

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Repercusión pronóstica de la insuficiencia cardiaca previa en los pacientes hospitalizados por COVID-19



Jesús Alvarez-García, MD, PhD,^{a,b} Samuel Lee, MD,^a Arjun Gupta, MD,^a Matthew Cagliostro, MD,^a Aditya A. Joshi, MD,^a Mercedes Rivas-Lasarte, MD, PhD,^b Johanna Contreras, MD,^a Sumeet S. Mitter, MD, MSc,^a Gina LaRocca, MD, MHSc,^a Pilar Tlachi, MSc,^a Danielle Brunjes, PhD,^a Benjamin S. Glicksberg, PhD,^{c,d,e} Matthew A. Levin, MD,^{d,f,g,i} Girish Nadkarni, MD,^{c,e,j,k} Zahi Fayad, PhD,^{l,m} Valentin Fuster, MD, PhD,^{a,n} Donna Mancini, MD,^a Anuradha Lala, MD^{a,h}

RESUMEN

ANTECEDENTES Es probable que en los pacientes con una insuficiencia cardiaca (IC) preexistente haya un riesgo superior de una evolución adversa de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), pero los datos en esa población son escasos.

OBJETIVOS En este estudio se describe el perfil clínico y los resultados clínicos observados en los pacientes con IC hospitalizados por COVID-19.

MÉTODOS Este estudio realizó un análisis retrospectivo de 6439 pacientes ingresados por COVID-19 en 5 hospitales del *Mount Sinai Health System* de la ciudad de Nueva York entre el 27 de febrero y el 26 de junio de 2020. Se obtuvieron los datos clínicos y de eventos durante la hospitalización (necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica, y mortalidad intrahospitalaria) a partir de los registros de historia clínica electrónica. En los pacientes en los que se identificó la presencia de antecedentes de IC según los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª y/o 10ª Revisión, se extrajo manualmente de las historias clínicas la información relativa a la etiología de la IC, clase funcional de la NYHA y fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI).

RESULTADOS La media de edad fue de 63,5 años, y un 45% de los pacientes eran mujeres. En comparación con los pacientes sin IC, los que tenían antecedentes previos de IC presentaron una mayor estancia hospitalaria (8 días frente a 6 días; $p < 0,001$), un aumento del riesgo de requerir ventilación mecánica (22,8% frente a 11,9%; *odds ratio* ajustada: 3,64; intervalo de confianza del 95%: 2,56 a 5,16; $p < 0,001$) y una mayor mortalidad (40,0% frente a 24,9%; *odds ratio* ajustada: 1,88; intervalo de confianza del 95%: 1,27 a 2,78, $p = 0,002$). Los resultados clínicos observados en los pacientes con IC fueron similares, con independencia del valor de la FEVI o del uso previo de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

CONCLUSIONES Los antecedentes de IC se asociaron a un mayor riesgo de requerir ventilación mecánica y a una mayor mortalidad en los pacientes hospitalizados a causa de la COVID-19, con independencia de los valores de la FEVI. (*J Am Coll Cardiol* 2020;76:2334-48) © 2020 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del *JACC*, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

De ^aThe Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^bDepartamento de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB-SantPau, CIBERCV, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España; ^cThe Hasso Plattner Institute for Digital Health at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^dDepartment of Genetics and Genomic Sciences, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^eThe Mount Sinai Clinical Intelligence Center, Nueva York, Nueva York; ^fInstitute for Healthcare Delivery Science, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^gDepartment of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^hDepartment of Population Health Science and Policy, Icahn School of

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****aOR** = odds ratio ajustada**CIE** = Clasificación Internacional de Enfermedades**COVID-19** = enfermedad por coronavirus-2019**EM** = estancia media**FEVI** = fracción de eyección ventricular izquierda**IC** = insuficiencia cardíaca**IC** = intervalo de confianza**ICFec** = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada**ICFEmr** = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección intermedia**ICFER** = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida**iSRAA** = inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona**RIC** = rango intercuartílico**SARS-CoV-2** = coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2**UCI** = unidad de cuidados intensivos

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2), es una pandemia de rápida expansión que se asocia a una morbilidad y mortalidad abrumadoras en todo el mundo (1). En repetidos estudios se ha observado que los antecedentes de enfermedad cardiovascular se asocian a un peor pronóstico (2,3), y también se ha descrito ampliamente la afectación cardiovascular de nueva aparición en sus diversas formas, desde la lesión miocárdica a la miocarditis y el *shock* (4-7). En los pacientes hospitalizados por COVID-19, los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) constituyen la población con el mayor riesgo de sufrir complicaciones debido a la elevada prevalencia de la fragilidad o la disfunción renal subyacentes, entre otras comorbilidades (8). Sin embargo, los datos relativos al curso clínico y a los resultados de la COVID-19 en los pacientes con un antecedente de IC son escasos (9-12). Además, no se sabe si el curso clínico de

la COVID-19 difiere en función de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) o del tratamiento de base empleado, incluidos los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (iSRAA) (13).

El *Mount Sinai Healthcare System* es una gran institución académica de asistencia sanitaria que presta servicio a una población de pacientes racial y étnicamente diversa de la ciudad de Nueva York, que en un determinado momento ha sido el epicentro mundial de la enfermedad. Presentamos aquí las características clínicas, el curso hospitalario y los resultados obtenidos en la cohorte más amplia descrita hasta la fecha de pacientes con antecedentes de IC hospitalizados por una COVID-19 con confirmación analítica.

MÉTODOS

POBLACIÓN EN ESTUDIO Y DISEÑO. Llevamos a cabo un estudio de cohorte retrospectivo de pacientes consecutivos de edad igual o superior a 18 años, hospitalizados

por una infección de COVID-19 confirmada mediante una reacción en cadena de polimerasa con transcripción inversa positiva en 5 hospitales del *Mount Sinai Healthcare System* (*Mount Sinai Hospital*, *Mount Sinai Morningside* y *Mount Sinai West* situados en Manhattan; *Mount Sinai Brooklyn* situado en Brooklyn; y *Mount Sinai Queens* situado en Queens). Los pacientes ingresaron entre el 27 de febrero de 2020 y el 26 de junio de 2020 y se realizó un seguimiento hasta el 18 de julio de 2020. Esta investigación fue aprobada por el comité de ética de investigación interno de Mount Sinai, dentro de un amplio protocolo de regulación que permitía el análisis de datos limitados a nivel del paciente.

OBTENCIÓN DE LOS DATOS Y PARÁMETROS DE VALORACIÓN.

Se obtuvo la información relativa a parámetros demográficos, datos analíticos, diagnósticos de enfermedades, comorbilidades, intervenciones y resultados clínicos (muerte, necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos [UCI], intubación y ventilación mecánica, estancia media [EM] y alta hospitalaria) a partir de los registros de historias clínicas electrónicas. Se censuró a los pacientes para el análisis estadístico a partir del momento en el que eran dados de alta del hospital con vida o cuando continuaban estando ingresados en la fecha de fin de seguimiento (18 de julio). Se extrajo la información sobre comorbilidades con el empleo de los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades 9^a y/o 10^a revisión (CIE-9/10) para los siguientes trastornos: fibrilación auricular, asma, obesidad, enfermedad arterial coronaria, cáncer, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, IC e hipertensión (Suplemento, apéndice).

Se llevó a cabo un examen manual de las historias clínicas de los pacientes en los que se identificó la existencia de antecedentes de IC según los códigos de la CIE-9/10, con objeto de obtener la información de las variables de interés de los antecedentes, incluidas las de etiología de la IC, fecha del diagnóstico de IC, clase funcional inicial de la *New York Heart Association* (NYHA) y FEVI antes del ingreso por COVID-19 de cualificación para el estudio (ingreso índice). Se extrajeron también los datos relativos a parámetros analíticos e intervencio-

Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ¹Icahn Institute for Data Science and Genomic Technology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ²Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ³Charles Bronfman Institute for Personalized Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ⁴The BioMedical Engineering and Imaging Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ⁵Department of Radiology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; y el ⁶Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC), Madrid, España. Lisa A. Mendes, MD, fue Editora Asociada Invitada para este artículo. Athena Poppas, MD, fue Editora Jefe Invitada para este artículo.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en la página de instrucciones para autores de JACC.

Original recibido el 5 de agosto de 2020; original revisado recibido el 14 de septiembre de 2020, aceptado el 17 de septiembre de 2020.

nes cardiovasculares aplicadas durante el ingreso, así como los de resultados clínicos específicos (necesidad de vasopresores o vasodilatadores, daño renal agudo, *shock*, episodios tromboembólicos, arritmias, causas de muerte y tasa de reingresos en 30 días). Se clasificó a los pacientes con antecedentes de IC en 3 grupos, según las categorías de FEVI: IC con FE reducida (ICFER) ($\leq 40\%$); IC con FE intermedia (ICFEmr) (41% a 49%); e IC con FE conservada (ICFEc) ($\geq 50\%$) (14).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las variables continuas se presentan en forma de media \pm DE o de mediana (rango intercuartílico [RIC]) cuando no tenían una distribución normal. Las variables cualitativas se expresan mediante el número absoluto (porcentaje) de pacientes. Se compararon las variables en los pacientes con y sin antecedentes de IC, así como en los pacientes de las distintas categorías de FEVI y los supervivientes o no supervivientes, con el empleo de la prueba exacta de Fisher o la prueba de χ^2 para las variables cualitativas; y con la prueba de t de Student, el análisis de la varianza o las pruebas de Wilcoxon o de Kruskal-Wallis, según procediera, para las variables continuas. Se aplicó una imputación múltiple con una ecuación encadenada ($m = 20$) siempre que fue necesario, y no se incluyeron en los modelos las variables con una falta de datos $> 20\%$ (Suplemento, apéndice) (15).

