



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.

COVID-19 y enfermedad cardiovascular

Conclusiones. COVID-19, del juicio clínico a la evidencia científica

Ángel Cequier Fillat^{a,*} y José Ramón Gonzalez-Juanatey^{b,c}

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Bellvitge, Universidad de Barcelona, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^b Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^c Centro de Investigación en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

Palabras clave:

COVID-19
Coronavirus
Complicaciones cardiovasculares
Documentos de recomendaciones
e-consulta
Tratamientos farmacológicos

RESUMEN

En diciembre de 2019, se detectaron en China los primeros casos de una neumonía cuyo agente causante se identificó como un nuevo coronavirus, el SARS-CoV-2. Dicho virus causa la enfermedad COVID-19, cuyas virulencia y capacidad de transmisión, junto con la ausencia de vacuna o de un tratamiento específico, han condicionado un impacto sin precedentes en los sistemas sanitarios.

La COVID-19 puede producir una afección grave en el sistema cardiovascular. Los pacientes con factores de riesgo cardiovascular o con una enfermedad cardiovascular subyacente son poblaciones particularmente vulnerables, con un riesgo muy elevado de sufrir complicaciones y muerte. Sin embargo, se ha tenido que asistir a dichos pacientes con una evidencia científica inexistente o muy escasa.

En este suplemento se analizan la fisiopatología de la COVID-19, los mecanismos directos e indirectos de la afección cardiovascular y los diversos tipos de complicaciones cardiovasculares. Asimismo se resumen los documentos que la SEC elaboró para dar una respuesta práctica a la compleja situación asistencial generada. También se describen las futuras formas de la reorganización ambulatoria, principalmente mediante telemedicina, para dar continuidad asistencial. Para terminar, se analizan los diferentes tipos de tratamientos farmacológicos utilizados y sus posibles interacciones. El presente suplemento, con una serie de artículos elaborados por autores de prestigio, resume el conocimiento actual sobre dicha enfermedad y aporta datos e información de gran valor práctico.

Conclusion. COVID-19: from clinical judgment to scientific evidence

ABSTRACT

Keywords:

COVID-19
Cardiovascular complications
Guidelines
Online consultations
Pharmacological treatment

In December 2019, clinicians in China first observed cases of pneumonia whose cause was identified as a new coronavirus, SARS-CoV-2. This virus causes COVID-19 disease, which has a virulence and transmission rate that, coupled with the absence of a vaccine or specific treatment, has had an unprecedented impact on health systems.

COVID-19 can cause serious cardiovascular disease. Patients with cardiovascular risk factors or with an underlying cardiovascular condition form a particularly vulnerable population with a very high risk of complications and death. However, these patients had to be treated on the basis of very limited or nonexistent scientific evidence.

This supplement discusses the pathophysiology of COVID-19, the direct and indirect mechanisms of associated cardiovascular disease, and the different types of cardiovascular complications that can occur. It also summarizes Spanish Society of Cardiology publications that have been produced to provide a practical response to the resulting complex health-care situation.

In addition, the supplement describes how outpatient care can be reorganized in the future to ensure continuity of care, principally through telemedicine. Finally, the different types of pharmacological treatment available are discussed, along with their potential interactions. This supplement, which contains a series of articles prepared by influential authors, summarizes current knowledge about this disease and provides data and information of great practical value.

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 se detectaron en China los primeros casos de una neumonía que podía desarrollar rápidamente un síndrome respi-

ratorio agudo grave (SARS), cuyo agente causante se identificó como un nuevo coronavirus, el coronavirus 2 del SARS (SARS-CoV-2)¹. Dicho virus causa la enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19), que alcanzó niveles de pandemia en el mes de marzo de 2020. El 10 de marzo se habían registrado en todo el mundo alrededor de 4.300 muertes. Tres meses más tarde, el número de fallecidos casi alcanzaba los 500.000. Su virulencia y su capacidad de transmisión, junto con la ausencia de vacuna o de un tratamiento específico, han condicionado un impacto sin precedentes en los sistemas sanitarios.

