

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Facultad de Medicina

Biomedicina, Investigación Traslacional y Nuevas Tecnologías en
Salud



TESIS DOCTORAL

ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE PACIENTES CON
INSUFICIENCIA CARDIACA HOSPITALIZADOS
POR COVID-19 EN ESPAÑA. REGISTRO SEMI-
COVID-19.

Jaime Sanz Cánovas

Directores:

Ricardo Gómez Huelgas

Luis Miguel Pérez Belmonte

2025

Tesis por compendio de
publicaciones

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Jaime Sanz Cánovas

 <https://orcid.org/0000-0003-3722-5492>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es





DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña JAIME SANZ CÁNOVAS

Estudiante del programa de doctorado BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA HOSPITALIZADOS POR COVID-19 EN ESPAÑA. REGISTRO SEMI-COVID-19.

Realizada bajo la tutorización de RICARDO GÓMEZ HUELGAS y dirección de RICARDO GÓMEZ HUELGAS Y LUIS MIGUEL PÉREZ BELMONTE (si tuviera varios directores deberá hacer constar el nombre de todos)

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 17 de SEPTIEMBRE de 2023

Fdo.: JAIME SANZ CÁNOVAS Doctorando/a	Fdo.: RICARDO GÓMEZ HUELGAS Tutor/a





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Escuela de Doctorado

Fdo.: RICARDO GÓMEZ HUELGAS, LUIS MIGUEL PÉREZ BELMONTE
Director/es de tesis

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Edificio Pabellón de Gobierno. Campus El Ejido.
290714
Tel.: 952 13 10 28 / 952 13 14 61 / 952 13 29 07 14
E-mail: doctorado@uma.es



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

D. Ricardo Gómez-Huelgas,

Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital Regional Universitario de Málaga. Investigador Responsable del grupo A-06 (Diabetes, Obesidad y otros Factores de Riesgo Vascular. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.) del Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA). Profesor titular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga.

D. Luis Miguel Pérez Belmonte,

Miembro del grupo A-06 (Diabetes, Obesidad y otros Factores de Riesgo Vascular. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.) del Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA).

CERTIFICAN Que D. JAIME SANZ CÁNOVAS

ha obtenido y estudiado personalmente bajo nuestra dirección los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: **“Análisis descriptivo de pacientes insuficiencia cardiaca hospitalizados por COVID-19 en España. Registro SEMI-COVID-19”**, que consideramos tienen el contenido y rigor científico necesario para ser sometidos al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar al grado de Doctor.

Y que las publicaciones en coautoría que avala la presentación de esta tesis y cuyas referencias son:

- Salinas-Bostrán A, Sanz-Cánovas J, Pérez-Somarriba J, Pérez-Belmonte LM, Cobos-Palacios L, Rubio-Rivas M, de-Cossío-Tejido S, Ramos-Rincón JM, Méndez-Bailón M, Gómez-Huelgas R; en nombre del grupo SEMI-COVID-19. **Características clínicas y factores de riesgo de mortalidad al ingreso en pacientes con insuficiencia cardiaca hospitalizados por COVID-19 en España [Clinical characteristics and risk factors for mortality upon admission in patients with heart failure hospitalized due to COVID-19 in Spain]**. Rev Clin Esp. 2022 May;222(5):255-265. DOI: [10.1016/j.rce.2021.06.004](https://doi.org/10.1016/j.rce.2021.06.004)
- Pérez-Belmonte LM, Sanz-Cánovas J, Salinas A, Fornie IS, Méndez-Bailón M, Gómez-Huelgas R; SEMI-COVID-19 Network. **Corticosteroid therapy in patients with heart failure hospitalized for COVID-19: a multicenter retrospective study**. Intern Emerg Med. 2021 Nov;16(8):2301-2305. DOI: [10.1007/s11739-021-02843-4](https://doi.org/10.1007/s11739-021-02843-4)
- Pérez-Belmonte LM, Sanz-Cánovas J, Salinas A, Garcia-Klepzig JL, Méndez-Bailón M, Gómez-Huelgas R. **Adverse outcomes in patients with heart failure admitted for COVID-19 in association with the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors**. Pol Arch Intern Med. 2022 Jan 28;132(1):16126. DOI: [10.20452/pamw.16126](https://doi.org/10.20452/pamw.16126)

no han sido utilizadas en tesis anteriores ni en la Universidad de Málaga ni en otras Universidades.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expedimos el presente certificado en Málaga a 17 de septiembre de 2023.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Sra. Directora de la Escuela de Doctorado Universidad de Málaga

Málaga 17 de Junio de 2024

Estimada Sra. Directora de la Escuela de Doctorado de la UMA

Consideramos que la tesis de

D. /Doña: Jaime Sanz Cánovas

Titulada: ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA HOSPITALIZADOS POR COVID-19 EN ESPAÑA. REGISTRO SEMI- COVID-19.

Puede ser admitida como tesis en formato de presentación por COMPENDIO DE PUBLICACIONES.

Para ello, el doctorando/a presenta las siguientes publicaciones (mínimo 3 publicaciones):

Publicación (autores, título, revista, volumen, número, páginas, año)	DOI de la publicación	Cuartil
Salinas-Botrán A, Sanz-Cánovas J , Pérez-Somarriba J, Pérez-Belmonte LM, Cobos-Palacios L, Rubio-Rivas M, de-Cossío-Tejido S, Ramos-Rincón JM, Méndez-Bailón M, Gómez-Huelgas R; en nombre del grupo SEMI-COVID-19. Características clínicas y factores de riesgo de mortalidad al ingreso en pacientes con insuficiencia cardíaca hospitalizados por COVID-19 en España [Clinical characteristics and risk factors for mortality upon admission in patients with heart failure hospitalized due to COVID-19 in Spain]. Rev Clin Esp. 2022 May;222(5):255-265	10.1016/j.rce.2021.06.004	Q2
Pérez-Belmonte LM, Sanz-Cánovas J , Salinas A, Fornie IS, Méndez-Bailón M, Gómez-Huelgas R; SEMI-COVID-19 Network. Corticosteroid therapy in patients with heart failure hospitalized for COVID-19: a multicenter retrospective study. Intern Emerg Med. 2021 Nov;16(8):2301-2305.	10.1007/s11739-021-02843-4	Q2
Pérez-Belmonte LM, Sanz-Cánovas J , Salinas A, Garcia-Klepzig JL, Méndez-Bailón M, Gómez-Huelgas R. Adverse outcomes in patients with heart failure admitted for COVID-19 in association with the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. Pol Arch Intern Med. 2022 Jan 28;132(1):16126.	10.20452/pamw.16126	Q2

En todas ellas el doctorando D./Doña. Jaime Sanz Cánovas

es el primero o segundo coautor, y son publicaciones de alto impacto que suman en su totalidad igual o superior a 1 punto, según los criterios elaborados por la Comisión Académica del Programa de Doctorado de Biomedicina, Investigación Traslacional, y Nuevas Tecnologías en Salud, y en cumplimiento con los criterios de la ANECA. Quedamos a la espera de sus noticias.

Muchas gracias, Saludos cordiales

Fdo. Dr./ Dra. Ricardo Gómez Huelgas
Director/a y Tutor/a de la tesis

Fdo: Luis Miguel Pérez Belmonte
Director de la tesis

Vto. Bueno:
Inmaculada Bellido Estevez
Comisión académica del Programa de Doctorado de
Biomedicina, Investigación Traslacional, y Nuevas Tecnologías en Salud
Universidad de Málaga



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Prof. Ricardo Gómez Huelgas, Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga y Director de la Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna del Hospitales Regional Universitario de Málaga

CERTIFICA:

Que D. Jaime Sanz Cánovas, licenciado en Medicina por la Universidad de Cádiz ha realizado bajo su dirección la realización de esta tesis doctoral, cuyo título es “Análisis descriptivo de pacientes con Insuficiencia Cardíaca Hospitalizados por COVID-19 en España. Registro SEMI-COVID-19.”, para optar al grado de Doctor en Medicina.

Dicho trabajo reúne, a su juicio, las condiciones de originalidad y rigor metodológico necesarios para ser sometido a la lectura y defensa ante el tribunal.

Y para que conste, firmo al presente en Málaga, a 17 de septiembre de 2023.





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría dar las gracias a todas las personas que de alguna forma han hecho posible que esta tesis haya podido realizarse, ya sea contribuyendo en su elaboración o acompañándome y ayudándome en este proyecto. Muchas gracias.

En primer lugar, quiero agradecer a mis directores, Pr. Dr. Ricardo Gómez Huelgas y Dr. Luis M Pérez Belmonte, por haber sido mis mentores y compañeros en esta aventura. Gracias por todo vuestro apoyo, consejos, correcciones, y por haber confiado en mi desde el primer día para ser vuestro doctorando y abordar este proyecto. Este trabajo es de los tres.

A mis co-R, Lidia y Almudena, indispensables, mis compañeras de viaje en esta etapa, al igual que en muchas otras, cuantas horas habremos pasado apoyándonos, ayudándonos, escuchándonos, desahogándonos... Habéis sido un pilar fundamental, estoy seguro que sin vosotras, nada hubiese sido lo mismo. Gracias a vosotras, lo difícil se ha hecho más fácil y lo que era un proyecto, se ha hecho realidad. Repetiría esta experiencia solo por vivirla de nuevo a vuestro lado.

A todo el equipo de investigación y, en especial, a la Dra. Rosa Bernal, a quien solo puedo dedicarle palabras de agradecimiento. Gracias por tantas horas de apoyo, de explicaciones, de estar pendiente de mí y disponible en cualquier momento para ayudarme y facilitarme el camino.

A todos mis compañeros de trabajo. Hemos compartido muchas horas de trabajo en las que he podido aprender de todos vosotros. Me llevo todo lo bueno que me habéis aportado y que me ha convertido en el médico que soy actualmente. El trabajo en grupo, siempre es mejor, y con vosotros lo he disfrutado.

A todos mis amigos “Isa”, “Adri”, María José, Aurora, “Ali”, “Patri”, etc. Sois una parte fundamental de mi vida, y es imposible no acordarme de vosotros en un día como este.

Han sido muchos años unidos, muchos momentos inolvidables, muchas alegrías y tristezas, en las buenas y en las malas, siempre juntos. Gracias por tanto.

A mi familia malagueña, “Hene”, “Viyu”, “Marimi”, Rocío, “Ara”, Clara, Luis, Aida, Mario, Raquel, Elena, Rosa y un largo etcétera. Habéis conseguido que me sienta como en casa, haciendo mi día a día más fácil. Hoy sea un día especial que me gustaría aprovechar para recordaros lo importante que sois para mí y lo mucho que tengo que agradecer. Con amigos así, todo es posible.

A mi familia, abuelos, tíos y primos. Siempre me habéis mostrado vuestro apoyo incondicional durante mi carrera y realización de esta tesis doctoral. Gracias por todo vuestro apoyo y afecto.

A todos los colaboradores del registro SEMI-COVID-19, sin vuestro valioso esfuerzo esta tesis doctoral no hubiese sido posible. Siempre os estaré agradecido. Quiero resaltar mi agradecimiento a los doctores Alejandro Salinas Botrán y Manuel Méndez Bailón, por su colaboración en la elaboración de los trabajos publicados para la elaboración de esta tesis

A mis compañeros de Microbiología, quienes habéis formado parte de una de las etapas más bonitas de mi vida. Gracias a todos mis compañeros residentes, Marta, Ana, Vir, Sergio, Pilar... por estar siempre ahí, codo con codo en el día a día, y a Curro, al que nunca podré dejar de estar tan agradecido por tantas cosas, imposibles de enumerar, sin esperar nada a cambio.

Y, por supuesto, a mis padres, José Luis y María Luisa, por su amor, trabajo y sacrificio todos estos años, y a mi hermano José Luis. Siempre habéis estado a mi lado para apoyarme en mis decisiones sin pedir nunca nada a cambio. Os quiero.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

INDICE

1. ABREVIATURAS	23
2. RELACION DE FIGURAS	25
3. RELACION DE TABLAS	27
4. INTRODUCCION	31
4.1.1 INSUFICIENCIA CARDIACA: DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN	33
4.1.2 EPIDEMIOLOGIA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA	36
4.1.3 ETIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA Y COMORBILIDADES ASOCIADAS	38
4.1.4 FACTORES DESENCADENANTES DE INSUFICIENCIA CARDIACA	46
4.1.5 BIOMARCADORES DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA	47
4.1.6 DIAGNOSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA	49
4.1.7 PRONOSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA	51
4.1.8 TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA	53
4.1.9 TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN MODERADAMENTE REDUCIDA	56
4.1.10 TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA	57
4.1.11 GLUCOCORTICOIDES E INSUFICIENCIA CARDIACA	58
4.2.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LA COVID-19	59
4.2.2 FISIOPATOLOGIA DE LA COVID-19	60
4.2.3 BIOMARCADORES DE LA COVID-19	64
4.2.4 TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS ACTUALES DE LA COVID-19	66
4.3.1 COVID-19 EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA	69
4.3.2 COVID-19 Y OTRAS COMORBILIDADES RELACIONADAS CON LA INSUFICIENCIA CARDIACA	72
4.3.3 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA Y COVID-19	73
5. JUSTIFICACIÓN	77
6. OBJETIVOS	81
7. MARCO GENERAL DEL CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN: REGISTRO SEMI- COVID-19	83
8. CAPITULOS	87
8.1 CAPITULO 1	89
8.2 CAPITULO 2	95
8.3 CAPITULO 3	103
9. DISCUSION GENERAL	109
10. CONCLUSIONES	115
11. REFERENCIAS	117
12. ANEXOS	139
12.1 Certificado del CEI	142

12.2	Publicaciones del registro SEMI-COVID-19	144
12.3	: Artículo nº1	152
12.4	: Artículo nº2	154
12.5	: Artículo nº3	156
12.6	: Material suplementario artículo nº3 (Tablas 21-24)	158



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

1. ABREVIATURAS

ACE2: enzima convertidora de la angiotensina 2
ALT: alanina aminotransferasa
ARAI: antagonistas de los receptores de la angiotensina II
ARN: ácido ribonucleico
AST: áspartato aminotransferasa
BNP: péptido natriurético tipo B
BRI: bloqueo de rama izquierda
CA-125: antígeno carbohidrato 125
CEI: comité de ética de la investigación
COVID-19: coronavirus disease 2019.
DAI: desfibrilador automático implantable
EAP: edema agudo de pulmón
ECG: electrocardiograma
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERC: enfermedad renal crónica
ETE: enfermedad tromboembólica venosa
eTFG: tasa de filtrado glomerular estimada
ETT: ecocardiograma transtorácico
FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo
FRCV: factores de riesgo cardiovascular
IC: insuficiencia cardíaca
IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
IL-1: Interleucina 1
IL-6: Interleucina 6
IMC: Índice de masa corporal
INRA: inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina
iSGLT2: Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2
iSRAA: inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona

LDH: Lactato deshidrogenasa
LDL: Lipoproteínas de baja densidad
lpm: latidos por minuto
MERS: Síndrome Respiratorio del Oriente Medio.
mmHg: Milímetros de mercurio
NT-proBNP: Fracción aminoterminal del propéptido natriurético tipo B
NYHA: New York Heart Association
OMS: Organización Mundial de la Salud
ORa: Odds ratio ajustada
PCR: Proteína C Reactiva
rpm: Respiraciones por minuto
RT-PCR: transcripción reversa de la reacción en cadena de polimerasa
SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo
SEMI: Sociedad Española de Medicina Interna
SPECT: Tomografía computarizada por emisión de fotón único
SRAA: Sistema renina angiotensina aldosterona
TMPRSS2: Proteasa transmembrana de superficie serina 2
TRC: terapia de resincronización cardíaca
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

2. RELACION DE FIGURAS

Figura 1: Ciclo de SARS-CoV-2.

Figura 2: Manifestaciones extrapulmonares de la COVID-19.

Figura 3: Mecanismos por los que el SARS-CoV-2 induce insuficiencia cardiaca.

Figura 4: Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.

Figura 5: Asociación entre el tratamiento con glucocorticoides y resultados clínicos.

Análisis de regresión logística de efectos condicionales.

Figura 6: Asociación entre el tratamiento con glucocorticoides y resultados clínicos.

Análisis de regresión logística de efectos mixtos.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

3. RELACION DE TABLAS

Tabla 1: Síntomas y signos de la insuficiencia cardíaca.

Tabla 2: Clasificación funcional NYHA.

Tabla 3: Insuficiencia cardíaca en función de la FEVI.

Tabla 4: Etiologías más frecuentes de la insuficiencia cardíaca.

Tabla 5: Principales factores de riesgo cardiovascular modificables y no modificables.

Tabla 6: Estudios de seguridad cardiovascular con iSGLT2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Tabla 7: Resultados cardiovasculares con iSGLT2 en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Tabla 8: Resultados renales con iSGLT2 en pacientes con ERC.

Tabla 9: Principales factores precipitantes de insuficiencia cardíaca.

Tabla 10: Biomarcadores distintos a péptidos natriuréticos en uso clínico y experimental para la insuficiencia cardíaca aguda.

Tabla 11: Criterios de Framingham para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca.

Tabla 12: Criterios definitorios de insuficiencia cardíaca avanzada.

Tabla 13: Características clínico-epidemiológicas, datos de laboratorio y radiológicos de los pacientes con insuficiencia cardíaca hospitalizados por COVID-19.

Tabla 14: Tratamientos y complicaciones intrahospitalarias de los pacientes con insuficiencia cardíaca hospitalizados por COVID-19.

Tabla 15: Factores de riesgo al ingreso asociados con la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con insuficiencia cardíaca hospitalizados por COVID-19. Análisis de regresión logística.

Tabla 16: Características clínicas basales, tratamiento y resultados de los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca ingresados por COVID-19 según el uso del tratamiento con corticosteroides: Análisis previo y posterior al *propensity score matching*.

Tabla 17: Asociación entre el tratamiento con glucocorticoides y complicaciones intrahospitalarias. Análisis de regresión logística.

Tabla 18: Asociación entre la continuación en el hospital y la retirada en el hospital de los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y complicaciones intrahospitalarias. Análisis de regresión logística.

Tabla 19: Asociación entre la continuación en el hospital y la no utilización de los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y complicaciones intrahospitalarias. Análisis de regresión logística.

Tabla 20: Asociación entre la retirada en el hospital y la no utilización de los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y complicaciones intrahospitalarias. Análisis de regresión logística.

Tabla 21: Características clínicas basales, tratamiento y resultados de los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca ingresados por COVID-19 según el uso de iSRAA.

Tabla 22: Características de los pacientes con IC ingresados por COVID-19 según el uso de ISRAA durante el ingreso y su suspensión post *propensity score matching*.

Tabla 23: Características de los pacientes con IC ingresados por COVID-19 según el uso de ISRAA durante el ingreso y nunca usarlos post *propensity score matching*.

Tabla 24: Características de los pacientes con IC ingresados por COVID-19 según si suspendieron el tratamiento con ISRAA durante el ingreso y nunca usarlos post *propensity score matching*.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

4. INTRODUCCION



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

4.1.1 INSUFICIENCIA CARDIACA: DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico secundario a una anomalía estructural y/o funcional del corazón¹. Estas alteraciones conllevan un aumento de las presiones intracardiacas y/o un gasto cardiaco inadecuado que originan una serie de síntomas y signos durante el ejercicio físico y, posteriormente, en reposo¹⁻⁵.

SINTOMAS	SIGNOS
<i>Típicos</i>	<i>Más específicos</i>
Disnea	Presión venosa yugular elevada
Ortopnea	Reflujo hepatoyugular
Disnea paroxística nocturna	Tercer ruido
Tolerancia reducida al ejercicio	Impulso apical desplazado lateralmente
Fatiga, cansancio	Soplo cardiaco
Inflamación de tobillos	
<i>Menos típicos</i>	<i>Menos específicos</i>
Tos nocturna	Edema periférico
Sibilancias	Crepitantes pulmonares
Ganancia de peso (2kg/semana)	Signos de derrame pleural
Pérdida de peso (IC avanzada)	Taquicardia
Sensación de hinchazón	Pulso irregular
Pérdida de apetito	Taquipnea (>16 rpm)
Desorientación (especialmente en ancianos)	Hepatomegalia
Depresión	Ascitis
Palpitaciones	Pérdida de tejido (caquexia)
Síncope	

Tabla 1. Síntomas y signos de la insuficiencia cardiaca. *Modificado de McDonagh TA et al¹.*

La disnea es el parámetro clínico más empleado para conocer la capacidad funcional de los pacientes que presentan IC. La clasificación funcional de la New York Heart

Association (NYHA), propuesta en 1928 y revisada en múltiples ocasiones, estratifica a los pacientes en cuatro categorías en función de su limitación al ejercicio (**Tabla 2**)¹.

CLASIFICACIÓN FUNCIONAL NYHA	
Clase I	No limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase II	Ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase III	Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase IV	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin disconfort. Los síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el disconfort aumenta.

Tabla 2. Clasificación funcional NYHA. *Modificado de McDonagh TA et al¹.*

La IC puede clasificarse como aguda o crónica. Ambas comparten los mismos síntomas y signos, diferenciándose en el perfil temporal, de manera que la IC aguda se caracteriza por una aparición rápida de síntomas y/o signos de descompensación cardíaca que precisan atención médica urgente y, en la mayoría de los casos, conlleva un ingreso hospitalario no planificado. Existen cuatro presentaciones clínicas principales de IC aguda: IC descompensada (la mayor parte de los casos), EAP (edema agudo de pulmón), insuficiencia ventricular derecha aislada y shock cardiogénico, con posibles superposiciones clínicas entre ellas.

Por otra parte, la IC crónica hace referencia a aquellos pacientes que han tenido un diagnóstico establecido previamente de IC o que presentan un inicio más gradual de los síntomas. Durante su evolución, la IC crónica se caracteriza por la presentación de descompensaciones agudas⁶⁻⁷.

Otra manera de clasificar la IC viene determinada por la estimación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) a través de métodos ecocardiográficos. El cálculo

de la FEVI nos permite orientar la etiología de la IC, evaluar su evolución y seleccionar las medidas terapéuticas más apropiadas (**Tabla 3**)⁸.

Insuficiencia cardiaca	FEVI
Preservada	50%
Moderadamente reducida	40-49%
Reducida	<40%

Tabla 3. Insuficiencia cardiaca en función de la FEVI⁸. FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo.

4.1.2 EPIDEMIOLOGIA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

La IC es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los países desarrollados. La prevalencia global de IC se sitúa en torno al 1-4% y se incrementa con la edad, alcanzando cifras superiores al 10% en la población mayor de 75 años, mientras que en los pacientes menores de 50 años prevalencia es inferior al 1%.

Por otra parte, la incidencia de IC se estima en cifras cercanas a 5/1.000 personas/año. En las últimas décadas, se ha observado un descenso de la incidencia, probablemente debido a una mayor optimización del tratamiento médico de los factores de riesgo^{9,10}.

Los estudios realizados en nuestro país calculan una prevalencia de IC algo superior a la comunicada a nivel global, en torno al 5%¹¹. Esta mayor prevalencia podría estar justificada por el mayor envejecimiento de la población española.

En conjunto, algo más del 50% de los pacientes diagnosticados de IC son mujeres¹¹. La incidencia de IC es mayor en varones hasta los 75 años. Posteriormente, la incidencia se iguala en ambos sexos. En edades extremas (>85 años), la incidencia es superior en mujeres, debido a su mayor esperanza de vida¹². Sin estratificar por edades, algo más del 50% de pacientes diagnosticados de IC son mujeres¹¹. El aumento en la incidencia de la IC se ha relacionado con los avances en el manejo de los factores predisponentes, como la cardiopatía isquémica o la hipertensión, que ha conllevado una menor mortalidad por estos procesos y un incremento de pacientes con cierto grado de disfunción ventricular¹³. Por el mismo motivo, se prevé un aumento de la incidencia de IC del 25% aproximadamente en los próximos 20 años¹⁰.

En España, la prevalencia de IC se sitúa aproximadamente en 6-7%, similar en ambos sexos¹². La prevalencia de los subtipos de IC en base a la FEVI varía según el medio en que se hayan realizado los estudios. Mientras que en pacientes hospitalizados por IC se describe una prevalencia de IC con FEVI reducida en torno al 50%, otros estudios en pacientes ambulatorios muestran una prevalencia del 60% de IC con FEVI reducida, 24% con FEVI moderadamente reducida y 16% con FEVI preservada^{9,14,15}.

La IC genera un fuerte impacto en el consumo de recursos sanitarios. En España, entre el 3-5% de los ingresos hospitalarios se deben a IC, siendo más frecuente en pacientes de edad avanzada y con peor clase funcional (NYHA III-IV)¹⁶. En nuestro país, la IC es actualmente la principal causa de hospitalización en pacientes mayores de 65 años¹².

Por todo ello, resulta imprescindible una correcta prevención de los factores predisponentes de IC, junto con un diagnóstico precoz y la optimización tanto de los estilos de vida como de los tratamientos farmacológicos¹⁷.

4.1.3 ETIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA Y COMORBILIDADES ASOCIADAS

La etiología de la IC es amplia, existiendo un gran número de cardiopatías, defectos hereditarios y enfermedades sistémicas que pueden contribuir a su desarrollo, tanto de forma individual como multifactorial, debido a la frecuente coexistencia de distintos factores etiológicos que no son excluyentes entre sí¹⁸. La frecuencia de estas causas varía en función de factores como la edad de presentación o la región geográfica. Aunque se han estimado múltiples causas de IC, más de dos terceras partes pueden atribuirse a cuatro condiciones: la cardiopatía isquémica, la cardiopatía hipertensiva, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y las valvulopatías, tanto degenerativas como reumáticas¹⁹. En la **Tabla 4** se exponen las etiologías más frecuentes de la IC.

Etiologías más frecuentes de la insuficiencia cardiaca.
<i>Enfermedad arterial coronaria</i>
Disección coronaria
Embolismo coronario
<i>Valvulopatías</i>
<i>Cardiopatía hipertensiva</i>
Patologías respiratorias como la EPOC
Cardiopatías congénitas
Patología del pericardio
Infecciosa: VIH, Chagas, viral, otras
Inflamatoria: miocarditis, sarcoidosis, otras
Inducida por taquiarritmias
Genética
Enfermedades por depósito: hemocromatosis, enfermedad de Fabry, otras
Deficiencias nutricionales: Beri-beri, selenio, Kwashiorkor
Conectivopatías: esclerodermia, otras
Consumo de tóxicos: alcohol, cocaína

Inducida por estrés: Tako-tsubo
Origen farmacológico: antraciclinas, otras
Otras: anemia, patología tiroidea, fístula arteriovenosa, amiloidosis, periparto, otras

Tabla 4. Etiologías más frecuentes de la insuficiencia cardiaca. En cursiva las más habituales en nuestro medio¹⁹.

La **cardiopatía isquémica** o enfermedad coronaria es un proceso patológico debido a la acumulación de placas ateroscleróticas en las arterias epicárdicas, produciendo una obstrucción parcial o total de las mismas. Su prevalencia aumenta con la edad. Actualmente es la causa más común de IC en nuestro medio, debido a la disfunción sistólica secundaria a la lesión isquémica del miocardio. La mayor parte de los pacientes con IC sintomática secundaria a cardiopatía isquémica presentan una FEVI reducida²⁰. En las últimas décadas se ha observado un descenso de la proporción de pacientes con IC y FEVI reducida con un incremento paralelo de IC con FEVI preservada. Probablemente esto se deba a que la incidencia de hospitalizaciones por infarto agudo de miocardio ha descendido gracias al éxito de los programas de revascularización precoz, a una mejor prevención tanto primaria como secundaria y a la reducción del tabaquismo²¹. Los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) predisponen a la cardiopatía isquémica y esta, a la aparición de IC. La prevalencia de FRCV en pacientes con IC, en ambos sexos, es aproximadamente un 35% superior a la población general²². Los principales FRCV se exponen en la **tabla 5**. El aumento de la prevalencia e incidencia de cardiopatía isquémica y, por ello, de IC, obligan a intensificar las estrategias preventivas sobre los FRCV modificables²³.

FACTORES MODIFICABLES	FACTORES NO MODIFICABLES
Hipertensión arterial	Sexo
Dislipidemia	Edad
Tabaquismo	Factores genéticos
Diabetes mellitus	Historia familiar previa de enfermedad coronaria
Obesidad	
Estrés	

Trastornos del sueño	
Contaminación	
Bajo nivel socioeconómico	

Tabla 5. Principales factores de riesgo cardiovascular modificables y no modificables²⁴.

La **cardiopatía hipertensiva** es el resultado del conjunto de efectos que produce en el corazón la elevación mantenida de la presión arterial, dando lugar a una disfunción diastólica aislada, disfunción diastólica con hipertrofia del ventrículo izquierdo, y en fases más avanzadas, a IC con FEVI preservada o reducida. Las cifras de presión arterial >160/90mmHg duplican el riesgo de IC respecto a las personas con cifras inferiores a 140/90mmHg²⁵. Por ello, la prevención primaria de la hipertensión arterial y el tratamiento eficaz de la misma resultan clave para la prevención de IC^{17,18}.

La etiología más habitual de **valvulopatías** a nivel mundial es la valvulopatía reumática. Si nos centramos en los países desarrollados, en los que la incidencia de fiebre reumática ha disminuido sustancialmente en las últimas décadas, la causa principal de valvulopatías es la degenerativa. La prevalencia global de valvulopatía por cualquier causa diagnosticada mediante ecocardiograma se sitúa en torno al 2,5%, mientras que la prevalencia de valvulopatía diagnosticada clínicamente disminuye al 1,8%²⁶. Estas cifras aumentan en la población mayor de 75 años. En los países desarrollados, la disponibilidad de terapia con antibióticos, las mejoras en las condiciones de vida y las cirugías valvulares, han reducido la prevalencia de IC secundaria a cardiopatía valvular¹⁸.

La IC y la **EPOC** coexisten con frecuencia en la práctica clínica. Ambas condiciones comparten factores de riesgo como el tabaquismo, la edad, o la inflamación sistémica. La prevalencia de IC en pacientes con EPOC es superior al 20%. De hecho, el riesgo relativo de que un paciente diagnosticado de EPOC desarrolle IC es 4,5 veces mayor que en pacientes sin EPOC²⁷. Además, la presencia de disfunción ventricular en pacientes con EPOC aumenta el riesgo de mortalidad. La disfunción ventricular en la EPOC severa suele deberse a hipertensión pulmonar y cor pulmonale, y en algunos casos puede progresar a la IC

izquierda²⁸. Debido a la alta morbilidad que presentan estas dos entidades frecuentemente interrelacionadas, es importante identificar adecuadamente ambos procesos y optimizar su manejo²⁹.

Por otro lado, los pacientes con IC precisan un abordaje multidisciplinar e integral de sus múltiples comorbilidades.

La **diabetes mellitus tipo 2** se ha convertido en las últimas décadas en un problema global de salud debido a la pandemia de sobrepeso y obesidad³⁰. El riesgo de desarrollar IC es un 40% mayor en pacientes con diabetes³¹. La diabetes se asocia tanto a IC con FEVI preservada como con FEVI deprimida por disfunción ventricular incluso en ausencia de enfermedad coronaria. Se debe resaltar que en pacientes mayores de 60 años con diabetes mellitus tipo 2 existe una elevada prevalencia de IC subclínica, en torno al 27,7%, mayormente a expensas de IC con FEVI preservada^{21,32}.

Recientemente, diversos ensayos clínicos con inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (iSGLT2) han demostrado reducir la hospitalización por IC en pacientes con diabetes tipo 2 de alto riesgo cardiovascular (**Tabla 6**)³³⁻³⁸. El efecto beneficioso de los iSGLT2 en la IC ha sido posteriormente corroborado en pacientes con IC y FEVI reducida o preservada, con independencia de la presencia de diabetes³⁹⁻⁴² (**Tabla 7**).

Ensayo Clínico	EMPA-REG	CANVAS-R	CREDENCE	DECLARE-TIMI	VERTIS CV
Fármaco	Empaglifozina	Canaglifozina	Canaglifozina	Dapaglifozina	Ertuglifozina
Hospitalizaciones por IC	0,65 0,50-0,85	0,67 0,52-0,87	0,61 0,47-0,80	0,73 0,61-0,88	0,70 0,54-0,90
Muerte CV y por hospitalización IC	0,66 0,55-0,79	0,78 0,67-0,91	0,69 0,57-0,83	0,83 0,73-0,95	0,88 0,75-1,03
Eventos CV adversos mayores (MACE)	0,86 0,74-0,99	0,86 0,75-0,97	0,80 0,67-0,95	0,93 0,84-1,03	0,97 0,85-1,11



Tabla 6. Estudios de seguridad cardiovascular con iSGLT2 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2⁴³. CV: cardiovascular; IC: insuficiencia cardiaca; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores.

Ensayo Clínico	DAPA-HFD	EMPEROR- Reduced	EMPEROR- Preserved	DAPA-CKD
Fármaco	Dapaglifozina	Empaglifozina	Empaglifozina	Dapaglifozina
Hospitalizaciones por IC	0,70 0,59-0,83	0,69 0,59-0,81	0,71 0,60-0,83	-
Muerte CV y por hospitalización IC	0,74 0,65-0,85	0,75 0,65-0,86	0,79 0,69-0,90	0,71 0,55-0,92
Muerte CV	0,82 0,69-0,98	0,92 0,75-1,12	0,91 0,76-1,09	0,81 0,58-1,12
Muerte por todas las causas	0,83 0,71-0,97	0,92 0,77-1,10	1,00 0,87-1,15	0,69 0,53-0,88

Tabla 7: Resultados cardiovasculares con iSGLT2 en pacientes con insuficiencia cardiaca⁴³. CV: cardiovascular; IC: insuficiencia cardiaca; MACE: eventos cardiovasculares adversos mayores.

