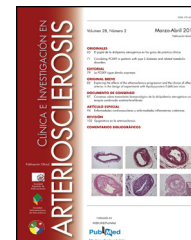




Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

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.



EDITORIAL

COVID-19 y enfermedad cardiovascular

COVID-19 and cardiovascular disease

Carlos Guijarro



Unidad de Medicina Interna. Consulta de Riesgo Vascular, Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Universidad Rey Juan Carlos, c/ Budapest 1 28922, Madrid

El síndrome agudo respiratorio severo por coronavirus tipo 2 (SARS-CoV2), también conocido como COVID-19, ha causado ya al menos un millón de muertos entre ellos y ha afectado a más de 40 millones de personas en el mundo y un millón en nuestro país,¹ por lo que es difícil minusvalorar su tremendo impacto. La propia denominación del virus hace mención a directa a su expresión clínica con grave afectación del sistema respiratorio. Si a ello añadimos que su forma de transmisión es por vía respiratoria, no es sorprendente que el foco de atención se haya dirigido, además de los estudios propiamente virológicos y epidemiológicos, a la expresión de la enfermedad en el sistema respiratorio. Sin embargo, COVID-19 trasciende con mucho el sistema respiratorio, afectando a todo el organismo y notablemente también al sistema cardiovascular. En este sentido, el primer foco de atención se dirigió precisamente a la diana de entrada del virus en el organismo, con una relación estrecha con el sistema cardiovascular. El SARS-CoV2 se introduce en las células del huésped tras la unión de la proteína de la espícula viral (proteína S) a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) tras su activación por la proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2).^{2,3} El amplio uso terapéutico de los inhibidores de la ECA (IECAS) suscitó desde el principio un amplio debate sobre el potencial efecto de los mismos

en el riesgo de infección por SARS-CoV2. La evidencia de estudios epidemiológicos extensos y los resultados preliminares de un primer ensayo clínico aleatorizado controlado sugieren que el uso de IECAs o antagonistas del receptor de la angiotensina 2 (ARA2) no tiene un efecto relevante per se en el riesgo de infección o complicaciones asociadas a COVID-19.^{4,5}

La ECA2 se expresa en las células epiteliales de la vía superior y en células alveolares tipo 2, facilitando la transmisión del virus por vía respiratoria. Adicionalmente, la ECA2 se expresa en tubo digestivo, hígado, riñones, sistema nervioso central y cerebro así como en células endoteliales proporcionando un sustrato para afectación multiorgánica incluyendo el sistema cardiovascular.⁶ De este modo, la imagen inicial del síndrome como cuadro clínico respiratorio, lesión pulmonar aguda, insuficiencia respiratoria severa y muerte está siendo reemplazada por la de una respuesta inflamatoria exuberante, inflamación endotelial, trombosis microvascular, lesiones vasculares diseminadas e insuficiencia multiorgánica.^{7,8}

Más allá de puerta de entrada para el coronavirus en las células, el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) puede desempeñar un papel fisiopatológico esencial en el daño celular. La angiotensina II es el principal efector celular del SRAA: a través de los receptores AT1 promueve acciones vasoconstrictoras, inflamatorias y fibrosantes,⁶ muchas vehiculadas a través de la activación del factor nuclear kappa B, que también desempeña un papel relevante en

Correos electrónicos: cguijarro@fhalcorcon.es, carlos.guijarro@urjc.es

la forma de inflamación 'de bajo grado' que caracteriza a la arteriosclerosis.⁹ En condiciones fisiológicas, la ECA2 hidroliza la angiotensina II produciendo angiotensina 1-7 que presenta propiedades antiinflamatorias, y antifibrosantes.⁶ Resultados recientes indican que SARS-CoV-2 favorece el despegamiento de ECA2 de la superficie celular por la acción de la metaloproteasa ADAM17 con la pérdida resultante del potencial papel protector de la ECA2 en las células endoteliales y otros órganos.^{6,10}

