



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

cuántos lo tienen con tratamiento. Al revisar los análisis solicitados la última semana, más del 70% tenían cifras > 116 mg/dl, es decir, necesitarían tratamiento farmacológico. Al utilizar una base de datos mayor<sup>6</sup>, sin considerar diabetes ni RCV, se obtiene un porcentaje similar de pacientes que habría que tratar.

Ante la posibilidad de incrementar tantos tratamientos, profundicé en las recientes recomendaciones (pág. 22)<sup>4</sup>: el cLDL < 116 en individuos con bajo riesgo se sustenta en la referencia 36, de 2012, firmada por Mihaylova et al.<sup>7</sup> (también firmante de la guía de 2019<sup>4</sup>). Es decir, la actual guía utiliza un artículo de 2012 para apoyar recomendaciones del año 2019...

Este trabajo no plantea objetivo alguno de control, ni mucho menos 116, sino que se centra en los eventos evitables en poblaciones con diferente RCV disminuyendo 1 mmol el cLDL (38 mg/dl), con un número de pacientes que es necesario tratar nada despreciable, por cierto<sup>7</sup>.

¿De dónde sacan los autores de la actual guía este 116? En la guía de 2016 de estos mismos autores, ¿hay referencia a este artículo de 2012? Recordemos que en 2016 se recomendaba no intervenir si el cLDL estaba entre 155 y 190 mg/dl (pág. 13, tabla 5)<sup>5</sup>, textualmente: «las personas con riesgo bajo deben recibir asesoramiento médico para mantenerse en ese estado» (referencias 61-71); asimismo, en la página 17 se lee: «... el grupo de trabajo opina que la elección de un objetivo de cLDL determinado está abierto al debate...» (referencias 65 y 66).

Pues bien, la referencia 66 que sustenta las 2 anteriores afirmaciones es la misma referencia 36 de la guía de 2019 firmada por Mihaylova et al.<sup>7</sup>

Como resumen, la guía europea de 2019<sup>4</sup> cita una referencia de 2012 para recomendar los objetivos de cLDL de los pacientes con bajo riesgo, pero en 2016<sup>5</sup> utiliza esa misma referencia para apoyar otras recomendaciones diferentes.

¿Qué significa esto? Y si realmente fuese adecuado intentar un objetivo < 116 mg/dl para los pacientes con bajo riesgo, lo que supone medicar a alrededor del 70% de la población, ¿habría algún sistema sanitario que lo pudiese soportar?

Juan Carlos Aguirre Rodríguez

Centro de Salud Fortuny, Distrito Sanitario Granada, Granada, España

Correo electrónico: [jcaguirre30@hotmail.com](mailto:jcaguirre30@hotmail.com)

On-line el 23 de abril de 2020

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y Departamento de Salud del Gobierno Vasco (OSTEBA). Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. 2017. Disponible en: [https://portal.guias-salud.es/wpcontent/uploads/2018/12/GPC\\_567\\_Lipidos\\_Osteba\\_compl.pdf](https://portal.guias-salud.es/wpcontent/uploads/2018/12/GPC_567_Lipidos_Osteba_compl.pdf). Consultado 10 Mar 2020.
2. Infac (Información Farmacoterapéutica de la Comarca). Los lípidos como factor de riesgo cardiovascular: tratamiento farmacológico. 2014. Disponible en: [https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2014a/es\\_def/adjuntos/INFAC\\_Vol\\_22\\_n\\_7\\_bis.pdf](https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2014a/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_22_n_7_bis.pdf). Consultado 10 Mar 2020.
3. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:S1-S45.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41:111-188.
5. Catapano AL, Graham I, DeBacker GG, et al. Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:115e1-e64.
6. Aguirre JC, Hidalgo A, Mené M, Martín D, De Cruz A, García MT. Grado de control cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2 de acuerdo con objetivos individualizados: Estudio «CONCARDIA». *Med Gen Fam*. 2018. <http://dx.doi.org/10.24038/mgyf.2018.050>.
7. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Mihaylova B, Emberson J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581-590.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.03.006>  
0300-8932/

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## COVID-19 y tratamiento guiado con tests de diagnóstico bioquímicos y moleculares para reducir el daño cardíaco y la cardiotoxicidad



### COVID-19 and treatment guided by biochemical and molecular diagnostic tests to reduce myocardial damage and cardiotoxicity

