Sin embargo, estos factores de riesgo no terminan de explicar porqué algunas personas experimentan síntomas leves o incluso inexistentes mientras otras sufren síntomas severos e incluso la muerte. Es en este punto, donde diferentes artículos reportan la existencia de factores de riesgo genéticos presentes en el huésped, asociados estrechamente a la progresión de la enfermedad<sup>21,22,23,24,25</sup>.

La mayoría de estos artículos se han basado en la identificación de las partes del genoma que guardan más relación con el SARS-CoV-2. Para ello, desde el inicio de la pandemia, se han comenzado a obtener datos clínicos y genómicos<sup>22,24</sup>, a través de consorcios internacionales en los que se recogen datos de manera conjunta con el fin de obtener grandes muestras de pacientes, para poder analizar las asociaciones existentes entre la genética de los pacientes y el SARS-Cov-2. Por norma general, en el análisis de estas asociaciones se utilizan estudios de asociación del genoma completo (GWAS por sus siglas en inglés de “*Genome Wide Association Study*”) para poder identificar las partes del genoma más susceptibles a la enfermedad.

El objetivo de los GWAS es detectar variantes en diferentes loci del genoma, en concreto polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que estén asociados a enfermedades o a determinados rasgos complejos<sup>26</sup>. Los GWAS se sitúan como el próximo gran salto en la atención médica, pues, gracias a este tipo de estudios ya se han conseguido relacionar determinadas enfermedades o rasgos complejos como la altura, la diabetes tipo 2, el cáncer de mama o la enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras, con determinadas variantes genéticas. Para ello, se utilizan puntuaciones de riesgo poligénico (PRS) en las que la probabilidad de un individuo susceptible de desarrollar una enfermedad se calcula utilizando sus variantes genéticas<sup>27</sup>, siendo el objetivo del futuro implementar estas escalas de PRS en la práctica clínica habitual.

A lo largo de estos meses, mediante diferentes GWAS se han llegado a reportar 15 loci significativos en todo el genoma que están asociados con la infección por SARS-CoV-2 o con las manifestaciones graves de COVID-19. Además, se ha descubierto que varios de estos loci ya correspondían a asociaciones documentadas con enfermedades pulmonares o autoinmunes e inflamatorias<sup>25</sup>. La caracterización de estos factores genéticos puede abrir el camino a nuevos conocimientos biológicos sobre la patogénesis de la enfermedad y a identificar dianas para el desarrollo de medicamentos<sup>25</sup>, ya que a pesar de la reciente aparición de las vacunas el tratamiento de la enfermedad sigue siendo un gran objetivo a nivel mundial.

El artículo publicado en *The New England Journal of Medicine* “GWAS of severe COVID-19 with respiratory failure”<sup>23</sup> recoge como, durante el pico de la pandemia al inicio de 2020 en Italia y España, se realizó un GWAS con el reclutamiento de 1980 pacientes con COVID-19 severo en el que se sugirió por primera vez, apoyado además por los resultados preliminares del COVID-19 Host Genetics Consortium<sup>28</sup>, la asociación de variaciones en el locus 3p21.31 con pacientes con enfermedad severa. Los resultados apreciaron una asociación significativa ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ), el umbral de significación aceptado en los estudios GWAS, en la variante del polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs11385942 en el locus 3p21,31 (“*Odds ratio (OR)*”, razón de probabilidades para el alelo GA, 1.77; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1.48 a 2.11;  $P = 1,15 \times 10^{-10}$ ). La señal de asociación en el locus 3p21.31 se corresponde con seis genes (SLC6A20, LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6, XCR1), de los cuales el alelo de riesgo GA, del rs11385942, reduce la expresión de CXCR6 y aumenta la expresión de SLC6A20 y de LZTFL1 en las células del pulmón<sup>23</sup>.

Otro estudio demostró que este riesgo existente en las variaciones del locus 3p.21.31 se debe a un segmento genómico de alrededor de 50 kilobases que ha sido heredado de los neandertales. Este segmento lo presentan alrededor del 50% de personas del sur de Asia y cerca del 16% de personas en Europa<sup>22</sup>.

Además, en el artículo “*GWAS of severe COVID-19 with respiratory failure*” también se reseña la señal de asociación del SNP rs657152 en el locus 9q34.2 (relación de probabilidades para el alelo A, 1,32; IC 95%, 1,20 a 1,47;  $P = 4,95 \times 10^{-8}$ ) que coincide con el locus del grupo sanguíneo ABO. Se refleja en el metaanálisis corregido por edad y sexo un riesgo más alto entre las personas con grupo sanguíneo A y un efecto protector para el grupo sanguíneo O. Otros artículos con estudios no genéticos reflejaban también la existencia de susceptibilidad a COVID-19 según los grupos sanguíneos ABO<sup>29,30</sup>. Sin embargo, los resultados del estudio de asociación genómica de Genetics Of Mortality In Critical Care (GenOMICC) refieren que el locus ABO no alcanza significación en la cohorte de pacientes con COVID-19 críticamente afectados, aunque si reseñan que existe una señal cercana a la significación que puede estar asociada con la susceptibilidad a COVID-19, pero no con una enfermedad severa<sup>21</sup>. En este mismo estudio, reafirman la asociación de casos severos con el loci 3p.21.31, además de reportar asociaciones con el cromosoma 12q24.13 (gen OAS1, OAS2, OAS3), 19p13.2 (gen TYK2), 19p13.3 (gen DPP9) y 21p22.1 (gen receptor del interferón IFNAR2)<sup>21</sup>. Apuntan, de esta manera, que hallaron en sus resultados dos mecanismos biológicos asociados con enfermedad severa en COVID-19. Por una parte, las defensas antivirales innatas (genes

IFNAR2 y OAS) donde sobre todo una menor exposición de IFNAR2 se relaciona con enfermedades severas, y por otra, la lesión inflamatoria impulsada por el huésped (DPP9, TYK2, CCR2), donde una mayor expresión de TYK2 supone mayor severidad<sup>21</sup>. A pesar de estos resultados, no fueron capaces de encontrar significación en tratamientos enfocados a tratar los resultados de esas variaciones (como el uso de interferón).

Como ya comentamos, la susceptibilidad de padecer una enfermedad severa por SARS-CoV-2 depende de múltiples factores, entre los que ya hemos asentado la asociación genética en el cromosoma 3. El mayor metaanálisis del estudio de asociación del genoma con la gravedad de COVID-19 es el GWAS de “*COVID-19 Host Genetics Initiative*”, que define al SNP rs10490770 como el locus del cromosoma 3 donde aproximadamente el 15% de la población con ascendencia europea tienen el alelo de riesgo C, con mayor asociación significativa, con la hospitalización por COVID-19<sup>24</sup>.

De todas formas, el principal factor de riesgo para resultados graves de la enfermedad es la edad, aumentando el riesgo enormemente a partir de los 60 años, pero algunas personas más jóvenes experimentan enfermedad severa por COVID-19 e incluso la muerte<sup>24</sup>. En este sentido, se ha podido demostrar que el efecto de llevar el alelo de riesgo C fue más fuerte en los individuos más jóvenes<sup>24</sup>, como también se había demostrado en otras enfermedades comunes como el cáncer de mama o el infarto de miocardio, donde los portadores de los alelos de riesgo muestran efectos más grandes a una edad más temprana<sup>31,32</sup>. Se encontró que entre los menores de 60 años las probabilidades de morir o sufrir insuficiencia respiratoria grave aumentaron 2.6 veces en los portadores de alelos de riesgo<sup>24</sup>. Esto explicaría la razón por la cual algunos jóvenes con comorbilidades similares experimentan diferente severidad ante la enfermedad por COVID-19.

Una vez más se pone de manifiesto la utilidad clínica de conocer los SNPs con mayor significación clínica, de modo que se podría llegar a orientar el tratamiento o incluso las estrategias de prevención a los individuos más susceptibles, para así disminuir la carga de la enfermedad grave<sup>24</sup>.

Otro de los factores más relevantes a la hora de desarrollar enfermedad por SARS-Cov-2 severa es el sexo. Se ha demostrado mediante estudios no genéticos la asociación de casos graves con el sexo masculino<sup>17</sup>. En esta línea, es todavía desconocido el potencial impacto del sexo sobre la variabilidad genética reportada y asociada a enfermedad grave por COVID-19, a pesar de que esta asociación si está recogida en la tabla suplementaria 1 del “*Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19*”<sup>21</sup> y en el artículo “*Trans-ancestry analysis reveals genetic and nongenetic associations with COVID-19 susceptibility and severity*”<sup>33</sup>.

Por lo tanto, utilizando los datos clínicos y genómicos de 11906 pacientes, con infección por SARS-CoV-2 y test microbiológico positivo, recogidos por un gran consorcio internacional, que incluye más de 15 hospitales y complementado con grupos de investigación de alto nivel, evaluaremos los efectos dependientes del sexo en relación con la asociación del riesgo genético

con la gravedad y mortalidad de COVID-19. Además, analizaremos la relación de estos resultados con comorbilidades u otra información clínica asociada dentro de los casos evaluados que pudiese interferir con estos.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **3.1. PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO**

Utilizamos los datos clínicos y genómicos, recogidos por el consorcio internacional SCOURGE de 11906 casos de COVID-19, de los cuales 5968 pacientes fueron hospitalizados, con la información genética disponible y armonizando los resultados a nivel individual de más de 15 hospitales complementados con grupos de investigación internacional de alto nivel. Los casos de COVID-19 fueron definidos como infección por SARS-CoV-2 y test microbiológico positivo. Se combinaron datos de estudios hospitalarios que reclutaron pacientes después del brote de COVID-19 con 5953 controles provenientes del banco nacional de ADN (BNADN) e individuos control del consorcio GRACE para el estudio de Alzheimer basados en la población en el que el reclutamiento no dependía del estado de COVID-19.

#### **3.2. GENOTIPADO Y MANERA DE PROCESAR MUESTRAS**

La cohorte SCOURGE fue genotipada con el *Spain Bionbank array (Affymetrix - Thermo Fisher Scientific)*. Tras el control de calidad, se utilizó un subconjunto de SNPs autosómicos no ligados para evaluar el parentesco y la ascendencia con el software Admixture, utilizando como referencia las poblaciones de la base de datos 1000G. Fueron definidos como Europeos los individuos que mostraron una probabilidad >80% de pertenecer a la ascendencia europea.

