



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.

Tabla 1 (Continuación)Características de los pacientes según el fenotipo del *strain* sistólico en el mapa polar

Parámetros clínicos, demográficos y ecocardiográficos	Población general (n=92)	RELAPS < 1 (n=53)	RELAPS > 1 (n=39)	p
Grad _{med} VA (mmHg)	51,9 ± 14,2	48,9 ± 13,2	55,9 ± 14,9	0,020
TEA (ms)	333,3 ± 37,5	340,2 ± 38,0	324,4 ± 35,3	0,053

AVA: área valvular aórtica; DM: diabetes mellitus; DPL: dislipemia; DTDVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; E/E': cociente de la onda E de llenado mitral precoz sobre la onda E' del anillo mitral con Doppler tisular pulsado; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; GLS: *strain* longitudinal global; Grad_{máx} VA: gradiente máximo transvalvular aórtico; Grad_{med} VA: gradiente medio transvalvular aórtico; GPPd: grosor de la pared posterior en telediástole; GPR: grosor de pared relativo ($2 \times \text{GPP} / \text{DTDVI}$); GSIVd: grosor del septo interventricular en telediástole; HTA: hipertensión arterial; IC: ingreso previo por insuficiencia cardíaca; ictus: antecedente de ictus isquémico; IM: antecedente de infarto de miocardio; IMC: índice de masa corporal; IND ECC: índice de excentricidad (cociente GSIVd / GPPd); IRC: insuficiencia renal crónica; LS apical: *strain* longitudinal sistólico pico promediado de los segmentos apicales; LS basal: *strain* longitudinal sistólico pico promediado de los segmentos basales; LS medio: *strain* longitudinal sistólico pico promediado de los segmentos medios; MCF: fracción de contracción miocárdica (cociente volumen latido/volumen miocárdico, que es el cociente masa del VI/1,05) (densidad miocárdica); MGP: máximo grosor de pared; S': onda S' del anillo mitral lateral con Doppler tisular pulsado; TD: tiempo de desaceleración de la onda E transmitral; TEA: tiempo de eyección aórtica; VAL: volumen biplanar de la aurícula izquierda indexado; V_{máx}: velocidad máxima transvalvular aórtica; VTDVI: volumen telediastólico del VI; VTSVI: volumen telesistólico del VI. Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

De los pacientes en los que fue posible el análisis del *strain* (n = 92), el GLS promedio fue del -15,1%; 39 pacientes (42%) mostraron un valor de RELAPS > 1; se obtuvo un cociente SAB > 2,1 en 82 pacientes (89%) y 39 (42%) tuvieron un EFSR > 4,1. La figura 1B presenta la distribución de los pacientes según los valores de estos 3 índices derivados del SL.

No se encontraron diferencias en las variables clínicas o demográficas entre los grupos con RELAPS < 1 o > 1. Con respecto a las variables ecocardiográficas, el grupo de RELAPS > 1 presentó significativamente mayor gravedad de la EA y mayor remodelado hipertrófico del VI. En la valoración de la función sistólica no hubo diferencias en los parámetros convencionales; sin embargo, la fracción de contracción miocárdica fue significativamente menor en el grupo con *strain* apical conservado. No se encontraron diferencias en los parámetros de función diastólica.

En el análisis multivariado, las variables ecocardiográficas predictoras del patrón de *strain* con conservación apical fueron: la masa del VI (OR = 1,02; IC95%, 1,01-1,03; p = 0,002), el volumen telesistólico del VI (OR = 0,97; IC95%, 0,94-0,99; p = 0,014), el área de la válvula aórtica (OR = 0,10; IC95%, 0,01-0,38; p = 0,018) y el tiempo de eyección aórtica (OR = 0,98; IC95%, 0,96-0,99; p = 0,010). El estadístico C fue del 85,6% (IC95%, 76,6%-94,7%).

En nuestra serie, los pacientes con EA grave y sintomática sin AC presentan con gran frecuencia un fenotipo de *strain* con conservación apical y un EFSR similares a los descritos en la AC. Estos hallazgos podrían tener una implicación clínica relevante, ya que no serían aplicables en la práctica clínica habitual para el cribado de AC en pacientes con una enfermedad tan prevalente como la EA grave.