El **sobrepeso y obesidad** se asocian a un empeoramiento de los parámetros de función diastólica y a un incremento del riesgo de desarrollar IC con FEVI preservada. Por cada incremento de 1 kg/m² del índice de masa corporal (IMC) se observa un aumento del riesgo de desarrollar IC del 5% y 7% en varones y mujeres, respectivamente^{44,45}. Del mismo modo, la duración de la obesidad se encuentra estrechamente relacionada con la prevalencia de IC, siendo del 70% a los 20 años y del 90% a los 30 años. Por otra parte, la prevalencia de la obesidad es mayor en los pacientes con IC con FEVI preservada que con FEVI reducida (85% frente a menos del 50%)⁴⁶. Una vez establecida la IC, diferentes estudios muestran que los pacientes con sobrepeso u obesidad moderada presentan una menor mortalidad que los sujetos con normopeso. Este hecho se conoce como “paradoja de la obesidad”. Por otra parte, distintas revisiones clínicas y metaanálisis describen que la pérdida de peso se asocia a mejores índices de función miocárdica en pacientes obesos⁴⁴.

La **hipertensión arterial** es el principal factor de riesgo individual para el desarrollo de IC, tanto con disfunción sistólica como diastólica. Por ello, el control adecuado de la presión arterial debe ser un objetivo primordial. La prevalencia global de hipertensión arterial, definida como una presión arterial >140/90mmHg, en la población mayor de 60 años se acerca al 50%⁴⁷. A pesar de la mayor disponibilidad de medicación antihipertensiva, un gran porcentaje de pacientes permanecen actualmente sin diagnosticar, sin tratar o sin alcanzar los objetivos de control de presión arterial. Por otra parte, un control farmacológico excesivo farmacológico de la hipertensión arterial puede producir síncope, hipotensión ortostática, lesiones renales agudas o alteraciones electrolíticas que pueden desencadenar un episodio de descompensación de IC. Aunque todos los fármacos antihipertensivos disminuyen de forma inherente la presión arterial, se observan diferencias entre las distintas clases farmacológicas con respecto a la capacidad de reducir el riesgo de aparición o progresión de IC¹⁷.

La **dislipidemia** se ha asociado sistemáticamente con un mayor riesgo de desarrollo de IC, tanto en la población general como en los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica⁴⁸. Paradójicamente, en pacientes con IC establecida, de origen isquémico o no isquémico, niveles bajos de colesterol se asocian de forma independiente con una mayor mortalidad, y niveles más elevados de colesterol se asocian con una mayor supervivencia. Esta relación puede observarse en pacientes con IC crónica y en cohortes de pacientes hospitalizados por IC descompensada, y podría explicarse por un fenómeno de “epidemiología inversa”^{49,50}. Aunque en numerosos estudios observacionales, en su mayoría de carácter retrospectivo, se ha sugerido que las estatinas podrían tener un efecto beneficioso en pacientes con IC, reduciendo la mortalidad y las descompensaciones de la IC, diversos ensayos clínicos aleatorizados no han demostrado beneficio clínico significativo, por lo que el uso de estatinas en pacientes con IC no está recomendado en ausencia de otras indicaciones⁴⁷.

El **tabaquismo** es un factor de riesgo mayor de enfermedad cardiovascular, siendo la principal causa de muerte prevenible a nivel mundial. Aunque el hábito tabáquico está disminuyendo en los países desarrollados, aún es responsable de más de 6 millones de

muerdes anuales en todo el mundo. La prevalencia global se sitúa en 29,4% en varones y 7,2% en mujeres. La estimulación del sistema nervioso simpático inducida por la nicotina produce vasoconstricción, aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca, incremento de las resistencias vasculares periféricas y pulmonares, hipertensión pulmonar, mayor riesgo de fibrilación auricular, remodelación cardiaca y aumento de los péptidos natriuréticos cerebrales. Además, el tabaco incrementa los niveles de citoquinas inflamatorias, y provoca disfunción endotelial. Por todo ello, el consumo de tabaco se asocia a un mayor riesgo de descompensaciones e ingresos por IC. Adicionalmente, el tabaquismo es un factor de riesgo mayor de cardiopatía isquémica, causa principal de IC en nuestro medio^{51,52}. A causa del tabaco, encontramos un aumento de los niveles de citoquinas inflamatorias, junto con disfunción endotelial, que contribuyen al aumento de tasa de reingreso por IC en pacientes fumadores activos^{51,52}.

La **enfermedad renal crónica** (ERC) y la IC coexisten frecuentemente y se asocian a una elevada morbilidad y mortalidad. La ERC altera la homeostasis y condiciona un daño directo en el sistema cardiovascular. Por otra parte, la IC puede empeorar la ERC al disminuir la perfusión renal, provocando un estado de congestión venosa renal y la activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el cual a su vez produce un estado inflamatorio y estrés oxidativo. Respecto al manejo de ambas entidades, los ensayos clínicos en pacientes con IC generalmente excluyen a pacientes con ERC moderada o avanzada, por lo que la eficacia y seguridad de los tratamientos para la IC en la población con ERC son inciertas. Sin embargo, los iSGLT2 han mostrado resultados prometedores en pacientes con un amplio espectro de ERC, con una reducción significativa en las hospitalizaciones por IC, incluso en población sin diabetes^{53,54}. En la **Tabla 8** se muestran los principales ensayos clínicos de iSGLT2 y ERC^{38,42}.

	CREDESCENCE	DAPA-CKD
Fármaco	Canaglifozina	Dapaglifozina
Eventos renales*	0,66 (0,53-0,81)	0,56 (0,45-0,68)
Variable combinada**	0,70 (0,59-0,82)	0,61 (0,51-0,72)

Tabla 8: Resultados renales con iSGLT2 en pacientes con ERC^{38,42}.

*CREDESCENCE: Enfermedad renal terminal (Diálisis, trasplante renal o eTFG2 <15ml/min/m²).

*DAPA-CKD: Reducción de eTFG2 ≥50%, enfermedad renal terminal o muerte por causas renales.

**CREDESCENCE yDAPA-CKD: Reducción de eTFG2 ≥50%, enfermedad renal terminal o muerte por causas renales o cardiovasculares.

4.1.4 FACTORES DESENCADENANTES DE INSUFICIENCIA CARDIACA

Conocer los factores que pueden desencadenar un episodio de IC aguda es de gran importancia para poder identificarlos y así tratar el proceso subyacente que ha producido la descompensación. Algunos factores como la hipertensión arterial no controlada, la prescripción inadecuada de fármacos o los tóxicos son desencadenantes prevenibles, sobre los que se debe actuar en pacientes con IC de base. Al menos un factor desencadenante es reconocible en el 60-98% de los casos de IC aguda. En nuestro medio, los procesos infecciosos son el factor precipitante más prevalente⁵⁵.

Principales factores precipitantes de insuficiencia cardiaca.
Infecciones (respiratorias, urinarias, otras)
Hipertensión arterial no controlada
Isquemia cardiaca aguda / Infarto de miocardio
Arritmias
Incumplimiento farmacológico
Consumo excesivo de sal
Tóxicos (cocaína, alcohol, anfetaminas)
Valvulopatías agudas
Estados con gasto cardiaco aumentado (beri-beri, tirotoxicosis, embarazo, otros)
Miocarditis
Embolismo pulmonar
Fármacos (antiinflamatorios, tiazolidinedionas, diuréticos, otros)
Intervención quirúrgica
Hipoalbuminemia grave
Comorbilidades (anemia, hipotiroidismo, insuficiencia renal, otros).

Tabla 9. Principales factores precipitantes de insuficiencia cardiaca⁵⁵.

4.1.5 BIOMARCADORES DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

La evaluación de la IC aguda debe basarse en una correcta historia clínica y una adecuada exploración física. Sin embargo, hay parámetros bioquímicos que pueden ayudar a orientar el diagnóstico, estratificar el riesgo y facilitar el manejo de la IC aguda⁵⁶. Los péptidos natriuréticos son los biomarcadores mejor validados y más empleados. De hecho, el péptido natriurético tipo B (BNP) y la fracción aminoterminal del propéptido natriurético tipo B (NT-proBNP) están incluidos en las guías de práctica clínica al ser biomarcadores coste-efectivos, útiles para el diagnóstico, estratificación del riesgo de rehospitalización o de muerte en pacientes con IC. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que existen múltiples causas que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de estos biomarcadores, como la fibrilación auricular, la edad avanzada o la ERC. Por el contrario, estos niveles pueden estar desproporcionalmente disminuidos en pacientes con obesidad^{1,56,57}.

El antígeno carbohidrato 125 (CA-125) es un indicador fiable de la congestión e inflamación en los pacientes con IC. Su disponibilidad para monitorizar y guiar el tratamiento de la IC tras un episodio de IC descompensada, junto con su medición estandarizada y su reducido coste, hacen que este biomarcador sea ampliamente utilizado de manera rutinaria en la IC descompensada⁵⁸.

Actualmente hay nuevos biomarcadores de IC en estudio que parecen ser prometedores y aportar información complementaria sobre el diagnóstico y pronóstico de la IC (**Tabla 10**)⁵⁷.

BIOMARCADOR	UTILIDAD CLINICA	TEJIDO DE PROCEDENCIA
Adiponectina	Diagnóstico, pronóstico	Adipocitos
ST2 Soluble	Diagnóstico, pronóstico	Células endoteliales, fibroblastos cardiacos, cardiomiocitos
Galectina 3	Diagnóstico, pronóstico	Macrófagos
Troponinas de alta sensibilidad	Pronóstico	Cardiomiocitos
Región media de proadenomedulina	Pronóstico	Células de músculo liso endotelial y vascular
CT-proAVP	Pronóstico	Neurohipófisis
H-FABP	Diagnóstico, pronóstico	Cardiomiocitos

Tabla 10: Biomarcadores distintos a péptidos natriuréticos en uso clínico y experimental para la insuficiencia cardiaca aguda⁵⁷. ST2: Supresor de tumorigénesis 2; CT-proAVP: copeptina; H-FABP: proteína cardiaca citoplasmática y transportadora de ácidos grasos.

4.1.6 DIAGNOSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

El diagnóstico de la IC es un diagnóstico clínico¹. La IC es un síndrome clínico cuyo diagnóstico requiere la presencia de síntomas y signos típicos (**Tabla 1**). Los criterios diagnósticos de Framingham, propuestos en 1971, continúan siendo los más empleados en la actualidad⁵⁹. Para establecer el diagnóstico clínico se requieren 2 criterios mayores o 1 criterio mayor y 2 criterios menores (**Tabla 11**).

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
- Disnea paroxística nocturna	- Edemas en miembros inferiores
- Ingurgitación yugular	- Tos nocturna
- Estertores crepitantes	- Disnea de esfuerzo
- Cardiomegalia	- Hepatomegalia
- Edema agudo de pulmón	- Derrame pleural
- Tercer tono	- Taquicardia (>120 lpn)
- Aumento presión venosa	
- Reflujo hepato-yugular	
- Pérdida de peso	

Tabla 11: Criterios de Framingham para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca⁵⁹.

Aunque el diagnóstico de IC sea clínico, disponemos de pruebas complementarias que pueden apoyar el diagnóstico y aportar información sobre la etiología.

La medición de péptidos natriuréticos es recomendable ante la sospecha clínica de IC. Una concentración plasmática de BNP <35 pg/mL o de NT-proBNP <125 pg/mL tiene un valor predictivo negativo entre el 96-99%, siendo improbable el diagnóstico⁶⁰.

El electrocardiograma (ECG) es también una prueba diagnóstica muy sensible. Un ECG normal hace poco probable el diagnóstico de IC. En pacientes con IC es habitual encontrar hallazgos electrocardiográficos como bloqueos de rama, signos de hipertrofia ventricular, taquicardia sinusal, fibrilación auricular o arritmias ventriculares⁶¹.

La radiografía de tórax suele mostrar alteraciones como cardiomegalia, redistribución vascular, edema peribronquial y alveolar, o derrame pleural. Además, su realización es útil para investigar otras posibles causas de los síntomas¹.

El ecocardiograma transtorácico (ETT) es indispensable en el diagnóstico de la IC. Con la estimación de la FEVI podemos clasificar la IC y tener información pronóstica. Además, proporciona información sobre la etiología de base (valvulopatías, hipertrofia ventricular izquierda, alteraciones segmentarias en la contractilidad, entre otros)⁶².

Una vez establecido el diagnóstico de IC, se disponen de otras pruebas complementarias que aportarán información acerca de la etiología que se sospeche, por lo que no deben solicitarse sistemáticamente. Entre ellas se encuentran la medición de hormonas tiroideas, la resonancia magnética nuclear cardiaca, la ergometría o prueba de esfuerzo, el cateterismo coronario, la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) miocárdico, etc¹.

4.1.7 PRONOSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

La IC se asocia a un aumento significativo de la morbimortalidad. Aunque gracias a los avances terapéuticos y diagnósticos y a una mejor accesibilidad al sistema sanitario el pronóstico de estos pacientes ha mejorado en las últimas décadas, la IC aún se asocia a elevadas tasas de mortalidad y condiciona una afectación importante en la calidad de vida de los pacientes¹⁸. Por otro lado, debido al progresivo envejecimiento y la mayor prevalencia de comorbilidades, se espera un aumento de la tasa de IC, con un incremento del 50% de ingresos hospitalarios por IC en los próximos 25 años y un impacto negativo en la morbimortalidad poblacional⁶³.

Los pacientes con IC y FEVI reducida presentan un peor pronóstico que aquellos con FEVI preservada o moderadamente reducida. La transición en la FEVI a lo largo del tiempo es habitual, y los pacientes que disminuyen su FEVI presentan un peor pronóstico respecto a aquellos que permanecen estables o pasan a una categoría de FEVI más alta^{15,64}.

Muchos pacientes con IC progresan a una fase de IC avanzada, caracterizada por síntomas persistentes a pesar de optimizar el tratamiento. Su prevalencia está en aumento debido al creciente número de pacientes con IC, al envejecimiento de la población, a la mejora en los tratamientos y a una mayor supervivencia. El pronóstico de la IC avanzada es infausto, con una mortalidad anual que oscila entre el 25% y el 75%⁶⁵. Los criterios definitorios de IC avanzada se encuentran en la **Tabla 12**. Una FEVI reducida es común, pero no necesaria para el diagnóstico. Además, es habitual encontrar disfunción hepática o renal, hipertensión pulmonar grado II y caquexia cardiaca⁶⁶.

1. Síntomas graves y persistentes de insuficiencia cardiaca (Grado III o IV de la NYHA)
2. Disfunción cardíaca grave definida por al menos uno de los siguientes: - FEVI ≤ 30% - Fallo aislado de ventrículo derecho - Patología valvular grave no operable - Patología congénita grave no operable - Valores persistentemente elevados de péptidos natriuréticos y disfunción diastólica grave del ventrículo izquierdo o anomalías estructurales.
3. Episodios de congestión pulmonar o sistémica que requieran altas dosis de diuréticos intravenosos (o combinación de diuréticos), o episodios de bajo gasto que requieran fármacos inotrópicos o vasoactivos, o arritmias malignas que causen al menos una visita u hospitalización no planificada en los últimos 12 meses.
4. Deterioro severo de la capacidad funcional: incapacidad para hacer ejercicio de baja intensidad (caminar <300 metros) en prueba de la marcha de 6 minutos, o consumo máximo de oxígeno <50% del valor predicho de origen cardiaco.

Tabla 12. Criterios definitorios de insuficiencia cardiaca avanzada. Todos los criterios deben estar presentes a pesar de un tratamiento médico óptimo¹.

4.1.8 TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA

Los objetivos principales del tratamiento de la IC con FEVI reducida consisten en reducir la mortalidad, prevenir hospitalizaciones por descompensaciones, y mejorar el estado clínico, la capacidad funcional y la calidad de vida⁶⁷.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (**IECAs**) mejoran la supervivencia, reducen el riesgo de hospitalización y mejoran los síntomas. Se recomienda su empleo en todos los pacientes a dosis máximas toleradas a no ser que estén contraindicados o no sean tolerados^{68,69}.

Los **beta bloqueantes** reducen la mortalidad y mejoran los síntomas. Deben iniciarse al diagnóstico, siempre en pacientes estables, euvolémicos, y titulando la dosis progresivamente hasta alcanzar la dosis máxima tolerada^{70,71}.

El uso de **antagonistas de mineralocorticoides** está recomendado, junto a los IECAs y beta bloqueantes, porque aumentan la supervivencia, disminuyen el riesgo de hospitalización por IC, y mejoran sintomáticamente a los pacientes. Su principal contraindicación es la insuficiencia renal avanzada con hipercalemia⁷².

Sacubitrilo/valsartán, inhibidor de la neprilisina y del receptor de angiotensina (**INRA**), ha demostrado ser superior a enalapril tanto en la reducción de hospitalizaciones por IC, como en la disminución de mortalidad cardiovascular y por todas las causas. Actualmente, son de elección frente a los IECAs en pacientes ambulatorios que persisten sintomáticos a pesar de recibir el tratamiento óptimo comentado anteriormente. Su uso puede permitir la reducción de tratamiento diurético⁷³.

Los antagonistas de los receptores de angiotensina II (**ARA II**) se recomiendan en pacientes que no pueden tolerar IECAs o INRA debido a efectos secundarios graves.

Candesartán redujo las hospitalizaciones por IC y las muertes cardiovasculares, pero ningún ARA II ha reducido la mortalidad por todas las causas en ningún ensayo clínico⁷⁴.

Dentro del grupo de **iSGLT-2**, dapaglifozina y empaglifozina reducen las hospitalizaciones por IC y el riesgo de muerte cardiovascular. Sus propiedades diuréticas y natriuréticas ofrecen beneficios adicionales para reducir la congestión y permitir una reducción en el requerimiento de diuréticos de asa. Se recomienda su uso independientemente de presentar diabetes mellitus^{39,40}. En pacientes hospitalizados por IC aguda, el uso de empaglifozina produce beneficio clínico, independientemente del grado funcional⁷⁵. Su empleo logra un buen control glucémico, aumento de la diuresis y disminución de NT-proBNP⁷⁶, incluyendo pacientes de edad avanzada⁷⁷.

Los **diuréticos de asa** reducen los síntomas y signos de congestión. Tienen como objetivo principal mantener la euvolemia. En ocasiones se puede reducir o suspender su uso en situaciones de normovolemia o hipovolemia⁷⁸.

La **ivabradina** es un inhibidor selectivo de los canales If que actúa sobre en el nodo sinusal reduciendo la frecuencia cardiaca, por lo que solo puede emplearse en pacientes en ritmo sinusal. Está indicada en pacientes con FEVI <35% en ritmo sinusal con frecuencia cardiaca >70 lpm en tratamiento con IECAs o IRNA, antagonista de mineralocorticoides, y beta bloqueantes que no sean eficaces a dosis máxima o deban retirarse por contraindicación. En estos casos, ivabradina reduce el riesgo de hospitalización por IC y muerte cardiovascular⁷⁹.

La combinación de **hidralazina y dinitrato de isosorbida** puede emplearse en pacientes sintomáticos en los que la triple terapia inicial (IECAs o IRNA, betabloqueantes y antagonistas de los receptores de mineralocorticoides) no es bien tolerada o está contraindicada⁸⁰.

El empleo de **digoxina** puede considerarse en pacientes que persisten sintomáticos a pesar del empleo de la triple terapia inicial, para reducir el riesgo de hospitalización. Sus

concentraciones plasmáticas deben medirse con periodicidad debido a su estrecha ventana terapéutica⁸¹.

El **DAI** (desfibrilador automático implantable) es efectivo para corregir arritmias ventriculares potencialmente mortales. En las situaciones indicadas, reduce el riesgo de muerte súbita y mortalidad por cualquier causa. Se recomienda implantar un DAI en prevención secundaria en pacientes con esperanza de vida >1 año tras recuperarse de una arritmia ventricular con inestabilidad hemodinámica⁸². Su implantación en prevención primaria está recomendada en pacientes con IC sintomática (NYHA II-III) de etiología isquémica y FEVI \leq 35% a pesar de tratamiento farmacológico óptimo durante 3 meses⁸³.

La **TRC** (terapia de resincronización cardiaca) reduce la morbimortalidad, mejora la función cardiaca y la calidad de vida en pacientes seleccionados. Se recomienda principalmente en pacientes con IC sintomática, en ritmo sinusal, con QRS \geq 150ms y morfología de BRI (bloqueo de rama izquierda), y FEVI \leq 35% a pesar de tratamiento farmacológico óptimo⁸⁴.

4.1.9 TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN MODERADAMENTE REDUCIDA

Aunque no se disponen de ensayos clínicos aleatorizados específicos en pacientes con IC y FEVI moderadamente reducida, se pueden realizar una serie de recomendaciones sólidas a partir de subestudios de ensayos clínicos. Los diuréticos están recomendados en pacientes congestivos para aliviar los síntomas y signos de sobrecarga⁷⁸. Por otra parte, los IECAs⁸⁵, ARA-II⁸⁶, beta-bloqueantes⁸⁷, antagonistas de los receptores para mineralocorticoides⁸⁸ y el sacubitril/valsartán⁸⁹ pueden considerarse para reducir el riesgo de hospitalización y muerte.

4.1.10 TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA

Hasta recientemente, ningún tratamiento farmacológico había demostrado reducir la mortalidad en pacientes con FEVI preservada. El tratamiento debe dirigirse a mejorar los síntomas congestivos con diuréticos. Por otra parte, es importante identificar y tratar los factores de riesgo subyacentes, la etiología de la IC y las comorbilidades coexistentes¹.

Los estudios con iSGLT2 en pacientes con IC y FEVI preservada muestran resultados prometedores. Los datos del estudio EMPEROR-Preserved indican que empaglifozina reduce el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por IC, independientemente de la presencia o no de diabetes mellitus⁹⁰. Aunque los resultados se encuentran pendientes de publicación, el avance de los datos del estudio DELIVER con dapaglifozina muestran también una reducción del riesgo de muerte cardiovascular y hospitalizaciones por IC.

4.1.11 GLUCOCORTICOIDES E INSUFICIENCIA CARDIACA

Los glucocorticoides interactúan en la homeostasis humana, involucrando al sistema cardiovascular. Debido a su efecto en la retención hidrosalina, las guías actuales no recomiendan su empleo (o, en caso de ser necesario, recomiendan su uso con precaución) en pacientes con IC crónica, al tratarse de un potencial factor desencadenante de descompensación cardiaca. Además, el uso mantenido de glucocorticoides empeora el perfil de riesgo cardiovascular y acelera la incidencia y progresión de la enfermedad vascular aterosclerótica⁹¹. El aumento del riesgo cardiovascular se ha observado incluso en pacientes con enfermedades inmunomediadas e ingesta de dosis bajas de glucocorticoides, recomendándose un seguimiento regular en este perfil de pacientes⁹². Sin embargo, algunos autores sugieren que el empleo de glucocorticoides puede mejorar el pronóstico de los pacientes con IC aguda refractaria en caso de sobrecarga de volumen e hipotensión arterial junto con deterioro de la función renal⁹³. En estos casos seleccionados, gracias a su efecto inotrópico, los glucocorticoides pueden conseguir una mejoría sintomática, el mantenimiento hemodinámico y de la función renal, sin empeorar el episodio de descompensación cardiaca⁹⁴⁻

⁹⁶.

4.2.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LA COVID-19

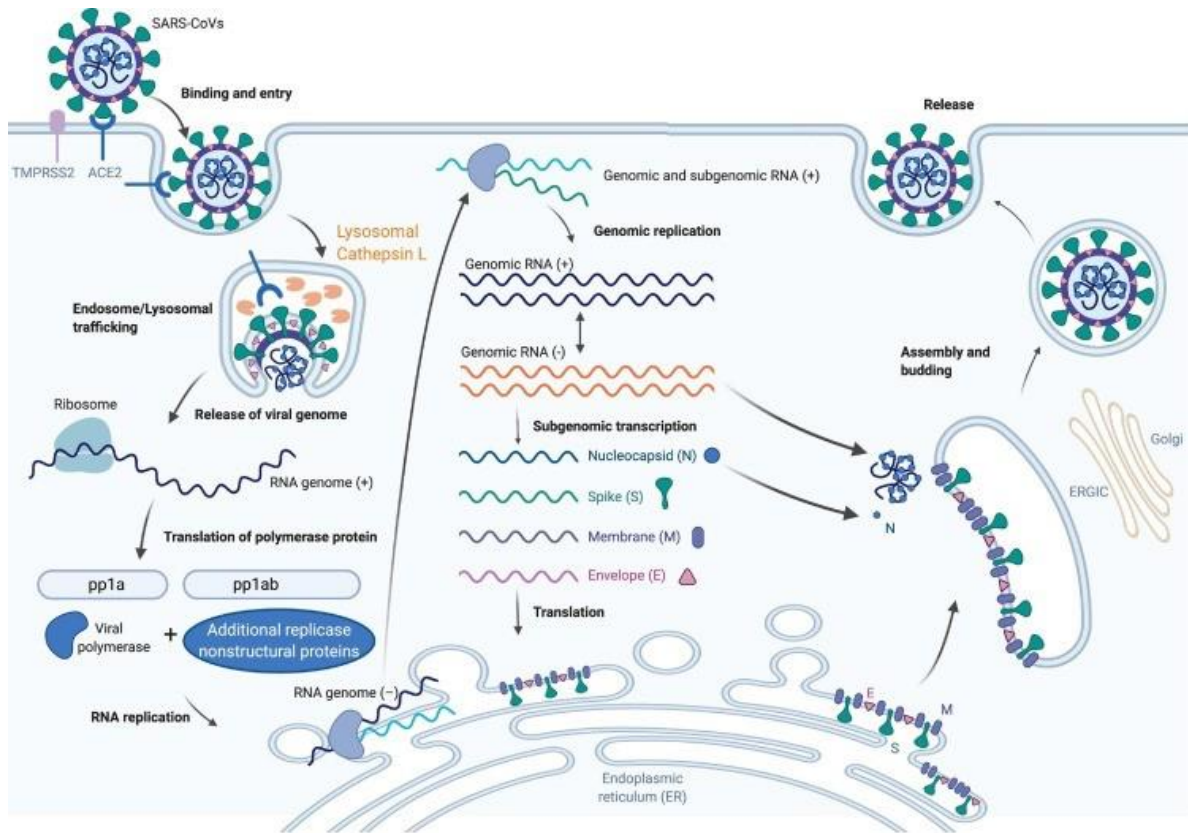
En diciembre de 2019 se detectó en la ciudad china de Wuhan un agrupamiento de casos de neumonía causadas por un nuevo virus de la familia *Coronaviridae*, posteriormente denominado SARS-CoV-2⁹⁷. Su alta capacidad de contagio respiratorio fue responsable de una rápida expansión a nivel mundial, motivo por el que el 11 de marzo de 2020, la OMS (Organización Mundial de la Salud) declaró la situación de pandemia global⁹⁸ y definió la enfermedad respiratoria producida por el virus SARS-CoV-2 como COVID-19 (*coronavirus disease 2019*).

El 29 de enero de 2020, el Centro Nacional de Microbiología español confirmó el primer caso positivo de SARS-CoV-2 en nuestro país. Desde entonces hasta enero de 2022, en España se habían detectado más de diez millones de casos confirmados, cifras probablemente infraestimadas. Esta situación tiene un alto impacto, no solo a nivel de salud pública, también a nivel económico, social, psicológico, formativo o laboral⁹⁹. La OMS definió la enfermedad respiratoria producida por el virus SARS-CoV-2 como COVID-19 (*coronavirus disease 2019*).

En España, hasta finales de enero de 2022, se habían confirmado más de 94.000 fallecimientos desde el inicio de la pandemia debidos a la COVID-19. Tras el inicio de las campañas de vacunación, la mortalidad ha descendido de manera considerable, aunque aún es significativa en grupos de riesgo como pacientes ancianos, pluripatológicos, con enfermedades cardiovasculares o respiratorias crónicas, inmunodeprimidos o no vacunados, en los que se aconseja la vacunación prioritaria¹⁰⁰.

4.2.2 FISIOPATOLOGIA DE LA COVID-19

Los coronavirus pertenecen a la familia *Coronaviridae*, virus de ARN (ácido ribonucleico) monocatenario¹⁰¹. Al comparar el SARS-CoV-2 con otros coronavirus altamente patógenos (pertenecientes al género *Betacoronavirus*), este parece ser menos letal que SARS-CoV o MERS-CoV, aunque su transmisibilidad es mayor¹⁰². La secuencia genómica del SARS-CoV-2 se asemeja en torno a un 80% con la secuencia del SARS-CoV, y aproximadamente un 50% con el MERS-CoV^{103,104}. Dos tercios de su genoma codifican 16 proteínas no estructurales que forman el complejo replicasa, mientras que el tercio restante codifica 9 proteínas accesorias (ORF) y 4 proteínas estructurales: *spike* (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N). La proteína *spike* interviene en la entrada del virus a la célula huésped uniéndose a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2)^{104,105}. Posteriormente, la entrada eficiente en la célula huésped depende de la proteasa transmembrana de superficie serina 2 (TMPRSS2) y/o la catepsina L endolisosomal, las cuales median la fusión de la membrana celular del virus en la superficie celular y los compartimentos endosómicos, respectivamente. Tras ello, el ARN se libera en el citosol donde se traduce en las proteínas replicasas, llevándose a cabo posteriormente la replicación en vesículas de doble membrana provenientes del retículo endoplasmático. El siguiente paso consiste en la traducción del ARN produciendo proteínas accesorias y estructurales (entre las que se incluyen principalmente las proteínas N, S, M y E). Estas proteínas se insertan en el aparato de Golgi para el ensamblaje del virión. Finalmente, los genomas de ARN se incorporan a los viriones recién sintetizados, que se secretan desde la membrana plasmática^{106,107}. Todo este proceso se muestra en la **Figura 1**.



Trends in Immunology

Figura 1: Ciclo del SARS-CoV-2. Tomado de Harrison AG et al¹⁰².

Una vez que el SARS-CoV-2 ingresa en el huésped a través del tracto respiratorio, las células endoteliales y los macrófagos alveolares son las primeras células afectadas, probablemente por su alta expresión de ACE2. Sin embargo, los receptores ACE2 están también presentes en otros tejidos extrapulmonares, incluso con una mayor expresión que en el pulmón¹⁰⁸. Esto lleva a pensar que factores intrínsecos celulares adicionales contribuyen al mayor tropismo pulmonar de la infección¹⁰⁹.

La principal vía de transmisión entre humanos es a través de gotitas respiratorias, mayormente expulsadas tras episodios de tos. Por otra parte, el SARS-CoV-2 coloniza y se replica en la faringe durante la infección temprana. Esto justifica la propagación entre individuos asintomáticos o paucisintomáticos¹¹⁰. Del mismo modo, la transmisión por

aerosoles cargados de virus podría contaminar fómites contribuyendo a una posterior transmisión entre humanos¹¹¹. Finalmente, los coronavirus causan con frecuencia infecciones entéricas, probablemente por la alta expresión de ACE2 y TMPRSS2 en el tejido intestinal humano y de otros mamíferos¹¹². Este hecho sugiere una posible transmisión fecal-oral del SARS-CoV-2.

En general, los coronavirus causan síntomas leves respiratorios y, ocasionalmente, gastrointestinales, similares a otras infecciones virales¹¹³. Por el contrario, la infección por coronavirus altamente patógenos como el SARS-CoV-2 pueden producir síntomas graves y progresar a neumonía, síndrome de distrés respiratorio agudo, disfunción multiorgánica o muerte. Los síntomas más frecuentes son la fiebre, tos y disnea¹¹⁴. El periodo de incubación varía entre 5 y 7 días, y puede afectar a cualquier tipo de población.

Por otra parte, el SARS-CoV-2 puede producir un daño tisular directo en múltiples tejidos extrapulmonares, donde se expresa el ACE2. Además, produce daño endotelial y tromboinflamación, llevando a una disregulación de las respuestas inmunitarias¹¹⁵. Probablemente, el tejido extrapulmonar más afectado sea el gastrointestinal, que se observa aproximadamente en un 70% de los pacientes¹¹⁶. Otros aparatos o sistemas, como el neurológico, suelen afectarse en pacientes más críticos (aproximadamente el 36% de los pacientes con COVID-19 grave presentan afectación neuromuscular), produciendo cefalea, ageusia, anosmia, mialgias, vértigo o ictus. Se han descrito otros cuadros menos frecuentes como síndrome de Guillén-Barré, meningoencefalitis, o síndrome de encefalopatía posterior reversible¹¹⁷. La afectación hematológica es una de las más conocidas, destacando eventos tromboembólicos micro y macrovasculares, a nivel arterial y venoso¹¹⁸.

La fisiopatología subyacente a las manifestaciones cardiovasculares es probablemente multifactorial. El sistema cardiovascular tiene una alta expresión de ACE2, lo que respalda un posible mecanismo de lesión viral directa. El desarrollo de miocarditis puede relacionarse con la carga viral. Por otra parte, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica es otra vía que explicaría la lesión miocárdica¹¹⁵. Además, los pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente pueden tener niveles más elevados de ACE2, lo que

justificaría su mayor riesgo a sufrir una COVID-19 grave. Los principales eventos que pueden producirse a nivel cardiovascular son: isquemia miocárdica, miocarditis, arritmias, cardiomiopatías, shock cardiogénico, y descompensación de IC (de novo o previa)¹¹⁵. Las principales manifestaciones extrapulmonares de la COVID-19 se exponen en la **Figura 2**.

