



ORIGINAL BREVE

Enfermedad cardiovascular tras infección por SARS-CoV-2 en pacientes ancianos. Resultados del seguimiento anual de una cohorte de supervivientes



Daniel Águila-Gordo*, Jorge Martínez-del Río, Martín Negreira-Caamaño, Cristina Mateo Gómez, Maeve Soto Pérez y Jesús Piqueras-Flores

Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de junio de 2021

Aceptado el 14 de octubre de 2021

On-line el 12 de noviembre de 2021

Palabras clave:

Anciano

Coronavirus

Enfermedad cardiovascular

RESUMEN

Introducción: Si bien el impacto de la infección por SARS-CoV-2 sobre el sistema cardiovascular es conocido en fase aguda, la repercusión cardiovascular de la población anciana superviviente a la infección respiratoria por la COVID-19 a largo plazo no ha sido suficientemente estudiada.

Métodos: Registro observacional de 240 pacientes ancianos (75 o más años), ingresados de forma consecutiva por infección respiratoria por la COVID-19 y supervivientes a la misma, entre el 1 de marzo y el 30 abril de 2020, en el Hospital General Universitario de Ciudad Real. Se analizó de forma prospectiva la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (MACE) (mortalidad cardiovascular, síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular, enfermedad tromboembólica e insuficiencia cardíaca).

Resultados: La edad media fue de $83,75 \pm 5,75$ años. Tras un seguimiento medio de $352,2 \pm 70,4$ días el 13,8% de los pacientes falleció y el 9,6% presentó MACE, siendo el más frecuente la insuficiencia cardíaca, sin diferencias en la gravedad ni evolución general de la enfermedad aguda. En el modelo de regresión de Cox multivariante el riesgo de desarrollar MACE fue mayor en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (HR 4,29; IC 95% 1,62-11,39; $p=0,003$) y diurético de asa (HR 2,99; IC 95% 1,27-7,07; $p=0,01$).

Conclusiones: En población anciana superviviente a la COVID-19 la incidencia de MACE tras un año de seguimiento es elevada, siendo la principal manifestación la insuficiencia cardíaca.

© 2021 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cardiovascular disease after COVID-19 infection in elderly patients. Results of annual follow-up of a cohort of survivors

ABSTRACT

Keywords:

Elderly

Coronavirus disease 19

Cardiovascular disease

Introduction: Although the effects of SARS-CoV-2 infection on the cardiovascular system is well known in the acute phase, the cardiovascular impact of the elderly population surviving COVID-19 respiratory infection after 1 year of follow-up has not been sufficiently studied.

Methods: Observational registry of 240 elderly patients (75 years or older), consecutively admitted for COVID-19 respiratory infection and survivors of the same, between March 1 and April 30, 2020, at the Hospital General Universitario de Ciudad Real. The incidence of major cardiovascular events [MACE] (cardiovascular death [CD], acute coronary syndrome [ACS], cerebrovascular disease [CVD], venous thromboembolic disease [VTE] and heart failure [HF]) was prospectively analysed.

Results: The mean age was 83.75 ± 5.75 years. After a mean follow-up of 352.2 ± 70.4 days, 13.8% of patients died and 9.6% had MACE, the most frequent being heart failure, with no differences in severity or

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: danielaguilagordo@gmail.com (D. Águila-Gordo).

overall course of acute illness. In the multivariate Cox regression model, the risk of developing MACE was higher in patients with chronic obstructive pulmonary disease and (HR 4.29; 95%CI 1.62–11.39; $P = .003$) and loop diuretic (HR 2.99; 95%CI 1.27–7.07; $P = .01$).

Conclusions: In elderly COVID-19 survivors, the incidence of MACE after one year of follow-up is high, the main manifestation being heart failure.

© 2021 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La infección por el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), denominada COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) constituye, desde hace más de un año, una urgencia sanitaria mundial^{1,2}.

La población geriátrica ha sido castigada por esta infección, constituyendo el colectivo más vulnerable, con mayor número de casos graves y fallecidos. Tal y como refleja la evidencia actual la edad en sí misma es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de enfermedad grave^{3,4}.

A pesar de que la principal manifestación de la infección por la COVID-19 es la enfermedad respiratoria, las manifestaciones cardiovasculares son frecuentes y están asociadas a morbimortalidad^{5,6}. El infarto de miocardio, la miocarditis, las arritmias y la enfermedad tromboembólica venosa son las complicaciones más frecuentes descritas en la fase aguda⁷. Debido a la corta existencia de esta enfermedad, los datos acerca de la repercusión cardiovascular a largo plazo son escasos.