María Bastos Fernández^{a,b,c,*}, Diego López Otero^{a,b,c}, Javier López Pais^{a,b,c}, Virginia Pubul Núñez^{b,d}, Carmen Neiro Rey^{a,b} y José R. González-Juanatey^{a,b,c}

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

^bInstituto para el Desarrollo e Integración de la Salud (IDIS), Santiago de Compostela, A Coruña, España

^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBER-CV), Santiago de Compostela, A Coruña, España

^dServicio de Medicina Nuclear, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: bastosfernandez@yahoo.es

(M. Bastos Fernández).

On-line el 17 de mayo de 2020

BIBLIOGRAFÍA

1. Ternacle J, Krapf L, Mohty D, et al. Aortic stenosis and cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:2638-2651.
2. Phelan D, Collier P, Thavendirathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*. 2012;98:1442-1448.
3. Liu D, Hu K, Niemann M, et al. Effect of combined systolic and diastolic functional parameter assessment for differentiation of cardiac amyloidosis from other causes of concentric left ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:1066-1072.
4. Pagourelis ED, Mirea O, Duchenne J, et al. Echo parameters for differential diagnosis in cardiac amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10:e005588.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.04.014>

0300-8932/

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

Inhibidores del sistema renina-angiotensina y pronóstico durante tratamiento con hidroxicloquina en pacientes hospitalizados por neumonía por COVID-19



Renin-angiotensin system blockers and outcomes during hydroxychloroquine treatment in patients hospitalized for COVID-19 pneumonia

Sr. Editor:

La infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) precisa la unión del virus a la forma de la enzima de conversión de la angiotensina de tipo 2 (ECA2) fijada a la membrana. La hidroxicloquina (HCQ) inhibe la glucosilación

terminal del receptor de la ECA2, lo que puede reducir la eficacia de su interacción con la proteína de la corona viral del SARS-CoV¹. Las experiencias iniciales durante la pandemia de enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19) respaldaron el uso no autorizado de la HCQ. Sin embargo, la potencial cardiotoxicidad y la incertidumbre sobre su beneficio instan finalmente a la precaución².

Se han comunicado altas tasas de mortalidad de personas de edad avanzada con COVID-19 y numerosas comorbilidades cardiovasculares³. Estas preocupaciones se deben al hecho de que los inhibidores de la ECA (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) podrían aumentar la expresión del receptor de la ECA2 y la susceptibilidad del paciente a la entrada del virus en las células huésped, lo que facilitaría la propagación del SARS-CoV-2⁴. Investigaciones recientes con diversos diseños no

encontraron reacciones adversas asociadas con IECA/ARA-II en varias poblaciones grandes con COVID-19, pero no se informaba sobre la administración concomitante de HCQ⁵.

Se analizó a 1.031 pacientes ingresados en el Hospital de Cremona, epicentro del brote de COVID-19 en Italia, entre el 22 de febrero y el 7 de abril de 2020, y se les dio seguimiento hasta el 3 de mayo de 2020.

La neumonía por COVID-19 se confirmó mediante tomografía computarizada de tórax y una prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real positiva para SARS-CoV-2 a partir de muestras tomadas en hisopos nasofaríngeos. Los protocolos de tratamiento se basaron en HCQ fuera de indicación (400 mg 2 veces al día el primer día y después 200 mg 2 veces al día durante 10 días), así como lopinavir/ritonavir o darunavir/ritonavir, metilprednisolona intravenosa, tratamiento antibiótico provisional, heparina de bajo peso molecular y oxigenoterapia.