Con objeto de determinar la repercusión de los antecedentes de IC en los resultados, se realizó un análisis de regresión logística multivariable, ajustado respecto a las siguientes variables: edad, sexo, raza, obesidad, hipertensión, diabetes, enfermedad arterial coronaria, fibrilación auricular, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tratamiento previo con iSRAA, presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno, recuento leucocitario, linfocitos, creatinina y albúmina. Además, calculamos la *odds ratio* ajustada (aOR) en el subgrupo de pacientes en los que se dispuso de los valores de dímero D y de troponina ($n = 1777$).

Para evaluar la repercusión de la categoría de la FEVI y del tratamiento previo con iSRAA en la mortalidad intrahospitalaria, se llevó a cabo un análisis de regresión de Cox multivariable, con un ajuste respecto a las siguientes variables: edad, sexo, raza, índice de masa corporal, hipertensión, diabetes, fibrilación auricular, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, clase funcional de la *New York Heart Association* en la situación inicial, insuficiencia mitral previa, presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno, linfocitos, creatinina, péptido natriurético cerebral y troponina.

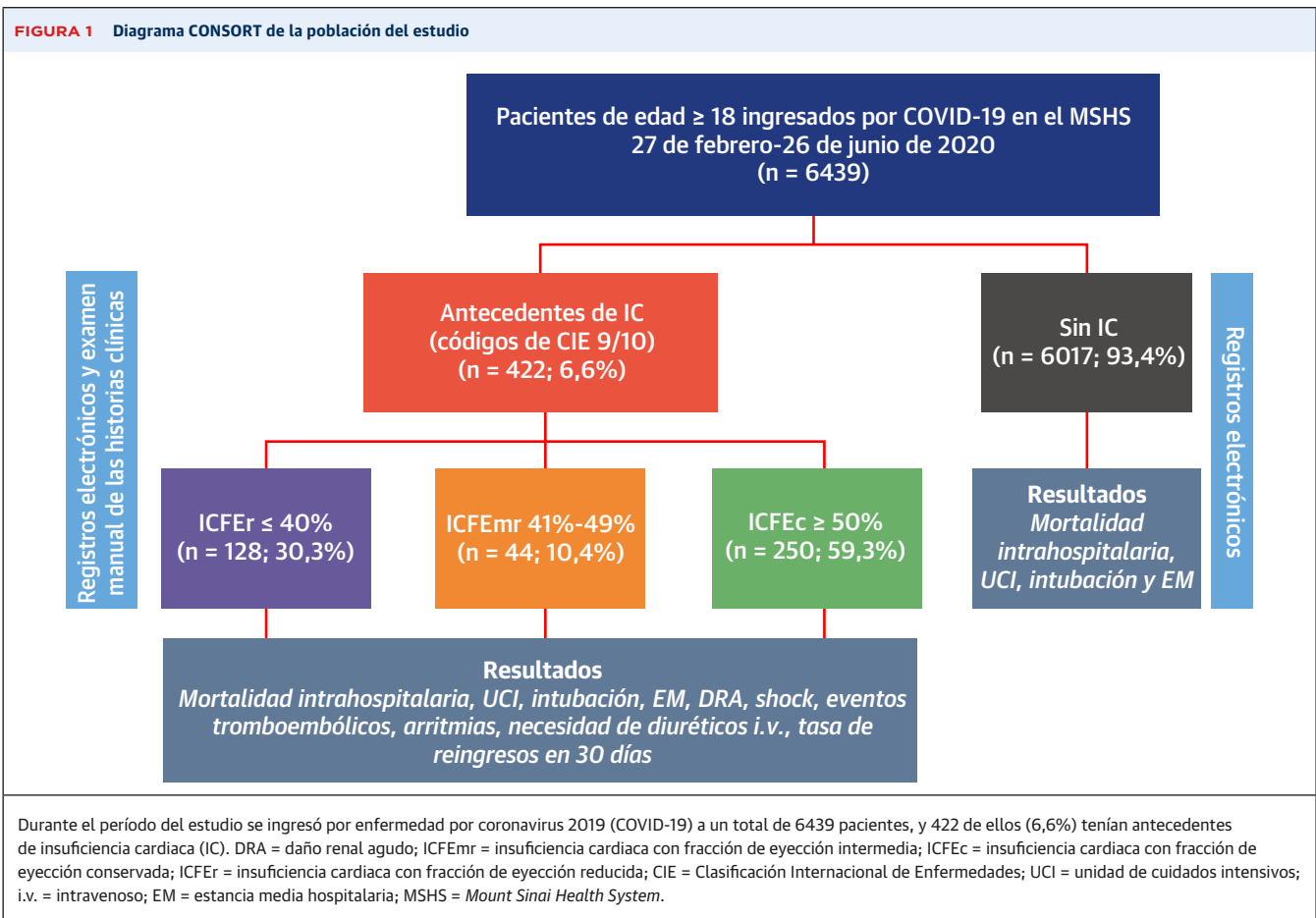
Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales y la significación estadística se definió por un valor de $p < 0,05$. Los análisis se realizaron con el programa STATA versión 14 (StataCorp, College Station, Texas, Estados Unidos).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS. Durante el período del estudio se hospitalizó por COVID-19 a un total de 6439 pacientes, y 422 de ellos (6,6%) tenían antecedentes de IC (figura 1). Globalmente, la media de edad fue de $63,5 \pm 18$ años, un 45% de los pacientes fueron mujeres, y la media del índice de masa corporal fue de $29,0 \pm 7,5$ kg/m². Las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión (34,5%), la obesidad (27,9%) y la diabetes mellitus (22,8%), y una tercera parte de los pacientes habían sido tratados con un iSRAA antes de su ingreso hospitalario por COVID-19. En la tabla 1 se resumen las características clínicas de la población del estudio estratificada según los antecedentes de IC. En comparación con pacientes sin IC, los que sí tenían antecedentes de IC eran de mayor edad, tenían una prevalencia más alta de comorbilidades y estaban siendo tratados con un mayor número de medicamentos para la enfermedad cardiovascular. En la evaluación inicial, los pacientes con antecedentes de IC tenían un valor de presión arterial sistólica superior (126 mm Hg frente a 119 mm Hg; $p < 0,001$) y una saturación de oxígeno inferior (91% frente a 94%; $p < 0,001$); sin embargo, la frecuencia respiratoria y la temperatura fueron similares a las de los pacientes sin IC. Los pacientes con antecedentes de IC presentaban valores inferiores de recuento de linfocitos, hemoglobina, recuento de plaquetas, sodio y alanina aminotransferasa, pero tenían cifras más altas de la mediana de creatinina, bilirrubina total, lactato, dímero D, troponina, péptidos natriuréticos y marcadores inflamatorios (por ejemplo, proteína C reactiva o interleucina-6). Por lo que respecta al tratamiento aplicado en el hospital, los pacientes con IC recibieron con mayor frecuencia oxigenoterapia mediante cánula nasal (72,0% frente a 51,8%; $p < 0,001$) y tratamiento de anticoagulación (82,2% frente a 55,0%; $p < 0,001$) en comparación con los pacientes sin antecedentes de IC, y no se observaron diferencias importantes en la administración de tratamiento antivírico o de corticoides.

RESULTADOS EN LOS PACIENTES CON IC EN COMPARACIÓN CON LOS PACIENTES SIN IC.

La mediana de EM en el conjunto de la cohorte fue de 6 días (RIC: 3 a 12 días), mientras que la mediana de EM en los pacientes con antecedentes de IC fue mayor (8 días; RIC: 4 a 13 días). Fue necesario el ingreso en la UCI en casi una quinta parte (17,1%) de los pacientes, mientras que la necesidad de intubación con ventilación mecánica se dio en un 12,6% de la población del estudio. Ambos resultados fueron más probables en los pacientes con antecedentes de IC que en los pacientes sin IC (*odds ratio* [OR]: 1,52, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,20 a 1,92; $p = 0,001$, y OR: 2,18; IC del 95%: 1,71 a 2,77; $p < 0,001$,

FIGURA 1 Diagrama CONSORT de la población del estudio

respectivamente). La mortalidad global fue del 25,8%; sin embargo, el riesgo de mortalidad en los pacientes con IC fue doble del existente en los pacientes sin IC (40,0% frente a 24,9%; OR: 2,02; IC del 95%: 1,65 a 2,48; $p < 0,001$) (**figura 2A**).

Tras la aplicación de una regresión logística multivariable, en la que se introdujo un ajuste para las variables de interés de los parámetros demográficos, las comorbilidades, el tratamiento previo con iSRAA, y los marcadores de la gravedad clínica al ingreso, los antecedentes de IC continuaron siendo un factor de riesgo independiente para la necesidad de asistencia en UCI (aOR: 1,71; IC del 95%: 1,25 a 2,34; $p = 0,001$), la necesidad de intubación y ventilación mecánica (aOR: 3,64; IC del 95%: 2,56 a 5,16; $p < 0,001$) y la mortalidad intrahospitalaria (aOR: 1,88; IC del 95%: 1,27 a 2,78; $p = 0,002$) (**figura 3**). En un subgrupo de pacientes en los que se dispuso de determinaciones del dímero D y de la troponina al ingreso (n = 1777), persistió el aumento del riesgo a pesar del ajuste para esos marcadores (**Suplemento, figura 1**).