Las enfermedades virales, incluidos los coronavirus (SARSCoV-1, SARS-CoV-2 y MERS-CoV), incitan a una respuesta inflamatoria sistémica profunda a través de los receptores TLR-3 (Toll-like receptors).¹¹ TLR-3 se ubica en la superficie de células alveolares y epitelio bronquial y diversas células del sistema inmune. TLR-3 reconoce el ARN de doble cadena de diversos patógenos virales, bacterianos o fúngicos, tras lo cual se produce la dimerización del receptor reclutando el dominio del receptor Toll/IL-1 que a su vez contiene un adaptador que induce la cascada de señalización de interferón- β (TRIF). La respuesta inmune celular implica la activación y proliferación de linfocitos y macrófagos, así como el aumento de los niveles de múltiples citocinas proinflamatorias.¹¹

Estudios histológicos muestran que COVID-19 presenta, a diferencia de otras infecciones virales 'respiratorias' como la gripe, una marcada afectación vascular con activación endotelial, microangiopatía y trombosis.⁷ De este modo se ha propuesto que COVID-19 es, sobre todo, una 'enfermedad endotelial'.⁸ El endotelio vascular desempeña un papel muy relevante en la regulación inmune y la inflamación en la COVID-19. La activación pro-inflamatoria del endotelio promueve el reclutamiento de células inflamatorias, un aumento de la permeabilidad vascular y desarrollo de un estado protrombótico.¹² El acúmulo de 'trampas' de neutrófilos activados (proceso denominado NETosis) favorece asimismo el desarrollo de trombosis.¹³ En condiciones habituales, la respuesta inflamatoria local contribuye al control de la infección y se autolimita recuperándose la situación previa al insulto proinflamatorio. Sin embargo, en un número limitado de pacientes la respuesta no se autocontiene, sino que se desarrolla una escalada con frecuencia denominada 'tormenta de citocinas' que se traduce en daño endotelial, coagulopatía y daño orgánico estructural. Un ejemplo extremo (afortunadamente infrecuente) es el desarrollo de un síndrome similar a la enfermedad de Kawasaki infantil.¹⁴

En condiciones fisiológicas, el endotelio es un elemento crucial en el equilibrio entre factores procoagulantes y fibrinólisis, formando una barrera entre factores procoagulantes subendoteliales y circulantes. En situaciones de estrés, el balance se decanta a favor de la trombosis mediante el aumento de la expresión del factor tisular, inhibidor de la activación del plasminógeno 1 (PAI 1) y liberación del factor von Willebrand. La activación del sistema de coagulación es un elemento clave en la COVID-19 severa, tal como atestigua el extraordinario valor predictivo de gravedad y muerte asociado a una marcada elevación de dímeros D¹⁵⁻¹⁷

Existen múltiples mecanismos por los cuales puede producirse daño cardíaco. En primer lugar, la situación de estrés y alteraciones hemodinámicas pueden desencadenar complicaciones cardiovasculares, en particular en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente. Adicionalmente se ha

descrito una alta prevalencia de afectación vascular e inflamación miocárdica sin afectación de las grandes coronarias, sugiriendo que los mecanismos de disfunción endotelial y trombosis microvascular podrían ser más relevantes en algunos pacientes.¹⁸ En todo caso, es interesante destacar que la presencia de enfermedad cardiovascular (o de factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión y la obesidad) tiene un valor pronóstico superior a los antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma en una patología primariamente 'respiratoria'.^{17,19}

En relación con afectación vascular de otros territorios, se ha descrito una mayor incidencia de ictus en pacientes COVID-19, en ocasiones en sujetos jóvenes sin claros factores de riesgo vascular, en principio atribuible al estado protrombótico de la enfermedad.²⁰ También ha sido descrita una mayor gravedad de los casos de isquemia arterial periférica en el contexto de la pandemia COVID-19.²¹ A la mayor incidencia de fenómenos trombóticos debe añadirse el riesgo adicional de la demora en la asistencia de eventos vasculares agudos por la retención de muchos pacientes a acudir a los servicios hospitalarios y la saturación de los mismos.^{22,23}

