



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

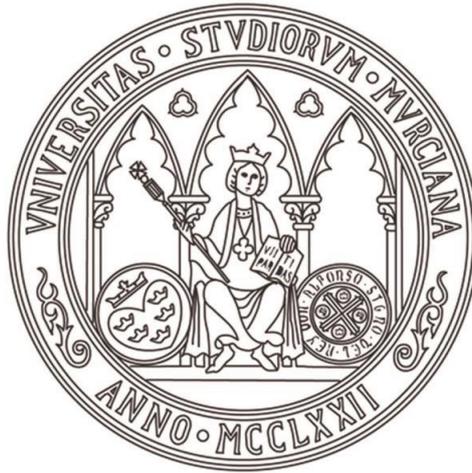
TESIS DOCTORAL

**Utilidad de los Biomarcadores Cardiovasculares en la  
Determinación del Riesgo de Complicaciones en  
Pacientes Hospitalizados por Enfermedad COVID-19**

**D.<sup>a</sup> ISABEL MARÍA MARTÍNEZ ARDIL**

**2023**





**UNIVERSIDAD DE MURCIA**

**ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**TESIS DOCTORAL**

**Utilidad de los Biomarcadores Cardiovasculares en la  
Determinación del Riesgo de Complicaciones en  
Pacientes Hospitalizados por Enfermedad COVID-19**

Autora: D.<sup>ª</sup> Isabel María Martínez Ardil

Director: D. Domingo Pascual Figal





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

*Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022*

D./Dña. Isabel María Martínez Ardil

doctorando del Programa de Doctorado en

Ciencias de la Salud

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Utilidad de los Biomarcadores Cardiovasculares en la Determinación del Riesgo de Complicaciones en Pacientes Hospitalizados por Enfermedad COVID-19

y dirigida por,

D./Dña. Domingo Pascual Figal

D./Dña.

D./Dña.

**DECLARO QUE:**

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

*Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:*

- *La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.*
- *En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.*

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 24 de febrero de 2023.

Firmado por MARTINEZ ARDIL ISABEL MARIA -  
\*\*\*5346\*\* el día 24/02/2023 con un  
Fdo.: certificado emitido por AC FNMT Usuarios

*Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.*

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable:	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación:	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad:	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios:	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos:	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia



“Es mucho más importante conocer qué paciente tiene la enfermedad que qué clase de enfermedad tiene el paciente”.

WILLIAM OSLER, médico canadiense



A mis padres, Cristina y Salvador.



## AGRADECIMIENTOS

Mi especial agradecimiento al Dr. Domingo Pascual, por ofrecerme la posibilidad de realizar este trabajo y haber sido mi guía en este camino de la Tesis Doctoral, por la orientación y la supervisión recibidas. Gracias por su dedicación y sabiduría brindadas.

Al equipo de trabajo del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (cardiólogos, estadísticos y profesionales de laboratorio), que ha hecho posible desde la recogida de datos hasta el análisis estadístico. Gracias por la colaboración y el tiempo dedicado.

A mi compañero y coordinador, el Dr. Jose A. García, por su apoyo y comprensión. Gracias por “defender el frente” durante los momentos duros de la pandemia. Así mismo, también quiero hacer extensivo mi agradecimiento a todos los miembros del equipo.

A la Dra. Fuensanta Agüera, que me llevaste de la mano siendo mi tutora de residencia. Gracias por tus consejos y tus enseñanzas, gracias por inspirarme y ser un modelo a seguir, tanto como profesional, como persona.

Al Dr., en este caso de Matemáticas, José G. Espín, que en el primer año que nos conocimos, pude asistir a la lectura de su tesis y darme cuenta de las oportunidades que me estaba perdiendo, y de lo afortunada que era. Gracias Jose, por ser mi motor, por tu paciencia, tus ánimos y por el gran apoyo que me has otorgado en todo momento.

A la familia que he elegido, mis amigos, por sus palabras de motivación y consuelo. Gracias a “los de salsa”, porque, aunque fueron los últimos en aparecer, han sido un pilar fundamental en mis penas y alegrías. Gracias a “LSDV”, en general, por hacerme partícipe de una peña, y a las chicas, en particular, por animarme y repartir risas y muestras de cariño. A Candela, gracias por tus abrazos y mensajes de apoyo.

Por supuesto, no puedo olvidarme del grupo de amigos de la Universidad de Murcia, “Los Martínez”, por propulsarme y animarme siempre que lo he necesitado, siendo también un poco los culpables, sin saberlo, de haberme proporcionado alas para alcanzar nuevas metas (como esta tesis). Gracias por estar ahí desde la distancia.

Y por último, pero más importante, a mi familia, por ser la luz que siempre ha orientado mi vida. Pertenezco a una familia numerosa de cuatro hermanos con los que siempre he podido contar cuando lo he necesitado. Mis sobrinos, y ahijado, que sin ser conscientes me han recargado la energía que necesitaba en el momento indicado. Y sin duda, dar las gracias a mis padres. La capacidad de mi esfuerzo, constancia y sacrificio, envuelta en una capa de humildad, no es más que el fiel reflejo de ellos. Muchas gracias.



## I. ABREVIATURAS Y SIGLAS

## II. INDICE DE FIGURAS

## III. INDICE DE TABLAS

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 EPIDEMIOLOGÍA .....</b>	<b>3</b>
1.1.1 EXPOSICIÓN EPIDEMIOLÓGICA.....	3
1.1.2 ORIGEN DE LA INFECCIÓN.....	3
1.1.3 FORMAS DE TRANSMISIÓN .....	4
1.1.3.1 Transmisión animal-animal y animal-humano .....	4
1.1.3.2 Transmisión humano-humano .....	5
a) TRANSMISIÓN POR SECRECIONES RESPIRATORIAS.....	5
b) TRANSMISIÓN POR SUPERFICIES CONTAMINADAS (FÓMITES).....	6
c) TRANSMISIÓN VERTICAL .....	7
d) OTRAS POSIBLES VÍAS DE TRANSMISIÓN .....	7
<b>1.2 MICROBIOLOGÍA.....</b>	<b>8</b>
1.2.1 PROPIEDADES GENÉRICAS DE LOS CORONAVIRUS.....	8
1.2.2 PROPIEDADES DE SARS-COV-2.....	8
1.2.3 FISIOPATOLOGÍA .....	9
1.2.3.1 Interacción con el sistema renina-angiotensina-aldosterona .....	9
1.2.3.2 Interacción con el sistema inmune.....	10
1.2.3.3 Interacción con la coagulación y el sistema microvascular .....	10
<b>1.3 INFORMACIÓN DE LA ENFERMEDAD .....</b>	<b>11</b>
1.3.1 CASOS ASINTOMÁTICOS.....	11
1.3.2 CLÍNICA.....	12
1.3.3 EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD.....	12
1.3.3.1 Comorbilidades.....	12
1.3.3.2 Complicaciones clínicas .....	13
1.3.3.3 Secuelas.....	13

1.3.3.4 Factores asociados con la mortalidad .....	14
<b>1.4 AFECTACION CARDIOVASCULAR POR COVID-19.....</b>	<b>14</b>
1.4.1 MIOCARDITIS.....	14
1.4.2 INSUFICIENCIA CARDIACA .....	15
1.4.3 EVENTOS TROMBÓTICOS.....	17
1.4.4 BIOMARCADORES CARDIACOS .....	18
<b>1.5 COVID-19 EN DIFERENTES GRUPOS.....</b>	<b>19</b>
1.5.1 EDAD AVANZADA .....	19
1.5.2 HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR .....	20
1.5.3 DIABETES.....	20
1.5.4 OBESIDAD .....	20
1.5.5 TABAQUISMO .....	21
1.5.6 EPOC.....	21
1.5.7 CÁNCER.....	21
1.5.8 INMUNODEPRESIÓN .....	22
1.5.9 OTRAS PATOLOGÍAS CRÓNICAS .....	22
<b>1.6 ESCALAS Y SCORES DE RIESGO.....</b>	<b>22</b>
1.6.1 CLASIFICACIÓN DE LA OMS.....	23
1.6.2 ESCALA NEWS.....	23
1.6.3 ESCALA SOFA.....	24
1.6.4 CRITERIOS ATS/IDSA.....	24
<b>2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS .....</b>	<b>27</b>
<b>2.1 JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>29</b>
<b>2.2 OBJETIVO PRINCIPAL.....</b>	<b>29</b>
<b>2.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS.....</b>	<b>29</b>
<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>31</b>
<b>3.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO .....</b>	<b>33</b>

3.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN .....	33
<b>3.2 DISEÑO Y MÉTODO ESTADÍSTICO.....</b>	<b>33</b>
<b>3.3 VARIABLES.....</b>	<b>34</b>
3.3.1 VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y ANTROPOMÉTRICAS.....	34
3.3.2 VARIABLES RELACIONADAS CON HISTORIA PREVIA .....	34
3.3.3 VARIABLES RELACIONADOS CON SINTOMATOLOGÍA.....	35
3.3.4 VARIABLES EN EL INGRESO HOSPITALARIO .....	36
3.3.5 VARIABLES DE LABORATORIO .....	36
3.3.6 VARIABLES DURANTE LA ESTANCIA HOSPITALARIA .....	37
3.3.7 VARIABLES RELACIONADAS CON LAS COMPLICACIONES:.....	37
3.3.8 VARIABLES RELACIONADAS CON LA EVOLUCIÓN ADVERSA .....	38
3.3.9 VARIABLES EN EL ALTA HOSPITALARIA.....	38
<b>3.4 BIOMARCADORES CARDÍACOS .....</b>	<b>38</b>
<b>3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>	<b>40</b>
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>43</b>
<b>4.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO .....</b>	<b>45</b>
4.1.1 CARACTERÍSTICAS BASALES .....	45
4.1.1.1 Variables demográficas y antropométricas .....	45
4.1.1.2 Antecedentes personales .....	46
4.1.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS .....	48
4.1.3 VARIABLES EN EL INGRESO HOSPITALARIO .....	49
4.1.4 VARIABLES DE LABORATORIO .....	50
4.1.5 VARIABLES DURANTE LA EVOLUCIÓN HOSPITALARIA.....	51
4.1.6 COMPLICACIONES .....	53
4.1.7 VARIABLES EN EL ALTA HOSPITALARIA.....	55
<b>4.2 BIOMARCADORES.....</b>	<b>55</b>
4.2.1 TROPONINA T.....	55
4.2.1.1 Concentraciones .....	55
4.2.1.2 Determinantes relacionados con la enfermedad COVID-19.....	60

PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	60
EVOLUCIÓN HOSPITALARIA.....	65
4.2.1.3 Valor pronóstico .....	69
4.2.2 NT-PROBNP .....	71
4.2.2.1 Concentraciones .....	71
4.2.2.2 Determinantes relacionados con la enfermedad COVID-19.....	80
PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	80
EVOLUCIÓN HOSPITALARIA.....	89
4.2.2.3 Valor pronóstico .....	96
4.2.3 VALOR DISCRIMINATIVO BASADO EN CURVAS ROC .....	101
<b>4.3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....</b>	<b>103</b>
4.3.1 ANÁLISIS DE LA INTERACCIÓN ENTRE AMBOS BIOMARCADORES CARDIACOS.....	110
<b>4.4 CALCULADORA PREDICTIVA DE MORTALIDAD .....</b>	<b>113</b>
<b>5. DISCUSIÓN .....</b>	<b>117</b>
<b>5.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN .....</b>	<b>119</b>
<b>5.2 CARACTERÍSTICAS EVOLUTIVAS.....</b>	<b>123</b>
<b>5.3 BIOMARCADOR CARDIACO TnT .....</b>	<b>124</b>
5.3.1 CONCENTRACIONES DE TnT.....	124
5.3.2 DETERMINANTES DE LAS CONCENTRACIONES DE TnT.....	125
5.3.3 VALOR PRONÓSTICO DE LA TnT .....	127
<b>5.4 BIOMARCADOR CARDIACO NT-proBNP.....</b>	<b>128</b>
5.4.1 CONCENTRACIONES DE NT-proBNP .....	128
5.4.2 DETERMINANTES DE LAS CONCENTRACIONES DE NT-proBNP .....	129
5.4.3 VALOR PRONÓSTICO DEL NT-proBNP .....	130
<b>5.5 ANÁLISIS DEL RIESGO CONJUNTO DE AMBOS BIOMARCADORES CARDIACOS .....</b>	<b>131</b>
<b>5.6 CALCULADORA PREDICTIVA DE MORTALIDAD .....</b>	<b>134</b>
<b>5.7 LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....</b>	<b>135</b>

<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>137</b>
<b>7. ANEXOS.....</b>	<b>141</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>149</b>



# I. ABREVIATURAS Y SIGLAS

---

<b>ACE2</b> Enzima convertidora de angiotensina 2	<b>CVPU</b> Confusion, Voice, Pain, Unresponsive
<b>ACV</b> Accidente cerebrovascular	<b>dL</b> Decilitros
<b>ACO</b> Anticoagulante oral	<b>ECC</b> Ecocardiograma
<b>AIC</b> Criterio de información de Akaike	<b>ECG</b> Electrocardiograma
<b>AINEs</b> Antiinflamatorios no esteroideos	<b>EPOC</b> Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
<b>ALT</b> Alanina aminotransferasa	<b>ERC</b> Enfermedad renal crónica
<b>ANOVA</b> Análisis de varianza	<b>ETEV</b> Enfermedad Tromboembólica Venosa
<b>ARA-II</b> Antagonistas de los receptores de la angiotensina II	<b>FA</b> Fibrilación auricular
<b>ARN</b> Ácido ribonucleico	<b>FiO<sub>2</sub></b> Fracción inspirada de oxígeno
<b>AST</b> Aspartato aminotransferasa	<b>FR</b> Frecuencia respiratoria
<b>ATS/IDSA</b> American Thoracic Society/ Infectious Diseases Society of America	<b>FMO</b> Fallo multiorgánico
<b>AUC</b> Área under the curve (área bajo la curva)	<b>g</b> Gramos
<b>BNP</b> Péptido natriurético de tipo B	<b>GGT</b> Gamma-glutamyl transferasa
<b>BUN</b> Nitrógeno uréico en sangre	<b>GM-CSF</b> Factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos
<b>CDC</b> Centros para el Control y Prevención de Enfermedades	<b>GOT</b> Transaminasa glutámico oxalacética
<b>CI</b> Cardiopatía isquémica	<b>GPT</b> Transaminasa glutámico pirúvica
<b>CID</b> Coagulación intravascular diseminada	<b>h</b> Horas
<b>COVID-19</b> Coronavirus disease 2019 (Enfermedad por coronavirus 2019)	<b>HTA</b> Hipertensión arterial
<b>CRS</b> Síndrome de liberación de citoquinas	<b>HUVA</b> Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca
	<b>IC</b> Insuficiencia cardíaca

<b>IECA</b>	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	<b>NT-proBNP</b>	Péptido natriurético de tipo b N-terminal pro
<b>IL</b>	Interleucina	<b>O<sub>2</sub></b>	Oxígeno
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal	<b>OHSU</b>	Oregon Health & Science University
<b>IRA</b>	Insuficiencia renal aguda	<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>Kg</b>	Kilogramos	<b>OR</b>	Odd Ratio
<b>L</b>	Litros	<b>p</b>	Valor de significación estadística
<b>LDH</b>	Lactato deshidrogenasa	<b>PaO<sub>2</sub></b>	Presión arterial de oxígeno
<b>m<sup>2</sup></b>	Metros cuadrados	<b>PCR</b>	Reacción en Cadena de la Polimerasa
<b>MACE</b>	Eventos cardiovasculares adversos mayores	<b>pg</b>	Picogramos
<b>MCP-1</b>	Proteína quimiotáctica de monocitos 1	<b>PIH</b>	Programa informático hospitalario
<b>MERS-CoV</b>	Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio	<b>RIC</b>	Rango intercuartílico
<b>mEq</b>	Miliequivalentes	<b>RMC</b>	Resonancia magnética cardíaca
<b>mg</b>	Miligramos	<b>ROC</b>	Receiver operating characteristic
<b>min</b>	Minutos	<b>rpm</b>	Respiraciones por minuto
<b>mL</b>	Mililitros	<b>SARS-CoV-2</b>	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
<b>mm<sup>3</sup></b>	Milímetro cúbico	<b>SaO<sub>2</sub></b>	Saturación de oxígeno
<b>mmHg</b>	Milímetros de mercurio	<b>SDRA</b>	Síndrome de distrés respiratorio agudo
<b>N</b>	Tamaño muestral	<b>SEMI</b>	Sociedad Española de Medicina Interna
<b>NEWS</b>	National Early Warning Score	<b>SNC</b>	Sistema Nervioso Central
<b>NICE</b>	The National Institute for Health and Care Excellence (Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica)	<b>SOFA</b>	Sepsis Related Organ Failure Assessment
<b>ng</b>	Nanogramos	<b>SPSS</b>	Statistical Package for the Social Sciences (Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales)
<b>NRL</b>	Neurología		

**SRAA** Sistema renina-angiotensina-aldosterasa

**STC** Síndrome de tormenta de citoquinas

**TAM** Tensión arterial media

**TEP** Tromboembolismo pulmonar

**TMPRSS2** Proteasa transmembrana, la serina 2

**TNF** Factor de necrosis tumoral

**TnT/TnT-us** Troponina T ultrasensible

**TRI** Tracto respiratorio inferior

**TRS** Tracto respiratorio superior

**TVP** Trombosis venosa profunda

**U** Unidades

**UCI** Unidad de Cuidados Intensivos

**µg** Microgramos

**UI** Unidades internacionales

**VIH** Virus de inmunodeficiencia humana

**VM** Ventilación mecánica

**VMNI** Ventilación mecánica no invasiva

**VMI** Ventilación mecánica invasiva



## II. ÍNDICE DE FIGURAS

---

<b>Figura 1.</b>	Frecuencia de pacientes según grupos de edad.....	45
<b>Figura 2.</b>	Frecuencia de los antecedentes personales de los pacientes (%)......	48
<b>Figura 3.</b>	Frecuencia del soporte respiratorio de los pacientes (%)......	52
<b>Figura 4.</b>	Diagrama en forma de violín de los valores de TnT. ....	56
<b>Figura 5.</b>	Distribución en forma de boxplot de los valores de TnT, transformados a logaritmo 10, para cada evento adverso.....	69
<b>Figura 6.</b>	Proporción de individuos en cada evento adverso, agrupados por los puntos de corte de TnT, OR y p valores del modelo de regresión univariado.....	70
<b>Figura 7.</b>	Diagrama en forma de violín de los valores de NT-proBNP.....	71
<b>Figura 8.</b>	Distribución en forma de boxplot de los valores de NT-proBNP, transformados a logaritmo 10, para cada evento adverso.....	96
<b>Figura 9.</b>	Proporción de individuos en cada evento adverso, agrupados por los puntos de corte de NT-proBNP, OR y p valores del modelo de regresión univariado.....	98
<b>Figura 10.</b>	Proporción de individuos en cada evento adverso, agrupados por los puntos de corte de NT-proBNP en grupo de edad < 50 años, junto con los OR y p valores del modelo de regresión univariado.....	99
<b>Figura 11.</b>	Proporción de individuos en cada evento adverso, agrupados por los puntos de corte de NT-proBNP en grupo de edad 50 - 75 años, junto con los OR y p valores del modelo de regresión univariado.....	100
<b>Figura 12.</b>	Proporción de individuos en cada evento adverso, agrupados por los puntos de corte de NT-proBNP en grupo de edad > 75 años, junto con los OR y p valores del modelo de regresión univariado.....	101
<b>Figura 13.</b>	Curvas ROC de TnT y NT-proBNP para éxitos.....	102
<b>Figura 14.</b>	Curvas ROC de TnT y NT-proBNP para UCI.....	102
<b>Figura 15.</b>	Curvas ROC de TnT y NT-proBNP para UCI o éxitos.....	103
<b>Figura 16.</b>	Análisis de las variables TnT y NT-proBNP elevadas, o una elevada.....	110
<b>Figura 17.</b>	Calculadora predictiva de muerte en base a puntos de corte.....	114
<b>Figura 18.</b>	Calculadora predictiva de muerte en base a grupos de riesgo.....	115



### III. ÍNDICE DE TABLAS

---

<b>Tabla 1.</b> Características basales de la muestra: variables demográficas y antropométricas de los pacientes.....	46
<b>Tabla 2.</b> Características basales de la muestra: antecedentes personales de los pacientes.....	47
<b>Tabla 3.</b> Sintomatología de los pacientes con COVID-19.....	49
<b>Tabla 4.</b> Parámetros evaluados al momento del ingreso.....	50
<b>Tabla 5.</b> Marcadores analíticos.....	51
<b>Tabla 6.</b> Variables durante la estancia hospitalaria.....	53
<b>Tabla 7.</b> Complicaciones de los pacientes con COVID-19.....	54
<b>Tabla 8.</b> Evolución adversa de los pacientes.....	54
<b>Tabla 9.</b> Enfermedad residual pulmonar tras afectación COVID-19.....	54
<b>Tabla 10.</b> Clasificación OMS al alta hospitalaria.....	55
<b>Tabla 11.</b> Características basales de los pacientes según los valores de corte y cuartiles de TnT.....	57
<b>Tabla 12.</b> Antecedentes personales de los pacientes según los valores de corte y cuartiles de TnT.....	58
<b>Tabla 13.</b> Clínica de los pacientes según los valores de corte y cuartiles de TnT.....	61
<b>Tabla 14.</b> Parámetros evaluados al ingreso según los valores de corte y cuartiles de TnT.....	62
<b>Tabla 15.</b> Marcadores analíticos según los valores de corte y cuartiles de TnT.....	63
<b>Tabla 16.</b> Variables durante la estancia hospitalaria según los valores de corte y cuartiles de TnT.....	66
<b>Tabla 17.</b> Complicaciones de los pacientes según los valores de corte y cuartiles de TnT.....	67
<b>Tabla 18.</b> Eventos adversos según los valores de corte y cuartiles de TnT.....	68
<b>Tabla 19.</b> Clasificación OMS al alta según los valores de corte y cuartiles de TnT.....	68

<b>Tabla 20.</b> Características basales de los pacientes según los valores de corte y cuartiles de NT-proBNP.....	74
<b>Tabla 21.</b> Características basales de los pacientes según los valores de corte de NT-proBNP ajustados por edad.....	75
<b>Tabla 22.</b> Antecedentes personales de los pacientes según los valores de corte y cuartiles de NT-proBNP.....	76
<b>Tabla 23.</b> Antecedentes personales de los pacientes según los valores de corte de NT-proBNP ajustados por edad.....	78
<b>Tabla 24.</b> Clínica de los pacientes según los valores de corte y cuartiles de NT-proBNP.....	81
<b>Tabla 25.</b> Clínica de los pacientes según los valores de corte de NT-proBNP ajustados por edad.....	82
<b>Tabla 26.</b> Parámetros evaluados al ingreso según los valores de corte y cuartiles de NT-proBNP.....	83
<b>Tabla 27.</b> Parámetros evaluados al ingreso según los valores de corte de NT-proBNP ajustados por edad.....	84
<b>Tabla 28.</b> Marcadores analíticos según los valores de corte y cuartiles de NT-proBNP.....	85
<b>Tabla 29.</b> Marcadores analíticos según los valores de NT-proBNP ajustados por edad.....	87
<b>Tabla 30.</b> Variables durante la estancia hospitalaria según los valores de corte y cuartiles de NT-proBNP.....	90
<b>Tabla 31.</b> Variables durante la estancia hospitalaria según los valores de corte de NT-proBNP ajustados por edad.....	91
<b>Tabla 32.</b> Complicaciones de los pacientes según los valores de corte y cuartiles de NT-proBNP.....	92
<b>Tabla 33.</b> Complicaciones de los pacientes según los valores de corte de NT-proBNP ajustados por edad.....	93
<b>Tabla 34.</b> Eventos adversos según los valores de corte y cuartiles de NT-proBNP.....	94
<b>Tabla 35.</b> Eventos adversos según los valores de corte de NT-proBNP ajustados por edad.....	94

<b>Tabla 36.</b> Clasificación OMS al alta según los valores de corte y cuartiles de NT-proBNP.....	95
<b>Tabla 37.</b> Clasificación OMS al alta según los valores de corte de NT-proBNP ajustados por edad.....	95
<b>Tabla 38.</b> Modelo simple con puntos de corte convencionales para los biomarcadores cardiacos.....	104
<b>Tabla 39.</b> Modelo simple con mejores puntos de corte para los biomarcadores cardiacos.....	104
<b>Tabla 40.</b> Análisis estadístico y comparación con puntos de corte.....	105
<b>Tabla 41.</b> Análisis estadístico y comparación con grupos de riesgo.....	106
<b>Tabla 42.</b> Análisis estadístico y comparación con clase OMS, con puntos de corte.....	108
<b>Tabla 43.</b> Análisis estadístico y comparación con clase OMS, con grupos de riesgo.....	109
<b>Tabla 44.</b> Análisis con puntos de corte (TnT > 14 ng/L, NT-proBNP > 300 pg/mL).....	112
<b>Tabla 45.</b> Análisis con grupos de riesgo (TnT > 17,3 ng/L, NT-proBNP > 413 pg/mL).	113



# **1. INTRODUCCIÓN**

---



### 1.1 EPIDEMIOLOGÍA

#### 1.1.1 EXPOSICIÓN EPIDEMIOLÓGICA

La Comisión de Salud y Sanidad de Wuhan informó acerca de 27 casos de neumonía de origen desconocido en diciembre de 2019, 7 de ellos graves, siendo enlace común la exposición a un mercado de marisco, pescado y animales vivos en dicha ciudad. El 8 de diciembre de 2019 tuvo lugar el primer caso con síntomas. Las autoridades chinas identificaron el 7 de enero de 2020 el virus que causó el brote, una especie desconocida de la familia *Coronaviridae*, que, más tarde, fue nombrado SARS-CoV-2 (1).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la situación como pandemia mundial, concretamente, el día 11 de marzo de 2020.

La familia de los coronavirus causa infección en algunos animales, tales como aves, camellos, gatos y murciélagos, y en seres humanos. Se trata, por tanto, de una enfermedad zoonótica, que quiere decir que puede ser transmitida de los animales a los humanos (2).

Los coronavirus que afectan a los seres humanos pueden producir cuadros clínicos desde leves, como un resfriado común, hasta otros más graves (3).

#### 1.1.2 ORIGEN DE LA INFECCIÓN

Como en otros brotes provocados por los coronavirus, la enfermedad que causa el SARS-CoV-2 tiene como fuente primaria principal, el origen animal. Actualmente se desconoce cuál es el reservorio natural así como el posible transmisor del virus a los humanos (3, 4). Respecto a su posible origen ancestral (5, 6), Bat CoV RATG13 es el virus más cercano, aislado hace años en la provincia de Yunnan (al suroeste de China), procedente de un murciélago. Hoy en día, la teoría más valorada acerca del origen del virus SARS-Cov-2 es la posibilidad de

## INTRODUCCIÓN

evolución de un virus de murciélago a SARS-CoV-2 mediante hospedadores intermediarios.

### **1.1.3 FORMAS DE TRANSMISIÓN**

#### **1.1.3.1 Transmisión animal-animal y animal-humano**

La forma de contagio del virus de origen animal a los primeros casos en personas es desconocida. La teoría se basa en el contacto directo con animales que presenten la infección y/o con sus secreciones. En las investigaciones realizadas con otros tipos de coronavirus en animales, se ha advertido movimiento por las células de distintos sistemas y órganos causando, sobre todo, clínica gastrointestinal y respiratoria (7), lo cual podría suponer que la forma de transmisión de animal a humano pudiera llevarse a cabo mediante material digestivo y/o secreciones respiratorias.

En relación a la infección en animales domésticos, en dos perros se detectó ARN viral en Hong-Kong y, en Bélgica, en un gato, presentando clínica digestiva y respiratoria, que casualmente convivían con una persona afectada de COVID-19. Esto sugirió la posibilidad de transmisión humano-animal (8). En estudios experimentales se ha contemplado la infección en gatos y hurones, con replicación activa del virus en el aparato respiratorio, así como en perros, pero la infección se produce de manera más leve. En cerdos, patos y gallinas no se ha observado la replicación activa del virus (5, 6). Tras diferentes estudios se ha concluido que existe la posibilidad de transmisión de humano a gato, así como la de gato a gato, y la transmisión entre hurones (9). Además, en tigres, leones zoológicos y hámsteres se ha detectado la enfermedad (10).

Así mismo, en una zona de Holanda (Noord Brabant) se informaron de brotes en visones en abril de 2020. Más tarde se constató que dos de los trabajadores de esas granjas que estaban afectadas tenían la infección (11). En Dinamarca tuvo lugar otro brote en granjas de visones en otoño de ese mismo año

(12). En España, igualmente se han registrado infecciones en algunos animales zoológicos, granjas de visones y animales de compañía (11).

No obstante, en relación a la posible transmisión animal-humano existen muy pocos casos descritos en la actualidad por lo que el motor claramente de la pandemia es la transmisión de humano-humano y no la de animal-humano. Pero hay que tener en cuenta que el contacto con otros tipos de especies puede incluir nuevas y desconocidas variantes en humanos que modifiquen la transmisión o capacidad de virulencia y, por tanto, un descenso de la efectividad del tratamiento realizado y la profilaxis con la vacuna (11).

### **1.1.3.2 Transmisión humano-humano**

El SARS-CoV-2 puede transmitirse de persona a persona por distintas vías, siendo el contacto e inhalación de aerosoles respiratorios y gotas que emite un enfermo hacia una persona susceptible la principal forma de contagio. Otra forma de transmisión es de manera indirecta: las secreciones respiratorias de la persona enferma entran en contacto con la conjuntiva o mucosas de las vías respiratorias de una persona susceptible mediante manos u objetos contaminados. También es posible la transmisión vertical, aunque menos frecuente. Existen otras formas de transmisión muy poco probables.

#### **a) TRANSMISIÓN POR SECRECIONES RESPIRATORIAS**

Las personas expulsan partículas de aerosoles a través del tracto respiratorio al respirar y al hablar (13). Según el tamaño de dichas partículas el modo de actuación es distinto: secreciones mayores a las 100 micras presentan un estilo “balístico” cayendo al suelo hacia los pocos segundos, recorriendo una distancia máxima de dos metros; las emisiones menores de 100 micras son consideradas aerosoles, que tienen la capacidad de mantenerse en el aire desde segundos a horas, por lo que pueden ser aspiradas a una distancia mayor de dos metros de la persona que las expulsó, incluso sin estar esta presente. Los aerosoles

## INTRODUCCIÓN

desde 15 a 100 micras llegan a las vías respiratorias superiores; de 5 hasta 15 micras pueden penetrar en tráquea y bronquios principales; y menor o igual a 5 micras pueden alcanzar los alveolos (14 - 16).

Según los criterios establecidos por Jones y Brosseau (17), se precisan diversas condiciones para verificar la transmisión del virus SARS-CoV-2:

- Que los aerosoles que se generan presenten microorganismos viables;
- Que los microorganismos presentes sean suficientes y tengan capacidad de generar infección;
- La accesibilidad de los tejidos diana a este tipo de microorganismos.

Actualmente, hay estudios científicos que hacen posible confirmar esas premisas, por lo que es evidente que existe una transmisión por aerosoles. Estos pueden llegar y permanecer en la mucosa del tracto respiratorio superior (TRS) y en conjuntivas, incluso llegar a zonas del tracto respiratorio inferior (TRI). Existe un mayor riesgo de transmisión si la distancia es menor, en lugares concurridos y sitios cerrados, sobre todo si están mal ventilados, y si se llevan a cabo actividades, tales como ejercicio físico, hablar alto, gritar o cantar.

### b) TRANSMISIÓN POR SUPERFICIES CONTAMINADAS (FÓMITES)

En los estudios experimentales que presentan alta carga de SARS-CoV-2 se ha podido observar virus viable en distintas superficies, con 40% de humedad relativa y a 21 - 23°C, tales como cobre (a las 4 horas), cartón (24 horas), acero inoxidable (48 horas) y plástico (72 horas) (18). En un ensayo parecido, a 60% de humedad y a 22°C, el virus ya no se detectó en papel a las 3 horas, en ropa, madera o vidrio tras 1 - 2 días, y sobre mascarillas quirúrgicas, acero inoxidable y billetes de dinero tras más de 4 días (19).

En condiciones reales, donde hay pacientes con COVID-19, el virus SARS-CoV-2 se ha identificado repetidamente en superficies inanimadas cercanas a estos, como en pomos, baños, cama... ya sea en entorno hospitalario como en el domicilio (20 - 23), aunque no se ha llegado a proceder a cultivar (20). Con el proceso de asepsia, los restos genéticos se localizan rara vez, siendo imposible

## INTRODUCCIÓN

cultivar, por lo que indica una falta de viabilidad (22, 24, 25). En conclusión, gracias a estas observaciones, con los procedimientos de asepsia que se recomiendan, la transmisión por superficies contaminadas es muy infrecuente (26).

Como apunte, aquellas personas que tienen contacto con las superficies que pueden estar contaminadas también pueden tener contacto con las personas que están enfermas, con lo que dificulta la demostración de transmisión única mediante esta forma (27).

### c) TRANSMISIÓN VERTICAL

La transmisión de madre a hijo se lleva a cabo a través del contacto estrecho por el canal del parto. En 15 casos de bebés recién nacidos con clínica de coronavirus, se han detectado las proteínas N y S del virus, concretamente en placenta y en las células específicas mononucleares fetales, así como la presencia de ARN de SARS-CoV-2. Esto verifica este tipo de transmisión del virus (29). En relación a la transmisión mediante la leche materna, únicamente se ha localizado ARN viral en la leche pero sin existir virus viables; no obstante, en los casos en los que se ha detectado el virus, no se ha conseguido descartar completamente la transmisión por contacto (30).

### d) OTRAS POSIBLES VÍAS DE TRANSMISIÓN

Otra hipótesis, no evidenciada a día de hoy, es la transmisión a través de orina y heces de personas enfermas (3, 27, 31, 32). La clínica digestiva, aunque está presente, no es demasiado frecuente en personas infectadas con COVID-19 (33), lo cual supondría que este tipo de transmisión tendría un menor impacto en el desarrollo de la pandemia, en caso de ser cierta.

SARS-CoV-2 también se ha investigado en muestras de semen, pero no se ha logrado encontrar de manera creciente, solo en un pequeño grupo de pacientes en fase aguda de la enfermedad (34 - 36). Esto no quiere decir que el virus se pueda

## INTRODUCCIÓN

transmitir por vía sexual, pues no está demostrada la viabilidad del virus en semen.

En cuanto al riesgo de transmisión del virus SARS-CoV-2 por sangre o hemoderivados se considera mínimo, ya que la carga viral de los infectados es muy baja y, en la actualidad, no se ha observado ningún caso (27).

## 1.2 MICROBIOLOGÍA

### 1.2.1 PROPIEDADES GENÉRICAS DE LOS CORONAVIRUS

Los coronavirus se encuadran dentro de la subfamilia Orthocoronavirinae, que pertenece a la familia Coronaviridae (37). Dicha familia está formada por cuatro tipos de géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Deltacoronavirus y Gammacoronavirus. Los Alphacoronavirus y Betacoronavirus contagian solamente a mamíferos y generalmente son los responsables de gastroenteritis en animales e infecciones respiratorias en los seres humanos. Antes de aparecer el SARS-CoV-2, se había observado seis tipos de coronavirus en humanos (HCoV-229E, HKU1, HCoV-OC43 y HCoV-NL63), capaces de infectar de forma leve, y en gran medida, en el TRS de los adultos, aunque pueden ocasionar cuadros más severos en ancianos y niños (38 - 40). SARS-CoV-2 se considera el séptimo coronavirus, pudiendo causar infecciones en seres humanos. Tanto el SARS-CoV como el MERS-CoV, son capaces de ocasionar infecciones respiratorias graves de corte epidémico, siendo responsables de una gran repercusión internacional debido a su morbimortalidad (41).

### 1.2.2 PROPIEDADES DE SARS-COV-2

En base a los estudios realizados hasta la fecha se establece que el virus procede del murciélago y que ha llegado hasta el ser humano mediante

## INTRODUCCIÓN

recombinaciones o mutaciones que han tenido lugar en un hospedador intermedio, siendo probable un animal vivo, en el mercado de la ciudad de Wuhan (1, 2).

Tras el estudio filogenético de muestras seleccionadas, se advirtió un gran parecido con el virus del género Betacoronavirus, en concreto un 88% de homología con dos tipos de coronavirus encontrados en murciélagos en el año 2018. También observaron una homología con el virus del SARS y otra con el MERS, pero de secuencia menor, 79% y 50%, respectivamente. Esta diferencia fue concluyente para que el SARS-CoV se clasificara como un nuevo componente del género Betacoronavirus (42).

Hay diferencias en la proteína S del virus nuevo, siendo esta más extensa que la de murciélago y que la de los virus MERS-CoV y SARS-CoV. Este último atraviesa la célula usando como receptores la proteasa celular TMPRSS2 y la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE - 2) (43).

### 1.2.3 FISIOPATOLOGÍA

#### 1.2.3.1 Interacción con el sistema renina-angiotensina-aldosterona

El virus SARS-CoV-2 atraviesa la célula utilizando como receptor la ACE - 2, una exopeptidasa asociada a la membrana situada principalmente en corazón, riñón y pulmones (44). La ACE2 se encarga de transformar la angiotensina I en angiotensina 1 - 9 y la angiotensina II en angiotensina 1 - 7. Ambos resultados poseen efectos antiinflamatorios, antifibrosis, vasodilatadores, y favorecen la natriuresis.

Se ha advertido niveles muy altos de angiotensina II en cuadros graves de COVID-19, lo que se ha relacionado con el daño pulmonar y la carga viral de SARS-CoV-2. Esta alteración del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) podría correlacionarse con la capacidad del virus para inhibir la ACE2 (45).

### **1.2.3.2 Interacción con el sistema inmune**

Durante la infección por el virus SARS-CoV-2 se estimula el sistema inmunitario, lo que provoca una excesiva respuesta que podría suponer un daño pulmonar mayor y, por tanto, una evolución clínica deficiente. Según estudios, si la respuesta inmunitaria no puede controlar de manera eficaz el virus, este se propaga más fácilmente, activando a macrófagos y granulocitos, lo que conllevaría a la liberación masiva de citoquinas pro-inflamatorias (46 - 48).

El síndrome de liberación de citoquinas (CRS) o tormenta de citoquinas (STC) resulta tras la activación de gran cantidad de leucocitos (mastocitos, macrófagos y neutrófilos) que liberan numerosas citoquinas proinflamatorias (49), siendo las principales implicadas el interferón, la IL - 10, IL - 6, el factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM - CSF) y la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP - 1); en otra medida se encuentran el IL - 1, IL - 2 - receptor, IL - 2, IL - 8 y el factor de necrosis tumoral (TNF).

En los casos más graves, también se ha observado un aumento en sangre de los niveles de algunas proteínas, especialmente ferritina, proteína C reactiva, junto con IL - 6. Por tanto, estos marcadores juegan un papel crucial en la evolución de la enfermedad siendo predictores de gravedad de la infección por COVID-19.

### **1.2.3.3 Interacción con la coagulación y el sistema microvascular**

Cuando el sistema inmunitario innato se activa de manera excesiva, ocasiona la llamada tormenta de citoquinas, produciendo un deterioro en el sistema microvascular y activando el sistema de coagulación e inhibición de la fibrinólisis, como la coagulación intravascular diseminada (CID), que conlleva a alteraciones generalizadas de la microcirculación que pueden causar fallo multiorgánico (FMO) (50).

Se ha examinado que los niveles de fibrinógeno y dímero D son más elevados en casos con COVID-19, y los niveles de antitrombina son menores que en

## INTRODUCCIÓN

la población general. También, la elevación del dímero D va ligado a una progresión de la enfermedad lo que apoya la teoría descrita anteriormente (51).

También se ha contemplado la alteración de plaquetas mediante varias formas: por un lado, daño directo a través del complemento y, por otro lado, daño indirecto por la invasión de las células madre hematopoyéticas de la médula ósea (52). Así mismo, la inflamación provocada en los pulmones junto con la hipoxia en cuadros de neumonía, produce la trombosis y la agregación plaquetaria, lo que conlleva a un consumo mayor de plaquetas. Estos factores contribuyen al desencadenamiento del estado de hipercoagulabilidad en pacientes con COVID-19 (53).