El procedimiento de control de calidad se repitió en este conjunto de datos específico y la imputación se llevó a cabo utilizando el panel de referencia TOPMed en el servidor de imputación TOPMed. El conjunto de datos final del control de calidad europeo tiene 15047 individuos y 8933154 marcadores genéticos tras el filtrado de imputación ( $r^2=0,3$ ,  $MAF>0,01$ ).

### 3.3. DATOS CLÍNICOS

Definimos una serie de datos clínicos para entender que ha sido procesado y de que manera.

#### 3.3.1. Definiciones de gravedad

Todos los casos se clasificaron en una escala de gravedad de cinco niveles (0-4):

- Gravedad 0: Casos asintomáticos.
- Gravedad 1: Casos leves.
- Gravedad 2: Casos moderados.
- Gravedad 3: Casos graves. Se incluyen pacientes hospitalizados con los siguientes criterios:
  - PaO<sub>2</sub> < 65 mmHg o SaO<sub>2</sub> < 90%
  - PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> min<300
  - SaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> min<449
  - Disnea
  - Frecuencia respiratoria ≥ 22 rpm
  - Impacto máximo en la radiografía de tórax / TC (total de los dos pulmones) <50%
- Gravedad 4: Casos críticos. Se incluyen pacientes con resultado fatal o UCI con ventilación mecánica (invasiva y no invasiva).

#### 3.3.2. Definiciones de comorbilidades

Se ha definido la existencia de comorbilidades como variables dicotómicas, donde para la positividad de un grupo de antecedentes basta con la existencia de un solo parámetro de los recogidos en la tabla 1.

<i>Para antecedentes vasculares (AV)</i>	<i>Hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes mellitus no complicada, diabetes mellitus con repercusión visceral y obesidad.</i>
<i>Para antecedentes cardíacos (AC)</i>	<i>Cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca o vasculopatía periférica.</i>
<i>Para antecedentes respiratorios (AR)</i>	<i>EPOC u otra enfermedad respiratoria crónica.</i>
<i>Para antecedentes del sistema nervioso (AN)</i>	<i>Enfermedad cerebrovascular (infarto o hemorragia) sin secuelas o secuelas mínimas, enfermedad cerebrovascular (infarto o hemorragia) con hemiplejia o paraplejia, demencia u otra enfermedad neurológica.</i>
<i>Para antecedentes digestivos (AD)</i>	<i>Úlcera péptica, hepatopatía crónica sin hipertensión portal o hepatopatía crónica con hipertensión portal, suponiendo la existencia de cualquiera de estas comorbilidades como un resultado positivo para antecedentes digestivos.</i>
<i>Para antecedentes oncohemáticos (AOH)</i>	<i>Tumor sólido localizado, tumor sólido metastásico, leucemia, linfoma o trasplante de médula o precursores hematopoyéticos.</i>

Tabla 1- Comorbilidades

### 3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

#### 3.4.1. Estudio de asociación del genoma completo (GWAS)

Los análisis estadísticos se realizaron en la biblioteca SAIGE. Esta biblioteca utiliza un enfoque de modelo mixto que permite controlar el parentesco (si bien en el presente estudio se han eliminado los parientes de primer y segundo grado en uno de los pasos del control de calidad y para asegurar una correcta estima de la ancestralidad) y el desequilibrio entre casos y controles. En el análisis de asociación se utilizaron como covariables la edad, el sexo, la interacción edad y género y 10 componentes principales (análisis de componentes principales específico para este conjunto de datos europeos).

Se evaluaron dos variables de respuesta:

- Hospitalización – HOSP.
- Covid grave (gravedad mayor o igual a 3) - SEV34.

Para cada variable dependiente se realizaron dos análisis de regresión logística:

- Análisis A1 (A1HOSP, A1SEV34): donde los casos hospitalizados/severos se compararon con el resto de los casos covid positivos y con la población general (de la que se ignora su estado de infección).
- Análisis C (CHOSP, CSEV34): se compararon los casos hospitalizados/graves con los casos no hospitalizados o no graves de covid positivos.

El número de casos y controles utilizados en cada análisis queda reflejado en la tabla 2.

	<i>Hospitalización</i>	<i>Gravedad 3+4</i>
<i>Casos</i>	<b>5968</b>	<b>3508</b>
<i>Resto de casos</i>	<b>3382</b>	<b>5445</b>
<i>Controles (población general, no analizada)</i>	<b>5674</b>	<b>5674</b>

Tabla 2

Estos análisis se realizaron también estratificando por sexo (análisis dentro de casos masculinos y análisis dentro de casos femeninos).

### **3.4.2. Análisis exploratorios variables clínicas**

La existencia de asociación entre el sexo y las diferentes medidas de gravedad y de las comorbilidades y otras variables categóricas se realizó mediante análisis de chi2 (o test Fisher).

### **3.5. COMITÉ ÉTICO**

Se incluye en el anexo 1 el documento con la aprobación del proyecto “Determinantes genéticos y biomarcadores genómicos de riesgo en pacientes con infección por coronavirus SARS-COV-2” por el comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G) bajo el que se incluyen los datos y la información recogida en este documento.

## **4. RESULTADOS**

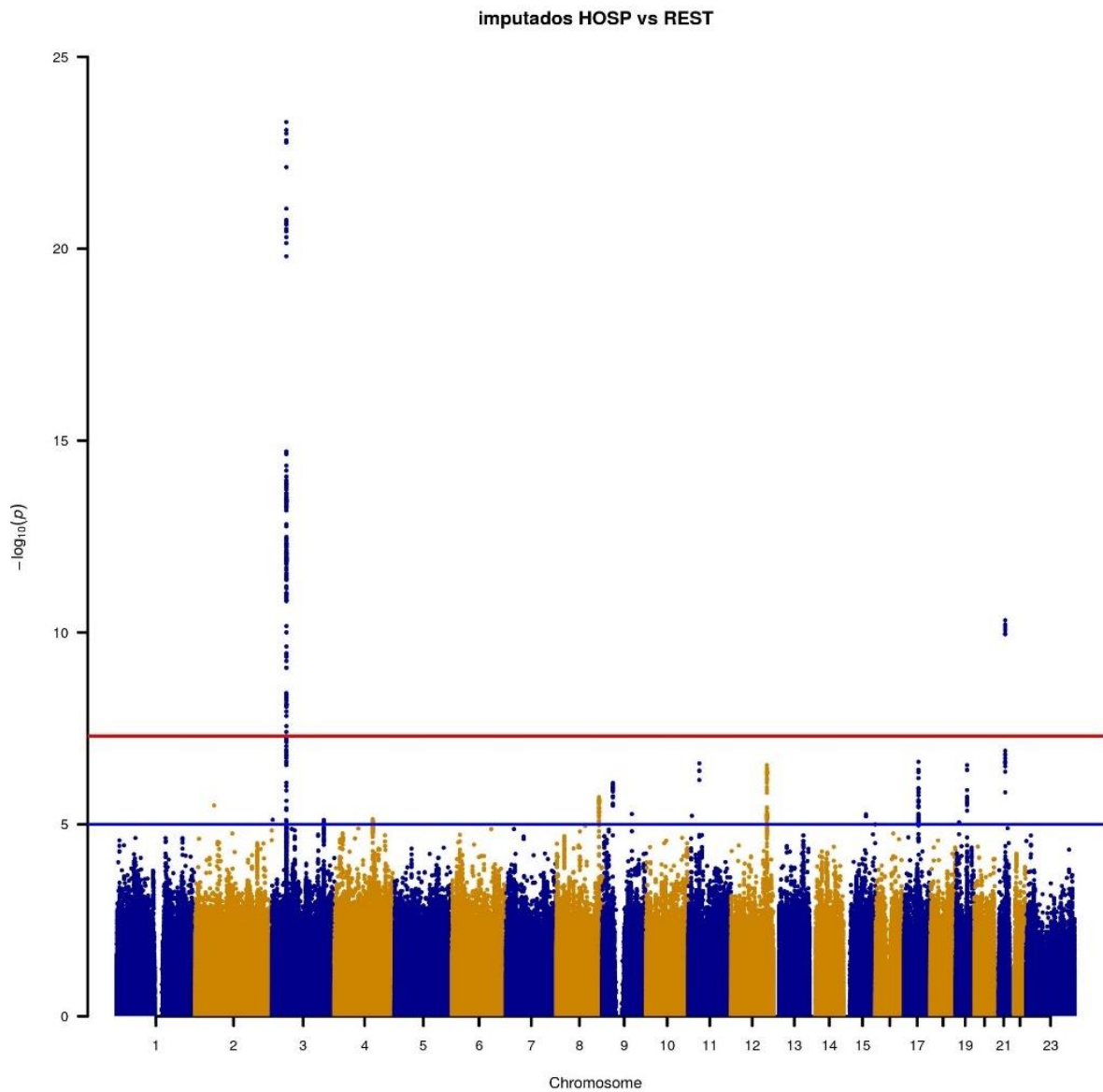
### **4.1. GWAS GENERAL Y ESTRATIFICADO POR SEXO**

#### **4.1.1. Análisis A1**

En estos análisis se compararon los casos hospitalizados (HOSP) y los casos de gravedad 3/4 (SEV34) con el resto de los casos y la población general. Además, se realizaron los análisis estratificados por sexo.