PERFIL CLÍNICO, TRATAMIENTO Y ECOCARDIOGRAFÍA EN PACIENTES CON IC ESTRATIFICADOS SEGÚN

LA FEVI. De un total de 422 pacientes con antecedentes de IC, 250 (59,3%), 128 (30,3%) y 44 (10,4%) presentaban una ICFeC, ICFeR e ICFEmr, respectivamente. En la **tabla 2** se resumen las características clínicas y los resultados observados en la población del estudio según la FEVI. Globalmente, los pacientes con una ICFeC eran de mayor edad, incluían una mayor proporción de mujeres, tenían un índice de masa corporal más alto y una mayor prevalencia de enfermedades pulmonares previas, en comparación con los pacientes con una ICFeR, mientras que los pacientes con una ICFEmr se encontraban entre estos grupos (**Suplemento, figura 2**). En los pacientes con una ICFeC se observó una menor frecuencia de cardiopatía isquémica, un diámetro ventricular izquierdo inferior, menor insuficiencia mitral, una tasa inferior de ingresos previos por IC en el año anterior y una menor frecuencia de bloqueo de rama izquierda o de presencia de desfibriladores y dispositivos de resincronización cardíaca. Tal como se preveía, la prescripción de una terapia neurohormonal fue también menos frecuente en los pacientes con una ICFeC en comparación con los que presentaban una ICFeR o una ICFEmr. En el momento del ingreso en el hospital, no se observaron diferencias significativas

TABLA 1 Características clínicas, tratamiento y resultados de la población del estudio según los antecedentes de IC				
	Total (N = 6439)	Con IC (n = 422; 6,6%)	Sin IC (n = 6017; 93,4%)	Valor de p
Edad, años	63,5 ± 17,6	72,5 ± 13,3	62,9 ± 17,7	< 0,001
Mujeres	2892 (44,9)	186 (44,1)	2706 (45,0)	0,720
IMC, kg/m ²	29,0 ± 7,5	29,5 ± 8,4	28,9 ± 7,3	0,207
Raza				< 0,001
Negros	1614 (25,1)	134 (31,8)	1480 (24,6)	
Hispanos/Latinos	1738 (27,0)	120 (28,4)	1618 (26,9)	
Blancos	1481 (23,0)	105 (24,9)	1376 (22,9)	
Asiáticos	321 (5,0)	21 (5,0)	300 (5,0)	
Otros	963 (15,0)	34 (8,1)	929 (15,4)	
Desconocida	322 (5,0)	8 (1,9)	314 (5,2)	
Comorbilidades				
Obesidad	1796 (27,9)	169 (40,0)	1627 (27,0)	< 0,001
Hipertensión	2222 (34,5)	382 (90,5)	1840 (30,6)	< 0,001
Diabetes mellitus	1470 (22,8)	269 (63,7)	1201 (20,0)	< 0,001
Dislipidemia	1139 (17,7)	228 (54,0)	911 (15,1)	< 0,001
EC	901 (14,0)	235 (55,7)	666 (11,1)	< 0,001
Ictus	379 (5,9)	114 (27,0)	265 (4,4)	< 0,001
Fibrilación auricular	464 (7,2)	160 (37,9)	304 (5,1)	< 0,001
ERC	436 (6,8)	177 (41,9)	259 (4,3)	< 0,001
EPOC	292 (4,5)	94 (22,3)	198 (3,3)	< 0,001
Asma	378 (5,9)	58 (13,7)	320 (5,3)	< 0,001
SAOS	193 (3,0)	57 (13,5)	136 (2,3)	< 0,001
Tratamiento de base				
Inhibidores del SRAA	1927 (29,9)	260 (61,6)	1667 (27,7)	< 0,001
Betabloqueantes	1781 (27,7)	354 (83,9)	1427 (23,7)	< 0,001
ARM	175 (2,7)	60 (14,2)	115 (1,9)	< 0,001
Diuréticos del asa	993 (15,4)	318 (75,4)	675 (11,2)	< 0,001
Tiazidas	635 (9,9)	64 (15,2)	571 (9,5)	< 0,001
Antiagregantes plaquetarios	1793 (27,9)	327 (77,5)	1466 (24,5)	< 0,001
Anticoagulantes	613 (9,5)	175 (41,5)	438 (7,3)	< 0,001
Estatinas	1848 (28,7)	351 (83,2)	1497 (24,9)	< 0,001
Forma de presentación clínica				
PA sistólica, mm Hg	120 ± 25	126 ± 30	119 ± 24	< 0,001
PA diastólica, mm Hg	69 ± 15	68 ± 17	69 ± 15	0,408
Frecuencia cardiaca, latidos/min	86 ± 18	87 ± 20	86 ± 18	0,181
Frecuencia respiratoria, rpm	20 ± 5	21 ± 5	20 ± 5	< 0,001
Saturación de O ₂ , %	94 ± 10	91 ± 9	94 ± 10	< 0,001
Temperatura, °F	98,2 ± 1,5	98,5 ± 1,7	98,2 ± 1,5	< 0,001
Datos analíticos				
Leucocitos, k/μl	7,9 (5,8-11,5)	7,0 (5,2-10,3)	8,0 (5,8-11,6)	< 0,001
Neutrófilos, %	72 (61-83)	76 (66-84)	72 (61-83)	< 0,001
Linfocitos, %	16 (9-25)	14 (8-20)	17 (9-25)	< 0,001
Hemoglobina, g/dl	11,6 (9,7-13,2)	10,9 (9,3-13,0)	11,7 (9,7-13,2)	< 0,001
Plaquetas, k/μl	254 (183-359)	199 (144-281)	260 (187-364)	< 0,001
INR	1,2 (1,1-1,4)	1,2 (1,1-1,5)	1,2 (1,1-1,4)	< 0,001
Fibrinógeno, mg/dl	581 (450-718)	524 (429-645)	589 (454-725)	< 0,001
Dímero D, Ug/ml	1,70 (0,83-3,44)	1,97 (0,97-3,42)	1,68 (0,82-3,44)	0,049
Glucosa, mg/dl	106 (88-154)	118 (90-185)	106 (88-151)	< 0,001
Sodio, mmol/l	140 (137-142)	139 (135-141)	140 (137-142)	< 0,001
Potasio, mmol/l	4,4 (4,0-4,8)	4,5 (4,1-5,0)	4,4 (4,0-4,8)	0,004
Creatinina, mg/dl	0,9 (0,7-1,8)	2,1 (1,2-4,9)	0,9 (0,7-1,6)	< 0,001
BUN, mg/dl	19 (12-42)	36 (20-60)	18 (12-38)	< 0,001
ALT, U/l	34 (20-66)	23 (14-41)	36 (20-68)	< 0,001
Bilirrubina mg/dl	0,6 (0,4-0,8)	0,6 (0,4-0,9)	0,5 (0,4-0,8)	< 0,001
Albúmina, g/dl	2,7 (2,3-3,2)	2,9 (2,5-3,3)	2,7 (2,3-3,2)	< 0,001
Troponina I*, ng/ml	0,06 (0,02-0,19)	0,07 (0,03-0,19)	0,05 (0,02-0,18)	0,022

Continúa en la página siguiente

TABLA 1 Continuación				
	Total (N = 6439)	Con IC (n = 422; 6,6%)	Sin IC (n = 6017; 93,4%)	Valor de p
BNP, pg/ml	123 (42-456)	514 (154-1383)	86 (32-262)	< 0,001
Lactato, mmol/l	1,5 (1,1-2,2)	1,6 (1,1-2,4)	1,5 (1,1-2,2)	0,373
PCR, mg/l	58,9 (19,1-137,6)	75,2 (32,2-148,5)	57,8 (18,4-136,9)	< 0,001
Ferritina, ng/ml	746 (348-1593)	759 (330-2107)	745 (350-1570)	0,535
Procalcitonina, ng/ml	0,17 (0,06-0,79)	0,38 (0,10-1,44)	0,16 (0,06-0,72)	< 0,001
Interleucina-6, pg/ml	54,4 (22,0-126,0)	66,1 (30,3-131,0)	53,7 (21,8-125,0)	0,051
ECG al ingreso				
Intervalo QT	379 (53)	401 (60)	377 (53)	< 0,001
Intervalo QT corregido	453 (43)	474 (46)	452 (42)	< 0,001
Tratamiento				
Hidroxycloquina	3758 (58,4)	249 (59,0)	3509 (58,3)	0,782
Azitromicina	3305 (51,3)	227 (53,8)	3078 (51,2)	0,295
Hidroxi.+Azitro.	2850 (44,3)	182 (43,1)	2668 (44,3)	0,628
Remdesivir	166 (2,6)	6 (1,4)	160 (2,7)	0,121
Tocilizumab	291 (4,5)	13 (3,1)	278 (4,6)	0,141
Corticoides	1869 (29,0)	140 (33,2)	1729 (28,7)	0,052
Anticoagulantest†	3655 (56,8)	347 (82,2)	3308 (55,0)	< 0,001
Cánula nasal	2755 (53,5)	304 (72,0)	2451 (51,8)	< 0,001
Resultados				
UCI	1098 (17,1)	98 (23,2)	1000 (16,6)	< 0,001
EM en UCI, días	7 (3-15)	5 (2-11)	7 (3-15)	0,057
Mortalidad en UCI	636 (57,9)	72 (73,5)	564 (56,4)	0,001
EM, días	6 (3-12)	8 (4-13)	6 (3-12)	< 0,001
Intubación	813 (12,6)	96 (22,8)	717 (11,9)	< 0,001
Continúan hospitalizados	228 (3,5)	0 (0,0)	228 (3,8)	< 0,001
Mortalidad intrahospitalaria	1664 (25,8)	169 (40,0)	1495 (24,9)	< 0,001

Los valores corresponden a media ± DE, n (%), o mediana (rango intercuartílico). * N = 2264. † En los pacientes sin anticoagulación previa.

ALT = alanina transaminasa; IMC = índice de masa corporal; BNP = péptido natriurético cerebral; PA = presión arterial; BUN = nitrógeno de urea en sangre; EC = enfermedad arterial coronaria; ERC = enfermedad renal crónica; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; PCR = proteína C reactiva; ECG = electrocardiograma; IC = insuficiencia cardíaca; UCI = unidad de cuidados intensivos; INR = índice normalizado internacional; EM = estancia media hospitalaria; ARM = antagonista de receptores de mineralcorticoides; SAOS = apnea obstructiva del sueño; SRAA = sistema renina-angiotensina-aldosterona; rpm = respiraciones por minuto.