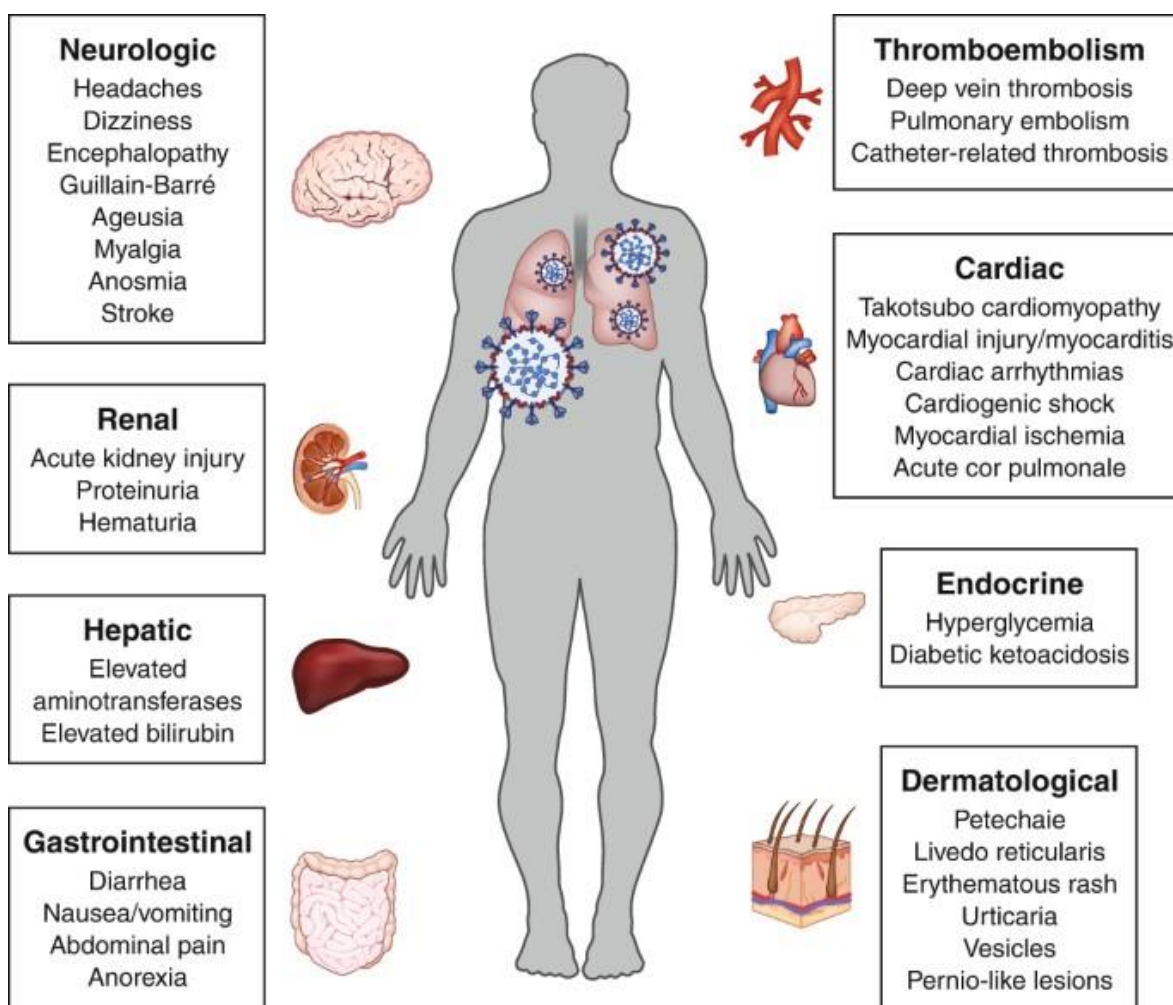


Figura 2: Manifestaciones extrapulmonares de la COVID-19. Tomado de Gupta A et al¹¹⁵.

4.2.3 BIOMARCADORES DE LA COVID-19

Al igual que en otras enfermedades infecciosas, el SARS-CoV-2 provoca una serie de alteraciones analíticas que permiten realizar una estratificación pronóstica de la COVID-19 y orientar a la toma de decisiones clínicas.

Los niveles elevados de **dímero D** sugieren una generación extensa de trombina y fibrinólisis, asociándose a un peor pronóstico de la COVID-19. Se recomienda su medición y monitorización en pacientes con enfermedad moderada o grave, dado el riesgo de eventos tromboembólicos que pueden conducir a la insuficiencia multiorgánica¹¹⁹.

Al producirse una hiperactivación de la respuesta inflamatoria sistémica (“tormenta de citoquinas”), la COVID-19 produce un agotamiento del sistema inmunitario y de la producción de células madres hematopoyéticas. La **linfopenia** es su principal manifestación en sangre periférica, la cual está vinculada a una mayor gravedad y peor pronóstico¹²⁰. La **trombopenia** también es habitual, y la restauración del recuento plaquetario durante la hospitalización predice una mejor evolución clínica¹²¹.

La proteína C reactiva (**PCR**) es una proteína de fase aguda ampliamente utilizada como biomarcador sensible de inflamación, infección y/o daño tisular. Su elevación se correlaciona con la respuesta inflamatoria aguda durante la infección por SARS-CoV-2. Niveles séricos >10 mg/L se han relacionado con un riesgo casi cuatro veces mayor de peor evolución clínica durante la COVID-19¹²².

La **procalcitonina** es una glicoproteína precursora de la calcitonina, sin actividad hormonal, que se eleva ante infecciones bacterianas. Su variación es mínima en infecciones virales como SARS-CoV-2, por lo que su elevación en un paciente diagnosticado de COVID-19 reside debe hacer sospechar una sobreinfección bacteriana¹²³.

El síndrome de liberación de citoquinas es uno de los mecanismos más importantes que desencadena el síndrome de distrés respiratorio agudo y el daño de órganos diana en la

COVID-19. La gravedad de la enfermedad puede medirse a través de la interleucina-6 (**IL-6**), una citoquina cuyo bloqueo en pacientes con hiperinflamación mejora la supervivencia de la COVID-19 grave¹²⁴.

La **ferritina** es otro parámetro de hiperinflamación. Sus niveles séricos aumentan, entre otras situaciones, durante las infecciones virales, pudiendo ser un marcador de replicación viral. Se recomienda su medición en pacientes hospitalizados por COVID-19 para predecir la evolución y la mortalidad¹²⁵.

Las anomalías en los marcadores de lesión celular, en particular la elevación de lactato deshidrogenasa (**LDH**), también se han relacionado con una mayor gravedad de la enfermedad por COVID-19¹²⁶.

Encontramos una alteración de biomarcadores específicos de distintos órganos en función de la gravedad de la COVID-19 y el daño del órgano en concreto. Las elevaciones de aspartato aminotransferasa (**AST**) y alanina amino transferasa (**ALT**) son observables en pacientes ingresados, al igual que los parámetros analíticos de disfunción renal como la elevación de **creatinina sérica**. Los marcadores de disfunción cardiaca están asociados con la gravedad de la COVID-19 y complicaciones como disfunción sistólica, miocarditis o IC. Dado que la enfermedad cardiovascular subyacente predispone a la COVID-19 grave, la determinación de **troponinas** y **péptidos natriuréticos** pueden ser importantes al evaluar la evolución de estos pacientes¹²⁶.

4.2.4 TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS ACTUALES DE LA COVID-19

El enorme impacto global de la COVID-19, y la ausencia de fármacos específicos frente al SARS-CoV-2, provocó un amplio uso de terapias empíricas con objeto de reducir las complicaciones y mejorar el pronóstico de la enfermedad. A continuación, se exponen los principales fármacos que se emplean o se han empleado durante la pandemia contra la COVID-19. Su uso ha variado ampliamente en base a los protocolos locales de actuación¹²⁷.

Los **glucocorticoides** COVID-19 se han utilizado principalmente en la COVID-19 con la finalidad de reducir la inflamación pulmonar, en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda. La OMS recomienda su empleo en pacientes críticos por COVID-19, basándose en 7 ensayos clínicos que mostraron un descenso de la mortalidad a los 28 días por todas las causas en el grupo de tratamiento¹²⁸. Respecto al uso de glucocorticoides en pacientes no críticos, los estudios publicados muestran resultados contradictorios. El empleo temprano de dosis bajas en pacientes hospitalizados con neumonía no grave parece no mostrar beneficio¹²⁹, aunque hay otros estudios que encuentran una reducción de la mortalidad y de la ventilación mecánica con el uso precoz (en <48 horas) de glucocorticoides en pacientes ingresados por COVID-19 con PCR inicial >20 mg/L^{130,131}.

La **heparina** actúa inhibiendo la activación del factor estabilizador de la fibrina, impidiendo la formación de coágulos. Los pacientes que padecen COVID-19 grave presentan una mayor hipercoagulabilidad, con elevación del dímero D y del fibrinógeno, a los que se les asocia otros factores de riesgo para eventos tromboembólicos como el encamamiento prolongado¹²⁷. Por ello, está indicada la tromboprofilaxis con heparina en pacientes, tanto críticos como no críticos, ingresados por COVID-19. El empleo de dosis tromboprofilácticas, intermedias o terapéuticas, no se encuentra estandarizado, debiendo individualizar cada caso, dependiendo del estado de hipercoagulabilidad (niveles de dímero D), el riesgo protrombótico y el riesgo hemorrágico del paciente¹³².

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor alfa de la IL-6. Esta interleucina tiene un papel fundamental en la respuesta inflamatoria e inmune de la COVID-19¹²⁷. En dos ensayos clínicos de pacientes hospitalizados por COVID-19 grave, tocilizumab mejoró la supervivencia, redujo la necesidad de ventilación mecánica y acortó la duración de estancia hospitalaria^{133,134}. En otros ensayos, el tratamiento con tocilizumab no demostró beneficio en la supervivencia, aunque si se observaron beneficios clínicos como una menor necesidad de ventilación mecánica o una reducción del tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI)¹³⁵. Actualmente, se recomienda su uso en pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19 en tratamiento con corticosteroides y que precisen suplementación de oxígeno o ventilación mecánica.

Remdesivir es un profármaco análogo de la adenosina que bloquea la ARN-polimerasa dependiente de ARN una vez que el virus entra en la célula huésped. Su empleo se limita a pacientes hospitalizados por COVID-19 moderado en los que reduce el tiempo de recuperación tras su administración durante 5-10 días^{136,137}.

Lopinavir es un inhibidor de la proteasa que se administra conjuntamente con **ritonavir**, un inhibidor del citocromo P450. Previo a la pandemia, diferentes ensayos clínicos mostraron beneficios de lopinavir/ritonavir frente a otras enfermedades por coronavirus como SARS-CoV-1 o MERS, reduciendo la carga viral, la mortalidad y el síndrome de distrés respiratorio agudo¹²⁷. Por ello, ha sido un fármaco empleado en los primeros meses de la pandemia contra la COVID-19. Sin embargo, estudios posteriores no observaron beneficios en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2¹³⁸.

La **hidroxicloroquina** es un agente antipalúdico que se emplea como inmunomodulador en varias enfermedades autoinmunes. Este fármaco ganó popularidad al inicio de la pandemia como terapia potencial contra la COVID-19 debido a datos in vitro que sugerían cierto efecto antiviral al interferir con las funciones lisosomales del virus. Posteriormente, los ensayos clínicos no han demostrado ninguna eficacia en la prevención o tratamiento de la COVID-19, y hay dudas sobre su cardiotoxicidad, por lo que actualmente se desaconseja su uso¹³⁹.

La **azitromicina** es un antimicrobiano macrólido con efectos inmunomoduladores, antiinflamatorios y antivirales directos, motivo por el que se generalizó su uso al inicio de la pandemia, habitualmente en combinación con hidroxiclороquina. Sin embargo, no hay evidencias de beneficios en los estudios controlados¹⁴⁰, por lo que su empleo está actualmente desaconsejado^{127,139}.

El **plasma de convalecientes** se ha empleado ampliamente para el tratamiento de la COVID-19. Previamente se había utilizado en el manejo de otros coronavirus. Consiste en la transferencia de plasma de un paciente ya recuperado de la infección y convaleciente por la COVID-19 a una persona que padece la enfermedad, con el objetivo de crear inmunidad pasiva transitoria para combatir la infección activa. Actualmente, los metaanálisis publicados muestran que esta terapia no reduce la mortalidad por todas las causas, ni evita el empleo de ventilación mecánica o el ingreso en UCI¹⁴¹⁻¹⁴³.

Anakinra es un fármaco biológico con actividad anti interleukina-1 (IL-1) cuyo empleo se ha estudiado en pacientes ingresados por COVID-19 con datos de hiperinflamación. Varios metaanálisis muestran que anakinra reduce la necesidad de ventilación mecánica y el riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados no intubados con COVID-19, por lo que actualmente se considera una opción de tratamiento en casos graves¹⁴⁴⁻¹⁴⁵.

La adición de **interferón β** al tratamiento estándar de la COVID-19 reduce la duración de los síntomas, pero no se ha encontrado beneficio significativo en términos de reducción de la mortalidad ni de la duración de la estancia hospitalaria en casos moderados-graves¹⁴⁶.

Hay nuevos tratamientos, como sarilumab, baricitinib, ruxolitinib o sotrovimab, entre otras, que se encuentran en estudio en el momento de realización de este trabajo¹⁴⁷.

4.3.1 COVID-19 EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA

Aproximadamente el 8-12% de los pacientes que ingresan por COVID-19 padecen IC¹⁴⁸. Los pacientes con IC, respecto a los sujetos sin IC, presentan un riesgo aumentado de hospitalización por COVID-19 y de complicaciones (ingreso en UCI, necesidad de fármacos vasoactivos, shock cardiogénico), así como una mayor tasa de mortalidad intrahospitalaria, que se sitúa en torno al 30%¹⁴⁹. Este exceso de mortalidad es independiente de la FEVI^{150,151}. Además, los pacientes con COVID-19 presentan frecuentes factores de riesgo (edad avanzada, comorbilidades) que predisponen al desarrollo de IC de novo¹⁵².

La IC inducida por COVID-19 se produce a través de distintos mecanismos, que incluyen, entre otros (**Figura 3**):

- Infiltración de células inflamatorias inducidas por el virus, que afectan a la función cardiaca.
- Citoquinas proinflamatorias que pueden causar necrosis miocárdica.
- Lesión endotelial junto con microtrombosis que puede dañar el endocardio.
- Síndrome de distrés respiratorio agudo e insuficiencia respiratoria que puede derivar en IC por hipoxia grave¹⁵³.

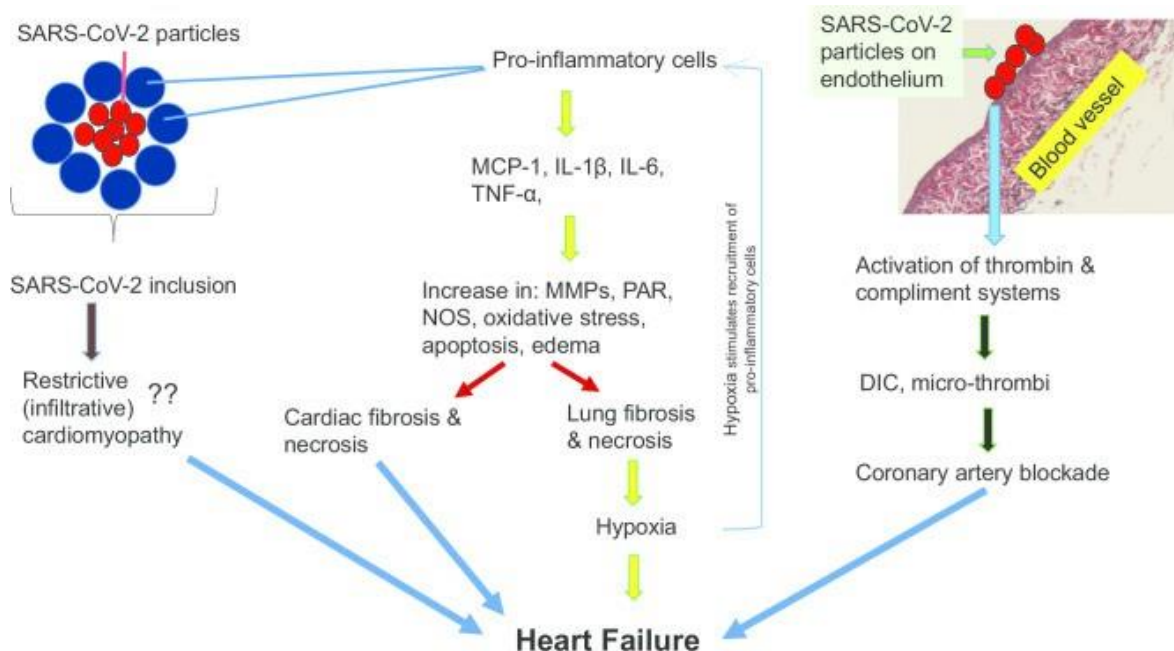


Figura 3: Mecanismos por los que el SARS-CoV-2 induce insuficiencia cardiaca. *Tomado de Adeghate EA et al*¹⁵³.

El daño cardiaco asociado al desarrollo de IC no solo se asocia a altas tasas de complicaciones y mortalidad durante la COVID-19. Los pacientes sobrevivientes tendrán un mayor riesgo de presentar lesiones cardiacas con limitación funcional a largo plazo¹⁵⁴.

Por otra parte, distintos estudios han observado que los niveles de ACE2 son un 50% más altos en varones con IC, hecho que puede explicar el peor pronóstico, y el mayor riesgo de hospitalización y muerte en esta población^{149,155,156}. La elevación de biomarcadores séricos, como los niveles de péptidos natriuréticos y de creatina quinasa (**CK**), también se correlacionan con peores resultados clínicos, por lo que pueden ayudar a identificar pacientes con COVID-19 de alto riesgo de desarrollar IC¹⁵⁷.

Por otro lado, la pandemia por SARS-CoV-2 también ha contribuido de forma indirecta a un empeoramiento de patologías crónicas como la IC, debido a la ruptura de la continuidad asistencial y un peor autocuidado debido al aislamiento social y a la limitación de la actividad física, especialmente en pacientes mayores¹⁵⁸.

Por todo ello, la COVID-19 representa un desafío clínico para los pacientes con IC, siendo necesario un abordaje multidisciplinar y un seguimiento estrecho debido a la alta tasa de complicaciones y mortalidad. Como medida preventiva, la vacunación contra el SARS-CoV-2 debería ser prioritaria en pacientes con IC¹⁴⁹.

4.3.2 COVID-19 Y OTRAS COMORBILIDADES RELACIONADAS CON LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Como se ha explicado previamente, la IC se asocia a un amplio número de comorbilidades cuya relación con la COVID-19 ha sido ampliamente estudiada.

La **hipertensión arterial** se asocia a un riesgo hasta 2,5 veces mayor de desarrollar COVID-19 grave (mayor mortalidad, necesidad de ingreso en UCI y síndrome de distrés respiratorio agudo)^{159,160}. Del mismo modo, la **diabetes mellitus** se asocia a enfermedad grave por COVID-19 y a mayor mortalidad^{161,162}. Por otra parte, los pacientes con un mayor grado de **obesidad** presentan un mayor riesgo de hospitalización, ingreso en UCI empleo de ventilación mecánica y mortalidad hospitalaria por COVID-19¹⁶³. A su vez la **dislipidemia** se asocia a mayor riesgo de complicaciones y mortalidad a corto plazo¹⁶⁴. De manera similar, la infección por COVID-19 se asocia con tasas sustanciales de gravedad y mortalidad en pacientes con **EPOC**. En comparación con pacientes que nunca han fumado, los pacientes **fumadores** presentan un mayor riesgo de complicaciones graves y una mayor tasa de mortalidad por COVID-19¹⁶⁵. Finalmente, la presencia de **ERC**, independientemente de la edad, se asocia a un alto riesgo de mortalidad por COVID-19¹⁶⁶.

4.3.3 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA Y COVID-19

La evaluación y el tratamiento de los pacientes con IC y COVID-19 representa un dilema clínico, ya que los síntomas de ambas patologías se superponen y las dos condiciones pueden potenciarse entre sí. Por otra parte, los datos publicados sobre el manejo de pacientes con IC y COVID-19 concomitante son limitados, lo que supone un desafío a la hora de tomar decisiones clínicas y conseguir una atención óptima. La recomendación general es ajustar los tratamientos según las actuales guías de práctica clínica de IC¹⁶⁷.

El restablecimiento de la euvolemia es uno de los objetivos principales en el manejo de la IC descompensada. Múltiples factores en relación con la COVID-19 pueden influir en la homeostasis de la volemia. La propia infección por SARS-CoV-2 produce un traspaso del volumen intravascular al espacio extravascular. Por otro lado, el aumento de la frecuencia respiratoria aumenta la pérdida de líquidos. Además, la anorexia y el ayuno habitual en pacientes graves hospitalizados disminuyen la ingesta de líquidos. Las complicaciones de la COVID-19, como el shock séptico, también contribuyen a la alteración de la volemia. Por todo ello, el uso y el ajuste de dosis de **diuréticos** debe realizarse cuidadosamente, teniendo en cuenta el riesgo de deshidratación, hipovolemia, hipotensión y/o deterioro hemodinámico^{167,168}.

Los **glucocorticoides** han demostrado reducir la mortalidad a los 28 días en pacientes con insuficiencia respiratoria con soporte respiratorio por COVID-19¹⁶⁹. Sin embargo, no hay evidencia científica disponible sobre sus efectos en pacientes con IC y COVID-19. Los estudios publicados no realizan análisis de subgrupos de pacientes con IC^{170,171}. Deben evitarse los glucocorticoides con efecto mineralocorticoide en pacientes con IC debido a que pueden empeorar la sobrecarga de volumen preexistente y precipitar una descompensación aguda de la IC¹⁷². Por ello, hasta disponer de estudios de calidad que evalúen su eficacia y seguridad, los glucocorticoides deben emplearse con cautela en pacientes con IC y COVID-19, individualizando su indicación en base a la situación clínica del paciente.

El uso de **IECAs/ARAII** ha sido discutido a lo largo de la pandemia debido a su acción sobre la ACE2. Los ensayos clínicos en pacientes con IC sin COVID-19 han mostrado peores resultados cuando se han suspendido los IECA/ARAII^{173,174}. Actualmente, hay varios ensayos clínicos en progreso para evaluar el empleo de estos fármacos en pacientes con IC y COVID-19, pero los estudios disponibles hasta ahora recomiendan su continuación durante la infección por SARS-CoV-2¹⁶⁷, salvo que el paciente presente inestabilidad hemodinámica¹⁷⁵.

Los **beta bloqueantes** deben continuarse en pacientes con IC y COVID-19, usándolos con precaución o suspendiéndolos en caso de inestabilidad hemodinámica. En la actualidad, no hay evidencias sobre la superioridad de alguno de los cuatro beta bloqueantes aprobados para la IC (metoprolol, bisoprolol, carvedilol o nebivolol) en pacientes con COVID-19, aunque hay estudios experimentales realizados previos a la pandemia que sugerían que el carvedilol podría tener propiedades anticitoquininas adicionales¹⁷⁶.

No hay ensayos clínicos sobre la eficacia y seguridad del **remdesivir** en pacientes con IC y COVID-19. Los datos actuales no indican un mayor riesgo de prolongación del intervalo QT con el uso de remdesivir, pero este potencial efecto adverso debe vigilarse cuando el paciente recibe otros tratamientos como amiodarona, ivabradina, diuréticos de asa o flecainida, y, muy especialmente, con cloroquina, hidroxiclороquina o lopinavir/ritonavir¹⁶⁷.

Respecto a **tocilizumab**, dado que su uso se asocia a hipercolesterolemia y a hipertrigliceridemia, se recomienda monitorizar el perfil lipídico cuando es empleado en pacientes con COVID-19 y enfermedad cardiovascular previa, incluyendo la IC¹⁷⁷.

De forma general, debido a la escasa evidencia existente, se necesitan más estudios sobre el efecto de los distintos tratamientos farmacológicos utilizados en los pacientes con IC y COVID-19.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

5. JUSTIFICACIÓN

La prevalencia de IC en nuestro entorno presenta un marcado incremento, debido principalmente al envejecimiento de la población, así como a los avances terapéuticos frente a esta enfermedad y a las comorbilidades asociadas. Actualmente, la IC se considera un problema de salud pública de primer orden en los países desarrollados, representando uno de los principales motivos de hospitalización en nuestro medio. Todo ello hace necesario una adecuada prevención, un diagnóstico temprano y un correcto tratamiento basado en el abordaje precoz, integral y continuado del paciente.

Los pacientes con IC presentan una serie de características que los hacen más vulnerables y expuestos a una mayor morbimortalidad por la COVID-19 respecto a los individuos infectados por SARS-CoV-2 sin IC. Sin embargo, disponemos de pocos estudios sobre pacientes con IC hospitalizados por COVID-19. En consecuencia, sería conveniente conocer las características clínicas de los pacientes con IC hospitalizados por COVID-19 e identificar los factores de riesgo de mortalidad durante el ingreso. Por ello, hemos realizado el presente trabajo que pretende conocer las características de los pacientes ingresados por COVID-19 que presentaban IC previamente al ingreso o que desarrollaron IC durante su estancia hospitalaria, con el fin de identificar al momento del ingreso factores predictores de mal pronóstico intrahospitalario.

Durante la pandemia, se ha observado que los pacientes con IC hospitalizados por COVID-19 presentan un peor pronóstico durante su ingreso. Por otro lado, el efecto de los diferentes tratamientos empleados, inicialmente de forma empírica, para la COVID-19 apenas han sido evaluados en pacientes con IC. Probablemente, los glucocorticoides sean el grupo terapéutico más empleado en los pacientes hospitalizados por COVID-19, habiendo demostrado una mejora de la supervivencia en pacientes críticos, mejorando la inflamación pulmonar y la hiperrespuesta inmunitaria. Sin embargo, los glucocorticoides afectan negativamente a los pacientes con IC debido a su efecto de retención hidrosalina, y son considerados un factor precipitante de descompensación cardíaca. Considerando este doble efecto contradictorio de los glucocorticoides, beneficioso para la COVID-19 y perjudicial

para la IC, y debido a que la evidencia científica del empleo de glucocorticoides en pacientes con IC y COVID-19 es prácticamente nula, consideramos primordial la realización de estudios para analizar el efecto de estos fármacos en pacientes ingresados por COVID-19 e IC.

Una de las bases principales en el tratamiento de la IC es el empleo de iSRAA (inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona), ampliamente recomendado por las actuales guías de práctica clínica. El uso de estos fármacos fue controvertido al inicio de la pandemia debido a la sospecha de que favorecieran la infección por el SARS-CoV-2 al facilitar su entrada en las células a través de los receptores de la ACE2. Por ello, consideramos también de gran interés conocer la evolución y el pronóstico de los pacientes hospitalizados por COVID-19 e IC, según el consumo de iSRAA.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo general

Analizar las características clínicas y la evolución de los pacientes con IC ingresados por COVID-19, y su respuesta a distintos tratamientos farmacológicos.

6.2. Objetivos específicos

1. Describir las características clínicas y la evolución de los pacientes con IC hospitalizados por COVID-19.
2. Identificar los factores de riesgo al ingreso de mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con IC hospitalizados por COVID-19.
3. Evaluar la asociación entre complicaciones y mortalidad intrahospitalaria y el tratamiento con glucocorticoides en pacientes con IC hospitalizados por COVID-19.
4. Analizar la asociación entre complicaciones y mortalidad intrahospitalaria y el empleo de iSRAA durante la hospitalización por COVID-19 en pacientes con IC.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

7. MARCO GENERAL DEL CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN: REGISTRO SEMI-COVID-19

Para la elaboración de esta tesis se han realizado tres estudios retrospectivos, observacionales y multicéntricos a nivel nacional de pacientes con IC hospitalizados por COVID-19. Los datos de los pacientes analizados se han obtenido a través del Registro SEMI-COVID-19 de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Se trata de un registro online y constantemente activo, accesible a todos los médicos internistas. Los datos se han obtenido de las historias clínicas de los pacientes hospitalizados por COVID-19. Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación (CEI) de la provincia de Málaga (**Anexo 1**). En el registro SEMI-COVID-19 se han incluido de forma consecutiva pacientes con edad ≥ 18 años hospitalizados por COVID-19 confirmada microbiológicamente, mediante una prueba de transcripción reversa de la reacción en cadena de polimerasa (RT-PCR) obtenida mediante una muestra nasofaríngea, de esputo o de lavado bronco-alveolar, o por test serológicos. Se solicitó a los pacientes el consentimiento informado. Cuando no fue posible obtenerlo por escrito por razones de bioseguridad o por encontrarse el paciente ya de alta hospitalaria, se recogió de forma verbal, dejando constancia en su historia clínica.

El registro SEMI-COVID-19 fue creado en un momento histórico con el objetivo de generar conocimiento acerca de una nueva enfermedad que en poco tiempo generó una alerta sanitaria global. El registro se inició en marzo de 2020, con una ampliación de las variables a recoger durante los meses consecutivos. Actualmente incluye más de 300 variables por cada paciente admitido, entre las que se recogen datos microbiológicos, epidemiológicos, antecedentes demográficos y clínicos, síntomas y signos clínicos, parámetros de laboratorio y radiológicos al ingreso y durante el ingreso, tratamientos recibidos, complicaciones hospitalarias y evolución clínica. Más de 150 hospitales españoles han contribuido en la elaboración y desarrollo del registro, y en la actualidad, se han incluido más de 25.000

pacientes, siendo en la actualidad una de las bases de datos sobre COVID-19 más grandes a nivel mundial. Gracias al análisis de sus datos se han publicado múltiples artículos de gran evidencia científica (**Anexo 2**), y otros siguen en desarrollo mientras que el registro continúa creciendo. Toda la información contenida en la base de datos se encuentra completamente encriptada, y se realizan copias de seguridad diarias para garantizar la integridad de los datos obtenidos.

Para nuestro trabajo, seleccionamos a todos los pacientes hospitalizados por COVID-19 incluidos en el registro SEMI-COVID-19, que tenían antecedentes de IC y/o sufrieron IC como complicación durante su ingreso hospitalario.

El diagnóstico de IC se determinó según los criterios clínicos de congestión (disnea, edema y aumento de la presión venosa yugular) en la historia clínica. La comorbilidad de los pacientes se estableció mediante el índice de Charlson¹⁷⁸. El índice de Barthel se utilizó para valorar la condición funcional antes del ingreso hospitalario (independencia o ligera dependencia: 100-91; dependencia moderada: 90-61; dependencia severa: ≤ 60)¹⁷⁹. Se consideró que los pacientes tenían hipertensión arterial, diabetes mellitus o dislipidemia si tenían un diagnóstico previo en su historial médico o si estaban recibiendo tratamiento médico para estas enfermedades. La obesidad se clasificó como presencia de IMC ≥ 30 kg/m².

La diabetes mellitus se clasificó según 2 subgrupos: con daños en órganos diana (cerebro, corazón, riñón o retina) o sin daños en órganos diana. La enfermedad pulmonar crónica se definió como un diagnóstico previo de EPOC y/o asma. La enfermedad cardiovascular arterioesclerótica se definió como una historia previa de cardiopatía isquémica (infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, angina o revascularización coronaria).

La enfermedad neoplásica incluía todos los tumores sólidos no metastásicos (excepto los tumores cutáneos no melanoma). La enfermedad renal moderada-grave se definió como una filtración glomerular < 45 mL/min/1,73m² según la ecuación CKD-EPI¹⁸⁰. La enfermedad hepática moderada-grave se definió como clase B o C según la puntuación de Child-Pugh¹⁸¹.

La obesidad se consideró un índice de masa corporal ≥ 30 kg/m². Todas las comorbilidades se registraron a partir de las historias clínicas electrónicas de los distintos centros participantes.

Se recogieron los síntomas clínicos relacionados con la COVID-19, como la presencia de tos, artromialgias, ageusia, anosmia, astenia, anorexia, odinofagia, cefalea, fiebre o febrícula, disnea, diarrea, náuseas, vómitos o dolor abdominal. Respecto a la exploración inicial, se recogieron los siguientes datos: estado neurológico, taquipnea (≥ 20 rpm), presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardiaca, temperatura expresada en grados centígrados, saturación de oxígeno y auscultación pulmonar.

Los datos de laboratorio (hemograma, perfil bioquímico, gasometría, pruebas de coagulación) y las pruebas de imagen (radiografía de tórax) se recogieron en el momento del ingreso.

Los tratamientos utilizados se clasificaron como: (1) terapia antimicrobiana (hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir o remdesivir); (2) terapia inmunomoduladora (glucocorticoides sistémicos, inmunoglobulinas, baricitinib o tocilizumab); (3) tratamiento anticoagulante (heparina de bajo peso molecular); (4) soporte ventilatorio (cánula nasal de alto flujo, ventilación mecánica invasiva y no invasiva), y (5) terapia de pronación.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

8. *CAPITULOS*



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

8.1 CAPITULO 1

Publicación (anexo 4):

Salinas-Bostrán A, Sanz-Cánovas J, Pérez-Somarriba J, Pérez-Belmonte LM, Cobos-Palacios L, Rubio-Rivas M, de-Cossío-Tejido S, Ramos-Rincón JM, Méndez-Bailón M, Gómez-Huelgas R; en nombre del grupo SEMI-COVID-19. Características clínicas y factores de riesgo de mortalidad al ingreso en pacientes con insuficiencia cardíaca hospitalizados por COVID-19 en España [Clinical characteristics and risk factors for mortality upon admission in patients with heart failure hospitalized due to COVID-19 in Spain]. Rev Clin Esp. 2022 May;222(5):255-265. Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2021.06.004. Epub 2021 Jul 17. PMID: 34305156; PMCID: PMC8285252.