Los datos de los ingresos hospitalarios, los factores de riesgo cardiovascular y las enfermedades cardiovasculares, los tratamientos farmacológicos y los resultados hospitalarios se extrajeron del centro de datos del hospital. Mediante la regresión de Cox univariable se analizaron covariables demográficas (edad y sexo), cardiovasculares (tabaquismo, hipertensión, obesidad, diabetes, fibrilación auricular, cardiopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular y disfunción sistólica) y del tratamiento (medicamentos antidiabéticos, bloqueadores beta, antagonistas del calcio, diuréticos del asa, antivirales y esteroides), y las asociadas de manera significativa ($p < 0,10$) con muerte o ingreso en la unidad de cuidados intensivos (criterio combinado) se introdujeron en un modelo multivariable. Además, se realizó una regresión de Cox ponderada por la probabilidad inversa del tratamiento con errores estándares consistentes. Se utilizó un modelo de regresión logística multivariable que incluía las mismas

covariables que la regresión de Cox para estimar las ponderaciones por probabilidad inversa del tratamiento de las predisposiciones individuales a recibir IECA/ARA-II.

El comité de revisión institucional aprobó este análisis retrospectivo y desestimó la necesidad de consentimiento informado individual.

Los 1.031 pacientes recibieron HCQ durante la hospitalización (tabla 1). En total, 559 pacientes (54,2%) tomaron al menos 1 fármaco cardiovascular (diuréticos, bloqueadores beta, antagonistas del calcio o IECA/ARA-II); de estos, 278 (27%) recibieron un IECA (135 [13,1%], enalapril o equivalente a 11 ± 4 mg/día) o un ARA-II (143 [13,9%], losartán o equivalente a 64 ± 34 mg/día) y 239 (86%) continuaron tomándolos durante toda la hospitalización. Aunque los pacientes tratados con IECA/ARA-II eran mayores, presentaban mayor carga de comorbilidad cardiovascular, tomaban con mayor frecuencia medicamentos antidiabéticos y estaban en polimedición cardiovascular y mostraban tasas de ingreso en la unidad de cuidados intensivos y de mortalidad similares a las de los pacientes no tratados con IECA/ARA-II (tabla 1).

En total, 117 pacientes (11,3%) ingresaron en la unidad de cuidados intensivos y 217 (21%) fallecieron; en 273 (27%) se cumplió el criterio combinado. Después del ajuste de covariables (tabla 1), los IECA/ARA-II se asociaron de manera independiente con el objetivo combinado. Los IECA y los ARA-II suponían un similar menor riesgo (figura 1). Los resultados se reprodujeron en un análisis restringido a la mortalidad (*hazard ratio* [HR] ajustado por IECA/ARA-II = 0,661; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,490-0,890; $p = 0,006$) después de un ajuste adicional cuando era necesaria la asistencia respiratoria. Los efectos fueron coherentes en el análisis ponderado por probabilidad inversa del tratamiento (HR del uso de IECA/ARA-II = 0,666; IC95%, 0,445-0,997; $p = 0,048$).

Tabla 1

Características de la cohorte de estudio y asociaciones con el objetivo combinado (muerte o ingreso en la unidad de cuidados intensivos) según el análisis de regresión de Cox