El presente trabajo pretende evaluar, en población anciana superviviente a la infección respiratoria por la COVID-19, la aparición de eventos cardiovasculares en el seguimiento anual.

Métodos

Diseño del estudio y población

Se trata de un estudio unicéntrico de carácter observacional de una cohorte prospectiva de pacientes ingresados por la COVID-19 en el Hospital General Universitario de Ciudad Real, entre el 1 de marzo y el 30 de abril de 2020.

Se incluyeron los pacientes con edad igual o superior a 75 años, ingresados en planta de hospitalización del Hospital General Universitario de Ciudad Real con resultado positivo de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el SARS-CoV-2 y afectación respiratoria. Se excluyeron los pacientes que fallecieron durante el ingreso hospitalario.

A partir de la historia clínica digitalizada se recogieron las variables demográficas (sexo y edad), clínicas y las principales comorbilidades previas, entre las cuales se recoge la institucionalización y la prevalencia de demencia moderada-severa (escala de deterioro global de Reisberg ≥ 4 o Clinical Dementia Rating $\geq 9,5$).

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital. Se obtuvo el consentimiento informado para el uso de los datos, y la confidencialidad de estos se garantizó según la Ley de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Definiciones

La variable resultado principal fue la incidencia combinada de eventos cardiovasculares mayores (evento principal combinado-MACE). Se consideró evento cardiovascular mayor el síndrome coronario agudo, el accidente cerebrovascular (ACV), la enfermedad tromboembólica venosa, el desarrollo de insuficiencia cardíaca (IC) y la muerte cardiovascular.

Se estableció como fecha de inicio de seguimiento la fecha del alta hospitalaria, y como fecha fin de seguimiento el evento cardiovascular mayor, o en caso de no producirse el 10 de abril de 2021.

Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software Statistics (versión 26.0, IBM). Se realizó un estudio descriptivo, valorando la distribución de frecuencias absolutas y porcentajes de todas las variables. Posteriormente, se llevó a cabo el estudio analítico en el que se comparó el grupo con MACE frente al grupo sin él. Para la comparación de variables dicotómicas o politómicas se empleó la prueba de Chi cuadrado y, si los valores esperados de al menos el 80% de las celdas en una tabla de contingencia eran menores de 5, se empleó la prueba exacta de Fisher. En el caso de las variables cuantitativas, en primer lugar, se contrastó la normalidad de las distribuciones mediante el test de Kolmogorov-Smirnov; en el caso de tratarse de una distribución normal se empleó la prueba de «t» de Student para muestras independientes, y en aquellas variables de distribución no normal el test de U de Mann-Whitney.

Finalmente, se calculó un modelo de regresión de Cox univariado (crudo) y multivariado (ajustado) a través del método incluir. Las variables incluidas en el modelo de la regresión de Cox multivariante fueron aquellas que mostraron significación estadística en el análisis crudo. Para todos los contrastes se seleccionó un riesgo alfa del 5% (asumiendo significación estadística si $p < 0,05$). Todos los intervalos se muestran con un grado de confianza del 95%.

Resultados

Población de estudio

Durante el periodo del estudio ingresaron 1.086 pacientes en nuestro centro con sospecha de infección por SARS-CoV-2, de los cuales 498 fueron pacientes de 75 o más años. Se excluyeron 24 pacientes por PCR negativa, 58 pacientes con infección por SARS-CoV-2, pero sin afectación respiratoria, y 176 pacientes que fallecieron durante el ingreso. Finalmente, obtuvimos una muestra de 240 pacientes con un seguimiento medio de $352,2 \pm 70,4$ días (fig. 1 del material suplementario).

La edad media fue de $83,8 \pm 5,6$ años (rango 75–103 años). El 54,2% fueron mujeres. Entre las principales comorbilidades cardiológicas el antecedente de fibrilación auricular fue el más frecuente. Cabe destacar el alto porcentaje de pacientes institucionalizados. El resto de características y variables del ingreso y medicación al alta aparecen en la tabla 1.