### **1.3 INFORMACIÓN DE LA ENFERMEDAD**

#### **1.3.1 CASOS ASINTOMÁTICOS**

En una evolución asintomática, es complejo saber el porcentaje de personas infectadas. En España, un estudio de seroprevalencia mostró que un 33% de los casos eran asintomáticos (54). Según diferentes trabajos se ha observado que los casos sin síntomas más prevalentes se presentan en los niños (55).

En pacientes asintomáticos, tanto adultos como niños, existe un aumento de radiografías pulmonares alteradas, observándose opacidades pulmonares, llegando a alcanzar hasta un 70% de los casos (56 - 58). No obstante, en estos pacientes los parámetros de citoquinas e inflamación se mantienen con respecto a los niveles de personas sanas no infectadas, lo que indica que no se genera una respuesta inflamatoria manifiesta (58).

### 1.3.2 CLÍNICA

En España, con 18 609 casos notificados, los síntomas más frecuentes fueron: fiebre (68,7%), tos (68,1%), disnea (31%), escalofríos (27%), dolor de garganta (24,1%), diarrea (14%), vómitos (6%) y otros síntomas respiratorios (4,5%).

Existen otros síntomas, entre los que podemos destacar síntomas neurológicos: mareo (17%), deterioro del nivel de conciencia (7%), accidente cerebrovascular (2,8%), neuralgia (2,3%), epilepsia (0,5%) y ataxia (0,5%) (59); síntomas cardiológicos, como el fallo cardíaco agudo (60); oftalmológicos: visión borrosa, ojo seco, congestión conjuntival, sensación de cuerpo extraño (61); otorrinolaringológicos, como obstrucción nasal, dolor facial, disfunción del gusto y olfatoria (62); dermatológicos: erupciones urticarianas vesiculosas o tipo rash, lesiones acro-cianóticas parcheadas en dedos de manos y pies (63); y hematológicos: isquemia cardíaca, infarto cerebral, muerte súbita, trombosis venosa profunda, embolismos, sangrados (64).

### 1.3.3 EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

En España, de los 18 609 casos notificados iniciales, 43% necesitaron hospitalización y un 3,9% ingreso en UCI (65). Según datos hasta el 10 de marzo del 2021, diagnosticados 2 944 721 casos, un 7,2% requirieron hospitalización y 0,7% UCI (66).

#### 1.3.3.1 Comorbilidades

En los casos más severos de COVID-19 se ha constatado la presencia de enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus, así como de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Tanto el cáncer como las enfermedades neurológicas también se han observado en los pacientes fallecidos por COVID-19. Según los

## INTRODUCCIÓN

estudios realizados, respecto a la enfermedad renal crónica (ERC), las enfermedades del hígado, la hipertensión arterial y la inmunodepresión, no muestran una notable relación con el virus, aunque son considerados factores importantes relacionados con una deficiente evolución de la enfermedad (67).

### **1.3.3.2 Complicaciones clínicas**

Entre las complicaciones relacionadas a COVID-19 se encuentran: síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), que supone la más importante tras iniciar la disnea (68); complicaciones cardíacas como arritmias, lesión cardíaca aguda, shock, cardiomiopatía (68 - 70); tromboembólicas: tromboembolismo pulmonar, accidente cerebrovascular (71 - 74); respuesta inflamatorio excesiva con fiebre persistente, elevación de marcadores inflamatorios y citoquinas proinflamatorias (75, 76); otras complicaciones inflamatorias como el síndrome de Guillain-Barré (77), y en los niños se ha observado un síndrome de shock tóxico y un síndrome inflamatorio multisistémico parecido a la enfermedad de Kawasaki (78); infecciones secundarias muy poco frecuentes (79).

### **1.3.3.3 Secuelas**

La principal secuela descrita tras la infección por COVID-19 es la aparición de fibrosis pulmonar. En diversas investigaciones se han observado lesiones residuales en pruebas de imagen o mediante autopsias, tras la resolución del cuadro agudo (80, 81). En dos estudios realizados, alrededor de un 40% de pacientes se ha observado la existencia de fibrosis tras el virus, habiendo presentado una clínica más severa, una afectación pulmonar mayor y siendo pacientes de edad avanzada (82, 83).

A nivel neurológico también se han observado secuelas, tales como accidentes cerebrovascular, miopatías o neuropatías (84).

## INTRODUCCIÓN

En cuanto a las complicaciones cardiovasculares, en diversos estudios se ha informado de secuelas como disnea o fatiga, alta frecuencia cardiaca en reposo, así como aparición de hipertensión o miocarditis (85 - 87).

Respecto a las consecuencias psicológicas y psiquiátricas, las presentaciones más prevalentes han sido la ansiedad y la depresión (88).

### **1.3.3.4 Factores asociados con la mortalidad**

Tras datos recogidos por el CDC de China, la letalidad bruta fue 2,3% entre un total de 1023 fallecidos de casos confirmados por infección por COVID-19. En cuanto a la edad, la mayor mortalidad fue en el grupo de  $\geq 80$  años (14,8%). Se observó una mayor tasa de letalidad en pacientes con comorbilidades (enfermedad cardiovascular, 10,5%, diabetes, 7,3%, enfermedad respiratoria crónica, 6,3%, hipertensión arterial, 6%, cáncer, 5,6%) frente a aquellos sin comorbilidades (0,9%) (89).

En un estudio de cohorte retrospectiva realizado en China, de los 191 pacientes fallecieron 54 personas, en las que se analizaron diversos factores de riesgo: edad, sexo, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes, enfermedad coronaria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, carcinoma, entre otras. En las conclusiones obtenidas en el estudio univariante se observó que la edad, la diabetes, la HTA y la enfermedad coronaria están asociadas significativamente a una mayor mortalidad (90).

## **1.4 AFECTACION CARDIOVASCULAR POR COVID-19**

### **1.4.1 MIOCARDITIS**

La infección por COVID-19 puede provocar un daño inflamatorio/infeccioso a nivel del músculo cardíaco, lo que se conoce como miocarditis. Según el nivel de

## INTRODUCCIÓN

afectación, puede suponer un peligro en cuanto al funcionamiento de la bomba del corazón, lo que conllevaría al empeoramiento del pronóstico del paciente, incluso a llegar a provocar una miocarditis fulminante (91).

En un estudio de cohortes (92), se evaluó a un total de 1355 pacientes, con un 57% total de mujeres y 42% de personas con historia previa de patología cardiovascular. En este análisis se pretendía determinar los riesgos relativos y absolutos de la infección por COVID-19 en pacientes sintomáticos y asintomáticos. Para llevarlo a cabo, se realizó un trabajo de doble cohorte: por un lado, un estudio de dos grupos de infectados sintomáticos y asintomáticos y, por otro lado, un grupo de no infectados, todos con características similares, mayores de edad, sometidos al análisis de la Oregon Health & Science University (OHSU). Como conclusión, se hallaron evidencias de una mayor aparición de miocarditis entre los infectados. Además, en los seis meses posteriores a la infección se observó que un 12% de casos del primer grupo o cohorte desarrolló enfermedad cardiovascular, mientras que en el segundo grupo tan solo un 6%, siendo mucho más numeroso.

Casos publicados en España evidencian el desarrollo de esta enfermedad tras la afectación por COVID-19 (93). Uno de ellos, gestante de 26 años, asintomática, que ingresó para cesárea, con PCR positiva. No hubo complicaciones y a los dos días de hospitalización fue dada de alta con su bebé sano. Tras siete días, se presentó en urgencias con clínica de dolor torácico irradiado a brazo izquierdo y al cabo de una semana de reposo, AINEs y colchicina, ingresó en el hospital por persistir los síntomas y aparecer taquicardia. Tanto la radiografía de tórax y electrocardiograma (ECG) como el ecocardiograma (ECC) fueron normales. En analítica se observó unos niveles de troponina T alta (319,4 ng/L). Según los hallazgos en resonancia magnética cardíaca (RMC) y el contexto clínico se diagnosticó de una miocarditis secundaria a infección por SARS-CoV-2.

### **1.4.2 INSUFICIENCIA CARDIACA**

La insuficiencia cardíaca (IC) en España es la principal causa de ingreso hospitalario en personas con edad mayor a 65 años y constituye el 3% de los

## INTRODUCCIÓN

ingresos hospitalarios (94), siendo varios factores, entre los que destaca el avance en el ámbito sanitario y el envejecimiento de la población, los que se asocian a una elevación de los ingresos por IC (94, 95).

En relación a los pacientes con afectación por coronavirus, Álvarez-García et al. observaron que los pacientes con historia previa de IC tienen una mayor necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI) y de mortalidad, independientemente de la fracción de eyección ventricular (96); por otro lado, Rey et al. encuentran que existe un riesgo aumentado para desarrollar IC durante la hospitalización con altas tasas de éxitos en pacientes con infección por COVID-19 (97).

En un estudio de la Revista española de Cardiología (98) que incluyó 673 pacientes afectados por coronavirus hospitalizados, se valoró la aparición de eventos cardiovasculares mayores (MACE), tales como el síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular, enfermedad tromboembólica venosa (ETE), insuficiencia cardíaca o mortalidad por causa cardiovascular. Como conclusiones, la hospitalización por insuficiencia cardíaca fue la más frecuente (3,3%), mientras que la ETE fue el evento más precoz (el 75% de los casos se produjeron en los primeros 30 días), destacando el tromboembolismo pulmonar (TEP).

Otro estudio de ámbito nacional español (99), en el que se obtuvo información del Registro SEMI - COVID-19 de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), concretamente, pacientes ingresados por infección COVID-19 en el periodo comprendido entre el 1 de marzo al 1 de octubre de 2020, con historia previa de IC y/o que hubiesen presentado IC como complicación durante la hospitalización por COVID-19. Del total de 1718 pacientes, 1167 pacientes (67,9%) presentaban historia previa de IC crónica previa a la hospitalización, de los cuales fallecieron 526 (45%). La tasa de mortalidad fue mayor en pacientes que presentaron IC como complicación aguda durante la hospitalización, frente a aquellos pacientes que ya padecían IC crónica previa (53% vs. 45%,  $p < 0,05$ ). Se concluyó que la aparición de IC, ya fuera como complicación o como antecedente previo, se asocia casi al 50% de la mortalidad hospitalaria. También, se evidenció que aquellos pacientes que presentaron IC aguda como complicación durante su

ingreso, fallecieron en mayor medida que aquellos con IC crónica, lo que indica la relación de la COVID-19 en la aparición de la IC aguda.

### 1.4.3 EVENTOS TROMBÓTICOS

La ETEV se produce como resultado de la asociación de diferentes factores de riesgo protrombóticos relacionados con el entorno y el paciente. Los pacientes afectados por COVID-19 tienen, generalmente, dichos factores de riesgo, tales como edad avanzada, obesidad o antecedentes de TEP y/o trombosis venosa profunda (TVP); por otro lado, el propio virus conlleva una situación de hipercoagulabilidad asociado a la infección aguda per se, la hipoxemia, la inmovilización o la inflamación excesiva, más factores de riesgo para la aparición de eventos trombóticos (100).

El estudio español de Demelos et al. (101) comprendió 156 pacientes (65,4% hombres), que recibieron dosis estándar de tromboprofilaxis, excepto tres de ellos. La mediana de días de hospitalización hasta un evento trombótico fue de 9 días. El desarrollo de TVP fue en 23 pacientes (14,7%), de los cuales solo uno fue TVP proximal. Siete pacientes (4,5%) tenían TVP distal bilateral. Los pacientes con TVP tenían una mediana de niveles de dímero D más alta (4527 ng/mL) mientras que niveles de dímero D > 1570 ng/mL se asociaron con TVP asintomática.

En un estudio publicado de 6 pacientes, con PCR positiva SARS-CoV2 5 de ellos, 4 de los pacientes fueron mujeres (66,7%) y la edad media fue de 67 años, se observó que todos los pacientes presentaron tromboembolismo pulmonar (TEP), 4 pacientes padecieron un ictus, una trombosis en la arteria peronea y un trombo flotante aórtico. De este estudio se concluyó que la infección por COVID-19 asocia complicaciones trombóticas, siendo más frecuente en territorio venoso (TEP) y menos en el arterial (ictus). Los pacientes incluidos en este estudio, sin tener marcado riesgo cardiovascular o factores de riesgo, muestran una gran carga trombótica (destacado aumento de dímero D) y padecen un evento trombótico, incluso teniendo tromboprofilaxis (102).

## INTRODUCCIÓN

En otro estudio llevado a cabo en el Hospital 12 de Octubre de Madrid (103) se analizaron todos los pacientes con trombosis arteriales periféricas sintomáticas diagnosticadas y tratadas desde el 1 de marzo al 30 de abril de 2020. Durante ese periodo ingresaron un total de 2943 pacientes con infección por COVID-19 y de estos, 261 en UCI. Con diagnóstico de trombosis arterial periférica sintomática fueron 14 pacientes con COVID-19, de los cuales solamente 7 de ellos fueron operados por isquemia aguda en extremidades. Estos eventos fueron más frecuentes en hombres que en mujeres (12:2) y la edad media fue de 74 años (rango, 50 - 92 años).

### 1.4.4 BIOMARCADORES CARDIACOS

Los péptidos natriuréticos y las troponinas también mantienen relación con el daño cardiovascular en la COVID-19. Los péptidos natriuréticos (104) son marcadores del estrés cardíaco hemodinámico que puede ser debido a la disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo inflamatorio o isquémica y sobrecarga cardíaca derecha provocada por las complicaciones pulmonares desencadenadas por la enfermedad. Por otro lado, las troponinas (105) son los indicadores de daño miocárdico, el cual puede ser ocasionado por SARS-CoV-2, y miocarditis inflamatoria en relación a la tormenta de citoquinas o a isquemia de miocardio producto del desequilibrio entre la demanda y suministro de oxígeno. Por ello, los péptidos natriuréticos y las toponinas son útiles para la valoración de la afectación cardíaca de pacientes infectados con COVID-19, como concluye Calvo-Fernández et al. (106).

En diferentes estudios se ha valorado el papel pronóstico de ambos biomarcadores cardiacos, con resultados similares; en concreto, en algunos de ellos se ha demostrado que tanto el BNP como el NT-proBNP mejoran de manera considerable la precisión predictiva de las troponinas (107). Por otro lado, existen dos registros recientes en los que los marcadores no mostraron información pronóstica añadida tras valorar las comorbilidades, parámetros vitales, características clínicas basales, y valores analíticos que indican fallo multiorgánico

## INTRODUCCIÓN

(FMO) (108). No obstante, estas conclusiones fueron debidas al pequeño tamaño muestral y a una selección de pacientes afectados de manera crítica, respectivamente.

Un estudio español incluyó a 872 pacientes consecutivos afectados por coronavirus desde febrero hasta abril de 2020. En la analítica de ingreso, se determinó la TnT-us y la NT-proBNP, con 651 y 506 pacientes, respectivamente. La lesión miocárdica se determinó como TnT-us > 14 ng/L > percentil 99 y NT-proBNP > 300 pg/mL. Finalmente se observó lesión miocárdica conforme a TnT-us en el 34,6% y que con la determinación de la NT-proBNP hubo una mejora significativa en el modelo de predicción de la troponina para el uso de ventilación mecánica (VM) o mortalidad (estadístico C, 0,83 - 0,84) y mortalidad total (estadístico C, 0,85 - 0,87). Las tasas de defunción o uso de VM fueron mayores en aquellos pacientes con lesión miocárdica (39,1 frente 9,1%). Los niveles de NT-proBNP y TnT-us fueron predictores independientes de VM o muerte, y de mortalidad total (106).

No obstante, ambos biomarcadores también pueden estar elevados en situaciones distintas a infección por COVID-19, tales como enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca.

## **1.5 COVID-19 EN DIFERENTES GRUPOS**

### **1.5.1 EDAD AVANZADA**

La mayoría de los pacientes ingresados y los fallecidos se observan en pacientes con edades mayores. Sin embargo, no se puede determinar la edad exacta a partir de la cual existe un mayor riesgo, ya que existen diversos factores que pueden influir al aumento del riesgo.

### **1.5.2 HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

En pacientes que presentan enfermedad cardiovascular, los niveles ACE pueden estar aumentados. Los tratamientos antihipertensivos, tanto los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs) como los antagonistas de la angiotensina II (ARA II) aumentan la actividad de la ECA2 (110), lo que podría suponer una predisposición mayor a las personas para infectarse por el virus SARS-CoV-2, aunque no se ha descrito a ciencia cierta.

Además, el mayor nivel de angiotensina II, así como la menor expresión de receptores ACE2 se relaciona con el distrés respiratorio agudo y la insuficiencia respiratoria (111).

### **1.5.3 DIABETES**

En distintos estudios se ha evidenciado la diabetes como una comorbilidad muy frecuente en pacientes con neumonía grave o incluso fallecimiento a causa del COVID-19 (112).

Aunque no está del todo establecido, es comentado que la mayor expresión de ACE2 también podría estar relacionada en el proceso (113).

### **1.5.4 OBESIDAD**

Existen diversos factores que pueden contribuir en un riesgo aumentado de infección por COVID-19 y sus complicaciones en personas obesas, entre los que se encuentran: por un lado, la asociación de comorbilidades con obesidad y una predisposición mayor a padecer episodios tromboembólicos que la población general (114); y, por otro lado, en diferentes estudios se ha evidenciado la mayor cantidad de ECA2 en células adiposas, lo que supondría un riesgo mayor de padecer la infección (115).

## INTRODUCCIÓN

En un estudio en Francia, de 124 pacientes ingresados en UCI, se observó que el 47,5% eran obesos (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>). También, se valoró una mayor necesidad de VM según el IMC, llegando al 90% con IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> (116).

### 1.5.5 TABAQUISMO

Las personas fumadoras presentan una mayor expresión de ACE2, por lo que podría suponer un riesgo mayor de padecer la infección (117).

Así mismo, se ha observado la asociación entre tabaquismo con una evolución deficiente en personas afectadas por COVID-19 (118).

### 1.5.6 EPOC

Se ha analizado que la EPOC está relacionada con una evolución más tórpida, así como una mayor mortalidad por COVID-19, aunque pueda existir una prevalencia muy baja (119).

### 1.5.7 CÁNCER

En los estudios descritos en China se contempló que en pacientes con cáncer, la presencia de infección por COVID-19 era más frecuente (120). En España esto no se ha demostrado aún, aunque sí se ha observado una proporción mayor de cáncer en fallecidos por el virus.

### **1.5.8 INMUNODEPRESIÓN**

La inmunodepresión aumenta el riesgo de infección grave (121), aunque algunos autores informan sobre la capacidad protectora que puede suponer por la hiperrespuesta inmunitaria con la liberación de citoquinas, es decir, el impacto antiinflamatorio producido por la inmunosupresión puede reducir la sintomatología de la enfermedad por COVID-19. Por ejemplo, el tratamiento con ciclosporina o tacrolimus reducen la producción de IL - 2 e IL - 17 (122).

En cuanto a pacientes tratados con glucocorticoides, se han observado síntomas atípicos de la enfermedad por SARS-CoV-2 (123).

Respecto a pacientes con VIH, se ha informado de una mortalidad mayor por COVID-19 en comparación con la población general de mismo sexo y edad; no obstante, esto parece que es debido a las comorbilidades que se relacionan con el VIH y lo que conlleva a un mal pronóstico (124).

### **1.5.9 OTRAS PATOLOGÍAS CRÓNICAS**

Cualquier enfermedad crónica en la que pueda determinar una alteración de la salud o la polimedicación, puede relacionarse con un riesgo mayor de infección por SARS-CoV-2.

En un estudio realizado que incluyó a 5595 enfermos de COVID-19, con antecedentes de enfermedad renal crónica o enfermedad hepática, se observó mayores tasas de casos graves y mortalidad (125).

## **1.6 ESCALAS Y SCORES DE RIESGO**

Existe un gran número de escalas o clasificaciones para la valoración del riesgo de los pacientes en el medio intrahospitalario. Esto sirve para actuar

## INTRODUCCIÓN

precozmente ante el riesgo alto de una evolución tórpida y evitar así complicaciones o desencadenantes fatales.

### 1.6.1 CLASIFICACIÓN DE LA OMS

Valorada mediante la escala ordinal de 7 puntos (OMS R&D Blueprint expert group) (ver anexo II):

- Categorías 1 y 2: paciente no hospitalizado, con retorno a la actividad normal, o no, respectivamente.
- Categoría 3: paciente hospitalizado sin requerir oxigenoterapia.
- Categoría 4: paciente hospitalizado que precisa oxigenoterapia.
- Categoría 5: paciente hospitalizado que requiere ventilación mecánica no invasiva, oxígeno a alto flujo o ambos.
- Categoría 6: paciente hospitalizado requiriendo ventilación mecánica invasiva, ECMO o ambos.
- Categoría 7: paciente fallecido.

### 1.6.2 ESCALA NEWS

Esta clasificación se basa en el registro periódico de signos vitales elegidos en base a las directrices del Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE). Los signos vitales a registrar son: frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, temperatura, presión arterial sistólica, frecuencia cardíaca y nivel de conciencia.

El NEWS se clasifica en distintos grados de riesgo (ver anexo III): un total de 0 puntos es un riesgo nulo (blanco), valores de 1 - 4 representa un riesgo bajo (amarillo), de 5 - 6 o un parámetro con puntuación de 3 (la máxima puntuación en un parámetro) es riesgo medio (naranja) y una puntuación igual o mayor a 7 es un riesgo clínico elevado (rojo). Dependiendo de la calificación se asigna un grado de

## INTRODUCCIÓN

riesgo y por consiguiente una frecuencia de monitorización y un tiempo máximo para una respuesta clínica.

### 1.6.3 ESCALA SOFA

Esta clasificación valora la disfunción orgánica. En pacientes que presentan infección, una puntuación de SOFA  $\geq 2$  puntos (en pacientes con disfunción orgánica crónica, aumento de 2 puntos respecto a la puntuación basal) es diagnóstica de sepsis (ver anexo IV). Fundamentalmente es utilizada en UCI en pacientes con neumonía grave y/o sepsis.

### 1.6.4 CRITERIOS ATS/IDSA

Se trata de criterios utilizados en la neumonía que ayudan en la decisión de ingreso en UCI cuando existe, al menos, un criterio mayor o tres menores (anexo V).

- Criterios mayores:
  - Necesidad de ventilación mecánica invasiva.
  - Shock con necesidad de vasopresores.
- Criterios menores:
  - Frecuencia respiratoria  $> 30$  rpm.
  - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$  mmHg.
  - Infiltrados multilobares.
  - Confusión/desorientación.
  - Uremia ( $\text{BUN} > 20$  mg/dL).

## INTRODUCCIÓN

- Leucopenia < 4000 células/mm<sup>3</sup>.
- Trombocitopenia: plaquetas < 100 000 células/mm<sup>3</sup>.
- Hipotermia (temperatura central < 36,8°C).
- Hipotensión con necesidad de administración agresiva de fluidos.



## **2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

---



### 2.1 JUSTIFICACIÓN

En el año 2019 se identifica un nuevo coronavirus en China, que posteriormente fue denominado SARS-CoV-2, causante de una inesperada pandemia mundial que representa una gran amenaza para la salud a nivel global.

Más adelante, la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo denominó COVID-19, y ha habido diversos estudios desde el inicio para ir descubriendo en detalle a este nuevo virus.

El conocimiento sobre los factores de riesgo para una mayor prevención o los factores determinantes de una mala evolución en la infección del virus es clave para una mejora en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, para así evitar posibles complicaciones o secuelas.

El presente estudio tiene como finalidad conocer la utilidad de distintos parámetros sanguíneos para identificar el riesgo de los pacientes hospitalizados, fundamentalmente marcadores cardíacos, como la troponina T y el NT-proBNP.

### 2.2 OBJETIVO PRINCIPAL

Estudiar la utilidad de los biomarcadores sanguíneos de afectación cardíaca (TnT y NT-proBNP) en la evaluación de riesgo de pacientes hospitalizados con enfermedad COVID-19.

### 2.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Definir las características clínicas de los pacientes que requieren hospitalización por COVID-19.
- Evaluar el valor pronóstico de las variables al ingreso hospitalario en esta población.



# **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

---



### 3.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO

El estudio incluye a todos los pacientes que estuvieron hospitalizados con infección por COVID-19 en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (HUVA) durante el periodo comprendido entre julio de 2020 hasta marzo de 2021. De los 1415 pacientes hospitalizados por COVID-19, se descartaron 834 pacientes por no cumplir criterios de inclusión, siendo un 58,9% de pacientes excluidos. Finalmente, se recogieron 581 casos válidos para el estudio.

#### 3.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

##### A. Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnóstico de COVID-19 confirmado por prueba PCR en exudado nasofaríngeo.
- Pacientes a los que se les había realizado una analítica en las primeras veinticuatro horas de hospitalización y la muestra de sangre fue disponible.

##### B. Criterios de exclusión:

- Pacientes ingresados en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca derivados de otros centros de salud.

### 3.2 DISEÑO Y MÉTODO ESTADÍSTICO

Se trata de un estudio observacional, longitudinal, de carácter retrospectivo, en el que se recogieron datos a través de la búsqueda de historias clínicas facilitadas por el área de archivo del HUVA, con los informes de pacientes consecutivos en los que se incluían los códigos de diagnóstico con COVID-19.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Las muestras biológicas obtenidas en el momento del ingreso hospitalario fueron recogidas, procesadas y transferidas por la Red de Biobancos de la Región de Murcia, BIOBANC-MUR, inscrita en el Registro Nacional de Biobancos (número de registro: B.0000859), siguiendo normas de trabajo de procedimientos y con la aprobación del Comité de Ética y del Comité Científico.

Los pacientes proporcionaron un consentimiento firmado para la conservación de las muestras y su uso en investigación clínica. El estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital.

### 3.3 VARIABLES

Se recogen de los informes disponibles en el programa informático hospitalario (PIH): SELENE.

#### 3.3.1 VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y ANTROPOMÉTRICAS

- Edad: la que tiene el individuo en el momento del ingreso (en años).
- Sexo: el que figura en el PIH (hombre/mujer).
- Talla: en metros (m).
- Peso: en kilogramos (kg).
- Índice de masa muscular (IMC) (ver anexo I): según la fórmula  $\text{peso (en Kg)} / \text{talla (en metros)}^2$  al cuadrado.
- Obesidad:  $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$ .

#### 3.3.2 VARIABLES RELACIONADAS CON HISTORIA PREVIA

- Enfermedad pulmonar: presencia de asma o EPOC, o ambas.
- Tabaquismo activo: fumador activo o no y exfumador.

## MATERIAL Y MÉTODOS

- Hipertensión arterial: sí/no.
- Diabetes mellitus: sí/no.
- Insuficiencia cardiaca: sí/no.
- Cardiopatía isquémica: sí/no.
- Fibrilación auricular: sí/no.
- Vasculopatía periférica: sí/no.
- Enfermedad cerebrovascular (ECV): sí/no.
- Demencia: sí/no.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): sí/no.
- Asma: sí/no.
- Hepatopatología: sí/no.
- Remisión del tumor: sí/no.
- Tumor activo: sí/no.
- Tumor sólido: sí/no.
- Tumor hematológico: sí/no.
- Insuficiencia renal: sí/no.
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA): sí/no.
- Antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II): sí/no.
- Anticoagulante oral (ACO): sí/no.
- Antiplaquetarios: sí/no.
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): sí/no.
- Corticoides: sí/no.
- Inmunosupresores: sí/no.

### 3.3.3 VARIABLES RELACIONADOS CON SINTOMATOLOGÍA

- Días con síntomas: en días.
- Fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ : sí/no.
- Disnea: sí/no.
- Anosmia: sí/no.
- Cefalea: sí/no.

## MATERIAL Y MÉTODOS

- Tos: sí/no.
- Manifestaciones dermatológicas: sí/no.
- Mialgias: sí/no.
- Temperatura máxima: en grados centígrados (°C).

### 3.3.4 VARIABLES EN EL INGRESO HOSPITALARIO

- Saturación de oxígeno (SaO<sub>2</sub>) sin oxigenoterapia al ingreso.
- Saturación de oxígeno con oxigenoterapia al ingreso.
- Frecuencia respiratoria (FR) al ingreso.
- Clase OMS en las primeras 24 horas: valorada mediante la escala ordinal de 7 puntos (anexo II).

### 3.3.5 VARIABLES DE LABORATORIO

Se trata de parámetros analíticos obtenidos de una extracción de sangre en las primeras veinticuatro horas de hospitalización, con muestra disponible para la recogida de datos.

Listado de marcadores analíticos con sus valores de normalidad:

- Dímero D: ≤ 500 ng/mL.
- Ferritina: 15 - 150 ng/mL.
- Interleucina 6 (IL - 6): ≤ 40 pg/mL.
- Proteína C reactiva (PCR): 0 - 0,5 mg/dL.
- Glucosa: basal: 74 - 100 mg/dL; o tras las comidas: < 140 mg/dL.
- Creatinina: 0,50 - 0,90 mg/dL.
- Cloro: 96 - 106 mEq/L.
- Sodio: 132 - 146 mEq/L.
- Potasio: 3,5 - 5,5 mEq/L.
- Urea: 16 - 49 mg/dL.

## MATERIAL Y MÉTODOS

- Lactato deshidrogenasa (LDH): 105 - 333 U/L.
- Transaminasa glutámico oxalacética (GOT) o aspartato aminotransferasa (AST): 5 - 32 U/L.
- Fosfatasa alcalina: 35 - 105 UI/L.
- Transaminasa glutámico pirúvica (GPT) o alanina aminotransferasa (ALT): 5 - 33 U/L.
- Gamma-glutamil transferasa (GGT): 6 - 42 U/L.
- Proteínas totales: 6,4 - 8,3 g/dL.
- Calcio: 8,6 - 10,0 mg/dL.

### 3.3.6 VARIABLES DURANTE LA ESTANCIA HOSPITALARIA

- Clase OMS máxima: valorada mediante la escala ordinal de 7 puntos anteriormente descrita (anexo II).
- O<sub>2</sub> gafas nasales: sí/no.
- O<sub>2</sub> máscara ventilación: sí/no.
- O<sub>2</sub> alto flujo: sí/no.
- Ventilación mecánica no invasiva (VMNI): sí/no.
- Ventilación mecánica invasiva (VMI): sí/no.
- Oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO): sí/no.
- FR < 22 rpm durante la hospitalización: sí/no.
- PaO<sub>2</sub> < 65 mmHg o SaO<sub>2</sub> < 90%: sí/no.
- Días de estancia hospitalaria: en días.
- Betalactámicos: sí/no.
- Anticoagulante oral (ACO): sí/no.

### 3.3.7 VARIABLES RELACIONADAS CON LAS COMPLICACIONES:

- Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA): sí/no.
- Shock: sí/no.

## MATERIAL Y MÉTODOS

- Miocardiopatía: sí/no.
- Sobreinfección bacteriana: sí/no.
- Sobreinfección fúngica: sí/no.
- Tromboembolismo pulmonar (TEP): sí/no.
- Trombosis venosa profunda (TVP): sí/no.
- Insuficiencia renal aguda (IRA): sí/no.
- Insuficiencia hepática: sí/no.
- Alteraciones neurológicas: sí/no.
- Fibrosis pulmonar residual: sí/no.

### 3.3.8 VARIABLES RELACIONADAS CON LA EVOLUCIÓN ADVERSA

- Éxito: sí/no.
- UCI: sí/no.

### 3.3.9 VARIABLES EN EL ALTA HOSPITALARIA

- Clase OMS al alta: valorada mediante la escala ordinal de 7 puntos ya descrita (anexo II).

## 3.4 BIOMARCADORES CARDÍACOS

Se tomaron muestras de sangre al momento del ingreso hospitalario en tubos de vacío, suero o con heparina de litio como anticoagulante para determinaciones bioquímicas, citrato para pruebas de coagulación y EDTA K3 para hemogramas.

El hemograma se realizó en el analizador de hematología XN 4000i (Sysmex®). La determinación de la coagulación básica y las pruebas de dímero D se realizaron en el analizador ACL TOP 350 (Werfen®). De acuerdo con el

## MATERIAL Y MÉTODOS

protocolo COVID-19 del hospital, se estableció y realizó un panel de determinaciones bioquímicas en el equipo cobas® 8000 (Roche Diagnostics®). Este panel incluyó la evaluación bioquímica de la función renal (urea, creatinina), función hepática (AST, ALT, GGT, bilirrubina), ferritina, proteína C reactiva (PCR) e interleucina - 6 como marcadores de inflamación y como biomarcadores de daño cardíaco se determinaron troponina T y NT-proBNP.

Roche Diagnostics®, cuya sede central se encuentra en Basilea (Suiza), presenta estos dos biomarcadores cardíacos clave, troponina T ultrasensible y NT-proBNP, como parámetros de referencia en cuanto a eficacia en el control de enfermedades cardiovasculares.

### TROPONINA T (TnT):

La troponina T es un tipo de proteína que se encuentra en los músculos del corazón y, generalmente, no se sitúa en el torrente sanguíneo. Si el músculo del corazón se daña, se libera troponina a la sangre. Conforme aumenta el daño en el corazón, más troponina se libera al torrente sanguíneo.

El rango de normalidad para la troponina se encuentra entre 0 y 0,04 ng/mL, pero para la troponina cardíaca de alta sensibilidad los valores normales son inferiores a 14 ng/L, que reflejan el percentil 99 de una población normal de referencia.

En este estudio se ha considerado niveles de troponina > 14 ng/L como punto de corte patológico, que es el límite superior de referencia del percentil 99, según el fabricante, y el recomendado en la práctica clínica para evaluar la presencia de daño miocárdico (126).

### NT-proBNP:

Es el único biomarcador clínicamente validado con puntos de corte específicos para la edad que ayuda a mejorar la especificidad y la precisión en el diagnóstico de IC en pacientes que presentan disnea aguda.

## MATERIAL Y MÉTODOS

La guía inglesa de NICE (127), canadiense (128) y europea (129) coinciden en establecer como punto de corte para poder excluir el diagnóstico de insuficiencia cardíaca aguda de 300 pg/mL para la NT-proBNP.

Además, la guía europea determina, para situaciones clínicas no urgentes, el nivel de 125 pg/mL de NT-proBNP como límite para poder descartar el diagnóstico de insuficiencia cardíaca.

En este estudio, según se tenga o no en cuenta la edad, se han utilizado determinados valores de corte:

- No ajustado a edad:
  - IC crónica: NT-proBNP < 125 pg/mL = normal.
  - IC aguda: NT-proBNP > 300 pg/mL = patológico.
  
- Ajustado a edad en IC aguda, se considerará anormal:
  - < 50 años: NT-proBNP > 450 pg/mL.
  - 50 - 75 años: NT-proBNP > 900 pg/mL.
  - > 75 años: NT-proBNP > 1800 pg/mL.

### 3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos se almacenaron en una base de datos de Microsoft Excel.

Se han realizado análisis descriptivos según los puntos de corte patológicos de TnT y NT-proBNP, así como los cuartiles de ambos biomarcadores cardiacos. Para las variables numéricas, se han calculado medias con desviaciones estándar o medianas con rangos intercuartílicos, dependiendo de si siguen una distribución normal o no, y para las variables categóricas se han calculado sus frecuencias con

porcentajes. Los contrastes utilizados para las variables numéricas han sido pruebas ANOVA o el test de Kruskal-Wallis (en caso de no normalidad) y para las variables categóricas se han utilizado pruebas de chi-cuadrado o el test exacto de Fisher (para aquellas cuyas frecuencias teóricas calculadas por la prueba de chi-cuadrado son inferiores a 5, siguiendo las recomendaciones de Cochran).

Se ha estudiado la distribución en forma de violín y de boxplot de los biomarcadores TnT y NT-proBNP, y solo la distribución con diagrama boxplot para ambos biomarcadores transformados a logaritmo en base 10, en el evento éxito, ingreso en UCI y el evento combinado de éxito e ingreso en UCI. Además, se han ajustado modelos de regresión univariados para los mismos eventos agrupados por los puntos de corte patológicos de TnT y NT-proBNP, mostrando sus valores de odds ratio (OR) junto con sus intervalos de confianza y p-valores.

El poder predictivo como biomarcador de TnT y NT-proBNP para cada uno de los tres eventos comentados se ha estimado mediante el análisis de curvas ROC en función del valor obtenido de área bajo la curva (AUC), estableciendo como criterio que valores entre 0,5 y 0,6 indican una mala capacidad predictiva; valores entre 0,6 y 0,75 indican una capacidad predictiva intermedia y valores superiores a 0,75 indican una buena capacidad predictiva.

Se han categorizado las variables TnT y NT-proBNP en distintos grupos de riesgo con el método de Stratum-Specific Likelihood Ratios (SSLRs) de Peirce y Cornell. Se han ajustado modelos de regresión múltiples sobre el evento de éxito, utilizando el criterio de información de Akaike (AIC) y el test Likelihood-ratio para comparar y poder ver aún más el poder predictor de estos dos marcadores. Las covariables utilizadas en los modelos han sido edad, sexo, dímero D, ferritina, IL - 6, PCR y escala OMS en las primeras 24h.

Sobre el modelo con menor AIC se ha realizado un nomograma, un tipo de calculadora que indica cuánto aporta cada una de las variables del modelo a la muerte del paciente.

Se consideraron que las diferencias fueron estadísticamente significativas si la  $p < 0,05$ . Todos los análisis se han realizado con el software estadístico R, v.4.1.



## **4. RESULTADOS**

---



## 4.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Para el estudio se seleccionaron todos los pacientes consecutivamente ingresados entre el 1 de julio de 2020 y el 31 de marzo de 2021 en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca con afectación por COVID-19, siendo la muestra seleccionada de 581 pacientes los que cumplieron los criterios de inclusión.

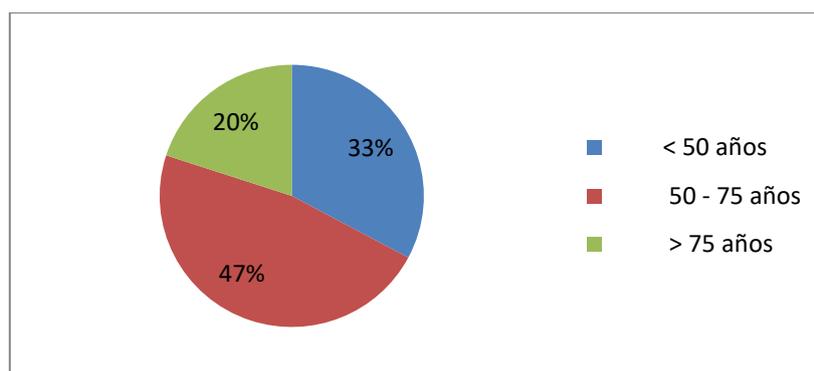
### 4.1.1 CARACTERÍSTICAS BASALES

#### 4.1.1.1 Variables demográficas y antropométricas

La muestra de este estudio estuvo compuesta por 315 hombres (54,5%) y 263 mujeres (45,5%).

La edad media fue de  $57,9 \pm 18,1$  años, siendo el grupo de 50 a 75 años el más prevalente (figura 1).

**Figura 1.** Frecuencia de pacientes según grupos de edad.



En cuanto a la altura, la media fue de  $1,65 \pm 0,16$  metros; y el peso  $81,4 \pm 19,5$  kg. Valorando el IMC de los pacientes, la mediana fue de  $29,1 \text{ kg/m}^2$  (rango intercuartílico,  $26,3 - 32,5 \text{ kg/m}^2$ ) teniendo un sobrepeso grado II, según la escala

## RESULTADOS

de IMC. No obstante, un 45,1% de los pacientes padecían obesidad, esto es IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>.

**Tabla 1.** Características basales de la muestra: variables demográficas y antropométricas de los pacientes.

n = 581	
	57,9 $\pm$ 18,1
<b>Edad (años)</b>	59,0 [46,0 - 72,0]
< 50 años	32,8
50 - 75 años	47,2
> 75 años	20
<b>Sexo</b>	
Hombre	54,5
Mujer	45,5
<b>Altura (m)</b>	1,65 $\pm$ 0,16
<b>Peso (kg)</b>	81,4 $\pm$ 19,5
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,1 [26,3 - 32,5]
<b>Obesidad (IMC &gt; 30 kg/m<sup>2</sup>)</b>	45,1

Datos expresados como %, media  $\pm$  desviación estándar y mediana [rango intercuartílico].