*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Bellvitge, Feixa Llarga s/n, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

Correo electrónico: acequier@bellvitgehospital.cat (Á. Cequier).

Abreviaturas

- COVID-19: enfermedad coronavírica de 2019
 ECA2: enzima de conversión de la angiotensina II
 SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave
 SEC: Sociedad Española de Cardiología
 SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

La COVID-19 puede producir una afección grave del sistema cardiovascular. Los pacientes con factores de riesgo cardiovascular o con una enfermedad cardiovascular establecida son poblaciones particularmente vulnerables, con un incremento muy importante en su riesgo de complicaciones y de mortalidad. El presente suplemento, con una serie de artículos elaborados por autores de prestigio, aporta una información de gran valor práctico en situaciones en que la evidencia científica aún es muy escasa o inexistente.

FISIOPATOLOGÍA Y COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES EN LA COVID-19

En el momento de entrar en el organismo, la proteína viral S del SARS-CoV-2 es capaz de mediar en la unión con el receptor y fusionarse con la membrana celular de las células epiteliales del pulmón mediante la enzima de conversión de la angiotensina II (ECA2). El ARN del virus empieza a transcribirse y reproducirse, principalmente dentro de las células epiteliales del tracto respiratorio superior e inferior, y causa un daño directo en los epitelios pulmonares. La progresión de la COVID-19 se produce en 3 fases: la fase temprana de infiltración y reproducción viral, la fase pulmonar y la fase de hiperinflamación^{2,3}.

La afección cardiovascular es consecuencia de diversos procesos fisiopatológicos no excluyentes. Estudios necrópsicos han detectado infiltración viral con gran contenido inflamatorio en prácticamente todos los órganos, con intensa afección arterial, microtrombosis y miocarditis linfocítica. El mecanismo por el que el virus puede causar daño miocárdico puede ser directo por infección viral o indirecto por la hipoxemia por insuficiencia respiratoria o por la hiperinflamación como respuesta inmunitaria a la infección (tormenta de citocinas). Diferentes series han documentado que los pacientes con daño miocárdico tienen una mortalidad hospitalaria marcadamente superior que quienes no lo sufren⁴.

Entre las principales causas de isquemia miocárdica en la COVID-19, está el desequilibrio entre oferta y demanda, sobre todo en los pacientes con enfermedades subyacentes. Puede influir la reducción en la oferta de oxígeno al miocardio causada por la insuficiencia respiratoria hipóxica y el aumento de la demanda debido a la fiebre, la taquicardia y la estimulación simpática. El daño viral directo y el estado inflamatorio sistémico, junto con la situación protrombótica y la hiperactividad plaquetaria, pueden dar lugar a la rotura de placas ateroescleróticas y trombosis o a una afección microvascular coronaria extensa.

La trombosis arterial y venosa es el segundo mecanismo por importancia en la afección cardiovascular por la COVID-19⁵. En un porcentaje muy elevado de pacientes fallecidos, se han documentado criterios diagnósticos de una coagulación intravascular diseminada en que el comportamiento de las variables de coagulación indica un estado protrombótico de hipercoagulación. Diferentes mecanismos fisiopatológicos se han considerado como causa de la coagulopatía.

Un punto muy relevante en la COVID-19 es la dificultad para analizar los factores predictivos del pronóstico. La mayoría de los pacientes con infección confirmada presentan síntomas leves y no precisan más que un tratamiento sintomático, mientras que un 20-30% sufren síntomas más graves y necesitan ingreso hospitalario. La mortalidad de los pacientes hospitalizados puede estar en torno a un 10-15%, y si

contraen la COVID-19 grave, puede alcanzar el 40-50%. Una serie de variables se han asociado con un peor pronóstico: el sexo masculino, la edad avanzada y las comorbilidades (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, hipertensión arterial, infección por el virus de la hepatitis B, insuficiencia renal crónica o inmunodeficiencia)^{6,7}. Todas las series coinciden en que existe una clara asociación entre la edad avanzada y el riesgo de sufrir formas más graves de la COVID-19.