##### **4.1.1.1. A1HOSP general**

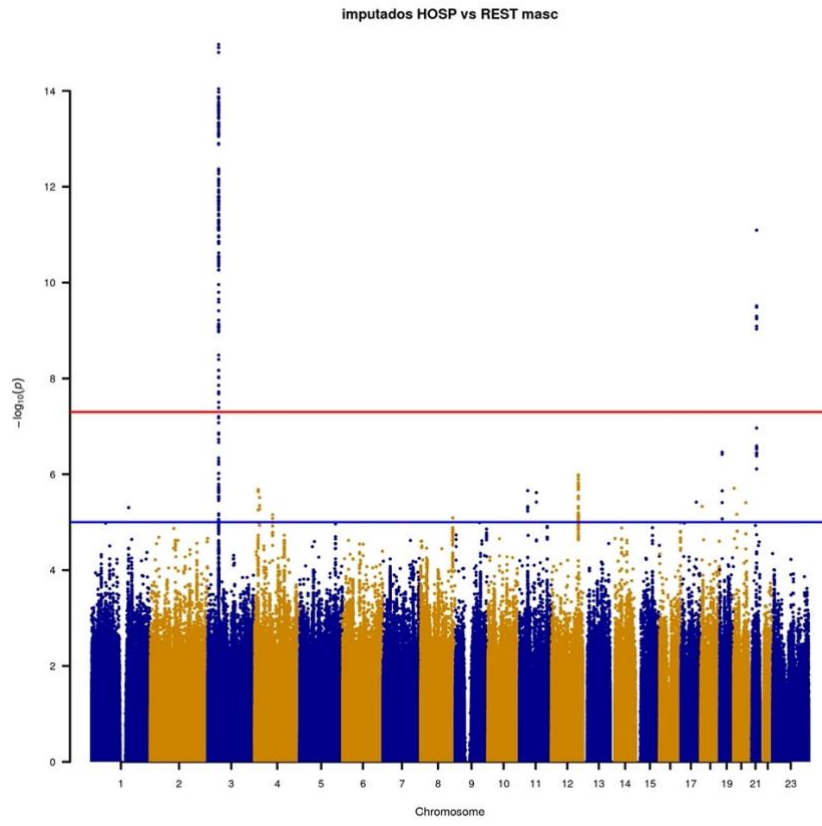
En la gráfica 1 podemos ver el manhattan plot de A1HOSP donde se aprecian dos señales en el cromosoma 3 y 21 que ya habían sido documentadas<sup>22,23,24</sup>.



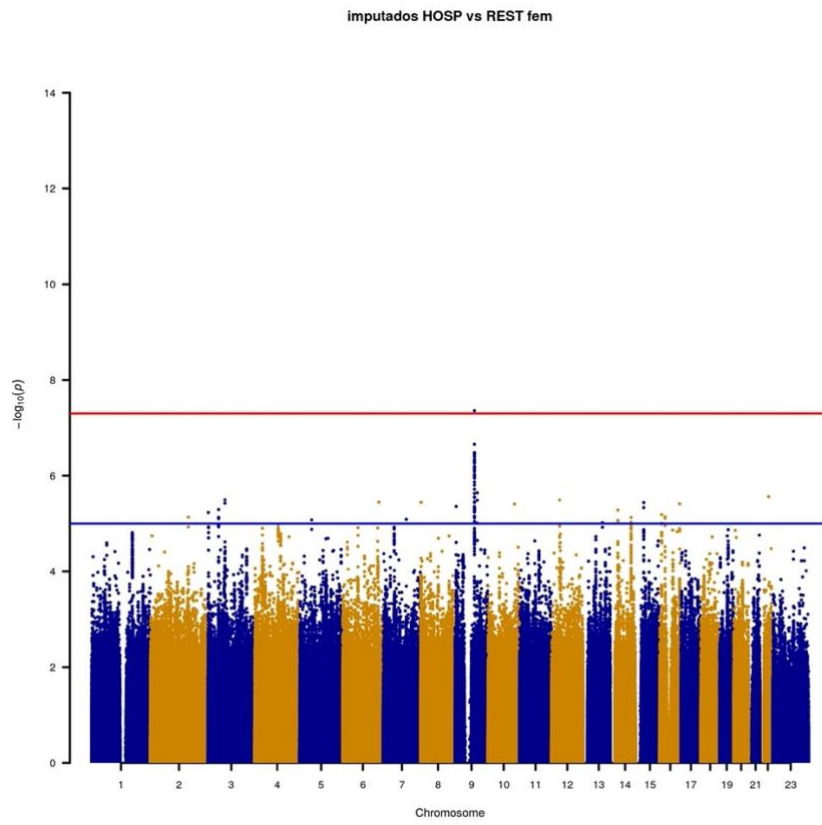
Gráfica 1- Manhattan plot A1HOSP general

#### 4.1.1.2. A1HOSP por sexo

Quando se repite el análisis estratificando por sexo se ven esas mismas señales en casos masculinos, en cambio, no se aprecia en casos femeninos como podemos ver en las gráficas 2 y 3 con los manhattan plot en casos masculinos y femeninos, respectivamente.



Gráfica 2- Manhattan plot A1HOSP casos masculinos



Gráfica 3- Manhattan plot A1HOSP casos femeninos

En la tabla 3 (A1HOSP por sexo) se muestran los SNPs genotipados representativos de las señales que superaron el umbral de significación GWAS ( $5 \times 10^{-8}$ ) en los resultados. Se han utilizado como representativos estos SNPs genotipados (no imputados) porque en estos casos se ha podido revisar la validez gráfica de los clusters generados con el algoritmo de genotipado. Queda evidenciado que las únicas señales significativas corresponden a los casos masculinos, mientras, en los casos femeninos, ningún SNP alcanza la significación GWAS.

Por ejemplo, el SNP genotipado más significativo y que podemos considerar representativo de la zona del cromosoma 3, en casos masculinos es el rs71325088 en el cual el alelo menor (alelo C) tiene un OR de 2.10 (p valor de  $1.36 \times 10^{-23}$ ), por el contrario, en casos femeninos presenta un OR para el alelo C de 1.40 (p valor de  $1.88 \times 10^{-5}$ ) sin alcanzar, por lo tanto, la significación GWAS.

El SNP rs71325088 corresponde del cromosoma al gen LZTFL1. En la misma zona cromosómica encontramos otros SNPs que corresponden al gen FYCO1 y al gen XCR1.

Por otro lado, en el cromosoma 21 apreciamos varios SNPs que corresponden al mismo gen, el IFNAR2. Podemos ver, además, que el alelo C del rs2834164 constituye una variante protectora del gen IFNAR2 para los casos masculinos, ya que el OR del alelo C es de 0.76 (p valor de  $8.06 \times 10^{-12}$ ), sin embargo, en los casos femeninos no se alcanza la significación GWAS.

probe_set_ID	SNP	CHR	position	gene1	REF	ALT	Resultados masculinos						Resultados femeninos					
							MAF	N	beta	SE	OR	pval	MAF2	N2	beta2	SE2	OR2	pval2
AX-113006826	rs13079478	3	46007823	FYCO1	G	T	0.10	7163	0.5015	0.0671	1.65	<b>7.73E-14</b>	0.0909	7537	0.2319	0.0697	1.26	8.84E-04
AX-11376796	rs2230322	3	46063329	XCR1	T	C	0.10	7145	0.4310	0.0653	1.54	<b>4.08E-11</b>	0.0975	7520	0.2310	0.0677	1.26	6.43E-04
AX-12539558	rs2834158	21	34617213	IFNAR2	C	T	0.32	7176	0.2687	0.0428	1.31	<b>3.28E-10</b>	0.3182	7550	0.1445	0.0440	1.16	1.02E-03
AX-13655816	rs2834164	21	34621948	IFNAR2	A	C	0.49	7175	-0.2745	0.0401	0.76	<b>8.06E-12</b>	0.4985	7535	-0.0884	0.0405	0.92	2.88E-02
AX-14314341	rs13079869	3	46008087	FYCO1	G	A	0.10	7173	0.5032	0.0670	1.65	<b>5.72E-14</b>	0.0908	7546	0.2290	0.0697	1.26	1.02E-03
AX-14314421	rs4683164	3	46084461	XCR1	A	G	0.14	7159	0.3447	0.0583	1.41	<b>3.26E-09</b>	0.1267	7520	0.1371	0.0609	1.15	2.42E-02
AX-169140299	rs75928798	3	45962603	FYCO1	A	G	0.10	7183	0.5082	0.0668	1.66	<b>2.89E-14</b>	0.0909	7544	0.2197	0.0694	1.25	1.54E-03
AX-34331179	rs71325088	3	45862952	LZTFL1	T	C	0.07	7174	0.7433	0.0742	2.10	<b>1.36E-23</b>	0.0665	7547	0.3398	0.0794	1.40	1.88E-05
AX-34331505	rs1994493	3	45960700	FYCO1	C	T	0.10	7179	0.5121	0.0669	1.67	<b>2.00E-14</b>	0.0907	7545	0.2315	0.0694	1.26	8.50E-04
AX-34331727	rs33910087	3	46009487	FYCO1	G	A	0.10	7175	0.5020	0.0670	1.65	<b>6.56E-14</b>	0.0912	7547	0.2281	0.0696	1.26	1.04E-03
AX-34332283	rs71327023	3	46131225	XCR1	C	G	0.10	7179	0.4582	0.0670	1.58	<b>7.82E-12</b>	0.0921	7548	0.2237	0.0694	1.25	1.27E-03
AX-40685225	---	21	34614255	IFNAR2	T	G	0.32	7175	0.2689	0.0427	1.31	<b>3.08E-10</b>	0.3187	7536	0.1382	0.0440	1.15	1.67E-03
AX-41240839	rs17213127	3	45798226	SLC6A20	C	T	0.04	7178	0.5289	0.0987	1.70	<b>8.39E-08</b>	0.0404	7539	0.3037	0.1021	1.35	2.95E-03
AX-41241061	rs1994491	3	45960420	FYCO1	G	C	0.10	7179	0.4946	0.0653	1.64	<b>3.60E-14</b>	0.0967	7548	0.2357	0.0675	1.27	4.76E-04
AX-41241063	rs1994492	3	45960646	FYCO1	T	C	0.10	7179	0.5129	0.0669	1.67	<b>1.82E-14</b>	0.0906	7549	0.2370	0.0695	1.27	6.47E-04
AX-41241273	rs13097556	3	46061997	XCR1	T	C	0.10	7170	0.4431	0.0653	1.56	<b>1.12E-11</b>	0.0974	7530	0.2237	0.0677	1.25	9.48E-04
AX-41241465	rs1546079	3	46150119	XCR1	C	T	0.49	7162	0.2212	0.0400	1.25	<b>3.14E-08</b>	0.4894	7528	0.0793	0.0407	1.08	5.12E-02

Tabla 3- A1HOSP por sexo

#### 4.1.1.3. A1SEV34 por sexo

En la tabla 4 (A1SEV34 por sexo) vemos el mismo análisis que en la tabla 3 pero en este caso comparando casos con severidad 3/4 contra el resto de la población. Obtenemos unos resultados muy similares al análisis anterior, con, prácticamente, los mismos SNPs genotipados

representativos de las señales que superan el umbral de significación GWAS en casos masculinos y que no lo superan, en cambio, en los casos femeninos.