### 4.1.1.2 Antecedentes personales

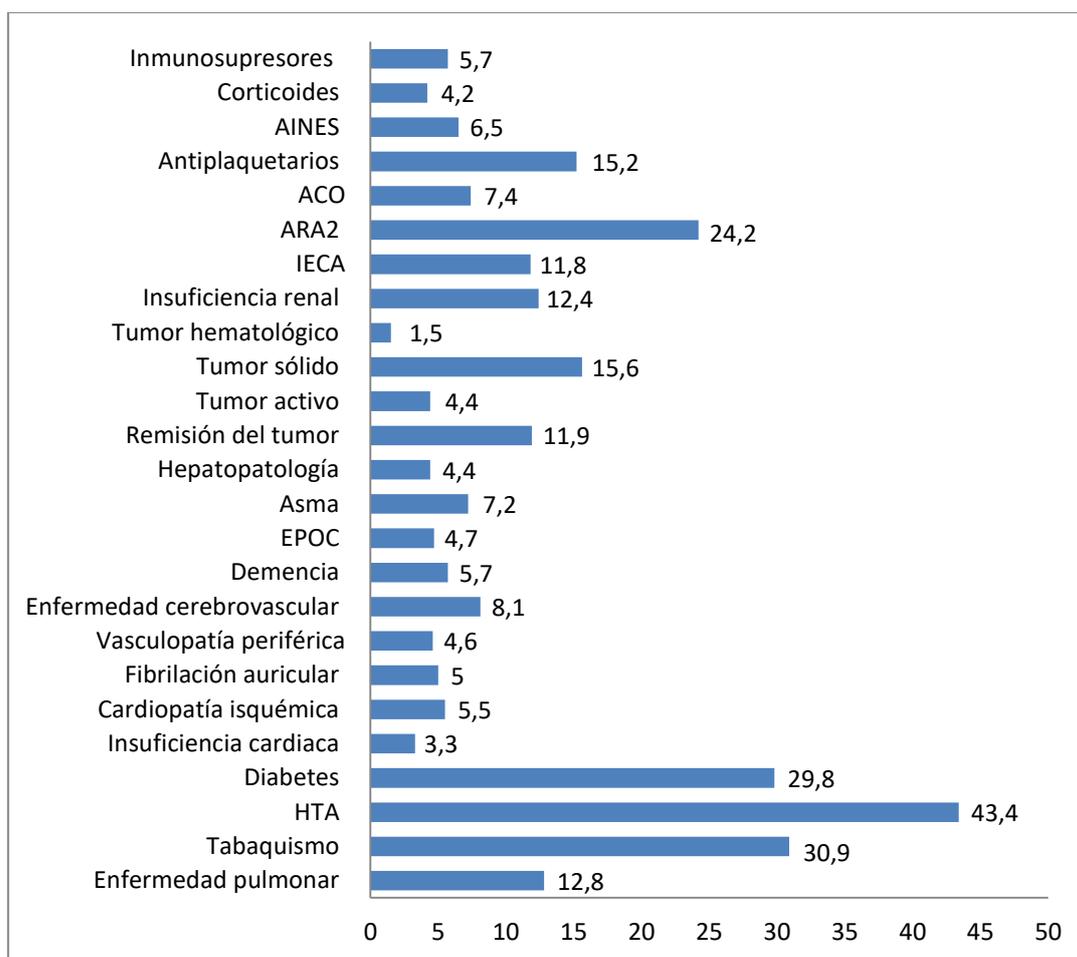
Respecto a los antecedentes personales, la presencia de HTA fue lo más frecuente (43,4%), seguida del tabaquismo (30,9%) y la diabetes (29,8%). En relación a la toma de fármacos previos, hubo más pacientes con medicación de ARA-II (24,2%) (tabla 2 y figura 2).

**Tabla 2.** Características basales de la muestra: antecedentes personales de los pacientes.

<b>n = 581</b>	
<b>Enfermedad pulmonar</b>	12,8
<b>Tabaquismo</b>	30,9
<b>HTA</b>	43,4
<b>Diabetes</b>	29,8
<b>Insuficiencia cardiaca</b>	3,3
<b>Cardiopatía isquémica</b>	5,5
<b>Fibrilación auricular</b>	5
<b>Vasculopatía periférica</b>	4,6
<b>Enfermedad cerebrovascular</b>	8,1
<b>Demencia</b>	5,7
<b>EPOC</b>	4,7
<b>Asma</b>	7,2
<b>Hepatopatología</b>	4,4
<b>Remisión del tumor</b>	11,9
<b>Tumor activo</b>	4,4
<b>Tumor sólido</b>	15,6
<b>Tumor hematológico</b>	1,5
<b>Insuficiencia renal</b>	12,4
<b>IECAS</b>	11,8
<b>ARA-II</b>	24,2
<b>ACOS</b>	7,4
<b>Antiplaquetarios</b>	15,2
<b>AINEs</b>	6,5
<b>Corticoides</b>	4,2
<b>Inmunosupresores</b>	5,7

Datos expresados como %.

**Figura 2.** Frecuencia de los antecedentes personales de los pacientes (%).



#### 4.1.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En relación a la sintomatología de los pacientes, la mediana de días con clínica fue de 6,00 días (rango intercuartílico, 3,00 - 8,75 días), siendo el síntoma más frecuente la tos (60,3%), seguida por la disnea (56,5%) y la presencia de mialgias (44,3%). El síntoma menos frecuente fueron las lesiones dermatológicas (0,9%) asociadas al COVID-19. La media de la temperatura máxima fue de  $37,1 \pm 1,79^{\circ}\text{C}$  (tabla 3).

**Tabla 3.** Sintomatología de los pacientes con COVID-19.

<b>n = 581</b>	
<b>Días con síntomas (días)</b>	6,00 [3,00 - 8,75]
<b>Fiebre <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math></b>	37,1
<b>Disnea</b>	56,5
<b>Anosmia</b>	6,40
<b>Cefalea</b>	18,8
<b>Tos</b>	60,3
<b>Piel</b>	0,9
<b>Mialgias</b>	44,3
<b>Temperatura máxima (<math>^{\circ}\text{C}</math>)</b>	37,1 $\pm$ 1,79

Datos expresados como %, media  $\pm$  desviación estándar y mediana [rango intercuartílico].

#### 4.1.3 VARIABLES EN EL INGRESO HOSPITALARIO

Al ingreso, la media de la saturación de  $\text{O}_2$  sin oxígeno de los pacientes fue de  $93,1 \pm 6,3\%$ , mientras que la media de la saturación de  $\text{O}_2$  con oxígeno fue de  $96,1 \pm 2,80\%$ . Por su parte, la mediana de la frecuencia respiratoria fue de 18 rpm (rango intercuartílico, 16,0 - 24,0 rpm), la cual se encontraría dentro de los valores normales (12 a 20 rpm, aproximadamente).

Según la clase OMS, la mayoría de los pacientes presentaron una puntuación  $\geq 4$  en las primeras 24 horas del ingreso (tabla 4).

**Tabla 4.** *Parámetros evaluados al momento del ingreso.*

<b>n = 581</b>	
<b>SaO<sub>2</sub> sin oxígeno (%)</b>	93,1 ± 6,3
<b>SaO<sub>2</sub> con oxígeno (%)</b>	96,1 ± 2,80
<b>Frecuencia respiratoria (rpm)</b>	18,0 [16,0 - 24,0]
<b>Clase OMS primeras 24 horas</b>	
3	39,7
≥ 4	60,3

Datos expresados como %, media ± desviación estándar y mediana [rango intercuartílico].

#### 4.1.4 VARIABLES DE LABORATORIO

En la siguiente tabla se describen las medianas de los marcadores analíticos (tabla 5).

Todas ellas, a excepción de las medianas de la ferritina y la PCR, se encuentran dentro de los valores de normalidad.

Tanto la ferritina como la PCR son proteínas que actúan como reactantes de fase aguda ante la presencia de inflamación en el organismo, por lo que sus niveles en sangre están aumentados.

**Tabla 5.** *Marcadores analíticos.*

	<b>Concentraciones n = 581</b>
<b>Dímero D (ng/mL)</b>	287 [180 - 532]
<b>Ferritina (ng/mL)</b>	444 [204 - 987]
<b>IL - 6 (pg/mL)</b>	36,6 [14,7 - 68,7]
<b>PCR (mg/dL)</b>	5,66 [2,45 - 11,5]
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	119 [103 - 153]
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0,88 [0,70 - 1,10]
<b>Cloro (mEq/L)</b>	100 [98 - 103]
<b>Sodio (mEq/L)</b>	138 [136 - 141]
<b>Potasio (mEq/L)</b>	4,11 [3,84 - 4,42]
<b>Urea (mg/dL)</b>	35,2 [24,7 - 51,2]
<b>LDH (U/L)</b>	315 [258 - 396]
<b>GOT (U/L)</b>	31,8 [23,5 - 47,0]
<b>Fosfatasa alcalina (UI/L)</b>	65,5 [56,0 - 90,3]
<b>GPT (U/L)</b>	23,7 [16,1 - 39,7]
<b>GGT (U/L)</b>	41,0 [25,0 - 78,0]
<b>Proteínas totales (g/dL)</b>	6,60 [6,07 - 7,06]
<b>Calcio (mg/dL)</b>	8,80 [8,3 - 9,21]

Datos expresados como mediana [rango intercuartílico].

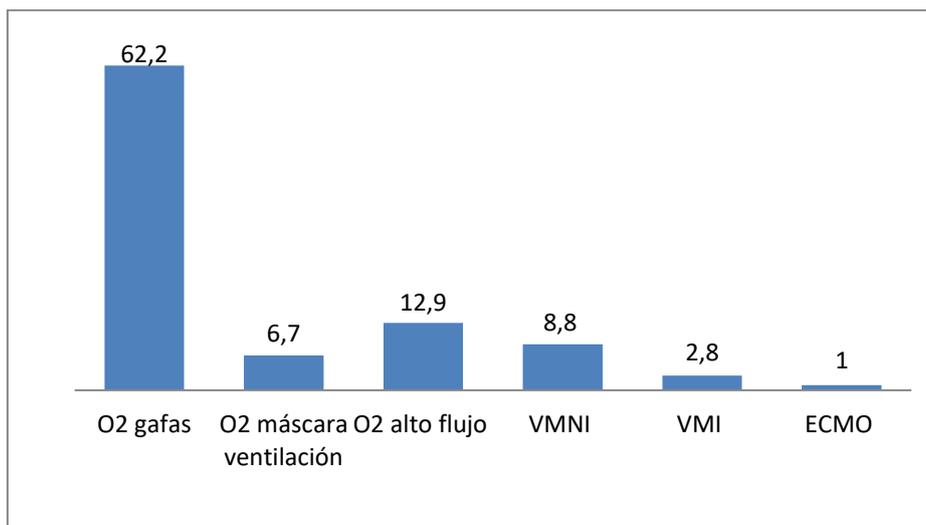
#### 4.1.5 VARIABLES DURANTE LA EVOLUCIÓN HOSPITALARIA

Respecto al soporte respiratorio (figura 3) durante la estancia hospitalaria, el uso de oxigenoterapia con gafas nasales fue lo más frecuente, siendo la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) lo menos utilizado. El 10,3% de los pacientes presentaron una FR > 22 rpm en algún momento y un 12,5% de los pacientes tuvieron una PaO<sub>2</sub> < 65mmHg o una saturación de oxígeno < 90%. La

## RESULTADOS

clase OMS máxima  $\geq 4$  fue la más frecuente, es decir, la mayoría de los pacientes precisaron algún tipo de soporte respiratorio durante la hospitalización (gafas nasales, OMS 4; VMNI y/o AF, OMS 5; VMI y/o ECMO, OMS 6) o, incluso, fallecieron (OMS 7).

**Figura 3.** Frecuencia del soporte respiratorio de los pacientes (%).



Teniendo en cuenta el tiempo de hospitalización de los pacientes dados de alta vivos, la mediana de días de estancia fue de 6,00 días (rango intercuartílico, 4,00 - 10,00 días).

Los antibióticos betalactámicos se administraron a un 26,5% de los pacientes, mientras que tan solo un 1,9% tomaron anticoagulantes orales (ACO) (tabla 6).

**Tabla 6.** Variables durante la estancia hospitalaria.

<b>n = 581</b>	
<b>Clase OMS máxima</b>	
3	34,5
≥ 4	65,5
<b>O<sub>2</sub> gafas</b>	62,2
<b>O<sub>2</sub> máscara ventilación</b>	6,7
<b>O<sub>2</sub> alto flujo</b>	12,9
<b>VMNI</b>	8,8
<b>VMI</b>	2,8
<b>ECMO</b>	1
<b>FR &gt; 22 rpm</b>	10,3
<b>PaO<sub>2</sub> &lt; 65 mmHg SaO<sub>2</sub> &lt; 90%</b>	12,5
<b>Días de estancia (días)</b>	6,00 [4,00 - 10,0]
<b>Betalactámicos</b>	26,5
<b>ACO</b>	1,9

Datos expresados como % y mediana [rango intercuartílico].

#### 4.1.6 COMPLICACIONES

En relación a las complicaciones estudiadas, lo más frecuente fue el SDRA seguida de la sobreinfección bacteriana. Lo menos frecuente fue el TVP (tabla 7).

Como evolución adversa, el 8,8% de los pacientes precisó UCI, el 10% falleció y el 15,3% fue éxitus o precisó UCI (tabla 8). La fibrosis pulmonar residual estuvo presente en un 14,5% de los pacientes (tabla 9).

**Tabla 7.** *Complicaciones de los pacientes con COVID-19.*

<b>n = 581</b>	
<b>SDRA</b>	13,8
<b>Shock</b>	1,2
<b>Miocardopatía</b>	4,8
<b>Sobreinfección bacteriana</b>	9,6
<b>Sobreinfección fúngica</b>	1,4
<b>TEP</b>	2,2
<b>TVP</b>	1
<b>IRA</b>	8,9
<b>Insuficiencia hepática</b>	1,2
<b>Alteración neurológica</b>	3,8

Datos expresados como %.

**Tabla 8.** *Evolución adversa de los pacientes.*

<b>n = 581</b>	
<b>Éxito</b>	10
<b>UCI</b>	8,8
<b>UCI o éxito</b>	15,3

Datos expresados como %.

**Tabla 9.** *Enfermedad residual pulmonar tras afectación COVID-19.*

<b>n = 581</b>	
<b>Fibrosis pulmonar residual</b>	14,5

Datos expresados como %.

#### 4.1.7 VARIABLES EN EL ALTA HOSPITALARIA

La clase OMS al alta  $\leq 2$  fue la más frecuente, es decir, la mayoría de los pacientes vivos fueron dados de alta a domicilio, sin (OMS 1) o con (OMS 2) oxigenoterapia, mientras que el 11% fallecieron (OMS 7) (tabla 10).

**Tabla 10.** Clasificación OMS al alta hospitalaria.

<b>n = 581</b>	
<b>Clase OMS al alta</b>	
$\leq 2$	89
7	11

Datos expresados como %.

#### 4.2 BIOMARCADORES

##### 4.2.1 TROPONINA T

###### 4.2.1.1 Concentraciones

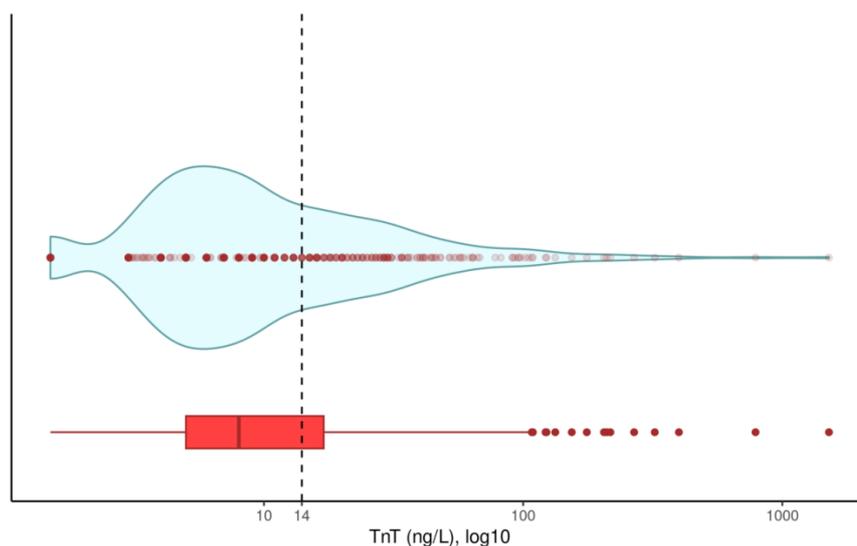
La variable de TnT sigue una distribución no normal y así se ha confirmado al realizar el test de Kolmogorov-Smirnov, obteniéndose una p-valor  $< 0,001$ . La media de los valores de TnT fue de  $22,0 \pm 78,5$  ng/L, mientras que la mediana fue de 8,00 ng/L (rango intercuartílico, 5,00 - 17,0 ng/L).

Para poder observar la distribución de datos y su densidad de probabilidad se muestra el diagrama en forma de violín, así como su correspondiente diagrama de cajas y bigotes (figura 4). La mayor concentración de pacientes se encuentra en los valores bajos de TnT, siendo la mediana de TnT de 8,00 ng/L. Los valores mayores a este nivel están más dispersos, siendo menor los pacientes que

## RESULTADOS

presentaron cifras > 14 ng/L. El valor máximo de TnT fue de 101 ng/L y muy pocos pacientes presentaron cifras mayores.

**Figura 4.** Diagrama en forma de violín de los valores de TnT.



En este estudio se ha considerado niveles de troponina > 14 ng/L como punto de corte patológico, de acuerdo al percentil 99 de la normalidad del inmunoensayo utilizado, siendo un 32,2% de los pacientes con TnT > 14 ng/L, mientras que la mayoría presentaron niveles normales (69,8%).

En relación a las variables demográficas, según cuartiles de TnT, se observó asociación positiva entre la mayor edad de los pacientes ( $p < 0,001$ ) y el sexo masculino ( $p < 0,001$ ). Este último no se asoció significativamente si tenemos en cuenta la TnT por puntos de corte de normalidad.

Asimismo, teniendo en cuenta las variables antropométricas, hubo una asociación estadísticamente significativa con el peso ( $p = 0,026$ ). Según los cuartiles de TnT, también se observó asociación positiva con una mayor altura ( $p = 0,043$ ) (tabla 11).

En cuanto a los antecedentes personales de los pacientes, según los cuartiles de TnT, todos ellos se asociaron positivamente, mientras que en los puntos de corte de normalidad, no hubo diferencias significativas con el asma, AINEs, corticoides ni inmunosupresores previos (tabla 12).

**Tabla 11.** Características basales de los pacientes según los valores de corte y cuartiles de TnT.

	TnT puntos de corte normalidad		p	TnT cuartiles				p
	≤ 14 ng/L	> 14 ng/L		< 5 ng/L	5 - 8 ng/L	9 - 17 ng/L	> 17 ng/L	
<b>n</b>	395	171		132	135	152	147	
<b>Edad (años)</b>	52,2 ± 14,7 [43,1 - 62,0]	73,0 ± 14,5 [67,0 - 81,5]	< 0,001*	42,2 ± 11,5 [36,2 - 49,3]	51,7 ± 12,2 [45,6 - 60,8]	64,5 ± 12,5 [57,0 - 73,9]	73,1 ± 15,0 [67,5 - 82,0]	< 0,001*
			< 0,001*					< 0,001*
< 50 años	172 (43,7)	9 (5,30)		101 (76,5)	54 (40,3)	18 (11,8)	8 (5,40)	
50 - 75 años	201 (51,0)	67 (39,2)		31 (23,5)	78 (58,2)	106 (69,7)	53 (36,1)	
> 75 años	21 (5,30)	95 (55,6)		0 (0,00)	2 (1,50)	28 (18,4)	86 (58,5)	
<b>Sexo</b>			0,281					< 0,001*
Hombre	206 (52,6)	99 (57,9)		42 (32,1)	75 (56,4)	102 (67,1)	86 (58,5)	
Mujer	186 (47,4)	72 (42,1)		89 (67,9)	58 (43,6)	50 (32,9)	61 (41,5)	
<b>Altura (m)</b>	1,66 ± 0,10	1,65 ± 0,10	0,345	1,64 ± 0,11	1,66 ± 0,10	1,69 ± 0,09	1,64 ± 0,10	0,043*
<b>Peso (kg)</b>	84,4 ± 17,0	78,0 ± 17,1	0,026*	82,2 ± 16,9	83,6 ± 17,9	87,4 ± 15,7	77,2 ± 17,4	0,040*
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,9 [27,1 - 32,9]	28,2 [25,7 - 32,1]	0,088	30,4 [26,5 - 32,8]	29,1 [27,3 - 33,3]	30,6 [27,4 - 32,8]	27,8 [25,8 - 32,0]	0,369
<b>Obesidad</b>	73 (49,7)	16 (34,8)	0,110	30 (51,7)	18 (40,0)	28 (56,0)	13 (32,5)	0,111

Datos expresados como n (%), media ± desviación estándar y mediana [rango intercuartílico]. p valor de significación.

**Tabla 12.** Antecedentes personales de los pacientes según los valores de corte y cuartiles de TnT.

	TnT puntos de corte normalidad		p	TnT cuartiles				p
	≤ 14 ng/L	> 14 ng/L		< 5 ng/L	5 - 8 ng/L	9 - 17 ng/L	> 17 ng/L	
<b>n</b>	395	171		132	135	152	147	
<b>Enfermedad pulmonar</b>	27 (9,00)	34 (20,1)	0,001*	3 (3,50)	15 (14,7)	14 (10,4)	29 (20,0)	0,002*
<b>Tabaquismo</b>	94 (26,2)	63 (44,4)	< 0,001*	19 (16,4)	28 (22,6)	58 (41,7)	52 (42,6)	< 0,001*
<b>HTA</b>	114 (29,1)	135 (78,9)	< 0,001*	11 (8,40)	36 (27,1)	86 (56,6)	116 (78,9)	< 0,001*
<b>Diabetes</b>	66 (21,3)	77 (45,3)	< 0,001*	7 (7,90)	22 (20,6)	48 (34,8)	66 (45,2)	< 0,001*
<b>IC</b>	1 (0,30)	18 (10,5)	< 0,001*	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (1,30)	17 (11,6)	< 0,001*
<b>Cardiopatía isquémica</b>	7 (1,80)	24 (14,0)	< 0,001*	0 (0,00)	1 (0,80)	9 (5,90)	21 (14,3)	< 0,001*
<b>FA</b>	6 (1,50)	23 (13,5)	< 0,001*	0 (0,00)	1 (0,80)	6 (3,90)	22 (15,0)	< 0,001*
<b>Vasculopatía periférica</b>	4 (1,30)	18 (10,7)	< 0,001*	2 (2,30)	0 (0,00)	3 (2,20)	17 (11,8)	< 0,001*
<b>ECV</b>	12 (3,10)	34 (19,9)	< 0,001*	1 (0,80)	6 (4,50)	7 (4,60)	32 (21,8)	< 0,001*
<b>Demencia</b>	1 (0,30)	26 (15,5)	< 0,001*	0 (0,00)	1 (1,00)	2 (1,50)	24 (16,7)	< 0,001*
<b>EPOC</b>	6 (1,50)	21 (12,3)	< 0,001*	0 (0,00)	1 (0,80)	7 (4,60)	19 (12,9)	< 0,001*

## RESULTADOS

<b>Asma</b>	21 (7,00)	13 (7,70)	0,921	3 (3,50)	14 (13,7)	7 (5,20)	10 (6,90)	0,039*
<b>Hepatopatología</b>	8 (2,70)	13 (7,70)	0,021*	0 (0,00)	1 (1,00)	8 (5,90)	12 (8,30)	0,003*
<b>Remisión tumor</b>	37 (9,40)	31 (18,1)	0,006*	5 (3,80)	12 (9,00)	23 (15,1)	28 (19,0)	< 0,001*
<b>Tumor activo</b>	6 (2,00)	14 (8,30)	0,003*	0 (0,00)	3 (2,90)	5 (3,70)	12 (8,30)	0,016*
<b>Tumor sólido</b>	37 (12,4)	36 (21,4)	0,014*	4 (4,70)	12 (11,8)	26 (19,3)	31 (21,5)	0,001*
<b>Tumor hematológico</b>	1 (0,30)	5 (3,00)	0,025*	0 (0,00)	1 (1,00)	0 (0,00)	5 (3,50)	0,038*
<b>Insuficiencia renal</b>	10 (3,30)	49 (29,2)	< 0,001*	0 (0,00)	3 (2,90)	8 (5,90)	48 (33,3)	< 0,001*
<b>IECAS</b>	24 (8,00)	32 (19,0)	0,001*	4 (4,70)	8 (7,80)	18 (13,3)	26 (18,1)	0,009*
<b>ARA-II</b>	43 (14,4)	72 (42,9)	< 0,001*	2 (2,30)	14 (13,7)	37 (27,4)	62 (43,1)	< 0,001*
<b>ACOS</b>	10 (3,30)	25 (14,9)	< 0,001*	1 (1,20)	0 (0,00)	10 (7,40)	24 (16,7)	< 0,001*
<b>Antiplaquetarios</b>	21 (7,00)	51 (30,4)	< 0,001*	1 (1,20)	6 (5,90)	20 (14,8)	45 (31,2)	< 0,001*
<b>AINEs</b>	18 (6,00)	13 (7,70)	0,602	1 (1,20)	4 (3,90)	17 (12,6)	9 (6,20)	0,006*
<b>Corticoides</b>	10 (3,30)	10 (6,00)	0,272	1 (1,20)	1 (1,00)	10 (7,40)	8 (5,60)	0,030*
<b>Inmunosupresores</b>	17 (5,70)	9 (5,40)	1,000	0 (0,00)	6 (5,90)	11 (8,10)	9 (6,20)	0,022*

Datos expresados como n (%). p valor de significación.

#### 4.2.1.2 Determinantes relacionados con la enfermedad COVID-19

##### PRESENTACIÓN CLÍNICA

Respecto a la sintomatología, se ha encontrado una correlación significativa entre niveles más altos de TnT con cuadros menos sintomáticos, tales como fiebre ( $p = 0,009$ ), disnea ( $p = 0,034$ ), cefalea ( $p < 0,001$ ) y mialgias ( $p = 0,010$ ), y más rápidos, con una mediana de 5 días [rango intercuartílico, 3,00 - 8,00 días] (tabla 13).

En base a las variables de ingreso, se observó asociación entre niveles mayores de TnT y menor saturación de  $O_2$  sin oxígeno ( $p < 0,001$ ), mayor frecuencia respiratoria ( $p = 0,006$ ) y clase OMS más alta en las primeras 24 horas ( $p = 0,003$ ) (tabla 14).

En relación a los marcadores analíticos, según cuartiles de los niveles de TnT, se asociaron con mayores concentraciones de todos ellos, a excepción de GOT, fosfatasa alcalina, GGT, calcio y proteínas totales, aunque esta última se asoció positivamente si tenemos en cuenta los puntos de corte ( $p = 0,023$ ) (tabla 15).

RESULTADOS

**Tabla 13.** Clínica de los pacientes según los valores de corte y cuartiles de TnT.

	TnT puntos de corte normalidad		p	TnT cuartiles				p
	≤ 14 ng/L	> 14 ng/L		< 5 ng/L	5 - 8 ng/L	9 - 17 ng/L	> 17 ng/L	
<b>n</b>	395	171		132	135	152	147	
<b>Días con síntomas (días)</b>	6,00 [4,00 - 9,00]	5,00 [3,00 - 8,00]	0,013*	6,00 [3,00 - 9,00]	7,00 [4,00 - 9,00]	6,00 [4,00 - 8,00]	5,00 [2,00 - 8,00]	0,080
<b>Fiebre ≥ 38°C</b>	124 (41,8)	47 (29,0)	0,009*	31 (36,0)	42 (41,6)	58 (43,6)	40 (28,8)	0,059
<b>Disnea</b>	181 (60,7)	81 (50,0)	0,034*	45 (52,3)	72 (70,6)	76 (57,1)	69 (49,6)	0,009*
<b>Anosmia</b>	23 (7,70)	7 (4,30)	0,226	7 (8,10)	10 (9,80)	7 (5,30)	6 (4,30)	0,304
<b>Cefalea</b>	72 (24,2)	15 (9,30)	< 0,001*	27 (31,4)	24 (23,5)	24 (18,0)	12 (8,60)	< 0,001*
<b>Tos</b>	190 (63,5)	90 (55,6)	0,115	52 (60,5)	69 (67,6)	84 (62,7)	75 (54,0)	0,176
<b>Piel</b>	4 (1,30)	0 (0,00)	0,302	1 (1,20)	2 (2,00)	1 (0,80)	0 (0,00)	0,401
<b>Mialgias</b>	147 (49,3)	59 (36,4)	0,010*	36 (41,9)	57 (55,9)	68 (51,1)	45 (32,4)	0,001*
<b>Tª máxima (°C)</b>	37,1 ± 2,13	37,0 ± 0,93	0,831	37,0 ± 0,97	37,3 ± 1,05	37,0 ± 2,96	37,0 ± 0,94	0,681

Datos expresados como n (%), media ± desviación estándar y mediana [rango intercuartílico]. p valor de significación.

RESULTADOS

**Tabla 14.** Parámetros evaluados al ingreso según los valores de corte y cuartiles de TnT.

	TnT puntos de corte normalidad		p	TnT cuartiles				p
	≤ 14 ng/L	> 14 ng/L		< 5 ng/L	5 - 8 ng/L	9 - 17 ng/L	> 17 ng/L	
<b>n</b>	395	171		132	135	152	147	
<b>SaO<sub>2</sub> sin oxígeno (%)</b>	94,1 ± 4,64	91,1 ± 8,33	< 0,001*	96,1 ± 4,73	94,2 ± 4,15	92,3 ± 4,79	91,0 ± 8,70	< 0,001*
<b>SaO<sub>2</sub> con oxígeno (%)</b>	96,4 ± 2,45	95,7 ± 3,18	0,087	97,1 ± 2,20	96,3 ± 2,18	96,3 ± 2,55	95,5 ± 3,33	0,141
<b>FR (rpm)</b>	18,0 [14,0 - 20,0]	20,0 [16,5 - 24,5]	0,006*	17,0 [14,0 - 20,0]	18,0 [15,0 - 20,0]	18,0 [16,8 - 20,3]	20,0 [16,5 - 25,0]	0,015*
<b>OMS primeras 24 horas</b>			0,003*					< 0,001*
3	163 (43,4)	44 (28,9)		74 (58,3)	52 (40,6)	44 (30,8)	37 (28,5)	
≥ 4	213 (56,6)	108 (71,1)		53 (41,7)	76 (59,4)	99 (69,2)	93 (71,5)	

Datos expresados como n (%), media ± desviación estándar y mediana [rango intercuartílico]. p valor de significación.

RESULTADOS

**Tabla 15.** Marcadores analíticos según los valores de corte y cuartiles de TnT.

	TnT puntos de corte normalidad		p	TnT cuartiles				p
	≤ 14 ng/L	> 14 ng/L		< 5 ng/L	5 - 8 ng/L	9 - 17 ng/L	> 17 ng/L	
<b>n</b>	395	171		132	135	152	147	
<b>Dímero D (ng/mL)</b>	245 [161 - 375]	493 [271 - 915]	< 0,001*	230 [150 - 360]	251 [158 - 357]	272 [185 - 469]	494 [290 - 997]	< 0,001*
<b>Ferritina (ng/mL)</b>	446 [188 - 918]	456 [224 - 1230]	0,194	298 [91,0 - 494]	568 [273 - 990]	552 [285 - 1192]	456 [217 - 1230]	< 0,001*
<b>IL - 6 (pg/mL)</b>	29,6 [12,5 - 56,3]	56,0 [30,3 - 116]	< 0,001*	15,9 [5,19 - 36,5]	30,1 [14,3 - 55,6]	47,2 [24,2 - 74,4]	56 [30,0 - 116]	< 0,001*
<b>PCR (mg/dL)</b>	5,29 [2,46 - 11,0]	7,25 [2,54 - 13,1]	0,028*	3,09 [1,32 - 6,72]	5,80 [2,54 - 10,8]	7,23 [4,02 - 13,4]	7,25 [2,48 - 12,5]	< 0,001*
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	113 [101 - 136]	134 [113 - 183]	< 0,001*	105 [95,7 - 123]	110 [101 - 139]	127 [111 - 168]	132 [110 - 180]	< 0,001*
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0,80 [0,67 - 0,94]	1,15 [0,85 - 1,68]	< 0,001*	0,71 [0,62 - 0,81]	0,80 [0,67 - 0,93]	0,93 [0,76 - 1,08]	1,20 [0,86 - 1,78]	< 0,001*
<b>Cloro (mEq/L)</b>	101 [98 - 103]	100 [97 - 103]	0,238	102 [100 - 104]	100 [98 - 103]	99,5 [97,0 - 102]	100 [97,0 - 104]	< 0,001*
<b>Sodio (mEq/L)</b>	139 [137 - 141]	137 [135 - 141]	0,030*	139 [137 - 141]	139 [137 - 140]	137 [135 - 140]	138 [135 - 141]	0,001*
<b>Potasio (mEq/L)</b>	4,05 [3,83 - 4,34]	4,23 [3,89 - 4,54]	0,004*	4,00 [3,84 - 4,14]	4,00 [3,77 - 4,28]	4,19 [3,93 - 4,50]	4,27 [3,88 - 4,54]	< 0,001*
<b>Urea (mg/dL)</b>	30,2 [22,2 - 38,0]	56,8 [39,4 - 76,6]	< 0,001*	24,1 [19,1 - 30,2]	28,9 [22,8 - 37,0]	36,5 [29,5 - 46,8]	57,3 [41,1 - 79,7]	< 0,001*

RESULTADOS

<b>LDH (U/L)</b>	310 [254 - 391]	327 [261 - 434]	0,122	273 [225 - 329]	330 [275 - 386]	335 [259 - 429]	333 [271 - 432]	< 0,001*
<b>GOT (U/L)</b>	32,2 [24,0 - 49,0]	30,3 [22,9 - 43,9]	0,322	28,9 [22,0 - 38,1]	33,3 [24,1 - 53,7]	33,1 [25,8 - 46,9]	30,4 [21,6 - 44,5]	0,184
<b>Fosfatasa alcalina (UI/L)</b>	65,0 [56,0 - 81,0]	66,0 [56,0 - 110]	0,539	68,5 [53,0 - 105]	61,0 [58,5 - 77,0]	65,5 [50,8 - 77,8]	71,5 [58,5 - 122]	0,442
<b>GPT (U/L)</b>	27,9 [18,3 - 45,3]	18,5 [13,1 - 27,7]	< 0,001*	27,3 [16,2 - 40,6]	31,1 [19,0 - 52,2]	25,7 [18,2 - 38,4]	18,3 [13,0 - 28,5]	< 0,001*
<b>GGT (U/L)</b>	43,5 [24,3 - 76,8]	39,0 [25,3 - 78,8]	0,901	39,0 [26,0 - 67,3]	52,0 [24,0 - 76,0]	32,0 [20,5 - 69,0]	45,5 [30,0 - 84,5]	0,625
<b>Proteínas totales (g/dL)</b>	6,68 [6,41 - 7,16]	6,14 [5,90 - 6,79]	0,023*	6,64 [6,44 - 7,13]	6,86 [6,44 - 7,20]	6,58 [6,10 - 6,99]	6,14 [5,90 - 6,84]	0,157
<b>Calcio (mg/dL)</b>	8,84 [8,43 - 9,23]	8,67 [8,17 - 9,00]	0,187	8,97 [8,66 - 9,30]	8,55 [8,40 - 9,12]	8,82 [8,54 - 9,21]	8,59 [8,12 - 9,01]	0,191

Datos expresados como mediana [rango intercuartílico]. p valor de significación.

### EVOLUCIÓN HOSPITALARIA

Por su parte, durante la estancia hospitalaria, hubo una correlación significativa entre las concentraciones de TnT y la mayor estancia hospitalaria ( $p < 0,001$ ), la clase ÓMS máxima más alta ( $p = 0,001$ ), oxigenoterapia en gafas ( $p = 0,012$ ), máscara de ventilación ( $p = 0,039$ ) y VMNI ( $p = 0,036$ ); así como la frecuencia respiratoria  $> 22$  rpm ( $p = 0,002$ ) y  $\text{PaO}_2 < 65\text{mmHg}$  o  $\text{SaO}_2 < 90\%$  ( $p < 0,001$ ). Según cuartiles de TnT hubo asociación positiva con la oxigenoterapia a alto flujo ( $p = 0,021$ ).

En cuanto al uso de fármacos, se encontró una correlación significativa entre  $\text{TnT} > 14$  ng/L y el uso de ACO ( $p = 0,001$ ) (tabla 16).

En relación a las complicaciones, se observó una asociación positiva de TnT con el SDRA ( $p = 0,001$ ), shock ( $p = 0,043$ ), miocardiopatía ( $p < 0,001$ ), sobreinfección bacteriana ( $p < 0,001$ ), TEP ( $p = 0,008$ ), IRA ( $p < 0,001$ ) y las alteraciones neurológicas ( $p = 0,005$ ) (tabla 17).

Los niveles de TnT según cuartiles mostraron una asociación significativa con los eventos adversos, en relación a éxitus ( $p < 0,001$ ), UCI ( $p = 0,010$ ) y UCI o éxitus ( $p < 0,001$ ) (tabla 18).

Por otro lado, también hubo asociación positiva con una mayor clase OMS al alta ( $p < 0,001$ ) (tabla 19).

RESULTADOS

**Tabla 16.** Variables durante la estancia hospitalaria según los valores de corte y cuartiles de TnT.

	TnT puntos de corte normalidad			TnT cuartiles				p
	≤ 14 ng/L	> 14 ng/L	p	< 5 ng/L	5 - 8 ng/L	9 - 17 ng/L	> 17 ng/L	
<b>n</b>	395	171		132	135	152	147	
<b>Clase OMS máxima</b>			0,001*					< 0,001*
3	145 (38,4)	37 (23,6)		71 (56,3)	45 (35,2)	35 (23,6)	31 (23,3)	
≥ 4	233 (61,6)	120 (76,4)		55 (43,7)	83 (64,8)	113 (76,4)	102 (76,7)	
<b>O<sub>2</sub> gafas</b>	166 (58,7)	103 (71,5)	0,012*	28 (35,0)	60 (61,2)	93 (73,8)	88 (71,5)	< 0,001*
<b>O<sub>2</sub> máscara ventilación</b>	13 (4,80)	15 (10,7)	0,039*	1 (1,20)	5 (5,30)	8 (6,70)	14 (11,9)	0,035*
<b>O<sub>2</sub> alto flujo</b>	35 (12,9)	19 (13,8)	0,920	3 (3,80)	14 (14,9)	21 (17,5)	16 (13,8)	0,021*
<b>VMNI</b>	18 (6,6)	19 (13,4)	0,036*	3 (3,80)	4 (4,30)	14 (11,8)	16 (13,3)	0,027*
<b>VMI</b>	5 (1,80)	7 (5,00)	0,116	0 (0,00)	2 (2,10)	3 (2,50)	7 (5,90)	0,107
<b>ECMO</b>	1 (0,40)	3 (2,20)	0,114	0 (0,00)	1 (1,10)	0 (0,00)	3 (2,60)	0,183
<b>FR &lt; 22 rpm</b>	14 (6,60)	18 (19,1)	0,002*	0 (0,00)	8 (10,7)	9 (11,1)	15 (19,2)	< 0,001*
<b>PaO<sub>2</sub> 65 mmHg o SaO<sub>2</sub> 90%</b>	18 (8,10)	22 (23,7)	< 0,001*	1 (1,30)	6 (7,60)	14 (16,9)	19 (24,4)	< 0,001*
<b>Días de estancia (días)</b>	6,00 [4,00 - 9,00]	8,00 [4,50 - 13,0]	< 0,001*	5,00 [3,00 - 7,00]	6,00 [4,00 - 10,0]	8,00 [5,00 - 12,3]	7,00 [5,00 - 13,0]	< 0,001*
<b>Betalactámicos</b>	89 (81,7)	64 (88,9)	0,268	21 (87,5)	36 (81,8)	41 (82,0)	55 (87,3)	0,820
<b>ACO</b>	2 (0,80)	9 (7,90)	0,001*	0 (0,00)	0 (0,00)	3 (2,60)	8 (8,50)	0,001*

Datos expresados como n (%) y mediana [rango intercuartílico]. p valor de significación.