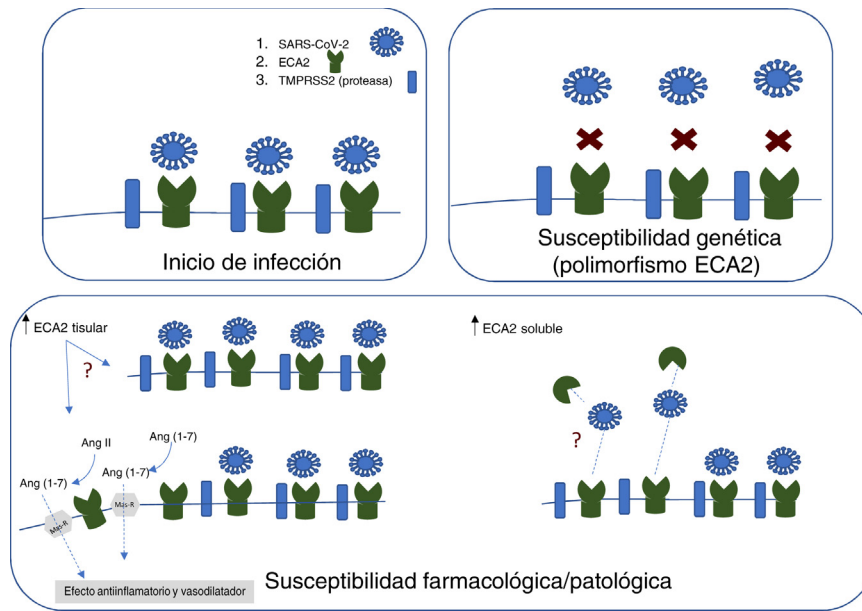
#### Sr. Editor:

La inexistente evidencia científica sobre el efecto del tratamiento cardiovascular en la capacidad infectiva de SARS-CoV-2 o en la progresión de la enfermedad COVID-19, los mecanismos que potencian el daño cardíaco y la trombosis en pacientes con COVID-19 y la cardiotoxicidad del tratamiento antiviral permite plantear la necesidad de tests diagnósticos que ayuden a la toma de decisiones terapéuticas de los profesionales sanitarios. A continuación, se detallan 5 aspectos importantes:

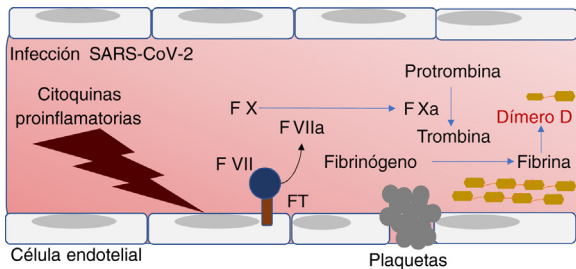
1. La hipertensión, la diabetes y la enfermedad cardiovascular son las comorbilidades más prevalentes en los pacientes con COVID-19<sup>1</sup>. Aunque no parecen afectar a la capacidad infecciosa del virus<sup>2</sup>,

potencian la gravedad de la enfermedad. Uno de los mecanismos comunes de dichas afecciones es el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Su tratamiento disminuye la concentración de angiotensina II o su actividad, ya que contribuye a la inflamación y la disfunción endotelial. SARS-CoV-2 utiliza la enzima de conversión de la angiotensina tipo 2 (ECA2) y la proteasa TMPRSS2 como entrada en la célula huésped. Esta enzima convierte la angiotensina II en una isoforma con actividad antiinflamatoria y vasodilatadora. Es necesario clarificar si la sobreexpresión de la ECA2 tisular, en situaciones patológicas o inducida por tratamientos, potencia la infección por SARS-CoV-2 o suple su deficiencia para reducir la inflamación y la vasoconstricción cardíacas, pulmonares o renales. Asimismo se necesita estudiar la regulación de la concentración sérica de ECA2 y su papel en reducir la afinidad de SAR-CoV-2 por la ECA2 tisular y, en consecuencia, la infección (figura 1).

2. La determinación de las variantes del gen de la ECA2 en la población podría identificar el grupo con menor riesgo de infección por SARS-CoV-2. Tendrían especial interés las descritas y asociadas con hipertensión esencial (rs2074192) o fibrilación auricular (rs4240157, rs4646155, rs4830542)<sup>3</sup>.