probe_set_ID	SNP	CHR	position	gene 1	REF	ALT	Resultados masculinos					Resultados femenino						
							MAF	N	beta	SE	OR	pval	MAF2	N2	beta2	SE2	OR2	pval2
AX-113006826	rs13079478	3	45966331	FYCO1	G	T	0.0960	6965	0.4682	0.0696	1.60	1.77E-11	0.0905	7342	0.2058	0.0790	1.23	9.20E-03
AX-11376796	rs2230322	3	46021837	XCR1	T	C	0.1026	6948	0.4009	0.0676	1.49	2.98E-09	0.0972	7324	0.2213	0.0765	1.25	3.82E-03
AX-12539558	rs2834158	21	33244908	IFNAR2	C	T	0.3190	6979	0.2697	0.0444	1.31	1.25E-09	0.3177	7354	0.0872	0.0498	1.09	8.00E-02
AX-13655816	rs2834164	21	33249643	IFNAR2	A	C	0.4903	6977	-0.2431	0.0416	0.78	5.25E-09	0.4987	7340	-0.0310	0.0460	0.97	4.99E-01
AX-14314341	rs13079869	3	45966595	FYCO1	G	A	0.0961	6975	0.4663	0.0695	1.59	1.97E-11	0.0905	7351	0.2051	0.0789	1.23	9.36E-03
AX-169140299	rs75928798	3	45921111	FYCO1	A	G	0.0961	6985	0.4615	0.0693	1.59	2.82E-11	0.0907	7349	0.1821	0.0784	1.20	2.01E-02
AX-34331179	rs71325088	3	45821460	LZTFL1	T	C	0.0743	6976	0.6693	0.0778	1.95	8.05E-18	0.0664	7352	0.3434	0.0899	1.41	1.34E-04
AX-34331505	rs1994493	3	45919208	FYCO1	C	T	0.0958	6981	0.4687	0.0694	1.60	1.47E-11	0.0905	7350	0.1889	0.0784	1.21	1.60E-02
AX-34331727	rs33910087	3	45967995	FYCO1	G	A	0.0960	6977	0.4645	0.0695	1.59	2.34E-11	0.0908	7353	0.2042	0.0788	1.23	9.55E-03
AX-34332283	rs71327023	3	46089733	XCR1	C	G	0.0962	6981	0.4270	0.0694	1.53	7.68E-10	0.0917	7353	0.1965	0.0785	1.22	1.23E-02
AX-40685225	---	21	33241950	IFNAR2	T	G	0.3194	6978	0.2707	0.0444	1.31	1.05E-09	0.3183	7341	0.0874	0.0498	1.09	7.93E-02
AX-41241061	rs1994491	3	45918928	FYCO1	G	C	0.1004	6981	0.4556	0.0677	1.58	1.72E-11	0.0962	7353	0.2421	0.0763	1.27	1.51E-03
AX-41241063	rs1994492	3	45919154	FYCO1	T	C	0.0958	6981	0.4686	0.0694	1.60	1.47E-11	0.0904	7354	0.1900	0.0785	1.21	1.55E-02
AX-41241273	rs13097556	3	46020505	XCR1	T	C	0.1023	6973	0.4122	0.0676	1.51	1.06E-09	0.0971	7335	0.2166	0.0765	1.24	4.60E-03

Tabla 4- A1SEV34 por sexo

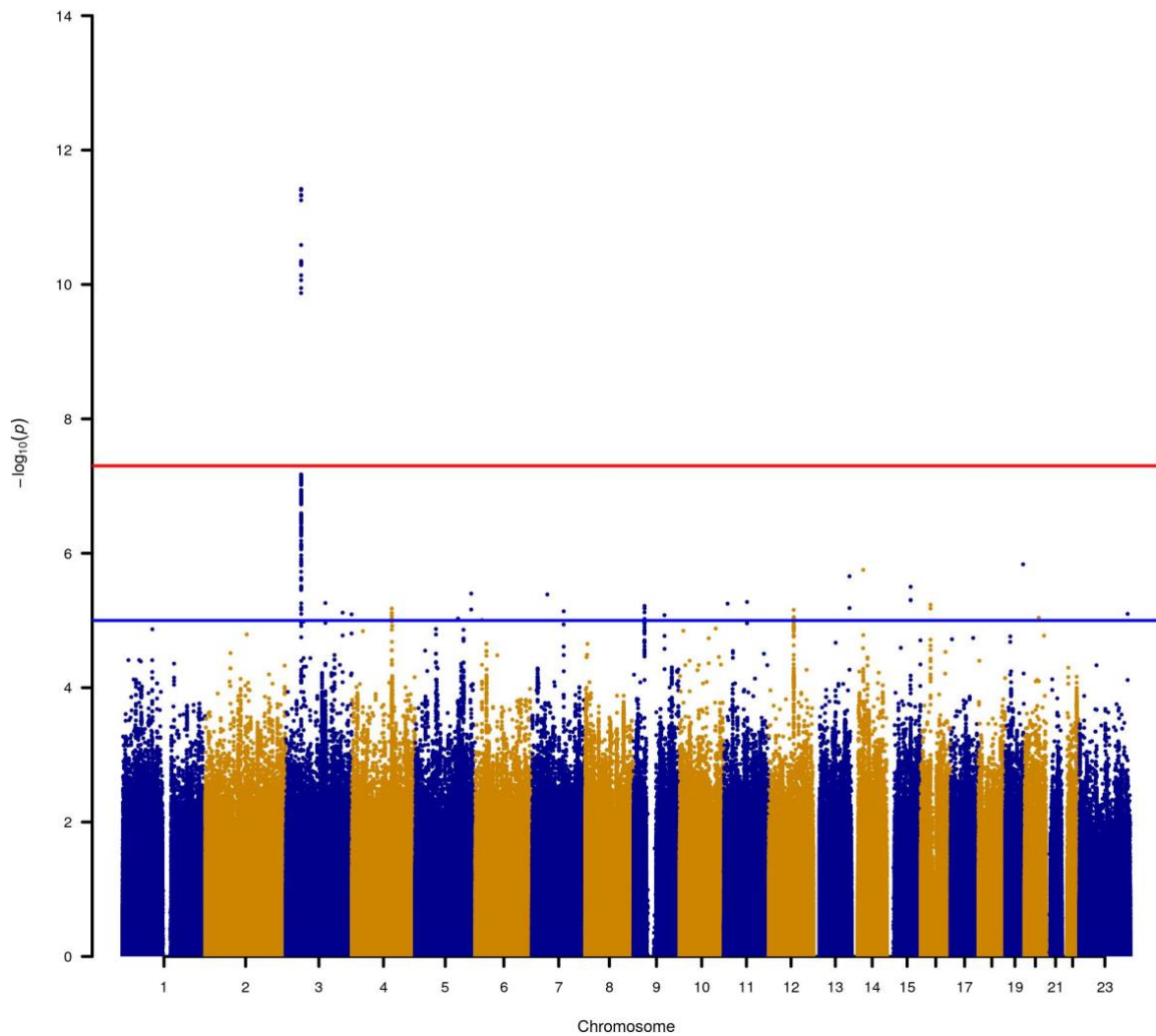
#### 4.1.2. Análisis C

En estos análisis se repite lo mismo, pero solo dentro de los casos. Se comparan los casos hospitalizados (HOSP) con los casos no hospitalizados y los casos de gravedad 3/4 (SEV34) con los casos menos severos. Además, se realizaron los análisis estratificados por sexo.

##### 4.1.2.1. ACHOSP general

En la gráfica 4 observamos el manhattan plot de ACHOSP donde podemos ver que en este análisis dentro de los casos la señal del cromosoma 21 desaparece, pero la señal del cromosoma 3, a pesar de ser mucho más sutil, se sigue presentando.

imputados HOSP (casos)