RESULTADOS

**Tabla 17.** Complicaciones de los pacientes según los valores de corte y cuartiles de TnT.

	TnT puntos de corte normalidad		p	TnT cuartiles				p
	≤ 14 ng/L	> 14 ng/L		< 5 ng/L	5 - 8 ng/L	9 - 17 ng/L	> 17 ng/L	
<b>n</b>	395	171		132	135	152	147	
<b>SDRA</b>	27 (9,80)	32 (22,2)	0,001*	4 (4,90)	6 (6,30)	20 (16,5)	29 (23,8)	< 0,001*
<b>Shock</b>	1 (0,40)	4 (3,00)	0,043*	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,80)	4 (3,50)	0,099
<b>Miocardopatía</b>	5 (1,80)	15 (10,9)	< 0,001*	0 (0,00)	2 (2,10)	4 (3,30)	14 (12,1)	< 0,001*
<b>Sobreinfección bacteriana</b>	15 (5,50)	25 (18,1)	< 0,001*	3 (3,70)	5 (5,40)	8 (6,70)	24 (20,7)	< 0,001*
<b>Sobreinfección fúngica</b>	3 (1,10)	3 (2,20)	0,403	0 (0,00)	2 (2,20)	1 (0,80)	3 (2,70)	0,465
<b>TEP</b>	2 (0,70)	7 (5,10)	0,008*	0 (0,00)	1 (1,10)	2 (1,70)	6 (5,20)	0,104
<b>TVP</b>	2 (0,70)	2 (1,50)	0,602	0 (0,00)	2 (2,20)	1 (0,80)	1 (0,90)	0,681
<b>IRA</b>	7 (2,60)	30 (21,7)	< 0,001*	0 (0,00)	0 (0,00)	10 (8,30)	27 (23,3)	< 0,001*
<b>Insuficiencia hepática</b>	2 (0,70)	3 (2,20)	0,338	1 (1,20)	0 (0,00)	1 (0,80)	3 (2,70)	0,449
<b>Alteración NRL</b>	5 (1,80)	11 (8,00)	0,005*	1 (1,2)	1 (1,1)	4 (3,3)	10 (8,7)	0,023*
<b>Fibrosis pulmonar residual</b>	20 (14,8)	12 (14,8)	1,000	2 (4,80)	8 (16,7)	11 (19,6)	11 (15,7)	0,173

Datos expresados como n (%). p valor de significación.

RESULTADOS

**Tabla 18.** Eventos adversos según los valores de corte y cuartiles de TnT.

	TnT puntos de corte normalidad		p	TnT cuartiles				p
	≤ 14 ng/L	> 14 ng/L		< 5 ng/L	5 - 8 ng/L	9 - 17 ng/L	> 17 ng/L	
<b>n</b>	395	171		132	135	152	147	
<b>Éxitus</b>	16 (4,10)	41 (24,0)	< 0,001*	0 (0,00)	4 (3,00)	15 (9,90)	38 (25,9)	< 0,001*
<b>UCI</b>	28 (7,20)	21 (12,7)	0,059	4 (3,10)	9 (6,90)	17 (11,4)	19 (13,4)	0,010*
<b>UCI o éxitus</b>	34 (8,70)	52 (30,6)	< 0,001*	4 (3,10)	10 (7,60)	24 (15,8)	48 (32,9)	< 0,001*

Datos expresados como n (%). p valor de significación.

**Tabla 19.** Clasificación OMS al alta según los valores de corte y cuartiles de TnT.

	TnT puntos de corte normalidad		p	TnT cuartiles				p
	≤ 14 ng/L	> 14 ng/L		< 5 ng/L	5 - 8 ng/L	9 - 17 ng/L	> 17 ng/L	
<b>n</b>	395	171		132	135	152	147	
<b>Clase OMS al alta</b>			< 0,001*					< 0,001*
≤ 2	351 (93,9)	119 (76,3)		124 (99,2)	122 (95,3)	125 (86,8)	99 (74,4)	
7	23 (6,10)	37 (23,7)		1 (0,80)	6 (4,70)	19 (13,2)	34 (25,6)	

Datos expresados como n (%). p valor de significación.

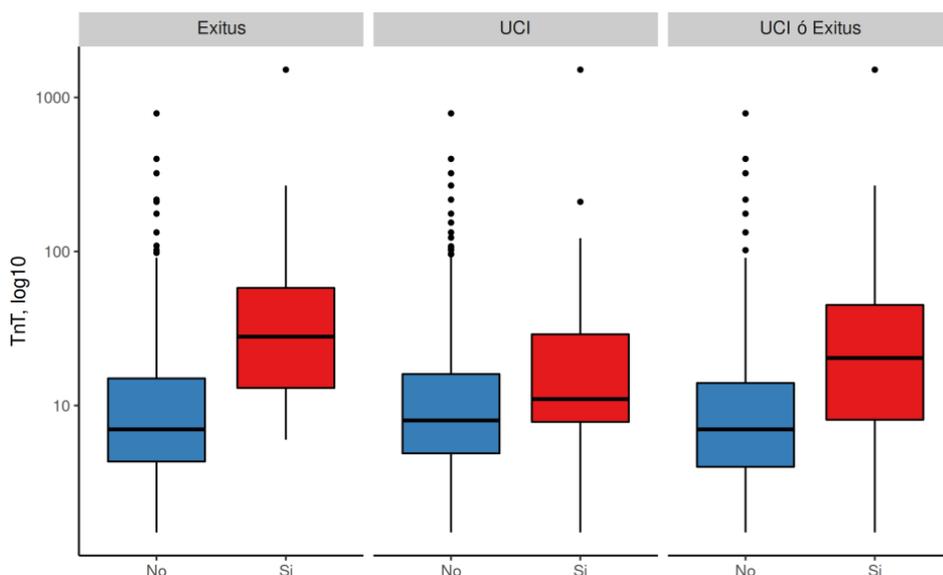
#### 4.2.1.3 Valor pronóstico

Como vemos en la figura 5, la mediana de TnT en los pacientes que tuvieron un evento adverso está por encima de los valores patológicos de TnT, siendo la de éxitus la más alta (TnT  $\leq$  50 ng/L). De forma general, la mayoría de los pacientes que presentaron un evento adverso presentaron cifras de TnT  $>$  14 ng/L, siendo el 75% de los pacientes que fallecieron o UCI/éxitus con niveles TnT  $\leq$  80 ng/L, mientras que los que precisaron UCI, en un 75% presentaron cifras  $\leq$  50 ng/L.

El 50% de los pacientes que fallecieron, presentaron cifras de TnT de 14 a 80 ng/L, los que ingresaron en UCI niveles de 8 a 50 ng/L, y el 50% de los pacientes que fallecieron o ingresaron en UCI, tuvieron niveles de TnT entre 8 y 75 ng/L.

Además, un 25% de los pacientes que precisaron UCI o UCI/muerte presentaron cifras de TnT  $\leq$  8 ng/L, teniendo incluso algún paciente una TnT de 2 ng/L.

**Figura 5.** Distribución en forma de boxplot de los valores de TnT, transformados a logaritmo 10, para cada evento adverso.

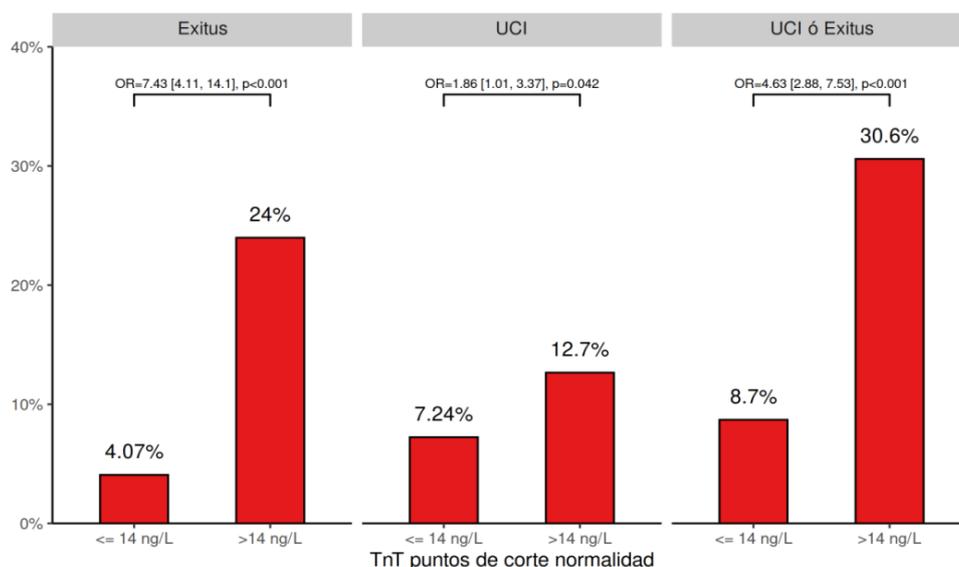


## RESULTADOS

Por otro lado, un 25% de los pacientes que fallecieron presentaron cifras TnT > 80 ng/L, los que ingresaron en UCI niveles > 50 ng/L, y un 25% de los que fallecieron o precisaron UCI, presentaron una TnT > 75 ng/L. Algún paciente aislado tuvo incluso una TnT > 1000 ng/L en cada uno de los eventos adversos (figura 5).

La figura 6 muestra la frecuencia de eventos adversos y el riesgo asociado en cada punto de corte del TnT. Como se observa, hay mayor número de éxitos o ingresos en UCI en pacientes con TnT > 14 ng/L, concretamente un 24% para muerte, 12,7% para ingreso en UCI y 30,6% para cuidados intensivos o muerte. Los OR correspondientes fueron 7,43 (IC 95%: 4,11 - 14,1), 1,86 (IC 95%: 1,01 - 3,37), 4,63 (IC 95%: 2,88 - 7,53) para muerte, necesidad de cuidados intensivos y UCI/muerte, respectivamente, por lo que el número de pacientes que presentaron cualquiera de los tres eventos adversos con valores de TnT > 14 ng/L fue significativamente más grande que el número de pacientes que presentaron una TnT < 14 ng/L. Esto es, existe un riesgo mayor de sufrir un evento adverso para aquellos pacientes con TnT > 14 ng/L.

**Figura 6.** Proporción de individuos en cada evento adverso, agrupados por los puntos de corte de TnT, OR y p valores del modelo de regresión univariado.



## 4.2.2 NT-PROBNP

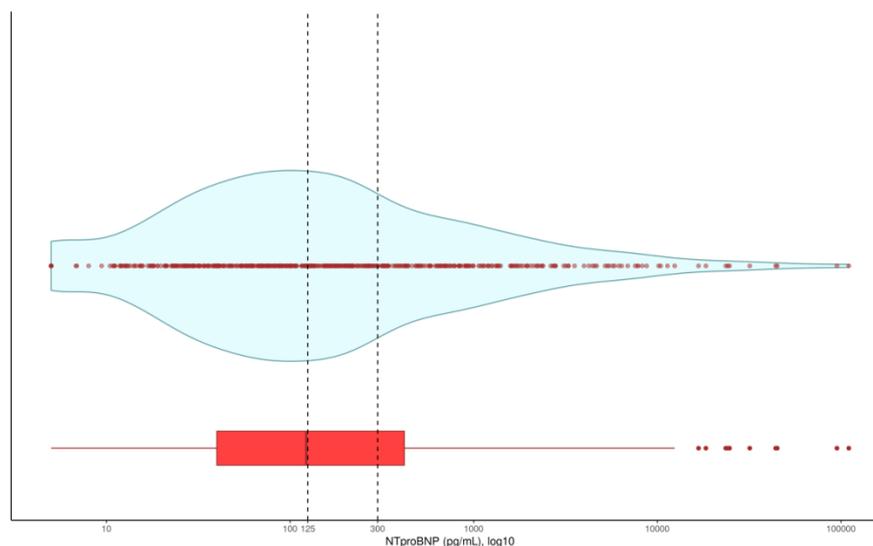
### 4.2.2.1 Concentraciones

Al igual que con la TnT, la variable NT-proBNP sigue una distribución no normal y así se ha confirmado al realizar el test de Kolmogorov-Smirnov, obteniéndose una p-valor < 0,001.

La media de los valores de NT-proBNP fue de  $1371 \pm 7218$  pg/mL, mientras que la mediana fue de 122 pg/mL (rango intercuartílico, 39,9 - 419 pg/mL).

Para poder observar la distribución de datos y su densidad de probabilidad se muestra el diagrama en forma de violín, así como su correspondiente diagrama de cajas y bigotes (figura 7).

**Figura 7.** Diagrama en forma de violín de los valores de NT-proBNP.



La mediana de valores de NT-proBNP se encontraba cercana al nivel de normalidad (125 pg/mL) para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca. Es decir, la mayoría de pacientes tuvieron cifras de NT-proBNP superiores a la normalidad en ámbito ambulatorio. El nivel de NT-proBNP máximo es algo superior a 10.000 pg/mL y, a partir de ahí, muy pocos pacientes presentaron cifras mayores. Como vemos, son menos los pacientes que presentaron cifras NT-proBNP > 300 pg/mL

## RESULTADOS

(29,5%), incluso fueron menos pacientes si los comparamos con aquellos que presentaron cifras de TnT > 14 ng/L (32,2%).

La distribución sin ajuste de edad fue:

- NT-proBNP < 125 pg/mL, un 50,9% de los pacientes.
- NT-proBNP 125 - 300 pg/mL, un 19,6% de los pacientes.
- NT-proBNP > 300 pg/mL (patológico), un 29,5% de los pacientes.

Considerando la edad de los pacientes del estudio y el valor de corte patológico propuesto para el diagnóstico de IC en urgencias, la distribución fue:

- < 50 años: NT-proBNP > 450 pg/mL, un 5,6% de los pacientes.
- 50 - 75 años: NT-proBNP > 900 pg/mL, un 13,6% de los pacientes.
- > 75 años: NT-proBNP > 1800 pg/mL, un 28% de los pacientes.

En conjunto, atendiendo a la edad, las concentraciones de NT-proBNP estuvieron elevadas en un 14,1% del total de pacientes.

En cuanto a las variables demográficas y antropométricas, se observó una asociación significativa entre un mayor nivel de NT-proBNP y mayor edad ( $p < 0,001$ ) y peso ( $p = 0,033$ ). Según los cuartiles de NT-proBNP, se observó, además, significación estadística con el IMC ( $p = 0,048$ ) y la obesidad ( $p = 0,035$ ) (tabla 20).

En este estudio se compararon pacientes según los valores de corte de NT-proBNP ajustados por edad, encontrándose asociación con el sexo masculino ( $p = 0,019$ ) en el grupo menor de 50 años. El menor peso ( $p = 0,035$ ) e IMC menores ( $p = 0,032$ ) se asociaron de manera positiva con las altas concentraciones de NT-proBNP en el primer grupo etario (tabla 21). En el resto de grupos de edad no hubo diferencias significativas.

En base a los antecedentes personales, los niveles altos de NT-proBNP se asociaron de manera positiva a casi todos ellos, exceptuando enfermedad pulmonar, asma, tumor activo, tumor hematológico, IECAS, corticoides e inmunosupresores previos, si tenemos en cuenta la clasificación por cuartiles (tabla 22).

## RESULTADOS

En los dos grupos de edad mayores, de 50 a 75 años y > 75 años, los niveles altos de NT-proBNP se asociaron significativamente con la presencia de IC previa ( $p < 0,001$ ), FA ( $p < 0,001$ ) y ACO ( $p = 0,003$  y  $p = 0,002$ , respectivamente). Además, en el grupo de 50 a 75 años se asoció a la presencia de HTA ( $p = 0,002$ ), cardiopatía isquémica ( $p = 0,006$ ), demencia ( $p = 0,007$ ), hepatopatía ( $p = 0,028$ ), insuficiencia renal ( $p < 0,001$ ) y antiplaquetarios previos ( $p = 0,006$ ); mientras que en el grupo > 75 años fueron la vasculopatía periférica ( $p = 0,013$ ), tumor activo ( $p = 0,045$ ) los que se asociaron de manera positiva a las altas concentraciones de NT-proBNP. Únicamente la menor toma de AINEs previos ( $p = 0,032$ ) tuvo asociación estadística en este último grupo de edad (tabla 23).

RESULTADOS

**Tabla 20.** Características basales de los pacientes según los valores de corte y cuartiles de NT-proBNP.

	NT-proBNP puntos de corte normalidad				NT-proBNP cuartiles				p
	< 125 pg/mL	125 - 300 pg/mL	> 300 pg/mL	p	< 39,9 pg/mL	39,9 - 122 pg/mL	123 - 420 pg/mL	> 420 pg/mL	
<b>n</b>	283	109	164		139	138	140	139	
<b>Edad (años)</b>	49,1 ± 14,0	71,2 ± 15,8	63,8 ± 13,3	< 0,001*	44,2 ± 12,8	53,5 ± 13,1	64,0 ± 14,8	72,4 ± 14,7	< 0,001*
	49,0 [40,0 - 59,9]	63,0 [55,0 - 74,0]	76,0 [65,0 - 81,0]	< 0,001*	46,0 [37,0 - 52,5]	54,0 [44,0 - 63,7]	65,0 [55,0 - 75,3]	76,0 [66,5 - 82,0]	< 0,001*
				< 0,001*					< 0,001*
< 50 años	148 (52,5)	13 (11,9)	16 (9,80)		93 (66,9)	53 (38,7)	20 (14,3)	11 (7,90)	
50 - 75 años	127 (45,0)	72 (66,1)	65 (39,6)		46 (33,1)	79 (57,7)	85 (60,7)	54 (38,8)	
> 75 años	7 (2,50)	24 (22,0)	83 (50,6)		0 (0,00)	5 (3,60)	35 (25,0)	74 (53,2)	
<b>Sexo</b>				0,103					0,124
Hombre	140 (50,0)	67 (61,5)	92 (56,1)		71 (51,8)	64 (46,7)	82 (58,6)	82 (59,0)	
Mujer	140 (50,0)	72 (43,9)	42 (38,5)		66 (48,2)	73 (53,3)	58 (41,4)	57 (41,0)	
<b>Altura (m)</b>	1,66 ± 0,11	1,67 ± 0,07	1,63 ± 0,11	0,206	1,67 ± 0,10	1,65 ± 0,12	1,65 ± 0,09	1,65 ± 0,11	0,602
<b>Peso (kg)</b>	83,7 ± 17,4	85,7 ± 13,0	76,7 ± 18,9	0,033*	87,7 ± 18,5	79,2 ± 15,0	83,9 ± 14,9	77,2 ± 18,4	0,010*
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,1 [26,5 - 33,2]	30,9 [28,6 - 32,0]	28,4 [25,2 - 32,1]	0,183	30,2 [27,7 - 33,5]	27,6 [25,6 - 31,7]	30,8 [28,4 - 32,0]	28,4 [25,4 - 32,0]	0,048*
<b>Obesidad</b>	47 (43,1)	24 (61,5)	15 (36,6)	0,061	30 (51,7)	17 (34,0)	27 (58,7)	12 (34,3)	0,035*

Datos expresados como n (%), media ± desviación estándar y mediana [rango intercuartílico]. p valor de significación.

RESULTADOS

**Tabla 21.** Características basales de los pacientes según los valores de corte de NT-proBNP ajustados por edad.

	< 50 años			50 - 75 años			> 75 años		
	< 450 pg/mL	> 450 pg/mL	p	< 900 pg/mL	> 900 pg/mL	p	< 1800 pg/mL	> 1800 pg/mL	p
<b>n</b>	167	10		228	36		82	32	
<b>Sexo</b>			0,019*			0,854			0,529
Hombre	67 (40,4)	8 (80,0)		139 (61,2)	21 (58,3)		48 (58,5)	16 (50,0)	
Mujer	99 (59,6)	2 (20,0)		88 (38,8)	15 (41,7)		34 (41,5)	16 (50,0)	
<b>Altura (m)</b>	1,65 ± 0,10	1,66 ± 0,27	0,885	1,67 ± 0,10	1,64 ± 0,08	0,408	1,65 ± 0,08	1,62 ± 0,09	0,408
<b>Peso (kg)</b>	84,5 ± 19,2	62,8 ± 29,2	0,035*	83,6 ± 15,6	84,4 ± 17,9	0,884	78,2 ± 13,3	75,8 ± 5,67	0,673
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,9 [27,6 - 34,5]	26,3 [21,7 - 26,7]	0,032*	29,8 [26,6 - 32,0]	31,9 [25,7 - 33,6]	0,487	27,3 [25,5 - 31,7]	28,4 [26,9 - 28,7]	0,689
<b>Obesidad</b>	33 (50,0)	0 (0,0)	0,240	39 (48,1)	5 (62,5)	0,485	8 (32,0)	1 (16,7)	0,642

Datos expresados como n (%), media ± desviación estándar y mediana [rango intercuartílico]. p valor de significación.

**Tabla 22.** Antecedentes personales de los pacientes según los valores de corte y cuartiles de NT-proBNP.

	NT-proBNP puntos de corte normalidad				NT-proBNP cuartiles				
	< 125 pg/mL	125 - 300 pg/mL	> 300 pg/mL	p	< 39,9 pg/mL	39,9 - 122 pg/mL	123 - 420 pg/mL	> 420 pg/mL	p
<b>n</b>	283	109	164		139	138	140	139	
<b>Enfermedad pulmonar</b>	19 (9,00)	14 (15,9)	27 (17,1)	0,052	10 (9,80)	8 (7,80)	17 (14,7)	25 (18,4)	0,068
<b>Tabaquismo</b>	62 (24,4)	33 (33,7)	58 (41,4)	0,002*	33 (26,0)	26 (21,3)	41 (33,1)	53 (44,5)	0,001*
<b>HTA</b>	60 (21,4)	66 (60,6)	119 (72,6)	< 0,001*	21 (15,2)	36 (26,5)	84 (60,0)	104 (74,8)	< 0,001*
<b>Diabetes</b>	39 (17,9)	32 (34,8)	67 (41,9)	< 0,001*	21 (19,6)	16 (15,2)	43 (35,8)	58 (42,0)	< 0,001*
<b>IC</b>	0 (0,00)	1 (0,90)	16 (9,80)	< 0,001*	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (0,70)	16 (11,5)	< 0,001*
<b>Cardiopatía isquémica</b>	3 (1,10)	3 (2,80)	25 (15,2)	< 0,001*	0 (0,00)	3 (2,20)	6 (4,30)	22 (15,8)	< 0,001*
<b>FA</b>	0 (0,00)	1 (0,90)	26 (15,9)	< 0,001*	0 (0,00)	0 (0,00)	3 (2,10)	24 (17,3)	< 0,001*
<b>Vasculopatía periférica</b>	5 (2,40)	3 (3,40)	13 (8,30)	0,023*	1 (1,00)	4 (3,90)	4 (3,40)	12 (8,90)	0,032*
<b>ECV</b>	7 (2,50)	12 (11,0)	27 (16,5)	< 0,001*	2 (1,40)	5 (3,70)	14 (10,0)	25 (18,0)	< 0,001*
<b>Demencia</b>	1 (0,50)	7 (8,00)	19 (12,1)	< 0,001*	0 (0,00)	1 (1,00)	8 (6,90)	18 (13,3)	< 0,001*
<b>EPOC</b>	4 (1,40)	6 (5,50)	17 (10,40)	< 0,001*	2 (1,40)	1 (0,70)	8 (5,70)	16 (11,5)	< 0,001*

RESULTADOS

<b>Asma</b>	15 (7,10)	8 (9,10)	10 (6,40)	0,729	8 (7,80)	7 (6,80)	9 (7,80)	9 (6,70)	0,978
<b>Hepatopatía</b>	2 (0,90)	9 (10,2)	10 (6,40)	0,001*	0 (0,00)	1 (1,00)	11 (9,50)	9 (6,70)	< 0,001*
<b>Remisión tumor</b>	28 (10,0)	13 (11,9)	24 (14,6)	0,342	6 (4,30)	21 (15,4)	18 (12,9)	20 (14,4)	0,017*
<b>Tumor activo</b>	6 (2,80)	3 (3,40)	11 (7,00)	0,138	2 (2,00)	3 (2,90)	4 (3,40)	11 (8,10)	0,127
<b>Tumor sólido</b>	29 (13,7)	15 (17,0)	26 (16,6)	0,674	5 (4,90)	23 (22,3)	20 (17,2)	22 (16,3)	0,005*
<b>Tumor hematológico</b>	1 (0,50)	1 (1,10)	4 (2,50)	0,212	1 (1,00)	0 (0,00)	1 (0,90)	4 (3,00)	0,266
<b>Insuficiencia renal</b>	5 (2,40)	10 (11,4)	43 (27,4)	< 0,001*	2 (2,00)	3 (2,90)	12 (10,3)	41 (30,4)	< 0,001*
<b>IECAS</b>	21 (10,0)	11 (12,5)	23 (14,6)	0,388	8 (7,80)	12 (11,7)	15 (12,9)	20 (14,8)	0,428
<b>ARA-II</b>	14 (6,60)	34 (38,6)	63 (40,1)	< 0,001*	3 (2,90)	11 (10,7)	43 (37,1)	54 (40,0)	< 0,001*
<b>ACOS</b>	1 (0,50)	4 (4,50)	27 (17,2)	< 0,001*	0 (0,00)	1 (1,00)	6 (5,20)	25 (18,5)	< 0,001*
<b>Antiplaq.</b>	10 (4,70)	14 (15,9)	48 (30,6)	< 0,001*	1 (1,00)	9 (8,70)	19 (16,4)	43 (31,9)	< 0,001*
<b>AINEs</b>	8 (3,80)	11 (12,5)	12 (7,60)	0,021*	2 (2,00)	6 (5,80)	15 (12,9)	8 (5,90)	0,012*
<b>Corticoides</b>	6 (2,80)	5 (5,70)	9 (5,70)	0,328	3 (2,90)	3 (2,90)	8 (6,90)	6 (4,40)	0,459
<b>Inmunosup.</b>	11 (5,20)	5 (5,70)	10 (6,40)	0,894	5 (4,90)	6 (5,80)	7 (6,00)	8 (5,90)	0,984

Datos expresados como n (%). p valor de significación. Antiplaq: antiplaquetarios. Inmunosup: inmunosupresores.

RESULTADOS

**Tabla 23.** Antecedentes personales de los pacientes según los valores de corte de NT-proBNP ajustados por edad.

	< 50 años			50 - 75 años			> 75 años		
	< 450 pg/mL	> 450 pg/mL	p	< 900 pg/mL	> 900 pg/mL	p	< 1800 pg/mL	> 1800 pg/mL	p
<b>n</b>	167	10		228	36		82	32	
<b>Enfermedad pulmonar</b>	11 (9,10)	1 (11,1)	0,594	17 (9,4)	5 (14,3)	0,367	16 (20,3)	10 (31,2)	0,226
<b>Tabaquismo</b>	27 (18,2)	3 (30,0)	0,402	70 (34,0)	14 (43,8)	0,322	28 (38,9)	11 (45,8)	0,634
<b>HTA</b>	15 (9,00)	2 (20,0)	0,249	105 (46,3)	27 (75,0)	0,002*	68 (82,9)	28 (87,5)	0,776
<b>Diabetes</b>	14 (11,2)	1 (11,1)	1,000	58 (30,9)	17 (47,2)	0,081	36 (45,0)	12 (37,5)	0,530
<b>IC</b>	0 (0,0)	0 (0,00)	1,000	0 (0,00)	4 (11,1)	< 0,001*	3 (3,70)	10 (31,2)	< 0,001*
<b>Cardiopatía isquémica</b>	0 (0,0)	0 (0,00)	1,000	8 (3,50)	6 (16,7)	0,006*	11 (13,4)	6 (18,8)	0,560
<b>FA</b>	0 (0,00)	0 (0,00)	1,000	2 (0,90)	6 (16,7)	< 0,001*	7 (8,50)	12 (37,5)	< 0,001*
<b>Vasculopatía periférica</b>	1 (0,80)	0 (0,00)	1,000	6 (3,30)	3 (8,60)	0,164	4 (5,10)	7 (21,9)	0,013*
<b>ECV</b>	2 (1,20)	1 (10,0)	0,162	12 (5,30)	4 (11,1)	0,248	19 (23,2)	8 (25,0)	0,811
<b>Demencia</b>	0 (0,00)	0 (0,00)	1,000	4 (2,20)	5 (14,3)	0,007*	10 (12,8)	8 (25,0)	0,156
<b>EPOC</b>	0 (0,00)	0 (0,00)	1,000	8 (3,50)	4 (11,1)	0,065	9 (11,0)	6 (18,8)	0,355

RESULTADOS

<b>Asma</b>	11 (9,10)	1 (11,1)	0,594	9 (5,00)	1 (2,90)	1,000	7 (9,00)	4 (12,5)	0,727
<b>Hepatopatología</b>	1 (0,80)	0 (0,00)	1,000	7 (3,90)	5 (14,3)	0,028*	7 (9,00)	1 (3,10)	0,433
<b>Remisión tumor</b>	5 (3,00)	0 (0,00)	1,000	32 (14,1)	3 (8,30)	0,437	15 (18,3)	10 (31,2)	0,140
<b>Tumor activo</b>	3 (2,50)	0 (0,00)	1,000	8 (4,40)	1 (2,90)	1,000	3 (3,80)	5 (15,6)	0,045*
<b>Tumor sólido</b>	6 (5,00)	0 (0,00)	1,000	35 (19,3)	3 (8,60)	0,151	15 (19,2)	11 (34,4)	0,137
<b>Tumor hematológico</b>	1 (0,80)	0 (0,00)	1,000	2 (1,10)	0 (0,00)	1,000	1 (1,30)	2 (6,20)	0,202
<b>Insuficiencia renal</b>	3 (2,50)	1 (11,1)	0,252	8 (4,40)	12 (34,3)	< 0,001*	21 (26,9)	13 (40,6)	0,178
<b>IECAS</b>	6 (5,00)	1 (11,1)	0,402	22 (12,2)	4 (11,4)	1,000	15 (19,2)	7 (21,9)	0,795
<b>ARA-II</b>	4 (3,30)	0 (0,00)	1,000	45 (24,9)	13 (37,1)	0,147	35 (44,9)	14 (43,8)	1,000
<b>ACO</b>	1 (0,80)	0 (0,00)	1,000	5 (2,80)	6 (17,1)	0,003*	8 (10,3)	12 (37,5)	0,002*
<b>Antiplaquetarios</b>	2 (1,70)	1 (11,1)	0,195	20 (11,0)	11 (31,4)	0,006*	31 (39,7)	7 (21,9)	0,082
<b>AINEs</b>	3 (2,50)	0 (0,00)	1,000	14 (7,70)	3 (8,60)	0,743	11 (14,1)	0 (0,00)	0,032*
<b>Corticoides</b>	4 (3,30)	1 (11,1)	0,306	8 (4,40)	1 (2,90)	1,000	3 (3,80)	3 (9,40)	0,354
<b>Inmunosupresores</b>	7 (5,80)	1 (11,1)	0,446	12 (6,60)	1 (2,90)	0,698	3 (3,80)	2 (6,20)	0,627

Datos expresados como n (%). p valor de significación.

#### 4.2.2.2 Determinantes relacionados con la enfermedad COVID-19

##### PRESENTACIÓN CLÍNICA

Respecto a la clínica de los pacientes, se observaron mayores concentraciones de NT-proBNP en pacientes con menor número de días con síntomas ( $p = 0,010$ ) y menor clínica, como la disnea ( $p = 0,030$ ), anosmia ( $p = 0,018$ ), cefalea ( $p = 0,002$ ) y mialgias ( $p = 0,045$ ) (tabla 24).

Si comparamos los diferentes grupos etarios, en el grupo de 50 a 75 años se observó una asociación entre NT-proBNP > 900 pg/mL con cuadros más rápidos ( $p = 0,044$ ) y menor clínica en cuanto a disnea ( $p = 0,011$ ) (tabla 25). En el resto de grupos de edad no hubo diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a las variables de ingreso, se encontraron correlaciones significativas entre niveles altos de NT-proBNP y menor saturación de oxígeno con ( $p = 0,043$ ) y sin oxígeno ( $p < 0,001$ ), mayor FR ( $p = 0,002$ ) y mayor clase OMS en las primeras 24 horas ( $p < 0,001$ ) (tabla 26).

Para los diferentes grupos de edad, solamente observamos diferencias estadísticamente significativas en el primer grupo etario, de niveles NT-proBNP > 450 pg/mL con menor  $saO_2$  sin oxigenoterapia ( $p = 0,001$ ) (tabla 27).

Se observó asociación entre la concentración de NT-proBNP y todos los marcadores analíticos, a excepción del cloro, sodio, GOT, fosfatasa alcalina, GGT y calcio, si tenemos en cuenta la clasificación por cuartiles (tabla 28).

Según grupos etarios, se observó asociación en los pacientes menores de 50 años con dímero D ( $p = 0,007$ ), PCR ( $p = 0,007$ ) y glucosa ( $p = 0,016$ ); en el grupo de 50 - 75 años también el dímero D ( $p < 0,001$ ) y glucosa ( $p = 0,030$ ), menores cifras de GPT ( $p = 0,012$ ), creatinina ( $p < 0,001$ ) y urea ( $p < 0,001$ ); y en el grupo > 75 años, IL - 6 ( $p = 0,046$ ) y, además, creatinina ( $p = 0,003$ ) y urea ( $p = 0,020$ ) (tabla 29).

RESULTADOS

**Tabla 24.** Clínica de los pacientes según los valores de corte y cuartiles de NT-proBNP.

	NT-proBNP puntos de corte normalidad				NT-proBNP cuartiles				p
	< 125 pg/mL	125 - 300 pg/mL	> 300 pg/mL	p	< 39,9 pg/mL	39,9 - 122 pg/mL	123 - 420 pg/mL	> 420 pg/mL	
<b>n</b>	283	109	164		139	138	140	139	
<b>Días con síntomas (días)</b>	7,00 [4,00 - 9,00]	6,00 [3,00 - 10,0]	5,00 [2,00 - 8,00]	0,010*	7,00 [4,00 - 8,00]	7,00 [4,00 - 9,00]	6,00 [3,00 - 9,00]	5,00 [2,00 - 8,00]	0,012*
<b>Fiebre ≥ 38°C</b>	79 (37,6)	38 (43,7)	49 (32,5)	0,219	39 (38,2)	38 (37,3)	50 (44,2)	39 (29,8)	0,136
<b>Disnea</b>	125 (59,2)	56 (65,1)	74 (48,7)	0,030*	63 (61,8)	60 (58,3)	68 (60,7)	64 (48,5)	0,137
<b>Anosmia</b>	21 (10,0)	3 (3,50)	5 (3,30)	0,018*	8 (7,80)	13 (12,6)	5 (4,50)	3 (2,30)	0,010*
<b>Cefalea</b>	54 (25,6)	14 (16,3)	17 (11,2)	0,002*	30 (29,4)	23 (22,3)	16 (14,3)	16 (12,1)	0,003*
<b>Tos</b>	132 (62,6)	58 (66,7)	83 (54,6)	0,137	61 (59,8)	67 (65,0)	70 (61,9)	75 (56,8)	0,624
<b>Piel</b>	3 (1,40)	1 (1,20)	0 (0,00)	0,427	1 (1,00)	2 (1,90)	1 (0,90)	0 (0,00)	0,421
<b>Mialgias</b>	104 (49,3)	39 (45,3)	55 (36,2)	0,045*	46 (45,1)	55 (53,4)	50 (44,6)	47 (35,6)	0,057
<b>T<sup>a</sup> máx. (°C)</b>	37,2 ± 1,00	36,9 ± 3,65	37,0 ± 0,90	0,396	37,2 ± 1,01	37,2 ± 1,00	36,9 ± 3,22	37,0 ± 0,90	0,573

Datos expresados como n (%), media ± desviación estándar y mediana [rango intercuartílico]. p valor de significación. T<sup>a</sup> máx: temperatura máxima.

RESULTADOS

**Tabla 25.** Clínica de los pacientes según los valores de corte de NT-proBNP ajustados por edad.

	< 50 años			50 - 75 años			> 75 años		
	< 450 pg/mL	> 450 pg/mL	p	< 900 pg/mL	> 900 pg/mL	p	< 1800 pg/mL	> 1800 pg/mL	p
<b>n</b>	167	10		228	36		82	32	
<b>Días con síntomas (días)</b>	6,00 [4,00 - 8,00]	3,50 [1,75 - 5,75]	0,060	7,00 [4,00 - 9,00]	5,00 [2,75 - 7,00]	0,044*	5,00 [2,00 - 8,00]	3,00 [2,00 - 7,00]	0,141
<b>Fiebre ≥ 38°C</b>	48 (39,7)	4 (44,4)	1,000	74 (41,8)	8 (24,2)	0,079	24 (31,2)	8 (25,8)	0,647
<b>Disnea</b>	61 (50,4)	3 (33,3)	0,492	121 (68,0)	15 (44,1)	0,011*	38 (50,0)	17 (54,8)	0,676
<b>Anosmia</b>	11 (9,10)	0 (0,00)	1,000	14 (7,90)	1 (2,90)	0,475	3 (3,90)	0 (0,00)	0,555
<b>Cefalea</b>	35 (28,9)	2 (22,2)	1,000	34 (19,1)	3 (8,80)	0,217	9 (11,8)	2 (6,50)	0,504
<b>Tos</b>	69 (57,0)	5 (55,6)	1,000	116 (64,8)	20 (58,8)	0,561	43 (56,6)	20 (64,5)	0,519
<b>Piel</b>	3 (2,50)	0 (0,00)	1,000	1 (0,60)	0 (0,00)	1,000	0 (0,00)	0 (0,00)	1,000
<b>Mialgias</b>	55 (45,5)	4 (44,4)	1,000	88 (49,4)	14 (41,2)	0,455	28 (36,8)	9 (29,0)	0,507
<b>Tª máx. (°C)</b>	37,2 ± 1,03	37,0 ± 1,07	0,622	37,0 ± 2,63	36,6 ± 0,71	0,405	37,1 ± 0,90	37,1 ± 0,86	0,888

Datos expresados como n (%), media ± desviación estándar y mediana [rango intercuartílico]. p valor de significación. Tª máx: temperatura máxima.

RESULTADOS

**Tabla 26.** Parámetros evaluados al ingreso según los valores de corte y cuartiles de NT-proBNP.

	NT-proBNP puntos de corte normalidad				NT-proBNP cuartiles				
	< 125 pg/mL	125 - 300 pg/mL	> 300 pg/mL	p	< 39,9 pg/mL	39,9 - 122 pg/mL	123 - 420 pg/mL	> 420 pg/mL	p
<b>n</b>	283	109	164		139	138	140	139	
<b>SaO<sub>2</sub> sin oxígeno (%)</b>	94,8 ± 3,54	92,5 ± 5,67	90,5 ± 8,76	< 0,001*	95,4 ± 3,51	94,4 ± 3,39	92,6 ± 5,60	90,3 ± 9,09	< 0,001*
<b>SaO<sub>2</sub> con oxígeno (%)</b>	96,7 ± 1,98	96,2 ± 2,45	95,5 ± 3,42	0,043*	96,9 ± 1,46	96,6 ± 2,40	95,7 ± 3,29	95,8 ± 2,95	0,186
<b>FR (rpm)</b>	18,0 [14,0 - 20,0]	18,0 [16,0 - 24,0]	20,0 [18,0 - 24,8]	0,002*	17,5 [13,5 - 20,0]	18,0 [15,3 - 21,5]	19,0 [16,0 - 25,0]	20,0 [18,0 - 23,3]	0,013*
<b>Clase OMS primeras 24 h</b>				< 0,001*					< 0,001*
3	128 (47,4)	32 (30,8)	39 (26,9)		75 (55,6)	51 (39,2)	40 (30,8)	33 (26,6)	
≥ 4	142 (52,6)	72 (69,2)	106 (73,1)		60 (44,4)	79 (60,8)	90 (69,2)	91 (73,4)	

Datos expresados como n (%), media ± desviación estándar y mediana [rango intercuartílico]. p valor de significación. H: horas.