DOCUMENTOS DE RECOMENDACIONES DE LA SEC EN LA COVID-19

En el momento de declararse la pandemia COVID-19 y debido a la ausencia de evidencia científica, no existían pautas de actuación asistencial para el tratamiento de los pacientes con enfermedad cardiovascular infectados. En este contexto, la Sociedad Española de Cardiología (SEC) elaboró una serie de documentos para poder dar respuesta a estas necesidades⁸.

Uno de los primeros documentos generados se refería al tratamiento clínico del paciente con enfermedad cardiovascular incidiendo en la dificultad del diagnóstico diferencial. Se elaboraron documentos con recomendaciones para evitar la propagación nosocomial, de protección de los profesionales, para la realización de procedimientos de imagen cardiaca y sobre la gestión de las salas de procedimientos invasivos cardiológicos.

Respecto a la cardiopatía isquémica, se insistió en que el juicio clínico debería adquirir una relevancia muy importante, ya que una gran proporción de pacientes con COVID-19 tenían aumentadas las troponinas. Se siguió recomendando la angioplastia primaria como la estrategia de reperfusión preferida y se propuso un abordaje más conservador del síndrome coronario agudo sin elevación del ST. Se insistió en disminuir el umbral para la sospecha de infección por SARS-CoV-2 en los pacientes de edad avanzada y también se elaboraron normas de actuación para los pacientes con insuficiencia cardiaca o frente a la situación de una parada cardiorrespiratoria.

En relación con el tratamiento antitrombótico, se indicó prescribir la heparina de bajo peso molecular a todos los pacientes que precisaban ingreso hospitalario, en dosis que dependen de la presencia o ausencia de criterios de gravedad y del riesgo tromboembólico.

REORGANIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD ASISTENCIAL AMBULATORIA. LA ERA DE LA e-CONSULTA

La actual situación ha obligado a una reorganización de la atención ambulatoria en cardiología favoreciendo la actividad no presencial⁹ y evitando la exposición al contagio, sobre todo a la población más vulnerable en la que se incluyen todos los pacientes con enfermedades cardiovasculares. Se recomienda considerar prioritaria la seguridad de los pacientes y la optimización de los recursos sanitarios evitando actos médicos innecesarios.

La coordinación entre los profesionales de diferentes ámbitos es fundamental, consensuando criterios de derivación, de seguimiento y de asistencia compartida, en la que el desarrollo de las tecnologías de la comunicación y la información ofrecen múltiples posibilidades para facilitar la relación entre los profesionales y entre el médico y el paciente. Las experiencias con la econsulta, la consulta telefónica¹⁰ y la telemonitorización¹¹ han dado excelentes resultados. Cada centro o sistema de salud debe implementar las modalidades que considere más adecuadas tras evaluar su infraestructura, la de su población y los recursos existentes y necesarios.

COVID-19, INHIBIDORES DEL SRAA Y TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

Desde el inicio de la pandemia ha surgido un profundo dilema alrededor del empleo de los inhibidores del sistema renina angiotensina

aldosterona (SRAA)¹². El SARS-CoV-2 tiene una estrecha relación con el SRAA, a través de la ECA2. La ECA2 está muy representada en la superficie de las células epiteliales del alvéolo pulmonar, y el virus emplea esta enzima como receptor funcional para introducirse en las células del tracto respiratorio y facilitar la infección. Inicialmente se señaló un potencial riesgo de que los inhibidores del SRAA (iSRAA) favorecieran la infección y su virulencia. Inmediatamente las principales sociedades científicas advirtieron de los serios riesgos que conlleva la suspensión del tratamiento con estos fármacos¹³. Diferentes estudios documentaron que un tratamiento previo con iSRAA, como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARAII), no se asoció con un mayor riesgo de infección ni de sufrir una afección grave por la COVID-19¹⁴. Asimismo diferentes estudios indican de que no hay evidencia para interrumpir el tratamiento con iSRAA de los pacientes estables con hipertensión arterial o insuficiencia cardiaca afectados de COVID-19.