Hipótesis:

Existen parámetros clínicos y analíticos al ingreso que se asocian a un peor pronóstico en los pacientes con IC hospitalizados por COVID-19.

Materiales y métodos:

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico, de carácter nacional, llevado a cabo en pacientes hospitalizados por COVID-19 desde el 1 de marzo hasta el 1 de octubre de 2020. Los datos se obtuvieron del Registro SEMI-COVID-19 de la SEMI. Todos los pacientes incluidos tenían una edad ≥ 18 años y enfermedad por COVID-19 confirmada microbiológicamente mediante RT-PCR obtenida mediante una muestra nasofaríngea, de esputo o de lavado bronco-alveolar.

Para este estudio, se seleccionaron los pacientes con historia de IC y/o que sufrieron IC como complicación durante el ingreso hospitalario por COVID-19. Se analizaron variables clínicas, epidemiológicas, radiológicas y terapéuticas, así como la mortalidad durante el ingreso o el reingreso precoz, definido como un nuevo episodio de ingreso hospitalario en los 30 días posteriores al alta.

Las complicaciones intrahospitalarias incluyeron: el ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), la presencia de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), edema agudo de pulmón (EAP), síndrome coronario agudo, IC aguda, arritmia, *shock*, sepsis, insuficiencia renal aguda, enfermedad tromboembólica venosa (ETE) o isquemia arterial aguda.

Se realizó un análisis bivalente dividiendo a los pacientes según la variable categórica mortalidad en fallecidos o no fallecidos, analizando las diferencias entre ambos grupos. Las variables categóricas y continuas se expresaron como valores absolutos y porcentajes y como medianas (rangos), respectivamente. Las diferencias entre grupos se analizaron mediante la prueba t de Student o la U de Mann-Witney para variables continuas o el test de la Chi cuadrado de Pearson para las variables categóricas. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo. Posteriormente, se realizó un análisis multivalente expresado como odds ratio ajustada (ORa), con un intervalo de confianza del 95%. Se realizó un análisis de regresión logística para identificar los factores de riesgo independientes al ingreso de mortalidad intrahospitalaria, incluyendo únicamente aquellas variables con significación estadística en el análisis bivalente y con un porcentaje de valores perdidos $< 20\%$. El análisis estadístico fue realizado con el programa informático SPSS versión 26.0.

Resultados:

De los 16.461 pacientes incluidos en el Registro SEMI-COVID-19 en el momento del análisis, 1.740 pacientes tenían antecedentes de IC y/o sufrieron IC como complicación durante su hospitalización por COVID-19. Un total de 22 pacientes fueron excluidos al no disponer de datos básicos para su correcta filiación, por lo que la muestra final fue de 1.718 pacientes, que representa un 10,4% de la población total. De estos, 819 pacientes (47,6%) fallecieron durante su ingreso (**Figura 4**).

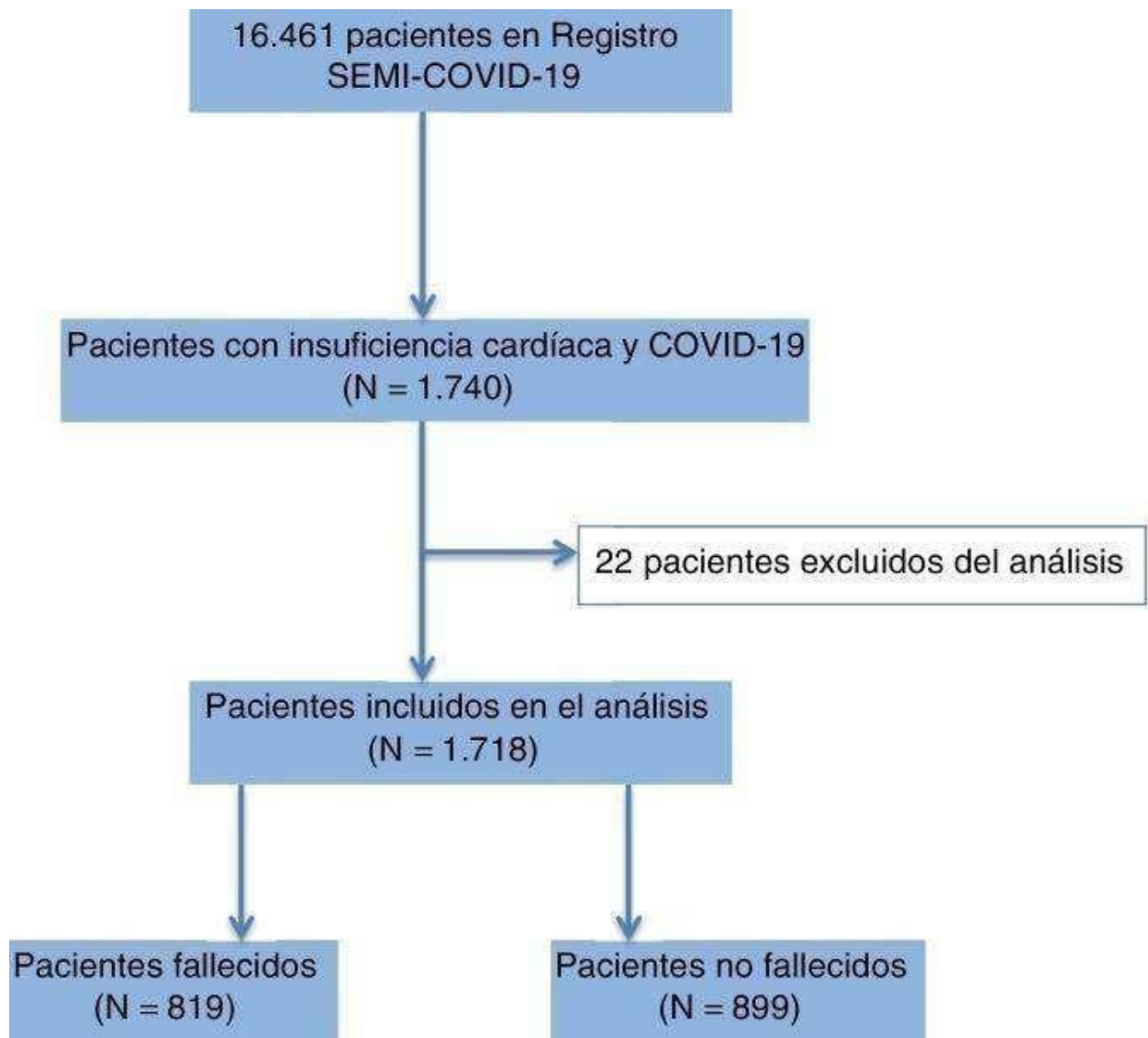


Figura 4: Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.

Las características clínicas y los datos de laboratorio de los pacientes, clasificados en fallecidos y no fallecidos, se exponen en la **Tabla 13**. Los pacientes que fallecieron eran significativamente de mayor edad, varones, con mayor comorbilidad y dependencia. Entre los fallecidos encontramos una proporción mayor de pacientes con diabetes y lesión de órganos diana, hipertensión arterial e insuficiencia renal moderada-severa. Una frecuencia cardíaca elevada, definida como >100 lpm, la presencia de taquipnea, una saturación de oxígeno $<90\%$, y la presencia de consolidación pulmonar bilateral al ingreso fueron más frecuentes en los pacientes fallecidos. Asimismo, se asociaron a una mayor mortalidad los

niveles plasmáticos más elevados de PCR, dímero D, LDH, urea, creatinina y lactato, y un menor número de linfocitos al ingreso.

	Total (n = 1.718)	Fallecidos (n= 819)	No fallecidos (n = 899)	p
<i>Edad (años)</i>	81,4 (22-102,1)	83,6 (26-102,1)	79,4 (26,5-101,5)	<0,001
<i>Sexo varón</i>	971 (56,5%)	489 (59,7%)	482 (53,6%)	0,011
<i>Comorbilidades</i>				
Índice de Charlson >4	155 (9%)	93 (11,3%)	62 (6,8%)	0,002
Índice de Barthel ≤60	648 (37,7%)	380 (46,3%)	268 (29,8%)	<0,001
Tabaco	93 (5,4%)	36 (4,3%)	57 (6,3%)	0,049
DM sin lesión órgano	313 (18,2%)	147 (17,9%)	166 (18,4%)	0,758
DM con lesión órgano	261 (15,1%)	149 (18,2%)	112 (12,5%)	0,001
Hipertensión arterial	1.350 (78,5%)	670 (81,9%)	680 (75,7%)	0,002
Dislipidemia	929 (54%)	453 (55,4%)	476 (53%)	0,311
EPOC	269 (15,6%)	142 (17,3%)	127 (14,2%)	0,072
Enfermedad coronaria	312 (18,1%)	157 (19,2%)	155 (17,3%)	0,311
Fibrilación auricular	709 (41,2%)	357 (43,6%)	352 (39,2%)	0,065
IC crónica	1.167 (67,9%)	526 (64,2%)	641 (71,3%)	<0,001
Neoplasia sólida	158 (9,1%)	83 (10,1%)	75 (8,4%)	0,205
ERC moderada-severa	296 (17,2%)	169 (20,7%)	127 (14,1%)	<0,001
Hepatopatía	43 (2,5%)	22 (2,7%)	21 (2,3%)	0,648
Obesidad	435 (25,3%)	190 (23,1%)	245 (27,2%)	0,135
<i>Examen físico</i>				
FC (lpm)	84 (34-180)	85 (34-180)	83 (34-170)	0,004
Taquipnea (>20rpm)	785 (45,6%)	459 (51,1%)	326 (36,2%)	<0,001
Saturación O₂ (%)	93 (53-100)	92 (53-100)	94 (54-100)	<0,001
PAS (mmHg)	129 (50-225)	128 (50-225)	130 (69-225)	0,124
<i>Radiología</i>				
Consolidación pulmonar bilateral	515 (29,9%)	515 (29,9%)	218 (24,2%)	<0,001
<i>Laboratorio</i>				
PCR (mg/L)	69,5 (0-950)	90 (0,4-950)	55,1 (0-597)	<0,001
Dímero D (ng/mL)	946 (21-489.000)	1.205 (21-489.000)	801 (1.618-90.000)	<0,001
LDH (U/L)	342 (18-5.209)	390 (92-5.209)	316 (18-1.735)	<0,001
Leucocitos (x10⁶/L)	6.860 (324-90.000)	7.500 (1.618-90.000)	6.400 (324-90.000)	<0,001
Linfocitos (x10⁶/L)	850 (0-75.500)	768 (0-57.830)	910 (49-75.500)	<0,001
Urea (mg/dL)	58 (10-369)	69,5 (10-369)	50 (10-364)	<0,001
Creatinina (mg/dL)	1,18 (0,2-14,3)	1,35 (0,33-14)	1,02 (0,27-10)	<0,001
Lactato (mmoL/L)	1,8 (0-100)	1,9 (0,1-100)	1,7 (0,1-100)	<0,001

Tabla 13: Características clínicas, presentación y datos de laboratorio y radiología de los pacientes con insuficiencia cardíaca hospitalizados por COVID-19. DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar

obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; FC: frecuencia cardiaca; IC: insuficiencia cardiaca; LDH: lactato deshidrogenasa; PAS: presión arterial sistólica; PCR: proteína C reactiva.

Un total de 1.167 pacientes (67,9%) tenían antecedente de IC crónica previa al ingreso, de los cuales 526 fallecieron (45%). La mortalidad fue mayor en los pacientes que desarrollaron IC aguda como complicación durante el ingreso respecto a los pacientes que presentaba IC crónica previa al ingreso (53% vs. 45%, $p < 0,05$). En la **Tabla 14** se exponen los datos de los tratamientos recibidos y de las complicaciones hospitalarias.

	Total (n = 1.718)	Fallecidos (n = 819)	No fallecidos (n = 899)	p
<i>Terapia antimicrobiana</i>				
Lopinavir-ritonavir	776 (45,1%)	348 (42,4%)	428 (47,6%)	0,039
Remdesivir	18 (1,0%)	4 (0,4%)	14 (1,5%)	0,030
Hidroxicloroquina	1.327 (77,2%)	577 (70,4%)	750 (83,4%)	<0,001
<i>Inmunomoduladores</i>				
Tocilizumab	132 (7,6%)	66 (8,0%)	66 (7,3%)	0,575
Inmunoglobulinas	6 (0,3%)	2 (0,2%)	4 (0,4%)	0,689
Baricitinib	8 (0,4%)	1 (0,1%)	7 (0,7%)	0,072
Glucocorticoides	764 (44,4%)	389 (47,4%)	375 (41,7%)	0,015
<i>Terapia anticoagulante</i>				
HBPM	1.358 (79,8%)	627 (46,2%)	731(53,8%)	0,013
<i>Soporte ventilatorio</i>				
Gafas nasales de alto flujo	185 (10,7%)	117 (14,2%)	68 (7,5%)	<0,001
VMNI	139 (8,0%)	92 (11,2%)	47 (5,2%)	<0,001
VMI	141 (8,2%)	86 (10,5%)	55 (6,1%)	0,001
<i>Terapia de pronación</i>	219 (12,7%)	130 (15,8%)	89 (9,8%)	<0,001
<i>Complicaciones</i>				
Ingreso en UCI	177 (10,3%)	100 (12,2%)	77 (8,5%)	0,013
EAP	20 (1,1%)	14 (1,7%)	6 (0,6%)	0,044
EDEV	47 (2,7%)	18 (2,1%)	29 (3,2%)	0,238
Sepsis	239 (13,9%)	183 (22,3%)	56 (6,2%)	<0,001
Insuficiencia renal aguda	602 (35,0%)	389 (47,4%)	213 (23,6%)	<0,001
Shock	174 (10,1%)	140 (17,0%)	34 (3,7%)	<0,001
Síndrome coronario agudo	55 (3,2%)	39 (4,7%)	16 (1,7%)	<0,001
IC aguda	551 (32%)	293 (35,7%)	258 (28,6%)	<0,001
Arritmia	231 (13,4%)	117 (14,2%)	114 (12,6%)	0,019
SDRA	889 (51,7%)	629 (76,8%)	260 (28,9%)	<0,001

Tabla 14: Tratamientos y complicaciones intrahospitalarias de los pacientes con IC hospitalizados por COVID-19. EAP: edema agudo de pulmón; EDEV: enfermedad tromboembólica venosa; HBPM: heparina de bajo peso

molecular; IC: insuficiencia cardiaca; SDRA; síndrome de distrés respiratorio agudo; UCI: unidad de cuidados intensivos; VMI: ventilación mecánica invasiva; VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

Finalmente, tras el análisis de regresión logística, los factores de riesgo al ingreso asociados a una mayor mortalidad intrahospitalaria fueron: la edad >80 años, el grado de dependencia severo (índice de Barthel ≤ 60), la taquicardia >100 lpm, y los niveles de PCR >3 mg/L, LDH >480 U/L y creatinina >1,17 mg/dL (**Tabla 15**).

	ORa (IC 95%)	p
Edad >80 años	1,035 (1,021-1,050)	<0,001
Dependencia severa	1,625 (1,195-2,209)	0,002
Saturación O ₂ >90%	0,956 (0,934-0,979)	<0,001
FC >100lpm	1,011 (1,003-1,018)	0,004
PCR >3mg/L	1,004 (1,002-1,004)	<0,001
Creatinina >1,17mg/dL	1,354 (1,185-1,548)	<0,001
LDH >480 U/L	1,001 (1,001-1,002)	<0,001

Tabla 15. Factores de riesgo al ingreso asociados con la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con insuficiencia cardíaca hospitalizados por COVID-19. Análisis de regresión logística. FC: frecuencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza al 95%; LDH: lactato deshidrogenasa; ORa: Odd ratio ajustada; PCR: proteína C reactiva.

8.2 CAPITULO 2

Publicación (anexo 5):

Pérez-Belmonte LM, Sanz-Cánovas J, Salinas A, Fornie IS, Méndez-Bailón M, Gómez-Huelgas R; SEMI-COVID-19 Network. Corticosteroid therapy in patients with heart failure hospitalized for COVID-19: a multicenter retrospective study. Intern Emerg Med. 2021 Nov;16(8):2301-2305. doi: 10.1007/s11739-021-02843-4. Epub 2021 Oct 12. PMID: 34637077; PMCID: PMC8505476.

Hipótesis:

El tratamiento con glucocorticoides produce un aumento de la mortalidad y complicaciones intrahospitalarias en los pacientes con IC ingresados por COVID-19.

Materiales y métodos:

Realizamos un estudio nacional observacional, retrospectivo y multicéntrico llevado a cabo con pacientes hospitalizados por COVID-19. Los datos se obtuvieron del Registro SEMI-COVID-19 de la SEMI y se recogieron desde marzo hasta diciembre de 2020. Todos los pacientes incluidos tenían una edad ≥ 18 años y enfermedad por COVID-19 confirmada microbiológicamente mediante RT-PCR obtenida mediante una muestra nasofaríngea, de esputo o de lavado bronco-alveolar.

Se seleccionaron aquellos pacientes con historia de IC conocida previa al ingreso. Los pacientes se dividieron en dos grupos en función de la toma o no de glucocorticoides.

La gravedad de la COVID-19 se estableció según el estado clínico del paciente al ingreso en enfermedad moderada (signos clínicos de neumonía sin datos de gravedad, incluyendo una saturación de oxígeno basal $\geq 92\%$), enfermedad grave (signos clínicos de neumonía más uno de los siguientes: saturación basal de oxígeno $< 92\%$; frecuencia respiratoria en reposo > 30 rpm; dificultad respiratoria grave), y enfermedad crítica (sepsis o shock con SDRA y/o disfunción o fallo de múltiples órganos).

Los datos de laboratorio (hemograma, perfil bioquímico, gasometría, pruebas de coagulación) se recogieron en el momento del ingreso. Otros tratamientos recogidos durante el ingreso fueron los iSRAA, hidroxiclороquina/cloroquina, lopirnavir/ritornavir, azitromicina, remdesivir, interferón- β y tocilizumab.

La variable resultado primaria fue la muerte intrahospitalaria según el uso o no de glucocorticoides. Las variables resultado secundarias incluyeron la presencia de IC aguda, la necesidad de ventilación mecánica (invasiva y no invasiva), y otras complicaciones intrahospitalarias, incluyendo al menos una de las siguientes: neumonía bacteriana secundaria, SDRA, arritmia, síndrome coronario agudo, miocarditis, crisis epilépticas, accidente cerebrovascular, shock, sepsis, insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular diseminada, ETEV, síndrome de fallo multiorgánico, isquemia aguda de las extremidades, e ingreso UCI.

Las variables categóricas y continuas se expresaron como valor absoluto y porcentajes y como media \pm desviación estándar, respectivamente. Las diferencias entre grupos se determinaron mediante la prueba de Chi-cuadrado de Pearson para las variables categóricas y la prueba de la t de Student de dos muestras o la prueba de la U de Mann-Whitney-Wilcoxon para las variables continuas. Los valores se consideraron estadísticamente significativos cuando $p < 0,05$.

Debido a la naturaleza observacional del estudio, y con la intención de reducir potenciales sesgos, realizamos un *propensity score matching*¹⁸² con el objetivo de obtener dos poblaciones lo más homogéneas posibles, emparejando cada paciente del grupo con toma de glucocorticoides con otro paciente del grupo que no tomó glucocorticoides, manteniendo una relación 1:1. Se empleó el algoritmo *nearest neighbour matching*, conocido también como algoritmo *greedy matching*, con un calibrage de 0,1. Se realizó una regresión logística para determinar la probabilidad de recibir tratamiento con glucocorticoides y se incluyeron variables que podrían haber afectado a los resultados como variables independientes (edad, sexo, comorbilidades, presentación clínica, datos de laboratorio y tratamiento

intrahospitalario). Se calcularon las diferencias de medias estandarizadas (SMD) para evaluar la adecuación del emparejamiento por propensión. La SMD evalúa el equilibrio de la distribución de covariantes entre los grupos de tratamiento y permite comparar entre variables con diferente unidad de medida¹⁸³. Para estimar la asociación entre el tratamiento y los resultados del estudio, se utilizaron modelos de regresión logística de efectos condicionales y mixtos (tanto pares emparejados como efectos aleatorios). Los análisis estadísticos se realizaron con el software R, versión 3.6.2.

Resultados:

De los 1.155 pacientes con IC, 477 fueron tratados con glucocorticoides (406 con $68,0 \pm 20,5$ mg de metilprednisolona intravenosa diaria durante $6,0 \pm 3,3$ días, 48 con $16,5 \pm 5,2$ mg de dexametasona intravenosa diaria durante $5,8 \pm 3,1$ días, y 23 con otros regímenes). Tras el emparejamiento por propensión, se incluyeron 298 pacientes en cada grupo. Todas las características clínicas y de tratamiento estaban bien equilibradas y no se observaron diferencias significativas. Los datos sobre las características clínicas, el manejo y los resultados según el tratamiento con corticosteroides antes y después del análisis de emparejamiento por propensión se resumen en la **Tabla 16**.

	Prepropensity matching				Postpropensity matching			
	Glucocorticoides (n = 477)	No glucocorticoides (n = 678)	p	SMD	Glucocorticoides (n = 298)	No glucocorticoides (n = 298)	p	SMD
Edad (años)	79,9± 10,3	77,8± 10,0	0,094	0,091	78,5± 10,1	78,0± 10,0	0,378	0,014
Género varón	260 (54,5%)	340 (50,1%)	0,112	0,098	157 (52,7%)	150 (50,3%)	0,317	0,017
Comorbilidades								
Tabaquismo	215 (45,1%)	270 (39,8%)	0,028	0,128	130 (43,6%)	122 (40,9%)	0,258	0,029
Obesidad	188 (39,4%)	208 (30,7%)	0,040	0,115	107 (35,9%)	101 (33,9%)	0,280	0,021
DM	180 (37,7%)	261 (38,5%)	0,412	0,010	113 (37,9%)	114 (38,3%)	0,455	0,007
Hipertensión	429 (89,9%)	624 (92,0%)	0,299	0,028	268 (89,9%)	271 (90,9%)	0,319	0,018
Dislipidemia	287 (60,2%)	441 (65,0%)	0,119	0,088	185 (62,1%)	190 (63,8%)	0,294	0,027

ERC	104 (21,8%)	156 (23,0%)	0,401	0,012	65 (21,8%)	68 (22,8%)	0,487	0,005
Fibrilación auricular	215 (45,1%)	320 (47,2%)	0,331	0,041	135 (45,3%)	140 (47,0%)	0,357	0,030
Enfermedad coronaria arterial	215 (45,1%)	322 (47,5%)	0,274	0,057	137 (46,0%)	140 (47,0%)	0,301	0,036
EPOC	115 (24,1%)	121 (17,8%)	0,022	0,158	60 (20,1%)	55 (18,5%)	0,211	0,058
Ictus	33 (6,9%)	48 (7,1%)	0,378	0,028	21 (7,0%)	21 (7,0%)	0,495	0,007
Demencia	67 (14,0%)	122 (18,0%)	0,073	0,083	45 (15,1%)	50 (16,8%)	0,193	0,070
Índice de Barthel ≤60	157 (32,9%)	258 (38,1%)	0,043	0,124	104 (34,9%)	110 (36,9%)	0,214	0,059
Índice de Charlson >4	467 (97,9%)	665 (98,1%)	0,455	0,009	292 (98,0%)	292 (98,0%)	0,489	0,007
Gravedad de la COVID-19			0,022	0,166			0,176	0,086
Moderada	272 (57,0%)	508 (74,9%)			197 (66,1%)	212 (71,1%)		
Grave	167 (35,0%)	170 (25,1%)			89 (29,9%)	86 (28,9%)		
Crítica	38 (8,0%)	0 (0,0%)			12 (4,0%)	0 (0,0%)		
Laboratorio								
Glucosa (mg/dL)	154,3± 55,2	141,0± 44,2	0,030	0,132	145,3± 47,3	143,1± 44,7	0,475	0,005
Creatinina (mg/dL)	1,6± 1,5	1,6± 1,3	0,466	0,006	1,6± 1,5	1,6± 1,3	0,497	0,004
LDH (U/L)	404,9± 203,1	311,0± 153,7	0,040	0,119	354,2± 173,2	333,1± 160,1	0,244	0,019
Ferritina (mcg/L)	995,1± 513,3	544,8± 330,2	0,019	0,197	695,2± 374,2	599,8± 341,0	0,208	0,027
IL-6 (pg/mL)	90,6± 35,8	39,2± 25,9	0,020	0,184	70,1± 30,1	61,0± 29,9	0,268	0,018
PCR(mg/L)	98,2± 57,6	41,4± 46,2	0,031	0,129	71,0± 50,0	63,2± 47,1	0,237	0,014
Dímero D (ng/mL)	1779,8± 1289,3	1234,1± 1106,1	0,040	0,120	1529,0± 1195,2	1399,2± 1156,4	0,241	0,012
Tratamiento intrahospitalario								
iSRAA	250 (52,4%)	406 (59,9%)	0,103	0,091	164 (55,0%)	170 (57,0%)	0,202	0,041
Hidroxiquina/clo roquina	372 (78,0%)	509 (75,1%)	0,198	0,079	229 (76,8%)	226 (75,8%)	0,244	0,052
Lopinavir/ritonavir	200 (41,9%)	238 (35,1%)	0,168	0,091	110 (36,9%)	108 (36,2%)	0,301	0,038
Azitromicina	241 (50,5%)	332 (49,0%)	0,207	0,059	149 (50,0%)	148 (49,7%)	0,499	0,011



Remdesivir	10 (2,1%)	7 (1,0%)	0,213	0,088	5 (1,7%)	4 (1,3%)	0,258	0,075
Interferón-β	57 (11,9%)	67 (9,9%)	0,149	0,092	32 (10,7%)	30 (10,1%)	0,302	0,058
Tocilizumab	59 (12,4%)	55 (8,1%)	0,101	0,096	30 (10,1%)	28 (9,3%)	0,224	0,069
Complicaciones								
Mortalidad intrahospitalaria	239 (50,1%)	286 (42,2%)	0,005	0,199	148 (49,7%)	129 (43,3%)	0,039	0,149
IC aguda descompensada	210 (44,0%)	178 (26,3%)	0,002	0,214	119 (39,9%)	90 (30,2%)	0,012	0,199
VM	97 (20,3%)	81 (11,9%)	0,021	0,129	50 (16,8%)	36 (12,1%)	0,044	0,107
Complicaciones intrahospitalarias	285 (59%)	241 (35,5%)	<0,001	0,254	149 (50,0%)	113 (37,9%)	0,002	0,217

Tabla 16: Características clínicas basales, tratamiento y resultados de los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca ingresados por COVID-19 según el uso del tratamiento con corticosteroides: Análisis previo y posterior al *propensity score matching*. COVID-19: Coronavirus disease 2019; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; IC: insuficiencia cardíaca; IL-6: interleucina 6; iSRAA: inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona; LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva; VM: ventilación mecánica.

En la regresión logística, tras ajustar por variables independientes, el tratamiento con glucocorticoides se asoció con tasas más altas de muerte intrahospitalaria, IC descompensada, necesidad de ventilación mecánica invasiva y no invasiva, y complicaciones intrahospitalarias (Tabla 17, figuras 5 y 6).

Resultados	Tratamiento con glucocorticoides			
	Regresión logística condicional		Regresión logística de efectos mixtos	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Mortalidad intrahospitalaria	1,39 (1,08-1,90)	0,040	1,38 (1,08-1,92)	0,040
IC aguda descompensada	1,67 (1,09-2,27)	0,021	1,67 (1,08-2,29)	0,022
Ventilación mecánica	1,15 (1,01-1,99)	0,044	1,16 (1,01-1,99)	0,044

Complicaciones intrahospitalarias*	1,92 (1,11-2,91)	0,012	1,91 (1,10-2,92)	0,012
---	-------------------------	-------	-------------------------	-------

Tabla 17: Asociación entre el tratamiento con corticosteroides y resultados del estudio. Se consideró un resultado estadísticamente significativo cuando $p < 0,05$. IC: insuficiencia cardiaca; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; OR: odd ratio.

*Complicaciones intrahospitalarias: neumonía bacteriana secundaria, SDRA, arritmia, síndrome coronario agudo, miocarditis, crisis epilépticas, accidente cerebrovascular, shock, sepsis, insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular diseminada, ETEV, síndrome de fallo multiorgánico, isquemia aguda de las extremidades, e ingreso UCI.

Asociación entre el tratamiento con glucocorticoides y resultados clínicos. Análisis de regresión logística de efectos condicionales.

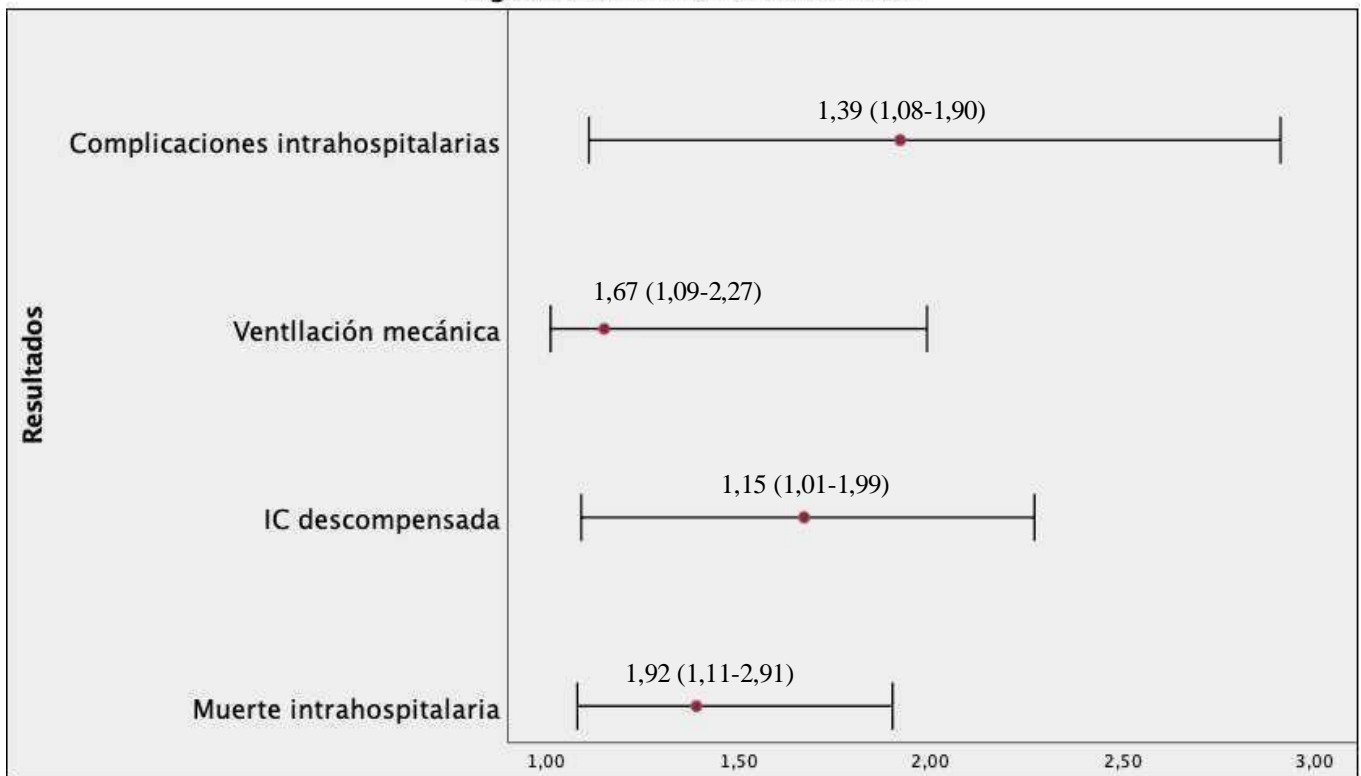


Figura 5: Asociación entre el tratamiento con glucocorticoides y resultados clínicos. Análisis de regresión logística de efectos condicionales.

Asociación entre el tratamiento con glucocorticoides y resultados clínicos. Análisis de regresión logística de efectos mixtos.