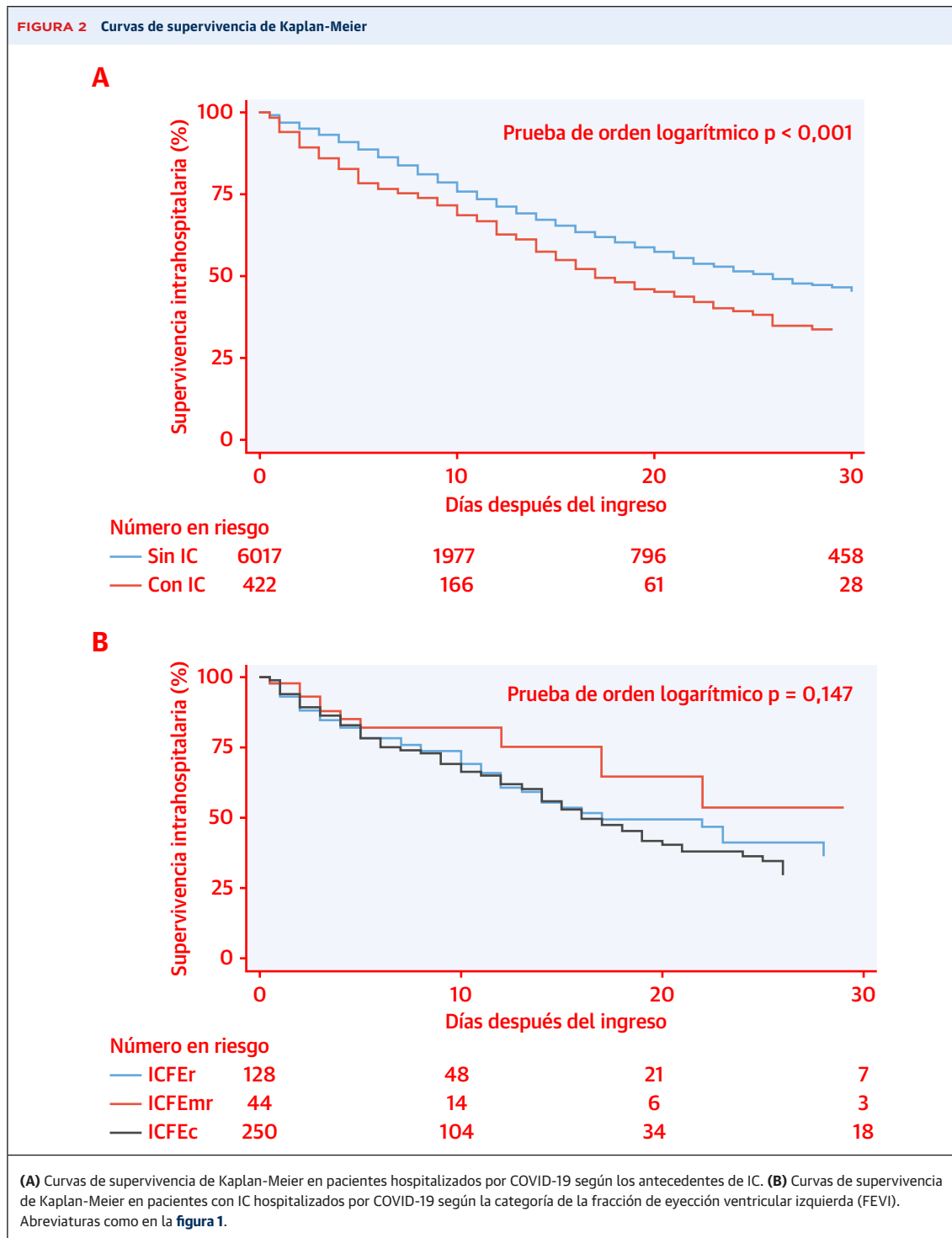
entre los grupos en cuanto a los síntomas. Los pacientes con una ICFeC presentaban una saturación de oxígeno inferior y una mediana inferior de los valores de hemoglobina, dímero D, alanina aminotransferasa, bilirrubina y péptidos natriuréticos en comparación con los pacientes con una ICFeR. Además, fueron tratados con hidroxycloquina o con macrólidos y con ventilación no invasiva con más frecuencia que los de los otros 2 grupos, mientras que el empleo de tratamientos antiagregantes plaquetarios y terapias neurohormonales fueron más frecuentes en los pacientes con una ICFeR.

Se realizó una ecocardiografía durante la hospitalización por COVID-19 en 80 de los 422 (19,0%) pacientes con antecedentes de IC (Suplemento, tabla 1). Tiene interés señalar que 14 (17,5%) presentaron un empeoramiento de la FEVI de ≥ 10 puntos. Se observó una insuficiencia tricuspídea y mitral graves de nueva aparición en 9 (11,3%) y 6 (7,5%) pacientes, respectivamente, en comparación con lo indicado por la exploración realizada antes del ingreso. La realización de otras exploraciones cardiovasculares como la tomografía computa-

rizada cardíaca y el cateterismo cardíaco izquierdo o derecho fue muy infrecuente y se decidió de manera individualizada en cada caso durante la hospitalización por COVID-19 (tabla 2).

RESULTADOS EN LOS PACIENTES CON IC ESTRATIFICADOS SEGÚN LA FEVI.

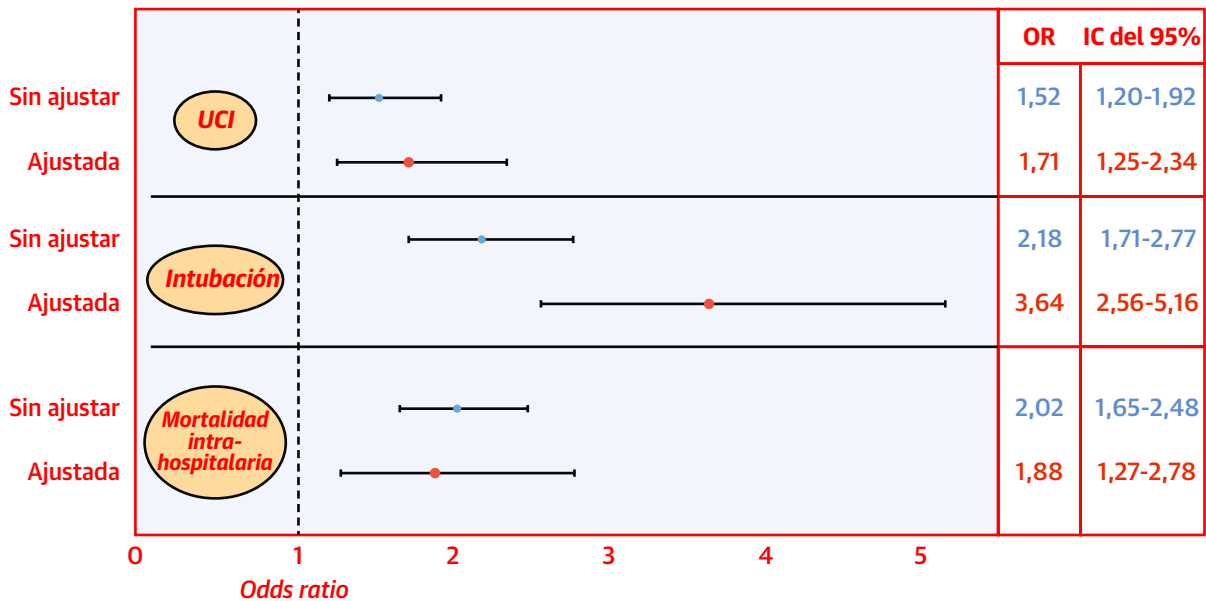
Dentro de los 422 pacientes con antecedentes de IC que fueron hospitalizados por COVID-19, no hubo diferencias significativas en cuanto a los resultados de EM, necesidad de asistencia en UCI, intubación y ventilación mecánica, daño renal agudo, *shock*, episodios tromboembólicos, arritmias o tasas de reingreso en 30 días en función de los estratos de FEVI. Sin embargo, el *shock* cardiogénico (7,8% frente a 2,3% frente a 2%; $p = 0,019$) y las causas relacionadas con la IC que motivaron un reingreso en 30 días (47,1% frente a 0% frente a 8,6%) fueron significativamente superiores en los pacientes con una ICFeR en comparación con los que tenían una ICFeEmr o una ICFeC. Por último, aunque este fue un grupo de pacientes de menor tamaño, se observó que la mortalidad era inferior en los pacientes con una ICFeEmr (22,7%) en comparación con los de las otras 2 categorías



de IC (38,3% en la ICFEr y 44% en la ICFEc). En la **figura 2B** se muestran las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de la población con IC según la categoría de FEVI.

En los pacientes con IC, los factores de riesgo para la mortalidad intrahospitalaria según la regresión de Cox multivariable fueron los siguientes: mayor edad, IC más

grave (clases funcionales III y IV de la *New York Heart Association*), insuficiencia mitral previa, presión arterial sistólica más baja, saturación de oxígeno inferior, recuento de linfocitos inferior y aumento de las concentraciones de troponina. Nuevamente, ni la categoría de FEVI ni el tratamiento previo con un iSRAA mostraron una

FIGURA 3 Gráfico de bosque («forest») del efecto de los antecedentes de IC en los resultados observados en los pacientes ingresados por COVID-19

Después de una regresión logística multivariable con un ajuste para las variables de edad, sexo, raza, obesidad, hipertensión, diabetes, enfermedad arterial coronaria, fibrilación auricular, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tratamiento previo con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno, recuento leucocitario, recuento de linfocitos, creatinina y albúmina al ingreso, los antecedentes de IC continuaron siendo un factor de riesgo independiente para la necesidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), intubación y ventilación mecánica, y para la mortalidad intrahospitalaria. IC = intervalo de confianza; OR = odds ratio; otras abreviaturas como en la figura 1.

asociación independiente con un peor pronóstico (tabla 3). Es de destacar que no hubo asociación entre la raza y un peor resultado.