**Figura 1.** Representación de la importancia de la enzima de conversión de la angiotensina tipo 2 (ECA2) y la proteasa TMPRSS2 para el inicio de la infección por SARS-CoV-2. Polimorfismos de ECA2 o ECA2 soluble pueden afectar a su unión celular. El incremento de expresión tisular de ECA2 puede incrementar su disponibilidad para infectar o proteger convirtiendo la angiotensina II a angiotensina (1-7). Ang: angiotensina.



**Figura 2.** Representación del proceso de coagulación. Factores de coagulación y dímero D como marcadores en COVID-19. FT: factor tisular.

También las variantes de *SLCO1B1* o *BDKRB2*<sup>4</sup>, asociadas con pacientes con toxicidad por inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y con síntomas similares a COVID-19, podrían descartar falsos positivos.

- Un alto porcentaje de los pacientes con COVID-19 sufren eventos cardíacos durante su hospitalización. Por ello, habría que destacar la necesidad de marcadores plasmáticos de daño cardíaco como la troponina cardíaca I de alta sensibilidad o lactato deshidrogenasa y funcionalidad cardíaca.
- También existe una alta prevalencia de eventos trombóticos macrovasculares y microvasculares en pacientes con COVID-19. Las altas concentraciones de dímero D, fragmento proteico resultante de la coagulación, fueron predictoras de mortalidad<sup>5</sup>. Sin embargo, la determinación de marcadores de las fases iniciales del proceso de coagulación podría prevenir eventos cardiovasculares y cerebrovasculares, pulmonares y renales. No hay que olvidar que la ECA2 se expresa en el endotelio y su activación por citocinas proinflamatorias desencadena la producción del factor tisular, la adhesión plaquetaria y la activación de la cascada de la coagulación (figura 2).

- Los tratamientos probados en pacientes con COVID-19 se centran en reducir la reproducción viral o la inflamación (p. ej., el medicamento antipalúdico del grupo de 4 aminoquinolinas). Sin embargo, este último podría causar cardiotoxicidad, con disfunción sistólica y prolongación del intervalo QT<sup>6</sup>. En este sentido, se requieren marcadores tempranos para prevenir la cardiotoxicidad irreversible.

En conclusión, las estrategias preventivas y terapéuticas para la COVID-19 mejorarán con marcadores que identifiquen a la población con mayor susceptibilidad patológica, genética y farmacológica de infección por SARS-CoV-2 (regulación de ECA2) y que monitoricen los mecanismos implicados en la progresión de la enfermedad (daño cardíaco, trombosis y cardiotoxicidad).

Sonia Eiras<sup>a,b</sup>, Ezequiel Álvarez<sup>b,c</sup>, María Brión<sup>b,d</sup> y José Ramón González-Juanatey<sup>b,c,e,\*</sup>

<sup>a</sup>Grupo de Cardiología Traslacional, Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>b</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares, CIBERCV, Madrid, España

<sup>c</sup>Grupo de Cardiología, Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>d</sup>Grupo de Genética Cardiovascular, Instituto de Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, A Coruña, España

<sup>e</sup>Servicio de Cardiología, Hospital Clínico de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [jose.ramon.gonzalez.juanatey@sergas.es](mailto:jose.ramon.gonzalez.juanatey@sergas.es) (J.R. González-Juanatey).

On-line el 4 de mayo de 2020

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>.
2. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>.
3. Luo Y, Liu C, Guan T, et al. Association of ACE2 genetic polymorphisms with hypertension-related target organ damages in south Xinjiang. *Hypertens Res*. 2019;42:681–689.
4. Mukae S, Itoh S, Aoki S, et al. Association of polymorphisms of the renin-angiotensin system and bradykinin B2 receptor with ACE-inhibitor-related cough. *J Hum Hypertens*. 2002;16:857–863.
5. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
6. Joyce E, Fabre A, Mahon N. Hydroxychloroquine cardiotoxicity presenting as a rapidly evolving biventricular cardiomyopathy: key diagnostic features and literature review. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2013;2:77–83.

<https://doi.org/10.1016/j.recsep.2020.04.025>

0300-8932/

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Evidencia viva como respuesta a las controversias en el uso de antimaláricos en COVID-19



### Living evidence in response to controversies about the use of antimalarials in COVID-19

#### Sr. Editor:

Debido a la crisis sanitaria derivada de la pandemia de SARS-CoV-2, se ha creado un área de incertidumbre clínica considerable. Se necesitan más respuestas que las que el conocimiento científico es capaz de generar al ritmo habitual. Actualmente nos encontramos con que hay pocos estudios primarios sobre COVID-19 finalizados, y los datos preliminares que ya se han publicado proporcionan niveles de evidencia bajos. En esta situación de incertidumbre, lo más adecuado es interpretar la evidencia disponible con precaución y evitar una toma de decisiones precipitada que pueda ser más perjudicial que beneficiosa<sup>1</sup>.