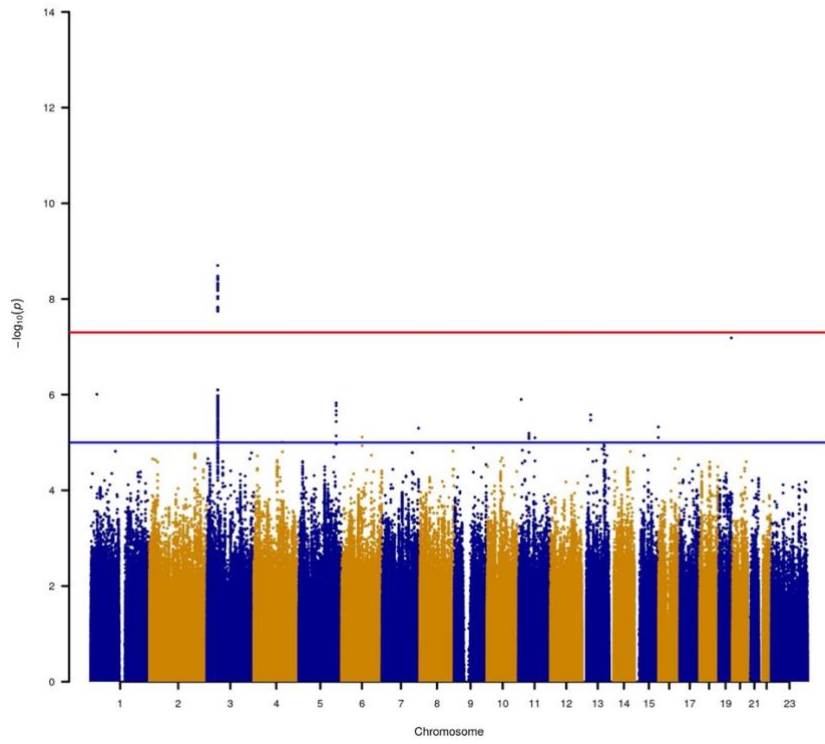


Gráfica 4- Manhattan plot ACHOSP general

4.1.2.2. ACHOSP y ACSEV34 por sexo

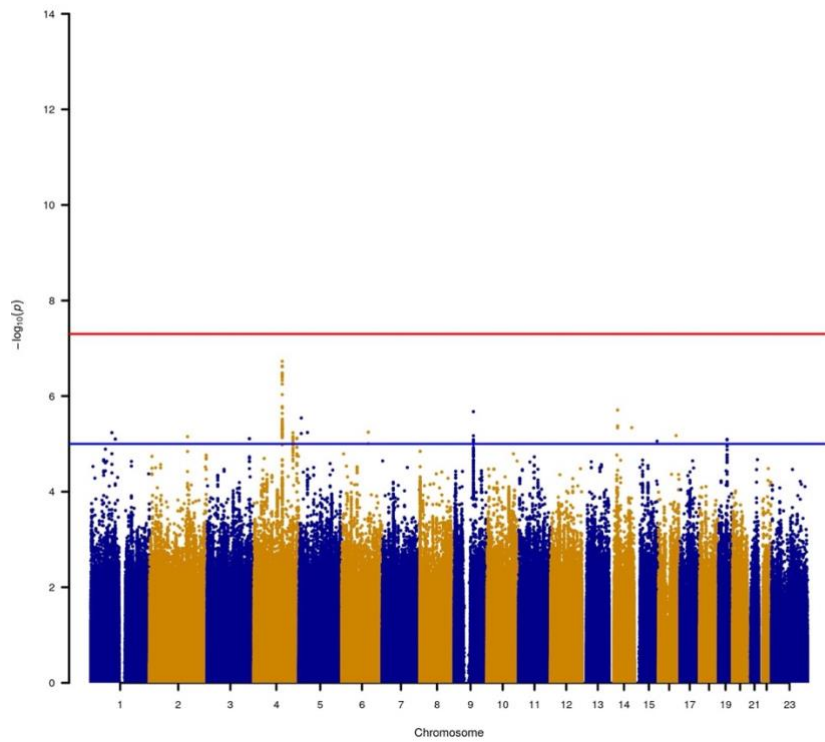
Al repetir el análisis estratificando por sexo podemos advertir la misma señal del cromosoma 3 en los casos masculinos, sin embargo, en los casos femeninos desaparece cualquier señal con significación GWAS. Esto, podemos verlo en las gráficas 5 y 6 con los manhattan plot en casos masculinos y femeninos, respectivamente.

imputados HOSP (CASOS) masc



Gráfica 5- ACHOSP casos masculinos

imputados HOSP (CASOS) fem



Gráfica 6- ACHOSP casos femeninos

Hemos recogido en una misma tabla (tabla 5) todos los análisis C realizados estratificados por sexo.

En primer lugar, apreciamos ACHOSP donde vemos los SNPs genotipados representativos de las señales que superaron el umbral de significación GWAS ( $5 \times 10^{-8}$ ) en los resultados.

En este caso, para el cromosoma 3 solo se obtiene un SNP significativo, rs71325088, que era el más representativo de los análisis A1 y corresponde al gen LZTFL1. El alelo C del rs71325088 constituye una variante de riesgo en los casos masculinos con una OR de 1.84 (p valor de  $3.32 \times 10^{-9}$ ), mientras, en los casos femeninos no alcanza la significación GWAS.

Por otra parte, en ACSEV34 sólo observamos un SNP genotipado que supere el umbral de significación GWAS, se trata del más representativo de los análisis anteriores, rs71325088.

	probe_set_ID	SNP	CHR	position	gene1	REF	ALT	Resultados masculinos					Resultados femeninos						
								MAF	N	beta	SE	OR	pval	MAF2	N2	betA2	SE2	OR2	pval2
Hospitalizados	AX-34331179	rs71325088	3	45862952	LZTFL1	T	C	0.0884	4305	0.6096	0.1031	1.84	3.32E-09	0.0696	4973	0.3752	0.0945	1.455	7.11E-05
Severidad 3-4	AX-34331179	rs71325088	3	45862952	LZTFL1	T	C	0.0894	4107	0.4433	0.0807	1.56	3.96E-08	0.0696	4778	0.3270	0.0926	1.387	4.15E-04

Tabla 5- ACHOSP Y ACSEV34 por sexo

## 4.2. ASOCIACIONES DENTRO DE LOS CASOS

Para explorar la relación o la confusión, que pueden presentar otros factores clínicos en estos resultados, se va a analizar la existencia de asociaciones dentro de los casos.

### 4.2.1. Asociación del sexo con la hospitalización en casos de COVID-19

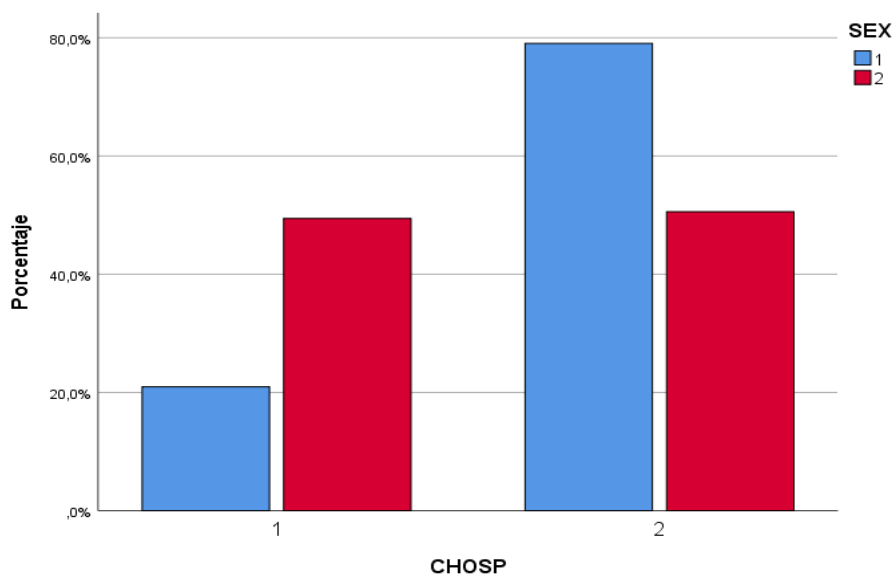
La tabla 3 ilustra la asociación del sexo con la hospitalización por COVID-19 en un recuento de 9346 casos, de los cuales 4353 corresponden al sexo masculino y 4993 al sexo femenino. Dentro de los pacientes hospitalizados un mayor número, 3441 corresponden a casos masculinos conllevando un 57.7% de los pacientes hospitalizados y un 79% dentro del sexo masculino, por su parte, 2525 de los pacientes hospitalizados son del sexo femenino, significando esto un 42.3% de los pacientes hospitalizados y un 50.6% de los casos femeninos totales. Podemos ver así que solo un 21.0% de los pacientes masculinos no fueron hospitalizados, mientras entre los casos femeninas hasta un 49.4% no precisaron ser hospitalizados. Así, entre los casos no hospitalizados, los porcentajes se invierten, evidenciando 2468 casos femeninos (73.0%) y tan solo 912 casos masculinos (27.0%).

Todas estas diferencias fueron analizadas mediante una prueba chi-cuadrado que arrojó una significación  $<0.001$ .

		SEXO		Total	
		Masculino	Femenino		
CHOSP	No hospitalizados	Recuento	912	2468	3380
		% dentro de CHOSP	27.0%	73.0%	100.0%
		% dentro de SEX	21.0%	49.4%	36.2%
	Hospitalizados	Recuento	3441	2525	5966
		% dentro de CHOSP	57.7%	42.3%	100.0%
		% dentro de SEX	79.0%	50.6%	63.8%
Total		Recuento	4353	4993	9346
		% dentro de CHOSP	46.6%	53.4%	100.0%
		% dentro de SEX	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 6- Tabla cruzada CHOSP y sexo

En la grafica 7 observamos los resultados de la asociación del sexo con la hospitalización por COVID-19 en un diagrama de barras, donde sex 1 son casos masculinos, sex 2 casos femeninos, chosp 1 casos no hospitalizados y chosp 2 pacientes hospitalizados. Se reflejan los datos, previamente analizados, de la tabla 1.



Gráfica 7- Asociación hospitalización y sexo

#### 4.2.2. Asociación del sexo con la gravedad en casos de COVID-19

La tabla 7 ilustra la asociación del sexo con la gravedad de COVID-19 en un recuento de 8871 casos, de los cuales 4135 corresponden al sexo masculino y 4736 al sexo femenino. La gravedad 1(leve) es la que mayor porcentaje de casos reúne, 30.3%, a expensas en mayor medida de casos femeninos, 1928 casos, que suponen un 40.7% del número de casos totales

recogidos en sexo femenino y un 40.7% de los casos recogidos de gravedad 1, entre tanto, solo supone un 18.4% (759 casos) del número total de casos masculinos y un 28.2% de los casos dentro de ese nivel de gravedad.

Por el contrario, dentro del sexo masculino el mayor número de casos se concentra tanto en la gravedad 2 (moderada) con 1103 casos (26.7%) como en la gravedad 3 (grave) con 1293 casos (31.3%). Cabe destacar, además, que dentro de la gravedad 4 (crítico) padecida por 1128 pacientes (12.7% del total), 818 corresponden al sexo masculino y 310 al femenino, suponiendo de esta manera un 72.5% y 27.5% respectivamente dentro de este nivel de gravedad y, a su vez, constituyendo un 19.8% de los casos totales masculinos mientras dentro del sexo femenino solo supone un 6.5% de los casos.

El nivel de gravedad 0 (asintomáticos) concentra un mayor número de casos femeninos, 416 femeninos (72.0%) frente a 162 masculinos (28.0%). Queda reflejado así un mayor porcentaje dentro de los datos femeninos en la gravedad 0 que en la gravedad 4, mientras, en los datos masculinos se acumula un número mayor de casos en la gravedad 4 que en la gravedad 0.

Todas estas diferencias fueron analizadas mediante una prueba chi-cuadrado que refleja una significación <0.001.