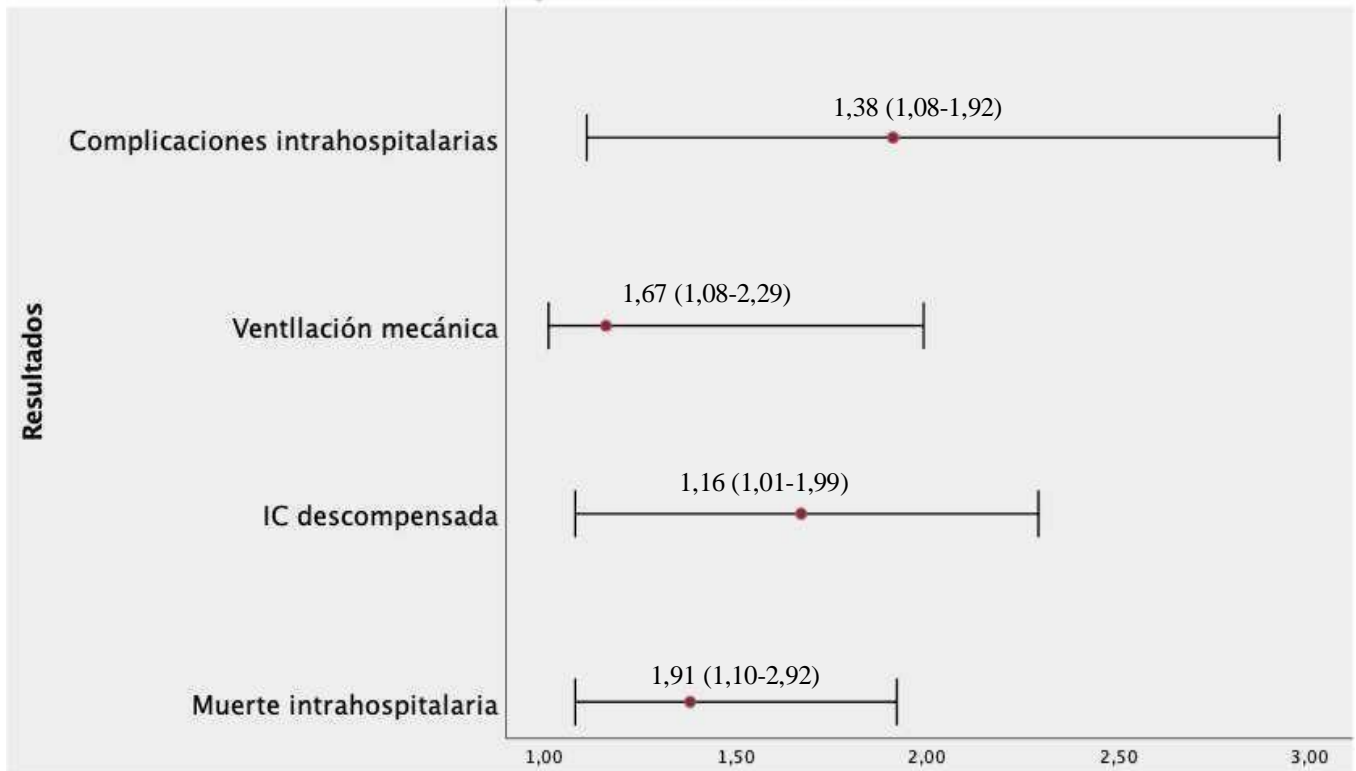


Figura 6: Asociación entre el tratamiento con glucocorticoides y resultados clínicos. Análisis de regresión logística de efectos mixtos.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

8.3 CAPITULO 3

Publicación (anexo 5):

Pérez-Belmonte LM, Sanz-Cánovas J, Salinas A, Garcia-Klepzig JL, Méndez-Bailón M, Gómez-Huelgas R. Adverse outcomes in patients with heart failure admitted for COVID-19 in association with the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. Pol Arch Intern Med. 2022 Jan 28;132(1):16126. doi: 10.20452/pamw.16126. Epub 2021 Oct 22. PMID: 34674519.

Hipótesis:

El tratamiento con iSRAA se asocia a un mejor pronóstico en los pacientes con IC hospitalizados por COVID-19.

Materiales y métodos:

Realizamos un estudio nacional observacional, retrospectivo y multicéntrico llevado a cabo con pacientes hospitalizados por COVID-19. Los datos se obtuvieron del Registro SEMI-COVID-19 de la SEMI y se recogieron desde el 1 de marzo hasta el 18 de septiembre de 2020. Todos los pacientes incluidos tenían una edad ≥ 18 años y enfermedad por COVID-19 confirmada microbiológicamente mediante RT-PCR obtenida mediante una muestra nasofaríngea, de esputo o de lavado bronco-alveolar.

El grado de gravedad de la COVID-19 se estableció según el estado clínico del paciente al ingreso: grado moderado (signos clínicos de neumonía sin datos de gravedad, incluyendo una saturación de oxígeno basal $\geq 92\%$), grado grave (signos clínicos de neumonía más uno de los siguientes: saturación basal de oxígeno $< 92\%$; frecuencia respiratoria en reposo > 30 rpm; dificultad respiratoria grave), y grado crítico (sepsis o shock con SDRA y/o disfunción o fallo multiorgánico).

Los datos de laboratorio (hemograma, perfil bioquímico, gasometría, pruebas de coagulación) se recogieron en el momento del ingreso. Se recogió la toma de tratamientos previos al ingreso como iSRAA, estatinas, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes,

antidiabéticos orales o insulina. Los tratamientos intrahospitalarios analizados fueron estatinas, antiagregantes, anticoagulantes, hidroxiclороquina/cloroquina, lopinavir/ritonavir, azitromicina, remdesivir, interferón- β , glucocorticoides, y tocilizumab.

En este estudio, los pacientes se clasificaron en 3 grupos según el uso de iSRAA: continuación de iSRAA en el hospital (pacientes tratados con iSRAA previamente al ingreso que continuaron recibiendo iSRAA durante la hospitalización); retirada de iSRAA en el hospital (pacientes tratados con iSRAA previamente al ingreso que dejaron de recibir iSRAA durante la hospitalización); y sin uso de iSRAA (pacientes que no usaron iSRAA antes ni durante la hospitalización).

La variable resultado primaria fue la mortalidad intrahospitalaria según el uso o no uso de iSRAA en el hospital. Los resultados secundarios fueron: un resultado compuesto que incluía la necesidad de ingreso en la UCI, la ventilación mecánica invasiva y no invasiva, o la mortalidad intrahospitalaria; la IC aguda descompensada; y las complicaciones intrahospitalarias, definidas como la aparición de al menos una de las siguientes: neumonía bacteriana secundaria, SDRA, IC aguda descompensada, arritmia, síndrome coronario agudo, miocarditis, crisis epilépticas, accidente cerebrovascular, shock, sepsis, insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular diseminada, ETEV, síndrome de disfunción orgánica múltiple, isquemia aguda de las extremidades, ingreso en UCI, o necesidad de ventilación mecánica.

Los análisis estadísticos se realizaron con el software R, versión 3.6.2. Las variables categóricas se expresaron como valores absolutos y porcentajes, mientras que las variables continuas, como medias (DE) o medianas (rangos intercuartílicos), dependiendo de siguieran una distribución normal o no normal. Las diferencias entre grupos se determinaron mediante la prueba χ^2 de Pearson para las variables categóricas y la prueba t de 2 muestras o la prueba de Mann-Whitney para las variables continuas.

Para emparejar a un paciente de un grupo con un paciente de otro grupo en una proporción 1:1, se realizó un *propensity score matching* con el algoritmo *nearest neighbour*

matching, conocido también como algoritmo *greedy matching*, con un calibrado de 0,1. Se realizó una regresión logística para determinar la probabilidad de recibir tratamiento con glucocorticoides y se incluyeron variables que podrían haber afectado a los resultados como variables independientes. Se utilizó una regresión logística para determinar la probabilidad de recibir tratamiento con iSRAA se incluyeron factores que podrían haber afectado a los resultados como variables independientes (edad, sexo, comorbilidades, tratamiento previo al ingreso, presentación clínica, datos de laboratorio y tratamiento intrahospitalario). Se calcularon las diferencias medias estandarizadas para evaluar la idoneidad del emparejamiento por propensión. Para estimar la asociación entre el tratamiento y los resultados del estudio, se utilizaron modelos de regresión logística de efectos condicionales y mixtos (tanto pares emparejados como efectos aleatorios).

Resultados:

De los 16.514 pacientes incluidos en el registro SEMI-COVID-19, 1.171 (7,1%) tenían antecedentes de IC. Cuando se agruparon según el uso de iSRAA, 333 pacientes continuaron el tratamiento con iSRAA durante la hospitalización, 288 interrumpieron el tratamiento con iSRAA durante el ingreso y 550 no utilizaron iSRAA ni antes ni durante la hospitalización. Antes del emparejamiento por propensión, se observaron varias diferencias entre los grupos de iSRAA en el análisis comparativo con respecto a las características clínicas, el manejo y los resultados (**Anexo 6, tabla 21**). Tras el emparejamiento por propensión de cada grupo, todas las características de los pacientes estaban bien equilibradas y no se observaron diferencias significativas. Las características de los pacientes tras el emparejamiento por propensión se muestran en el **anexo 6, tablas 22-24**.

Tras el emparejamiento por propensión y la regresión logística, los pacientes que continuaron recibiendo iSRAA durante la hospitalización tuvieron menores tasas de mortalidad intrahospitalaria, de resultado adverso compuesto, complicaciones intrahospitalarias e IC aguda descompensada en comparación con los pacientes que interrumpieron el tratamiento o los que nunca utilizaron iSRAA. Los pacientes que interrumpieron el tratamiento con iSRAA mostraron menores tasas de complicaciones intrahospitalarias e IC aguda descompensada en comparación con los individuos que nunca

recibieron iSRAA. No se observaron diferencias en cuanto a la mortalidad intrahospitalaria o el resultado adverso compuesto entre estos 2 grupos. Las asociaciones entre la continuación del tratamiento con iSRAA en el hospital, la retirada del tratamiento con iSRAA en el hospital y el no uso de iSRAA y los resultados del estudio tras el emparejamiento por propensión se muestran en las **Tablas 18, 19 y 20**.

RESULTADOS	GRUPOS DE TRATAMIENTO			REGRESION LOGISTICA CONDICIONAL		REGRESION LOGISTICA DE EFECTOS MIXTOS	
	iSRAA durante el ingreso (n=196)	Suspensión de iSRAA durante el ingreso (n=196)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Mortalidad intrahospitalaria	60 (30,6%)	85 (43,4%)	0,02	0,79 (0,58-0,91)	0,009	0,79 (0,58-0,92)	0,01
Variable compuesta*	93 (47,4%)	115 (58,7%)	0,03	0,83 (0,60-0,94)	0,01	0,83 (0,60-0,92)	0,02
Complicaciones intrahospitalarias**	126 (64,3%)	145 (74%)	0,04	0,85 (0,61-0,98)	0,04	0,86 (0,60-0,97)	0,04
IC aguda descompensada	59 (30,1%)	77 (39,3%)	0,04	0,85 (0,60-0,95)	0,02	0,86 (0,61-0,95)	0,03

Tabla 18: Asociación entre la continuación en el hospital y la retirada en el hospital de los iSRAA y complicaciones intrahospitalarias. Análisis de regresión logística.

*Variable compuesta: ingreso en UCI, ventilación mecánica invasiva y no invasiva, o mortalidad intrahospitalaria.

** Complicaciones intrahospitalarias: neumonía bacteriana secundaria, SDRA, IC aguda descompensada, arritmia, síndrome coronario agudo, miocarditis, crisis epilépticas, accidente cerebrovascular, shock, sepsis, insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular diseminada, ETEV, síndrome de disfunción orgánica múltiple, isquemia aguda de las extremidades, ingreso en UCI, o necesidad de ventilación mecánica.

RESULTADOS	GRUPOS DE TRATAMIENTO			REGRESION LOGISTICA CONDICIONAL		REGRESION LOGISTICA DE EFECTOS MIXTOS	
	iSRAA durante el ingreso (n=236)	Nunca se usaron iSRAA (n=236)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Mortalidad intrahospitalaria	73 (30,9%)	119 (50,4%)	0,008	0,67 (0,43-0,89)	0,002	0,67 (0,44-0,89)	0,002
Variable compuesta*	110 (46,6%)	165 (69,9%)	0,003	0,65 (0,45-0,91)	0,006	0,65 (0,45-0,92)	0,007
Complicaciones intrahospitalarias**	149 (63,1%)	189 (80,1%)	0,01	0,71 (0,46-0,90)	0,01	0,73 (0,47-0,90)	0,01
IC aguda descompensada	71 (30,1%)	115 (48,7%)	0,01	0,69 (0,48-0,91)	0,008	0,69 (0,49-0,91)	0,007

Tabla 19: Asociación entre la continuación en el hospital y la no utilización de los iSRAA y complicaciones intrahospitalarias. Análisis de regresión logística.

*Variable compuesta: ingreso en UCI, ventilación mecánica invasiva y no invasiva, o mortalidad intrahospitalaria.

** Complicaciones intrahospitalarias: neumonía bacteriana secundaria, SDRA, IC aguda descompensada, arritmia, síndrome coronario agudo, miocarditis, crisis epilépticas, accidente cerebrovascular, shock, sepsis, insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular diseminada, ETEV, síndrome de disfunción orgánica múltiple, isquemia aguda de las extremidades, ingreso en UCI, o necesidad de ventilación mecánica.

RESULTADOS	GRUPOS DE TRATAMIENTO			REGRESION LOGISTICA CONDICIONAL		REGRESION LOGISTICA DE EFECTOS MIXTOS	
	Suspensión de iSRAA durante el ingreso (n=178)	Nunca se usaron iSRAA (n=178)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Mortalidad intrahospitalaria	80 (44,9%)	88 (49,4%)	0,15	0,90 (0,65-1,27)	0,1	0,91 (0,66-1,27)	0,11
Variable compuesta*	106 (59,6%)	115 (64,6%)	0,13	0,89 (0,67-1,30)	0,1	0,90 (0,67-1,31)	0,1
Complicaciones intrahospitalarias**	125 (70,2%)	140 (78,7%)	0,04	0,84 (0,68-0,99)	0,041	0,85 (0,67-0,99)	0,04
IC aguda descompensada	71 (38,2%)	85 (47,8%)	0,04	0,84 (0,67-0,99)	0,04	0,83(0,67-0,98)	0,04

Tabla 20: Asociación entre la retirada en el hospital y la no utilización de los iSRAA y complicaciones intrahospitalarias. Análisis de regresión logística.

*Variable compuesta: ingreso en UCI, ventilación mecánica invasiva y no invasiva, o mortalidad intrahospitalaria.

**Complicaciones intrahospitalarias: neumonía bacteriana secundaria, SDRA, IC aguda descompensada, arritmia, síndrome coronario agudo, miocarditis, crisis epilépticas, accidente cerebrovascular, shock, sepsis, insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular diseminada, ETEV, síndrome de disfunción orgánica múltiple, isquemia aguda de las extremidades, ingreso en UCI, o necesidad de ventilación mecánica.

9. DISCUSION GENERAL

La IC representa una de las principales causas de ingreso hospitalario en nuestro medio^{1,184}. En los últimos años, la tasa de mortalidad por IC ha tenido una tendencia a la baja debido a la incorporación de nuevos tratamientos que han demostrado beneficios significativos¹², una mayor adherencia a las guías por parte del personal sanitario¹, y un mejor manejo de las principales causas de descompensación cardiaca, como la isquemia coronaria, también en descenso¹⁸⁵.

Los primeros estudios observacionales publicados sobre pacientes con IC hospitalizados por COVID-19 mostraron un aumento de la mortalidad respecto a los pacientes sin antecedentes de IC¹⁸⁶. Sólo algunas publicaciones han intentado predecir que variables durante el ingreso se asociaban a un peor pronóstico en pacientes con IC ingresados por COVID-19¹⁸⁷.

La presente tesis viene respaldada por tres artículos científicos publicados en revistas internacionales de segundo, con un factor de impacto acumulado de 13,172.

En nuestro estudio, hemos observado que la presencia de IC, tanto en pacientes con antecedentes de IC como en aquellos que la desarrollaron durante la hospitalización, se asoció a tasas de mortalidad cercanas al 50%, superior a las descritas en estudios previos de pacientes hospitalizados tanto por IC descompensada^{188,189} como por IC y COVID-19¹⁸⁷. La mortalidad fue mayor en pacientes con descompensación durante la hospitalización respecto a los pacientes que presentaban IC previa al ingreso por COVID-19. Este hecho refleja el impacto y la gravedad de la COVID-19 en el desarrollo de IC aguda.

Previo a la pandemia, las causas más frecuentes de muerte en pacientes con antecedentes de IC han sido la IC descompensada, la muerte súbita y las causas no cardiovasculares^{190,191}. Durante la pandemia, la COVID-19 se convirtió en la principal causa

de muerte en pacientes hospitalizados con IC, como sugiere la alta tasa de mortalidad intrahospitalaria observada en nuestro trabajo.

La edad avanzada, una alta carga de comorbilidades y un alto grado de dependencia son elementos característicos de los pacientes con IC hospitalizados por COVID-19 en nuestro medio. Las prevalencias de hipertensión arterial (80%), de fibrilación auricular (40%), de diabetes mellitus (20%), de enfermedad renal crónica moderada-grave (17%), de obesidad (25%) y de dependencia funcional (38%), son similares a las encontradas en pacientes con IC hospitalizados por motivos distintos a la infección por SARS-CoV-2^{192,193}.

Los pacientes con IC hospitalizados por COVID-19 de nuestro estudio presentaron un gran número de complicaciones, destacando el SDRA, que expone el proceso inflamatorio inducido por el SARS-CoV-2 que se produce en estos pacientes. Probablemente, este sea uno de los principales motivos por el que la mortalidad en pacientes con IC y COVID-19 sea más elevada que en pacientes con IC sin COVID-19.

El envejecimiento y las enfermedades crónicas son sólo algunos de los diversos condicionantes clínicos que podrían favorecer el desarrollo y predisponer la aparición de complicaciones intrahospitalarias por COVID-19^{194,195}. En este sentido, en nuestro trabajo identificamos factores al ingreso que han sido asociados como factores de riesgo de mortalidad en pacientes con IC hospitalizados por COVID-19. La edad avanzada es uno de los principales factores de riesgo asociados a mayor mortalidad en este perfil de pacientes^{187,195}, datos que se confirman en nuestra población.

Por otra parte, los pacientes de nuestro estudio que presentan un estado crítico al momento del ingreso hospitalario tendrán un peor pronóstico, por lo que precisan un seguimiento más estricto durante su hospitalización. Este hecho se confirma con otros estudios publicados sobre COVID-19^{196,197}.

En nuestro trabajo describimos una serie de variables clínicas y analíticas, fácilmente objetivables en el momento del ingreso hospitalario, que ayudan a identificar a los pacientes

con IC y COVID-19 que presentan un mayor riesgo de complicaciones y muerte durante su ingreso. Estas variables podrían emplearse para desarrollar escalas pronósticas al ingreso que identifiquen a los pacientes de mayor riesgo.

En nuestro estudio, el aumento de la frecuencia cardiaca, la insuficiencia renal aguda, niveles elevados de PCR y de LDH se asociaron significativamente con un aumento de la mortalidad. El aumento de la frecuencia cardiaca puede ser consecuencia de efectos directos de la infección por SARS-CoV-2, pero también puede verse agravada por el estado proinflamatorio sistémico. En cualquier caso, la taquicardia mantenida puede empeorar el pronóstico de los pacientes con IC hospitalizados por la COVID-19¹⁹⁸. El deterioro de la función renal también se asocia a un peor pronóstico en pacientes hospitalizados por COVID-19. En pacientes con IC y COVID-19, la presencia de insuficiencia renal dificulta la homeostasis de la volemia, siendo un marcador de mal pronóstico¹⁹⁹. Diferentes estudios observacionales han encontrado una correlación positiva entre el aumento de LDH y de PCR y la mortalidad por COVID-19. La elevación de LDH se asocia a una neumonía por COVID-19 más severa y es un marcador general de daño tisular²⁰⁰. Hasta ahora no se había estudiado el significado pronóstico de la LDH y de la PCR en pacientes con IC y COVID-19, pero parece razonable que, como mostramos en nuestro trabajo, un aumento de la LDH o de la PCR en la admisión conlleve una peor evolución clínica.

Todos estos factores son fácilmente identificables en el momento del ingreso hospitalario, y pueden definir un perfil de paciente que requiere una vigilancia más estrecha debido al alto riesgo de complicaciones y muerte al ingresar por IC y COVID-19. Estos resultados pueden emplearse para establecer escalas pronósticas que identifiquen a los pacientes con mayor vulnerabilidad.

Otros marcadores de mal pronóstico, asociados a una mayor mortalidad intrahospitalaria por COVID-19, como la linfopenia o el aumento de dímero D²⁰¹, no se relacionaron con una mayor mortalidad en nuestra población de pacientes con IC. Esta discrepancia podría justificarse por varias razones. Por un lado, algunos autores señalan que la linfopenia puede acentuarse por el uso de glucocorticoides, terapia que aún no habían

recibido nuestros pacientes al ingreso²⁰². Por otro lado, el punto de corte para la definición de linfopenia varía en los diferentes estudios²⁰³. Respecto a la falta de asociación en nuestra serie entre niveles de dímero D y mortalidad, hay que tener en consideración que en nuestro trabajo sólo analizamos los parámetros inflamatorios al ingreso, a diferencia de otros estudios que emplean determinaciones seriadas durante la hospitalización²⁰⁴, y es conocido que el incremento de estos biomarcadores suele producirse mayormente en la fase inflamatoria de la enfermedad.

Por otra parte, el empleo de glucocorticoides en la COVID-19 ha sido ampliamente debatido²⁰⁵. Aunque se ha descrito que los glucocorticoides se asocian a una mejora de los resultados clínicos, los análisis secuenciales sugieren la necesidad de realizar más investigaciones para confirmar estos resultados²⁰⁶.

Entre los pacientes hospitalizados con COVID-19, la presencia de IC se ha señalado como factor de peor pronóstico¹⁵⁰. Se disponen de pocos datos sobre el enfoque terapéutico de estos pacientes. De hecho, hay pocas pruebas sobre el uso de glucocorticoides sistémicos en la IC en general. Una dosis elevada de glucocorticoides puede favorecer la retención de sodio y agua en pacientes con IC, hecho que puede empeorar la situación funcional del paciente y desencadenar una IC aguda¹⁶⁷, por lo que el uso de estos fármacos debe sopesarse cuidadosamente de forma individual, evaluando sus riesgos y beneficios^{1,167}.

Por otro lado, los glucocorticoides, por su acción antiinflamatoria e inmunosupresora²⁰⁵ resultan útiles en pacientes con COVID-19 moderada o grave, reduciendo la mortalidad y las complicaciones de la enfermedad²⁰⁶. Su uso está desaconsejando en pacientes que no requieren apoyo ventilatorio²⁰⁷.

La definición de gravedad de la COVID-19, el tipo o la dosis de glucocorticoides utilizada, o su asociación a otros tratamientos frente al SARS-CoV-2, son algunos aspectos que precisan una mayor investigación debido a la gran heterogeneidad existente entre los trabajos publicados^{206,207}. En nuestro estudio, los pacientes con IC hospitalizados por COVID-19 que recibieron tratamiento con glucocorticoides presentaron mayores tasas de

mortalidad intrahospitalaria, de descompensaciones de IC, de necesidad de soporte ventilatorio y de otras complicaciones intrahospitalarias. Comparando los datos con el estudio RECOVERY, nuestros pacientes eran 11,6 años mayores y presentaban un mayor número de comorbilidades (incluyendo la IC), factores que podrían explicar la superior mortalidad observada en el grupo tratado con glucocorticoides en nuestro estudio frente a lo encontrado en el ensayo clínico RECOVERY (49,7% frente a 22,9%)¹⁶⁹.

Hemos observado que los pacientes con antecedentes de IC hospitalizados por COVID-19 que continuaron recibiendo iSRAA mostraron menores tasas de mortalidad intrahospitalaria y de otras complicaciones en comparación con aquellos en los que se suspendió el tratamiento, y especialmente en comparación con los pacientes nunca tratados con iSRAA. Se observó un beneficio parcial en los pacientes que usaron de iSRAA antes del ingreso y en los que se suspendió el tratamiento en el hospital, los cuales mostraron menores tasas de complicaciones intrahospitalarias e IC descompensada en comparación con los no usuarios de iSRAA.

El papel de los iSRAA en pacientes con COVID-19 ha sido ampliamente discutido²⁰⁷. En los primeros meses de pandemia, la continuidad de su uso fue cuestionada por la posibilidad de que aumentaran la concentración de ACE2, con un aumento de la carga viral y del daño pulmonar asociado²⁰⁸. Aunque estudios recientes indican que el tratamiento previo podría ser beneficioso en pacientes con COVID-19^{209,210}, la evidencia sobre la seguridad y beneficio del empleo de iSRAA en pacientes con IC ingresados por COVID-19 es limitada. Los estudios se centran mayormente en las implicaciones clínicas de la IC en el curso de la COVID-19 más que en el tratamiento previo al ingreso^{150,211,212}. Aunque estos estudios sólo incluyeron un número limitado de pacientes con IC, el uso de iSRAA antes del ingreso mostró una asociación neutra con los acontecimientos adversos. Los iSRAA son medicamentos esenciales en los pacientes con IC, especialmente en los que tienen una fracción de eyección reducida²¹², y su retirada o no utilización podría conducir a peores resultados clínicos, lo que concuerda con nuestros resultados y con los documentos de posicionamiento sobre el manejo de la IC en pacientes con COVID-19^{167,213}.

Nuestros resultados tienen gran relevancia porque aportan evidencia sobre los beneficios asociados a la continuación del tratamiento con iSRAA durante la hospitalización en pacientes con IC ingresados por COVID-19. Además, los pacientes tratados con iSRAA antes del ingreso en los que se interrumpió el tratamiento en el hospital también mostraron algunos beneficios en comparación con los no usuarios de iSRAA, lo que demuestra efectos protectores prolongados de los fármacos durante la hospitalización. Estos resultados apoyan la evidencia previa sobre los potenciales efectos beneficiosos del uso de iSRAA en pacientes con COVID-19^{167,212,213}.

Son necesarios nuevos estudios que profundicen tanto en la estratificación pronóstica como en la eficacia y seguridad del tratamiento de los pacientes con IC y COVID-19, en base a los diferentes fenotipos clínicos, incluyendo la FEVI y los clusters de comorbilidad.

10. CONCLUSIONES

Esta tesis doctoral ha analizado las características y evolución de los pacientes con IC hospitalizados por COVID-19 en España. Además, ha evaluado la respuesta de estos pacientes al tratamiento con glucocorticoides y con iSRAA, terapias ampliamente utilizadas en sujetos con COVID-19 e IC, respectivamente. Las principales conclusiones, respaldadas por los correspondientes tres artículos aportados en esta tesis, se exponen a continuación:

- 1.** Los pacientes con IC hospitalizados por COVID-19 en España presentan una alta tasa de mortalidad, cercana al 50%.
- 2.** La edad avanzada, un alto grado de dependencia funcional, la mayor gravedad en la presentación clínica al ingreso, y la alteración de ciertos biomarcadores (como el aumento de creatinina sérica, LDH y PCR) en el momento de la admisión, se han identificado como predictores de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con IC hospitalizados por COVID-19.
- 3.** El empleo de glucocorticoides en pacientes con IC hospitalizados por COVID-19 se asocia a una mayor tasa de muerte hospitalaria, de descompensación aguda de IC, de necesidad de ventilación mecánica invasiva y no invasiva, y de otras complicaciones intrahospitalarias.
- 4.** Los pacientes con IC que continúan tratamiento con iSRAA durante su hospitalización por COVID-19 presentan tasas más bajas de mortalidad hospitalaria y de otras complicaciones en comparación con aquellos pacientes a quienes se le retiró el tratamiento al ingreso y, especialmente, respecto a los sujetos que nunca recibieron iSRAA.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

11. REFERENCIAS

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42:3599-726.
2. Kurmani S, Squire I. Acute heart failure: Definition, classification and epidemiology. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14:385-92.
3. Sinnenberg L, Givertz MM. Acute heart failure. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30:104-12.
4. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, Ayers CR, Velez-Martinez M, Mishkin JD, et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail*. 2014;2:24-31.
5. Fudim M, Parikh KS, Dunning A, DeVore AD, Mentz RJ, Schulte PJ, et al. Relation of volume overload to clinical outcomes in acute heart failure (from ASCEND-HF). *Am J Cardiol*. 2018;122:1506-12.
6. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola V-P, Coats AJ, Piepoli MF, Crespo-Leiro MG, et al. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry: Outcome of patients hospitalized for acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1242-54.
7. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola V-P, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J*. 2006;27:2725-36.
8. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: A report of the heart failure society of America, heart failure association of the European society of cardiology, Japanese heart failure society and writing committee of the universal definition of heart failure: Endorsed by the Canadian heart failure society, heart failure association of India, cardiac society of Australia and New Zealand, and Chinese heart failure association: Endorsed by the Canadian heart failure society, heart failure association of India, cardiac society of Australia and New Zealand, and Chinese heart failure association. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:352-80.
9. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2004;25:1614-9.

10. Metra M, Teerlink JR. Heart failure. *Lancet*. 2017;390:1981-95.
11. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, Crespillo AP, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet*. 2018;391:572-80.
12. Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:649-56.
13. Segovia J. Los números de la insuficiencia cardíaca: una oportunidad para mejorar. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2013;213:25-7.
14. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1624-34.
15. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola V-P, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1574-85.
16. Permanyer Miralda G, Soriano N, Brotons C, Moral I, Pinar J, Cascant P, et al. Características basales y determinantes de la evolución en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca en un hospital general. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:571-8.
17. Di Palo KE, Barone NJ. Hypertension and heart failure: Prevention, targets, and treatment. *Heart Fail Clin*. 2020;16:99-106.
18. Ziaeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:368-78.
19. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJV. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:130-9.
20. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407-77.
21. Vega JDS, Luque MCA, Salinas GLA, Gómez JLZ. Actualización clínica: insuficiencia cardíaca, concepto y clasificación. *Medicine*. 2021;13:2011-7.



22. Dunlay SM, Weston SA, Jacobsen SJ, Roger VL. Risk factors for heart failure: a population-based case-control study. *Am J Med.* 2009;122:1023–8.
23. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29:5–115.
24. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, Islam S, Mente A, Hystad P, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:795–808.
25. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study: The Framingham heart study. *Circulation.* 2002;106:3068–72.
26. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet.* 2006;368:1005–11.
27. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E Jr, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol.* 2006;16:63–70.
28. Boussuges A, Pinet C, Molenat F, Burnet H, Ambrosi P, Badier M, et al. Left atrial and ventricular filling in chronic obstructive pulmonary disease. An echocardiographic and Doppler study: An echocardiographic and Doppler study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:670–5.
29. de Miguel Díez J, Chancafe Morgan J, Jiménez García R. The association between COPD and heart failure risk: a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:305–12.
30. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21:21.
31. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association: A report from the American heart association. *Circulation.* 2015;131:e29-322.
32. Boonman-de Winter LJM, Rutten FH, Cramer MJM, Landman MJ, Liem AH, Rutten GEHM, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left

- ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012;55:2154–62.
33. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44:S125–50.
 34. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–28.
 35. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644–57.
 36. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347–57.
 37. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383:1425–35.
 38. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295–306.
 39. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995–2008.
 40. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413–24.
 41. Anker SD, Butler J, Filippatos GS, Jamal W, Salsali A, Schnee J, et al. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:1279–87.
 42. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436–46.

43. Gómez-Huelgas R, Sanz-Cánovas J, Cobos-Palacios L, López-Sampalo A, Pérez-Belmonte LM. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for cardiovascular and renal protection: A treatment approach far beyond their glucose-lowering effect. *Eur J Intern Med.* 2022;96:26–33.
44. Donataccio MP, Vanzo A, Bosello O. Obesity paradox and heart failure. *Eat WeightDisord.* 2021;26:1697–707.
45. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:305–13.
46. Sciomer S, Moscucci F, Salvioni E, Marchese G, Bussotti M, Corrà U, et al. Role of gender, age and BMI in prognosis of heart failure. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27:46–51.
47. Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, Dunbar SB, Francis GS, Horwich T, et al. Contributory risk and management of comorbidities of hypertension, obesity, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and metabolic syndrome in chronic heart failure: A scientific statement from the American heart association. *Circulation.* 2016;134:e535–78.
48. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM, et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1990;322:1700–7.
49. Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, Davos C, Bolger A, Sharma R, et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1933–40.
50. Horwich TB, Hernandez AF, Dai D, Yancy CW, Fonarow GC. Cholesterol levels and in-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure. *Am Heart J.* 2008;156:1170–6.
51. Kondo T, Nakano Y, Adachi S, Murohara T. Effects of tobacco smoking on cardiovascular disease. *Circ J.* 2019;83:1980–5.
52. Kamimura D, Cain LR, Mentz RJ, White WB, Blaha MJ, DeFilippis AP, et al. Cigarette smoking and incident heart failure: Insights from the Jackson Heart Study: Insights from the Jackson Heart Study. *Circulation.* 2018;137:2572–82.
53. Haynes R, Zhu D, Judge PK, Herrington WG, Kalra PA, Baigent C. Chronic kidney disease, heart failure and neprilysin inhibition. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35:558–64.

54. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, Piña IL, McIntyre CW, Komenda P, et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019;95:1304–17.
55. Aguirre Tejedó A, Miró Ò. Precipitating factors in acute heart failure: a review. *Emergencias.* 2017;29:185–93.
56. Mallick A, Januzzi JL Jr. Biomarkers in acute heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015;68:514–25.
57. Pourafkari L, Tajlil A, Nader ND. Biomarkers in diagnosing and treatment of acute heart failure. *Biomark Med.* 2019;13(1):1235–49.
58. Núñez J, de la Espriella R, Miñana G, Santas E, Llácer P, Núñez E, et al. Antigen carbohydrate 125 as a biomarker in heart failure: a narrative review. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:1445–57.
59. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1971;285:1441–6.
60. Gohar A, Rutten FH, den Ruijter H, Kelder JC, von Haehling S, Anker SD, et al. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide for the early detection of non-acute heart failure: Detection of non-acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1219–27.
61. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess.* 2009;13:1–207
62. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2017;18(1):1301–10.
63. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev.* 2017;3:7–11.
64. Lupón J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, de Antonio M, Perera-Lluna A, López-Ayerbe J, et al. Dynamic trajectories of left ventricular ejection fraction in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:591–601.

65. Xanthakis V, Enserro DM, Larson MG, Wollert KC, Januzzi JL, Levy D, et al. Prevalence, neurohormonal correlates, and prognosis of heart failure stages in the community. *JACC Heart Fail.* 2016;4:808–15.
66. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology: Advanced heart failure: HFA position statement. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1505–35.
67. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1123–33.
68. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325:293–302.
69. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA.* 1995;273:1450–6.
70. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:9–13.
71. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344(16):1651–8.
72. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341:709–17.
73. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371:993–1004.
74. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.* 2003;362:772–6.