Eventos durante el seguimiento

Durante el seguimiento 33 pacientes (13,8%) fallecieron y 23 (9,6%) presentaron MACE, siendo el más frecuente la IC (tabla 1). De los 33 pacientes fallecidos solo 3 fueron por causas cardiovasculares. Solo hubo 2 pacientes que sufrieron un ACV, siendo en ambos casos pacientes sin antecedentes de FA ni anticoagulados. Los

Tabla 1
Características clínicas basales, medidas terapéuticas e incidencia de muerte y MACE

	Población del estudio (n = 240)
Edad (años)	83,75 ± 5,75
Sexo, n (%)	
Mujer	130 (54,2)
Antecedentes personales, n (%)	
Hipertensión arterial	200 (83,3)
Diabetes mellitus	67 (27,9)
Dislipidemia	105 (43,8)
Tabaquismo	30 (12,5)
Obesidad	31 (12,9)
EPOC	24 (10)
Asma	5 (2,1)
SAHS	12 (5)
ERC	37 (15,4)
Hepatopatía	5 (2,1)
Accidente cerebrovascular	35 (14,8)
Cardiopatía isquémica	33 (13,8)
Insuficiencia cardíaca	41 (17,1)
Fibrilación auricular	45 (18,8)
Anticoagulación crónica	59 (24,6)
Antiagregación crónica	81 (33,8)
Demencia moderada-severa	40 (16,7)
Institucionalización	89 (37,1)
PaO ₂ /FiO ₂ al ingreso, Me (RIQ) [n]	345 (51-450) [236]
Patrón radiológico al ingreso, n (%)	
Sin infiltrados	3 (1,3)
Infiltrado unilateral	58 (24,2)
Infiltrados bilaterales	164 (68,3)
Escala CURB-65, n (%)	
0-1	101 (42,1)
2-3	113 (47,1)
4-5	7 (2,9)
SDRA, n (%)	
Leve (PaO ₂ /FiO ₂ 201-300)	32 (13,3)
Moderado (PaO ₂ /FiO ₂ 101-200)	10 (4,2)
Grave (PaO ₂ /FiO ₂ < 100)	2 (0,8)
Tratamientos frente al COVID19 durante el ingreso, n (%)	
Hidoxicloroquina	211 (87,9)
Lopinavir/ritonavir	60 (25)
Azitromicina	159 (66,3)
Anticoagulación profiláctica	175 (72,9)
Anticoagulación terapéutica	43 (17,9)
Corticoides	125 (52,1)
Tratamiento biológico	3 (1,3)
Tratamiento cardiovascular al alta, n (%)	
IECA/ARA II	119 (49,6)
ARM	8 (3,3)
Diurético de asa	70 (29,2)
Diurético tiazídico	61 (25,4)
Bloqueadores beta	66 (27,5)
Calcioantagonistas	62 (25,8)
Bloqueadores alfa	14 (5,8)
Anticoagulación profiláctica	101 (42,1)
Duración media de tratamiento con anticoagulación profiláctica (días)	17,6 ± 6,8
Eventos durante el seguimiento, n (%)	
Mortalidad total	33 (13,8)
Evento principal combinado	23 (9,6)
Mortalidad cardiovascular	3 (1,3)
Síndrome coronario agudo	1 (0,4)
Accidente cerebrovascular	2 (0,8)
Enfermedad tromboembólica venosa	2 (0,8)
Insuficiencia cardíaca	18 (7,5)

Tabla 1 (continuación)

	Población del estudio (n = 240)
Estancia hospitalaria (días)	9,71 ± 5,46
Tiempo medio de seguimiento (días)	352,25 ± 112,25

Datos expresados como número absoluto (porcentaje) en las variables cualitativas, como mediana (rango intercuartílico) [número absoluto] para las variables cuantitativas que no se ajustan a la normalidad y como media ± desviación típica que se ajustan a la normalidad. Valor de p: comparación de ambos grupos de edad. Comparación de variables cuantitativas de distribución no normal: test U de Mann-Whitney. ARA II: antagonista del receptor de angiotensina 2; ARM: antagonista de los receptores de los mineralcorticoides; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; FA: fibrilación auricular; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; MACE: evento cardiovascular mayor; Me: mediana; PaO₂: presión arterial de oxígeno; RIQ: rango intercuartílico; SAHS: síndrome apnea-hipopnea del sueño; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

pacientes que presentaron MACE tenían con más frecuencia antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC) y demencia.

Se observó mayor porcentaje de prescripción de diuréticos al alta (asa y tiazídico) en aquellos pacientes que presentaron MACE en el seguimiento (tabla 1 del material suplementario). Si comparamos los pacientes supervivientes al final del seguimiento con aquellos que presentaron MACE, los pacientes que desarrollaron MACE fueron significativamente mayores y con mayor prevalencia de ERC (tabla 2 del material suplementario).

Análisis de supervivencia

Se construyó un modelo de regresión de Cox univariado y multivariado (ajustado). En este último se observó mayor riesgo de MACE en pacientes con EPOC y en aquellos que fueron dados de alta con diurético de asa (tabla 2).