DISCUSIÓN

Los pacientes con IC constituyen una población con un riesgo especialmente elevado de presentar una peor evolución con la COVID-19. En este estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico de la ciudad de Nueva York, que en un determinado momento fue el epicentro mundial de la COVID-19, observamos que aproximadamente un 7% de los pacientes tenían antecedentes de IC. En comparación con los pacientes sin IC, la presencia de antecedentes de IC se asoció a un aumento a casi el doble del riesgo de muerte, un riesgo de ventilación mecánica > 3 veces superior y una EM superior, tras un ajuste respecto a los factores clínicos pertinentes. Tiene interés señalar que no se observaron diferencias sustanciales en el curso clínico ni en el resultado entre los pacientes con ICFE, ICFEmr o ICFEr (ilustración central). Por último, el uso previo de iSRAA no se asoció a un peor pronóstico en los pacientes con antecedentes de IC. Estos resultados simples pero potentes revelaron el aumento sustancial del riesgo al que se enfrentan los pacientes con IC una vez hospitalizados por COVID-19, con independencia de la FEVI, y señalan tam-

bién la importancia de mantener el tratamiento con iSRAA en los pacientes en los que existe una indicación clara para el empleo de estas medicaciones.

REPERCUSIÓN PRONÓSTICA DE LOS ANTECEDENTES DE IC.

Aunque la enfermedad cardiovascular, incluida la IC; se ha identificado como factor de riesgo para un peor resultado en la COVID-19 (16-19), los datos específicos disponibles sobre el perfil clínico, el curso hospitalario y el pronóstico de los pacientes con antecedentes de IC, en especial en los Estados Unidos, han sido limitados (10,11). Concretamente, 2 estudios de menor tamaño (< 100 pacientes cada uno) de Italia y Dinamarca mostraron unas tasas de mortalidad del 36% al 37% en los pacientes con enfermedad cardiovascular (en los que la IC estaba bien representada) en comparación con el 26% existente en las cohortes globales. El presente análisis se llevó a cabo en una cohorte diversa, de más de 400 pacientes con IC, e incluyó una información detallada sobre las comorbilidades, la gravedad de la IC; las medicaciones, los valores de FEVI y los resultados clínicos específicos.

Los pacientes con IC presentan con frecuencia un número elevado de comorbilidades que contribuyen a producir el aumento del riesgo de resultados adversos que se observa cuando se produce una enfermedad aguda. Sin embargo, nuestros resultados pusieron de relieve

TABLA 2 Características clínicas de los pacientes con IC ingresados por COVID-19 según las categorías de FEVI				
	ICFEr (n = 128; 30,3%)	ICFEmr (n = 44; 10,4%)	ICFEc (n = 250; 59,3%)	Valor de p
Edad, años	69,9 ± 13,7	71,2 ± 15,3	74,1 ± 12,5	0,013
Mujeres	37 (28,9)	18 (40,9)	131 (52,4)	< 0,001
IMC, kg/m ²	27,4 ± 6,7	31,3 ± 12,0	30,2 ± 8,2	0,002
Raza				0,207
Negros	46 (35,9)	12 (27,3)	76 (30,4)	
Hispanos/Latinos	41 (32,0)	16 (36,4)	63 (25,2)	
Blancos	28 (21,9)	12 (27,3)	65 (26,0)	
Asiáticos	2 (1,6)	1 (2,3)	18 (7,2)	
Otros	10 (7,8)	3 (6,8)	21 (8,4)	
Desconocida	1 (0,8)	0 (0,0)	7 (2,8)	
Comorbilidades				
Obesidad	41 (32,0)	23 (52,3)	105 (42,0)	0,038
Hipertensión	114 (89,1)	39 (88,6)	229 (91,6)	0,657
Diabetes mellitus	74 (57,8)	28 (63,4)	167 (66,8)	0,228
Dislipidemia	73 (57,0)	25 (56,8)	130 (52,0)	0,601
EC	86 (67,2)	26 (59,1)	123 (49,2)	0,003
Ictus	35 (27,3)	10 (22,7)	69 (27,6)	0,794
FA/flúter	48 (37,5)	23 (52,3)	89 (35,6)	0,109
ERC	49 (38,3)	18 (40,9)	110 (44,0)	0,560
EPOC	19 (14,8)	10 (22,7)	65 (26,0)	0,048
Asma	12 (9,4)	8 (18,2)	38 (15,2)	0,198
SAOS	8 (6,3)	7 (15,9)	42 (16,8)	0,016
Antecedentes de IC				
IC isquémica	70 (54,7)	21 (47,7)	67 (26,8)	< 0,001
Tiempo de evolución de la IC, años	3,9 ± 3,9	4,5 ± 2,7	4,2 ± 3,4	0,036
FEVI, %	30 ± 9	45 ± 2	61 ± 6	< 0,001
DTDVI, mm	55 ± 9	50 ± 7	46 ± 8	< 0,001
Tabique, mm	11 (3)	12 (3)	12 (3)	0,014
IMitral moderada/grave	37 (32,5)	10 (23,8)	21 (9,0)	< 0,001
Clase funcional de la NYHA inicial				0,942
I	9 (7,2)	3 (7,1)	21 (8,7)	
II	65 (52,0)	26 (61,9)	128 (53,1)	
III	46 (36,8)	12 (28,6)	83 (34,4)	
IV	5 (4,0)	1 (2,4)	9 (3,7)	
Ingreso por IC en el año anterior	58 (45,3)	18 (40,9)	90 (36,1)	0,221
Número de ingresos por IC en 1 año	1,2 (2,7)	0,6 (0,8)	0,7 (1,5)	0,025
BRIHH	22 (17,2)	3 (6,8)	9 (3,6)	< 0,001
DAI	44 (34,4)	3 (6,8)	6 (82,4)	< 0,001
TRC	15 (11,7)	1 (2,3)	1 (0,4)	< 0,001
Tratamiento de base				
Inhibidores del SRAA	96 (75,0)	32 (72,7)	132 (52,8)	< 0,001
Betabloqueantes	116 (90,6)	38 (86,4)	200 (80,0)	0,026
ARM	26 (20,3)	8 (18,2)	26 (10,4)	0,024
iSGLT2	5 (3,9)	1 (2,3)	6 (2,4)	0,819
Diuréticos del asa	96 (75,0)	33 (75,0)	189 (75,5)	0,990
Tiazidas	13 (10,2)	6 (13,6)	45 (18,0)	0,126
Antiagregante plaquetario	104 (81,3)	36 (81,8)	187 (74,8)	0,280
Anticoagulante	55 (43,0)	19 (43,2)	101 (40,4)	0,865
Estatinas	115 (89,8)	37 (84,1)	199 (79,6)	0,041
Forma de presentación clínica				
Fiebre	41 (32,0)	21 (47,7)	100 (40,0)	0,130
Tos	50 (39,1)	25 (56,8)	108 (43,2)	0,122
Dificultad respiratoria	76 (59,4)	27 (61,4)	151 (60,4)	0,968
Debilidad/fatiga	38 (29,7)	15 (34,1)	61 (24,4)	0,294
PA sistólica, mm Hg	122 ± 27	128 ± 27	127 ± 32	0,313
PA diastólica, mm Hg	70 ± 15	71 ± 17	67 ± 17	0,140