75. Kosiborod MN, Angermann CE, Collins SP, Teerlink JR, Ponikowski P, Biegus J, et al. Effects of empagliflozin on symptoms, Physical Limitations and quality of life in patients hospitalized for acute heart failure - results from the EMPULSE trial. *Circulation*. 2022.
76. Pérez-Belmonte LM, Ricci M, Sanz-Cánovas J, Millán-Gómez M, Osuna-Sánchez J, Ruiz-Moreno MI, et al. Efficacy and safety of empagliflozin continuation in patients with type 2 diabetes hospitalised for acute decompensated heart failure. *J Clin Med*. 2021;10:3540.
77. Pérez-Belmonte LM, Sanz-Cánovas J, Millán-Gómez M, Osuna-Sánchez J, López-Sampalo A, Ricci M, et al. Clinical benefits of empagliflozin in very old patients with type 2 diabetes hospitalized for acute heart failure. *J Am Geriatr Soc*. 2022;70:862–71.
78. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol*. 2002;82:149–58.
79. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376:875–85.
80. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Franciosa JA, Harston WE, Tristani FE, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1986;314:1547–52.
81. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336:525–33.
82. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J*. 2000;21:2071–8.
83. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346:877–83.
84. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, Gold MR, Young JB, Claude Daubert J, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. *Eur Heart J*. 2013;34:3547–56.

85. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27:2338–45.
86. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362:777–81.
87. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39:26–35.
88. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370:1383–92.
89. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1609–20.
90. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385:1451–61.
91. Walker BR. Glucocorticoids and cardiovascular disease. *Eur J Endocrinol*. 2007;157:545–59.
92. Pujades-Rodriguez M, Morgan AW, Cubbon RM, Wu J. Dose-dependent oral glucocorticoid cardiovascular risks in people with immune-mediated inflammatory diseases: A population-based cohort study. *PLoS Med*. 2020;17:e1003432.
93. Li S, Zhao Q, Zhen Y, Li L, Mi Y, Li T, et al. The impact of glucocorticoid therapy on guideline-directed medical treatment titration in patients hospitalized for heart failure with low blood pressure: A retrospective study. *Int J Gen Med*. 2021;14:6693–701.
94. Miró Ò, Takagi K, Gayat E, Llorens P, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, et al. CORT-AHF study: Effect on outcomes of systemic corticosteroid therapy during early management Acute Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2019;7:834–45.

95. Liu C, Liu K, COPE-ADHF Study Group. Cardiac outcome prevention effectiveness of glucocorticoids in acute decompensated heart failure: COPE-ADHF study: COPE-ADHF study. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2014;63:333–8.
96. Zhang H, Liu C, Ji Z, Liu G, Zhao Q, Ao YG, et al. Prednisone adding to usual care treatment for refractory decompensated congestive heart failure. *Int Heart J.* 2008;49:587–95.
97. 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;395:497–506.
98. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. Who.int. [citado el 12 de julio de 2022]. Disponible en: [https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
99. García-Iglesias JJ, Gómez-Salgado J, Martín-Pereira J, Fagundo-Rivera J, Ayuso-Murillo D, Martínez-Riera JR, et al. Impact of SARS-CoV-2 (Covid-19) on the mental health of healthcare professionals: a systematic review. *Rev Esp Salud Publica.* 2020;94.
100. Russell FM, Greenwood B. Who should be prioritised for COVID-19 vaccination? *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17:1317–21.
101. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020;5:536–44.
102. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020;41:1100–15.
103. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579:270–3.
104. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395:565–74.
105. Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7:439–50.

106. Snijder EJ, van der Meer Y, Zevenhoven-Dobbe J, Onderwater JJM, van der Meulen J, Koerten HK, et al. Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus replication complex. *J Virol.* 2006;80:5927–40.
107. Wu H-Y, Brian DA. Subgenomic messenger RNA amplification in coronaviruses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:12257–62.
108. Sun K, Gu L, Ma L, Duan Y. Atlas of ACE2 gene expression reveals novel insights into transmission of SARS-CoV-2. *Heliyon.* 2021;7:e05850.
109. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202:756–9.
110. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *N Engl J Med.* 2020;382:2081–90.
111. Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NK, et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature.* 2020;582:557–60.
112. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016;24:490–502.
113. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 2003;348:1953–66.
114. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507–13.
115. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26:1017–32.
116. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: A descriptive, cross-sectional, multicenter study: A descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2020;115:766–73.

117. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77:683–90.
118. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1023–6.
119. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol.* 2020;13:1265–75.
120. Mina A, van Besien K, Plataniias LC. Hematological manifestations of COVID-19. *Leuk Lymphoma.* 2020;61:2790–8.
121. Chen R, Sang L, Jiang M, Yang Z, Jia N, Fu W, et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146:89–100.
122. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med.* 2021;26:107–8.
123. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol.* 2020;127:104370.
124. Broman N, Rantasärkkä K, Feuth T, Valtonen M, Waris M, Hohenthal U, et al. IL-6 and other biomarkers as predictors of severity in COVID-19. *Ann Med.* 2021;53:410–2.
125. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, et al. Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lab Anal.* 2020;34:e23618.
126. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol.* 2021;31:1–10.
127. Tarighi P, Eftekhari S, Chizari M, Sabernavaei M, Jafari D, Mirzabeigi P. A review of potential suggested drugs for coronavirus disease (COVID-19) treatment. *Eur J Pharmacol.* 2021;895:173890.
128. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill

patients with COVID-19: A meta-analysis: A meta-analysis. *JAMA*. 2020;324:1330–41.

129. Li Q, Li W, Jin Y, Xu W, Huang C, Li L, et al. Efficacy evaluation of early, low-dose, short-term corticosteroids in adults hospitalized with non-severe COVID-19 pneumonia: A retrospective cohort study. *Infect Dis Ther*. 2020;9:823–36.
130. Keller MJ, Kitsis EA, Arora S, Chen J-T, Agarwal S, Ross MJ, et al. Effect of systemic glucocorticoids on mortality or mechanical ventilation in patients with COVID-19. *J Hosp Med*. 2020;15:489–93.
131. Pulakurthi YS, Pederson JM, Saravu K, Gupta N, Balasubramanian P, Kamrowski S, et al. Corticosteroid therapy for COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100:e25719.
132. Gómez-Mesa JE, Galindo-Coral S, Montes MC, Muñoz Martin AJ. Thrombosis and coagulopathy in COVID-19. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46:100742.
133. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:1491–502.
134. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397:1637–45.
135. Rosas IO, Diaz G, Gottlieb RL, Lobo SM, Robinson P, Hunter BD, et al. Tocilizumab and remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med*. 2021;47:1258–70.
136. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. *N Engl J Med*. 2020;383:1813–26.
137. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:1827–37.
138. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2020;396:1345–52.

139. Bansal P, Goyal A, Cusick A 4th, Lahan S, Dhaliwal HS, Bhyan P, et al. Hydroxychloroquine: a comprehensive review and its controversial role in coronavirus disease 2019. *Ann Med.* 2021;53:117–34.
140. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, Corrêa TD, Ferraz LR, Lapa MG, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet.* 2020;396:959–67.
141. Troxel AB, Petkova E, Goldfeld K, Liu M, Tarpey T, Wu Y, et al. Association of convalescent plasma treatment with clinical status in patients hospitalized with COVID-19: A meta-analysis: A meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022;5:e2147331.
142. Axfors C, Janiaud P, Schmitt AM, Van't Hooft J, Smith ER, Haber NA, et al. Association between convalescent plasma treatment and mortality in COVID-19: a collaborative systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Infect Dis.* 2021;21:1170.
143. Snow TAC, Saleem N, Ambler G, Nastouli E, McCoy LE, Singer M, et al. Convalescent plasma for COVID-19: a meta-analysis, trial sequential analysis, and meta-regression. *Br J Anaesth.* 2021;127:834–44.
144. Pasin L, Cavalli G, Navalesi P, Sella N, Landoni G, Yavorovskiy AG, et al. Anakinra for patients with COVID-19: a meta-analysis of non-randomized cohort studies. *Eur J Intern Med.* 2021;86:34–40.
145. Barkas F, Filippas-Ntekouan S, Kosmidou M, Liberopoulos E, Liontos A, Milionis H. Anakinra in hospitalized non-intubated patients with coronavirus disease 2019: a Systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60:5527–37.
146. Kumar S, Saurabh MK, Narasimha VL, Maharshi V. Efficacy of interferon- β in moderate-to-severe hospitalised cases of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig.* 2021;41:1037–46.
147. Rehman SU, Rehman SU, Yoo HH. COVID-19 challenges and its therapeutics. *Biomed Pharmacother.* 2021;142:112015.
148. Goyal P, Reshetnyak E, Khan S, Musse M, Navi BB, Kim J, et al. Clinical characteristics and outcomes of adults with a history of heart failure hospitalized for COVID-19. *Circ Heart Fail.* 2021;14:e008354.
149. Yonas E, Alwi I, Pranata R, Huang I, Lim MA, Gutierrez EJ, et al. Effect of heart failure on the outcome of COVID-19 — A meta analysis and systematic review. *Am J Emerg Med.* 2021;46:204–11.

150. Alvarez-Garcia J, Lee S, Gupta A, Cagliostro M, Joshi AA, Rivas-Lasarte M, et al. Prognostic impact of prior heart failure in patients hospitalized with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:2334–48.
151. Morin DP, Manzo MA, Pantlin PG, Verma R, Bober RM, Krim SR, et al. Impact of preinfection left ventricular ejection fraction on outcomes in COVID-19 infection. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46:100845.
152. Sisti N, Valente S, Mandoli GE, Santoro C, Sciaccaluga C, Franchi F, et al. COVID-19 in patients with heart failure: the new and the old epidemic. *Postgrad Med J*. 2021;97:175–9.
153. Adeghate EA, Eid N, Singh J. Mechanisms of COVID-19-induced heart failure: a short review. *Heart Fail Rev*. 2021;26:363–9.
154. Helms J, Combes A, Aissaoui N. Cardiac injury in COVID-19. *Intensive Care Med*. 2022;48:111–3.
155. Liu K, Fang Y-Y, Deng Y, Liu W, Wang M-F, Ma J-P, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133:1025–31.
156. Úri K, Fagyas M, Mányiné Siket I, Kertész A, Csanádi Z, Sándorfi G, et al. New perspectives in the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) IV: circulating ACE2 as a biomarker of systolic dysfunction in human hypertension and heart failure. *PLoS One*. 2014;9:e87845.
157. Dalia T, Lahan S, Ranka S, Acharya P, Gautam A, Goyal A, et al. Impact of congestive heart failure and role of cardiac biomarkers in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Indian Heart J*. 2021;73(1):91–8.
158. Radhakrishnan K, Allen C, DeMain AS, Park L. Impact of COVID-19 on heart failure self-care: A qualitative study: A qualitative study. *J Cardiovasc Nurs*. 2021;36:609–17.
159. Pranata R, Lim MA, Huang I, Raharjo SB, Lukito AA. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2020;21:1470320320926899.
160. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med*. 2020;130:304–9.



161. Varikasuvu SR, Dutt N, Thangappazham B, Varshney S. Diabetes and COVID-19: A pooled analysis related to disease severity and mortality. *Prim Care Diabetes*. 2021;15:24–7.
162. Wu Z-H, Tang Y, Cheng Q. Diabetes increases the mortality of patients with COVID-19: a meta-analysis. *Acta Diabetol*. 2021;58:139–44.
163. Yang J, Tian C, Chen Y, Zhu C, Chi H, Li J. Obesity aggravates COVID-19: An updated systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93:2662–74.
164. Zuin M, Rigatelli G, Bilato C, Cervellati C, Zuliani G, Roncon L. Dyslipidaemia and mortality in COVID-19 patients: a meta-analysis. *QJM*. 2021;114:390–7.
165. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Almeahmadi M, Alqahtani AS, et al. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: A rapid systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15:e0233147.
166. Cai R, Zhang J, Zhu Y, Liu L, Liu Y, He Q. Mortality in chronic kidney disease patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2021;53:1623–9.
167. Zhang Y, Coats AJS, Zheng Z, Adamo M, Ambrosio G, Anker SD, et al. Management of heart failure patients with COVID-19: a joint position paper of the Chinese Heart Failure Association & National Heart Failure Committee and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:941–56.
168. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region - case series. *N Engl J Med*. 2020;382:2012–22.
169. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:693–704.
170. Crichton ML, Goeminne PC, Tuand K, Vandendriessche T, Tonia T, Roche N, et al. The impact of therapeutics on mortality in hospitalised patients with COVID-19: systematic review and meta-analyses informing the European Respiratory Society living guideline. *Eur Respir Rev*. 2021;30:210171.
171. Thakur M, Datusalia AK, Kumar A. Use of steroids in COVID-19 patients: A meta-analysis. *Eur J Pharmacol*. 2022;914:174579.

172. Kow CS, Ramachandram DS, Hasan SS. Glucocorticoid therapy in patients with COVID-19 and concurrent heart failure. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2022;222:309–10.
173. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khalique Z, Gregson J, Newsome S, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet*. 2019;393:61–73.
174. Pflugfelder PW, Baird G, Tonkon MJ, DiBianco R, Pitt B. Clinical consequences of angiotensin-converting enzyme inhibitor withdrawal in chronic heart failure: A double-blind, placebo-controlled study of quinapril. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:1557–63.
175. Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, Andersson C, Selmer C, Kragholm K, et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with COVID-19 diagnosis and mortality. *JAMA*. 2020;324:168–77.
176. Pauschinger M, Rutschow S, Chandrasekharan K, Westermann D, Weitz A, Peter Schwimmbeck L, et al. Carvedilol improves left ventricular function in murine coxsackievirus-induced acute myocarditis association with reduced myocardial interleukin-1beta and MMP-8 expression and a modulated immune response. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:444–52.
177. Morrison AR, Johnson JM, Ramesh M, Bradley P, Jennings J, Smith ZR. Acute hypertriglyceridemia in patients with COVID-19 receiving tocilizumab. *J Med Virol*. 2020;92:1791–2.
178. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–83.
179. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel index. *Md State Med J*. 1965;14:61–5.
180. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006;354:2473–83.
181. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964;1:1–85.
182. Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res*. 2011;46:399–424.

183. Zhang Z, Kim HJ, Lonjon G, Zhu Y, written on behalf of AME Big-Data Clinical Trial Collaborative Group. Balance diagnostics after propensity score matching. *Ann Transl Med.* 2019;7:16.
184. Laribi S, Aouba A, Nikolaou M, Lassus J, Cohen-Solal A, Plaisance P, et al. Trends in death attributed to heart failure over the past two decades in Europe. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:234–9.
185. Ferreira-González I. The epidemiology of coronary heart disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2014;67:139–44.
186. Bromage DI, Cannatà A, Rind IA, Gregorio C, Piper S, Shah AM, et al. The impact of COVID-19 on heart failure hospitalization and management: report from a Heart Failure Unit in London during the peak of the pandemic. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:978–84.
187. Rey JR, Caro-Codón J, Rosillo SO, Iniesta AM, Castrejón-Castrejón S, Marco-Clement I, et al. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:2205–15.
188. Hermida Ameijeiras A, Pazo Núñez M, de la Fuente Cid R, Lado Lado FL, Hernández Fernández L, Rodríguez López I. Epidemiological events related to decompensated heart failure. *An Med Interna.* 2008;25:256–61.
189. Formiga F, Chivite D, Manito N, Casas S, Riera A, Pujol R. Predictors of in-hospital mortality present at admission among patients hospitalised because of decompensated heart failure. *Cardiology.* 2007;108:73–8.
190. Grigorian Shamagian L, Gonzalez-Juanatey JR, Roman AV, Acuña JMG, Lamela AV. The death rate among hospitalized heart failure patients with normal and depressed left ventricular ejection fraction in the year following discharge: evolution over a 10-year period. *Eur Heart J.* 2005;26:2251–8.
191. Pons F, Lupón J, Urrutia A, González B, Crespo E, Díez C, et al. Mortality and cause of death in patients with heart failure: Findings at a specialist multidisciplinary heart failure unit. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2010;63:303–14.
192. Ramos-Rincon J-M, Buonaiuto V, Ricci M, Martín-Carmona J, Paredes-Ruíz D, Calderón-Moreno M, et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality in very old patients hospitalized with COVID-19 in Spain. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021;76:e28–37.
193. Mueller AL, McNamara MS, Sinclair DA. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging (Albany NY).* 2020;12:9959–81.

194. Rodilla E, Saura A, Jiménez I, Mendizábal A, Pineda-Cantero A, Lorenzo-Hernández E, et al. Association of hypertension with all-cause mortality among hospitalized patients with COVID-19. *J Clin Med*. 2020;9:3136.
195. Promislow DEL. A geroscience perspective on COVID-19 mortality. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2020;75:e30–3.
196. Kashani KB. Hypoxia in COVID-19: Sign of severity or cause for poor outcomes. *Mayo Clin Proc*. 2020;95:1094–6.
197. Xie J, Covassin N, Fan Z, Singh P, Gao W, Li G, et al. Association between hypoxemia and mortality in patients with COVID-19. *Mayo Clin Proc*. 2020;95:1138–47.
198. Manolis AS, Manolis AA, Manolis TA, Apostolopoulos EJ, Papatheou D, Melita H. COVID-19 infection and cardiac arrhythmias. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30:451–60.
199. Portolés J, Marques M, López-Sánchez P, de Valdenebro M, Muñoz E, Serrano ML, et al. Chronic kidney disease and acute kidney injury in the COVID-19 Spanish outbreak. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:1353–61.
200. Rahi MS, Jindal V, Reyes S-P, Gunasekaran K, Gupta R, Jaiyesimi I. Hematologic disorders associated with COVID-19: a review. *Ann Hematol*. 2021;100:309–20.
201. Yan Q, Zuo P, Cheng L, Li Y, Song K, Chen Y, et al. Acute kidney injury is associated with in-hospital mortality in older patients with COVID-19. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021;76:456–62.
202. Yan S, Wu G. Is lymphopenia different between SARS and COVID-19 patients? *FASEB J*. 2021;35:e21245.
203. Toori KU, Qureshi MA, Chaudhry A. Lymphopenia: A useful predictor of COVID-19 disease severity and mortality. *Pak J Med Sci Q*. 2021;37:1984–8.
204. Tjendra Y, Al Mana AF, Espejo AP, Akgun Y, Millan NC, Gomez-Fernandez C, et al. Predicting disease severity and outcome in COVID-19 patients: A review of multiple biomarkers. *Arch Pathol Lab Med*. 2020;144:1465–74.
205. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet*. 2020;395:683–4.



206. Ma S, Xu C, Liu S, Sun X, Li R, Mao M, et al. Efficacy and safety of systematic corticosteroids among severe COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6:83.
207. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Características clínicas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en España: resultados del Registro SEMI-COVID-19. *Rev Clin Esp (Barc).* 2020;220:480–94.
208. Soria Arcos F, Romero Puche A, Vicente Vera T. Controversy regarding ACE inhibitors / ARBs in COVID-19. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:516.
209. Chatrath N, Kaza N, Pabari PA, Fox K, Mayet J, Barton C, et al. The effect of concomitant COVID-19 infection on outcomes in patients hospitalized with heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020;7:4443–7.
210. Yokoyama Y, Aikawa T, Takagi H, Briasoulis A, Kuno T. Association of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors with mortality and testing positive of COVID-19: Meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93:2084–9.
211. Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, Cani DS, Di Pasquale M, Tomasoni D, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J.* 2020;41:1821–9.
212. Sardu C, Maggi P, Messina V, Iuliano P, Sardu A, Iovinella V, et al. Could anti-hypertensive drug therapy affect the clinical prognosis of hypertensive patients with COVID-19 infection? Data from centers of southern Italy. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e016948.
213. Bozkurt B, Kovacs R, Harrington B. Joint HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: Using RAAS antagonists in COVID-19. *J Card Fail.* 2020;26:370.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

12. ANEXOS



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

12.1 Certificado del CEI



DICTAMEN ÚNICO DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

DÑA. GLORIA LUQUE FERNÁNDEZ, COMO SECRETARIA DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN PROVINCIAL DE MÁLAGA.

CERTIFICA

Que este Comité en su sesión del 26/03/2020, ha evaluado el protocolo presentado por el Promotor Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), del estudio clínico clasificado como No EPA, código de protocolo "Registro SEMI-COVID-19" titulado:

"Registro de la Sociedad española de Medicina Interna (SEMI) en pacientes hospitalizados por COVID-19"

Y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

Este CEIm considera que, al tratarse de un estudio retrospectivo, a los pacientes que ya hayan sido dados de alta, se les podrá proporcionar el Consentimiento Informado vía oral, dejando constancia de ello en la Historia Clínica. A los que vayan a ser dados de alta, se aprovechará para solicitárselo previo al mismo.

Y que este Comité considera, que dicho estudio clínico puede ser realizado, y que la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en Málaga a 27 de marzo de 2020

Fdo. Dra. Gloria Luque Fernández
Secretaria del CEI

Hospital Regional Universitario
Avda. Carlos Haya, s/n
Teléfono 951 29 19 77
29010 - Málaga



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

12.2 Publicaciones del registro SEMI-COVID-19

14/7/22, 10:08

Semi covid registry - Search Results - PubMed

56 results

Page 1 of 1

- Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry.**
Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, Artero-Mora A, Arnalich-Fernández F, García-Bruñén JM, Vargas-Núñez JA, Freire-Castro SJ, Manzano-Espinosa L, Perales-Fraile J, Crestelo-Viéitez A, Puchades-Gimeno F, Rodilla-Sala E, Solís-Marquín MN, Bonet-Tur D, Fidalgo-Moreno MP, Fonseca-Aizpuru EM, Carrasco-Sánchez FJ, Rabadán-Pejenaute E, Rubio-Rivas M, Torres-Peña JD, Gómez-Huelgas R; en nombre del Grupo SEMI-COVID-19 Network.
Rev Clin Esp (Barc). 2020 Nov;220(8):480-494. doi: 10.1016/j.rce.2020.07.003. Epub 2020 Jul 19.
PMID: 32762922 Free PMC article.
- Prior Treatment with Statins is Associated with Improved Outcomes of Patients with COVID-19: Data from the SEMI-COVID-19 Registry.**
Torres-Peña JD, Pérez-Belmonte LM, Fuentes-Jiménez F, López Carmona MD, Pérez-Martínez P, López-Miranda J, Carrasco Sánchez FJ, Vargas Núñez JA, Del Corral Beamonte E, Magallanes Gamboa JO, González García A, González Moraleja J, Cortés Troncoso A, Taboada Martínez ML, Del Fidalgo Montero MDP, Seguí Ripol JM, Gil Sánchez R, Alegre González D, Boixeda R, Cortés Rodríguez B, Ena J, García García GM, Ventura Esteve A, Ramos Rincón JM, Gómez-Huelgas R; SEMI-COVID-19 Network.
Drugs. 2021 Apr;81(6):695-695. doi: 10.1007/s40265-021-01498-x. Epub 2021 Mar 29.
PMID: 33782908 Free PMC article.
- [Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry].**
Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, Artero-Mora A, Arnalich-Fernández F, García-Bruñén JM, Vargas-Núñez JA, Freire-Castro SJ, Manzano-Espinosa L, Perales-Fraile J, Crestelo-Viéitez A, Puchades-Gimeno F, Rodilla-Sala E, Solís-Marquín MN, Bonet-Tur D, Fidalgo-Moreno MP, Fonseca-Aizpuru EM, Carrasco-Sánchez FJ, Rabadán-Pejenaute E, Rubio-Rivas M, Torres-Peña JD, Gómez-Huelgas R; en nombre del Grupo SEMI-COVID-19 Network.
Rev Clin Esp. 2020 Nov;220(8):480-494. doi: 10.1016/j.rce.2020.07.003. Epub 2020 Jul 19.
PMID: 33994573 Free PMC article, Spanish.
- Healthcare workers hospitalized due to COVID-19 have no higher risk of death than general population. Data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry.**
Diez-Manglano J, Solís-Marquín MN, Álvarez García A, Alcalá-Rivera N, Maderuelo Riesco I, Gericó Aseguiñolaza M, Beato Pérez JL, Méndez Bailón M, Labrúa-Iñurriñu Ruiz AE, García Gómez M, Martínez Cilleros C, Pesqueira Fontan PM, Abella Vázquez L, Blázquez Encinar JC, Boixeda R, Gil Sánchez R, de la Peña Fernández A, Loureiro Amigo J, Escobar Sevilla J, Guzmán García M, Martín Escalante MD, Magallanes Gamboa JO, Martínez González AL, Lumbreras Bermejo C, Antón Santos JM; SEMI-COVID-19 Network.
PLoS One. 2021 Feb 19;16(2):e0247422. doi: 10.1371/journal.pone.0247422. eCollection 2021.
PMID: 33606820 Free PMC article. Clinical Trial.
- Autoimmune Diseases and COVID-19 as Risk Factors for Poor Outcomes: Data on 13,940 Hospitalized Patients from the Spanish Nationwide SEMI-COVID-19 Registry.**
Ayala Gutiérrez MDM, Rubio-Rivas M, Romero Gómez C, Montero Sáez A, Pérez de Pedro I, Homs N, Ayuso García B, Cuenca Carvajal C, Arnalich Fernández F, Beato Pérez JL, Vargas Núñez JA, Letona Giménez I, Suárez Fernández C, Méndez Bailón M, Tuñón de Almeida C, González Moraleja J, de Guzmán García-Monge M, Helguera Amezcua C, Fidalgo Montero MDP, Giner Galvañ V, Gil Sánchez R, Collado Sáenz J, Boixeda R, Ramos Rincón JM, Gómez Huelgas R, On Behalf Of The Semi-Covid-Network.
J Clin Med. 2021 Apr 23;10(9):1844. doi: 10.3390/jcm10091844.
PMID: 33922777 Free PMC article.
- Influence of smoking history on the evolution of hospitalized in COVID-19 positive patients: results from the SEMI-COVID-19 registry.**
Navas Alcántara MS, Montero Rivas L, Gulsado Espartero ME, Rubio-Rivas M, Ayuso García B, Moreno Martínez F, Ausín García C, Taboada Martínez ML, Arnalich Fernández F, Martínez Murguía R, Molinos Castro S, Ramos Muñoz ME, Fernández-Garcés M, Carreño Hernández MC, García García GM, Vázquez Piqueras N, Abadía-Otero J, Lajara Villar L, Salazar Monteiro C, Pascual Pérez MLR, Pérez-Martín S, Collado-Aliaga J, Antón-Santos JM, Lumbreras-Bermejo C; en nombre del grupo SEMI-COVID-19.
Med Clin (Barc). 2021 Nov 15;50025-7753(21)00650-3. doi: 10.1016/j.medcli.2021.10.011. Online ahead of print.
PMID: 34895891 Free PMC article, English, Spanish.
- Comment on: "Prior Treatment with Statins is Associated with Improved Outcomes of Patients with COVID-19: Data from the SEMI-COVID-19 Registry".**
Vuorio A, Kovaniemi PT.
Drugs. 2021 Jun;81(9):1125-1127. doi: 10.1007/s40265-021-01537-7. Epub 2021 May 28.
PMID: 34047956 Free PMC article. No abstract available.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=SEMI+covid+registry&size=100>

- 8 **Risk Categories in COVID-19 Based on Degrees of Inflammation: Data on More Than 17,000 Patients from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry.**
Rubio-Rivas M, Corbella X, Formiga F, Fernández-Fernández E, Martín Escalante MD, Baños Fernández I, Arnalich-Fernández F, Del Corral-Beamonte E, Lalueza A, Parra Virto A, Roy Vallejo E, Loureiro-Amigo J, Álvarez-Suárez AM, Abadía-Otero J, Navarro De La Chica M, Estévez-González R, Hernández Millán A, Areses Manrique M, Blázquez Encinar JC, González Noya A, González Ferrer R, Pérez Aguilera M, Gil Sánchez R, Millán Núñez-Cortés J, Casas-Rojo JM, On Behalf Of The Semi-Covid-Network.
J Clin Med. 2021 May 20;10(10):2214. doi: 10.3390/jcm10102214.
PMID: 34065316 [Free PMC article.](#)
- 9 **Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry.**
Carrasco-Sánchez FJ, López-Carmona MD, Martínez-Marcos FJ, Pérez-Belmonte LM, Hidalgo-Jiménez A, Buonaiuto V, Suárez-Fernández C, Freire-Castro SJ, Luordo D, Pesqueira Fontan PM, Blázquez Encinar JC, Magallanes Gamboa JO, de la Peña Fernández A, Torres Peña JD, Fernández Solá J, Napal Lecumberri JJ, Amorós Martínez F, Guisado Espartero ME, Jorge Ripper C, Gómez Méndez R, Vicente López N, Román Bernal B, Rojano Rivero MG, Ramos Rincón JM, Gómez Huelgas R; SEMI-COVID-19 Network.
Ann Med. 2021 Dec;53(11):103-116. doi: 10.1080/07853890.2020.1836566.
PMID: 33063540 [Free PMC article.](#)
- 10 **Clinical Characteristics and Risk Factors of Respiratory Failure in a Cohort of Young Patients Requiring Hospital Admission with SARS-CoV2 Infection in Spain: Results of the Multicenter SEMI-COVID-19 Registry.**
Díaz-Simón R, Lalueza A, Lora-Tamayo J, Rubio-Rivas M, Mendo CL, Martínez MLT, Méndez CA, Pesqueira Fontan PM, Cruz AF, Cabrera JLR, Rodríguez BC, Rubio AE, de Ávila VSR, García GMG, Osorio LC, González-Fernández M, Noya AG, Wittel MB, Fernández FA, Sempere VM, Artero A, Loureiro-Amigo J, Huelgas RG, Santos JMA, Lumberras C; SEMI-COVID-19 Network.
J Gen Intern Med. 2021 Oct;36(10):3080-3087. doi: 10.1007/s11606-021-07066-z. Epub 2021 Aug 11.
PMID: 34379281 [Free PMC article.](#)
- 11 **Evolution of the Use of Corticosteroids for the Treatment of Hospitalised COVID-19 Patients in Spain between March and November 2020: SEMI-COVID National Registry.**
Balaz D, Wikman-Jorgensen PE, Galvañ VG, Rubio-Rivas M, de Miguel Campo B, López MN, Caleyá JFL, Huelgas RG, Fontán PMP, Bailón MM, Fernández-Garcés M, Cruz AF, García GMG, Rhyman N, Corral-Gudino L, Rodríguez-Mancheño AL, De La Chica MN, García AT, Alcalá JN, Jiménez PD, Trallero LER, Casanova PC, Núñez-Cortés JM, Casas-Rojo JM, On Behalf Of The Semi-Covid-Network.
J Clin Med. 2021 Oct 8;10(19):4610. doi: 10.3390/jcm10194610.
PMID: 34640628 [Free PMC article.](#)
- 12 **Inappropriate antibiotic use in the COVID-19 era: Factors associated with inappropriate prescribing and secondary complications. Analysis of the registry SEMI-COVID.**
Calderón-Parrá J, Muñoz-Miguez A, Bendala-Estrada AD, Ramos-Martínez A, Muñoz-Rubio E, Fernández Carracedo E, Tejada Montes J, Rubio-Rivas M, Arnalich-Fernández F, Beato Pérez JL, García Bruñen JM, Del Corral Beamonte E, Pesqueira Fontan PM, Carmona MDM, Fernández-Madera Martínez R, González García A, Salazar Mosteiro C, Tuñón de Almeida C, González Moraleja J, Deodati F, Martín Escalante MD, Asensio Tomás ML, Gómez Huelgas R, Casas Rojo JM, Millán Núñez-Cortés J; SEMI-COVID-19 Network.
PLoS One. 2021 May 11;16(5):e0251340. doi: 10.1371/journal.pone.0251340. eCollection 2021.
PMID: 33974637 [Free PMC article.](#)
- 13 **Predicting Clinical Outcome with Phenotypic Clusters in COVID-19 Pneumonia: An Analysis of 12,066 Hospitalized Patients from the Spanish Registry SEMI-COVID-19.**
Rubio-Rivas M, Corbella X, Mora-Luján JM, Loureiro-Amigo J, López Sampalo A, Yera Bergua C, Esteve Abénzar PJ, Díez García LF, González Ferrer R, Plaza Canteli S, Pérez Piñero A, Cortés Rodríguez B, Borquer Vidal L, Pérez Catalán I, León Téllez M, Martín Oterino JA, Martín González MC, Serrano Carrillo de Albornoz JL, García Sardon E, Alcalá Pedrajas JN, Martín-Urda Díez-Canseco A, Esteban Giner MJ, Telleña Gómez P, Ramos-Rincón JM, Gómez-Huelgas R.
J Clin Med. 2020 Oct 29;9(11):3488. doi: 10.3390/jcm9113488.
PMID: 331137919 [Free PMC article.](#)
- 14 **Estimation of Admission D-dimer Cut-off Value to Predict Venous Thrombotic Events in Hospitalized COVID-19 Patients: Analysis of the SEMI-COVID-19 Registry.**
García-Cervera C, Giner-Galvañ V, Wikman-Jorgensen P, Laureiro J, Rubio-Rivas M, Gurgian Arena A, Arnalich-Fernández F, Beato Pérez JL, Vargas Núñez JA, González Igual JJ, Díez-Manglano J, Méndez Bailón M, García Blanco MJ, Freire Castro SJ, Aranda Lobo J, Manzano L, Magallanes Gamboa JO, Arribas Pérez L, González Moraleja J, Calderón Hernanz R, García Alegría J, González Noya A, Gómez Huelgas R, Lumberras Bermejo C, Anton Santos JM; SEMI-COVID-19 Network.
J Gen Intern Med. 2021 Nov;36(11):3478-3486. doi: 10.1007/s11606-021-07017-8. Epub 2021 Jul 21.
PMID: 34287774 [Free PMC article.](#)
- 15 **THE VALUE OF A REGIONAL 'LIVING' COVID-19 REGISTRY AND THE CHALLENGES OF KEEPING IT ALIVE.**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Semi+covid+registry&size=100>