Discusión

El presente estudio evalúa la incidencia de MACE en el seguimiento a largo plazo de una cohorte de pacientes ancianos supervivientes a neumonía COVID-19, siendo esta del 9,6%.

Los factores de riesgo cardiovascular incrementan el riesgo de desarrollar formas graves de infección por COVID-19⁷. La mayoría de pacientes de nuestra cohorte presentaba algún factor de riesgo cardiovascular, siendo el más frecuente la hipertensión arterial, seguido de la dislipidemia y la diabetes mellitus. Sin embargo, no se asociaron con más riesgo de presentar MACE.

A pesar de que el sistema cardiovascular no es la diana principal del virus, las manifestaciones cardiovasculares de la infección por SARS-CoV-2 son frecuentes, asociándose a peor pronóstico⁷⁻⁹. Series de pacientes supervivientes a infección por SARS-CoV-2 registraron anomalías en el sistema cardiovascular en el 40% de los casos^{10,11}.

El MACE más frecuente fue la IC. Las infecciones respiratorias como la gripe y las neumonías son causa frecuente de desarrollo y descompensación de IC, pudiendo llegar a alcanzar el 23% en los casos de infección grave^{12,13}. En nuestra población el 72,2% de los pacientes que desarrollaron IC no tenían diagnóstico previo de la misma, ocurriendo en los primeros 100 días de seguimiento en el 61% de los casos. Por otro lado, la prescripción de diuréticos de asa se asoció con mayor riesgo de MACE. Es posible que estos pacientes

Tabla 2
Análisis de supervivencia de Cox. Factores predictores de MACE

	HR crudo (IC 95%)	Valor de p	HR ajustado (IC 95%)	Valor de p
<i>Edad</i>	1,07 (1,01-1,15)	0,04	1,04 (0,96-1,12)	0,35
<i>Sexo</i>				
Mujer	0,97 (0,43-2,2)	0,94		
<i>Antecedentes personales</i>				
Hipertensión arterial	0,96 (0,32-2,82)	0,94		
Diabetes mellitus	1,05 (0,43-2,55)	0,91		
Dislipidemia	1,2 (0,53-2,72)	0,66		
Tabaquismo	1,17 (0,35-3,9)	0,8		
Obesidad	0,6 (0,14-2,5)	0,5		
EPOC	3,7 (1,4-9,4)	0,01	5,7 (1,98-16,34)	0,001
ERC	2,6 (1,02-6,61)	0,04	2,47 (0,86-7,04)	0,09
Accidente cerebrovascular	1,52 (0,85-2,72)	0,16		
Cardiopatía isquémica	1,7 (0,66-4,8)	0,25		
Insuficiencia cardiaca	1,85 (0,73-4,7)	0,19		
Fibrilación auricular	2,1 (0,86-5,1)	0,1		
Anticoagulación crónica	1,1 (0,43-2,79)	0,83		
Antiagregación crónica	1,31 (0,56-3,03)	0,57		
Institucionalización	2,3 (1,01-5,25)	0,04	1,11 (0,40-3,08)	0,84
Demencia moderada-severa	3,84 (1,6-9,1)	0,003	2,23 (0,82-6,08)	0,11
Escala CURB-65	1,07 (0,63-1,83)	0,78		
SDRA	0,74 (0,31-1,77)	0,5		
<i>Tratamientos frente a la COVID-19 durante el ingreso, n (%)</i>				
Hidroxiclóricoquina	0,34 (0,14-0,87)	0,03	0,51 (0,19-1,39)	0,19
Lopinavir/ritonavir	0,12 (0,02-0,86)	0,04	0,19 (0,24-1,4)	0,11
Azitromicina	0,89 (0,38-2,11)	0,8		
Anticoagulación profiláctica	2,3 (0,68-7,7)	0,18		
Anticoagulación terapéutica	0,48 (0,11-2,07)	0,33		
Corticoides	0,86 (0,38-1,94)	0,71		
<i>Tratamiento cardiovascular al alta, n (%)</i>				
IECA/ARA II	0,48 (0,21-1,1)	0,09		
Diurético de asa	3,92 (1,72-8,95)	0,001	2,66 (1,1-6,46)	0,03
Diurético tiazídico	0,13 (0,17-0,94)	0,04	0,20 (0,03-2,06)	0,16
Bloqueadores beta	1,5 (0,65-3,6)	0,32		
Calcioantagonistas	0,73 (0,27-1,96)	0,53		
Bloqueadores alfa	0,72 (0,09-5,38)	0,75		
Estancia hospitalaria (días)	0,99 (0,91-1,07)	0,8		

ARA II: antagonista del receptor de angiotensina 2; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; HR: *hazard ratio*; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; MACE: evento cardiovascular mayor; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

presentaran IC durante el ingreso, motivo por el cual continuaron en su domicilio con tratamiento deplectivo. Además, la EPOC, la ERC, la institucionalización y la demencia moderada-severa se asocian con mayor riesgo de MACE, si bien solo la EPOC y la prescripción de un diurético de asa se identificaron como marcadores independientes de riesgo en el análisis multivariante.