**Tabla 27.** Parámetros evaluados al ingreso según los valores de corte de NT-proBNP ajustados por edad.

	< 50 años			50 - 75 años			> 75 años		
	< 450 pg/mL	> 450 pg/mL	p	< 900 pg/mL	> 900 pg/mL	p	< 1800 pg/mL	> 1800 pg/mL	p
<b>n</b>	167	10		228	36		82	32	
<b>SaO<sub>2</sub> sin oxígeno (%)</b>	95,7 ± 4,71	85,2 ± 26,5	0,001*	92,8 ± 4,82	90,8 ± 7,80	0,062	91,7 ± 6,60	90,9 ± 5,24	0,606
<b>SaO<sub>2</sub> con oxígeno (%)</b>	97,0 ± 1,96	96,0 ± 2,16	0,358	96,0 ± 2,93	94,6 ± 3,35	0,151	95,9 ± 3,02	96,5 ± 2,37	0,439
<b>FR (rpm)</b>	16,0 [12,5 - 19,5]	27,5 [23,8 - 31,3]	0,077	18,0 [16,0 - 24,0]	18,0 [18,0 - 24,0]	0,736	20,0 [18,0 - 22,8]	19,5 [15,8 - 21,3]	0,355
<b>Clase OMS primeras 24 horas</b>			0,159			0,412			0,069
3	98 (61,3)	3 (33,3)		61 (28,4)	12 (36,4)		22 (29,7)	3 (10,7)	
≥ 4	62 (38,8)	6 (66,7)		154 (71,6)	21 (63,6)		52 (70,3)	25 (89,3)	

Datos expresados como n (%), media ± desviación estándar y mediana [rango intercuartílico]. p valor de significación.

**Tabla 28.** Marcadores analíticos según los valores de corte y cuartiles de NT-proBNP.

	NT-proBNP puntos de corte normalidad				NT-proBNP cuartiles				
	< 125 pg/mL	125 - 300 pg/mL	> 300 pg/mL	p	< 39,9 pg/mL	39,9 - 122 pg/mL	123 - 420 pg/mL	> 420 pg/mL	p
<b>n</b>	283	109	164		139	138	140	139	
<b>Dímero D (ng/mL)</b>	235 [151 - 349]	299 [188 - 521]	447 [271 - 794]	< 0,001*	185 [150 - 271]	284 [184 - 485]	299 [188 - 521]	493 [290 - 859]	< 0,001*
<b>Ferritina (ng/mL)</b>	373 [168 - 833]	525 [282 - 1040]	545 [225 - 1319]	0,003*	332 [170 - 712]	441 [168 - 884]	512 [255 - 992]	598 [226 - 1351]	0,005*
<b>IL - 6 (pg/mL)</b>	28,1 [12,5 - 49,8]	43,8 [16,7 - 75,3]	62,7 [28,0 - 118]	< 0,001*	23,5 [12,0 - 42,3]	34,0 [13,3 - 54,8]	42,3 [16,9 - 75,4]	64,1 [29,6 - 118,8]	< 0,001*
<b>PCR (mg/dL)</b>	4,35 [2,00 - 8,48]	8,31 [3,49 - 13,6]	8,51 [3,17 - 15,6]	< 0,001*	3,53 [1,42 - 7,66]	5,27 [2,57 - 9,50]	7,64 [2,73 - 13,7]	8,66 [3,51 - 16,2]	< 0,001*
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	111 [99,6 - 133]	125 [109 - 161]	130 [108 - 179]	< 0,001*	108 [99,0 - 131]	114 [101 - 143]	125 [108 - 166]	130 [111 - 173]	< 0,001*
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0,81 [0,67 - 0,95]	0,88 [0,72 - 1,09]	1,09 [0,81 - 1,51]	< 0,001*	0,82 [0,71 - 0,94]	0,80 [0,65 - 0,97]	0,88 [0,70 - 1,10]	1,13 [0,81 - 1,72]	< 0,001*
<b>Cloro (mEq/L)</b>	101 [98,0 - 103]	100 [97,0 - 103]	100 [98,0 - 103]	0,579	101 [99,0 - 103]	100 [97,5 - 104]	100 [97,0 - 103]	100 [98,0 - 103]	0,412
<b>Sodio (mEq/L)</b>	139 [137 - 141]	138 [136 - 140]	138 [135 - 141]	0,183	139 [137 - 141]	138 [136 - 141]	138 [136 - 140]	138 [135 - 141]	0,208

RESULTADOS

<b>Potasio (mEq/L)</b>	4,04 [3,84 - 4,30]	4,14 [3,81 - 4,43]	4,22 [3,87 - 4,52]	0,010*	3,98 [3,84 - 4,25]	4,11 [3,84 - 4,31]	4,15 [3,87 - 4,48]	4,21 [3,87 - 4,51]	0,012*
<b>Urea (mg/dL)</b>	28,7 [21,2 - 36,9]	36,3 [26,8 - 47,9]	53,8 [36,1 - 72,3]	< 0,001*	26,9 [20,9 - 33,2]	31,4 [23,1 - 40,5]	36,0 [26,2 - 48,8]	55,3 [39,0 - 76,7]	< 0,001*
<b>LDH (U/L)</b>	306 [253 - 370]	335 [239 - 414]	331 [263 - 441]	0,076	291 [249 - 344]	322 [266 - 397]	334 [236 - 400]	329 [263 - 450]	0,024*
<b>GOT (U/L)</b>	32,4 [24,1 - 48,7]	32,2 [21,4 - 52,3]	30,5 [22,9 - 43,0]	0,513	31,4 [24,3 - 43,0]	33,3 [23,7 - 52,2]	32,4 [22,0 - 50,7]	30,5 [21,4 - 43,9]	0,467
<b>Fosfatasa alcalina (UI/L)</b>	67,0 [56,0 - 91,5]	59,5 [49,0 - 65,5]	72,0 [58,0 - 90,5]	0,125	75,0 [50,5, 103]	67,0 [59,0 - 87,5]	61,0 [52,5 - 71,5]	72,0 [57,0 - 89,5]	0,563
<b>GPT (U/L)</b>	27,7 [19,2 - 46,7]	27,5 [14,6 - 39,2]	19,2 [13,0 - 28,2]	< 0,001*	27,6 [18,9 - 46,0]	27,4 [19,3 - 47,3]	23,7 [14,7 - 39,9]	18,5 [12,9 - 28,2]	< 0,001*
<b>GGT (U/L)</b>	41,0 [27,0 - 76,3]	41,00 [23,50 - 63,00]	41,50 [23,75 - 96,00]	0,812	54,0 [27,0 - 76,0]	40,0 [27,0 - 61,0]	41,0 [20,8 - 63,3]	45,5 [27,5 - 96,0]	0,723
<b>Proteínas totales (g/dL)</b>	6,76 [6,43 - 7,24]	6,72 [6,15 - 6,88]	6,32 [5,90 - 6,97]	0,156	7,19 [6,95 - 7,41]	6,46 [5,68 - 6,76]	6,59 [6,15 - 6,86]	6,22 [5,90 - 6,98]	0,001*
<b>Calcio (mg/dL)</b>	8,92 [8,47 - 9,35]	8,64 [8,24 - 9,18]	8,71 [8,16 - 9,00]	0,243	9,04 [8,44 - 9,35]	8,84 [8,58 - 9,36]	8,64 [8,24 - 9,18]	8,70 [8,16 - 9,00]	0,364

Datos expresados como mediana [rango intercuartílico]. p valor de significación.

RESULTADOS

**Tabla 29.** Marcadores analíticos según los valores de NT-proBNP ajustados por edad.

	< 50 años			50 - 75 años			> 75 años		
	< 450 pg/mL	> 450 pg/mL	p	< 900 pg/mL	> 900 pg/mL	p	< 1800 pg/mL	> 1800 pg/mL	p
<b>n</b>	167	10		228	36		82	32	
<b>Dímero D (ng/mL)</b>	230 [150 - 393]	495 [327 - 1716]	0,007*	271 [175 - 431]	471 [276 - 687]	< 0,001*	329 [246 - 742]	558 [310 - 1098]	0,154
<b>Ferritina (ng/mL)</b>	305 [85,3 - 595]	877 [273 - 1319]	0,053	594 [302 - 1256]	572 [279 - 1205]	0,755	331 [229 - 836]	678 [279 - 1375]	0,150
<b>IL - 6 (pg/mL)</b>	19,8 [8,08 - 40,6]	103 [8,68 - 147]	0,056	42,2 [21,5 - 69,3]	58,1 [30,2 - 83,8]	0,058	45,6 [19,6 - 95,0]	78,8 [36,4 - 135]	0,046*
<b>PCR (mg/dL)</b>	3,24 [1,39 - 7,79]	16,9 [12,1 - 21,4]	0,007*	6,54 [3,46 - 12,0]	8,52 [4,78 - 14,9]	0,284	7,12 [2,23 - 12,2]	8,51 [3,81 - 14,7]	0,442
<b>Glucosa (mg/dL)</b>	106 [97,8 - 122]	122 [115 - 180]	0,016*	123 [105 - 160]	144 [118 - 196]	0,030*	132 [111 - 178]	127 [111 - 157]	0,582
<b>Creatinina (mg/dL)</b>	0,76 [0,64 - 0,93]	1,06 [0,69 - 1,33]	0,215	0,83 [0,70 - 1,01]	1,19 [0,89 - 3,27]	< 0,001*	1,00 [0,81 - 1,27]	1,29 [1,04 - 1,83]	0,003*
<b>Cloro (mEq/L)</b>	101 [99 - 103]	103 [99,8 - 104]	0,553	100 [98 - 103]	99,5 [97,0 - 102]	0,399	100 [97,0 - 102]	101 [96,0 - 104]	0,543
<b>Sodio (mEq/L)</b>	139 [137 - 141]	139 [135 - 141]	0,612	138 [136 - 141]	137 [135 - 141]	0,457	137 [135 - 140]	139 [136 - 142]	0,053

RESULTADOS

<b>Potasio (mEq/L)</b>	4,00 [3,80 - 4,20]	4,14 [3,97 - 4,65]	0,210	4,14 [3,87 - 4,42]	4,11 [3,56 - 4,44]	0,373	4,31 [3,87 - 4,56]	4,35 [4,17 - 4,56]	0,609
<b>Urea (mg/dL)</b>	24,4 [19,2 - 30,4]	33 [21,6 - 49,2]	0,061	35,0 [26,2 - 43,8]	55,4 [45,0 - 81,9]	< 0,001*	47,0 [36,1 - 68,7]	60,9 [47,8 - 90,9]	0,020*
<b>LDH (U/L)</b>	287 [233 - 350]	244 [226 - 270]	0,299	340 [272 - 397]	392 [298 - 468]	0,085	302 [248 - 385]	301 [255 - 462]	0,666
<b>GOT (U/L)</b>	29,9 [22,0 - 44,9]	24,7 [17,3 - 29,8]	0,155	34,9 [25,9 - 52,3]	33,1 [23,8 - 45,0]	0,533	30,5 [20,8 - 41,2]	28,8 [23,3 - 39,1]	0,973
<b>Fosfatasa alcalina (UI/L)</b>	74,0 [56,0 - 105]	120 [119 - 121]	0,228	62,0 [56,0 - 80,5]	59,0 [41,3 - 73,8]	0,307	69,5 [61,5 - 81,5]	90,0 [68,0 - 98,0]	0,528
<b>GPT (U/L)</b>	28,0 [16,2 - 47,7]	20,4 [13,6 - 26,2]	0,139	27,5 [18,7 - 41,6]	19,4 [14,0 - 29,6]	0,012*	18,2 [13,2 - 31,1]	18,2 [11,4 - 23,7]	0,404
<b>GGT (U/L)</b>	39,0 [19,3 - 75,8]	30,0 [22,0 - 70,5]	0,867	42,5 [26,5 - 79,3]	45,5 [23,8 - 96,0]	0,913	39,0 [17,5 - 79,0]	36,0 [33,5 - 41,5]	0,953
<b>Proteínas totales (g/dL)</b>	7,01 [6,47 - 7,32]	6,42 [6,15 - 6,70]	0,423	6,54 [6,07 - 6,86]	6,73 [6,12 - 7,07]	0,561	6,20 [5,90 - 6,63]	5,80 [5,28 - 6,45]	0,347
<b>Calcio (mg/dL)</b>	9,08 [8,61 - 9,40]	7,54 [6,80 - 8,28]	0,229	8,64 [8,24 - 8,95]	8,97 [8,15 - 9,00]	0,732	8,73 [8,19 - 9,22]	8,48 [8,22 - 8,66]	0,501

Datos expresados como mediana [rango intercuartílico]. p valor de significación.

## RESULTADOS

### EVOLUCIÓN HOSPITALARIA

Analizando las variables durante la estancia hospitalaria, los niveles altos de NT-proBNP se asociaron a todos los parámetros, excepto ECMO y betalactámicos (tabla 30).

Por grupos de edad, en los pacientes menores de 50 años hubo asociación significativa con la oxigenoterapia por máscara de ventilación ( $p = 0,022$ ) y la VMI ( $p = 0,014$ ); solamente hubo una correlación significativa con la clase OMS máxima ( $p = 0,006$ ) en el grupo  $> 75$  años. No hubo diferencias significativas en el grupo de edad intermedio (tabla 31).

Sobre las complicaciones estudiadas, se observaron niveles mayores de NT-proBNP en presencia de todas ellas, excepto con TEP, TVP e insuficiencia hepática, que no hubo significación estadística (tabla 32).

Las altas concentraciones de NT-proBNP en los tres grupos se asociaron a la presencia de miocardiopatía; en el grupo  $< 50$  años, además, hubo correlación positiva con la presencia de TVP ( $p = 0,003$ ); en  $50 - 75$  años con la sobreinfección bacteriana ( $p = 0,022$ ), insuficiencia renal aguda ( $p < 0,001$ ) y alteración neurológica ( $p = 0,034$ ) (tabla 33).

En base a las variables relacionadas con los eventos adversos, se observó asociación de todos ellos y niveles altos de NT-proBNP (tabla 34).

Asimismo, hubo asociación significativa entre niveles anormales de NT-proBNP en los tres grupos de edad y los eventos adversos, en relación a muerte, UCI y UCI/muerte. Tan solo no hubo diferencias estadísticamente significativas en UCI en los más mayores. Hay una tendencia a la significación en el grupo intermedio en relación a muerte ( $p = 0,05$ ) (tabla 35).

En cuanto a las variables en el alta, se ha encontrado una correlación significativa entre concentraciones mayores de NT-proBNP y una clase OMS mayor al alta ( $p < 0,001$ ) (tabla 36).

En los grupos de edad extremos,  $< 50$  años y  $> 75$  años, se asoció a una clase OMS al alta mayor ( $p = 0,029$  y  $p = 0,007$ , respectivamente) (tabla 37).

RESULTADOS

**Tabla 30.** Variables durante la estancia hospitalaria según los valores de corte y cuartiles de NT-proBNP.

	NT-proBNP puntos de corte normalidad			p	NT-proBNP cuartiles				p
	< 125 pg/mL	125 - 300 pg/mL	> 300 pg/mL		< 39,9 pg/mL	39,9 - 122 pg/mL	123 - 420 pg/mL	> 420 pg/mL	
<b>n</b>	283	109	164		139	138	140	139	
<b>OMS máxima</b>				< 0,001*					< 0,001*
3	116 (42,3)	25 (24,5)	34 (22,7)		66 (48,5)	48 (36,4)	33 (25,2)	28 (22,0)	
≥ 4	158 (57,7)	77 (75,5)	116 (77,3)		70 (51,5)	84 (63,6)	98 (74,8)	99 (78,0)	
<b>O<sub>2</sub> gafas</b>	112 (56,0)	58 (70,7)	96 (70,6)	0,008*	50 (50,0)	59 (62,1)	75 (70,8)	82 (70,1)	0,006*
<b>O<sub>2</sub> máscara ventilación</b>	8 (4,00)	7 (9,20)	13 (10,2)	0,071*	3 (3,00)	3 (3,20)	9 (9,10)	13 (11,8)	0,027*
<b>O<sub>2</sub> alto flujo</b>	12 (6,00)	19 (25,0)	23 (18,3)	< 0,001*	6 (6,10)	6 (6,30)	23 (23,5)	19 (17,4)	< 0,001*
<b>VMNI</b>	5 (2,50)	13 (17,1)	19 (14,7)	< 0,001*	3 (3,00)	2 (2,10)	14 (14,3)	18 (16,1)	< 0,001*
<b>VMI</b>	1 (0,50)	2 (2,60)	9 (7,00)	0,003*	1 (1,00)	0 (0,00)	4 (4,00)	7 (6,40)	0,023*
<b>ECMO</b>	1 (0,50)	1 (1,30)	2 (1,60)	0,529	1 (1,00)	0 (0,00)	1 (1,00)	2 (1,90)	0,907
<b>FR &gt; 22 rpm</b>	10 (6,10)	6 (12,0)	16 (18,6)	0,010*	3 (3,50)	7 (9,60)	7 (10,6)	15 (20,0)	0,010*
<b>PaO<sub>2</sub> &lt; 65 mmHg o SaO &lt; 90%</b>	11 (6,50)	7 (14,0)	22 (25,3)	< 0,001*	4 (4,50)	6 (7,90)	9 (13,6)	21 (27,6)	< 0,001*
<b>Días de estancia (días)</b>	6,00 [3,00 - 8,00]	8,00 [6,00 - 13,0]	7,00 [4,00 - 13,0]	< 0,001*	5,00 [3,00 - 7,00]	6,00 [4,00 - 9,00]	8,00 [5,00 - 13,0]	8,00 [5,00 - 13,0]	< 0,001*
<b>Betalactámicos</b>	60 (81,1)	25 (80,6)	65 (89,0)	0,337	25 (75,8)	33 (84,6)	32 (82,1)	60 (89,6)	0,339
<b>ACO</b>	0 (0,00)	0 (0,00)	11 (10,5)	< 0,001*	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (1,1)	10 (11,2)	< 0,001*

Datos expresados como n (%) y mediana [rango intercuartílico]. p valor de significación.

RESULTADOS

**Tabla 31.** Variables durante la estancia hospitalaria según los valores de corte de NT-proBNP ajustados por edad.

	< 50 años			50 - 75 años			> 75 años		
	< 450 pg/mL	> 450 pg/mL	p	< 900 pg/mL	> 900 pg/mL	p	< 1800 pg/mL	> 1800 pg/mL	p
<b>n</b>	167	10		228	36		82	32	
<b>Clase OMS máxima</b>			0,188			0,192			0,006*
3	91 (56,9)	3 (33,3)		49 (22,6)	11 (33,3)		20 (26,3)	1 (3,2)	
≥ 4	69 (43,1)	6 (66,7)		168 (77,4)	22 (66,7)		56 (73,7)	30 (96,8)	
<b>O<sub>2</sub> gafas</b>	42 (36,8)	4 (57,1)	0,425	126 (75,0)	20 (62,5)	0,191	51 (71,8)	23 (88,5)	0,110
<b>O<sub>2</sub> máscara ventilación</b>	2 (1,80)	2 (25,0)	0,022*	12 (7,40)	3 (10,3)	0,705	5 (7,80)	4 (15,4)	0,275
<b>O<sub>2</sub> alto flujo</b>	5 (4,40)	2 (28,6)	0,053	32 (19,9)	3 (10,0)	0,303	9 (13,8)	3 (12,0)	1,000
<b>VMNI</b>	2 (1,80)	1 (12,5)	0,187	21 (13,0)	4 (13,8)	1,000	7 (10,8)	2 (7,40)	1,000
<b>VMI</b>	1 (0,90)	2 (22,2)	0,014*	5 (3,00)	1 (3,60)	1,000	2 (3,10)	1 (3,80)	1,000
<b>ECMO</b>	1 (0,90)	1 (12,5)	0,127	1 (0,60)	1 (3,40)	0,280	0 (0,00)	0 (0,00)	1,000
<b>FR &lt; 22 rpm</b>	2 (1,90)	1 (16,7)	0,158	17 (15,9)	5 (21,7)	0,542	6 (12,5)	1 (8,30)	1,000
<b>PaO<sub>2</sub> &lt; 65 mmHg o SaO<sub>2</sub> &lt; 90%</b>	2 (1,90)	0 (0,00)	1,000	18 (16,1)	7 (29,2)	0,105	10 (20,4)	3 (23,1)	0,269
<b>Días de estancia (días)</b>	5,00 [3,00 - 7,00]	5,50 [4,75 - 9,75]	0,246	8,00 [5,00 - 12,0]	9,00 [5,00 - 14,5]	0,573	7,00 [4,00 - 12,0]	7,50 [4,50 - 11,8]	0,805
<b>Betalactámicos</b>	38 (90,5)	6 (100,0)	1,000	49 (77,8)	17 (89,5)	0,338	29 (80,6)	11 (91,7)	0,659
<b>ACO</b>	0 (0,00)	0 (0,00)	1,000	1 (0,70)	1 (3,80)	0,272	5 (8,60)	4 (22,2)	0,203

Datos expresados como n (%) y mediana [rango intercuartílico]. p valor de significación.

RESULTADOS

**Tabla 32.** Complicaciones de los pacientes según los valores de corte y cuartiles de NT-proBNP.

	NT-proBNP puntos de corte normalidad			p	NT-proBNP cuartiles				p
	< 125 pg/mL	125 - 300 pg/mL	> 300 pg/mL		< 39,9 pg/mL	39,9 - 122 pg/mL	123 - 420 pg/mL	> 420 pg/mL	
<b>n</b>	283	109	164		139	138	140	139	
<b>SDRA</b>	8 (4,00)	20 (26,0)	31 (23,3)	< 0,001*	6 (6,10)	2 (2,10)	23 (23,0)	28 (24,3)	< 0,001*
<b>Shock</b>	0 (0,00)	0 (0,00)	5 (4,00)	0,006*	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	5 (4,70)	0,004*
<b>Miocardopatía</b>	1 (0,50)	0 (0,00)	19 (14,7)	< 0,001*	0 (0,00)	1 (1,00)	0 (0,00)	19 (17,1)	< 0,001*
<b>Sobreinfecc. bacteriana</b>	9 (4,50)	9 (11,8)	22 (17,5)	0,001*	2 (2,00)	6 (6,20)	11 (11,1)	21 (19,4)	< 0,001*
<b>Sobreinfecc. fúngica</b>	0 (0,00)	1 (1,30)	5 (4,00)	0,009*	0 (0,00)	0 (0,00)	2 (2,00)	4 (3,80)	0,073
<b>TEP</b>	2 (1,00)	4 (5,30)	3 (2,40)	0,111	0 (0,00)	2 (2,10)	4 (4,10)	3 (2,80)	0,276
<b>TVP</b>	2 (1,00)	0 (0,00)	2 (1,60)	0,662	0 (0,00)	2 (2,10)	0 (0,00)	2 (1,90)	0,289
<b>IRA</b>	4 (2,00)	5 (6,60)	27 (21,4)	< 0,001*	3 (3,10)	1 (1,00)	5 (5,10)	27 (25,0)	< 0,001*
<b>Insuficiencia hepática</b>	2 (1,00)	1 (1,30)	2 (1,60)	0,855	0 (0,00)	2 (2,10)	1 (1,00)	2 (1,90)	0,624
<b>Alteración neurológica</b>	3 (1,50)	2 (2,60)	11 (8,70)	0,006*	0 (0,00)	2 (2,10)	4 (4,00)	10 (9,30)	0,003*
<b>Fib. pulmonar residual</b>	7 (7,40)	8 (21,1)	15 (18,8)	0,039*	2 (4,40)	5 (10,6)	11 (21,6)	12 (17,4)	0,076

Datos expresados como n (%). p valor de significación. Sobreinfecc: sobreinfección. Fib: fibrosis.

**Tabla 33.** Complicaciones de los pacientes según los valores de corte de NT-proBNP ajustados por edad.

	< 50 años			50 - 75 años			> 75 años		
	< 450 pg/mL	> 450 pg/mL	p	< 900 pg/mL	> 900 pg/mL	p	< 1800 pg/mL	> 1800 pg/mL	p
<b>n</b>	167	10		228	36		82	32	
<b>SDRA</b>	5 (4,40)	1 (12,5)	0,340	27 (16,5)	9 (29,0)	0,128	11 (16,4)	6 (23,1)	0,551
<b>Shock</b>	0 (0,00)	1 (14,3)	0,058	2 (1,20)	2 (6,9)	0,110	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000
<b>Miocardopatía</b>	1 (0,90)	2 (28,6)	0,009*	3 (1,80)	3 (10,0)	0,048*	2 (3,1)	9 (36,0)	< 0,001*
<b>Sobreinfección bacteriana</b>	4 (3,50)	1 (12,5)	0,294	14 (8,60)	7 (24,1)	0,022*	7 (10,9)	7 (29,2)	0,051
<b>Sobreinfección fúngica</b>	1 (0,90)	0 (0,00)	1,000	2 (1,20)	2 (6,90)	0,110	1 (1,60)	0 (0,00)	1,000
<b>TEP</b>	0 (0,00)	0 (0,00)	1,000	5 (3,10)	0 (0,00)	1,000	3 (4,60)	1 (4,20)	1,000
<b>TVP</b>	0 (0,00)	2 (28,6)	0,003*	2 (1,20)	0 (0,00)	1,000	0 (0,00)	0 (0,00)	1,000
<b>IRA</b>	2 (1,80)	0 (0,00)	1,000	8 (4,90)	11 (36,7)	< 0,001*	10 (15,4)	5 (21,7)	0,525
<b>Insuficiencia hepática</b>	1 (0,90)	0 (0,00)	1,000	3 (1,90)	0 (0,00)	1,000	0 (0,00)	1 (4,30)	0,264
<b>Alteración neurológica</b>	1 (0,90)	0 (0,00)	1,000	5 (3,00)	4 (13,3)	0,034*	5 (7,80)	1 (4,30)	1,000
<b>Fib. pulmonar residual</b>	0 (0,00)	1 (25,0)	0,068	19 (23,2)	3 (17,6)	0,756	4 (10,0)	3 (21,4)	0,358

Datos expresados como n (%). p valor de significación. Fib: fibrosis.

RESULTADOS

**Tabla 34.** Eventos adversos según los valores de corte y cuartiles de NT-proBNP.

	NT-proBNP puntos de corte normalidad				NT-proBNP cuartiles				p
	< 125 pg/mL	125 - 300 pg/mL	> 300 pg/mL	p	< 39,9 pg/mL	39,9 - 122 pg/mL	123 - 420 pg/mL	> 420 pg/mL	
<b>n</b>	283	109	164		139	138	140	139	
<b>Éxito</b>	8 (2,80)	8 (7,40)	40 (24,4)	< 0,001*	1 (0,70)	6 (4,40)	12 (8,60)	37 (26,6)	< 0,001*
<b>UCI</b>	17 (6,10)	9 (8,60)	24 (15,0)	0,007*	5 (3,60)	11 (8,10)	13 (9,60)	21 (15,6)	0,007*
<b>UCI o éxito</b>	19 (6,80)	15 (13,9)	52 (31,7)	< 0,001*	5 (3,60)	13 (9,60)	21 (15,1)	47 (33,8)	< 0,001*

Datos expresados como n (%). p valor de significación.

**Tabla 35.** Eventos adversos según los valores de corte de NT-proBNP ajustados por edad.

	< 50 años			50 - 75 años			> 75 años		
	< 450 pg/mL	> 450 pg/mL	p	< 900 pg/mL	> 900 pg/mL	p	< 1800 pg/mL	> 1800 pg/mL	p
<b>n</b>	167	10		228	36		82	32	
<b>Éxito</b>	2 (1,20)	2 (20,0)	0,016*	15 (6,60)	6 (16,7)	0,050	17 (20,7)	14 (43,8)	0,019*
<b>UCI</b>	7 (4,20)	4 (40,0)	0,001*	23 (10,3)	11 (30,6)	0,002*	4 (5,10)	1 (3,20)	1,000
<b>UCI o éxito</b>	8 (4,80)	4 (40,0)	0,002*	29 (12,8)	12 (33,3)	0,005*	19 (23,2)	14 (43,8)	0,039*

Datos expresados como n (%). p valor de significación.

RESULTADOS

**Tabla 36.** Clasificación OMS al alta según los valores de corte y cuartiles de NT-proBNP.

	NT-proBNP puntos de corte normalidad				NT-proBNP cuartiles				p
	< 125 pg/mL	125 - 300 pg/mL	> 300 pg/mL	p	< 39,9 pg/mL	39,9 - 122 pg/mL	123 - 420 pg/mL	> 420 pg/mL	
<b>n</b>	283	109	164		139	138	140	139	
<b>Clase OMS al alta</b>				< 0,001*					< 0,001*
≤ 2	261 (96,7)	87 (86,1)	114 (76,0)		132 (97,1)	124 (96,9)	113 (87,6)	93 (72,7)	
7	9 (3,30)	14 (13,9)	36 (24,0)		4 (2,90)	4 (3,10)	16 (12,4)	35 (27,3)	

Datos expresados como n (%). p valor de significación.

**Tabla 37.** Clasificación OMS al alta según los valores de corte de NT-proBNP ajustados por edad.

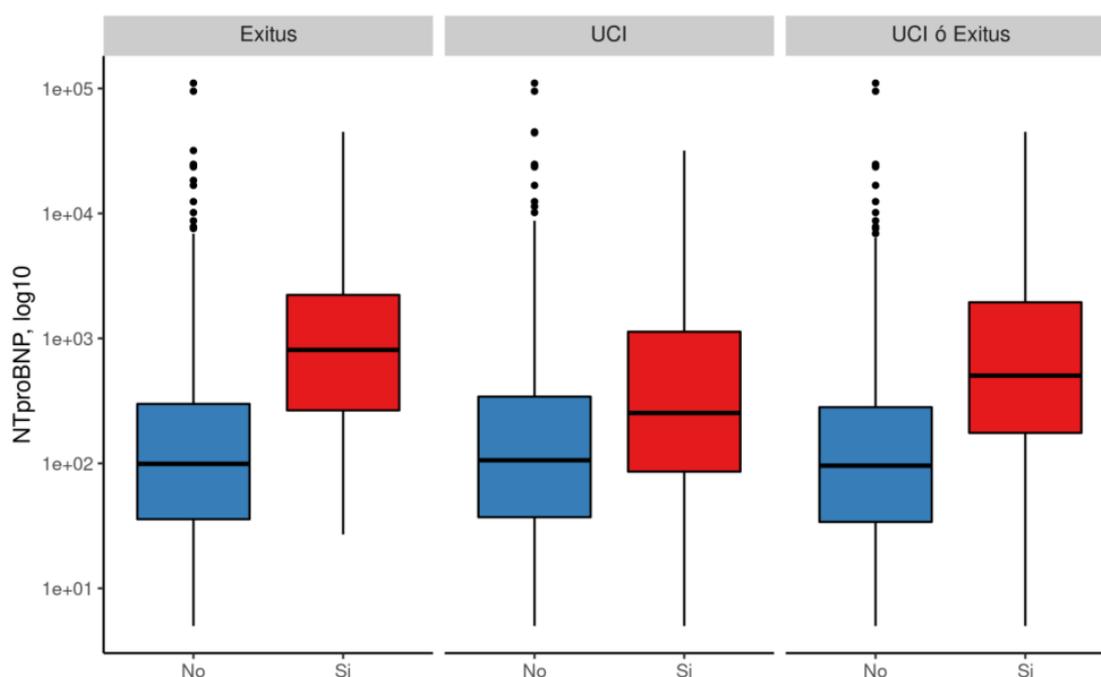
	< 50 años			50 - 75 años			> 75 años		
	< 450 pg/mL	> 450 pg/mL	p	< 900 pg/mL	> 900 pg/mL	p	< 1800 pg/mL	> 1800 pg/mL	p
<b>n</b>	167	10		228	36		82	32	
<b>Clase OMS al alta</b>			0,029*			0,141			0,007*
≤ 2	156 (98,1)	8 (80,0)		194 (90,7)	28 (82,4)		60 (81,1)	16 (53,3)	
7	3 (1,90)	2 (20,0)		20 (9,30)	6 (17,6)		14 (18,9)	14 (46,7)	

Datos expresados como n (%). p valor de significación.

### 4.2.2.3 Valor pronóstico

Tal como se observa en la figura 8, la mediana de los pacientes que tuvieron un evento adverso también se encuentra por encima de los niveles anormales de NT-proBNP, siendo la de éxitus la más alta (NT-proBNP  $\leq$  1000 pg/mL).

**Figura 8.** Distribución en forma de boxplot de los valores de NT-proBNP, transformados a logaritmo 10, para cada evento adverso.



La mayoría de los pacientes que presentaron un evento adverso tuvieron cifras de NT-proBNP  $>$  300 pg/mL. Así, el 75% de los pacientes que fallecieron o precisaron UCI/éxitus, tuvieron cifras  $\leq$  5000 pg/mL, mientras que los que precisaron UCI, en un 75% presentaron cifras  $\leq$  2000 pg/mL.

Además, un 25% de los pacientes de los que precisaron UCI, presentaron cifras NT-proBNP  $\leq$  100 pg/mL, teniendo incluso algún paciente una NT-proBNP  $<$  10 pg/mL.

Por otro lado, un 25% de los pacientes que fallecieron o precisaron UCI/éxitus, presentaron cifras  $>$  5000 pg/mL, y un 25% de los que solo precisaron

## RESULTADOS

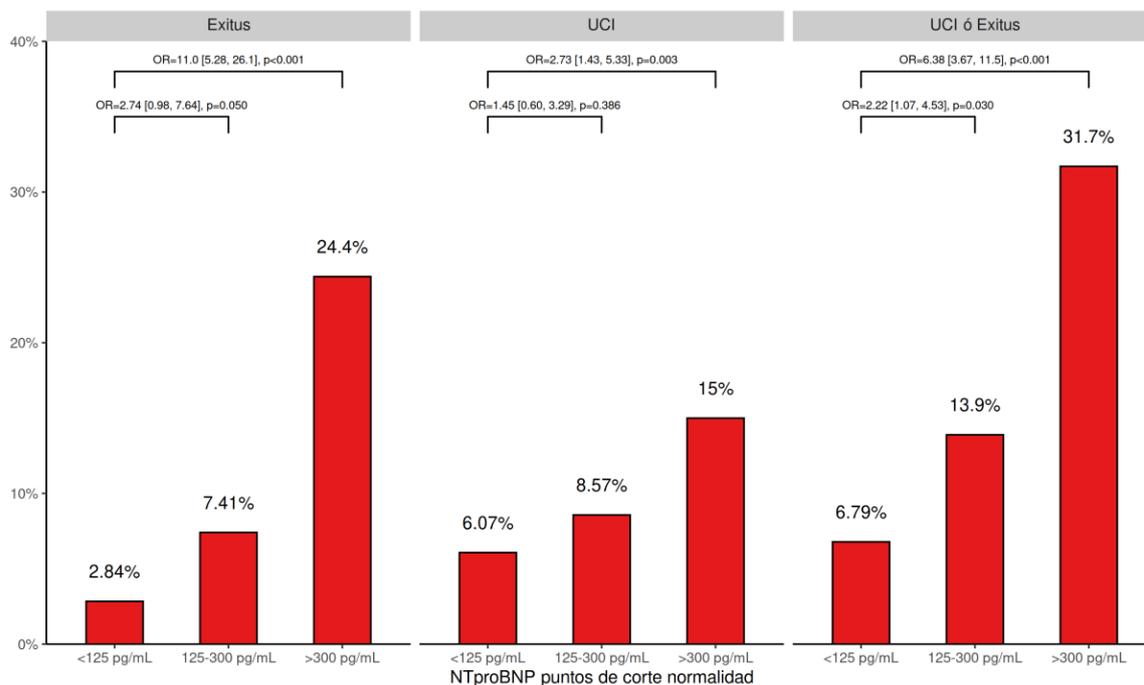
UCI tuvieron niveles de NT-proBNP > 2000 pg/mL. Algún paciente tuvo incluso una NT-proBNP de 50 000 pg/mL en cada uno de los eventos adversos.

El 50% de los pacientes que fallecieron, presentaron cifras de NT-proBNP de 500 a 5000 pg/mL, los que ingresaron en UCI niveles de 100 a 2000 pg/mL, y el 50% de los pacientes que fallecieron o ingresaron en UCI, tuvieron niveles de NT-proBNP entre 300 y 5000 pg/mL (figura 8).

La figura 9 muestra la frecuencia de eventos adversos y el riesgo asociado en cada punto de corte del NT-proBNP. Como vemos, hay mayor número de éxitos o ingresos en UCI en pacientes con valores de NT-proBNP > 300 pg/mL: un 24,4% para muerte, 15% para ingreso en UCI y un 31,7% para cuidados intensivos o muerte. Los OR correspondientes fueron 11 (IC 95%: 5,28 - 26,1), 2,73 (IC 95%: 1,43 - 5,33), 6,38 (IC 95%: 3,67 - 11,5) para muerte, necesidad de cuidados intensivos y UCI/muerte, respectivamente. Por tanto, la mayor cantidad de pacientes con niveles patológicos de NT-proBNP (> 300 pg/mL) en los tres eventos adversos fue significativamente más grande que el número de pacientes con niveles de intermedio (125 - 300 pg/mL) y bajo riesgo (< 125 pg/mL); es decir, existe más riesgo de sufrir dichos eventos adversos en aquellos pacientes con niveles de NT-proBNP patológicos.

Por otro lado, al comparar los grupos de niveles < 125 pg/mL y 125 - 300 pg/mL en los tres eventos adversos, las OR correspondientes fueron 2,74 (IC 95%: 0,98 - 7,64), 1,45 (IC 95%: 0,60 - 3,29) y 2,22 (IC 95%: 1,07 - 4,53). Existe más riesgo de muerte o UCI/muerte en aquellos pacientes con niveles de NT-proBNP intermedios (figura 9).

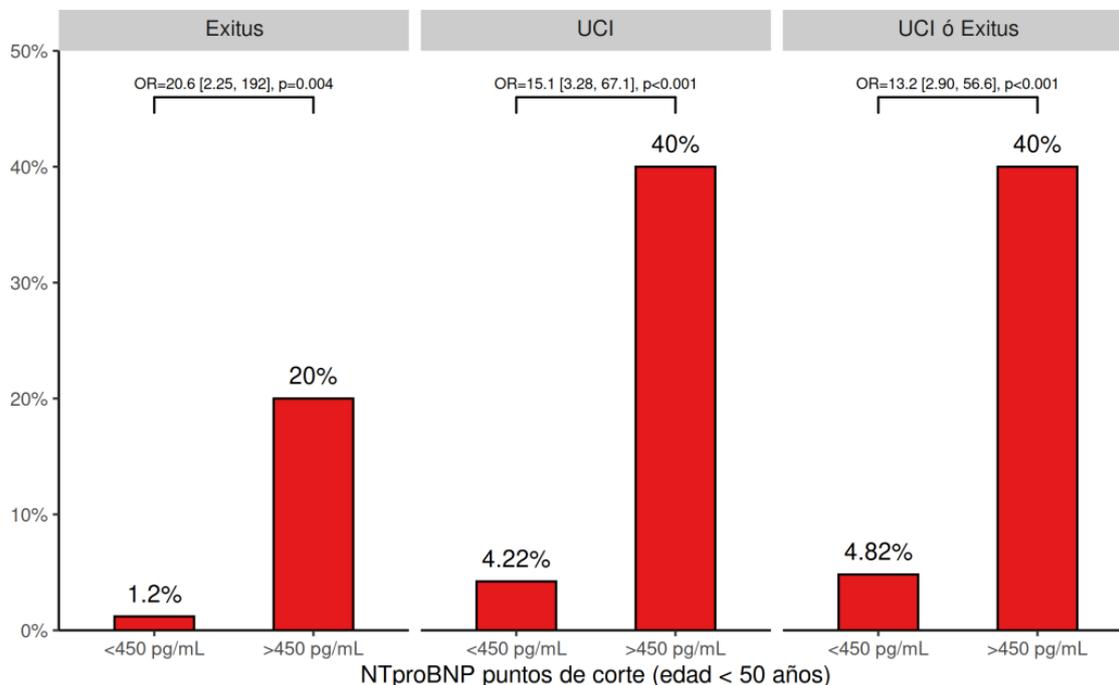
**Figura 9.** Proporción de individuos en cada evento adverso, agrupados por los puntos de corte de NT-proBNP, OR y p valores del modelo de regresión univariado.