14/7/22, 10:08

Semi covid registry - Search Results - PubMed

- Hanna J, Chen T, Portales-Castillo C, Said M, Bulnes R, Newhart D, Sienk L, Scharitz K, Rozzi K, Alag K, Bress J, Lesho DO E. *Perspect Health Inf Manag.* 2021 Jul 1;18(3):1d. eCollection 2021 Summer. PMID: 34858116 [Free PMC article.](#)
- 16 **Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality in Very Old Patients Hospitalized With COVID-19 in Spain.**
Ramos-Rincon JM, Buonaiuto V, Ricci M, Martín-Carmona J, Paredes-Ruiz D, Calderón-Moreno M, Rubio-Rivas M, Beato-Perez JL, Amalich-Fernandez F, Monge-Monge D, Vargas-Núñez JA, Acebes-Repiso G, Mendez-Ballon M, Perales-Fraile I, García-García GM, Guisado-Vasco P, Abdelhady-Kishta A, Pascual-Pérez MD, Rodríguez-Fernández-Viagas C, Montaña-Martínez A, López-Ruiz A, Gonzalez-Juarez MJ, Pérez-García C, Casas-Rojo JM, Gómez-Huelgas R; SEMI-COVID-19 Network. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021 Feb 25;76(3):e28-e37. doi: 10.1093/gerona/glaa243. PMID: 33103720 [Free PMC article.](#)
- 17 **Corticosteroids for hospitalized patients with mild to critically-ill COVID-19: a multicenter, retrospective, propensity score-matched study.**
Ikeda S, Misumi T, Izumi S, Sakamoto K, Nishimura N, Ro S, Fukunaga K, Okamoto S, Tachikawa N, Miyata N, Shinkai M, Shinoda M, Miyazaki Y, Iijima Y, Izumo T, Inomata M, Okamoto M, Yamaguchi T, Iwabuchi K, Masuda M, Takoi H, Oyama Y, Fujitani S, Mineshita M, Ishii H, Nakagawa A, Yamaguchi N, Hibino M, Tsushima K, Nagai T, Ishikawa S, Ishikawa N, Kondoh Y, Yamazaki Y, Gocho K, Nishizawa T, Tsuzuku A, Yagi K, Shindo Y, Takeda Y, Yamanaka T, Ogura T. *Sci Rep.* 2021 May 21;11(1):10727. doi: 10.1038/s41598-021-90246-y. PMID: 34021229 [Free PMC article.](#) [Clinical Trial.](#)
- 18 **Mortality and other adverse outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus admitted for COVID-19 in association with glucose-lowering drugs: a nationwide cohort study.**
Pérez-Belmonte LM, Torres-Peña JD, López-Carmona MD, Ayala-Gutiérrez MM, Fuentes-Jiménez F, Huerta LJ, Muñoz JA, Rubio-Rivas M, Madrazo M, García MG, Montes BV, Solá JF, Ena J, Ferrer RG, Pérez CM, Ripper CJ, Tecunberri JIN, Acedo IEA, Canteli SP, Cosío SF, Martínez FA, Rodríguez BC, Pérez-Martínez P, Ramos-Rincón JM, Gómez-Huelgas R; SEMI-COVID-19 Network. *BMC Med.* 2020 Nov 16;18(1):359. doi: 10.1186/s12916-020-01832-2. PMID: 33190637 [Free PMC article.](#)
- 19 **Mortality risk factors in patients with SARS-CoV-2 infection and atrial fibrillation: Data from the SEMI-COVID-19 registry.**
Azaña Gómez J, Pérez-Belmonte LM, Rubio-Rivas M, Bascuñana J, Quirós-López R, Taboada Martínez ML, Montero Hernandez E, Roque-Rojas F, Méndez-Bailón M, Gómez-Huelgas R; en nombre del grupo SEMI-COVID-19. *Med Clin (Barc).* 2022 Mar 10;S0025-7753(22)00054-9. doi: 10.1016/j.medcli.2022.01.008. Online ahead of print. PMID: 35282900 [Free PMC article.](#) English, Spanish.
- 20 **Remdesivir in Very Old Patients (≥80 Years) Hospitalized with COVID-19: Real World Data from the SEMI-COVID-19 Registry.**
Ramos-Rincon JM, López-Carmona MD, Cobos-Palacios L, López-Sampalo A, Rubio-Rivas M, Martín-Escalante MD, de-Cosío-Tejido S, Taboada-Martínez ML, Muñoz-Miguel A, Areses-Manrique M, Martínez-Cilleros C, Tuñón-de-Almeida C, Abella-Vázquez L, Martínez-González AL, Díez-García LF, Ripper CJ, Asensi V, Martínez-Pascual A, Guisado-Vasco P, Lumbreras-Bermejo C, Gómez-Huelgas R, On Behalf Of The Semi-Covid-Network. *J Clin Med.* 2022 Jun 29;11(13):3769. doi: 10.3390/jcm11133769. PMID: 35807058 [Free PMC article.](#)
- 21 **Differences in clinical features and mortality in very old unvaccinated patients (≥ 80 years) hospitalized with COVID-19 during the first and successive waves from the multicenter SEMI-COVID-19 Registry (Spain).**
Ramos-Rincon JM, Cobos-Palacios L, López-Sampalo A, Ricci M, Rubio-Rivas M, Nuñez-Rodríguez MV, Miranda-Godoy R, García-Leóni ME, Fernández-Madera-Martínez R, García-García GM, Beato-Perez JL, Monge-Monge D, Asin-Samper LJ, Bustamante-Vega M, Rabago-Lorite I, Freire-Castro SJ, Miramontes-González JP, Magallanes-Gamboa JO, Alcalá-Pedrajas JN, García-Gómez M, Cano-Llorente V, Carrasco-Sánchez FJ, Martínez-Carrilero J, Antón-Santos JM, Gómez-Huelgas R; SEMI-COVID-19 Network. *BMC Geriatr.* 2022 Jun 30;22(1):546. doi: 10.1186/s12877-022-03191-4. PMID: 35773622 [Free PMC article.](#)
- 22 **Clusters of inflammation in COVID-19: descriptive analysis and prognosis on more than 15,000 patients from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry.**
Rubio-Rivas M, Mora-Luján JM, Formiga F, Corrales González MÁ, García Andreu MDM, Moreno-Torres V, García García GM, Alcalá Pedrajas JN, Boixeda R, Pérez-Lluna L, Cortés-Rodríguez B, Mella-Pérez C, Navas Alcántara MS, López Reboiro ML, Alfaro-Lara V, Pérez-Martin S, Martín-Oteño JA, Gracia Gutiérrez A, Martín-Urda Díez-Canseco A, Comas Casanova P, Pérez García C, Varona JF, Gómez-Huelgas R, Antón-Santos JM, Lumbreras-Bermejo C; SEMI-COVID-19 Network. *Intern Emerg Med.* 2022 Jun;17(4):1115-1127. doi: 10.1007/s11739-021-02924-4. Epub 2022 Mar 2. PMID: 35235131 [Free PMC article.](#)
- 23 **Does admission acetylsalicylic acid uptake in hospitalized COVID-19 patients have a protective role? Data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry.**
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=semi+covid+registry&size=100>

- Formiga F, Rubio-Rivas M, Mora-Lujan JM, Escudero SC, Martínez RFM, Mendez-Bailón M, Campo PD, Pérez AR, García-Sánchez FJ, Alcalá-Pedrajas JN, Hernández SA, Millán AH, Díez AL, Sánchez RG, Boixeda R, Vicente J, Cortes B, Pérez CM, Espartero MEG, Castro JL, Suárez SR, Varona JF, Gómez-Huelgas R, Ramos-Rincón JM; SEMI-COVID-19 SEMI-COVID-19 Network.
Intern Emerg Med. 2022 Apr 17(3):761-775. doi: 10.1007/s11739-021-02870-1. Epub 2021 Nov 29.
PMID: 34843073 Free PMC article.
- 24 Use of glucocorticoids megadoses in SARS-CoV-2 infection in a spanish registry: SEMI-COVID-19.
Lavilla Ollerón C, Ausín García C, Bendala Estrada AD, Muñoz A, Wikman Jogersen PE, Fernández Cruz A, Giner Galvañ V, Vargas JA, Seguí Ripoll JM, Rubio-Rivas M, Miranda Godoy R, Merida Rodrigo L, Fonseca Aizpuru E, Amalich Fernández F, Artero A, Loureiro Amigo J, García García GM, Corral Gudino L, Jiménez Torres J, Casas-Rojo JM, Millán Núñez-Cortés J; SEMI-COVID-19 Network.
PLoS One. 2022 Jan 21;17(1):e0261711. doi: 10.1371/journal.pone.0261711. eCollection 2022.
PMID: 35061713 Free PMC article.
- 25 Ethnicity and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized for COVID-19 in Spain: Results from the Multicenter SEMI-COVID-19 Registry.
Ramos-Rincón JM, Cobos-Palacios L, López-Sampalo A, Ricci M, Rubio-Rivas M, Martos-Pérez F, Laluz-Blanco A, Moragón-Ledesma S, Fonseca-Aizpuru EM, García-García GM, Beato-Pérez JL, Josa-Laorden C, Amalich-Fernández F, Molinos-Castro S, Torres-Peña JD, Artero A, Vargas-Núñez JA, Mendez-Bailón M, Loureiro-Amigo J, Hernández-Garido MS, Peris-García J, López-Reboiro ML, Barón-Franco B, Casas-Rojo JM, Gómez-Huelgas R, On Behalf Of The Semi-Covid-Network.
J Clin Med. 2022 Mar 31;11(7):1949. doi: 10.3390/jcm11071949.
PMID: 35407557 Free PMC article.
- 26 Clinical Characteristics and Prognosis of COPD Patients Hospitalized with SARS-CoV-2.
Gómez Antúnez M, Muñío Míguez A, Bendala Estrada AD, Maestro de la Calle G, Monge Monge D, Boixeda R, Ena J, Mella Pérez C, Anton Santos JM, Lumberras Bermejo C; SEMI-COVID-19 Network.
Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021 Jan 5;15:3433-3445. doi: 10.2147/COPD.S276692. eCollection 2020.
PMID: 33447021 Free PMC article.
- 27 Inadequate use of antibiotics in the covid-19 era: effectiveness of antibiotic therapy.
Bendala Estrada AD, Calderón Parra J, Fernández Carracedo E, Muñío Míguez A, Ramos Martínez A, Muñoz Rubio E, Rubio-Rivas M, Agudo P, Amalich Fernández F, Estrada Perez V, Taboada Martínez ML, Crestelo Vieitez A, Pesqueira Fontan PM, Bustamante M, Freire SJ, Oriol-Bermúdez I, Artero A, Olalla Sierra J, Areses Manrique M, Carrasco-Sánchez HFJ, Vento VC, García García GM, Cubero-Morais P, Casas-Rojo JM, Núñez-Cortés JM.
BMC Infect Dis. 2021 Nov 8;21(1):1144. doi: 10.1186/s12879-021-06821-1.
PMID: 34749645 Free PMC article.
- 28 Quantitative Burden of COVID-19 Pneumonia on Chest CT Predicts Adverse Outcomes: A Post-Hoc Analysis of a Prospective International Registry.
Grodecki K, Lin A, Cadet S, McElhinney PA, Razipour A, Chan C, Pressman B, Julien P, Maurovich-Horvat P, Gaibazzi N, Thakur U, Mancini E, Agalbatto C, Menè R, Parati G, Cernigliaro F, Nerlekar N, Torlasco C, Pontone G, Słomka PJ, Dey D.
Radiol Cardiothorac Imaging. 2020 Oct 1;2(5):e200389. doi: 10.1148/ryct.2020200389. eCollection 2020 Oct.
PMID: 33778629 Free PMC article.
- 29 In-hospital mortality among immunosuppressed patients with COVID-19: Analysis from a national cohort in Spain.
Suárez-García J, Perales-Fraile I, González-García A, Muñoz-Blanco A, Manzano L, Fabregate M, Díez-Manglano J, Aizpuru EF, Fernández FA, García AG, Gómez-Huelgas R, Ramos-Rincón JM; SEMI-COVID-19 Network.
PLoS One. 2021 Aug 3;16(8):e0255524. doi: 10.1371/journal.pone.0255524. eCollection 2021.
PMID: 34343222 Free PMC article.
- 30 COVID-19 vaccination acceptance in the canton of Geneva: a cross-sectional population-based study.
Wisniak A, Baysson H, Pullen N, Nehme M, Pennacchio F, Zaballa ME, Guessous I, Stringhini S, Specchio-COVID19 study group.
Swiss Med Wkly. 2021 Dec 14;151:w30080. doi: 10.4414/smw.2021.w30080. eCollection 2021 Dec 6.
PMID: 34908389 Free article.
- 31 The Prognostic Value of Eosinophil Recovery in COVID-19: A Multicentre, Retrospective Cohort Study on Patients Hospitalised in Spanish Hospitals.
Mateos González M, Sierra Gonzalo E, Casado Lopez I, Amalich Fernández F, Beato Pérez JL, Monge Monge D, Vargas Núñez JA, García Fenoll R, Suárez Fernández C, Freire Castro SJ, Mendez Bailón M, Perales Fraile I, Madrazo M, Pesqueira Fontan PM, Magallanes Gamboa JO, González García A, Crestelo Vieitez A, Fonseca Aizpuru EM, Aranguren Arostegui A, Coduras Erdozain A, Martínez Cilleros C, Loureiro Amigo J, Epelde F, Lumberras Bermejo C, Anton Santos JM, For The Semi-Covid-Network.
J Clin Med. 2021 Jan 15;10(2):305. doi: 10.3390/jcm10020305.
PMID: 33467585 Free PMC article.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Semi+covid+registry&size=100>

- 32 **Experiences of COVID-19 infection in North Carolina: A qualitative analysis.**
Seidenfeld J, Tupetz A, Fiorino C, Limkakeng A, Silva L, Staton C, Vissoci JRN, Purakal J.
PLoS One. 2022 Jun 2;17(6):e0269338. doi: 10.1371/journal.pone.0269338. eCollection 2022.
PMID: 35653407 [Free PMC article.](#)
- 33 **Epicardial adipose tissue is associated with extent of pneumonia and adverse outcomes in patients with COVID-19.**
Groddecki K, Lin A, Razipour A, Cadet S, McElhinney PA, Chan C, Pressman BD, Julien P, Maurovich-Horvat P, Gaibazzi N, Thakur U, Mancini E, Agalabato C, Menè R, Parabi G, Cemigliaro F, Nerlekar N, Torlasco C, Pontone G, Slomka PJ, Dey D.
Metabolism. 2021 Feb;115:154436. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154436. Epub 2020 Nov 19.
PMID: 33221381 [Free PMC article.](#)
- 34 **Add-On Chinese Medicine for Coronavirus Disease 2019 (ACCORD): A Retrospective Cohort Study of Hospital Registries.**
Shu Z, Chang K, Zhou Y, Peng C, Li X, Cai W, Wei L, Zheng Q, Tian H, Xia J, Yang K, Wang N, Liu J, Min X, Yan D, Sun J, Wu H, Li X, Zheng Y, Yu Z, Lu X, Yang Y, Jia T, Ji J, Zou Q, Wang Y, Xiao M, Zhang Q, Xiong Y, Sun F, Zhu Q, Jiang X, Wang G, Tang SC, Zhang J, Li X, Zhang N, Zhang B, Tong X, Liu B, Zhou X, Chan KW, Li X.
Am J Chin Med. 2021;49(3):543-575. doi: 10.1142/S0192415X21500257. Epub 2021 Mar 5.
PMID: 33663189
- 35 **Predicting critical illness on initial diagnosis of COVID-19 based on easily obtained clinical variables: development and validation of the PRIORITY model.**
Martínez-Lacalzada M, Viteri-Noël A, Manzano L, Fabregate M, Rubio-Rivas M, Luis García S, Arnalich-Fernández F, Beato-Pérez JL, Vargas-Núñez JA, Calvo-Manuel E, Espiño-Álvarez AC, Freire-Castro SJ, Loureiro-Amigo J, Pesqueira Fontan PM, Pina A, Álvarez Suárez AM, Silva-Asiain A, García-López B, Luque Del Pino J, Sanz-Cánovas J, Chazarra-Pérez P, García-García GM, Núñez-Cortés JM, Casas-Rojo JM, Gómez-Huelgas R; SEMI-COVID-19 Network.
Clin Microbiol Infect. 2021 Dec;27(12):1838-1844. doi: 10.1016/j.cmi.2021.07.006. Epub 2021 Jul 15.
PMID: 34274525 [Free PMC article.](#)
- 36 **Impact of Arterial Stiffness on All-Cause Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19 in Spain.**
Rodríguez E, López-Carmona MD, Cortes X, Cobos-Palacios L, Canales S, Sáez MC, Campos Escudero S, Rubio-Rivas M, Díez Manglano J, Freire Castro SJ, Vázquez Piqueras N, Mateo Sanchis E, Pesqueira Fontan PM, Magallanes Gamboa JO, González García A, Madrid Romero V, Tamargo Chamorro L, González Moraleja J, Villanueva Martínez J, González Noya A, Suárez-Lombrana A, Gracia Gutiérrez A, López Reboiro ML, Ramos Rincón JM, Gómez Huelgas R; SEMI-COVID-19 Network.
Hypertension. 2021 Mar 3;77(3):856-867. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16563. Epub 2020 Dec 30.
PMID: 33377393 [Free PMC article.](#)
- 37 **Gender-Based Differences by Age Range in Patients Hospitalized with COVID-19: A Spanish Observational Cohort Study.**
Josa-Laorden C, Crestelo-Vieitez A, García Andreu MDM, Rubio-Rivas M, Sánchez M, Toledo Samaniego N, Arnalich Fernández F, Iguaran Bermudez R, Fonseca Aizpuru EM, Vargas Núñez JA, Pesqueira Fontan PM, Serrano Ballesteros J, Freire Castro SJ, Pestaña Fernández M, Viana García A, Núñez Rodríguez V, Giner-Galvañ V, Carrasco Sánchez EJ, Hernández Millán A, Cobos-Siles M, Napal Lecumberri JJ, Herrero García V, Pascual Pérez MLR, Millán Núñez-Cortés J, Casas Rojo JM, On Behalf Of The Semi-Covid-Network.
J Clin Med. 2021 Feb 25;10(5):899. doi: 10.3390/jcm10050899.
PMID: 33668766 [Free PMC article.](#)
- 38 **COVID-19 and pathways to health inequities for families in a socioeconomically disadvantaged area of Sweden - qualitative analysis of home visitors' observations.**
Barboza M, Marttila A, Burstrom B, Kulane A.
Int J Equity Health. 2021 Sep 26;20(1):215. doi: 10.1186/s12939-021-01556-6.
PMID: 34565387 [Free PMC article.](#)
- 39 **The Effects of opioids on female fertility, pregnancy and the breastfeeding mother-infant dyad: A Review.**
Corsi DJ, Murphy MSQ.
Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2021 May;128(5):635-641. doi: 10.1111/bcpt.13577. Epub 2021 Mar 10.
PMID: 33650271 [Free article.](#) Review.
- 40 **The Use of Corticosteroids or Tocilizumab in COVID-19 Based on Inflammatory Markers.**
Rubio-Rivas M, Mora-Luján JM, Montero A, Aguilar García JA, Méndez Bailón M, Fernández Cruz A, Onol I, Teigell-Muñoz FJ, Dendariena Borque B, De la Peña Fernández A, Fernández González R, Gil Sánchez R, Fernández Fernández J, Catalán M, Cortés-Rodríguez B, Mella Pérez C, Montero Rivas L, Suárez Fuentetaja R, Ternero Vega JE, Ena J, Martín-Urda Díez-Canseco A, Pérez García C, Varona JF, Casas-Rojo JM, Millán Núñez-Cortés J; SEMI-COVID-19 Network.
J Gen Intern Med. 2022;Jan;37(1):168-175. doi: 10.1007/s11606-021-07146-0. Epub 2021 Oct 18.
PMID: 34664188 [Free PMC article.](#)
- 41 **Influence of chronic use of corticosteroids and calcineurin inhibitors on COVID-19 clinical outcomes: analysis of a nationwide registry.**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Semi+covid+registry&size=100>

8

14/7/22, 10:08

Semi covid registry - Search Results - PubMed

- Calderón-Parra J, Cuervas-Mons V, Moreno-Torres V, Rubio-Rivas M, Blas PA, Pinilla-Llorente B, Helguera-Amezua C, Jiménez-García N, Pesqueira-Fontan PM, Méndez-Bailón M, Artero A, Gilabert N, Ibáñez-Estélez F, Freire-Castro SJ, Lumbereras-Bermejo C, Antón-Santos JM; SEMI-COVID-19 Network. A complete list of the SEMI-COVID-19 Network members is provided in the Appendix.
Int J Infect Dis. 2022 Mar;116:51-58. doi: 10.1016/j.ijid.2021.12.327. Epub 2021 Dec 28.
PMID: 34971824 Free PMC article.
42. Silver linings: a qualitative study of desirable changes to cancer care during the COVID-19 pandemic.
Lombe D, Sullivan R, Caduff C, Ali Z, Bhoo-Pathy N, Cleary J, Jalink M, Matsuda T, Mukheji D, Sarfati D, Vanderpuye V, Yusuf A, Booth C.
Ecanermedicalsecience. 2021 Mar 11;15:1202. doi: 10.3332/ecancer.2021.1202. eCollection 2021.
PMID: 33869211 Free PMC article.
43. The importance of association of comorbidities on COVID-19 outcomes: a machine learning approach.
Arévalo-Lorido JC, Carretero-Gómez J, Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Melero-Bermejo JA, López-Carmona MD, Palacios LC, Sanz-Cánovas J, Pesqueira-Fontán PM, de la Peña-Fernández AA, de la Sierra Alcántara NM, García-García GM, Torres Peña JD, Magallanes-Gamboa JO, Fernández-Madera-Martínez R, Fernández-Fernández J, Rubio-Rivas M, Maestro-de la Calle G, Cervilla-Muñoz E, Ramos-Martínez A, Méndez-Bailón M, Ramos-Rincón JM, Gomez-Huelgas R; SEMI-COVID-19 Network.
Curr Med Res Opin. 2022 Apr;38(4):501-510. doi: 10.1080/03007995.2022.2029382. Epub 2022 Feb 1.
PMID: 35037799
44. A Study Protocol to Explore and Improve Access to Medical Services and Information for Recently Diagnosed Elderly Patients with Cancer in Rural Settings.
Postavanu GI, Myers B, Ahmed T, Lewins D, Brown R, Swaby H.
Int J Surg Protoc. 2021 Apr 30;25(1):66-70. doi: 10.29337/ijsp.144.
PMID: 34013147 Free PMC article.
45. WHO Ordinal Scale and Inflammation Risk Categories in COVID-19. Comparative Study of the Severity Scales.
Rubio-Rivas M, Mora-Luján JM, Formiga F, Arevalo-Cañas C, Lebrón Ramos JM, Villalba García MV, Fonseca Aizpuru EM, Díez-Manglano J, Arnalich Fernández F, Romero Cabrera JL, García García GM, Pesqueira Fontan PM, Vargas Núñez JA, Freire Castro SJ, Loureiro Amigo J, Pascual Pérez MLR, Alcalá Pedrajas JN, Encinas-Sánchez D, Mella Pérez C, Ena J, Gracia Gutiérrez A, Esteban Giner MJ, Varona JF, Millán Núñez-Cortés J, Casas-Rojo JM; SEMI-COVID-19 Network.
J Gen Intern Med. 2022 Jun;37(6):1980-1987. doi: 10.1007/s11606-022-07511-7. Epub 2022 Apr 8.
PMID: 35396659 Free PMC article.
46. Coronavirus disease 2019 hospitalization outcomes in persons with and without HIV in Spain.
Olalla-Sierra J, Martín-Escalante MD, García-Alegria J, Rubio-Rivas M, de Miguel-Campo B, Zurita-Etayo M, Arbones-Fernández L, Alcalá-Pedrajas JN, Roldán-Silvestre A, Cortés-Rodríguez B, Casas-Rojo JM, Núñez-Cortés JM; SEMI-COVID-19 Network.
AIDS. 2022 Apr 1;36(5):683-690. doi: 10.1097/QAD.0000000000003056.
PMID: 35323157
47. Clinical characteristics and risk factors for mortality upon admission in patients with heart failure hospitalized due to COVID-19 in Spain.
Salinas-Bostrán A, Sanz-Cánovas J, Pérez-Somarrriba J, Pérez-Belmonte LM, Cobos-Palacios L, Rubio-Rivas M, de-Cossio-Tejido S, Ramos-Rincón JM, Méndez-Bailón M, Gómez-Huelgas R; SEMI-COVID-19 group.
Rev Clin Esp (Barc). 2022 May;222(5):255-265. doi: 10.1016/j.rceng.2021.06.004. Epub 2021 Oct 8.
PMID: 34629304 Free PMC article.
48. A pilot study using financial transactions' spatial information to define high-risk neighborhoods and distribution pattern of COVID-19.
Mohammadi E, Azmin M, Fattahi N, Ghasemi E, Azadnajafabad S, Rezaei N, Rashidi MM, Keykhaei M, Zokaei H, Rezaei N, Haghshenas R, Kaveh F, Pakatchian E, Jamshidi H, Farzadfar F.
Digit Health. 2022 Feb 9;8:20552076221076252. doi: 10.1177/20552076221076252. eCollection 2022 Jan-Dec.
PMID: 35154004 Free PMC article.
49. C-Reactive Protein and Serum Albumin Ratio: A Feasible Prognostic Marker in Hospitalized Patients with COVID-19.
Giner-Galvañ V, Pomares-Gómez FJ, Quesada JA, Rubio-Rivas M, Tejada-Montes J, Baltasar-Corral J, Taboada-Martínez ML, Sánchez-Mesa B, Arnalich-Fernández F, Del Corral-Beamonte E, López-Sampalo A, Pesqueira-Fontán PM, Fernández-Garcés M, Gómez-Huelgas R, Ramos-Rincón JM, On Behalf Of The Semi-Covid-Network.
Biomedicines. 2022 Jun 13;10(6):1393. doi: 10.3390/biomedicines10061393.
PMID: 35740416 Free PMC article.
50. Acute Pulmonary Embolism in COVID-19: A Potential Connection between Venous Congestion and Thrombus Distribution.
Nevesny F, Rotzinger DC, Sauter AW, Loebelez LI, Schmuelling L, Alkadhri H, Ebner L, Christe A, Platon A, Poletti PA, Qanadli SD.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Semi+covid+registry&size=100>

- Biomedicines. 2022 Jun 2;10(6):1300. doi: 10.3390/biomedicines10061300.
PMID: 35740322 [Free PMC article](#).
- 51 [\[Clinical characteristics and risk factors for mortality upon admission in patients with heart failure hospitalized due to COVID-19 in Spain\]](#).
Salinas-Botrán A, Sanz-Cánovas J, Pérez-Somarrriba J, Pérez-Belmonte LM, Cobos-Palacios L, Rubio-Rivas M, de-Cossio-Tejido S, Ramos-Rincón JM, Méndez-Bailón M, Gómez-Huelgas R; en nombre del grupo SEMI-COVID-19.
Rev Clin Esp. 2022 May;222(5):255-265. doi: 10.1016/j.rce.2021.06.004. Epub 2021 Jul 17.
PMID: 34305156 [Free PMC article](#). Spanish.
- 52 [The Feasibility and Challenges of Conducting Online Research to Examine Movement Behavior in Parents and Children During the COVID-19 Pandemic.](#)
Scott-Andrews KO, Miller AL, Templin TJ, Hasson RE, Robinson LE.
Front Public Health. 2022 Jan 7;9:720083. doi: 10.3389/fpubh.2021.720083. eCollection 2021.
PMID: 35071148 [Free PMC article](#).
- 53 [Derivation and validation of a risk score for admission to the Intensive Care Unit in patients with COVID-19.](#)
Ena J, Segura-Heras JV, Fonseca-Aizpuru EM, López-Reboiro ML, Gracia-Gutiérrez A, Martín-Oterino JA, Martín-Urda Díez-Canseco A, Pérez-García C, Ramos-Rincón JM, Gómez-Huelgas R; SEMI-COVID-19 working group.
Rev Clin Esp (Barc). 2022 Jan;222(1):1-12. doi: 10.1016/j.rce.2021.06.001. Epub 2021 Sep 14.
PMID: 34561194 [Free PMC article](#).
- 54 [Implementing and evaluating online advance care planning training in UK nursing homes during COVID-19: findings from the Necessary Discussions multi-site case study project.](#)
Cousins E, Preston N, Doherty J, Valey S, Harding A, McCann A, Harrison Denning K, Finucane A, Carter G, Mitchell G, Brazil K.
BMC Genetr. 2022 May 13;22(1):419. doi: 10.1186/s12877-022-03099-z.
PMID: 35562712 [Free PMC article](#).
- 55 [\[Derivation and validation of a risk score for admission to the Intensive Care Unit in patients with COVID-19\].](#)
Ena J, Segura-Heras JV, Fonseca-Aizpuru EM, López-Reboiro ML, Gracia-Gutiérrez A, Martín-Oterino JA, Martín-Urda Díez-Canseco A, Pérez-García C, Ramos-Rincón JM, Gómez-Huelgas R; en nombre del grupo de trabajo SEMI-COVID-19.
Rev Clin Esp. 2022 Jan;222(1):1-12. doi: 10.1016/j.rce.2021.06.003. Epub 2021 Jun 23.
PMID: 34176952 [Free PMC article](#). Spanish.
- 56 [Data-driven quality improvement program to prevent hospitalisation and improve care of people living with coronary heart disease: Protocol for a process evaluation.](#)
Hafiz N, Hyun K, Tu Q, Knight A, Hesse C, Chow CK, Briffa T, Gallagher R, Reid CM, Hare DL, Zwar N, Woodward M, Jan S, Atkins ER, Laha TL, Hakomb E, Johnson T, Usherwood T, Rodfern J.
Contemp Clin Trials. 2022 Jul;118:106794. doi: 10.1016/j.cct.2022.106794. Epub 2022 May 17.
PMID: 35589026 [Free PMC article](#).

[« First](#)
[« Prev](#)

 Page **1** of **1**
[Next >](#)
[Last >>](#)

FOLLOW NCBI



Connect with NLM

 National Library of Medicine
8600 Rockville Pike
Bethesda, MD 20894

[Web Policies](#)
[FOIA](#)
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Semi+covid+registry&size=100>

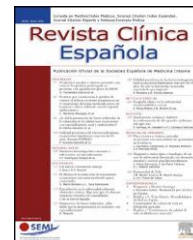



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL

Características clínicas y factores de riesgo de mortalidad al ingreso en pacientes con insuficiencia cardíaca hospitalizados por COVID-19 en España



A. Salinas-Bostrán^{a,*}, J. Sanz-Cánovas^b, J. Pérez-Somarriba^a, L.M. Pérez-Belmonte^b, L. Cobos-Palacios^b, M. Rubio-Rivas^c, S. de-Cossío-Tejido^d, J.M. Ramos-Rincón^e, M. Méndez-Bailón^{a,1} y R. Gómez-Huelgas^{b,1}, en nombre del grupo SEMI-COVID-19[†]

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense de Madrid, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Universitario de Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Universidad de Málaga (UMA), Málaga, España

^c Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Bellvitge-IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^d Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^e Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández de Elche, Alicante, España

Recibido el 27 de marzo de 2021; aceptado el 17 de junio de 2021

Disponible en Internet el 17 de julio de 2021

PALABRAS CLAVE

Insuficiencia cardíaca;
Enfermedad por coronavirus-2019;
Hospitalización;
Factor de riesgo;
Mortalidad

Resumen

Introducción: Existen pocos estudios sobre pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) ingresados por COVID-19. Nuestro objetivo fue describir las características clínicas de los pacientes con IC ingresados por COVID-19 e identificar los factores de riesgo al ingreso de mortalidad intrahospitalaria.

Material y métodos: Estudio retrospectivo y multicéntrico de pacientes con IC ingresados por COVID-19 en 150 hospitales españoles (Registro SEMI-COVID-19). Se realizó un análisis de regresión logística para identificar los factores de riesgo al ingreso asociados a la mortalidad.

Resultados: Se analizaron 1.718 pacientes (56,5% varones; edad mediana 81,4 años). La tasa de mortalidad global fue del 47,6% (n = 819). Los factores de riesgo independientes al ingreso para mortalidad fueron: la edad (odds ratio ajustado [ORA]: 1,03; intervalo de confianza 95% [IC 95%]: 1,02-1,05; p < 0,001), la dependencia severa (ORA: 1,62; IC 95%: 1,19-2,20; p = 0,002), la taquicardia (ORA: 1,01; IC 95%: 1,00-1,01; p = 0,004), la proteína C reactiva (ORA: 1,004; IC 95%: 1,002-1,004; p < 0,001), la LDH (ORA: 1,001; IC 95%: 1,001-1,002; p < 0,001) y la creatinina sérica (ORA: 1,35; IC 95%: 1,18-1,54; p < 0,001).

* Autores para correspondencia.