Continúa en la página siguiente

TABLA 2 Continúa				
	ICFEr (n = 128; 30,3%)	ICFEmr (n = 44; 10,4%)	ICFEc (n = 250; 59,3%)	Valor de p
Frecuencia cardiaca, latidos/min	86 ± 20	87 ± 23	88 ± 20	0,657
Frecuencia respiratoria, rpm	20 ± 5	21 ± 5	21 ± 5	0,818
Saturación de O ₂ , %	92 ± 9	94 ± 6	91 ± 10	0,045
Temperatura, °F	98,5 ± 1,8	98,2 ± 1,2	98,6 ± 1,8	0,403
Algún signo de congestión	61 (47,7)	16 (36,4)	101 (40,4)	0,285
Datos analíticos				
Leucocitos, k/μl	6,7 (4,6–9,8)	6,4 (4,8–11,6)	7,3 (5,3–10,6)	0,164
Neutrófilos, %	77 (65–85)	70 (62–84)	76 (68–84)	0,379
Linfocitos, %	13 (8–20)	16 (9–24)	13 (8–20)	0,232
Hemoglobina, g/dl	11,6 (9,9–13,6)	10,5 (9,4–13,3)	10,7 (8,9–12,7)	0,005
Plaquetas, k/μl	192 (137–258)	213 (142–318)	203 (145–284)	0,450
INR	1,2 (1,1–1,6)	1,3 (1,1–1,4)	1,2 (1,1–1,5)	0,377
Fibrinógeno, mg/dl	520 (410–633)	565 (457–651)	519 (432–650)	0,578
Dímero D, UG/ml	2,15 (1,22–3,59)	1,14 (0,77–2,18)	1,97 (1,01–3,67)	0,014
Glucosa, mg/dl	120 (93–189)	109 (87–170)	119 (90–186)	0,572
Sodio, mmol/l	139 (136–142)	139 (136–141)	138 (135–141)	0,864
Potasio, mmol/l	4,5 (4,1–5,1)	4,5 (4,2–4,8)	4,5 (4,0–4,9)	0,508
Creatinina, mg/dl	1,7 (1,2–3,4)	1,8 (1,1–3,3)	2,2 (1,2–5,5)	0,162
BUN, mg/dl	38 (21–59)	29 (16–49)	37 (21–64)	0,131
ALT, U/l	28 (18–52)	18 (12–28)	22 (14–34)	0,001
Bilirrubina mg/dl	0,7 (0,5–1,1)	0,6 (0,4–0,8)	0,6 (0,4–0,8)	0,045
Albúmina, g/dl	2,9 (2,4–3,3)	3,2 (2,5–3,5)	2,9 (2,5–3,3)	0,361
Troponina I, ng/ml	0,07 (0,03–0,22)	0,07 (0,02–0,16)	0,08 (0,03–0,19)	0,627
Máximo de troponina, ng/ml	0,10 (0,03–0,25)	0,09 (0,03–0,42)	0,13 (0,04–0,39)	0,183
BNP, pg/ml	678 (235–1862)	585 (177–1121)	378 (125–1271)	0,018
Lactato, mmol/l	1,6 (1,1–2,7)	1,6 (1,1–2,2)	1,6 (1,1–2,3)	0,590
PCR, mg/l	93,4 (41,0–160,7)	67,6 (27,3–131,7)	73,7 (32,2–131,7)	0,363
Ferritina, ng/ml	960 (319–2811)	508 (183–861)	760 (348–2017)	0,126
Procalcitonina, ng/ml	0,33 (0,08–1,23)	0,19 (0,11–0,56)	0,46 (0,10–1,77)	0,109
Interleucina-6, pg/ml	71,4 (36,6–144,2)	66,8 (31,3–126,3)	60,4 (26,2–124,0)	0,943
Exploraciones CV durante el ingreso				
EKG	126 (98,4)	43 (97,7)	235 (94,0)	0,102
Sinusal	83 (65,9)	25 (58,1)	174 (74,0)	0,005
FA/flúter	20 (15,9)	13 (30,2)	45 (19,2)	
Otros	23 (18,3)	5 (11,6)	16 (6,8)	
BRIHH	15 (12,5)	3 (7,3)	10 (4,5)	0,020
Intervalo QT	412 (62)	398 (55)	395 (59)	0,030
Intervalo QTc	487 (45)	475 (53)	466 (43)	< 0,001
Ecocardiografía	30 (23,4)	9 (20,5)	41 (16,5)	0,254
FEVI, %	34 ± 14	41 ± 18	58 ± 11	< 0,001
IMitral moderada/grave	10 (33,3)	1 (11,1)	10 (25,6)	0,481
IT moderada/grave	10 (33,3)	2 (22,2)	8 (20,5)	0,464
TC cardiaca	6 (4,7)	0 (0,0)	2 (0,8)	0,031
CCD	3 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,057
CCI	3 (2,3)	0 (0,0)	1 (0,4)	0,141
Tratamiento				
Hidroxicloroquina	65 (50,8)	21 (47,7)	163 (65,2)	0,007
Azitromicina	59 (46,1)	20 (45,5)	148 (59,2)	0,027
Hidroxi.+Azitro.	46 (35,9)	15 (34,1)	121 (48,4)	0,030
Remdesivir	1 (0,8)	1 (2,3)	4 (1,6)	0,576
Tocilizumab	4 (3,1)	2 (4,6)	7 (2,8)	0,763
Corticoides	37 (28,9)	13 (29,6)	90 (36,0)	0,331
Anticoagulante*	59 (80,8)	20 (80,0)	126 (84,6)	0,718
Antiagregante plaquetario	72 (56,3)	19 (43,2)	105 (42,0)	0,028

Continúa en la página siguiente

TABLA 2 Continuación

	ICFEr (n = 128; 30,3%)	ICFEmr (n = 44; 10,4%)	ICFEc (n = 250; 59,3%)	Valor de p
Inhibidor del SRAA (solamente si se daba en la situación inicial)				
Mantenido	25 (26,0)	11 (34,4)	20 (15,4)	0,028
Suspendido	71 (74,0)	21 (65,6)	110 (84,6)	
Betabloqueantes	74 (57,8)	23 (52,3)	105 (42,0)	0,012
ARM	10 (7,8)	2 (4,6)	6 (2,4)	0,044
Diuréticos i.v.	50 (39,1)	14 (31,8)	92 (36,8)	0,689
Estatinas	67 (52,3)	25 (56,8)	120 (48,0)	0,475
Cánula nasal	93 (72,7)	30 (68,2)	181 (72,4)	0,833
CPAP/BIPAP	34 (26,6)	10 (22,7)	93 (37,2)	0,039
Inotropos	10 (7,9)	1 (2,3)	7 (2,8)	0,078
Vasopresores	25 (19,5)	6 (13,6)	41 (16,4)	0,608
ACM	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,166
TSR (excluidos los pacientes en diálisis crónica)	5 (3,9)	1 (2,3)	16 (6,4)	0,382
Resultados				
UCI	27 (21,1)	11 (25,0)	60 (24,0)	0,783
EM en UCI, días	7 (3-13)	3 (1-5)	5 (2-13)	0,117
EM, días	8 (3-14)	7 (3-12)	8 (4-13)	0,682
Intubación	28 (21,9)	8 (18,2)	60 (24,0)	0,670
DRA	57 (44,5)	15 (34,1)	102 (40,8)	0,468
<i>Shock</i>	34 (26,6)	5 (11,4)	52 (20,8)	0,096
Cardiogénico	10 (7,8)	1 (2,3)	5 (2,0)	0,019
Séptico	24 (18,8)	3 (6,8)	47 (18,8)	0,134
Hipovolémico	5 (3,9)	1 (2,3)	6 (2,4)	0,819
Eventos tromboembólicos	8 (6,3)	1 (2,3)	10 (4,0)	0,207
SCA	5 (3,9)	0 (0,0)	5 (2,0)	0,383
Ictus	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,4)	1,000
TEP	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,2)	0,680
Otros	2 (1,6)	1 (2,3)	1 (0,4)	0,210
Arritmias	23 (18,0)	9 (20,5)	32 (12,8)	0,243
FA/TSV	17 (13,3)	9 (20,5)	31 (12,4)	0,352
TNSV	2 (1,6)	1 (2,3)	0 (0,0)	0,086
TV	3 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,057
FV	2 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,4)	0,473
Tasa de reingresos en 30 días	17 (17,7)	3 (8,3)	35 (18,6)	0,347
No CV	6 (35,3)	2 (66,7)	23 (65,7)	0,019
CV no IC	3 (17,7)	1 (33,3)	9 (25,7)	
CV relacionado con IC	8 (47,1)	0 (0,0)	3 (8,6)	
Muerte	49 (38,3)	10 (22,7)	110 (44,0)	0,026
No CV	40 (81,6)	9 (90,0)	102 (92,7)	0,157
CV no IC	5 (10,2)	0 (0,0)	5 (4,6)	
CV relacionado con IC	4 (8,2)	1 (10,0)	3 (2,7)	

Los valores corresponden a media ± DE, n (%), o mediana (rango intercuartílico). * En los pacientes sin anticoagulación previa.
SCA = síndrome coronario agudo; FA = fibrilación auricular; DRA = daño renal agudo; BiPAP = presión de vías aéreas positiva binivel; CPAP = presión de vías aéreas positiva continua; PCR = proteína C reactiva; TRC = terapia de resincronización cardíaca; TC = tomografía computarizada; CV = cardiovascular; DAI = cardioversor desfibrilador implantable; BRIHH = bloqueo de rama izquierda; CCI = cateterismo cardíaco izquierdo; DTDVI = diámetro telediastólico ventricular izquierdo; ACM = asistencia circulatoria mecánica; IMitral = insuficiencia mitral; TNSV = taquicardia no supraventricular; NYHA = *New York Heart Association*; TEP = embolia pulmonar; CCD = cateterismo cardíaco derecho; TSR = terapia sustitutiva renal; iSGLT2 = inhibidores de cotransportador de sodio-glucosa-2; TSV = taquicardia supraventricular; IT = insuficiencia tricuspídea; FV = fibrilación ventricular; TV = taquicardia ventricular; otros abreviaturas como en la **tabla 1**.

que los antecedentes de IC se asociaban de por sí con un aumento a casi el doble del riesgo de mortalidad, aun con un ajuste respecto a las comorbilidades. Los efectos sistémicos de la COVID-19, en especial en el sistema cardiovascular, se han venido identificando de manera creciente (20). Concretamente, se ha observado la presencia del

SARS-CoV-2 en el interior de macrófagos, células endoteliales y pericitos (21,22), y un estudio reciente ha aportado evidencias indicativas de una replicación vírica aguda en el miocardio en la autopsia (23). En las manifestaciones cardíacas de arritmias, miocarditis y una disfunción VI de nueva aparición que se han descrito puede subyacer

TABLA 3 Factores de riesgo para la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con IC ingresados por COVID-19 tras el análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox

	HR	IC del 95%	Valor de p	aHR	IC del 95%	Valor de p
Edad (por cada aumento de 5 años)	1,18	1,10–1,26	< 0,001	1,15	1,05–1,25	0,002
Mujeres	1,08	0,79–1,47	0,642	1,13	0,77–1,64	0,538
Raza						
Blancos (ref)	–	–	–	–	–	–
Negros	0,62	0,41–0,94	0,025	0,84	0,51–1,36	0,467
Hispanos/Latinos	0,76	0,50–1,14	0,179	1,10	0,69–1,75	0,679
Asiáticos	0,87	0,43–1,77	0,698	1,25	0,58–2,71	0,575
Otros	0,87	0,47–1,60	0,649	1,15	0,59–2,23	0,684
Desconocida	2,18	0,78–6,07	0,137	1,67	0,55–5,04	0,365
IMC (por cada aumento de 1 kg/m ²)	1,00	0,98–1,02	0,822	1,01	0,99–1,03	0,274
Hipertensión	0,82	0,50–1,34	0,432	1,05	0,61–1,82	0,860
Diabetes mellitus	0,75	0,55–1,03	0,071	1,02	0,70–1,50	0,915
FA/flúter	1,28	0,94–1,75	0,113	0,91	0,63–1,31	0,597
Enfermedad renal crónica	0,70	0,51–0,97	0,032	0,75	0,49–1,14	0,175
EPOC	1,28	0,90–1,81	0,164	1,09	0,74–1,60	0,676
Categoría de FEVI						
ICFEmr (ref)	–	–	–	–	–	–
ICFEr	1,68	0,82–3,43	0,157	1,44	0,67–3,11	0,347
ICFEc	1,98	1,00–3,92	0,049	1,54	0,74–3,22	0,250
Clase funcional III/IV de la NYHA	1,53	1,11–2,11	0,009	1,61	1,13–2,30	0,009
IMitral moderada/grave	1,65	1,13–2,40	0,009	1,62	1,04–2,51	0,033
Uso previo de inhibidores del SRAA	0,80	0,59–1,09	0,152	0,84	0,59–1,19	0,319
PA sistólica (por cada aumento de 10 mm Hg)	0,90	0,85–0,95	< 0,001	0,93	0,88–0,99	0,015
Frecuencia cardiaca, latidos/min (por cada aumento de 1 latido/min)	1,01	1,00–1,01	0,070	1,01	0,99–1,01	0,114
Saturación de O ₂ , % (por cada aumento de un 1%)	0,96	0,95–0,97	< 0,001	0,97	0,96–0,99	0,001
Linfocitos, % (por cada aumento de un 1%)	0,95	0,93–0,97	< 0,001	0,97	0,95–0,99	0,005
Creatinina, mg/dl (por cada aumento de 1 mg/dl)	1,00	0,95–1,04	0,946	1,04	0,98–1,11	0,191
BNP (por cada aumento de 100 pg/ml)	1,00	0,99–1,01	0,427	1,00	0,99–1,01	0,356
Troponina, ng/ml (por cada aumento de 1 ng/ml)	1,07	1,01–1,13	< 0,001	1,08	1,01–1,16	0,017

La **negrita** indica factores de riesgo para la mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con IC en la regresión de Cox multivariable.
aHR = *hazard ratio* ajustada; IC = intervalo de confianza; HR = *hazard ratio*; otras abreviaturas como en las **tablas 1 y 2**.

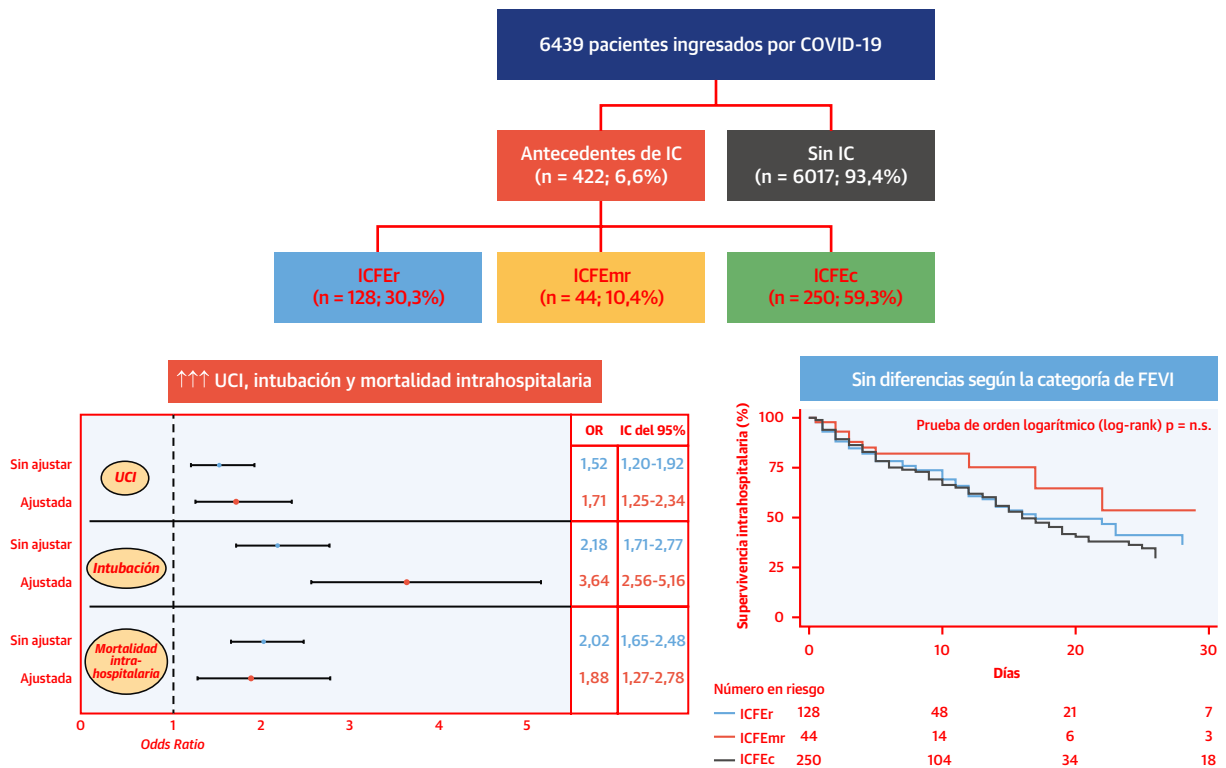
una inflamación diseminada, así como un aumento de la trombosis micro y macrovascular (20,22). Nuestro grupo ha mostrado anteriormente que el grado de lesión miocárdica, que se refleja en un aumento de las concentraciones de troponinas, está correlacionado con un riesgo creciente de mortalidad en el contexto de la COVID-19 (4). En el presente análisis observamos unas concentraciones medias de troponinas superiores en los pacientes con IC en comparación con los que no presentaban IC. Será preciso esclarecer mejor los mecanismos específicos que hacen que los pacientes con una IC preexistente sean más sensibles a las manifestaciones cardíacas nocivas y presentan luego un aumento de la mortalidad asociada a la infección por el SARS-CoV-2.

REPERCUSIÓN DE LA FEVI Y DE LOS ISRAA EN LOS PACIENTES CON IC HOSPITALIZADOS POR COVID-19. Tuvo especial interés observar la ausencia de diferencias en cuanto a la EM, la necesidad de UCI, intubación y ventilación mecánica, la insuficiencia renal aguda, la necesidad de diuréticos por vía intravenosa y la mortalidad en los pacientes con IC en función de la FEVI.

A pesar de la evidencia sustancial que apunta a unos resultados equivalentes en otros contextos, a menudo se considera que los pacientes con una ICFEc tienen un riesgo de mortalidad inferior al de los que presentan una ICFEr. El presente análisis se suma a este conjunto creciente de publicaciones médicas (24,25) que han mostrado unos resultados similares en los pacientes con ICFEc o con ICFEr, incluso en el contexto de la COVID-19 aguda. En cambio, nuestros resultados sí sugirieron que los pacientes con una ICFEmr podrían tener un mejor pronóstico ya que pueden constituir un fenotipo de IC diferenciado y de evolución más favorable (26,27).

De igual modo, en las fases iniciales de la pandemia, se pensó que los iSRAA comportaban un aumento del riesgo debido al incremento de expresión de la enzima de conversión de la angiotensina 2, facilitando por lo tanto un aumento de la entrada del virus en las células huésped (13,21,28). En los pacientes con IC, en especial los que presentan una FE reducida, los iSRAA constituyen la piedra angular esencial del tratamiento y, por consiguiente, la suspensión de su administración podría comportar

ILUSTRACIÓN CENTRAL Antecedentes de insuficiencia cardíaca y enfermedad por coronavirus-2019



Alvarez-Garcia, J. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(20):2334-48.

Los pacientes con una insuficiencia cardíaca (IC) preexistente tienen un riesgo de mortalidad de casi el doble y un riesgo de necesidad de ventilación mecánica de 3 veces el observado en los pacientes sin IC cuando son hospitalizados por la enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19); no obstante, los resultados obtenidos en los diversos pacientes con IC fueron similares con independencia de su valor de fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI). **(Recuadro superior)** Diagrama CONSORT de la población del estudio. **(Abajo a la derecha)** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en pacientes hospitalizados por COVID-19, en función de la categoría de la FEVI. **(Abajo a la izquierda)** Gráfico de bosque («forest») del efecto de los antecedentes de IC en los resultados observados en los pacientes ingresados por COVID-19. IC = intervalo de confianza; ICFEmr = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección intermedia; ICFEc = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; ICFEr = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; HR = hazard ratio; UCI = unidad de cuidados intensivos.

efectos negativos a largo plazo. De manera coherente con lo indicado por artículos posteriores que refutaron los efectos adversos propuestos de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas del receptor de angiotensina en el contexto de la COVID-19 (29,30), nuestro análisis mostró también una ausencia de asociación entre el empleo de iSRAA y los eventos adversos, pero lo hizo específicamente en la población de pacientes que obtenían el máximo beneficio del tratamiento con esos fármacos. En consecuencia, aportamos un nuevo respaldo al enfoque de continuar con el empleo de estas medicaciones que pueden salvar la vida en los pacientes con IC durante la pandemia de COVID-19.