		SEXO		Total	
		Masculino	Femenino		
<i>r</i> gravedad		<b>Recuento</b>	<b>162</b>	<b>416</b>	<b>578</b>
	<b>0</b>	<b>% dentro de rgravedad</b>	<b>28.0%</b>	<b>72.0%</b>	<b>100.0%</b>
		<b>% dentro de SEX</b>	<b>3.9%</b>	<b>8.8%</b>	<b>6.5%</b>
		<b>Recuento</b>	<b>759</b>	<b>1928</b>	<b>2687</b>
	<b>1</b>	<b>% dentro de rgravedad</b>	<b>28.2%</b>	<b>71.8%</b>	<b>100.0%</b>
		<b>% dentro de SEX</b>	<b>18.4%</b>	<b>40.7%</b>	<b>30.3%</b>
		<b>Recuento</b>	<b>1103</b>	<b>997</b>	<b>2100</b>
	<b>2</b>	<b>% dentro de rgravedad</b>	<b>52.5%</b>	<b>47.5%</b>	<b>100.0%</b>
		<b>% dentro de SEX</b>	<b>26.7%</b>	<b>21.1%</b>	<b>23.7%</b>
		<b>Recuento</b>	<b>1293</b>	<b>1085</b>	<b>2378</b>
	<b>3</b>	<b>% dentro de rgravedad</b>	<b>54.4%</b>	<b>45.6%</b>	<b>100.0%</b>
		<b>% dentro de SEX</b>	<b>31.3%</b>	<b>22.9%</b>	<b>26.8%</b>
	<b>Recuento</b>	<b>818</b>	<b>310</b>	<b>1128</b>	
<b>4</b>	<b>% dentro de rgravedad</b>	<b>72.5%</b>	<b>27.5%</b>	<b>100.0%</b>	
	<b>% dentro de SEX</b>	<b>19.8%</b>	<b>6.5%</b>	<b>12.7%</b>	
	<b>Recuento</b>	<b>4135</b>	<b>4736</b>	<b>8871</b>	
<b>Total</b>	<b>% dentro de rgravedad</b>	<b>46.6%</b>	<b>53.4%</b>	<b>100.0%</b>	
	<b>% dentro de SEX</b>	<b>100.0%</b>	<b>100.0%</b>	<b>100.0%</b>	

Tabla 7- Tabla cruzada gravedad y sexo

#### 4.2.2.1. Asociación del sexo con la gravedad 3/4 en casos de COVID-19

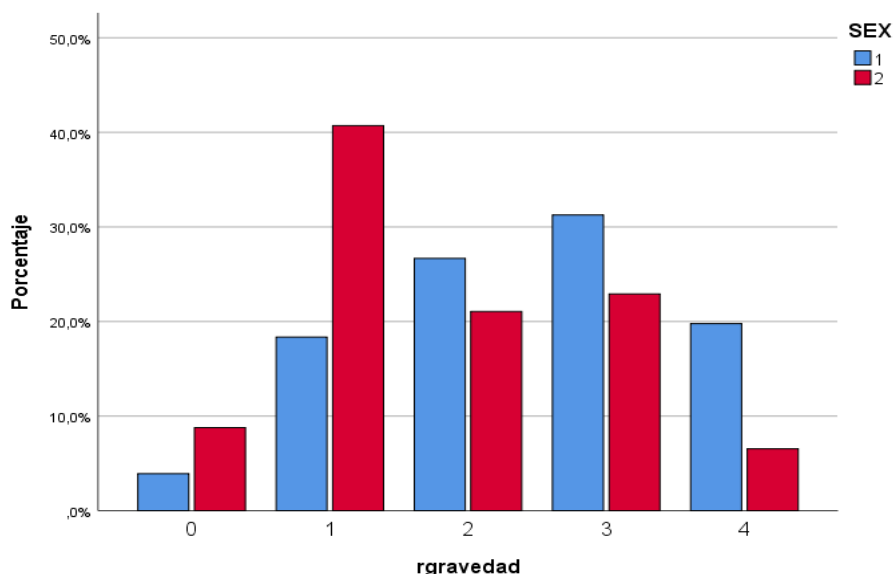
La tabla 8 revela la asociación del sexo con la gravedad 3 o 4 (casos severos) de COVID-19 en un recuento de 8944 casos, de los cuales 4149 corresponden al sexo masculino y 4795 al sexo femenino. Acorde a los resultados anteriores obtenemos dentro de la gravedad 3 o 4 (grave o crítico) un mayor número de casos masculinos, 2111 casos, suponiendo el 60.2%, que, a su vez, significa un 50.9% del total de casos masculinos evaluados. Por otro lado, en los casos femeninos podemos ver un mayor número de casos no graves ni críticos, y sólo 1395 casos (29.1% de los casos femeninos totales) dentro de los casos severos, suponiendo solo el 39.8% del total de casos severos.

Estos resultados han sido analizados con una prueba chi-cuadrado reflejando una significación  $<0.001$ .

		SEXO		Total	
		Masculino	Femenino		
CSEV_34		<b>Recuento</b>	<b>2038</b>	<b>3400</b>	<b>5438</b>
	No	% dentro de CSEV_34	37.5%	62.5%	100.0%
		% dentro de SEX	49.1%	70.9%	60.8%
	Si	<b>Recuento</b>	<b>2111</b>	<b>1395</b>	<b>3506</b>
		% dentro de CSEV_34	60.2%	39.8%	100.0%
		% dentro de SEX	50.9%	29.1%	39.2%
Total	<b>Recuento</b>	<b>4149</b>	<b>4795</b>	<b>8944</b>	
	% dentro de CSEV_34	46.4%	53.6%	100.0%	
	% dentro de SEX	100.0%	100.0%	100.0%	

Tabla 8- Tabla cruzada CSEV34 y sexo

En la gráfica 8 podemos ver los resultados de la asociación del sexo con la gravedad de COVID-19 en un diagrama de barras, donde sex 1 son casos masculinos y sex 2 son casos femeninos. Se representan los valores de la tabla 2 que hemos analizado previamente.



Gráfica 8- Asociación gravedad y sexo

#### 4.2.3. Asociación del sexo con comorbilidades previas en casos de COVID-19

En las siguientes tablas se valoró la asociación del sexo con distintas comorbilidades previas en 9240 casos de COVID-19, de los cuales 4340 corresponden al sexo masculino y 4900 al sexo femenino.

##### 4.2.3.1. Antecedentes vasculares

Para analizar los antecedentes vasculares (AV) se incluyeron hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes mellitus no complicada, diabetes mellitus con repercusión visceral y obesidad.

De esta manera, podemos ver en la tabla 9 que entre los casos que tenían cualquiera de estas condiciones (40995 pacientes), 2220 casos pertenecían al sexo masculino (54.2%) y 1875 a casos femeninos (45.8%). Entre los hombres se ve un porcentaje de casos similares con antecedentes vasculares (51.2%) como sin antecedentes vasculares (48.8%). Lo más destacable se aprecia dentro del total de los casos femeninos, obteniéndose la mayor parte de estos de pacientes sin antecedentes vasculares, 3025 pacientes (61.7%) frente a 1875 pacientes (38.3%) con antecedentes vasculares.

Los resultados fueron comprobados mediante una prueba chi-cuadrado demostrando una significación de  $p=1.48 \times 10^{-35}$ .

		SEXO		Total	
		Masculino	Femenino		
AV	<b>Recuento</b>	<b>2120</b>	<b>3025</b>	<b>5145</b>	
	<b>No</b>	<b>% dentro de AV</b>	<b>41.2%</b>	<b>58.8%</b>	<b>100.0%</b>
		<b>% dentro de SEX</b>	<b>48.8%</b>	<b>61.7%</b>	<b>55.7%</b>
	<b>Si</b>	<b>Recuento</b>	<b>2220</b>	<b>1875</b>	<b>4095</b>
		<b>% dentro de AV</b>	<b>54.2%</b>	<b>45.8%</b>	<b>100.0%</b>
		<b>% dentro de SEX</b>	<b>51.2%</b>	<b>38.3%</b>	<b>44.3%</b>
<b>Total</b>	<b>Recuento</b>	<b>4340</b>	<b>4900</b>	<b>9240</b>	
	<b>% dentro de AV</b>	<b>47.0%</b>	<b>53.0%</b>	<b>100.0%</b>	
	<b>% dentro de SEX</b>	<b>100.0%</b>	<b>100.0%</b>	<b>100.0%</b>	

Tabla 9- Tabla cruzada AV y sexo

#### 4.2.3.2. Antecedentes cardíacos

En el análisis de los antecedentes cardíacos (AC), se incluyó la presencia de al menos una de las siguientes comorbilidades: cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca o vasculopatía periférica.

En la tabla 10 se puede apreciar que la mayoría de los pacientes analizados no presentaban antecedentes cardíacos, ni entre los casos masculinos con un 85.2% del total ni en los femeninos con un 91.4% del total. A pesar de ello, se observa como entre los 1057 casos con antecedentes cardíacos, 637 casos pertenecen al sexo masculino y 420 al femenino, suponiendo un 60.3% y 39.7% respectivamente. Por el contrario, entre los casos sin antecedentes cardíacos un 45.4% pertenecen al sexo masculino y un 54.7% al femenino.

Los datos de esta tabla fueron analizados mediante una prueba chi-cuadrado arrojando una significación de  $p=3.47 \times 10^{-20}$ .

		SEXO		Total	
		Masculino	Femenino		
AC	<b>Recuento</b>	<b>3703</b>	<b>4480</b>	<b>8183</b>	
	<b>No</b>	<b>% dentro de AC</b>	<b>45.3%</b>	<b>54.7%</b>	<b>100.0%</b>
		<b>% dentro de SEX</b>	<b>85.3%</b>	<b>91.4%</b>	<b>88.6%</b>
	<b>Si</b>	<b>Recuento</b>	<b>637</b>	<b>420</b>	<b>1057</b>
		<b>% dentro de AC</b>	<b>60.3%</b>	<b>39.7%</b>	<b>100.0%</b>
		<b>% dentro de SEX</b>	<b>14.7%</b>	<b>8.6%</b>	<b>11.4%</b>
<b>Total</b>	<b>Recuento</b>	<b>4340</b>	<b>4900</b>	<b>9240</b>	
	<b>% dentro de AC</b>	<b>47.0%</b>	<b>53.0%</b>	<b>100.0%</b>	
	<b>% dentro de SEX</b>	<b>100.0%</b>	<b>100.0%</b>	<b>100.0%</b>	

Tabla 10- Tabla cruzada AC y sexo

#### 4.2.3.3. Antecedentes del sistema nervioso

Entre los antecedentes del sistema nervioso se consideró la existencia de enfermedad cerebrovascular (infarto o hemorragia) sin secuelas o secuelas mínimas, enfermedad cerebrovascular (infarto o hemorragia) con hemiplejía o paraplejía, demencia u otra enfermedad neurológica.