En la figura 10 se observa la frecuencia de eventos adversos y el riesgo asociado al punto de corte de NT-proBNP para pacientes < 50 años. Vemos que existe un mayor número de éxitos o ingresos en UCI en pacientes con valores patológicos. Así, un 20% para muerte, 40% para ingreso en UCI y un 40% para cuidados intensivos o muerte. Los OR correspondientes fueron 20,6 (IC 95%: 2,25 - 192), 15,1 (IC 95%: 3,28 - 67,1), 13,2 (IC: 95%: 2,90 - 56,6) para muerte, necesidad de cuidados intensivos y UCI/muerte, respectivamente. Por tanto, en el grupo de < 50 años, el número de pacientes con NT-proBNP > 450 pg/mL fue significativamente mayor para todos los eventos adversos que el número de pacientes que presentaron una NT-proBNP < 450 pg/mL (figura 10).

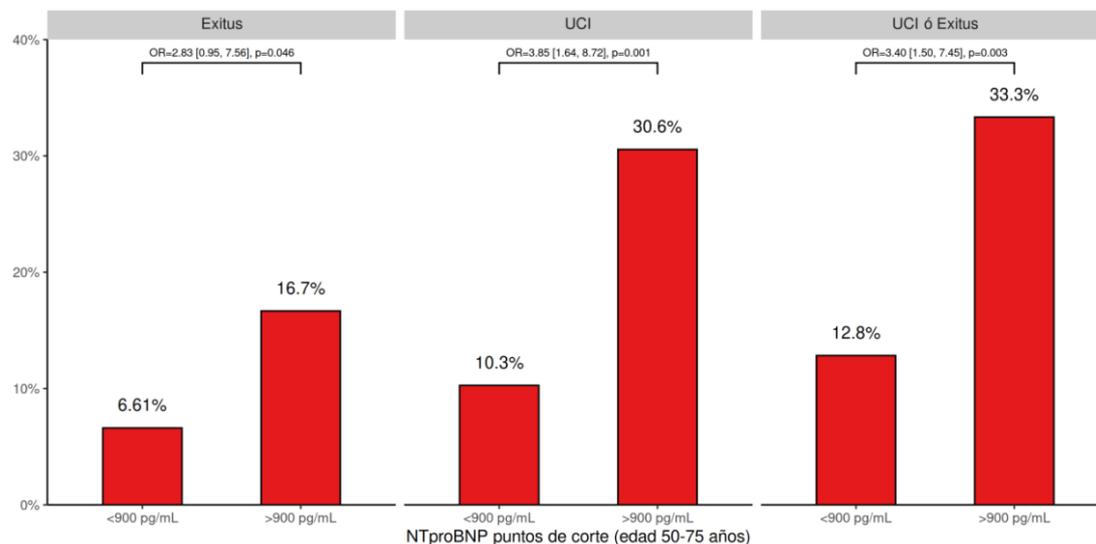
## RESULTADOS

**Figura 10.** Proporción de individuos en cada evento adverso, agrupados por los puntos de corte de NT-proBNP en grupo de edad < 50 años, junto con los OR y p valores del modelo de regresión univariado.



A continuación, se observa la frecuencia de eventos adversos y el riesgo asociado al punto de corte de NT-proBNP para pacientes entre 50 y 75 años. Como en el caso anterior, existe un mayor número de éxitus o ingresos en UCI en pacientes con valores patológicos. Así, un 16,7% para muerte, 30,6% para ingreso en UCI y un 33,3% para cuidados intensivos o muerte. Los OR correspondientes fueron 2,83 (IC 95%: 0,95 - 7,56), 3,85 (IC 95%: 1,64 - 8,72), 3,40 (IC 95%: 1,50 - 7,45) para muerte, necesidad de cuidados intensivos y UCI/muerte, respectivamente. Por tanto, en el grupo de 50 - 75 años, el número de pacientes con NT-proBNP > 900 pg/mL fue significativamente mayor para todos los eventos adversos que el número de pacientes que presentaron una NT-proBNP < 900 pg/mL (figura 11).

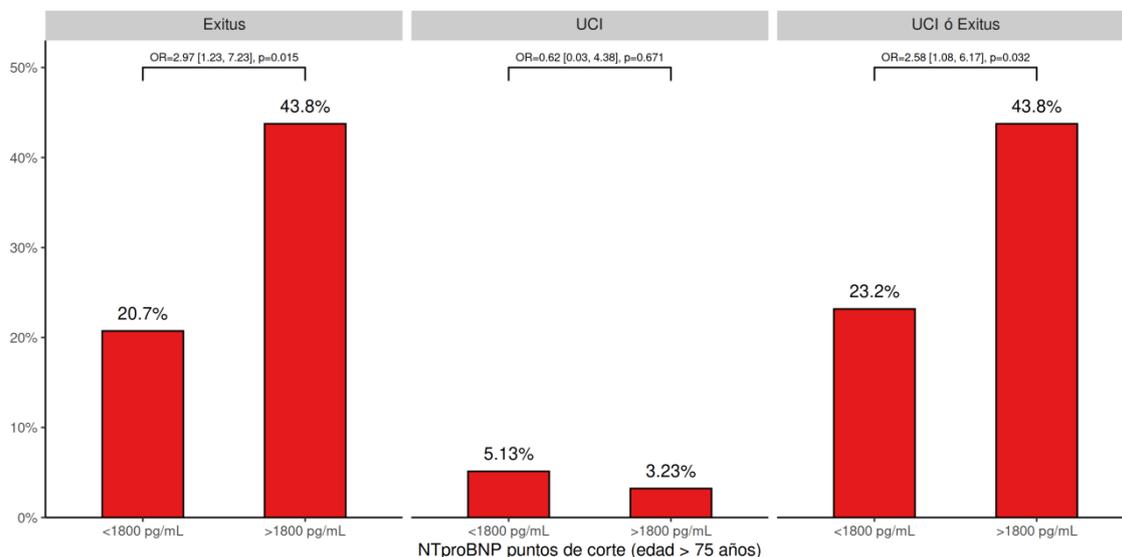
**Figura 11.** Proporción de individuos en cada evento adverso, agrupados por los puntos de corte de NT-proBNP en grupo de edad 50 - 75 años, junto con los OR y p valores del modelo de regresión univariado.



Así mismo, en la figura 12 se muestra la frecuencia de eventos adversos y el riesgo asociado al punto de corte de NT-proBNP para pacientes > 75 años. En esta ocasión, existe un mayor número de éxitos o ingresos en UCI en pacientes con valores patológicos para éxitos y UCI/muerte, pero hay una mayor proporción de pacientes con valores normales en el caso de necesidad de UCI. Los OR correspondientes fueron 2,97 (IC 95%: 1,23 - 7,23), 0,62 (IC 95%: 0,03 - 4,38), 2,58 (IC 95%: 1,08 - 6,17) para muerte, necesidad de cuidados intensivos y UCI/muerte, respectivamente. Por tanto, existe un riesgo para muerte o UCI/muerte en aquellos pacientes > 75 años con niveles de NT-proBNP > 1800 pg/mL (figura 12). No hubo significación estadística para UCI.

## RESULTADOS

**Figura 12.** Proporción de individuos en cada evento adverso, agrupados por los puntos de corte de NT-proBNP en grupo de edad > 75 años, junto con los OR y p valores del modelo de regresión univariado.



### 4.2.3 VALOR DISCRIMINATIVO BASADO EN CURVAS ROC

Para la predicción de muerte, el análisis de la curva ROC mostró un área bajo la curva para valores elevados de TnT de 0,820 (0,771 - 0,869); por su parte, para niveles elevados de NT-proBNP, el área bajo la curva fue de 0,796 (0,740 - 0,852) (figura 13).

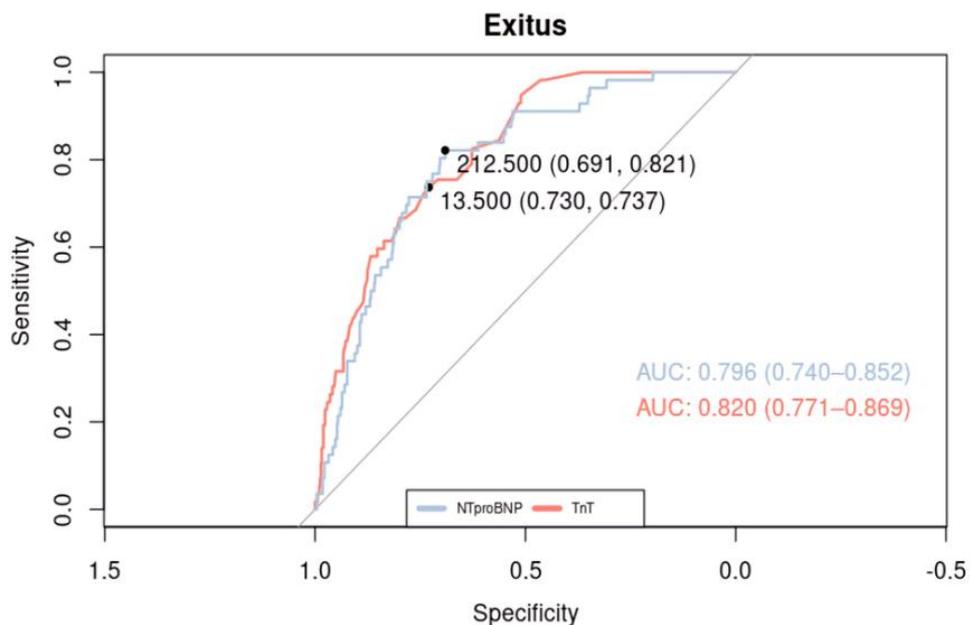
Respecto al ingreso en UCI, el área bajo la curva ROC obtenida fue de 0,647 (0,570 - 0,724) y de 0,644 (0,565 - 0,724) para niveles altos de TnT y NT-proBNP, respectivamente (figura 14).

En cuanto a la necesidad de ingreso en UCI o muerte, el área bajo la curva ROC obtenida fue de 0,758 (0,704 - 0,813) para niveles altos de TnT y de 0,743 (0,686 - 0,800) para niveles altos de NT-proBNP (figura 15).

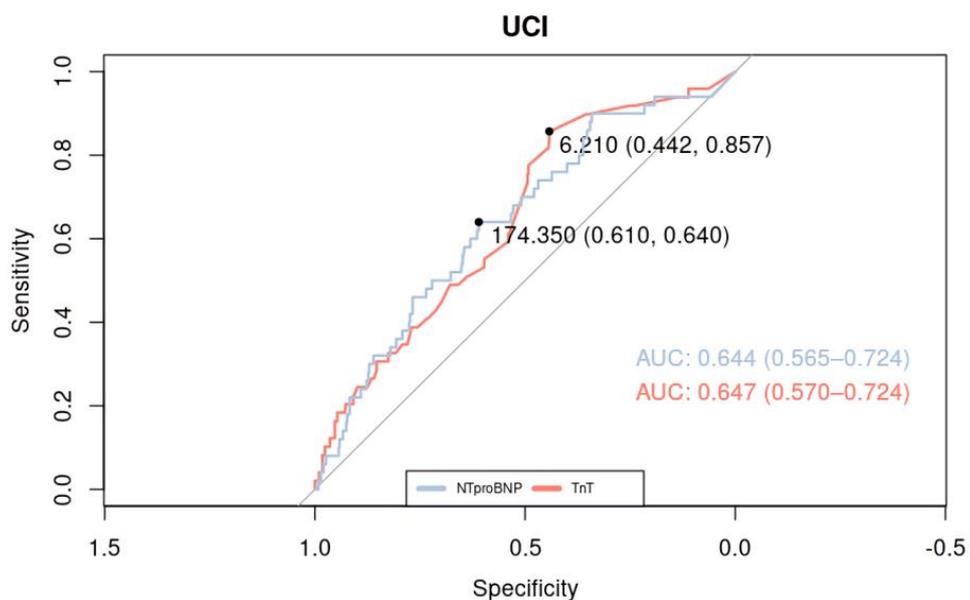
## RESULTADOS

Todos estos valores cercanos a 0,8, en particular para la predicción de muerte, podrían indicar que ambos marcadores son buenos predictores de los eventos adversos de la enfermedad.

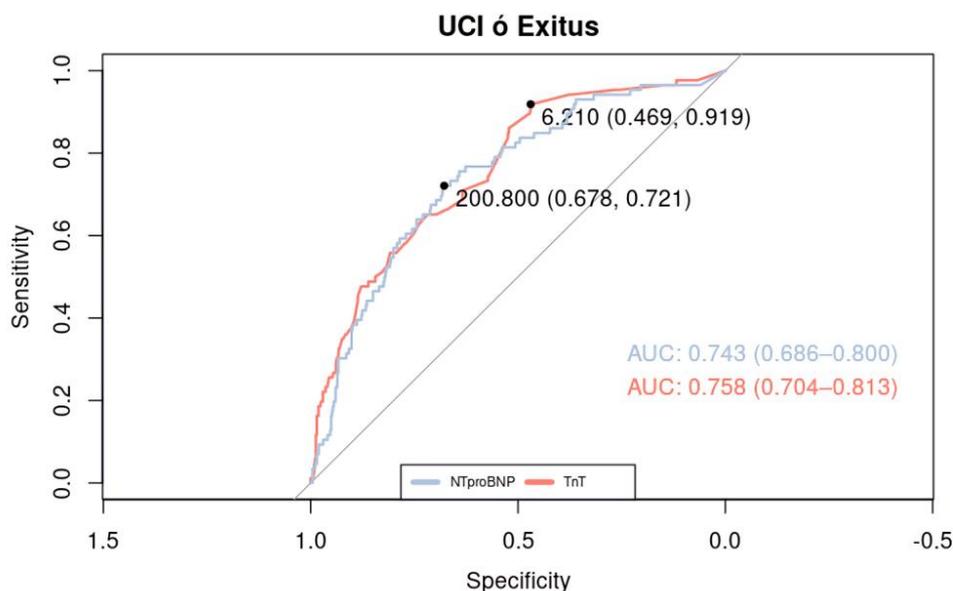
**Figura 13.** Curvas ROC de TnT y NT-proBNP para éxitus.



**Figura 14.** Curvas ROC de TnT y NT-proBNP para UCI.



**Figura 15.** Curvas ROC de TnT y NT-proBNP para UCI o éxitus.



### 4.3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Utilizando el método estadístico llamado Stratum-specific LR (SSLR) se ha calculado tres grupos de riesgo para TnT y NT-proBNP:

- TnT: < 9,01 ng/L, 9,01 - 17,3 ng/L y > 17,3 ng/L.
- NT-proBNP: < 172 pg/mL, 172 - 413 pg/mL y > 413 pg/mL.

Las tablas 38 y 39 muestran un modelo sencillo utilizando las variables de sexo, edad, TnT y NT-proBNP tanto con los puntos de corte establecidos en el estudio (tabla 38), como con los grupos de riesgo calculados (tabla 39). Cuanto menor es el valor del criterio de información de Akaike (AIC), mejor explica el modelo la muerte, por lo que los grupos de riesgo (AIC = 304,28) explican un poco mejor que los puntos de corte convencionales (AIC = 306,07). Además, los dos grupos de riesgo altos tanto de TnT como de NT-proBNP son estadísticamente significativos ( $p = 0,045$  y  $p = 0,023$ , respectivamente).

**Tabla 38.** Modelo simple con puntos de corte convencionales para los biomarcadores cardiacos.

Predictores	Odds Ratios	P
<b>Edad</b>	1,04 (1,01 - 1,07)	0,008*
<b>Hombre</b>	1,55 (0,84 - 2,92)	0,169
<b>TnT punto de corte</b>		
> 14 ng/L	1,84 (0,83 - 4,25)	0,141
<b>NT-proBNP punto de corte</b>		
125 - 300 pg/mL	1,33 (0,44 - 3,98)	0,603
> 300 pg/mL	3,43 (1,3 - 9,69)	0,015*

AIC = 306,07.

**Tabla 39.** Modelo simple con mejores puntos de corte para los biomarcadores cardiacos.

Predictores	Odds Ratios	p
<b>Edad</b>	1,03 (1,01 - 1,06)	0,015*
<b>Hombre</b>	1,48 (0,8 - 2,82)	0,218
<b>TnT grupo de riesgo</b>		
9,01 - 17,3 ng/L	1,35 (0,47 - 3,83)	0,573
> 17,3 ng/L	2,74 (1,05 - 7,64)	0,045*
<b>NT-proBNP grupos de riesgo</b>		
172 - 413 pg/mL	1,38 (0,48 - 3,93)	0,542
> 413 pg/mL	3,03 (1,19 - 8,11)	0,023*

AIC = 304,28.

## RESULTADOS

Para comparar y poder ver aún más el poder predictor de estos dos marcadores, se ha realizado tres modelos: uno solo con las variables de edad y sexo; otro añadiendo dímero D, ferritina, IL - 6 y PCR; y un tercero incorporando además TnT y NT-proBNP, para los puntos de corte (tabla 40) y para los grupos de riesgo (tabla 41).

**Tabla 40.** Análisis estadístico y comparación con puntos de corte.

	Model 1		Model 2		Model 3	
	Odds ratio (95% CI)	p	Odds ratio (95% CI)	p	Odds ratio (95% CI)	p
<b>Edad (años)</b>	1,08 (1,05 - 1,12)	< 0,001*	1,08 (1,04 - 1,12)	< 0,001*	1,04 (1,00 - 1,09)	0,080
<b>Hombre</b>	1,83 (0,82 - 4,35)	0,151	1,62 (0,67 - 4,15)	0,297	1,69 (0,69 - 4,45)	0,265
<b>Dímero D - log10</b>	-	-	2,41 (1,02 - 5,67)	0,042*	2,25 (0,88 - 5,55)	0,081
<b>Ferritina - log10</b>	-	-	4,03 (1,53 - 11,60)	0,006*	4,75 (1,72 - 14,37)	0,004*
<b>IL - 6 - log10</b>	-	-	3,38 (1,37 - 9,05)	0,011*	2,82 (1,12 - 7,82)	0,034*
<b>PCR - log10</b>	-	-	0,67 (0,19 - 2,44)	0,535	0,55 (0,16 - 2,01)	0,355
<b>TnT puntos de corte</b>						
< 14 ng/L: referencia	-	-	-	-	-	-
> 14 ng/L	-	-	-	-	1,83 (0,59 - 5,93)	0,302
<b>NT-proBNP puntos de corte</b>						
< 125 pg/mL: referencia	-	-	-	-	-	-
125 - 300 pg/mL	-	-	-	-	1,31 (0,25 - 7,73)	0,747
> 300 pg/mL	-	-	-	-	4,82 (1,22 - 24,88)	0,035*

AIC: Model 1 = 183,87; Model 2 = 170,44 and Model 3 = 165,60.

Likelihood-ratio test: Model 1 vs Model 2 (p < 0,001); Model 1 vs Model 3 (p < 0,001); Model 2 vs Model 3 (p = 0,013).

**Tabla 41.** Análisis estadístico y comparación con grupos de riesgo.

	Model 1		Model 2		Model 3	
	Odds ratio (95% CI)	p	Odds ratio (95% CI)	p	Odds ratio (95% CI)	p
<b>Edad (años)</b>	1,08 (1,05 - 1,12)	< 0,001*	1,08 (1,04 - 1,12)	< 0,001*	1,04 (1,00 - 1,08)	0,096
<b>Hombre</b>	1,83 (0,82 - 4,35)	0,151	1,62 (0,67 - 4,15)	0,297	1,63 (0,64 - 4,42)	0,319
<b>Dímero D - log10</b>	-	-	2,41 (1,02 - 5,67)	0,042*	2,07 (0,76 - 5,52)	0,144
<b>Ferritina - log10</b>	-	-	4,03 (1,53 - 11,60)	0,006*	4,99 (1,76 - 15,68)	0,004*
<b>IL - 6 - log10</b>	-	-	3,38 (1,37 - 9,05)	0,011*	2,99 (1,15 - 8,67)	0,032*
<b>PCR - log10</b>	-	-	0,67 (0,19 - 2,44)	0,535	0,55 (0,15 - 2,11)	0,367
<b>TnT puntos de corte</b>						
< 9,01 ng/L: referencia	-	-	-	-	-	-
9,01 - 17,3 ng/L	-	-	-	-	0,27 (0,03 - 1,44)	0,155
> 17,3 ng/L	-	-	-	-	1,41 (0,37 - 5,63)	0,615
<b>NT-proBNP puntos de corte</b>						
< 172 pg/mL: referencia	-	-	-	-	-	-
172 - 413 pg/mL	-	-	-	-	3,17 (0,62 - 18,48)	0,169
> 413 pg/mL	-	-	-	-	7,98 (1,98 - 42,03)	0,006*

AIC: Model 1 = 183,87; Model 2 = 170,44 and Model 3 = 160,31.

Likelihood-ratio test: Model 1 vs Model 2 (p < 0,001); Model 1 vs Model 3 (p < 0,001); Model 2 vs Model 3 (p = 0,001).

El AIC más bajo se obtiene en el tercer modelo tanto en el análisis con los puntos de corte convencionales (AIC = 165,60) como con los grupos de riesgo (AIC = 160,31), por lo que a pesar de que las cuatro variables añadidas en el segundo modelo son muy predictoras (AIC = 170,44 en ambos análisis), los dos biomarcadores cardiacos mejoran aun así el modelo y se confirma su poder predictor.

## RESULTADOS

Para afirmar que el modelo 3 con los biomarcadores añadidos es el mejor de todos, se ha realizado el test Likelihood-ratio, o prueba de razón de verisimilitud, con el que se observa la mejora del modelo 2 con respecto al modelo 1, del modelo 3 en relación al modelo 1, y del modelo 3 en cuanto al modelo 2, en ambos análisis.

En las tablas 42 y 43, además, se ha añadido la clase OMS en las primeras 24 horas al modelo 2 y 3 para los puntos de corte (tabla 42) y para los grupos de riesgo (tabla 43), y así conocer si los biomarcadores cardiacos añaden lo mismo para pacientes con situaciones clínicas aceptables y no aceptables al ingreso.

Como vemos, el modelo 3 es el que tiene menor AIC: AIC = 202,53 para puntos de corte y AIC = 202,47 para los grupos de riesgo. Además, dicho modelo sigue siendo significativamente mejor, tanto si lo comparamos con el modelo 1, como con el modelo 2, en ambos análisis.

RESULTADOS

**Tabla 42.** Análisis estadístico y comparación con clase OMS, con puntos de corte.

	Model 1		Model 2		Model 3	
	Odds ratio (95% CI)	p	Odds ratio (95% CI)	p	Odds ratio (95% CI)	p
<b>Edad (años)</b>	1,07 (1,05 - 1,09)	< 0,001*	1,08 (1,05 - 1,12)	< 0,001*	1,04 (1,00 - 1,08)	0,067
<b>Hombre</b>	1,57 (0,5 - 4,78)	0,490	1,76 (0,79 - 4,15)	0,176	1,78 (0,79 - 4,26)	0,176
<b>Dímero D - log10</b>	-	-	2,58 (1,21 - 5,43)	0,012*	2,25 (1,02 - 4,88)	0,040*
<b>Ferritina - log10</b>	-	-	3,17 (1,31 - 8,22)	0,013*	3,48 (1,41 - 9,29)	0,009*
<b>IL - 6 - log10</b>	-	-	2,33 (1,10 - 5,38)	0,036*	1,84 (0,87 - 4,24)	0,129
<b>PCR - log10</b>	-	-	0,65 (0,22 - 1,97)	0,437	0,60 (0,21 - 1,78)	0,342
<b>Clase OMS primeras 24 horas</b>						
3: referencia	-	-	-	-	-	-
≥ 4	-	-	2,50 (0,88 - 8,84)	0,111	3,09 (1,05 - 11,26)	0,057
<b>TnT puntos de corte</b>						
< 14 ng/L: referencia						
> 14 ng/L	-	-	-	-	2,39 (0,83 - 7,28)	0,112
<b>NT-proBNP puntos de corte</b>						
< 125 pg/mL: referencia	-	-	-	-	-	-
125 - 300 pg/mL	-	-	-	-	1,93 (0,43 - 10,20)	0,398
> 300 pg/mL	-	-	-	-	4,48 (1,19 - 21,96)	0,038*

AIC: Model 1 = 332,65; Model 2 = 208,85 and Model 3 = 202,53.

Likelihood-ratio test: Model 1 vs Model 2 (p < 0,001); Model 1 vs Model 3 (p < 0,001); Model 2 vs Model 3 (p = 0,008).

**Tabla 43.** Análisis estadístico y comparación con clase OMS, con grupos de riesgo.

	Model 1		Model 2		Model 3	
	Odds ratio (95% CI)	p	Odds ratio (95% CI)	p	Odds ratio (95% CI)	p
<b>Edad (años)</b>	1,07 (1,05 - 1,09)	< 0,001*	1,08 (1,05 - 1,12)	< 0,001*	1,04 (1,00 - 1,08)	0,052
<b>Hombre</b>	1,57 (0,5 - 4,78)	0,490	1,76 (0,79 - 4,15)	0,176	1,80 (0,78 - 4,35)	0,178
<b>Dímero D - log10</b>	-	-	2,58 (1,21 - 5,43)	0,012*	2,17 (0,93 - 4,95)	0,067
<b>Ferritina - log10</b>	-	-	3,17 (1,31 - 8,22)	0,013*	3,45 (1,40 - 9,23)	0,010*
<b>IL - 6 - log10</b>	-	-	2,33 (1,10 - 5,38)	0,036*	1,73 (0,81 - 4,03)	0,179
<b>PCR - log10</b>	-	-	0,65 (0,22 - 1,97)	0,437	0,63 (0,21 - 1,95)	0,409
<b>Clase OMS primeras 24 horas</b>						
3: referencia	-	-	-	-	-	-
≥ 4	-	-	2,50 (0,88 - 8,84)	0,111	2,73 (0,91 - 10,07)	0,095
<b>TnT puntos de corte</b>						
< 9,01 ng/L: referencia	-	-	-	-	-	-
9,01 - 17,3 ng/L	-	-	-	-	0,52 (0,10 - 2,31)	0,410
> 17,3 ng/L	-	-	-	-	2,20 (0,62 - 8,43)	0,231
<b>NT-proBNP puntos de corte</b>						
< 172 pg/mL: referencia	-	-	-	-	-	-
172 - 413 pg/mL	-	-	-	-	1,48 (0,33 - 6,38)	0,598
> 413 pg/mL	-	-	-	-	3,79 (1,12 - 14,41)	0,038*

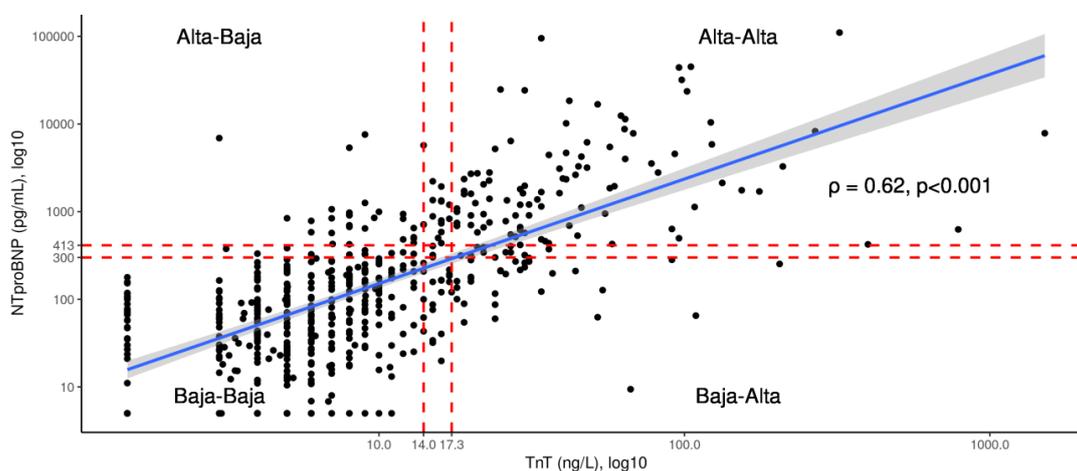
AIC: Model 1 = 332,65; Model 2 = 208,85 and Model 3 = 200,47.

Likelihood-ratio test: Model 1 vs Model 2 (p < 0,001); Model 1 vs Model 3 (p < 0,001); Model 2 vs Model 3 (p = 0,003).

### 4.3.1 ANÁLISIS DE LA INTERACCIÓN ENTRE AMBOS BIOMARCADORES CARDIACOS

En la figura 16 se observa la correlación positiva significativa que hay entre TnT y NT-proBNP (coeficiente de correlación de Spearman,  $\rho = 0,62$ ;  $p < 0,001$ ). Además, se muestra la distribución de pacientes que existe en cada una de las cuatro agrupaciones, considerando las dos definiciones de TnT y NT-proBNP elevadas o bajas.

**Figura 16.** Análisis de las variables TnT y NT-proBNP elevadas, o una elevada.



Por un lado, si tenemos en cuenta los puntos de corte convencionales para TnT y NT-proBNP ( $> 14$  ng/L y  $> 300$  pg/mL, respectivamente), el número de pacientes en la distribución por grupos fue: alta - alta, 122 (22,0%); baja - baja, 346 (62,3%); alta - baja, 41 (7,4%); baja - alta: 46 (8,3%).

Por otro lado, si tenemos en cuenta los grupos de riesgo establecidos para TnT y NT-proBNP ( $> 17,3$  ng/L y  $> 413$  pg/mL, respectivamente), el número de pacientes en la distribución por grupos fue: alta - alta, 96 (17,3%); baja - baja, 375 (67,6%); alta - baja, 43 (7,7%); baja - alta, 41 (7,4%).

## RESULTADOS

Como vemos, en ambas definiciones, existe una mayor concentración de pacientes en el grupo con cifras de TnT y NT-proBNP bajas, seguido de niveles de ambos biomarcadores elevados.

En base a esta interacción entre TnT y NT-proBNP, se llevó a cabo un nuevo análisis de ajuste multivariante en el que se examinaron los tres modelos clínicos, y la adición de la variable cualitativa de interacción según se tuviera en cuenta el valor de referencia previamente establecido, los puntos de corte convencionales (tabla 44), o el obtenido en nuestro análisis, los grupos de riesgo (tabla 45).

Considerando los valores convencionales de referencia en la interacción, y el ajuste solo por edad y sexo, la presencia de NT-proBNP elevado se asoció a casi 5 veces más riesgo, que aumentó a casi 7 veces cuando la TnT también estuvo elevada. La adición de variables analíticas y clínicas de riesgo en los modelos 2 y 3 puso en evidencia la interacción entre TnT y NT-proBNP cuando ambos están elevados, con un riesgo de más de 8 veces superior, siendo predictor más fuerte por encima de edad, sexo, ferritina, dímero D, IL - 6, PCR y clase OMS en las primeras 24 horas (tabla 44).

RESULTADOS

**Tabla 44.** Análisis con puntos de corte (TnT > 14 ng/L, NT-proBNP > 300 pg/mL).

	Model 1		Model 2		Model 3	
	Odds ratio (95% CI)	p	Odds ratio (95% CI)	p	Odds ratio (95% CI)	p
<b>Edad</b>	1,03 (1,01 - 1,06)	0,012*	1,04 (1,01 - 1,08)	0,011*	1,04 (1,01 - 1,08)	0,053
<b>Hombre</b>	1,49 (0,80 - 2,81)	0,211	1,35 (0,68 - 2,73)	0,402	1,81 (0,81 - 4,31)	0,161
<b>Dímero D - log10</b>	-	-	2,15 (1,08 - 4,25)	0,027*	2,24 (1,01 - 4,86)	0,042*
<b>Ferritina - log10</b>	-	-	2,16 (1,00 - 4,82)	0,054	3,38 (1,38 - 9,00)	0,011*
<b>IL - 6 - log10</b>	-	-	1,81 (0,92 - 3,75)	0,097	1,79 (0,85 - 4,09)	0,141
<b>PCR - log10</b>	-	-	1,07 (0,44 - 2,76)	0,878	0,62 (0,21 - 1,84)	0,378
<b>Clase OMS primeras 24h</b>						
3: referencia	-	-	-	-	-	-
≥ 4	-	-	-	-	3,00 (1,02 - 10,91)	0,064
<b>TnT, NT-proBNP</b>						
Ambos bajos: referencia	-	-	-	-	-	-
TnT alta	2,88 (0,84 - 9,31)	0,081	1,97 (0,52 - 7,00)	0,301	3,57 (0,74 - 17,47)	0,106
NT-proBNP alto	4,57 (1,39 - 14,10)	0,009*	2,69 (0,71 - 9,29)	0,124	4,33 (0,91 - 20,58)	0,058
Ambos altos	6,79 (2,72 - 17,99)	< 0,001*	4,40 (1,57 - 13,18)	0,006*	8,25 (2,29 - 35,07)	0,002*

AIC: Model 1 = 299,19; Model 2 = 163,29; Model 3 = 202,37.

En los modelos que consideraron la elevación en base a los puntos de referencia obtenidos en nuestra población (los grupos de riesgo), el comportamiento de la interacción fue similar y se asoció a un mayor riesgo, que alcanzó hasta casi 10 veces en el modelo con mayor ajuste (modelo 3) (tabla 45).

**Tabla 45.** Análisis con grupos de riesgo (TnT > 17,3 ng/L, NT-proBNP > 413 pg/mL).

	Model 1		Model 2		Model 3	
	Odds ratio (95% CI)	p	Odds ratio (95% CI)	p	Odds ratio (95% CI)	p
<b>Edad</b>	1,04 (1,01 - 1,07)	0,006*	1,04 (1,01 - 1,08)	0,006*	1,04 (1,00 - 1,08)	0,060
<b>Hombre</b>	1,52 (0,82 - 2,87)	0,188	1,36 (0,69 - 2,77)	0,385	1,83 (0,80 - 4,40)	0,162
<b>Dímero D - log10</b>	-	-	2,05 (1,02 - 4,03)	0,039*	2,07 (0,90 - 4,62)	0,079
<b>Ferritina - log10</b>	-	-	2,31 (1,08 - 5,14)	0,035*	3,45 (1,40 - 9,20)	0,010*
<b>IL - 6 - log10</b>	-	-	1,75 (0,90 - 3,58)	0,114	1,64 (0,77 - 3,77)	0,216
<b>PCR - log10</b>	-	-	1,17 (0,47 - 3,04)	0,743	0,64 (0,21 - 1,97)	0,424
<b>Clase OMS primeras 24h</b>						
3: referencia	-	-	-	-	-	-
≥ 4	-	-	-	-	2,82 (0,94 - 10,31)	0,084
<b>TnT, NT-proBNP</b>						
Ambos bajos: referencia	-	-	-	-	-	-
TnT alta	3,01 (0,95 - 8,92)	0,051	2,41 (0,71 - 7,68)	0,143	3,72 (0,80 - 16,89)	0,086
NT-proBNP alto	3,22 (1,06 - 9,14)	0,031*	1,98 (0,60 - 6,05)	0,243	3,30 (0,72 - 14,27)	0,108
Ambos altos	6,65 (2,86 - 16,07)	< 0,001*	4,48 (1,75 - 11,91)	0,002*	9,93 (2,98 - 37,46)	< 0,001*

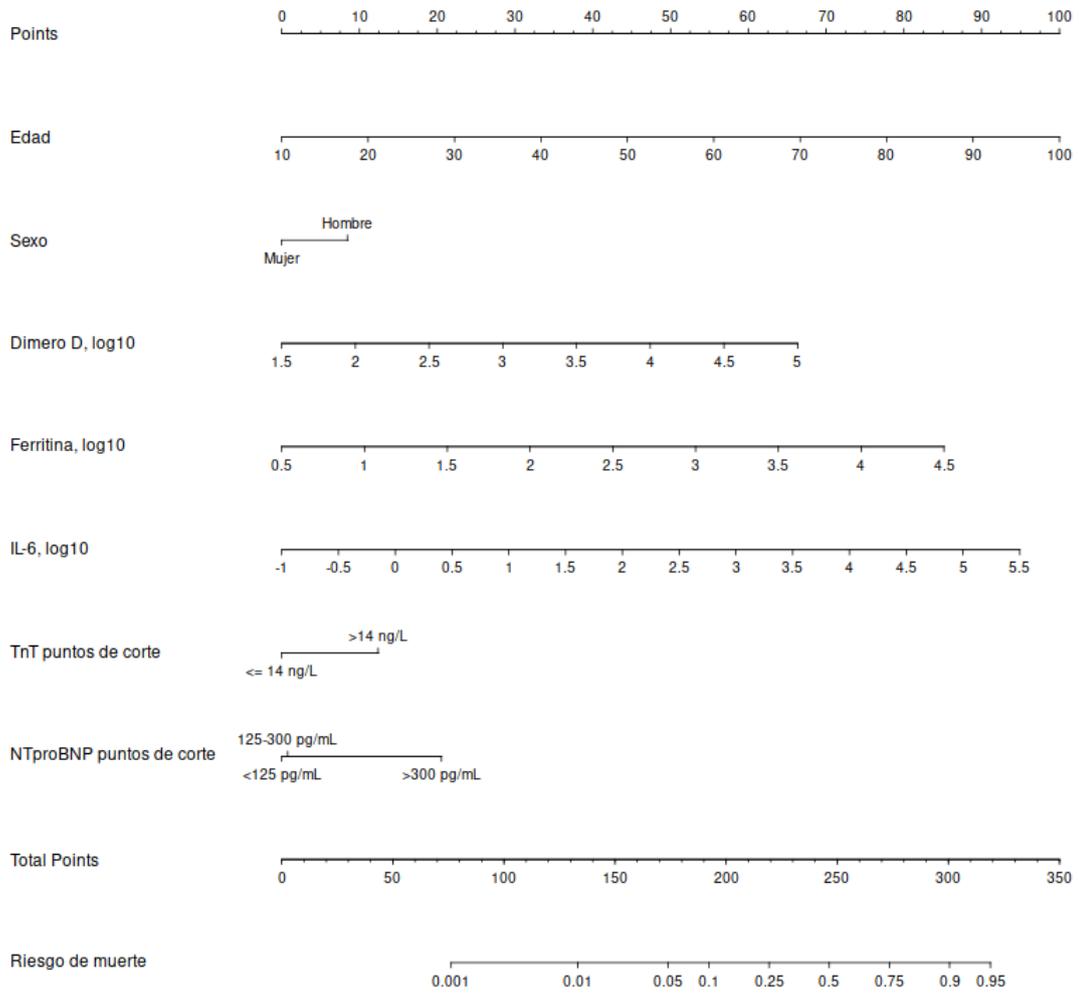
AIC: Model 1 = 302,80; Model 2 = 166,51; Model 3 = 199,3.

#### 4.4 CALCULADORA PREDICTIVA DE MORTALIDAD

En las figuras 17 y 18 se ha interpretado una calculadora para el tercer modelo (el mejor de los tres) en el que se muestra cuánto aporta cada una de las variables del modelo a la muerte del paciente y, por tanto, que pueda utilizarse para predecir la muerte de los pacientes en base a esas variables.