CONSECUENCIAS CLÍNICAS. El presente análisis de pacientes con IC que contrajeron la COVID-19 puede tener varias consecuencias clínicas. En primer lugar, la intensa asociación observada con un aumento del riesgo de necesidad de ventilación mecánica y un incremento del

riesgo de mortalidad puede ser útil en el triaje de los pacientes a su llegada al hospital. Además, teniendo en cuenta este aumento del riesgo, es preciso también tener la máxima precaución para evitar la exposición al virus de los pacientes con IC. Varios centros han descrito una reducción de las hospitalizaciones por IC durante la pandemia (31-34), y, en consecuencia, es posible que se produzca un aumento del empleo de la telemedicina y la telemonitorización en los pacientes en los lugares en los que la COVID-19 esté aumentando con intensidad (35-38). Serán necesarios nuevos estudios para conocer las repercusiones del uso de la telemedicina en la asistencia a largo plazo y los resultados clínicos observados en esa población. En los pacientes con una IC grave, tiene especial importancia ponderar el riesgo de exposición a la COVID-19 comparándolo con el beneficio aportado por los tratamientos que salvan vidas, como la asistencia circulatoria mecánica y el trasplante de corazón, y esto es algo que debe analizarse cuidadosamente caso por caso

(39). Por último, un conocimiento de los mecanismos que subyacen en el riesgo elevado de complicaciones y de mortalidad en los pacientes con IC lleva a plantear la cuestión de si deben usarse tratamientos específicos para combatir la infección aguda en la COVID-19 en función de los antecedentes de IC. Algunos estudios recientes han apuntado los posibles beneficios proporcionados por los corticoesteroides y por la anticoagulación, así como por medicamentos antivíricos en el tratamiento de los casos más graves de COVID-19 (40-42). Dado que la inflamación es un fenómeno que subyace tanto en la IC crónica (43) como en la COVID-19 aguda, es posible que los fármacos antiinflamatorios sean especialmente eficaces para mitigar los eventos adversos en esa población. Esta y otras hipótesis justificarán la realización de nuevos estudios longitudinales de seguimiento.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. En primer lugar, la utilización de los registros de historias clínicas electrónicas para la obtención de los datos a nivel de pacientes en una muestra de un tamaño tan grande estuvo sujeta a errores. Dado que los antecedentes de IC se identificaron con el empleo de los códigos de la CIE-9/10, es posible que algunos pacientes con antecedentes de IC no fueran clasificados correctamente. Sin embargo, en los pacientes en los que se identificó la existencia de antecedentes de IC, realizamos una verificación manual de la historia clínica, los datos clínicos y los resultados para confirmar la exactitud de la identificación. En segundo lugar, no fue posible determinar las causas de la muerte ni la tasa de reingresos en 30 días en el conjunto de toda la cohorte. Además, no pudimos identificar los reingresos en otros hospitales; no obstante, el *Mount Sinai Health System* es grande y tiene un amplio alcance en la ciudad de Nueva York, lo cual hace que sea más probable que se identificaran la mayor parte de las rehospitalizaciones. Por último, dado el reducido número de pacientes en los que se dispuso de exploraciones de ecocardiografía realizadas durante la hospitalización por COVID-19, los resultados relativos a las exploraciones de imagen deben interpretarse con precaución.

CONCLUSIONES

El antecedente de IC se asocia a un aumento de casi el doble del riesgo de muerte en los pacientes hospitalizados por COVID-19, aun con un ajuste respecto a otros factores pronósticos y de relevancia clínica. Es importante señalar que ni la categoría de la FEVI ni el tratamiento previo con iSRAA se asociaron a un peor pronóstico en los pacientes con IC y COVID-19. Si estos resultados se confirman en otras poblaciones, los antecedentes de IC

pueden ser útiles para orientar el triaje a la llegada de los pacientes al hospital y es posible que lleven a aplicar terapias agresivas en el tratamiento de la COVID-19.

RELACIÓN DE LOS AUTORES CON LA INDUSTRIA

El Dr. Alvarez-Garcia ha recibido una beca de movilidad de la Fundación Privada Daniel Bravo Andreu (España). La Dr. Rivas-Lasarte ha recibido una beca de movilidad «Magda Heras» de la Sociedad Española de Cardiología (España). El Dr. Mitter ha recibido pagos personales de Abbott Laboratories, Cowen & Co. y la Heart Failure Society of America. El Dr. Nadkarni ha recibido subvenciones, pagos personales y apoyo no económico de Renalytix AI; ha recibido apoyo no económico de Pensieve Health; y ha recibido pagos personales de AstraZeneca, Variant Bio, BioVie y GLG Consulting, sin relación con el trabajo presentado. El Dr. Fayad ha recibido subvenciones de Daiichi-Sankyo, Amgen, Bristol Myers Squibb y Siemens Healthineers; ha recibido pagos personales de Alexion, GlaxoSmithKline y Trained Therapeutix Discovery, sin relación con el trabajo presentado; y posee patentes licenciadas a Trained Therapeutix Discovery. El Dr. Lala ha recibido pagos personales de Zoll, sin relación con el trabajo presentado. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Anuradha Lala, The Zena and Michael A. Wiener Cardiovascular Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, One Gustave Levy Place, Box 1030, New York, New York 10029, Estados Unidos. Correo electrónico: anu.lala@mountsinai.org. Twitter: [@_alvarezgarcia](https://twitter.com/_alvarezgarcia), [@dranulala](https://twitter.com/dranulala), [@mountsinaiheart](https://twitter.com/mountsinaiheart).

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS:

Los pacientes con antecedentes de IC hospitalizados por COVID-19 afrontan un riesgo de necesidad de ventilación mecánica casi 3 veces superior y un riesgo de mortalidad doble, en comparación con los pacientes sin IC. Los resultados obtenidos en los pacientes con IC son independientes de la FEVI y del empleo de iSRAA.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Son necesarios estudios prospectivos para esclarecer los mecanismos que explican la asociación de la IC con los resultados adversos en los pacientes con COVID-19 y para identificar estrategias de tratamiento que mejoren su supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. John Hopkins University. COVID-19 Map. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed July 29, 2020.
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
3. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-9.
4. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:533-46.
5. Giustino G, Croft LB, Oates CP, et al. Takotsubo cardiomyopathy in COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:628-9.
6. Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm* 2020;17:1439-44.
7. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. The variety of cardiovascular presentations of COVID-19. *Circulation* 2020;141:1930-6.
8. DeFilippis EM, Reza N, Donald E, Givertz MM, Lindenfeld JA, Jessup M. Considerations for heart failure care during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol HF* 2020;8:681-91.
9. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020; 368:m1091.
10. Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J* 2020;41:1821-9.
11. Andersson C, Andersson C, Gerds T, et al. Incidence of new-onset and worsening heart failure before and after the COVID-19 epidemic lockdown in Denmark: a nationwide cohort study. *Circ Heart Fail* 2020;13:e007274.
12. Jiménez-Blanco Bravo M, Cordero Pereda D, Sánchez Vega D, et al. Heart failure in the time of COVID-19. *Cardiology* 2020;145:481-4.
13. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382: 1653-9.
14. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147-239.
15. Little RJA, Rubin DB. *Statistical Analysis with Missing Data*. 3rd Edition. New York: Wiley, 1991.
16. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:811-8.
17. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323:2052-9.
18. Shi S, Qin M, Cai Y, et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur Heart J* 2020;41:2070-9.
19. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020;369:m1966.
20. Atri D, Siddiqi HK, Lang JP, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the cardiologist: basic virology, epidemiology, cardiac manifestations, and potential therapeutic strategies. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science* 2020;5: 518-36.
21. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181:271-80.e8.
22. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res* 2020;116:1097-100.
23. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol* 2020 July 27 [Epub ahead of print].
24. Lam CSP, Gamble GD, Ling LH, et al. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. *Eur Heart J* 2018;39:1770-80.
25. Shiga T, Suzuki A, Haruta S, et al. Clinical characteristics of hospitalized heart failure patients with preserved, mid-range, and reduced ejection fractions in Japan. *ESC Heart Fail* 2019;6: 475-86.
26. Kalogeropoulos AP, Fonarow GC, Georgiopoulos V, et al. Characteristics and outcomes of adult outpatients with heart failure and improved or recovered ejection fraction. *JAMA Cardiol* 2016;1:510-8.
27. Nadruz W, West E, Santos M, et al. Heart failure and midrange ejection fraction: implications of recovered ejection fraction for exercise tolerance and outcomes. *Circ Heart Fail* 2016;9: e002826.
28. Fang L, Karakioulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020;8:e21.
29. 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.
30. Zhang Y, Coats AJS, Zheng Z, 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.
31. Cox ZL, Lai P, Lindenfeld JA. Decreases in acute heart failure hospitalizations during COVID-19. *Eur J Heart Fail* 2020;22:1045-6.
32. Hall ME, Vaduganathan M, Khan MS, et al. Reductions in heart failure hospitalizations during the COVID-19 pandemic. *J Card Fail* 2020;26: 462-3.
33. McIlvennan CK, Allen LA, DeVore AD, Granger CB, Kaltenbach LA, Granger BB. Changes in care delivery for patients with heart failure during the COVID-19 pandemic: results of a multicenter survey. *J Card Fail* 2020;26:635-6.
34. Bromage DI, Cannata A, Rind IA, 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.
35. Gorodeski EZ, Goyal P, Cox ZL, et al. Virtual visits for care of patients with heart failure in the era of COVID-19: a statement from the Heart Failure Society of America. *J Card Fail* 2020;26:448-56.
36. Abraham WT, Fiuzat M, Psotka MA, O'Connor CM. Heart failure collaborative statement on heart failure remote monitoring in the landscape of COVID-19 and social distancing. *J Am Coll Cardiol HF* 2020;8:692-4.
37. Food and Drug Administration. Enforcement policy for non-invasive remote monitoring devices used to support patient monitoring during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) public health emergency (Revised). Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/enforcement-policy-noninvasive-remote-monitoring-devices-used-support-patient-monitoring-during>. Accessed October 20, 2020.
38. Virani SA, Clarke B, Ducharme A, et al. Optimizing access to heart failure care in Canada during the COVID-19 pandemic. *Can J Cardiol* 2020; 36:1148-51.
39. Singhvi A, Barghash M, Lala A, et al. Challenges in heart transplantation during COVID-19: a single center experience. *J Heart Lung Transplant* 2020;39:894-903.
40. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med* 2020 July 17 [E-pub ahead of print].
41. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:122-4.
42. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med* 2020 May 20 [E-pub ahead of print].
43. Murphy SP, Kakkar R, McCarthy CP, Januzzi JL. Inflammation in heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75:1324-40.

PALABRAS CLAVE coronavirus, COVID-19, insuficiencia cardíaca, fracción de eyección ventricular izquierda, resultado clínico, inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona

APÉNDICE Consúltense el apartado de Métodos ampliado y las figuras y la tabla del suplemento en la versión *online* de este artículo.