Por otro lado, la baja incidencia de eventos trombóticos puede deberse en parte a la alta tasa de anticoagulación y antiagregación crónica y al alto porcentaje de prescripción de heparina profiláctica al alta, así como al hecho de haber registrado solo casos con repercusión clínica.

A pesar de constituir el colectivo más afectado y vulnerable, el seguimiento realizado en pacientes ancianos es escaso, siendo este el primero que explora el impacto cardiovascular a largo plazo de la infección por la COVID-19. Los principales resultados destacan que la incidencia de estas complicaciones no es infrecuente, y que deben ser consideradas y vigiladas en su seguimiento. El carácter unicéntrico, la naturaleza observacional, así como la ausencia de grupo control son los principales sesgos que amenazan la validez de nuestros resultados. Por otro lado, posiblemente motivado por la sobresaturación del sistema sanitario y la necesidad de atención médica por especialidades no geriátricas, no ha sido posible realizar una adecuada recogida de variables incluidas en la valoración geriátrica integral, las cuales son importantes en el pronóstico del paciente geriátrico con COVID-19¹⁴. Además, la escasez de registros electrocardiográficos realizados durante el ingreso imposibilita el conocimiento adecuado sobre muertes de posible origen arrítmico. Igualmente, la incertidumbre acerca

del manejo inicial de la enfermedad durante los meses de reclutamiento puede no representar la atención actual, influyendo en parte en la evolución posterior de los pacientes.

Conclusión

En población anciana superviviente a la COVID-19 la incidencia de eventos cardiovasculares mayores tras un año de seguimiento es elevada, siendo la principal manifestación la insuficiencia cardiaca.

Financiación

Los autores del presente documento declaran la ausencia de financiación alguna relacionada con la investigación.

Conflicto de intereses

Los autores del presente documento declaran la ausencia de cualquier conflicto de intereses relacionado con la publicación de este manuscrito.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.regg.2021.10.003](https://doi.org/10.1016/j.regg.2021.10.003).

Bibliografía

1. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020 [nota de prensa]. Mar 2020 [consultado 1 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323:1239–42.
3. Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina FJ, Díez-Villanueva P, Ayesta A, Sanchis Forés J, et al. Coronavirus: The geriatric emergency of 2020 Joint document of the Section of Geriatric Cardiology of the Spanish Society of Cardiology and the Spanish Society of Geriatrics and Gerontology. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;73:569–76.
4. Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina F, Sanchis J, Bertomeu-González V, Fácila L, et al. The effect of age on mortality in patients with COVID-19: A meta-analysis with 611,583 subjects. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21:915–8.
5. Dou Q, Wei X, Zhou K, Yang S, Jia P. Cardiovascular manifestations and mechanisms in patients with COVID-19. *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31:893–904.
6. Azevedo RB, Botelho BG, de Hollanda JVG, Ferreira LVL, Junqueira de Andrade LZ, Oei SSML, et al. Covid-19 and the cardiovascular system: A comprehensive review. *J Hum Hypertens*. 2021;35:4–11.
7. 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 (London, England)*. 2020;395:1054–62.
8. Pellicori P, Doolub G, Wong CM, Lee KS, Mangion K, Ahmad M, et al. COVID-19 and its cardiovascular effects: A systematic review of prevalence studies. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013879>.
9. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: A review. *JAMA Cardiol*. 2020;5:831–40.
10. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:259–60.
11. Wu Q, Zhou L, Sun X, Yan Z, Hu C, Wu J, et al. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. *Sci Rep*. 2017;7:9110.
12. Brown SM, Pittman J, Miller III RR, Horton KD, Markewitz B, Hirshberg E, et al. Right and left heart failure in severe H1N1 influenza A infection. *Eur Respir J*. 2011;37:112–8.
13. Vardeny O, Solomon SD. Influenza and heart failure: A catchy comorbid combination. *JACC: Heart Failure*. 2019;7:118–20.
14. Hewitt J, Carter B, Vilches-Moraga A, Quinn TJ, Braude P, Verduri A, et al. The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): A multicentre European, observational cohort study. *Lancet Public Heal*. 2020;5:e444–51.