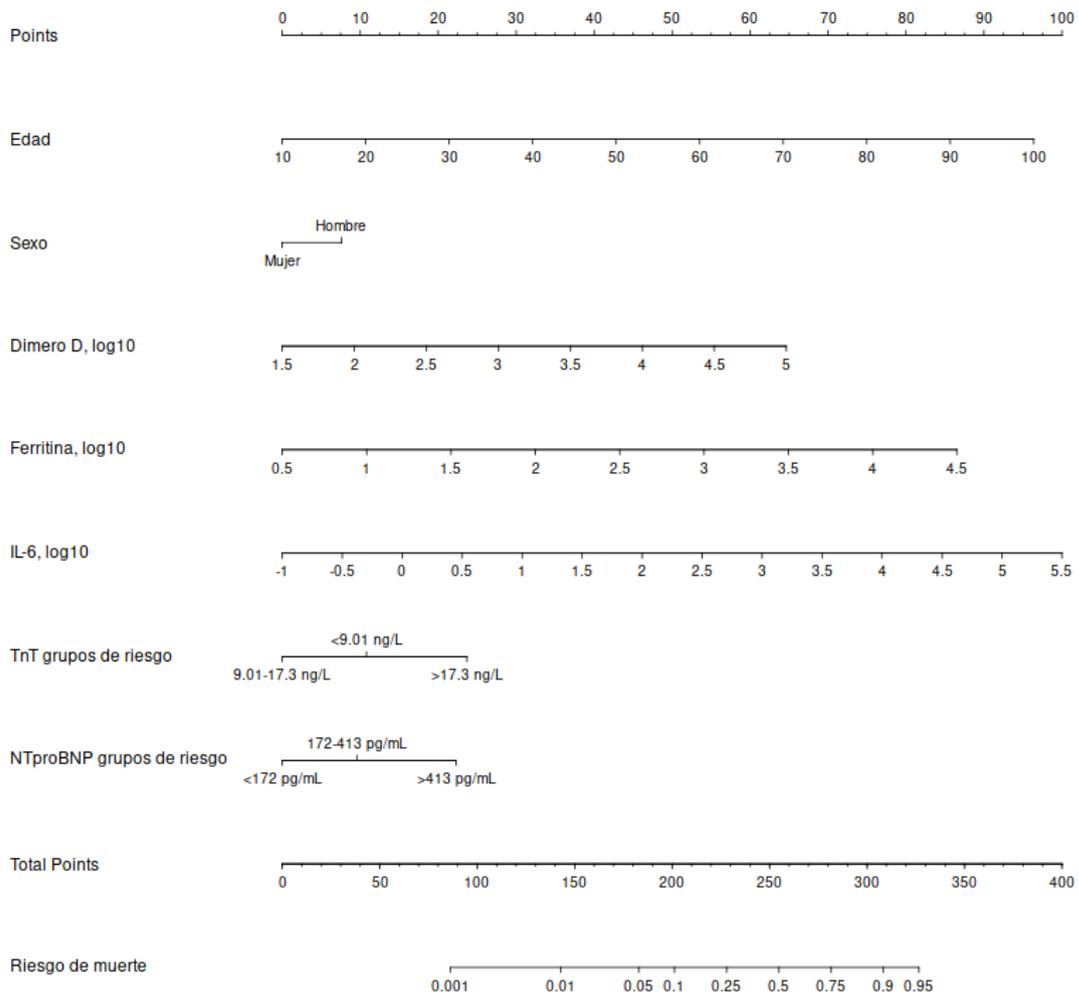
## RESULTADOS

**Figura 17.** Calculadora predictiva de muerte en base a puntos de corte.



## RESULTADOS

**Figura 18.** Calculadora predictiva de muerte en base a grupos de riesgo.





## **5. DISCUSIÓN**

---



### 5.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

#### VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y ANTROPOMÉTRICAS

En los resultados de este estudio destaca la prevalencia de pacientes con una edad media baja, pues casi la mitad de ellos (47%) se encuentran en la edad media de la vida hasta los 75 años. Según una publicación reciente sobre la actividad hospitalaria en la Región de Murcia durante el año 2021, se muestra la distribución por edad de hospitalizaciones de población general, comprendida en rangos:  $\geq 75$  años, un 27,1%; 65 - 74 años, un 15,5%; 45 - 64 años, un 24,9%; de 15 a 44 años, un 25,8%; y el resto menores de 15 años. Concretamente, en el Área 1 de Salud, las prevalencias fueron 19,2%, 13,9%, 22,7% y 32,8%, respectivamente. Como vemos, en ambos informes, aproximadamente, un 40% de los pacientes ingresados se sitúa entre los 45 a 75 años de edad, un 7% menos en comparación con este estudio. Por otro lado, es similar a nuestro estudio el porcentaje de pacientes  $> 75$  años si tenemos en cuenta la población ingresada del Área 1 (en torno al 20%), mientras que, a nivel regional, el paciente ingresado presenta una edad más avanzada, con una media de 83,2 años (130).

En un estudio llevado a cabo en el Hospital de La Paz de Madrid, incluyó a 2226 pacientes hospitalizados entre el 25 de febrero y el 19 de abril de 2020. La mediana de edad de los pacientes fue de 61 años, muy similar a los 59 años de nuestro estudio (131).

En nuestro estudio, hay poca diferencia en cuanto a prevalencia de sexo, siendo algo más frecuente la presencia de pacientes varones hospitalizados por COVID-19 (54,5% de hombres frente a un 45,5% de mujeres). En el estudio realizado en dos hospitales de Córdoba, en el que se incluyeron a 448 pacientes hospitalizados desde marzo a octubre del 2020, se observó una mayor frecuencia de hombres (63,6%), y una mediana de edad de 63 años, siendo las comorbilidades más frecuentes, la presencia de HTA (55,%), obesidad (31,7%) y diabetes (28,1%) (132).

### ANTECEDENTES PERSONALES

La obesidad, considerada con un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, constituye un importante problema de salud pública. Según datos del Sistema Nacional de Salud (SNS) de 2020 (133), la prevalencia de obesidad en España está presente en el 16% de la población  $\geq 18$  años, aunque si consideramos conjuntamente sobrepeso y obesidad, más de la mitad de los adultos (53,6%) tienen peso excesivo. En este estudio se observó una prevalencia de obesidad del 45,1% de los pacientes hospitalizados con COVID-19. De manera similar, en un estudio en la ciudad de Nueva York (134), la prevalencia de obesidad en los pacientes hospitalizados por esta enfermedad fue menos de la mitad de los pacientes, en este caso un 40%. Esto demuestra la elevada prevalencia de pacientes con obesidad, que constituye un factor de riesgo para COVID-19.

En los datos recogidos de la Región de Murcia durante el año 2021, del 1,5% de los pacientes que ingresa por trastornos del sistema metabólico, endocrino o nutricional, el 5,4% es debido a una cirugía para la obesidad, mientras que el 18,5% de los pacientes presenta diabetes. Si tenemos en cuenta las patologías del aparato circulatorio, que supusieron el 6,8% de los ingresos, tan solo el 1,8% de los pacientes presentaron HTA. Por su parte, en 2019, antes de la aparición de la pandemia por coronavirus, en la Región de Murcia los ingresos para intervención por obesidad, DM e HTA fueron 7%, 15,3% y 2,1%, respectivamente (130).

Según los resultados observados en el estudio, los factores de riesgo más frecuentes fueron la HTA (43,4%), el tabaquismo (30,9%) y la diabetes (29,8%). Estas cifras no parecen indicar un claro perfil de riesgo, ya que parecen porcentajes muy similares a hospitalizaciones generales. De hecho, según datos regionales en 2020 (135), la prevalencia de fumadores diarios  $\geq 15$  años fue del 23,7%, en comparación con el 19,8% a nivel nacional. En esta población, además, la prevalencia de la HTA es de un 19% y de la diabetes un 7,5%.

En el estudio nacional Di@bet.es, previo a la pandemia, que incluyó a 5048 personas  $\geq 18$  años, la prevalencia de la HTA fue de un 42,6%, siendo los hombres hipertensos (49,9%) más frecuentes que las mujeres (37,1%) (136). En nuestro estudio, la HTA fue el factor de riesgo más prevalente, dato que encaja con el rango

## DISCUSIÓN

de edad más frecuente en este estudio (50 a 75 años); sin embargo, en pacientes cardiopatas hospitalizados puede llegar hasta el 80%. El porcentaje de DM puede estar aumentado en este estudio respecto a la hospitalización de población general.

En los resultados del registro SEMI - COVID en España, en el que se incluyeron a 15 111 pacientes de 150 hospitales diferentes hasta el 30 de junio de 2020, se observó que las prevalencias de los factores de riesgo de HTA, dislipemia y DM fueron 50,9%, 39,7% y 19,4%, respectivamente (137).

Por otro lado, en nuestro estudio, la prevalencia de cardiopatías previas es baja, como la IC (3,3%) o la FA (5%), siendo más frecuente en hospitalizaciones de población general o por enfermedad cardiovascular. Por lo general, la IC en España es la primera causa de ingreso hospitalario en población mayor a 65 años (94). Según el ensayo EVEREST (138), un 46% de los pacientes hospitalizados se debe a IC, mientras que un 39% de los pacientes ingresan por diversas comorbilidades no cardiovasculares.

En España, el cáncer es una de las causas principales de morbimortalidad. El número de casos tumorales ha ido en aumento en las últimas décadas debido al envejecimiento de la población, a la exposición a ciertos factores de riesgo, o, en algunos casos, al aumento de la detección precoz. Sin embargo, a causa de la pandemia de COVID-19 es posible que durante el 2020 los casos diagnosticados fueran menos de los esperados por la afectación en mayor o menor medida de los programas de cribado de cáncer. En la Región de Murcia, el número de casos de cáncer por cada 100 000 habitantes fue de 503 durante el año 2019, mientras que durante el 2021 fue de 521 casos por cada 100 000 habitantes (la media nacional es de 603 casos), siendo diagnosticados un total de 7905 casos nuevos en la Región (139, 140).

Las neoplasias constituyeron la segunda causa de muerte (24,9%) en la Región de Murcia en 2020, tras las enfermedades circulatorias (28%) (141). En este estudio destaca la prevalencia de antecedente tumoral (tumor sólido un 15,6%), presentando un 11,9% de los pacientes, una remisión del tumor y tan solo un 4,4% de los pacientes presentaban un tumor activo.

## DISCUSIÓN

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En cuanto a la sintomatología de los pacientes de este estudio, se trata de un perfil de clínica persistente, en concreto de una mediana de 6 días de duración, aunque con distribución amplia de síntomas, desde tos (60,3%), disnea (56,5%) y mialgias (44,3%), hasta cefalea (18,8%) y anosmia (6,4%) en menor medida. Un 25% de los pacientes, incluso, presentaron clínica más de 8 días de duración. En un estudio realizado en China con 249 pacientes hospitalizados, los síntomas más comunes observados fueron la fatiga (15,7%), tos (36,5%) y fiebre (87,1%), con una mediana de duración de esta de 10 días (142). En un estudio multicéntrico realizado en el Reino Unido, que incluyó a 20 133 pacientes hospitalizados con COVID-19, los síntomas más frecuentes fueron fiebre (71,6%), disnea (71,2%) y tos (68,9%) (143). Esto refleja la variabilidad de síntomas que provoca la infección por COVID-19, presentando en nuestro estudio una duración menor.

### VARIABLES EN EL INGRESO HOSPITALARIO

En relación al ingreso, en los resultados observamos un alto porcentaje de pacientes con una saturación de oxígeno conservada sin oxigenoterapia (media de  $93,1 \pm 6,3\%$ ) y con oxigenoterapia (media de  $96,1 \pm 2,80\%$ ), por lo que debió de existir otro criterio de gravedad o riesgo para la decisión de ingreso en estos pacientes.

Así mismo, los resultados de la clase OMS en las primeras 24 horas del ingreso es concordante con lo dicho anteriormente, pues el 40% de los pacientes se hospitalizó sin requerir oxigenoterapia.

Ambos datos sugieren que la decisión de ingreso se basara en la incertidumbre en cuanto a la evolución de estos pacientes y la necesidad de control epidemiológico de la enfermedad, en estas olas iniciales de la pandemia por COVID-19.

### VARIABLES DE LABORATORIO

En cuanto a las variables de laboratorio, tanto los niveles de ferritina como de PCR se encontraron aumentados en muchos de los pacientes ingresados con COVID-19. En línea con nuestro estudio, existen otros en los que se constata la elevación de ciertos parámetros de laboratorio como signo de la infección por COVID-19. En un estudio realizado en Navarra, se analizaron marcadores analíticos de 52 pacientes hospitalizados por esta enfermedad: recuento linfocitario, fibrinógeno, dímero-D, ferritina, LDH, troponina I y PCR. Todos los pacientes presentaban aumentados al menos tres de los siete marcadores de inflamación evaluados (144).

Además, en otro estudio realizado en China, con 191 pacientes hospitalizados a primeros de 2020, se analizaron datos de laboratorio y se concluyó que los niveles de LDH, ferritina sérica, dímero D, IL - 6 y troponina I cardíaca, estaban claramente aumentados en los pacientes que fallecieron en comparación con el resto, y aumentaron con el mayor deterioro de la enfermedad (145).

### **5.2 CARACTERÍSTICAS EVOLUTIVAS**

En los resultados de nuestro estudio se muestra que, aproximadamente, el 70% de los pacientes no requirieron al ingreso un soporte respiratorio avanzado y fueron pocos pacientes los que precisaron oxígeno en alto flujo (12,9%), VMNI (8,8%), VMI (2,8%) o ECMO (1%). Esto apoya también una condición clínica al ingreso sin demasiada afectación respiratoria.

En relación a la tasa de eventos graves, ya sea UCI o éxitus, en los resultados se objetiva un porcentaje del 15%, lo que refleja que no se considera una población de alto riesgo. No obstante, a pesar de ese porcentaje de eventos graves, se observó una importante mejoría de los pacientes al alta de hospitalización, pues tan solo el 11% precisaban aun oxigenoterapia tras el alta.

## DISCUSIÓN

De manera contraria a nuestro estudio, en el realizado en Córdoba se observa un ingreso de pacientes más críticos con una peor evolución hospitalaria, aunque al alta, de los pacientes que no fallecieron, se objetiva una mejoría respiratoria. De los 448 pacientes incluidos, el 95,75% presentaron cuadros de neumonía desde leves a críticos, precisando un 17% de los pacientes ingreso en UCI. Entre los pacientes con neumonías, la mayoría de ellos (71,1%) presentaban características de COVID-19 severo, siendo solamente un 29,37% neumonías sin hipoxemia. En total, el 81,3% de los pacientes precisó oxigenoterapia, de los que el 9% fue oxígeno a alto flujo y el 14,7% ventilación mecánica. El 36,2% de los pacientes precisó ingreso en UCI y un 19% fallecieron. Tan solo un 5% precisaron aún oxigenoterapia tras el alta (146).

En base a los resultados, la fibrosis residual estuvo presente en torno al 15% de los pacientes; se trata de una complicación frecuente no siempre valorada por otros estudios.

Por todo lo expuesto, se puede concluir que la población del actual estudio se puede considerar, de manera inicial, de bajo riesgo, a pesar de precisar la hospitalización, probablemente por la incertidumbre de la evolución que supone la enfermedad por COVID-19 y el miedo a la misma en las primeras olas de la infección.

### **5.3 BIOMARCADOR CARDIACO TnT**

#### **5.3.1 CONCENTRACIONES DE TnT**

En este estudio, según cuartiles de TnT, se observó una asociación entre la mayor edad de los pacientes y el sexo masculino, así como una asociación positiva con una mayor altura. También hubo una asociación estadísticamente significativa negativa con el peso.

En cuanto a los antecedentes personales de los pacientes, según los cuartiles de TnT, todos ellos se asociaron positivamente: factores de riesgo como

## DISCUSIÓN

tabaquismo, HTA, DM, enfermedades cardiovasculares (IC, cardiopatía isquémica, FA, vasculopatía periférica), enfermedades pulmonares (EPOC, asma), patología cerebrovascular, demencia, hepatopatología, insuficiencia renal, antecedente tumoral (tumor activo, sólido, hematológico, incluso remisión del tumor), y uso de medicación (IECAS, ARA-II, ACOS, antiplaquetarios, AINEs, corticoides, inmunosupresores).

Estos datos se asemejan a los de un estudio que abarcó a cinco hospitales de Nueva York. En él se incluyó a pacientes  $\geq 18$  años que tuvieran una medición de troponina en las primeras 24 horas del ingreso, durante el periodo comprendido entre el 27 de febrero y el 12 de abril de 2020. En los resultados se evidenció que los pacientes con niveles más altos de troponina (en su caso, punto de corte  $> 0,09$  ng/L) fueron aquellos mayores de 70 años, con antecedentes de enfermedad cardiovascular (DM, HTA, FA, enfermedad de las arterias coronarias e IC), EPOC e insuficiencia renal crónica (147).

En el estudio español elaborado por Calvo et al., se concluyó que aquellos pacientes con niveles de lesión cardíaca mayores (TnT  $> 14$  ng/L) se encontraron en pacientes mayores con tasas de prevalencia de factores de riesgo cardiovascular más altas y antecedentes de enfermedad cardiovascular, a decir, HTA, dislipemia, DM, enfermedad renal, IC, enfermedad coronaria, FA, EPOC, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica y cáncer (106).

### 5.3.2 DETERMINANTES DE LAS CONCENTRACIONES DE TnT

Según los resultados, se ha observado una correlación significativa entre niveles más altos de TnT con cuadros menos sintomáticos y más rápidos, con una mediana de 5 días. Por el contrario, en diversos estudios se ha observado la relación entre los niveles elevados de troponina cardíaca en pacientes con síntomas graves en comparación con aquellos con clínica más leve (148).

Por otra parte, no se han encontrado otras investigaciones que analicen la relación de los niveles de TnT con la duración de los síntomas; simplemente

## DISCUSIÓN

existen datos sobre la media de días de síntomas hasta el ingreso hospitalario o la duración de síntomas en general, por lo que podría considerarse un estudio pionero en base a esto. Por ejemplo, en un estudio llevado a cabo en China con 138 pacientes hospitalizados, se observó que la media de días desde el principio de síntomas hasta disnea fueron 5 días, una media de 7 días para el ingreso hospitalario, y una media de 8 días para la aparición de SDRA (149).

En nuestro estudio, en pacientes con niveles de TnT > 14 ng/L, se encontraron concentraciones elevadas de los diferentes marcadores analíticos, lo que puede significar la afectación de los diversos órganos diana. Además, la evolución fue peor en aquellos con niveles altos de TnT, con la necesidad de VMNI y una estancia hospitalaria mayor. Los efectos adversos, tanto fallecimiento como ingreso en UCI, fueron mayores en pacientes con niveles cuantitativamente mayores de TnT e, incluso, la presencia de complicaciones estuvo presente en gran medida en estos pacientes.

Al alta, los pacientes con mayores concentraciones de TnT, precisaron oxigenoterapia en domicilio.

Por tanto, la evolución de los síntomas en estos pacientes, sugiere daño cardíaco en cuadros más rápidamente evolutivos con menos sintomatología convencional, pero mayor afectación respiratoria y orgánica, como la hepática (elevación de transaminasas) o renal (aumento de creatinina), y una mayor respuesta inflamatoria (niveles aumentados de PCR, IL - 6 y dímero D). Estos aumentos de los marcadores inflamatorios con niveles elevados de troponina también se han observado en otros estudios (147).

Según los resultados, la presencia de esa afectación cardíaca predijo una evolución más complicada, con mayor estancia hospitalaria y mayores necesidades terapéuticas, incluso con aparición de complicaciones, tales como SDRA, shock, miocardiopatía, sobreinfección bacteriana, TEP, IRA y alteraciones neurológicas.

En un estudio de cohorte retrospectivo en pacientes de un hospital de China, aquellos con lesión cardíaca precisaron VMNI o VMI en mayor medida que aquellos sin lesión cardíaca. Además, las complicaciones observadas como SDRA,

## DISCUSIÓN

lesión renal aguda, o trastronos de la coagulación, entre otras, fueron más frecuentes en pacientes con niveles elevados de TnT (150).

Los niveles elevados de troponina pueden estar elevados en otras situaciones diferentes a la infección por COVID-19, tales como en infarto de miocardio, cardiopatías o trastornos sistémicos, entre otras. En un estudio en el que se incluyó a 150 pacientes con troponinas elevadas, el 72,7% fueron diagnosticados de IAM, 12% fueron otras causas cardiacas, el 10% se debió a causas no cardiacas y en el 5,3% de los pacientes no se pudo establecer la etiología. La principal causa cardiaca tras el IAM fue la IC, mientras que la IRC fue la patología más frecuente no cardiaca (151).

### 5.3.3 VALOR PRONÓSTICO DE LA TnT

En los resultados de este estudio se observó que, de forma general, la mayoría de los pacientes que tuvieron un evento adverso, presentaron cifras de TnT patológicas > 14 ng/L. Claramente, su presencia elevada, por encima del valor normal, fue suficiente para identificar un mayor riesgo de complicaciones, incluso en una situación de menos síntomas aparentes.

En concreto, en aquellos pacientes con lesión miocárdica, hubo un 24% de pacientes que fallecieron, 12,7% que precisaron UCI y un 30,6% que ingresaron en cuidados intensivos o fallecieron. Para dichos pacientes, el riesgo aumentado para muerte, necesidad de cuidados intensivos y UCI/muerte fue de 7,43, 1,86 y 4,63 veces, respectivamente.

Esto coincide con otros estudios (152 - 155) en los que la mortalidad o la necesidad de VM fueron mayores en pacientes con lesión cardíaca que en aquellos sin lesión cardíaca, lo que establece el papel fundamental del biomarcador TnT como determinante para la discriminación del riesgo de mortalidad y eventos adversos importantes.

## 5.4 BIOMARCADOR CARDIACO NT-proBNP

### 5.4.1 CONCENTRACIONES DE NT-proBNP

Los resultados de este estudio muestran que, al igual que con las concentraciones de TnT, hubo una asociación significativa negativa entre el mayor nivel de NT-proBNP y el peso.

En este estudio se han incluido comparaciones de los valores de corte de NT-proBNP con varios enfoques: niveles de NT-proBNP < 125 pg/mL, lo que excluye el diagnóstico de IC crónica; niveles de NT-proBNP < 300 pg/mL, que excluye el diagnóstico de IC aguda; y en función de grupos de edad (< 50 años, 50 a 75 años y > 75 años), ya que dependiendo de la edad, los valores patológicos de NT-proBNP en IC aguda son distintos (> 450 pg/mL, > 900 pg/mL y > 1800 pg/mL, respectivamente). Como vemos, son esos mismos puntos de corte los que se utilizan para el diagnóstico de la IC por lo que este estudio es novedoso al usar esos valores de referencia en relación a la infección por COVID-19.

Según los resultados, se ha observado una asociación con el sexo masculino en el grupo menor de 50 años. El menor peso e IMC menores también se asociaron de manera positiva con las altas concentraciones de NT-proBNP en el primer grupo etario. Esto es ya conocido ya que se sabe que la obesidad disminuye los niveles de NT-proBNP. Evidencias clínicas proponen que la elevación del metabolismo de los péptidos natriuréticos en el tejido adiposo es debido al aumento de la degradación o por la regulación de los receptores de depuración. Además, parecer existir un papel lipolítico de los péptidos natriuréticos y sus niveles disminuidos puede sugerir una contribución en la fisiopatología de la obesidad (156). Así mismo, esta relación ocurre igual en la IC, ya que pacientes obesos presentan menores concentraciones de NT-proBNP (157).

Por su parte, según los datos obtenidos en cuando a la presencia de factores de riesgo y comorbilidades, en este caso sucedió al contrario, ya que se asociaron de manera positiva a niveles elevados de NT-proBNP en pacientes de mayor edad. En pacientes mayores de 50 y 75 años, hubo una asociación con IC, FA, toma de

## DISCUSIÓN

ACO; en pacientes de 50 a 75 años, la HTA, cardiopatía isquémica, demencia, hepatopatía, insuficiencia renal y antiplaquetarios previos; y en pacientes mayores de 75 años, vasculopatía periférica, tumor activo. En línea con nuestro estudio, en un trabajo de seguimiento con 396 pacientes ingresados, los niveles elevados de NT-proBNP se presentaron en pacientes mayores, con más comorbilidades tanto cardiacas como no cardiacas, tales como HTA, dislipemia, IC, FA o enfermedad renal crónica (158).

### 5.4.2 DETERMINANTES DE LAS CONCENTRACIONES DE NT-proBNP

Así mismo, como ocurría con los resultados de las concentraciones de TnT, se observa una correlación significativa entre niveles más altos de NT-proBNP con cuadros de menor evolución, más rápidos, y con menos síntomas. Por tanto, ambos biomarcadores cardiacos están elevados en pacientes menos sintomáticos al ingreso, lo que apoya un mayor valor en la estratificación de riesgo.

Al igual que ocurría con las concentraciones de TnT, tras una búsqueda exhaustiva de bibliografía, no se han encontrado otros estudios que evidencien esta relación del biomarcador cardiaco NT-proBNP con la duración de los síntomas.

En relación a la gravedad al ingreso hospitalario, en los resultados se muestra un mayor deterioro respiratorio (correlación significativa tanto con menor saturación de oxígeno con y sin oxigenoterapia) con niveles más altos de NT-proBNP en comparación a lo que sucedía con las concentraciones de TnT. Además, las alteraciones analíticas reflejan daño de otros órganos, así como inflamación sistémica, tal y como se informa en diferentes investigaciones (104, 105).

En cuanto a las variables de alta hospitalaria de los pacientes, al igual que ocurría con los altos niveles de TnT, en los resultados se muestra una correlación significativa entre concentraciones mayores de NT-proBNP y una clase OMS mayor

## DISCUSIÓN

al alta, lo que sugiere una peor evolución, un mayor riesgo de complicaciones durante la estancia hospitalaria y, por tanto, un mayor deterioro al alta.

Los niveles de NT-proBNP pueden estar elevados en otras situaciones diferentes a la infección por COVID-19, como en pacientes con TEP, arritmias auriculares, síndrome coronario agudo, neumopatías evolucionadas, IC, etc. Así, el trabajo de Pascual Figal et al, aporta datos diagnósticos y pronósticos en relación a este biomarcador, en el que el diagnóstico definitivo de la disnea de un total de 70 pacientes, fue la IC en el 70%, mientras que en un 30% hubo una causa diferente (159). En otro estudio del mismo autor, se incluyeron los biomarcadores, tanto NT-proBNP como TnT (incluso un tercero, ST2 soluble), para la valoración del riesgo en la insuficiencia cardíaca descompensada. Se concluyó que ambos biomarcadores proporcionaban información con valor pronóstico independiente y a la vez complementario para la mortalidad a corto y largo plazo (160).

Por tanto, ambos biomarcadores cardíacos pueden ser utilizados como criterios de daño miocárdico en patologías diferentes a COVID-19, sin que exista claramente diferencias entre ambos enfoques.

### **5.4.3 VALOR PRONÓSTICO DEL NT-proBNP**

Según los datos obtenidos, existe un mayor número de éxitos o ingresos en UCI en pacientes con valores patológicos de NT-proBNP; así, los OR para muerte, necesidad de cuidados intensivos y UCI/muerte fueron 11 (IC 95%: 5,28 - 26,1), 2,73 (IC 95%: 1,43 - 5,33), 6,38 (IC 95%: 3,67 - 11,5), respectivamente. Es decir, un valor de NT-proBNP > 300 pg/mL, supone un aumento de riesgo de 11 veces para muerte; 2,73 veces para UCI; y 6,38 veces para UCI/muerte.

Esto va en correlación con otros estudios en los que se demostró que niveles elevados de NT-proBNP al ingreso hospitalario se asociaban con mayores tasas de mortalidad u otras complicaciones importantes (161 - 163). Además, algunos informes realizados por cardiólogos en China, concretamente en Chongqing, propusieron la existencia de una correlación entre los valores del

## DISCUSIÓN

biomarcador NT-proBNP y un riesgo mayor de muerte en los pacientes con COVID-19 hospitalizados (164).

Por su parte, en el estudio de Calvo et al., los pacientes con niveles de NT-proBNP > 300 pg/mL mostraron una mayor tasa de mortalidad o necesidad de VM (106).

Por tanto, al igual que ocurre con el biomarcador TnT, según estos hechos podemos considerar al NT-proBNP como un biomarcador importante para la valoración de riesgo en pacientes con COVID-19.

### **5.5 ANÁLISIS DEL RIESGO CONJUNTO DE AMBOS BIOMARCADORES CARDIACOS**

En este estudio, las áreas bajo la curva obtenidas para éxitus, UCI y UCI/muerte, muestran unos valores cercanos a 0,8, incluso el AUC para la predicción de muerte en valores elevados de TnT fue de 0,820. Por su parte, para ingreso en UCI se observaron resultados algo peores (0,64). No obstante, estos valores podrían indicar que ambos marcadores son buenos predictores de los eventos adversos de la enfermedad.

Resultados similares obtuvieron en un estudio publicado, con 3219 pacientes a los que se analizó los biomarcadores cardiacos TnT y NT-proBNP, se observó unas áreas bajo la curva de 0,78 y 0,81, respectivamente, por lo que presentan un riesgo aumentado para mortalidad (165).

Para comparar y evaluar aún más el poder predictor de estos dos biomarcadores cardiacos, en este estudio se ha realizado un ajuste por otras variables de riesgo, en el que se observó que ambos biomarcadores mejoraron el AIC, confirmando, por tanto, su valor predictor, siendo el NT-proBNP superior. Según estos resultados se puede concluir que la presencia de IC evaluada por los niveles elevados de NT-proBNP es mejor a los niveles altos de TnT en relación a la

## DISCUSIÓN

estratificación de riesgo. Esto va en correlación con el estudio de Calvo-Fernández et al. (106) en el que se incluyó a 872 pacientes, con las mismas definiciones para lesión cardíaca, esto es, TnT > 14 ng/L y NT-proBNP > 300 pg/mL, presentando niveles elevados de estos biomarcadores en un 34,6% y un 36,2% de los pacientes, respectivamente. Tanto la mortalidad como la necesidad de VM fueron mayores en aquellos pacientes con niveles por encima de esos puntos de corte, en comparación con el resto de pacientes. En este caso se utilizó los modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox, en los que se demostró que los niveles elevados de TnT y NT-proBNP fueron predictores independientes para mortalidad y mortalidad/VM. Además, al incluir en el modelo el biomarcador NT-proBNP (punto de corte 300 pg/mL) hubo una mejora significativa en la discriminación (aumentó el índice C) tanto para mortalidad, como para mortalidad y uso de VM.

Otro estudio mostró el aumento de la tasa de mortalidad en pacientes con niveles altos de troponina cardíaca, pero con el ajuste de otras variables, incluyendo el biomarcador NT-proBNP (en este caso con niveles superiores a 900 pg/mL); se observó un riesgo significativamente mayor para muerte en pacientes con lesión cardíaca respecto a los que no tenían (166). La diferencia con nuestro estudio es que añadimos ambos biomarcadores TnT y NT-proBNP al modelo, con lo que se observa una mejora de la discriminación, pero con la conclusión común de que el biomarcador NT-proBNP es mejor predictor.

Por su parte, existen estudios en los que se observa una elevación de los niveles de los biomarcadores cardíacos previo a la muerte de aquellos pacientes que estaban enfermos de manera grave con COVID-19. No obstante, las determinaciones tuvieron lugar durante cualquier momento de la hospitalización y no solo al ingreso (167, 168).

En un estudio que incluyó a 100 pacientes, se analizaron los biomarcadores cardíacos al ingreso en UCI, considerando los puntos de corte elevados de TnT  $\geq$  14 ng/L y NT-proBNP  $\geq$  450 pg/mL, estando presentes en un 47% y 39% de los pacientes, respectivamente. Ambos biomarcadores se asociaron con mortalidad, pero, al contrario que en nuestro estudio, el NT-proBNP fue en menor medida, lo que podría explicarse por su determinación en un estadio más avanzado de la enfermedad (169).

## DISCUSIÓN

Con los resultados de nuestro estudio se concluye que los valores más altos de NT-proBNP se acompañaron de valores más altos de TnT, y que la elevación conjunta de ambos biomarcadores aumenta de manera significativa el riesgo de muerte, mientras que la elevación por separado no aporta la misma información. No obstante, la elevación aislada de NT-proBNP presenta más riesgo que la de TnT.

El estudio realizado en Polonia en el que se observó niveles elevados de TnT (> 14 ng/L, límite superior de referencia del percentil 99) en un 41,5% de los pacientes y cifras de NT-proBNP elevadas (en este caso > 125 pg/mL) en un 81,5%, también se observó la relación inversa, es decir, que los valores más altos de TnT se acompañaron de valores más altos de NT-proBNP, estando elevados ambos biomarcadores en aquellos pacientes más gravemente enfermos (170).

En esta misma línea, otro estudio que incluyó a 1.031 pacientes hospitalizados, entre los que el 51,4% eran casos leves y el 48,6% eran casos graves. El 20,7% presentaban lesión cardíaca aguda, definida en este caso como troponina I de alta sensibilidad  $\geq$  límite de referencia superior del percentil 99. La mortalidad fue mayor en pacientes con niveles elevados tanto de NT-proBNP como de troponina cardíaca, seguida de niveles elevados de NT-proBNP y determinación de troponina cardíaca normal. La combinación de ambos biomarcadores mostró un mayor valor de riesgo para predecir mortalidad que individualmente en todos los casos y en los casos graves. He X et al. promueven que se debe incluir el biomarcador NT-proBNP en la definición de lesión cardíaca aguda, ya que ambos indicadores en combinación es más valioso que la troponina cardíaca sola, y determinar así el pronóstico de los pacientes afectados con COVID-19 (171).

En un estudio multicéntrico reciente en el que se incluyeron a 341 pacientes hospitalizados con COVID-19, se analizaron al ingreso las troponinas de alta sensibilidad y péptidos natriuréticos, estando elevadas en el 67% y 80%, respectivamente, teniendo el 58% de los pacientes ambos biomarcadores elevados. Entre los pacientes en los que estaba elevado solo un biomarcador, la tasa de mortalidad fue mayor en aquellos en los que los niveles de péptidos natriuréticos fueron mayores (27%) en comparación con los que tenían altos niveles de troponina (17%). No obstante, la elevación de ambos biomarcadores identificó a los pacientes con alto riesgo de mortalidad, incluso se asoció a triplicar la

## DISCUSIÓN

mortalidad durante la hospitalización en comparación con aquellos pacientes con niveles normales de ambos biomarcadores. De manera similar este riesgo se incrementó en pacientes con péptidos natriuréticos elevados y troponinas normales, mientras que se duplicó en aquellos pacientes con troponinas elevadas y péptidos natriuréticos con valores normales (172). La diferencia con nuestro estudio es que, en relación a los péptidos natriuréticos, en cada hospital, según la política de laboratorio, se midió el NT-pBNP o el BNP, y lo mismo con las troponinas ultrasensibles I o T. Además, la medición de los biomarcadores cardiacos podría haber sido solicitada en pacientes más inestables o según criterio clínico, dependiendo de la decisión de los médicos.

Tal como se observa en los diversos estudios, en el nuestro demostramos que en los pacientes hospitalizados por COVID-19, la medición temprana tanto de NT-proBNP como de TnT puede identificar mejor a los pacientes que presentan un mayor riesgo de muerte por esta causa. Así, la información que ofrece ambos biomarcadores cardiacos al ingreso puede considerarse un papel pronóstico en la distinción de los diferentes perfiles de riesgo.

### 5.6 CALCULADORA PREDICTIVA DE MORTALIDAD

En este estudio, con los resultados obtenidos tras el ajuste por otras variables de riesgo, se llevó a cabo un nomograma con el mejor modelo resultado. Se trata de una calculadora que indica cuánto aporta cada una de las variables del modelo a la probabilidad de muerte del paciente.

Por ejemplo, en un paciente de 60 años, con un dímero D igual a 100 ng/mL (log decimal igual a 2), un valor de ferritina de 1000 ng/mL (log decimal igual a 3), IL - 6 con valor de 10 pg/mL (log decimal igual a 1), con un nivel de TnT  $\leq$  14ng/L y de NT-proBNP de  $>$  300 pg/mL, la puntuación total sería 168 puntos (55 + 10 + 53 + 27 + 0 + 23, respectivamente). Estos 168 puntos equivalen a aproximadamente un 0,05 de riesgo de muerte, por lo que ese paciente tiene aproximadamente un 5% de probabilidad de éxitus.

## DISCUSIÓN

En cualquier caso, esta herramienta necesitaría una validación externa, en una cohorte distinta. Por tanto, este podría ser un tema a mejorar en próximas investigaciones.

### 5.7 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las limitaciones de este estudio son las inherentes a los estudios observacionales. No se ha realizado una selección aleatoria de los pacientes sino que más bien han sido seleccionados de manera consecutiva, por lo que no se puede descartar la posibilidad de que existan sesgos. Para evitar en la medida de lo posible esta potencial limitación, se ha utilizado el análisis multivariante.

Una limitación principal del estudio es el hecho de ser retrospectivo, ya que la información recogida se llevó a cabo a partir de datos obtenidos en otro momento y, además, sin que fueran para este fin. No obstante, al ser esta una limitación inicial del estudio, se planteó de manera que la información que se registraba en la base de datos se pudiera conseguir de la manera más objetiva posible (como los parámetros analíticos). De cualquier forma, puede existir la posibilidad de que no se hayan registrado todas las variables que pudieran influir sobre los biomarcadores cardiacos, aunque se ha intentado disminuir este riesgo con la búsqueda bibliográfica y comparación de otras investigaciones similares.

Otra limitación es la posibilidad de que hubiera datos que no se registraran en los informes hospitalarios, como constantes, sintomatología, complicaciones, etc... Sin embargo, al tener presente que un informe médico se considera un documento legal y que es de obligado cumplimiento recoger toda la información relevante, se presupone que existe una baja incidencia de errores. Así mismo, teniendo en cuenta el tamaño muestral, cabría dudar que esos posibles errores pudieran haber comprometido los resultados obtenidos.

Finalmente, la principal causa de exclusión de los pacientes fue la no disponibilidad de analítica al ingreso. No obstante, esto no constituye un sesgo de selección sino una cuestión marcada por el azar.



## **6. CONCLUSIONES**

---



## CONCLUSIONES

1. La población estudiada presenta características demográficas amplias, así como una variedad de perfil clínico y gravedad, en el contexto de la segunda y tercera ola de la enfermedad.
2. En un contexto de aparente menor afectación al ingreso, los niveles de TnT, como marcador de daño miocárdico, estuvieron elevados en el 30,2% de los pacientes.
3. En el mismo contexto clínico, las concentraciones de NT-proBNP, como marcador de estrés miocárdico, estuvieron elevadas en un 49% y un 29,5% según se considera el valor de referencia para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca ambulatoria o urgencias, respectivamente.
4. La elevación tanto de TnT como de NT-proBNP fue mayor en pacientes con menos síntomas y menor tiempo de evolución, lo que sugiere una evolución más rápida y grave, y apoya su uso en un contexto clínico de mayor incertidumbre evolutiva.
5. Tanto los niveles de TnT como de NT-proBNP se asociaron a mayor edad, mayor comorbilidad y mayor afectación de otros órganos.
6. Tanto los niveles de TnT como de NT-proBNP identificaron una peor evolución, con mayor riesgo de complicaciones y necesidad de soporte respiratorio durante el ingreso hospitalario, y una peor situación clínica al alta.
7. Considerando un modelo de riesgo predictivo, el biomarcador NT-proBNP fue superior al de TnT, pero ambos ayudaron a una mejor estratificación del riesgo.
8. En nuestra población determinamos concentraciones de TnT > 17,3 ng/L y NT-proBNP > 413 pg/mL como mejores valores de referencia para la identificación de un riesgo aumentado de fallecimiento.
9. Considerando estas concentraciones de referencia, la presencia de ambos biomarcadores elevados fue el predictor más potente de fallecimiento hospitalario (hasta 10 veces superior respecto a ambos biomarcadores con niveles bajos), que fue independiente de otros factores de riesgo y refleja la complementariedad e interacción entre NT-proBNP y TnT.
10. Por tanto, ambos biomarcadores cardiacos, TnT y NT-proBNP, pueden ayudar a establecer el riesgo en pacientes con enfermedad COVID-19, pero es recomendable un abordaje clínico y multi-marcador, para lo que se propone una calculadora de riesgo.



## **7. ANEXOS**

---



**ANEXO I. ÍNDICE DE MASA CORPORAL**

<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>CLASIFICACIÓN</b>
< 18,5	Peso insuficiente
18,5 - 24,9	Normopeso
25 - 26,9	Sobrepeso grado I
27 - 29,9	Sobrepeso grado II (preobesidad)
30 - 34,9	Obesidad tipo I
35 - 39,9	Obesidad tipo II
40 - 49,9	Obesidad tipo III (mórbida)
> 50	Obesidad tipo IV (extrema)

**ANEXO II. ESCALA ORDINAL 7 PUNTOS OMS**

<b>1</b>	No hospitalizado y con retorno a la actividad normal.
<b>2</b>	No hospitalizado pero incapaz de reiniciar la actividad normal.
<b>3</b>	Hospitalizado no requiriendo oxigenoterapia.
<b>4</b>	Hospitalizado requiriendo oxigenoterapia.
<b>5</b>	Hospitalizado requiriendo ventilación mecánica no invasiva, oxígeno a alto flujo o ambos.
<b>6</b>	Hospitalizado requiriendo ventilación mecánica invasiva, ECMO o ambos.
<b>7</b>	Fallecido.