Ante la emergencia sanitaria de la COVID-19, la comunidad médica se ha visto obligada a considerar y utilizar fármacos ya existentes, en especial aquellos con experiencias previas en el contexto de otras epidemias recientes por coronavirus¹⁵. En relación con los tratamientos con efecto antiviral, el remdesivir mostró una reducción del tiempo de recuperación de los pacientes. Del lopinavir/ritonavir (inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana-1 [VIH-1]) se ha demostrado que reducen los tiempos de estancia en unidades de cuidados intensivos y de hospitalización, aunque esta combinación tiene un gran número de interacciones farmacológicas.

Los datos disponibles actualmente no permiten pronunciarse claramente a favor o en contra del uso sistemático de la hidroxicloroquina en los pacientes de COVID-19, teniendo en cuenta que además puede producir efectos adversos importantes. El uso de glucocorticoides se ha planteado por su potente efecto antiinflamatorio para disminuir el daño pulmonar y el posterior síndrome de dificultad respiratoria producido por la excesiva respuesta inflamatoria. Un estudio reciente (RECOVERY, datos no publicados) ha mostrado que la dexametasona en dosis baja reduce la mortalidad de los pacientes con complicaciones pulmonares que necesitan asistencia ventilatoria.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

INFORMACIÓN SOBRE EL SUPLEMENTO

Este artículo forma parte del suplemento titulado «COVID-19 y enfermedad cardiovascular. Un nuevo reto para la cardiología», que ha sido patrocinado por Boehringer Ingelheim España.

BIBLIOGRAFÍA

- Zhu N, Zhaang D, Wang A, et al. Novel coronavirus from patients with pneumonia in China. 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727-733.
- Rozado J, Ayesta A, Avanzas P, et al. Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en pacientes con COVID-19. Isquemia, trombosis y disfunción cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2020;20(E):2-8.
- Cordero A, Escrivano D, Bertomeu-González V. Complicaciones cardiovasculares y pronóstico en pacientes con COVID-19. *Rev Esp Cardiol.* 2020;20(E):9-13.
- Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;25:e200950. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
- Ranucci JM, Ballotta A, Di Dedda U. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Thromb Haemost.* 2020 Apr 17. doi: 10.1111/jth.14854.
- Mehra MR, Desai SS, Kuy S, et al. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382:e102. doi: 10.1056/NEJMoa2007621.
- Liang W, Liang H, Ou L, et al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2020 May 12;e202033. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2033.
- Díaz B, Bueno H, Vidal R. Posicionamiento de la Sociedad Española de Cardiología sobre procesos y procedimientos cardiológicos en la pandemia COVID-19. *Rev Esp Cardiol* 2020; suplemento actual.
- Mazón P, Virgós A, González-Juanatey JR. Reorganización de la actividad asistencial ambulatoria en la era COVID-19. La hora de la e-Consulta. *Rev Esp Cardiol.* 2020;20(E):21-26.
- Postigo A, González-Mansilla A, Bermejo J, et al. Telecardiology in times of the COVID-19 pandemic. *Rev Esp Cardiol.* 2020 May 4. doi: 10.1016/j.recesp.2020.04.026.
- Sorensen J, Clemmensen P, Sejersten M. Telecardiología: pasado, presente y futuro. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:212-218.
- Caravaca P, Morán L, García-Cosío MD, Delgado JF. Sistema renina-angiotensina-aldosterona y COVID-19. Implicaciones clínicas. *Rev Esp Cardiol.* 2020;20(E):27-32.
- Iglesias M, Benavent E, Murillo O, et al. Tratamientos farmacológicos de los pacientes con COVID-19: Interacciones e indicaciones. *Rev Esp Cardiol.* 2020;20(E):33-39.
- Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382:2431-2440.
- Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, et al. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19). A review. *JAMA.* 2020 April 13. doi: 10.1001/jama.2020.6019.