La mayor incidencia de enfermedad tromboembólica venosa en el contexto COVID-19 no es sorprendente dadas las alteraciones protrombóticas mencionadas, a las que se pueden sumar las restricciones de movilidad asociadas a enfermedad aguda y confinamientos. Se ha descrito una prevalencia (> 20%) de trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar en pacientes ingresados por COVID-19, con un aumento de la incidencia en los pacientes más graves.^{16,24} Es interesante destacar que el tratamiento y / o profilaxis antitrombótica (en especial con heparina de bajo peso molecular) se ha asociado con una reducción de la mortalidad en estudios observacionales.²⁵ Es tema de debate si en pacientes de riesgo elevado (v.gr. marcada elevación de dímero D) es pertinente un tratamiento antitrombótico que exceda las dosis profilácticas habituales o incluya antiplaquetarios.²⁶

Otro aspecto de interés es si algunos de los tratamientos que empleamos de modo regular en el contexto de la prevención cardiovascular pueden tener un papel en la enfermedad por coronavirus. Ya se ha comentado más arriba la neutralidad en el contexto COVID-19 de los tratamientos con IECAs y ARA2,⁴ así como la controversia sobre la intensidad de distintas opciones de tratamiento antitrombótico.²⁶ Por otro lado, estudios observacionales retrospectivos han descrito una menor mortalidad en pacientes ingresados por COVID-19 que recibían tratamiento con estatinas.^{27,28} Si bien las estatinas tienen un interés por su potencial efecto antiinflamatorio,²⁹ no existe suficiente evidencia para justificar su uso fuera de las indicaciones actualmente vigentes. Diversos ensayos clínicos en marcha que están evaluando prospectivamente la utilidad del tratamiento con estatinas, así como otros fármacos usados en prevención cardiovascular (antitrombóticos, colchicina, ...). Se impone un llamamiento a la serenidad y la sobriedad: es necesario no sucumbir a la 'tormenta terapéutica' como respuesta a la 'tormenta de citocinas' en el contexto de la crisis epidemiológica a la que asistimos. A pesar de los millones de pacientes afectados por COVID-19 en el mundo y la plétora de publicaciones asociadas es desalentador la escasez de ensayos clínicos aleatorizados que ofrezcan

tratamientos que impliquen un cambio real en variables clínicas relevantes de la enfermedad.³⁰ Es urgente un llamamiento a la búsqueda de tratamientos con una sólida base científica y entre tanto eludir los tratamientos bienintencionados no sustentados por ensayos controlados de calidad (*primum non nocere*). Optimicemos las medidas de prevención cardiovascular, incluidos los tratamientos farmacológicos indicados, participemos en ensayos controlados, pero evitemos incurrir en tratamientos fuera de indicaciones sustentadas por la mejor evidencia científica.