**ANEXO III. ESCALA NEWS**

PARÁMETROS CLÍNICOS	PUNTUACIÓN						
	3	2	1	0	1	2	3
Frecuencia respiratoria (rpm)	≤ 8		9 - 11	12 - 20		21 - 24	≥ 25
SaO <sub>2</sub> escala 1 (%)	≤ 91	92 - 93	94 - 95	≥ 96			
SaO <sub>2</sub> escala 2 (%)	≤ 83	84 - 85	86 - 87	88 - 92 ≥ 93 en aire ambiente	93 - 94 con oxígeno	95 - 96 con oxígeno	≥ 97 con oxígeno
Aire ambiente u oxígeno (%)		Oxígeno		Aire ambiente			
Presión arterial sistólica (mmHg)	≤ 90	91 - 100	101 - 110	111 - 219			≥ 220
Frecuencia cardíaca (lpm)	≤ 40		41 - 50	51 - 90	91 - 110	111 - 130	≥ 131
Consciencia				Alerta			CVPU
Temperatura (°C)	≤ 35,0		35,1 - 36,0	36,1 - 38,0	38,1 - 39,0	≥ 39,1	

**ANEXO IV. ESCALA SOFA**

	<b>ESCALA SOFA</b>				
<b>CRITERIOS</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>SNC</b> Escala Glasgow	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
<b>RENAL</b> Creatinina (mg/dL) Diuresis (mL/día)	< 1,2	1,2 - 1,9	2 - 3,4	3,5 - 4,9 o < 500	> 5 o < 200
<b>HEPÁTICO</b> Bilirrubina (mg/dL)	< 1,2	1,2 - 1,9	2 - 5,9	6 - 11,9	> 12
<b>COAGULACIÓN</b> Plaquetas 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
<b>RESPIRATORIO</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	≥ 400	< 400	< 300	< 200 y soporte ventilatorio	< 100 y soporte ventilatorio
<b>CARDIOVASCULAR</b> TAM (mmHg) Drogas vasoactivas (µg/kg/min)	≥ 70	< 70	Dopamina a < 5 o dobutamina a cualquier dosis	Dopamina 5 -15 Noradrenalina o adrenalina ≤ 0,1	Dopamina > 15 Noradrenalina o adrenalina > 0,1

**ANEXO V. CRITERIOS ATS/IDSA**

<b>CRITERIOS ATS/IDSA PARA ADMISIÓN EN UCI</b>	
<b>Criterios Mayores (al menos 1)</b>	<b>Criterios Menores (al menos 3)</b>
Necesidad de ventilación mecánica invasiva	FR > 30 rpm
Shock con necesidad de vasopresores	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 250 mmHg
	Infiltrados multilobares
	Confusión/desorientación
	Uremia (BUN > 20 mg/dL)
	Leucopenia < 4000 células/mm <sup>3</sup>
	Trombocitopenia: plaquetas < 100 000 células/mm <sup>3</sup>
	Hipotermia (t <sup>a</sup> central < 36,8°C)
	Hipotensión con necesidad de administración agresiva de fluidos



## **8. BIBLIOGRAFÍA**

---



## BIBLIOGRAFÍA

1. Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. 23 de enero de 2020 [citado 7 de febrero de 2020].  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947.3>
2. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports [Internet]. [citado 23 de enero de 2020].  
<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
3. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. JAMA [Internet]. 23 de enero de 2020 [citado 6 de febrero de 2020].  
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2759815>
4. Cyranoski D. Mystery deepens over animal source of coronavirus. Nature. 2020 Mar;579(7797):18-19.
5. Shi J, Wen Z, Zhong G, Yang H, Wang C, Huang B, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. Science. 8 de abril de 2020.
6. Schlottau K, Rissmann M, Graaf A, Schön J, Sehl J, Wylezich C, et al. SARS-CoV-2 in fruit bats, ferrets, pigs, and chickens: an experimental transmission study. Lancet Microbe [Internet]. 7 de julio de 2020 [citado 10 de agosto de 2020];0(0).  
[https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247\(20\)30089-6/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(20)30089-6/abstract)
7. Saif LJ. Animal coronavirus: lessons for SARS [Internet]. National Academies Press (US); 2004 [citado 6 de febrero de 2020].  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92442/>
8. Instituté auprès de l'Agence Fédérale pour la Sécurité de la Chaîne Alimentaire. Risque zoonotique du SARS-CoV2 (COVID-19) associé aux animaux de compagnie: infection de l'animal vers l'homme et de l'homme vers l'animal [Internet]. Bélgica; 2020 mar.  
[http://www.afsca.be/comitescientifique/avis/2020/\\_documents/Conseilurgentprovisoire04-2020\\_SciCom2020-07\\_COVID-19petitsanimauxdomestiques\\_27-03-20\\_001.pdf](http://www.afsca.be/comitescientifique/avis/2020/_documents/Conseilurgentprovisoire04-2020_SciCom2020-07_COVID-19petitsanimauxdomestiques_27-03-20_001.pdf)

## BIBLIOGRAFÍA

9. Zhang Q, Zhang H, Huang K, Yang Y, Hui X, Gao J, et al. SARS-CoV-2 neutralizing serum antibodies in cats: a serological investigation. bioRxiv [Internet]. 3 de abril de 2020 [citado 7 de abril de 2020];2020.04.01.021196.  
<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.01.021196v1>
10. Organización Mundial de Sanidad Animal. Preguntas y respuestas sobre COVID-19 (actualización 26.05.2020) [Internet]. 2020 may.  
[https://www.oie.int/fileadmin/Home/esp/Our\\_scientific\\_expertise/docs/pdf/COV-19/E\\_Q%26A\\_COVID-19.pdf](https://www.oie.int/fileadmin/Home/esp/Our_scientific_expertise/docs/pdf/COV-19/E_Q%26A_COVID-19.pdf)
11. OIE - World Organisation for Animal Health. Preguntas y respuestas del COVID-19 (actualización 27.11.2020) [Internet]. [citado 14 de enero de 2021].  
<https://www.oie.int/es/nuestra-experiencia-cientifica/informaciones-especificas-y-recomendaciones/preguntas-y-respuestas-del-nuevo-coronavirus-2019/>
12. WHO | SARS-CoV-2 mink-associated variant strain – Denmark [Internet]. WHO. [citado 12 de noviembre de 2020].  
<http://www.who.int/csr/don/06-november-2020-mink-associated-sars-cov2-denmark/en/>
13. Johnson GR, Morawska L, Ristovski ZD, Hargreaves M, Mengersen K, Chao CYH, et al. Modality of human expired aerosol size distributions. J Aerosol Sci [Internet]. 1 de diciembre de 2011 [citado 20 de octubre de 2020];42(12):839-51.  
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021850211001200>
14. Milton. A Rosetta Stone for Understanding Infectious Drops and Aerosols. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society [Internet]. 17 de septiembre de 2020 [citado 5 de octubre de 2020];9.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32706376/>
15. Prather KA, Marr LC, Schooley RT, McDiarmid MA, Wilson ME, Milton DK. Airborne transmission of SARS-CoV-2. Science [Internet]. 5 de octubre de 2020 [citado 6 de octubre de 2020].  
<https://science.sciencemag.org/content/early/2020/10/02/science.abf0521>

## BIBLIOGRAFÍA

16. Tang S, Mao Y, Jones RM, Tan Q, Ji JS, Li N, et al. Aerosol transmission of SARS-CoV-2? Evidence, prevention and control. *Environ Int* [Internet]. noviembre de 2020 [citado 6 de octubre de 2020];144:106039. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7413047/>
17. Jones, Brosseau. Aerosol transmission of infectious disease. *Journal of occupational and environmental medicine* [Internet]. 2015 [citado 6 de octubre de 2020];57(5):501-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25816216/>
18. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 16 de abril de 2020; 382(16):1564-1567.
19. Chin AWH, Chu JTS, Perera MRA, Hui KPY, Yen HL, Chan MCW, et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. *Lancet Microbe*. Mayo de 2020;1(1):e10.
20. Santarpia JL, Rivera DN, Herrera VL, Morwitzer MJ, Creager HM, Santarpia GW, et al. Aerosol and surface contamination of SARS-CoV-2 observed in quarantine and isolation care. *Sci Rep* [Internet]. 29 de julio de 2020 [citado 1 de octubre de 2020];10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7391640/>
21. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA*. 4 de marzo de 2020.
22. Chia PY, Coleman KK, Tan YK, Ong SWX, Gum M, Lau SK, et al. Detection of air and surface contamination by SARS-CoV-2 in hospital rooms of infected patients. *Nat Commun* [Internet]. 29 de mayo de 2020 [citado 13 de enero de 2021];11(1):1-7. <https://www.nature.com/articles/s41467-020-16670-2>
23. Guo Z, Wang Z, Zhang S, X L, Li L. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerging infectious diseases* [Internet]. julio de 2020 [citado 13 de enero de 2021];26(7):1583-91.

## BIBLIOGRAFÍA

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275497/>
24. Colaneri M, Seminari E, Piralla A, Zuccaro V, Di Filippo A, Baldanti F, et al. Lack of SARS-CoV-2 RNA environmental contamination in a tertiary referral hospital for infectious diseases in Northern Italy. *J Hosp Infect* [Internet]. julio de 2020 [citado 13 de enero de 2021];105(3):474-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7156210/>
  25. Colaneri M, Seminari E, Novati S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 RNA contamination of inanimate surfaces and virus viability in a health care emergency unit. *Clinical microbiology and infection* [Internet]. agosto de 2020 [citado 14 de enero de 2021];26(8):1094.e1-1094.e5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32450255/>
  26. Mondelli MU, Colaneri M, Seminari EM, Baldanti F, Bruno R. Low risk of SARS-CoV-2 transmission by fomites in real-life conditions. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 29 de septiembre de 2020 [citado 14 de enero de 2021];0(0). [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30678-2/abstract](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30678-2/abstract)
  27. WHO. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions [Internet]. [citado 10 de agosto de 2020]. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>
  28. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr*. 26 de marzo de 2020.
  29. Facchetti F, Bugatti M, Drera E, Tripodo C, Sartori E, Cancila V, et al. SARS-CoV2 vertical transmission with adverse effects on the newborn revealed through integrated immunohistochemical, electron microscopy and molecular analyses of Placenta. *EBioMedicine* [Internet]. 1 de septiembre de 2020;59.
  30. Groß. Detection of SARS-CoV-2 in Human Breastmilk. *Lancet* (London, England) [Internet]. 21 de mayo de 2020 [citado 26 de mayo de 2020]; [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32446324/?from\\_single\\_result=Detection+of+SARS-CoV-](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32446324/?from_single_result=Detection+of+SARS-CoV-)

- 2+in+human+breastmilk&expanded\_search\_query=Detection+of+SARS-CoV-2+in+human+breastmilk
31. Yeo C, Kaushal S, Yeo D. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal-oral transmission of SARS-CoV-2 possible? *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 19 de febrero de 2020.
  32. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* [Internet]. 31 de enero de 2020 [citado 6 de febrero de 2020];0(0):null. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
  33. 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 Lond Engl*. 30 de enero de 2020.
  34. Pan F, Xiao X, Guo J, Song Y, Li H, Patel DP, et al. No evidence of severe acute respiratory syndrome–coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertil Steril* [Internet]. junio de 2020 [citado 24 de junio de 2020];113(6):1135-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164916/>
  35. Paoli. Study of SARS-CoV-2 in semen and urine samples of a volunteer with positive naso-pharyngeal swab. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 23 de abril de 2020 [citado 24 de junio de 2020];1-4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7179792/>
  36. Li, Jin, Bao, Zhao, Zhang. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open* [Internet]. 7 de mayo de 2020 [citado 24 de junio de 2020];3(5). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7206502/>
  37. Zhang Q, Zhang H, Huang K, Yang Y, Hui X, Gao J, et al. SARS-CoV-2 neutralizing serum antibodies in cats: a serological investigation. *bioRxiv* [Internet]. 3 de abril de 2020 [citado 7 de abril de 2020];2020.04.01.021196. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.01.021196v1>
  38. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. *JAMA*. 23 de enero de 2020.

## BIBLIOGRAFÍA

39. Galanti M, Birger R, Ud-Dean M, Filip I, Morita H, Comito D, et al. Longitudinal active sampling for respiratory viral infections across age groups. *Influenza Other Respir Viruses*. Mayo de 2019;13(3):226-232.
40. Killerby ME, Biggs HM, Haynes A, Dahl RM, Mustaquim D, Gerber SI, et al. Human coronavirus circulation in the United States 2014-2017. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2018;101:52-6.
41. Organización Mundial de Sanidad Animal. Preguntas y respuestas sobre COVID-19 (actualización 26.05.2020) [Internet]. 2020 may. [https://www.oie.int/fileadmin/Home/esp/Our\\_scientific\\_expertise/docs/pdf/COV-19/E\\_Q%26A\\_COVID-19.pdf](https://www.oie.int/fileadmin/Home/esp/Our_scientific_expertise/docs/pdf/COV-19/E_Q%26A_COVID-19.pdf)
42. Yang C, Li Y, Xiao S-Y. Differential expression of ACE2 in the respiratory tracts and its relationship to COVID-19 pathogenesis. *EBioMedicine* [Internet]. 1 de octubre de 2020 [citado 5 de noviembre de 2020];60.
43. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* [Internet]. 16 de abril de 2020 [citado 15 de enero de 2021];181(2). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32142651/>
44. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. *Int J Pept*. 2012;2012:256294.
45. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. marzo de 2020;63(3):364-74.
46. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. marzo de 2020;395(10229):1033-4.
47. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. diciembre de 2020;9(1):727-32.
48. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020;92(4):424-32.

## BIBLIOGRAFÍA

49. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 10 de julio de 2014;124(2):188-95.
50. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*. 19 de diciembre de 2002;420(6917):885-91.
51. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis*. 3 de abril de 2020.
52. Mei H, Hu Y. [Characteristics, causes, diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in patients with COVID-19]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi Zhonghua Xueyexue Zazhi*. 5 de marzo de 2020;41(0):E002.
53. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K-L, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 16 de marzo de 2020.
54. Estudio ENE-COVID19: segunda ronda estudio nacional de sero-epidemiología de la infección por SARS-CoV-2 en España. Informe preliminar. [Internet]. 2020 jun. [https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/ene-covid/docs/ESTUDIO\\_ENE-COVID19\\_SEGUNDA\\_RONDA\\_INFORME\\_PRELIMINAR.pdf](https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/ene-covid/docs/ESTUDIO_ENE-COVID19_SEGUNDA_RONDA_INFORME_PRELIMINAR.pdf)
55. Field Briefing: Diamond Princess COVID-19 Cases, 20 Feb Update [Internet]. [citado 4 de marzo de 2020]. <https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/9417-covid-dp-fe-02.html>
56. Huang R, Xia J, Chen Y, Shan C, Wu C. A family cluster of SARS-CoV-2 infection involving 11 patients in Nanjing, China. *Lancet Infect Dis*. 28 de febrero de 2020.
57. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci*. Mayo de 2020;63(5):706-711.
58. Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, Li Q, Deng H-J, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med* [Internet]. 18 de junio de 2020 [citado 30 de junio de 2020];1-5. <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0965-6>

## BIBLIOGRAFÍA

59. 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* [Internet]. Junio de 2020 [citado 1 de julio de 2020];77(6):1-9.
60. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 5 de marzo de 2020 [citado 16 de marzo de 2020];1-2.  
<https://www.nature.com/articles/s41569-020-0360-5>
61. Ocular manifestations and clinical characteristics of 534 cases of COVID-19 in China: A cross-sectional study | medRxiv [Internet]. [citado 25 de marzo de 2020].  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.12.20034678v1>
62. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, Dequanter D, Blečić S, El Afia F, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. Agosto de 2020;277(8):2251-2261.  
<https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
63. Shedding of infectious SARS-CoV-2 in symptomatic neonates, children and adolescents | medRxiv [Internet]. [citado 13 de mayo de 2020].  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20076778v1>
64. Mei H, Hu Y. [Characteristics, causes, diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in patients with COVID-19]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi Zhonghua Xueyexue Zazhi*. 5 de marzo de 2020;41(0):E002.
65. Ladds E, Rushforth A, Wieringa S, Taylor S, Rayner C, Husain L, et al. Persistent symptoms after COVID-19: qualitative study of 114 «long Covid» patients and draft quality principles for services. *BMC Health Serv Res*. 20 de diciembre de 2020;20(1):1144.
66. Centro Nacional de Epidemiología. Informe 69. Situación de COVID-19 en España. Casos diagnosticados a partir 10 de mayo. Informe COVID-19 [Internet]. 2021 mar.  
<https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20CO>

- VID-19/INFORMES%20COVID-19%202021/Informe%20COVID-19.%20N%C2%BA%2069\_%2010%20de%20marzo%20de%202021.pdf
67. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Situación de COVID-19 en España. Informe 33 [Internet]. 2020 may.
  68. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 17 de marzo de 2020;323(11):1061-1069.
  69. Arentz. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State [Internet]. *JAMA*. 2020 [citado 1 de julio de 2020].  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32191259/>
  70. Cao J, Tu W-J, Cheng W, Yu L, Liu Y-K, Hu X, et al. Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Corona Virus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* [Internet]. 2 de abril de 2020 [citado 1 de julio de 2020].  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184479/>
  71. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *medRxiv* [Internet]. 25 de febrero de 2020 [citado 4 de abril de 2020];2020.02.22.20026500.  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.22.20026500v1>
  72. Ullah W, Saeed R, Sarwar U, Patel R, Fischman DL. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism and Right-Sided Heart Failure. *Jacc Case Rep* [Internet]. 17 de abril de 2020 [citado 1 de julio de 2020].  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164919/>
  73. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med* [Internet]. 26 de mayo de 2020 [citado 1 de julio de 2020].  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255402/>
  74. Divani AA, Andalib S, Di Napoli M, Lattanzi S, Hussain MS, Biller J, et al. Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and

- Pathophysiological Insights. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. agosto de 2020 [citado 1 de julio de 2020];29(8):104941.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7214348/>
75. 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 Lond Engl*. 24 de enero de 2020.
76. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet Lond Engl*. 28 de 2020;395(10229):1033-4.
77. Toscano. Guillain-Barré Syndrome Associated With SARS-CoV-2 [Internet]. *The New England journal of medicine*. 2020 [citado 1 de julio de 2020].
78. European Centre for Disease Prevention and Control. Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS-CoV-2 infection in children. [Internet]. 2020 may.  
<https://www.ecdc.europa.eu/en/COVID-19-pandemic>
79. Rawson. Bacterial and Fungal Co-Infection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review to Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing [Internet]. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020 [citado 1 de julio de 2020].  
[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32358954/?from\\_single\\_result=Bacterial+and+fungal+co-infection+in+individuals+with+coronavirus%3A+A+rapid+review+to+support+COVID-19+antimicrobial+prescribing](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32358954/?from_single_result=Bacterial+and+fungal+co-infection+in+individuals+with+coronavirus%3A+A+rapid+review+to+support+COVID-19+antimicrobial+prescribing)
80. Ojo AS, Balogun SA, Williams OT, Ojo OS. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. Kuwano K, editor. *Pulm Med* [Internet]. 11 de agosto de 2020;2020:6175964.  
<https://doi.org/10.1155/2020/6175964>
81. Vasarmidi E, Tsitoura E, Spandidos D A, Tzanakis N, Antoniou K M. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (Review). *Exp Ther Med* [Internet]. 1 de septiembre de 2020;20(3):2557-60.  
<https://doi.org/10.3892/etm.2020.8980>

## BIBLIOGRAFÍA

82. Wei J, Yang H, Lei P, Fan B, Qiu Y, Zeng B, et al. Analysis of thin-section CT in patients with coronavirus disease (COVID-19) after hospital discharge. *J X-Ray Sci Technol* [Internet]. 2020;28(3):383-9.
83. Yu M, Liu Y, Xu D, Zhang R, Lan L, Xu H. Prediction of the Development of Pulmonary Fibrosis Using Serial Thin-Section CT and Clinical Features in Patients Discharged after Treatment for COVID-19 Pneumonia. *Korean J Radiol*. junio de 2020;21(6):746-55.
84. Fiani B, Covarrubias C, Desai A, Sekhon M, Jarrah R. A Contemporary Review of Neurological Sequelae of COVID-19. *Front Neurol* [Internet]. 23 de junio de 2020;11:640-640.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32655489>
85. Xiong Q, Xu M, Li J, Liu Y, Zhang J, Xu Y, Dong W. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect*. Enero de 2021;27(1):89-95.
86. Sardari A, Tabarsi P, Borhany H, Mohiaddin R, Houshmand G. Myocarditis detected after COVID-19 recovery. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* [Internet]. Mayo de 2020.
87. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* [Internet]. 27 de julio de 2020 [citado 19 de octubre de 2020].  
<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
88. Szcześniak D, Gładka A, Misiak B, Cyran A, Rymaszewska J. The SARS-CoV-2 and mental health: From biological mechanisms to social consequences. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. 10 de enero de 2021;104:110046-110046.  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32730915>
89. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19). China, 2020[J]. *China CDC Weekly*, 2020, 2(8): 113-122.

## BIBLIOGRAFÍA

90. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 11 de marzo de 2020.
91. Kang Y, Chen T, Mui D, et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19. *Heart*. (2020).
92. Larisa G. Tereshchenko, Adam Bishop, et al. Risk of Cardiovascular Events after COVID-19: a double-cohort study. *MedRxiv* 2021.12.27.21268448.  
<https://doi.org/10.1101/2021.12.27.21268448>
93. Meylin Caballeros Lam, Ana de la Fuente Villena, Aitor Hernández Hernández, Manuel García de Yébenes<sup>b</sup>, Gorka Bastarrika Alemañ. Caracterización de la miocarditis por COVID-19 mediante resonancia magnética cardiaca. *Revista española de Cardiología* Vol. 73. Núm. 10. páginas 863-864 (Octubre 2020).
94. 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;66:649–656.
95. Eurostat-Data Explorer Population: Structure Indicators. 2020 Acceso el 30 de junio de 2020.  
<https://ec.europa.eu/eurostat/en/web/products-eurostat-news/-/edn-20170930-1>
96. 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*. 17 de noviembre de 2020;76(20):2334-2348.
97. 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*. Diciembre de 2020;22(12):2205-2215.
98. Martín Negreira-Caamaño, Jorge Martínez-Del Río, Daniel Águila-Gordo, Cristina Mateo-Gómez, Maeve Soto-Pérez, Jesús Piqueras-Flores. Eventos cardiovasculares tras la hospitalización por COVID-19: seguimiento a largo plazo. *Revista española de Cardiología* Vol. 75. Núm. 1. páginas 100-102 (Enero 2022).

## BIBLIOGRAFÍA

99. Salinas-Bostrán A, Sanz-Cánovas J, Pérez-Somarriba J, et al. 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;222(5):255-265.
100. Iba T, Levy J.H, Levi M, Connors J.M, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med.*, (2020), pp. 10.
101. Demelo-Rodríguez P, Cervilla-Muñoz E, Ordieres-Ortega L, Álvarez-Sala-Walther LA, del-Toro-Cervera J, Galeano-Valle F. Incidencia de trombosis venosa profunda asintomática en pacientes con neumonía por COVID-19 y niveles elevados de dímero D. *Thrombosis reseach [Internet]* VOLUMEN 192, P23-26,01 de agosto de 2020.  
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.018>
102. B. Mestre-Gómez, M. Herrera-Morueco, M. Akasbi-Montalvo, M.J. Moro-Alvárez, B. Mateo-Ramírez, B. Sánchez-Artola, M. Ulla-Anes y J. Torres-Macho. Eventos tromboticos concomitantes arteriales y venosos: incidencia y características clínicas. *Revista clínica española.* 41.º Congreso de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) – VIRTUAL. 23-27 noviembre 2020.
103. Gómez-Arbeláez Diego, Ansuátegui Vicente Marina, Ibarra Sánchez Gabriela, García-Gutiérrez Ania, Comanges Yéboles Alejandra, Cases Pérez Cristina et al. Complicaciones tromboticas arteriales en pacientes COVID-19. *Angiología [Internet].* 2021 Jun [citado 2022 Mayo 31] ;73(3):132-139.  
[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0003-31702021000300004&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0003-31702021000300004&lng=es)
104. C. Mueller, K. McDonald, R.A. de Boer, *et al.* Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.*, 21 (2019), pp. 715-731.
105. G. Giustino, S.P. Pinney, A. Lala, *et al.* Coronavirus and Cardiovascular Disease, Myocardial Injury, and Arrhythmia: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.*, 76 (2020), pp. 2011-2023.

## BIBLIOGRAFÍA

106. Calvo-Fernández A., Izquierdo A., Subirana I, et al. Markers of myocardial injury in the prediction of short-term COVID-19 prognosis. *Rev Esp Cardiol.* 2021;74:576–583.
107. Stefanini G.G., Chiarito M., Ferrante G. Humanitas COVID-19 Task Force, Early detection of elevated cardiac biomarkers to optimise risk stratification in patients with COVID-19. *Heart.* 2020;106:1512–1518.
108. Omland T., Prebensen C., Røysland R. Established Cardiovascular Biomarkers Provide Limited Prognostic Information in Unselected Patients Hospitalized With COVID-19. *Circulation.* 2020;142:1878–1880.
109. Centro Nacional de Epidemiología. Informe 88. Situación de COVID-19 en España a 21 de julio de 2021 [Internet].
110. Ferrario Carlos M., Jessup Jewell, Chappell Mark C., Averill David B., Brosnihan K. Bridget, Tallant E. Ann, et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockers on Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Circulation* [Internet]. 24 de mayo de 2005 [citado 17 de marzo de 2020];111(20):2605-10.
111. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 7 de julio de 2005;436(7047):112-6.
112. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl.* 11 de marzo de 2020.
113. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 11 de marzo de 2020.
114. Movahed MR, Khoubyari R, Hashemzadeh M, Hashemzadeh M. Obesity is strongly and independently associated with a higher prevalence of pulmonary embolism. *Respir Investig.* julio de 2019;57(4):376-9.
115. Jia, X.; Yin, C.; Lu, S.; Chen, Y.; Liu, Q.; Bai, J.; Lu, Y. Two Things about COVID-19 Might Need Attention. *Preprints 2020*, 2020020315.  
<https://www.preprints.org/manuscript/202002.0315/v1>
116. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, Labreuche J, Mathieu D, Pattou F, Jourdain M; LICORN and the Lille COVID-

- 19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Jul;28(7):1195-1199.
117. Cai G. Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCov. medRxiv [Internet]. 28 de febrero de 2020 [citado 13 de abril de 2020];2020.02.05.20020107.  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.05.20020107v3>
118. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 28 de febrero de 2020 [citado 6 de marzo de 2020].  
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2002032>
119. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? - *The Lancet Respiratory Medicine* [Internet]. [citado 7 de abril de 2020].  
[https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30167-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30167-3/fulltext)
120. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335-7.
121. Martin-Loeches I, Lemiale V, Geoghegan P, McMahon MA, Pickkers P, Soares M, et al. Influenza and associated co-infections in critically ill immunosuppressed patients. *Crit Care Lond Engl*. 02 de 2019;23(1):152.
122. Antonio R, Silvia M. Immunosuppression drug-related and clinical manifestation of Coronavirus disease 2019: a therapeutical hypothesis. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 3 de abril de 2020.
123. Han Y, Jiang M, Xia D, He L, Lv X, Liao X, et al. COVID-19 in a patient with long-term use of glucocorticoids: A study of a familial cluster. *Clin Immunol Orlando Fla*. 8 de abril de 2020;214:108413.
124. Ministerio de Sanidad. Actualización del continuo de Atención del VIH en eEspaña, 2017-2019. [Internet].

- [https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/ESTIMACION\\_DEL\\_CONTINUO\\_DE\\_ATENCION\\_DEL\\_VIH\\_EN\\_ESPAÑA\\_Nov2020.pdf](https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/ESTIMACION_DEL_CONTINUO_DE_ATENCION_DEL_VIH_EN_ESPAÑA_Nov2020.pdf)
125. Oyelade T, Alqahtani J, Canciani G. Prognosis of COVID-19 in Patients with Liver and Kidney Diseases: An Early Systematic Review and Meta-Analysis. *Trop Med Infect Dis* [Internet]. junio de 2020 [citado 2 de julio de 2020];5(2):80.<https://www.mdpi.com/2414-6366/5/2/80>
126. F Hoffmann-La Roche Ltd. Prueba de troponina T Elecsys® altamente sensible. *Diagnostics*. 2022.  
<https://diagnostics.roche.com/es/es/products/params/electsys-troponin-t-high-sensitive-tnt-hs.html>
127. National Clinical Guideline Centre. Acute heart failure: diagnosing and managing acute heart failure in adults. London (UK): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014 Oct.  
<http://www.nice.org.uk/guidance/cg187>
128. Chronic Heart Failure - Diagnosis and Management. British Columbia Guidelines. Octubre 2015.  
<http://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/heart-failure-chronic>
129. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016 Aug;18(8):891-975.
130. Datos de la Actividad Hospitalaria a partir del CMBD en la Región de Murcia. 2021.  
[https://www.murciasalud.es/actividad\\_hospitalaria/aplicacion/indice\\_portada.htm](https://www.murciasalud.es/actividad_hospitalaria/aplicacion/indice_portada.htm)
131. Borobia AM, Carcas AJ, Arnalich F, Álvarez-Sala R, Monserrat-Villatoro J, Quintana M, Figueira JC, Torres Santos-Olmo RM, et al. Una cohorte de

## BIBLIOGRAFÍA

- pacientes con COVID-19 en un importante hospital universitario en Europa. Revista de Medicina Clínica. 2020; 9(6):1733.*  
<https://doi.org/10.3390/jcm9061733>
132. Saad EJ, Correa Barovero MA, Marucco FA, Rodríguez Bonazzi ST, et al. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2 en dos hospitales en Córdoba. [Clinical and epidemiological characteristics of patients hospitalized for SARS-CoV-2 infection in two hospitals in Córdoba]. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba. 2021 Sep 23;78(3):303-312.
  133. Datos del Sistema Nacional de Salud (SNS) de 2020. [https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2020\\_21/INFORME\\_ANUAL\\_2020\\_21.pdf](https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2020_21/INFORME_ANUAL_2020_21.pdf)
  134. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, Tobin KA, Cerfolio RJ, Francois F, Horwitz LI. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with COVID-19 disease in New York city. medRxiv., 2020.  
<http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.08.20057794>
  135. Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta Europea de Salud en España (Eese). Año 2020.  
[https://www.ine.es/prensa/eese\\_2020.pdf](https://www.ine.es/prensa/eese_2020.pdf)
  136. Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A, et al. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. Rev Esp Cardiol. 2016;69:572-578.
  137. Casas-Rojo J.M., Antón-Santos J.M., Millán-Núñez-Cortés J., Lumbreras-Bermejo C., Ramos-Rincón J.M., et al. Características clínicas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en España: resultados del Registro SEMI-COVID-19, Revista Clínica Española, Volume 220, Issue 8, 2020, Pages 480-494.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001425652030206X>
  138. O'Connor CM, Miller AB, Blair JE, Konstam MA, Wedge P, Bahit MC, Carson P, Haass M, Hauptman PJ, Metra M, Oren RM, Patten R, Piña I, Roth S, Sackner-Bernstein JD, Traver B, Cook T, Gheorghiu M; Efficacy of Vasopressin

- Antagonism in heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) investigators. Causes of death and rehospitalization in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction: results from Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST) program. *Am Heart J*. Mayo de 2010;159(5):841-849.e1.
139. Datos del Observatorio del Cáncer de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). El cáncer en España, datos y estadísticas. Datos actualizados el 1 de febrero de 2022.  
<https://www.epdata.es/datos/cancer-espana-datos-estadisticas/289>
140. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2022.  
[https://seom.org/images/LAS\\_CIFRAS\\_DEL\\_CANCER\\_EN\\_ESPANA\\_2022.pdf](https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf)
141. Cirera L, Martínez C, Chirlaque MD y CREM. Estadísticas Básicas de Mortalidad en la Región de Murcia en 2020. Murcia: Consejería de Sanidad y Consejería Economía, Hacienda y Administración Digital; 2021.  
[https://econet.carm.es/web/crem/inicio/-/crem/sicrem/PU\\_mortalidadBasica/sec0.html](https://econet.carm.es/web/crem/inicio/-/crem/sicrem/PU_mortalidadBasica/sec0.html)
142. Chen J, Qi T, Liu L, et al. Progresión clínica de pacientes con COVID-19 en Shanghai, China. *J Infectar*. 2020;80(5):e1-e6.
143. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, Holden KA, Read JM, Dondelinger F, Carson G, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 22 de mayo de 2020;369:m1985.
144. Marta-Enguita J, Corroza-Laviñeta J, Ostolaza A. Factores de riesgo y predictores de gravedad en pacientes hospitalizados por COVID-19: análisis de 52 casos. *Medicina Clínica* vol. 155 issue 8 (2020) pp: 360-361.
145. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062.

## BIBLIOGRAFÍA

146. Saad EJ, Correa Barovero MA, Marucco FA, Rodríguez Bonazzi ST, Tarditi Barra A, et al. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2 en dos hospitales en Córdoba. [Clinical and epidemiological characteristics of patients hospitalized for SARS-CoV-2 infection in two hospitals in Córdoba]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2021 Sep 23;78(3):303-312.
147. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, Zhao S, Somani S, Van Vleck T, Vaid A, Chaudhry F, De Freitas JK, Fayad ZA, Pinney SP, Levin M, Charney A, Bagiella E, Narula J, Glicksberg BS, Nadkarni G, Mancini DM, Fuster V; Mount Sinai COVID Informatics Center. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol*. 4 de agosto de 2020;76(5):533-546.
148. Perrone MA, Spolaore F, Ammirabile M, Romeo F, Caciagli P, Ceriotti F, Bernardini S. The assessment of high sensitivity cardiac troponin in patients with COVID-19: A multicenter study. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2021 Feb;32:100715.
149. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 17 de marzo de 2020;323(11):1061-1069.
150. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q, Huang H, Yang B, Huang C. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):802-810.
151. Bocian Jorge L, Calandrelli Matías E, Abriata Daniel, Parola Marisa, Zgaib Maria E, Saavedra María E, Bonifacio J.P, Trevisan Mariano. Prevalencia de las diferentes causas de elevación de troponinas en un registro multicéntrico de Bariloche. Vinculación entre la magnitud de la elevación y la etiología. *Revista argentina de cardiología*, vol. 89, núm. 5, pp. 462-465, 2021.  
<https://www.redalyc.org/journal/3053/305369839012/html/>
152. Larcher R, Besnard N, Akouz A, Rabier E, Teule L, Vandercamere T, Zozor S, Amalric M, Benomar R, Brunot V, Corne P, Barbot O, Dupuy AM, Cristol JP,

- Klouche K. Admission High-Sensitive Cardiac Troponin T Level Increase Is Independently Associated with Higher Mortality in Critically Ill Patients with COVID-19: A Multicenter Study. *J Clin Med.* 13 de abril de 2021;10(8):1656.
153. De Michieli L, Ola O, Knott JD, Akula A, Mehta RA, Hodge DO, Dworak M, Yang EH, Gharacholou M, Singh G, Singh R, Gulati R, Jaffe AS, Sandoval Y. High-Sensitivity Cardiac Troponin T for the Detection of Myocardial Injury and Risk Stratification in COVID-19. *Clin Chem.* 5 de agosto de 2021;67(8):1080-1089.
154. Singh N, Anchan RK, Besser SA, Belkin MN, Cruz MD, Lee L, Yu D, Mehta N, Nguyen AB, Alenghat FJ. High sensitivity Troponin-T for prediction of adverse events in patients with COVID-19. *Biomarkers.* Diciembre de 2020;25(8):626-633.
155. Menditto A, Protic O, Di Rosa M, Bonfigli AR, Lattanzio F, Antonicelli R. Admission high-sensitivity cardiac troponin levels as a prognostic indicator for in-hospital mortality rates in the elderly and very elderly COVID-19 patients. *Arch Gerontol Geriatr.* Enero de 2023;104:104822.
156. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol.* 20 de octubre de 2014;176(3):611-7.
157. Puig Teresa, Ferrero-Gregori Andreu, Roig Eulalia, Vazquez Rafael, Gonzalez-Juanatey Jose R., Pascual-Figal Domingo, et al. Valor pronóstico del índice de masa corporal y el perímetro de cintura en los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (Registro Español REDINSCOR). *Revista Española de Cardiología.* Volume 67, Issue 2, 2014, Pages 101-106.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893213003692>
158. Caro-Codón J, Rey JR, Buño A, Iniesta AM, Rosillo SO, Castrejon-Castrejon S, Rodriguez-Sotelo L, et al. Characterization of NT-proBNP in a large cohort of COVID-19 patients. *Eur J Heart Fail.* Marzo de 2021;23(3):456-464.
159. Pascual-Figal DA, Cerdán-Sánchez MC, Noguera-Velasco JA, Casas-Pina T, Muñoz-Gimeno L, García-Rodríguez R, et al. Utilidad del NTproBNP en el manejo urgente del paciente con disnea severa y diagnóstico dudoso de insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol,* 58 (2005), pp. 1155-61.

## BIBLIOGRAFÍA

160. Pascual-Figal D.A, Manzano-Fernández S, Boronat M, Casas T, Garrido I.P, Bonaque J.C, et al. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail.*, 13 (2011), pp. 718-725.
161. Caro-Codón J, Rey JR, Buño A, Iniesta AM, Rosillo SO, Castrejon-Castrejon S, Rodriguez-Sotelo L, Martinez LA, Marco I, Merino C, Martin-Polo L, Garcia-Veas JM, Martinez-Cossiani M, Gonzalez-Valle L, Herrero A, López-de-Sa E, Merino JL; CARD-COVID Investigators. Characterization of NT-proBNP in a large cohort of COVID-19 patients. *Eur J Heart Fail.* Marzo de 2021;23(3):456-464.
162. O'Donnell C, Ashland MD, Vasti EC, Lu Y, Chang AY, Wang P, Daniels LB, de Lemos JA, Morrow DA, Rodriguez F, O'Brien CG. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide as a Biomarker for the Severity and Outcomes With COVID-19 in a Nationwide Hospitalized Cohort. *J Am Heart Assoc.* 21 de diciembre de 2021;10(24):e022913.
163. de Falco R, Vargas M, Palma D, Savoia M, Miscioscia A, Pinchera B, Vano M, Servillo G, Gentile I, Fortunato G. B-Type Natriuretic Peptides and High-Sensitive Troponin I as COVID-19 Survival Factors: Which One Is the Best Performer? *J Clin Med.* 21 de junio de 2021;10(12):2726.
164. Gao L, Jiang D, Wen X, Cheng X, Sun M, He B, et al. Valor pronóstico de NT-proBNP en pacientes con COVID-19 grave. *Respir Res.* 2020; 21:83.
165. Carro Hevia, Amelia. (Agosto 2020). Predicción de mortalidad por COVID-19 con biomarcadores cardiacos. Sociedad Española de Cardiología. <https://secardiologia.es/blog/11725-prediccion-de-mortalidad-por-covid-19-con-biomarcadores-cardiacos>
166. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q, Huang H, Yang B, Huang C. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 1 de julio de 2020;5(7):802-810.
167. Deng Q, Hu B, Zhang Y, Wang H, Zhou X, Hu W, Cheng Y, Yan J, Ping H, Zhou Q. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from

- front-line clinical observation in Wuhan, China. *Int J Cardiol.* 15 de julio de 2020;311:116-121.
168. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, Wang H, Wan J, Wang X, Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 1 de julio de 2020;5(7):811-818.
169. Zwaenepoel B, Dhont S, Hoste E, Gevaert S, Schaubroeck H. The Prognostic Value of Cardiac Biomarkers and Echocardiography in Critical COVID-19. *Front Cardiovasc Med.* 5 de noviembre de 2021;8:752237.
170. Klocek M, Wojciechowska W, Terlecki M, et al. Cardiac biomarkers on admission and in-hospital mortality in COVID-19 patients with or without concomitant heart failure. *Pol Arch Intern Med.* 2022; 132: 16256.
171. He X, Wang L, Wang H, Xie Y, Yu Y, Sun J, Yan J, Du Y, Shen Y, Zeng H. Factors associated with acute cardiac injury and their effects on mortality in patients with COVID-19. *Sci Rep.* 24 de noviembre de 2020;10(1):20452.
172. Iorio A, Lombardi CM, Specchia C, Merlo M, Nuzzi V, Ferraro I, Peveri G, Oriecua C, Pozzi A, Inciardi RM, Carubelli V, et al. Combined Role of Troponin and Natriuretic Peptides Measurements in Patients With Covid-19 (from the Cardio-COVID-Italy Multicenter Study). *Am J Cardiol.* 15 de marzo de 2022;167:125-132.