En este caso tras realizar el análisis de las diferencias encontradas mediante una prueba chi-cuadrado se obtuvo una significación de 0.076 sin alcanzar, por tanto, la significación estadística necesaria.

#### 4.2.3.4. Antecedentes digestivos

Para los antecedentes digestivos (AD) se incluyó la presencia de úlcera péptica, hepatopatía crónica sin hipertensión portal o hepatopatía crónica con hipertensión portal, suponiendo la existencia de cualquiera de estas comorbilidades como un resultado positivo para antecedentes digestivos.

De los 9240 casos analizados, tan solo 264 presentaban al menos una de estas comorbilidades, correspondiendo 151 casos al sexo masculino (57.2%) y 113 al femenino (42.8%).

Las diferencias visualizadas en la tabla 11 fueron analizadas mediante una prueba chi-cuadrado alcanzando una significación de  $p=0.001$ .

		SEXO		Total
		Masculino	Femenino	
AD	<b>Recuento</b>	<b>4189</b>	<b>4787</b>	<b>8976</b>
	<b>No</b>			
	% dentro de AD	46.7%	53.3%	100.0%
	% dentro de SEX	96.5%	97.7%	97.1%
	<b>Si</b>			
	Recuento	151	113	264
% dentro de AD	57.2%	42.8%	100.0%	
% dentro de SEX	3.5%	2.3%	2.9%	
<b>Total</b>	<b>Recuento</b>	<b>4340</b>	<b>4900</b>	<b>9240</b>
	% dentro de AD	47.0%	53.0%	100.0%
	% dentro de SEX	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 11- Tabla cruzada AD y sexo

#### 4.2.3.5. Antecedentes oncohemáticos

Los antecedentes oncohemáticos (AOH) se definieron como resultado positivo ante la presencia de al menos una de las siguientes comorbilidades: tumor sólido localizado, tumor sólido metastásico, leucemia, linfoma o trasplante de médula o precursores hematopoyéticos.

En la tabla 12 apreciamos ante los pacientes con antecedentes oncohemáticos (647 casos que suponen un 7% del total de casos) un mayor número de casos masculinos, 411 casos, frente a 236 casos femeninos, suponiendo respectivamente un 63.4% y 36.5% del total de casos con antecedentes oncohemáticos. Además, este número de casos supone un 9.5% dentro del total de casos masculinos y un 4.8% entre el total de casos femeninos.

Las diferencias observadas resultaron estadísticamente significativas ( $p=2.15 \times 10^{-18}$ ) al ser analizadas mediante una prueba chi-cuadrado.

		SEXO		Total		
		Masculino	Femenino			
		<b>Recuento</b>	<b>3929</b>	<b>4664</b>	<b>8593</b>	
AOH	No	% dentro de AOH	45.7%	54.3%	100.0%	
		% dentro de SEX	90.5%	95.2%	93.0%	
			<b>Recuento</b>	<b>411</b>	<b>236</b>	<b>647</b>
	Si	% dentro de AOH	63.5%	36.5%	100.0%	
		% dentro de SEX	9.5%	4.8%	7.0%	
		<b>Recuento</b>	<b>4340</b>	<b>4900</b>	<b>9240</b>	
Total		% dentro de AOH	47.0%	53.0%	100.0%	
		% dentro de SEX	100.0%	100.0%	100.0%	

Tabla 12- Tabla cruzada AOH y sexo

#### 4.2.3.6. Antecedentes respiratorios

Entre los antecedentes respiratorios (AR) se incluyeron la presencia de EPOC u otra enfermedad respiratoria crónica.

Del total de pacientes analizados en la tabla 13, 905 presentaban antecedentes respiratorios. Entre ellos un 62.7% (567 casos) corresponden a casos masculinos y 37.3% (338 casos) a casos femeninos. Estos números de casos reflejan dentro del total de casos masculinos un 13.1% y dentro del total de casos femeninos un 6.9%.

Tras analizar los datos mediante una prueba chi-cuadrado se pudo demostrar que las diferencias apreciadas resultaron significativas con una  $p=2.45 \times 10^{-23}$ .

		SEXO		Total	
		Masculino	Femenino		
AR	<i>Recuento</i>	3773	4562	8335	
	No	% dentro de AR	45.3%	54.7%	100.0%
		% dentro de SEX	86.9%	93.1%	90.2%
	Si	<i>Recuento</i>	567	338	905
		% dentro de AR	62.7%	37.3%	100.0%
		% dentro de SEX	13.1%	6.9%	9.8%
Total	<i>Recuento</i>	4340	4900	9240	
	% dentro de AR	47.0%	53.0%	100.0%	
	% dentro de SEX	100.0%	100.0%	100.0%	

Tabla 13- Tabla cruzada AR y sexo

#### 4.2.4. Asociación del SNP representativo de la zona del cromosoma 3 con comorbilidades previas en casos de COVID-19

Tras analizar con pruebas chi-cuadrado los resultados de la asociación entre el SNP representativo, rs71325088, con los diferentes antecedentes ya mencionados no se obtuvo ningún resultado significativo ( $p < 0.05$ ).

Además, se analizó esta misma asociación primero únicamente en casos masculinos y luego en casos únicamente femeninos. En ninguno de los dos casos se obtuvo una asociación significativa entre cualquiera de los antecedentes estudiados y el SNP rs71325088.

## 5. DISCUSIÓN

Combinando datos a nivel individual de 11906 casos de COVID-19 de 15 hospitales complementados con grupos de investigación internacional de alto nivel, encontramos que el principal factor genético para COVID-19 grave está en el cromosoma 3 y, en menor medida, en el cromosoma 21, ya que ambas zonas están fuertemente asociadas con la hospitalización y/o casos severos de COVID-19.

En este sentido, se reafirman los resultados ya obtenidos en otros estudios<sup>22,23,24</sup>, donde se afirma de manera conjunta que la mayor señal de asociación con el COVID-19 grave se encuentra en el cromosoma 3, más concretamente en las variantes de los SNPs que corresponden a los genes LZTFL, FYCO1 y XCR1. Por otro lado, en el cromosoma 21 encontramos una señal más débil, pero claramente significativa, que se corresponde con el gen IFNAR2.

En nuestro GWAS, tanto en los análisis A1 como en los análisis C (dentro de casos), destacamos el SNP rs71325088 del cromosoma 3 que corresponde al gen LZTFL, por ser el

SNP más significativo en todos nuestros estudios, existiendo una variante C definida como alelo de riesgo para enfermedad grave por SARS-CoV-2.

Los resultados más destacables se obtienen, sin embargo, al realizar los análisis estratificando por sexo. El efecto de llevar el alelo de riesgo sobre la hospitalización y la gravedad de COVID-19 fue más fuerte en los individuos masculinos. Los resultados de los análisis generales se repiten en el sexo masculino, pero no es así en el sexo femenino, donde ninguno de los resultados alcanza la significación GWAS. De esta forma, analizamos por primera vez estas diferencias obtenidas en base al sexo.

En primer lugar, podemos suponer que los resultados generales están ampliamente influenciados por el sexo masculino. A pesar de no encontrar una explicación biológica al hecho de no obtener resultados significativos en el sexo femenino, podemos establecer que el alelo de riesgo pierde fuerza en el sexo femenino replanteando, así, la asociación previamente aceptada en la población general.

En segundo lugar, con los resultados obtenidos, establecemos que el alelo de riesgo también pierde fuerza al hablar de asociación dentro de únicamente los casos de COVID-19, ya sea en asociación a la hospitalización o a casos severos, a diferencia de cuando se analiza esta asociación comparando con el resto de la población, donde la asociación es muy estrecha.

Por otro lado, el sexo masculino también se ha relacionado más estrechamente con la hospitalización. Hasta un 79% de los casos masculinos con COVID-19 analizados necesitaron ser hospitalizados, mientras que solo el 50.6% de los casos femeninos lo precisaron. A su vez, con la gravedad acontece algo similar, teniendo más probabilidades de padecer COVID-19 severo el sexo masculino que el sexo femenino.

Además, el sexo masculino presenta más probabilidades de tener comorbilidades (vasculares, cardíacas, del sistema nervioso, digestivas y respiratorias) que pueden influir en la necesidad de ser hospitalizados o en la propia severidad de la enfermedad por SARS-CoV-2. ¿Influyen de alguna manera estos datos con el hecho de obtener resultados de asociación significativos en el GWAS para casos masculinos y no para femeninos? Exploraciones adicionales (no mostradas en la sección de resultados) parecen indicar que no: el análisis de asociación con hospitalización dentro de casos se repitió ajustando para la presencia de comorbilidades y los resultados (si bien más sutiles que en el análisis A1, como siempre) no variaron, mostrando la señal del cromosoma 3 en hombres y no en mujeres. Por otra parte, la comparación de los casos hospitalizados con y sin comorbilidades no mostró ninguna señal significativa, indicando que las señales previamente encontradas en relación con severidad del COVID-19 no parecen estar confundidas por el efecto de las comorbilidades.

Por último, en el último apartado de los resultados mostrados en este trabajo, también se ha confirmado que el hecho de presentar cualquiera de estas comorbilidades no está directamente asociado con presentar el alelo de riesgo C del SNP rs71325088 en casos masculinos ni en casos femeninos. Es decir, confirmamos que este SNP de riesgo de COVID-19 grave no es un SNP de riesgo de ninguno de los tipos de comorbilidades analizadas en este

proyecto. De esta manera, a pesar de ser cualquiera de los antecedentes estudiados más prevalente en los casos masculinos podemos descartar que cualquiera de ellos funcione como una variable de confusión que pudiese estar influenciando los resultados del GWAS estratificado por sexo.

Descartamos entonces que los antecedentes clínicos pudiesen explicar las diferencias obtenidas en los resultados del sexo masculino y del sexo femenino.

En definitiva, nuestros hallazgos sugieren la existencia de la asociación anteriormente establecida entre los SNPs representativos del cromosoma 3 y del cromosoma 21 y la hospitalización y enfermedad severa por SARS-CoV-2 en los resultados del sexo masculino. Por el contrario, en el sexo femenino esta asociación desaparece, contradiciendo, en parte, la asociación anteriormente asentada de los análisis generales, sin estratificar por sexo. Merece la pena destacar que la diferencia de efectos y significación observada entre hombres y mujeres no parece estar relacionado con un problema de potencia estadística ya que, a pesar de las diferencias documentadas en tasa de hospitalización y gravedad entre sexos, los análisis tienen un número de observaciones suficiente como para poder detectar como significativos efectos menores en el grupo de mujeres.

