



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.

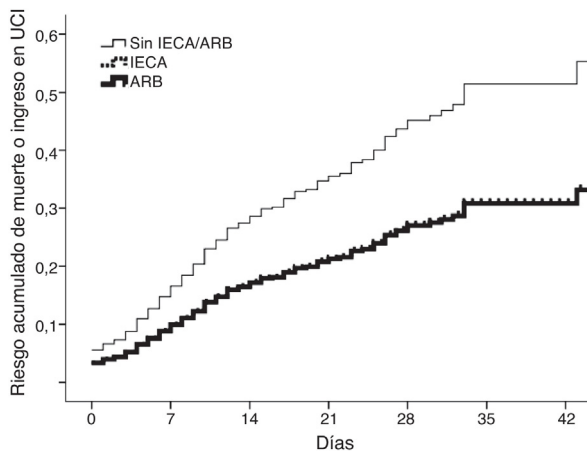


Figura 1. Riesgo acumulado de muerte o ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) de los pacientes con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) (línea de puntos), antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) (línea gruesa) o ninguno de ellos (línea delgada). 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 cardiotoxico, 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

biomarcadores séricos de todos los pacientes. Siguiendo las recomendaciones actuales^{3,4}, se realizó un estudio ecocardiográfico³ dirigido por cardiólogos acreditados. El objetivo principal fue la supervivencia a 30 días. Se registraron eventos cardiovasculares mayores durante el seguimiento, como miocarditis, pericarditis, embolia pulmonar (EP) y arritmias ventriculares. Se hizo un seguimiento de los pacientes hasta el alta hospitalaria o la muerte. El estudio se realizó conforme a la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética del centro.

Se incluyó a 52 pacientes (tabla 1) y la mediana [intervalo intercuartílico] de seguimiento fue de 46 [22-54] días. Los hallazgos más frecuentes de nuestro estudio fueron las alteraciones del ventrículo derecho (VD), principalmente disfunción sistólica (26,9%) y dilatación del VD (25,0%). La disfunción y la dilatación del ventrículo izquierdo fueron menos prevalentes en nuestra cohorte.

La mediana [intervalo intercuartílico] de troponina I de alta sensibilidad (hs-TnI) y los valores máximos del dímero D se muestran en la tabla 1. El dímero D fue significativamente más alto en pacientes con dilatación del VD (69.645 [36.621-122.040] frente a 11.344 [6.519-52.363] ng/ml; $p = 0,02$) y disfunción sistólica del VD (63.872 [25.284-112.085] frente a 10.972 [6.498-59.450] ng/ml; $p = 0,01$) en comparación con aquellos con un VD normal. Por el contrario, la mediana de hs-TnI no se asoció con mayor incidencia de alteraciones cardíacas estructurales. No se encontraron diferencias entre la presión positiva telespiratoria y la función o las dimensiones del VD.

Se realizaron análisis de supervivencia de Kaplan-Meier de todos los pacientes. La supervivencia a los 30 días de los pacientes con valores de dímero D más altos que la mediana fue significativamente menor (figura 1). También se encontraron tasas más bajas de supervivencia a 30 días entre los pacientes con disfunción y dilatación del VD.

Se realizó un análisis multivariante de regresión de riesgos proporcionales de Cox que incluía la edad, los valores del dímero D y la disfunción del VD. La función del VD se identificó como un factor independiente pronóstico de supervivencia a 30 días en nuestra cohorte ($hazard\ ratio = 3,71$; intervalo de confianza del 95%, 1,28-10,76; $p = 0,02$).

La tasa de eventos cardiovasculares mayores fue relativamente baja en nuestra cohorte; 3 pacientes sufrieron EP y necesitaron tratamiento de reperfusión; solo 1 se confirmó por angiografía pulmonar con catéter, que mostró numerosos trombos en vasos distales; en 2 pacientes se encontraron manifestaciones compatibles con pericarditis y 3 mostraron datos compatibles con miocarditis. En nuestra cohorte no se identificaron arritmias ventriculares.

La disfunción y la dilatación del VD son hallazgos ecocardiográficos frecuentes en pacientes de UCI y se asocian con peores resultados. Además, los valores aumentados de dímero D indican un estado protrombótico y se correlacionan con alteraciones del VD y peores tasas de supervivencia. No parece que el solo aumento de la hs-TnI se asocie con alteraciones cardíacas estructurales o clínicamente relevantes en pacientes con COVID-19.