En el ámbito de la cardiología han surgido diversos temas controvertidos como el tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina II aplicado a la COVID-19<sup>2</sup> y hay otro debate abierto sobre el uso de la cloroquina o hidroxicloroquina que, combinados o no con antibióticos como la azitromicina y antivirales, se están utilizando para tratarla.

El auge de estos medicamentos antimaláricos en el abordaje de la COVID-19 tiene su origen en una reunión científica en China, a mediados de febrero de 2020, en la cual se reunieron autores de ensayos clínicos, autoridades gubernamentales y representantes de las agencias reguladoras de ese país. En esa reunión se concluyó que la cloroquina tenía una potente actividad contra la COVID-19 y se recomendó incluirla en la guía de prevención, diagnóstico y tratamiento de la neumonía causada por COVID-19, emitida por la Comisión Nacional de Salud de la República Popular China<sup>3</sup>.

Otro momento fundamental en la propagación de esta idea fue cuando el 19 de marzo se dio a conocer un estudio no aleatorizado francés apoyando la hipótesis china<sup>4</sup>. Este estudio fue ampliamente difundido por medios no convencionales como WhatsApp, incluso antes de que apareciera en las bases de datos científicas. Pese a las graves limitaciones metodológicas de dicho estudio, en pocas horas el mensaje había calado e incluso el presidente de Estados Unidos expresó el 21 de marzo en su cuenta de Twitter que «la hidroxicloroquina y la azitromicina, tomadas en combinación, tienen una oportunidad real de ser uno de los mayores puntos de inflexión en la historia de la medicina»<sup>5</sup>.

Ante este entusiasmo se han revisado los efectos cardiovasculares de estos fármacos, y se ha encontrado que, aunque la incidencia de eventos cardíacos es baja, pueden darse efectos no deseados como hipotensión y taquicardia (principalmente en administración intravenosa), prolongación del QT (mayor en tratamiento concomitante con azitromicina) e interacciones con la amiodarona, la digoxina y los bloqueadores beta. Se están emitiendo recomendaciones clínicas que desaconsejan el uso concomitante de amiodarona, y se ha propuesto monitorizar la digoxina y el intervalo QT de los pacientes que toman hidroxicloroquina con azitromicina<sup>6</sup>.

No obstante, la producción científica respecto a la COVID-19 está aumentando de una manera vertiginosa e insólita y aparecen nuevas publicaciones con celeridad, por lo que resulta imprescindible que el clínico cuente con herramientas que le aseguren evidencia científica de calidad y, además, actualizada casi al instante. Por eso las denominadas *Living Systematic Reviews* —en las cuales se realiza una revisión sistemática dejando abierta la ventana de revisión para poder incorporar la nueva evidencia a medida que se publica e incluso llegan a producirse cambios en las recomendaciones derivadas de nuevos datos que hayan podido surgir— resultan extremadamente útiles y pertinentes en el contexto actual.

En este sentido, ya existe un repositorio vivo de la evidencia científica sobre la efectividad de los antimaláricos contra la infección por coronavirus que actualmente incluye 20 revisiones sistemáticas, 4 ensayos clínicos que aportan resultados y 115 registros de ensayos aleatorizados en curso, entre otros muchos elementos, lo cual favorece la toma de decisiones rápida y eficaz, con los mejores y más actuales datos disponibles<sup>7</sup>.

La pandemia COVID-19 nos ha obligado a modificar la atención sanitaria y también nos ha enseñado que el conocimiento científico debe estar a disposición de los clínicos cuando lo necesitan, lo cual precisa capacidad de respuesta inmediata. De la resolución de este reto depende no solo la eficacia de los tratamientos, sino también su seguridad. Por lo tanto, la evidencia viva se postula como uno de los grandes valores de las prácticas basadas en la evidencia en nuestros tiempos.

#### CONFLICTO DE INTERESES

G. Rada y F. Verdugo-Paiva tienen relación con Epistemonikos y la base de datos para revisiones sistemáticas L.OVE. Todos los autores son miembros del COVID-19 L.OVE Working Group.