Correos electrónicos:

(A. Salinas-Bostrán),

(L.M. Pérez-Belmonte). 1

Los doctores Méndez-Bailón y Gómez-Huelgas comparten la autoría final.

† La lista completa de los miembros del grupo SEMI-COVID-19 aparecen relacionados en el Apéndice.

<https://doi.org/10.1016/j.rce.2021.06.004>

0014-2565/© 2021 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Corticosteroid therapy in patients with heart failure hospitalized for COVID-19: a multicenter retrospective study

Luis M. Pérez-Belmonte¹ · Jaime Sanz-Cánovas¹ · Alejandro Salinas² · Iñigo Sagastagoitia Fornie² · Manuel Méndez-Bailón² · Ricardo Gómez-Huelgas¹ on behalf of the SEMI-COVID-19 Network

Received: 6 June 2021 / Accepted: 7 September 2021 / Published online: 12 October 2021
© Società Italiana di Medicina Interna (SIMI) 2021

Dear Editor:

The efficacy of corticosteroid use in COVID-19 has been widely debated [1]. Although corticosteroids were found to be associated with improved clinical outcomes in severely ill patients in a recent systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials, the sequential analysis suggested a need for further research to confirm these results [2].

Among patients hospitalized with COVID-19, the presence of heart failure (HF) has been reported as a potential risk factor for worse outcomes [3]. However, limited data are available on the clinical profile and therapeutic approach in this subgroup of patients [3, 4]. Indeed, there is little evidence on the use of systemic corticosteroids in HF in general. A high dose of corticosteroids may promote sodium and water retention in patients with HF, potentially leading to worsening of the disease [4]. The risks and benefits of systemic corticosteroids must be carefully weighed according to HF guidelines [4, 5]. In this work, our main objective was to evaluate the association between in-hospital deaths and corticosteroids therapy in patients with HF hospitalized due to COVID-19. We also evaluated their association with

the presence of acute decompensated HF (ADHF), need for mechanical ventilation, and in-hospital complications.

We selected all patients with a known history of HF included in the SEMI-COVID-19 Registry from March to December 2020. This Registry is an ongoing, nationwide cohort of ≥ 18 -year-old patients admitted for COVID-19 confirmed by positive real-time reverse transcription-polymerase chain reaction test in Spain. In brief, it retrospectively compiles sociodemographic variables, comorbidities, preadmission treatment, clinical presentation, laboratory data, hospital complications, hospital stay, and in-hospital death from the first admission for COVID-19 [6]. All information contained in the database, the configuration of the information within the database, as well as the database itself are fully encrypted, and daily backups are performed in order to ensure data integrity.

Manual review was performed for patients identified as having a history of HF by International Classification of Disease-9th and/or 10th. The degree of functional dependence and the presence of comorbidities was assessed using the Barthel Index and Charlson Comorbidity Index, respectively.

In-hospital complications include the onset of at least one of the following: secondary bacterial pneumonia; acute respiratory distress syndrome; ADHF; arrhythmia; acute coronary syndrome; myocarditis; epileptic seizures; stroke; shock; sepsis; acute kidney failure; disseminated intravascular coagulation; venous thromboembolism; multiple organ dysfunction syndrome; acute limb ischemia; intensive care unit (ICU) admission; and need for ventilation support, including invasive and noninvasive mechanical ventilation or high-flow oxygen therapy.

The severity grade of COVID-19 disease was established according to the patient's clinical condition: moderate grade (clinical signs of pneumonia but not signs of severe pneumonia, including basal oxygen saturation $\geq 92\%$), severe grade (clinical signs of pneumonia plus one of the following: basal oxygen saturation $< 92\%$;

Manuel Méndez-Bailón and Ricardo Gómez-Huelgas have contributed equally and share the last authorship

✉ Luis M. Pérez-Belmonte

✉ Alejandro Salinas

¹ Internal Medicine Department, Regional University Hospital of Málaga, Biomedical Research Institute of Málaga (IBIMA), University of Málaga (UMA), Avenida de Carlos Haya, s/n, 29010 Málaga, Spain

² Internal Medicine Department, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense de Madrid, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Calle del Profesor Martín Lagos, s/n, 28040 Madrid, Spain





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

RESEARCH LETTER

Adverse outcomes in patients with heart failure admitted for COVID-19 in association with the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors

Luis M. Pérez-Belmonte¹, Jaime Sanz-Cánovas¹, Alejandro Salinas², Jose Luis Garcia-Klepzig², Manuel Méndez-Bailón^{2*}, Ricardo Gómez-Huelgas^{1*}; on behalf of the SEMI-COVID-19 Network

1 Internal Medicine Department, Regional University Hospital of Málaga, Biomedical Research Institute of Málaga (IBIMA), University of Málaga (UMA), Málaga, Spain

2 Internal Medicine Department, Clínico San Carlos University Hospital, Complutense University of Madrid, Biomedical Research Institute of Clínico San Carlos University Hospital (IdISSC), Madrid, Spain

Introduction The pandemic of COVID-19, caused by SARS-CoV-2, has led to a global health crisis.¹ Patients with cardiovascular disease seem particularly susceptible to severe COVID-19.² Among individuals hospitalized for COVID-19, heart failure (HF) has been reported as a factor associated with a potential risk of worse outcomes.^{3,4} However, to date, specific data on the clinical profile, course of disease, and prognosis of COVID-19 patients with a history of HF are limited.⁴⁻⁶

On the other hand, there has been considerable interest in how the use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi) could potentially affect adverse clinical outcomes in patients with COVID-19. It is known that angiotensin-converting enzyme 2 receptors play a pivotal role in cellular penetration of SARS-CoV-2.⁷ In this work, we evaluated the association between in-hospital mortality as well as other adverse outcomes and RAASi treatment during hospitalization.

Methods We selected all patients with a history of HF included in the Spanish Society of Internal Medicine's registry of COVID-19 patients (the SEMI-COVID-19 registry) between March 1 and September 18, 2020. This registry is an ongoing, observational, multicenter, nationwide cohort of adult (≥ 18 year old) patients admitted for COVID-19 confirmed by a positive real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction test in Spain. Its methodology, collected variables, definitions, data verification procedures, and confidentiality measures have been previously described.⁸ In brief, the SEMI-COVID-19

registry retrospectively compiles data on sociodemographic variables, comorbidities, preadmission treatment, clinical presentation, laboratory test results, in-hospital complications, length of hospital stay, and in-hospital death since the first admission for COVID-19. All information contained in the database, the configuration of the information within the database, as well as the database itself, are fully encrypted. Daily backups are performed in order to ensure data integrity.

Only patients who had previously given consent for their data to be used for medical research were included in this study. Patient personal information had been deleted before the database was analyzed so that identification of individual patients in this article or in the database was not possible. The study was conducted pursuant to the Declaration of Helsinki and was approved by the Institutional Research Ethics Committee of Málaga on March 27, 2020 (Ethics Committee code, SEMI-COVID-19 27-03-20).

A diagnosis of HF was established based on a history of HF in medical records, which were manually reviewed by investigators. The degree of functional dependence and the presence of comorbidities were assessed using the Barthel Index and the Charlson Comorbidity Index, respectively.

In-hospital complications included at least one of the following: secondary bacterial pneumonia, acute respiratory distress syndrome, acute decompensated HF (ADHF), arrhythmia, acute coronary syndrome, myocarditis, epileptic seizures, stroke, shock, sepsis, acute kidney failure, disseminated intravascular coagulation, venous thromboembolism, multiple organ dysfunction syndrome, acute

Correspondence to:

Luis M. Pérez-Belmonte, MD, PhD,
Internal Medicine Department,
Regional University Hospital
of Málaga, Avenida de Carlos
Haya, s/n, 29010 Málaga, Spain,
phone: _____, email: _____

Received: June 28, 2021.

Revision accepted:

September 15, 2021.

Published online: October 22, 2021.

Pol Arch Intern Med. 2022;

132 (1): 16126

doi:10.20452/pamw.16126

Copyright by the Author(s), 2022

* MM-B and RG-H contributed equally to this work.



12.6 : Material suplementario artículo n°3 (Tablas 21-24).

	iSRAA durante el ingreso (n=333)	Suspensión de iSRAA durante el ingreso (n=288)	p*	Nunca se usaron iSRAA (n=550)	p**	p***
Edad (años)	76,6 (11,3)	80,8 (10,0)	0,03	82,1 (11,1)	0,01	0,11
Género varón	186 (55,9%)	144 (50,0%)	0,10	291 (52,9%)	0,13	0,20
Comorbilidades						
Tabaquismo	165 (49,5%)	113 (39,2%)	0,02	187 (34,0%)	0,04	0,20
Obesidad	136 (40,8%)	89 (30,9%)	0,04	116 (21,1%)	<0,001	0,03
DM	133 (39,9%)	115 (39,9%)	0,80	166 (30,2%)	0,01	0,02
Hipertensión arterial	307 (92,2%)	275 (95,5%)	0,30	527 (70,9%)	<0,001	<0,001
Dislipidemia	222 (66,7%)	176 (61,1%)	0,19	279 (50,7%)	<0,001	0,03
ERC	71 (21,3%)	64 (22,2%)	0,40	192 (19,6%)	0,39	0,40
Fibrilación auricular	155 (46,5%)	140 (48,6%)	0,34	272 (49,5%)	0,26	0,30
Enfermedad arterial coronaria	164 (49,2%)	133 (46,2%)	0,19	208 (37,8%)	0,03	0,03
EPOC	60 (18,0%)	53 (18,4%)	0,68	91 (16,5%)	0,32	0,21
Ictus	20 (6,0%)	23 (8,0%)	0,19	34 (6,2%)	0,45	0,28
Demencia	42 (12,6%)	52 (18,1%)	0,04	146 (26,5%)	<0,001	0,011
Barthel ≤90	215 (34,6%)	109 (37,8%)	0,14	280 (50,9%)	<0,001	<0,001
Índice Charlson ≥4	328 (98,5%)	282 (97,9%)	0,66	541 (98,4%)	0,67	0,60
Tratamiento previo al ingreso						
iSRAA	333 (100,0%)	288 (100,0%)	0,99	0	<0,001	<0,001
Estatinas	209 (62,8%)	156 (54,2%)	0,04	217 (39,5%)	<0,001	0,01
Antiagregantes	91 (27,3%)	93 (32,3%)	0,13	136 (24,7%)	0,11	0,04
Anticoagulantes	160 (48,0%)	129 (44,8%)	0,11	261 (47,5%)	0,17	0,20
Metformina	74 (22,2%)	60 (20,8%)	0,31	73 (13,3%)	<0,001	<0,001
iDDP-4	65 (19,5%)	57 (19,8%)	0,50	58 (10,5%)	0,01	0,02
iSGLT-2	32 (9,6%)	13 (4,5%)	<0,001	7 (1,3%)	<0,001	0,02
arGLP-1	15 (4,5%)	4 (1,4%)	0,04	10 (1,8%)	0,03	0,03
Insulina	76 (22,8%)	43 (14,9%)	0,01	71 (12,9%)	0,008	0,30
Presentación clínica						
PAS, mmHg	131,9 (25,5)	126,8 (27,8)	0,09	128,1 (24,2)	0,32	0,39
PAD, mmHg	72,0 (14,9)	68,8 (14,0)	0,10	70,2 (14,0)	0,53	0,20
FC, lpm	84,2 (17,6)	87,6 (18,7)	0,20	87,9 (20,3)	0,59	0,60
Saturación (%)	92,5 (5,2)	90,2 (8,0)	0,07	92,0 (6,3)	0,46	0,08
Gravedad de la COVID-19						
Moderada	230 (69,1%)	190 (66,0%)	0,10	361 (65,6%)	0,09	0,10
Grave	87 (26,1%)	82 (28,5%)	0,10	169 (30,8%)	0,09	0,10
Crítica	16 (4,8%)	16 (5,6%)	0,10	20 (3,6%)	0,09	0,10
Laboratorio						
Glucemia, mg/dL	130 (118, 142)	154 (121, 165)	0,03	132 (119, 148)	0,23	0,03
Creatinina, mg/dL	1,2 (0,9, 1,7)	1,2 (0,9, 1,7)	0,71	1,2 (0,9, 1,8)	0,83	0,90
Urea, mg/dL	58 (40, 90)	62 (48, 97)	0,03	60 (47, 92)	0,55	0,04
LDH, U/L	342 (252, 476)	351 (260, 483)	0,07	354 (261, 484)	0,29	0,40
AST, U/L	34 (23, 50)	52 (33, 60)	0,06	44 (28, 52)	0,15	0,06
ALT, U/L	28 (18, 36)	32 (20, 39)	0,17	30 (19, 38)	0,33	0,11
FA, U/L	78 (58, 98)	79 (58, 99)	0,29	88 (61, 103)	0,10	0,10
Bilirrubina, mg/dL	0,6 (0,4, 0,9)	0,6 (0,4, 0,9)	0,41	0,6 (0,4, 0,9)	0,29	0,50
Sodio, mmol/L	138 (134, 141)	138 (134, 141)	0,51	139 (134, 142)	0,46	0,39
Potasio, mmol/L	4,2 (3,8, 4,7)	4,2 (3,8, 4,7)	0,60	4,2 (3,8, 4,7)	0,57	0,62
Triglicéridos, mg/dL	132 (97, 162)	135 (99, 165)	0,25	120 (89, 155)	0,19	0,12
CK, U/L	175,5 (98,3, 251,1)	214,4 (112,5, 312,5)	0,17	255,1 (138,0, 401,4)	0,08	0,09
Ferritina, mcg/L	744,2 (325,5, 1323,3)	525,3 (231,0, 1056,5)	0,10	878,1 (398,8, 1552,2)	0,18	0,08
Lactato, mmol/L	3,0 (1,8, 4,1)	4,3 (2,1, 5,2)	0,04	2,5 (1,5, 3,5)	0,12	0,04
Troponina I, mcg/L	4,5 (1,1, 5,1)	4,0 (1,0, 4,8)	0,20	6,1 (1,5, 7,5)	0,04	0,04
IL-6, pg/mL	50,5 (20,5, 116,0)	79,0 (25,7, 124,8)	0,04	103,8 (38,9, 139,7)	0,02	0,03



PCR, mg/L	85,2 (19,5, 102,3)	90,4 (42,1, 110,3)	0,51	75,2 (35,6, 99,9)	0,20	0,30
Procalcitonina, ng/mL	0,2 (0,1, 0,4)	1,0 (0,3, 1,5)	0,03	0,8 (0,2, 1,2)	0,68	0,09
Albúmina, g/dL	3,5 (3,1, 3,9)	3,4 (2,9, 3,8)	0,52	3,4 (2,9, 3,8)	0,76	0,69
Fibrinógeno, mg/dL	606,2 (500,0, 687,5)	603,4 (499,8, 684,2)	0,60	591,0 (499,5, 700,0)	0,51	0,41
Dímero D, ng/mL	1277,5 (689,1, 2289,5)	946,2 (500,0, 1806,3)	0,20	1692,5 (789,8, 2998,0)	0,008	0,005
Hemoglobina, g/dL	12,9 (11,3, 14,2)	12,7 (11,1, 13,9)	0,27	12,5 (11,0, 13,6)	0,26	0,30
Leucocitos, x10 ⁹ /L	6,9 (5,0, 9,7)	6,7 (5,0, 9,5)	0,15	6,8 (5,0, 9,3)	0,92	0,20
Neutrófilos, x10 ⁹ /L	5,2 (3,5, 7,7)	5,4 (3,6, 7,9)	0,32	5,7 (3,8, 8,1)	0,11	0,32
Linfocitos, x10 ⁹ /L	0,9 (0,6, 1,3)	0,8 (0,6, 1,2)	0,50	0,8 (0,6, 1,3)	0,84	0,80
Plaquetas, x10 ⁹ /L	175 (135, 231)	182 (139, 235)	0,50	185 (140, 237)	0,18	0,15
Tratamiento intrahospitalario						
Estatinas	142 (42,6%)	50 (17,4%)	<0,001	90 (16,4%)	<0,001	0,38
Antiagregantes	88 (26,4%)	71 (24,7%)	0,18	99 (18,0%)	<0,001	0,009
Anticoagulantes	306 (91,9%)	260 (90,3%)	0,41	494 (89,8%)	0,27	0,38
Hidroxicloroquina	262 (78,7%)	208 (72,2%)	0,11	400 (72,7%)	0,13	0,41
Cloroquina	7 (2,1%)	14 (4,9%)	0,04	11 (2,0%)	0,15	0,51
Lopinavir/ritonavir	150 (45,0%)	114 (39,6%)	0,09	195 (35,5%)	0,003	0,10
Azitromicina	176 (52,9%)	154 (53,5%)	0,33	268 (48,7%)	0,06	0,06
Remdesivir	11 (3,3%)	2 (10,8%)	0,12	1 (0,2%)	0,07	0,21
Interferón-β	40 (12,0%)	31 (10,8%)	0,12	25 (4,5%)	<0,001	0,01
Glucocorticoides	137 (41,1%)	120 (41,7%)	0,51	224 (40,7%)	0,50	0,51
Tocilizumab	21 (6,3%)	14 (4,9%)	0,15	18 (3,4%)	0,03	0,09
Resultados						
Mortalidad intrahospitalaria	117 (35,1%)	137 (47,6%)	0,03	273 (49,6%)	0,02	0,11
Variable compuesta†	157 (47,1%)	172 (59,7%)	0,03	365 (66,4%)	0,01	0,02
Complicaciones intrahospitalarias‡	218 (65,5%)	216 (75,0%)	0,03	440 (80,0%)	0,02	0,08
IC descompensada	103 (30,9%)	110 (38,2%)	0,04	225 (40,9%)	0,03	0,19

Tabla 21: Características clínicas basales, tratamiento y resultados de los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca ingresados por COVID-19 según el uso de iSRAA.

Los datos se muestran como media (desviaciones estándar) o mediana (primer cuartil, tercer cuartil) cuando no muestran una distribución normal, valores absolutos y porcentajes. Los valores se consideraron estadísticamente significativos cuando $p < 0,05$. ALT: alanina aminotransferasa; arGLP-1: análogos del péptido similar al glucagón tipo 1; AST: aspartato aminotransferasa; CK: creatinina quinasa; COVID-19: coronavirus disease 2019; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; FA: fosfatasa alcalina; FC: frecuencia cardíaca; IC: insuficiencia cardíaca; iDDP-4: inhibidores de la dipeptidil dipeptidasa 4; IL-6: interleucina 6; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; iSRAA: inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona; LDH: lactato deshidrogenasa; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PCR: proteína C reactiva.

*p: Continuación de iSRAA intrahospitalario frente a su retirada al ingreso.

**p: Continuación de iSRAA intrahospitalario frente a nunca usarlo.

***p: Retirada de iSRAA al ingreso frente a nunca usarlo.

†Variable compuesta: ingreso en UCI, ventilación mecánica invasiva y no invasiva, o mortalidad intrahospitalaria.

‡Complicaciones intrahospitalarias: neumonía bacteriana secundaria, SDRA, IC aguda descompensada, arritmia, síndrome coronario agudo, miocarditis, crisis epilépticas, accidente cerebrovascular, shock, sepsis, insuficiencia renal aguda, coagulación intravascular diseminada, ETEV, síndrome de disfunción orgánica múltiple, isquemia aguda de las extremidades, ingreso en UCI, o necesidad de ventilación mecánica.

	iSRAA durante el ingreso (n=196)	Suspensión de iSRAA durante el ingreso (n=196)	p	SMD
Edad (años)	78,8 ± 11,5	79,1 ± 11,8	0,43	0,012
Género varón	103 (52,6%)	100 (51,0%)	0,40	0,032
Tabaquismo	83 (42,3%)	79 (40,3%)	0,31	0,055
Obesidad	73 (37,2%)	68 (34,7%)	0,28	0,068
DM	77 (39,3%)	77 (39,3%)	0,82	0,011
Hipertensión arterial	182 (92,9%)	185 (94,4%)	0,29	0,077
Dislipidemia	125 (63,8%)	120 (61,2%)	0,20	0,081
ERC	43 (21,9%)	43 (21,9%)	0,83	0,016
Fibrilación auricular	92 (46,9%)	93 (47,4%)	0,61	0,021
Enfermedad arterial coronaria	96 (49,0%)	95 (48,5%)	0,65	0,014
EPOC	36 (18,4%)	36 (18,4%)	0,87	0,019
Ictus	13 (6,6%)	14 (7,1%)	0,31	0,041
Demencia	27 (13,8%)	30 (15,3%)	0,24	0,079
Barthel ≤90	69 (35,2%)	72 (36,7%)	0,30	0,044
Índice Charlson ≥4	192 (98,0%)	192 (98,0%)	0,85	0,016
Estatinas	117 (59,7%)	110 (56,1%)	0,20	0,083
Antiagregantes	55 (28,1%)	30 (30,6%)	0,23	0,089
Anticoagulantes	91 (46,4%)	89 (45,4%)	0,52	0,021
Gravedad de la COVID-19				
Moderada	133 (67,9%)	132 (67,3%)	0,21	0,079
Grave	53 (27,0%)	53 (27,0%)	0,21	0,079
Crítica	10 (5,1%)	11 (5,7%)	0,21	0,079
Glucemia, mg/dL	140 (123, 168)	148 (131, 175)	0,10	0,091
Creatinina, mg/dL	1,2 (0,9, 1,7)	1,2 (0,9, 1,7)	0,79	0,014
Urea, mg/dL	59 (40, 90)	61 (48, 97)	0,19	0,032
Ferritina, mcg/L	744,2 (325,5, 1323,3)	625,0 (310,0, 1215,2)	0,20	0,067
Lactato, mmol/L	3,5 (1,8, 4,1)	4,0 (2,1, 5,2)	0,19	0,079
Troponina I, mcg/L	4,2 (1,2, 5,2)	4,0 (1,0, 4,8)	0,29	0,068
IL-6, pg/mL	60,2 (25,5, 119,2)	71,0 (26,3, 121,0)	0,11	0,073
PCR, mg/L	87,2 (41,5, 103,5)	89,4 (43,2, 109,0)	0,71	0,022
Procalcitonina, ng/mL	0,6 (0,2, 0,9)	0,9 (0,3, 1,4)	0,13	0,055
Dímero D, ng/mL	1117,0 (544,0, 2010,5)	999,0 (510,2, 1816,5)	0,32	0,082
Estatinas intrahospitalarias	59 (30,1%)	49 (25,0%)	0,20	0,069
Antiagregantes intrahospitalarios	50 (25,5%)	49 (25,0%)	0,77	0,029
Anticoagulantes intrahospitalarios	178 (90,8%)	177 (90,3%)	0,70	0,030
Hidroxiclороquina intrahospitalaria	147 (75,0%)	141 (71,9%)	0,15	0,084
Cloroquina intrahospitalaria	5 (2,6%)	8 (4,1%)	0,09	0,079
Lopinavir/ritonavir intrahospitalario	83 (42,3%)	80 (40,8%)	0,41	0,047
Azitromicina intrahospitalaria	104 (53,1%)	104 (53,1%)	0,81	0,011
Remdesivir intrahospitalario	4 (2,0%)	2 (1,0%)	0,17	0,092
Interferón-β intrahospitalario	22 (11,2%)	21 (10,7%)	0,41	0,078
Glucocorticoides intrahospitalarios	80 (40,8%)	81 (41,3%)	0,82	0,024
Tocilizumab intrahospitalario	12 (6,1%)	10 (5,1%)	0,27	0,068

Tabla 22: Características de los pacientes con IC ingresados por COVID-19 según el uso de ISRAA durante el ingreso y su suspensión post *propensity score matching*.

Los datos se muestran como media (desviaciones estándar) o mediana (primer cuartil, tercer cuartil) cuando no muestran una distribución normal, valores absolutos y porcentajes. Se consideró un desequilibrio significativo cuando la diferencia de medias estandarizadas entre las variables de referencia era superior al 10%. Los valores se consideraron estadísticamente significativos cuando $p < 0,05$. COVID-19: coronavirus disease 2019; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; IC: insuficiencia cardiaca; IL-6: interleucina 6; iSRAA: inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona; PCR: proteína C reactiva.

	iSRAA durante el ingreso (n=236)	Nunca se usaron iSRAA (n=236)	p	SMD
Edad (años)	79,5 ± 11,2	81,1 ± 11,1	0,18	0,023
Género varón	127 (53,8%)	125 (53,0%)	0,43	0,016
Tabaquismo	94 (39,8%)	84 (35,6%)	0,15	0,077
Obesidad	71 (30,1%)	62 (26,3%)	0,21	0,052
DM	79 (33,5%)	71 (30,1%)	0,23	0,051
Hipertensión arterial	193 (81,8%)	177 (75,0%)	0,18	0,046
Dislipidemia	142 (60,2%)	130 (55,1%)	0,19	0,042
ERC	47 (19,9%)	47 (19,9%)	0,87	0,022
Fibrilación auricular	111 (47,0%)	116 (49,2%)	0,35	0,040
Enfermedad arterial coronaria	95 (40,3%)	90 (38,1%)	0,23	0,055
EPOC	40 (16,9%)	39 (16,5%)	0,63	0,039
Ictus	14 (5,9%)	14 (5,9%)	0,80	0,019
Demencia	34 (14,4%)	45 (19,1%)	0,19	0,072
Barthel ≤90	94 (39,8%)	100 (42,4%)	0,21	0,044
Índice Charlson ≥4	233 (98,7%)	233 (98,7%)	0,83	0,012
Estatinas	118 (50,0%)	101 (42,8%)	0,12	0,086
Antiagregantes	61 (25,8%)	58 (24,6%)	0,48	0,050
Anticoagulantes	113 (47,9%)	113 (47,9%)	0,87	0,019
Gravedad de la COVID-19				
Moderada	160 (67,8%)	155 (65,7%)	0,28	0,049
Grave	66 (28,0%)	71 (30,1%)	0,28	0,049
Crítica	10 (4,2%)	10 (4,2%)	0,28	0,049
Glucemia, mg/dL	142 (125, 170)	140 (123, 169)	0,52	0,021
Creatinina, mg/dL	1,2 (0,9, 1,7)	1,2 (0,9, 1,7)	0,86	0,010
Urea, mg/dL	59 (40, 90)	60 (48, 97)	0,61	0,028
Ferritina, mcg/L	765,4 (335,1, 1325,4)	805,0 (368,4, 1382,5)	0,19	0,039
Lactato, mmol/L	3,0 (1,8, 4,1)	2,6 (1,5, 3,5)	0,71	0,019
Troponina I, mcg/L	4,6 (1,2, 5,4)	5,6 (1,3, 6,3)	0,30	0,024
IL-6, pg/mL	70,5 (30,5, 125,0)	86,1 (33,2, 126,5)	0,11	0,087
PCR, mg/L	82,1 (41,2, 103,3)	78,4 (39,5, 99,8)	0,71	0,030
Procalcitonina, ng/mL	0,4 (0,2, 0,8)	0,6 (0,2, 0,9)	0,71	0,021
Dímero D, ng/mL	1465,5 (616,5, 2191,5)	1592,1 (710,5, 2548,0)	0,30	0,020
Estatinas intrahospitalarias	72 (30,5%)	55 (23,3%)	0,11	0,090
Antiagregantes intrahospitalarios	59 (25,0%)	50 (21,2%)	0,31	0,079
Anticoagulantes intrahospitalarios	214 (90,7%)	212 (89,8%)	0,41	0,031
Hidroxicloroquina intrahospitalaria	177 (75,0%)	171 (72,5%)	0,50	0,030
Cloroquina intrahospitalaria	4 (1,7%)	5 (2,2%)	0,77	0,042
Lopinavir/ritonavir intrahospitalario	99 (41,9%)	85 (36,0%)	0,14	0,076
Azitromicina intrahospitalaria	119 (50,4%)	116 (49,2%)	0,65	0,029
Remdesivir intrahospitalario	2 (0,8%)	1 (0,4%)	0,73	0,093
Interferón-β intrahospitalario	20 (8,5%)	14 (5,9%)	0,19	0,051
Glucocorticoides intrahospitalarios	97 (41,1%)	96 (40,7%)	0,71	0,027
Tocilizumab intrahospitalario	10 (4,2%)	8 (3,4%)	0,23	0,059

Tabla 23: Características de los pacientes con IC ingresados por COVID-19 según el uso de ISRAA durante el ingreso y nunca usarlos post *propensity score matching*.

Los datos se muestran como media (desviaciones estándar) o mediana (primer cuartil, tercer cuartil) cuando no muestran una distribución normal, valores absolutos y porcentajes. Se consideró un desequilibrio significativo cuando la diferencia de medias estandarizadas entre las variables de referencia era superior al 10%. Los valores se consideraron estadísticamente significativos cuando $p < 0,05$. COVID-19: coronavirus disease 2019; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; IC: insuficiencia cardiaca; IL-6: interleucina 6; iSRAA: inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona; PCR: proteína C reactiva.

	Suspensión de iSRAA durante el ingreso (n=178)	Nunca se usaron iSRAA (n=178)	p	SMD
Edad (años)	80,9 ± 10,0	81,8 ± 10,8	0,18	0,024
Género varón	89 (50,0%)	94 (52,8%)	0,29	0,041
Tabaquismo	66 (37,1%)	61 (34,3%)	0,28	0,044
Obesidad	45 (25,3%)	39 (21,9%)	0,16	0,067
DM	62 (34,8%)	59 (33,1%)	0,42	0,020
Hipertensión arterial	144 (80,9%)	132 (74,2%)	0,22	0,069
Dislipidemia	98 (55,1%)	92 (51,7%)	0,29	0,077
ERC	36 (20,2%)	35 (19,7%)	0,61	0,038
Fibrilación auricular	87 (48,9%)	88 (49,4%)	0,60	0,033
Enfermedad arterial coronaria	76 (42,7%)	70 (39,3%)	0,25	0,054
EPOC	31 (17,4%)	30 (16,9%)	0,59	0,031
Ictus	13 (7,3%)	11 (6,2%)	0,27	0,076
Demencia	36 (20,2%)	40 (22,5%)	0,32	0,059
Barthel ≤90	71 (40,0%)	81 (45,5%)	0,18	0,081
Índice Charlson ≥4	174 (97,8%)	175 (98,3%)	0,71	0,021
Estatinas	81 (45,5%)	72 (40,4%)	0,18	0,080
Antiagregantes	53 (29,8%)	48 (27,0%)	0,29	0,049
Anticoagulantes	79 (44,4%)	82 (46,1%)	0,22	0,083
Gravedad de la COVID-19				
Moderada	118 (66,3%)	117 (65,7%)	0,31	0,052
Grave	52 (29,2%)	53 (29,8%)	0,31	0,052
Crítica	8 (4,5%)	8 (4,5%)	0,31	0,053
Glucemia, mg/dL	148,3 ± 70,2	141,5 ± 68,9	0,18	0,061
Creatinina, mg/dL	1,2 (0,9, 1,7)	1,2 (0,9, 1,7)	0,90	0,021
Urea, mg/dL	61 (48, 97)	60 (47, 92)	0,31	0,052
Ferritina, mcg/L	625,2 (268,0, 1115,5)	775,1 (365,1, 1666,0)	0,18	0,083
Lactato, mmol/L	3,9 (2,0, 5,0)	2,9 (1,6, 3,8)	0,20	0,080
Troponina I, mcg/L	4,2 (1,1, 4,9)	5,5 (1,4, 6,0)	0,18	0,074
IL-6, pg/mL	90,5 (29,9, 131,5)	100,5 (35,8, 134,5)	0,26	0,066
PCR, mg/L	90,0 (42,0, 109,1)	85,2 (37,9, 100,7)	0,36	0,065
Procalcitonina, ng/mL	1,0 (0,3, 1,5)	0,9 (0,2, 1,3)	0,19	0,071
Dímero D, ng/mL	1236,0 (612,0, 2108,4)	1395,5 (712,4, 2777,5)	0,16	0,090
Estatinas intrahospitalarias	30 (16,9%)	30 (16,9%)	0,71	0,026
Antiagregantes intrahospitalarios	39 (21,9%)	36 (20,2%)	0,29	0,022
Anticoagulantes intrahospitalarios	160 (90,0%)	159 (89,3%)	0,63	0,030
Hidroxiclороquina intrahospitalaria	128 (71,9%)	129 (72,5%)	0,58	0,033
Cloroquina intrahospitalaria	6 (3,4%)	4 (2,2%)	0,69	0,035
Lopinavir/ritonavir intrahospitalario	66 (37,1%)	63 (35,4%)	0,18	0,062
Azitromicina intrahospitalaria	91 (51,1%)	89 (50,0%)	0,39	0,040
Remdesivir intrahospitalario	1 (0,5%)	1 (0,5%)	0,58	0,093
Interferón-β intrahospitalario	14 (7,9%)	10 (5,6%)	0,30	0,088
Glucocorticoides intrahospitalarios	74 (41,2%)	72 (40,4%)	0,63	0,079
Tocilizumab intrahospitalario	7 (3,9%)	6 (3,4%)	0,40	0,088

Tabla 24: Características de los pacientes con IC ingresados por COVID-19 según si suspendieron el tratamiento con ISRAA durante el ingreso y nunca usarlos post *propensity score matching*.

Los datos se muestran como media (desviaciones estándar) o mediana (primer cuartil, tercer cuartil) cuando no muestran una distribución normal, valores absolutos y porcentajes. Se consideró un desequilibrio significativo cuando la diferencia de medias estandarizadas entre las variables de referencia era superior al 10%. Los valores se consideraron estadísticamente significativos cuando $p < 0,05$. COVID-19: coronavirus disease 2019; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; IC: insuficiencia cardiaca; IL-6: interleucina 6; iSRAA: inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona; PCR: proteína C reactiva.