Todavía no se ha encontrado una explicación clínica o biológica plausible a estos hallazgos, pero, a pesar de reafirmar la asociación, ya documentada y acorde a nuestro estudio en la población general, entre el cromosoma 3 y los efectos en los resultados de COVID-19, consideramos que se abre un camino que podría replantear las bases genéticas del huésped en COVID-19.

Este estudio tiene limitaciones. Acerca del grupo de población general que utilizamos como grupo control en los análisis efectuados proveniente de los biobancos BDADN y GRACE, no sabemos nada más que la edad y el sexo, no sabemos sus comorbilidades y ni siquiera si han padecido COVID-19, lo que puede suponer un sesgo de selección. Además, cada cohorte de casos tiene su propio sesgo de selección. El sesgo de selección es inherente a la mayoría de los estudios observacionales sobre el COVID-19, influyendo en la generalización de los resultados fuera de las poblaciones a estudio<sup>24</sup>. Además, todos los estudios observacionales sobre COVID-19 pueden presentar sesgos de confusión que se escapan a las variables analizadas<sup>34</sup>.

Queda un largo pero importante camino por recorrer en la genética del huésped en COVID-19 que podría abrir paso al principio del fin, no solo en la enfermedad por SARS-CoV-2 sino, en muchas otras enfermedades donde cada día conocemos mayor implicación genética. Una vez asociadas diferentes variaciones genéticas con su implicación clínica y molecular podría realizarse una prevención y tratamiento mucho más efectivo y equitativo según los recursos disponibles

## 6. CONCLUSIONES

En conclusión, hemos reafirmado la asociación de los *loci* de los cromosomas 3 y 21 con los efectos en los resultados de COVID-19. Estos efectos dependen del sexo, de tal manera que en el sexo masculino existe esta asociación reportada con diferentes alelos de riesgo, pero por el contrario en el sexo femenino la asociación se desvanece. Estos hallazgos sugieren posibles implicaciones del sexo en la información genética que influye en el riesgo clínico de la enfermedad por SARS-CoV-2 y replantea la base genética del sexo femenino y de la población general en COVID-19. Esperamos asentar una base a futuros estudios que puedan aportar más luz a la genética del huésped en el COVID-19.

## 7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Wang C, Horby P, Hayden F, Gao G. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395(10223):470-473.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727-733.
3. Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports [Internet]. Who.int. 2021 [cited 2 May 2021]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
4. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536-544.
5. Wang M, Zhao R, Gao L, Gao X, Wang D, Cao J. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10.
6. Harrison A, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol*. 2020;41(12):1100-1115.
7. Meyerowitz E, Richterman A, Gandhi R, Sax P. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med*. 2021;174(1):69-79.
8. Kumar M, Al Khodor S. Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19. *J Transl Med*. 2020;18(1).
9. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061.
10. Dobesh P, Trujillo T. Coagulopathy, Venous Thromboembolism, and Anticoagulation in Patients with COVID-19. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2020;40(11):1130-1151.
11. Vetter P, Vu D, L’Huillier A, Schibler M, Kaiser L, Jacquieroz F. Clinical features of covid-19. *BMJ*. 2020;;m1470.
12. Marini J, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA*. 2020;323(22):2329.
13. ACIP COVID-19 Vaccine Recommendations | CDC [Internet]. Cdc.gov. 2021 [cited 2 May 2021]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/covid-19.html>.
14. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
15. Wu Z, McGoogan J. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*. 2020;323(13):1239.
16. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062.

17. Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, Israelow B, Lucas C, Klein J et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*. 2020 Dec;588(7837):315-320.
18. O'Driscoll M, Ribeiro Dos Santos G, Wang L, Cummings D, Azman A, Paireau J et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;590(7844):140-145.
19. Chaudhry R, Dranitsaris G, Mubashir T, Bartoszko J, Riazi S. A country level analysis measuring the impact of government actions, country preparedness and socioeconomic factors on COVID-19 mortality and related health outcomes. *EClinicalMedicine*. 2020;25:100464.
20. Baric R. Emergence of a Highly Fit SARS-CoV-2 Variant. *N Eng J Med*. 2020;383(27):2684-2686.
21. Pairo-Castineira E, Clohisey S, Klaric L, Bretherick AD, Rawlik K, Pasko D et al. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. *Nature*. 2021 Mar;591(7848):92-98.
22. Zeberg H, Pääbo S. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals. *Nature*. 2020;587(7835):610-612.
23. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Eng J Med*. 2020;383(16):1522-1534.
24. Nakanishi, T., Pigazzini, S., Degenhardt, F., Cordioli, M., Butler-Laporte, G., Maya-Miles, D., Nafria-Jiménez, B., Bouysran, Y., Niemi, M., Palom, A., Ellinghaus, D., Khan, A., Martínez-Bueno, M., Rolker, S., Amitano, S., Tato, L., Fava, F., Spinner, C., Prati, D., Bernardo, D., Garcia, F., Darcis, G., Fernández-Cadenas, I., Holter, J., Banales, J., Frithiof, R., Kiryluk, K., Duga, S., Asselta, R., Pereira, A., Romero-Gómez, M., Bujanda, L., Hov, J., Migeotte, I., Renieri, A., Planas, A., Ludwig, K., Buti, M., Rahmouni, S., Alarcón-Riquelme, M., Schulte, E., Franke, A., Karlsen, T., Valenti, L., Zeberg, H., Richards, J. and Ganna, A., 2021. Age-dependent impact of the major common genetic risk factor for COVID-19 on severity and mortality. *Preprint*. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.03.07.21252875>
25. Ganna, A., 2021. Mapping the human genetic architecture of COVID-19 by worldwide meta-analysis. *Preprint*. Available from: <https://doi.org/10.1101/2021.03.10.21252820>
26. Visscher P, Brown M, McCarthy M, Yang J. Five Years of GWAS Discovery. *Am J Hum Genet*. 2012;90(1):7-24.
27. GWAS to the people. *Nat Med*. 2018;24(10):1483-1483.
28. COVID-19 Host Genetics Initiative [Internet]. Covid19hg.org. 2021 [cited 2 May 2021]. Available from: <https://www.covid19hg.org>
29. Zhao J, Yang Y, Huang H, Li D, Gu D, Lu X et al. Relationship Between the ABO Blood Group and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Susceptibility. *Clin Infect Dis*. 2020.
30. Zietz M, Zucker J, Tatonetti N. Associations between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death. *Nat Commun*. 2020;11(1).
31. van der Kolk D, de Bock G, Leegte B, Schaapveld M, Mourits M, de Vries J et al. Penetrance of breast cancer, ovarian cancer and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 families: high cancer incidence at older age. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;124(3):643-651.

32. Nordestgaard B, Chapman M, Humphries S, Ginsberg H, Masana L, Descamps O et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J.* 2013;34(45):3478-3490.
33. Shelton J, Shastri A, Ye C, Weldon C, Filshtein-Sonmez T, Coker D et al. Trans-ancestry analysis reveals genetic and nongenetic associations with COVID-19 susceptibility and severity. *Nat Genet.* 2021.
34. Griffith G, Morris T, Tudball M, Herbert A, Mancano G, Pike L et al. Collider bias undermines our understanding of COVID-19 disease risk and severity. *Nat Commun.* 2020;11(1).

## **8. ANEXO 1**

Documento del comité de ética con la aprobación del proyecto bajo el que se adscribe este trabajo. (adjunto en la siguiente hoja).

## DICTAMEN DEL Comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G)

Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G)

### CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 10/04/20:

**Título: Determinantes genéticos y biomarcadores genómicos de riesgo en pacientes con infección por coronavirus SARS-COV-2**

**Promotor: Ángel Carracedo Álvarez**

**Tipo de estudio: Otros**

**Version: v1**

**Código del Promotor:**

**Código de Registro: 2020/197**

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del CEIm-G de Galicia

Emite un **INFORME FAVORABLE** para la realización del estudio por el/la investigador/a del centro:

## Xacobeo 2021

Centros	Investigadores Principales
Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica	Ángel Carracedo Álvarez

Edificio Administrativo San Lázaro  
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA



## Y HACE CONSTAR QUE:

1. El comité cumple los requisitos legales vigentes aplicables a los Comités de ética de investigación.
2. El comité tanto en su composición como en sus PNTs cumple las Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).
3. La composición actual del comité es:

Susana María Romero Yuste (Presidenta). Médico Especialista en Reumatología.  
 Irene Zarra Ferro. (Vicepresidenta). Farmacéutica de Atención Especializada.  
 Paula M<sup>a</sup> López Vázquez, (Secretaria). Médico Especialista en Farmacología Clínica.  
 Belen Pérez Marcos (Vicesecretaria). Farmacéutica de Atención Especializada Rosendo Bugarín González. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.  
 Juan Casariego Rosón. Médico Especialista en Cardiología.  
 Nuria Carballeda Feijóo. Miembro lego. Representante de los intereses de los pacientes.  
 Juana M<sup>a</sup> Cruz del Río. Trabajadora Social.  
 Rafael Álvaro Millán Calenti. Licenciado en Derecho. Asesor jurídico.  
 Juan Fernando Cueva Bañuelos. Médico Especialista en Oncología Médica.  
 José Álvaro Fernández Rial. Médico Especialista en Medicina Interna.  
 José Luis Fernández Trisac. Médico Especialista en Pediatría.  
 M<sup>a</sup> José Ferreira Díaz. Diplomada Universitaria de Enfermería.  
 Agustín Pía Morandeira. Farmacéutico de Atención Primaria  
 Jorge Prado Casal. Licenciado en CC. Físicas. Experto en Protección de Datos.  
 Carmen Rodríguez-Tenreiro Sánchez. Licenciada en Farmacia.  
 Diego Santos García. Médico Especialista en Neurología.  
 Juan Vázquez Lago. Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. M<sup>a</sup>

Asunción Verdejo González. Médico Especialista en Farmacología Clínica.. En Santiago de Compostela,