	Todos		Sin IECA/ ARA-II		IECA/ARA-II		Sin ajustar				Ajustado		
	1.031	%	773	(73,0)	278	(27,0)	p	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p
Varones	655	(63,5)	470	(62,4)	185	(66,5)	0,244	1,602	1,224-2,097	0,001	1,755	1,339-2,300	< 0,001
Edad (años)	67	± 14	65	± 14	72	± 11	< 0,001	1,042	1,030-1,052	< 0,001	1,046	1,035-1,057	< 0,001
Fumador activo	100	(9,7)	43	(5,7)	57	(20,5)	< 0,001	1,234	0,872-1,747	0,235			
Hipertensión	298	(28,9)	80	(10,6)	218	(78,4)	< 0,001	0,883	0,682-1,145	0,349			
Diabetes	190	(18,4)	111	(14,7)	79	(28,4)	< 0,001	1,389	1,064-1,814	0,016			
Obesidad	129	(12,5)	61	(8,1)	68	(24,5)	< 0,001	1,230	0,895-1,690	0,201			
Fibrilación auricular	177	(17,2)	119	(15,8)	58	(20,9)	0,056	1,386	1,051-1,826	0,021			
ECV	70	(6,8)	24	(3,2)	46	(16,5)	< 0,001	0,856	0,548-1,338	0,495			
CC	110	(10,7)	45	(6)	65	(23,4)	< 0,001	1,371	0,994-1,889	0,054			
FEVI < 35%	82	(8)	24	(3,2)	58	(20,9)	< 0,001	1,037	0,704-1,527	0,855			
Tratamiento													
Diuréticos del asa	157	(15,2)	97	(12,9)	60	(21,6)	0,001	1,556	1,189-2,038	0,001			
Bloqueadores beta	308	(29,9)	176	(23,4)	132	(47,5)	< 0,001	1,271	0,994-1,623	0,055			
AC	190	(18,4)	106	(14,1)	84	(30,1)	< 0,001	1,039	0,777-1,390	0,794			
IECA/ARA-II	278	(27,0)			278	(27,0)	-	0,795	0,607-1,042	0,096	0,630	0,480-0,827	0,001
Antidiabéticos	184	(17,8)	107	(14,2)	77	(27,7)	< 0,001	1,419	1,086-1,856	0,010			
Antivirales	944	(91,6)	685	(91,0)	259	(93,2)	0,313	0,858	0,577-1,277	0,451			
Esteroides	569	(55,2)	403	(53,5)	166	(59,7)	0,078	1,321	1,016-1,719	0,038			
Asistencia ventilatoria	263	(25,5)	196	(26,0)	67	(24,1)	0,573	1,919	1,466-2,513	< 0,001*			
Ingreso en la UCI	117	(11,3)	89	(11,8)	28	(10,1)	0,507						
Mortalidad	217	(21,0)	156	(20,7)	61	(21,9)	0,668						

AC: antagonistas del calcio; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cerebrovascular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; UCI: unidad de cuidados intensivos.

* HR solo para mortalidad.

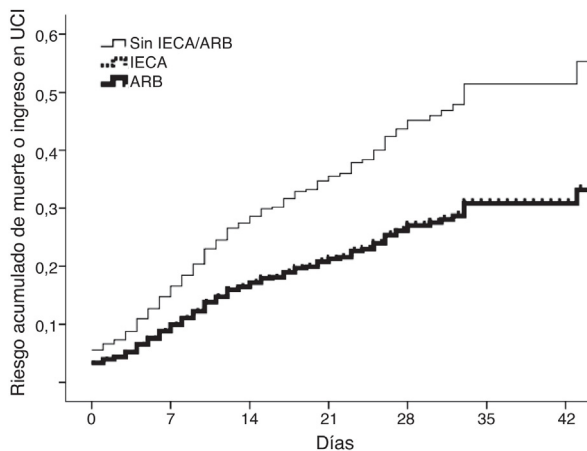


Figura 1. Riesgo acumulado de muerte o ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) de los pacientes con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) (línea de puntos), antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) (línea gruesa) o ninguno de ellos (línea delgada). Las curvas de los IECA y los ARA-II se superponen, lo que indica un riesgo comparativamente menor.

En nuestra cohorte de pacientes hospitalizados tratados con HCQ por neumonía por SARS-CoV-2, los IECA/ARA-II se asociaron de manera independiente con menor riesgo de mortalidad o enfermedad grave que requiriera ingreso en la unidad de cuidados intensivos. La distribución de IECA o ARA-II fue equilibrada y ambos, administrados en dosis relativamente altas, tuvieron repercusiones similares en el resultado. Los hallazgos se confirmaron en el análisis ponderado por la probabilidad inversa del tratamiento.

En estudios observacionales recientes en poblaciones geográficamente distintas, no se encontraron diferencias en la necesidad de ventilación invasiva o muerte de pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 tratados con IECA/ARA-II⁵. En ninguno de estos estudios se informó de la coadministración de HCQ, lo que podría representar un factor de confusión. Además, la evidencia del riesgo y beneficio del uso de HCQ o cloroquina para tratar la COVID-19 aún es insuficiente y contradictoria^{3,6}.