Bibliografía

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. [accedido 25 octubre 2020]. Disponible en: <https://covid19.who.int>.
2. Ge X-Y, Li J-L, Yang X-L, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*. 2013;503:535–8, <http://dx.doi.org/10.1038/nature12711>.
3. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>, 271-280.e8.
4. de Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Lerma V, Mejía-Abril G, Aguilar M, García-Luque A, et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *Lancet*. 2020;395(10238):1705–14, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31030-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31030-8).
5. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros e Silva PGM, Moll-Bernardes RJ, Feldman A, D'Andréa Saba Arruda G, et al. Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-The BRACE CORONA Trial. *American Heart Journal*. 2020;226:49–59, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2020.05.002>.
6. Gheblawi Mahmoud, Wang Kaiming, Viveiros Anissa, Nguyen Quynh, Zhong Jiu-Chang, Turner Anthony J, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System. *Circulation Research*. 2020;126:1456–74, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317015>.
7. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.
8. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020;41:3038–44, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>.
9. Guijarro C, Egido J. Aterosclerosis e inflamación: papel central del factor de transcripción NF-κB. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2002;14:77–84.
10. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature Medicine*. 2005;11:875–9, <http://dx.doi.org/10.1038/nm1267>.
11. Tatura AL, Whitmore A, Agnihothram S, Schäfer A, Katze MG, Heise MT, et al. Toll-Like Receptor 3 Signaling via TRIF Contributes to a Protective Innate Immune Response to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *MBio*. 2015;6, <http://dx.doi.org/10.1128/mBio.00638-15>.
12. Pons S, Arnaud M, Loisel M, Arrii E, Azoulay E, Zafrani L. Immune Consequences of Endothelial Cells' Activation and Dysfunction During Sepsis. *Critical Care Clinics*. 2020;36:401–13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.001>.
13. Gómez-Moreno D, Adrover JM, Hidalgo A. Neutrophils as effectors of vascular inflammation. *European Journal of Clinical Investigation*. 2018;48(S2):e12940, <http://dx.doi.org/10.1111/eci.12940>.
14. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 2020;395(10237):1607–8, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1).
15. Gąsecka A, Borovac JA, Guerreiro RA, Giustozzi M, Parker W, Caldeira D, et al. Thrombotic Complications in Patients with COVID-19: Pathophysiological Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1007/s10557-020-07084-9>.
16. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2950–73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>.
17. 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*. 2020;395(10229):1054–62, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
18. 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*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>.
19. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumberras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Características clínicas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en España: resultados del Registro SEMI-COVID-19. *Revista Clínica Española*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2020.07.003>.
20. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *New England Journal of Medicine*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2009787>.
21. Schuivens PME, Buijs M, Boonman-de Winter L, Veen EJ, de Groot HGW, Buimer TG, et al. Impact of the COVID-19 Lockdown Strategy on Vascular Surgery Practice: More Major Amputations than Usual. *Ann Vasc Surg*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.avsg.2020.07.025>.
22. Rudilosso S, Laredo C, Vera V, Vargas M, Renú A, Lull L, et al. Acute Stroke Care Is at Risk in the Era of COVID-19: Experience at a Comprehensive Stroke Center in Barcelona. *Stroke*. 2020;51:1991–5, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030329>.
23. Gadella A, Sastre MÁ, Maicas C, Rodríguez-Padial L, Arias MÁ. ST-segment elevation myocardial infarction in times of COVID-19: back to the last century? A call for attention. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;73:582–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2020.04.009>.
24. Birkeland K, Zimmer R, Kimchi A, Kedan I. Venous Thromboembolism in Hospitalized COVID-19 Patients: Systematic Review. *Interactive Journal of Medical Research*. 2020;9:e22768, <http://dx.doi.org/10.2196/22768>.
25. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA, et al. Association of Treatment Dose Anti-coagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:122–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>.
26. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Gui-

- deline and Expert Panel Report. CHEST. 2020;158:1143–63, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559>.
27. Kow CS, Hasan SS. Meta-analysis of Effect of Statins in Patients with COVID-19. American Journal of Cardiology. 2020;0, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.08.004>.
 28. Lima Martínez MM, Contreras MA, Marín W, D'Marco L. Estatinas en COVID-19: ¿existe algún fundamento? Clínica e Investigación en Arteriosclerosis. 2020;32:278–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2020.06.003>.
 29. Guijarro C, Kim Y, Schoonover CM, Massy ZA, O'Donnell MP, Kasiske BL, et al. Lovastatin inhibits lipopolysaccharide-induced NF-kappaB activation in human mesangial cells. Nephrol Dial Transplant. 1996;11:990–6.
 30. Consortium WStrial, Pan H, Peto R, Karim QA, Alejandria M, Henao-Restrepo AM, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results. MedRxiv. 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>, 2020.10.15.20209817.