Los pacientes de nuestro hospital eran de más edad y tenían mayor carga de factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades que las series anteriores, factores que pueden haber contribuido a las altas tasas de eventos. Curiosamente, durante la administración concomitante de HCQ, los IECA/ARA-II se asociaron con menor riesgo de mortalidad y menor necesidad de ventilación invasiva, lo que refuerza los hallazgos previos de que no resultan perjudiciales en la COVID-19⁵.

En un entorno similar al nuestro, Geleris et al.⁶ no encontraron asociación del tratamiento con HCQ con mayor o menor riesgo de intubación o muerte. Sin embargo, el estudio no informó de los efectos de los IECA/ARA-II, que se prescribieron en tasas similares a las de nuestra cohorte.

Nuestros datos no permiten la confirmación de una posible sinergia de los IECA/ARA-II con la HCQ o un impacto en la protección de los IECA/ARA-II contra los posibles efectos cardiacos adversos de la HCQ. En muchas enfermedades cardiovasculares, los IECA/ARA-II tienen un efecto beneficioso en la función cardiaca y la disfunción de las células endoteliales, lo que podría mejorar el pronóstico a pesar de la toma de fármacos cardiotoxicos.

Las repercusiones positivas de los IECA y los ARA-II en nuestros pacientes ancianos con morbilidad cardiovascular hospitalizados por COVID-19, incluso durante el tratamiento con un fármaco potencialmente cardiotoxic, tiene especial relevancia para la práctica cardiológica y refuerza la recomendación de continuar el tratamiento con IECA/ARA-II cuando esté indicado.

Agradecimientos

Los autores agradecen la contribución de Gaia Basini, MEng, a la recopilación de datos.

Giuseppe Di Tano^a, Renata De Maria^{b,*}, Marco Loffi^a, Luigi Moschini^a, Gianluca Galeazzi^a y Gian Battista Danzi^a

^aCardiology Department, ASST Cremona Hospital, Cremona, Italia

^bNational Research Council, Institute of Clinical Physiology, ASST Great Metropolitan Hospital Niguarda, Milán, Italia

* Autor para correspondencia:

Correos electrónicos: renata_de_maria@hotmail.com, renata.demaria@ospedaleniguarda.it (R. De Maria).

On-line el 27 de agosto de 2020

BIBLIOGRAFÍA

- McKee DL, Sternberg A, Stange U, Laufer S, Naujokat CP. Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID-19. *Pharmacol Res.* 2020;157:104859.
- Hernandez AV, Roman YM, Pasupuleti V, Barboza JJ, Michael White C. Hydroxychloroquine or chloroquine for treatment or prophylaxis of COVID-19: a living systematic review. *Ann Intern Med.* 2020. <http://dx.doi.org/10.7326/M20-2496>.
- Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46:586-590.
- Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:259-260.
- Jarcho JA, Ingelfinger JR, Hamel MB, D'Agostino Sr RB, Harrington DP. Inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system and Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:2462-2464.
- Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:2411-2418.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.07.003>

0300-8932/

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

Dímero D y alteraciones del ventrículo derecho como factores pronósticos en pacientes críticos con COVID-19



D-dimer and right ventricular abnormalities as prognostic factors in critically ill COVID-19 patients

Sr. Editor:

Al parecer, la enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19) se asocia con mayor riesgo de lesión miocárdica, especialmente en pacientes críticos¹. Las definiciones anteriores del síndrome

cardiovascular agudo por COVID-19² han sido heterogéneas, por lo que su incidencia real, su relevancia clínica y su impacto en el pronóstico continúan sin estar claros. El objetivo de este estudio es analizar las alteraciones ecocardiográficas y los biomarcadores en pacientes con COVID-19 que requieren cuidados intensivos y su asociación con la supervivencia a 30 días.

Se trata de un estudio de cohortes prospectivo y observacional de pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) del Hospital Universitario La Paz (Madrid, España) con infección confirmada por COVID-19 y síndrome de dificultad respiratoria aguda entre el 1 de marzo y el 8 de abril de 2020. Se analizaron los