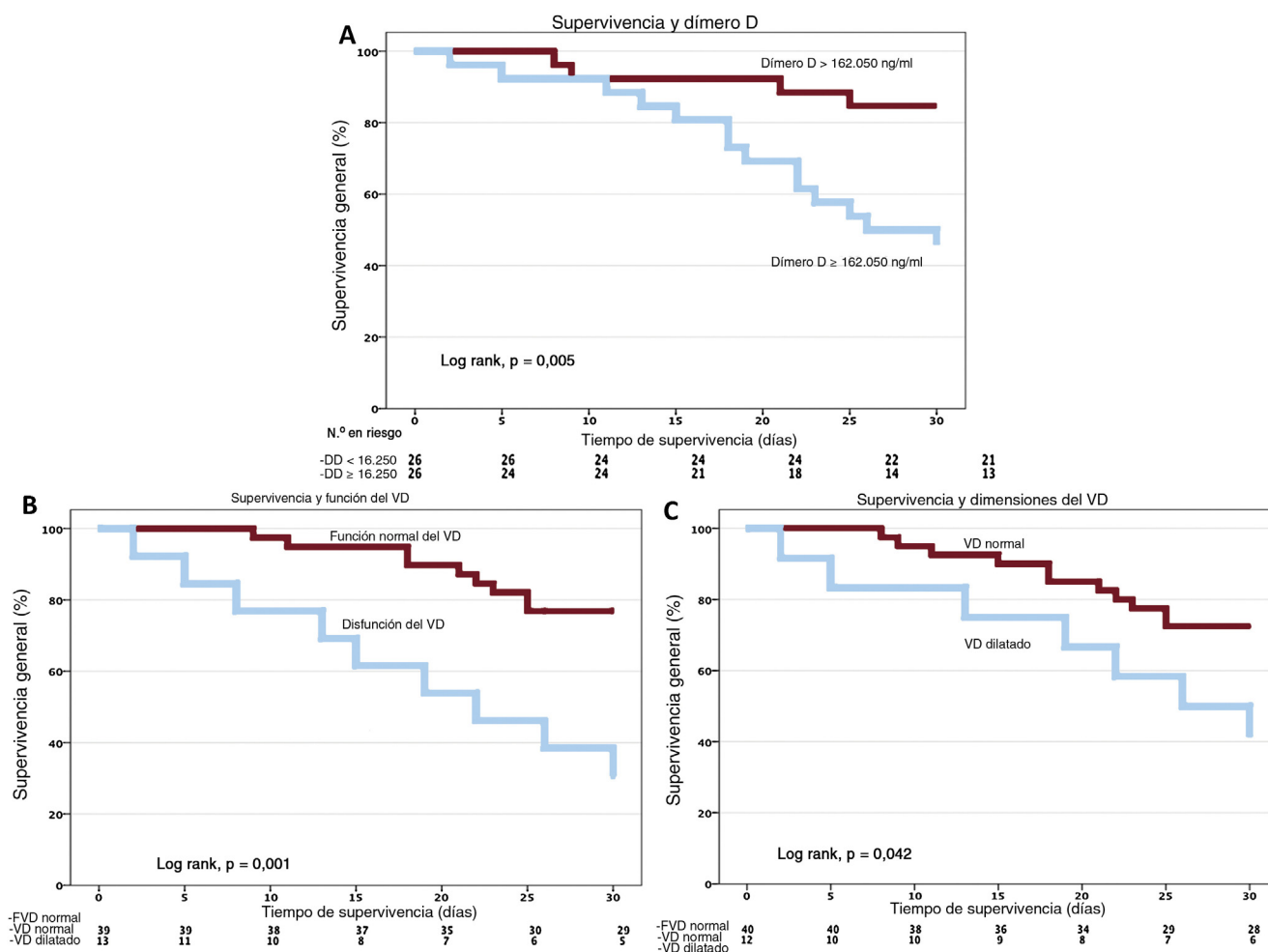


Figura 1. Análisis de supervivencia. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier que representan la supervivencia acumulada a 30 días mediante los valores máximos de dímero D, teniendo en cuenta un valor medio de 16.250 ng/ml (A), el funcionamiento del ventrículo derecho (B) y las dimensiones del ventrículo derecho (C). DD: dímero D; FVD: funcionamiento del VD; VD: ventrículo derecho.

Tabla 1
Características de los pacientes

Variable	n = 52
Edad (años)	59,3 (13,5)
Varones	36 (69,2)
Hipertensión	21 (40,4)
Diabetes	15 (28,8)
Dislipemia	17 (32,7)
Cardiopatía isquémica	1 (1,9)
Fibrilación auricular	2 (3,8)
Neumopatía crónica	4 (7,7)
Enfermedad cerebrovascular	0
Insuficiencia renal crónica	1 (1,9)
Asistencia respiratoria	46 (88,5)
Presión positiva telespiratoria	12,2 (2,9)
Tiempo desde el inicio de los síntomas al ingreso (días)	10 [7-12]
Tiempo desde el inicio de los síntomas a la ecocardiografía (días)	16 [12-22]
Tiempo de ingreso en UCI a la ecocardiografía (días)	6 [2-10]
hs-TnI elevado	31 (59,6)
Valores máximos de hs-TnI (ng/l)	59,3 [29,2-327,8]
Valores máximos de dímero D (ng/ml)	16.250 [6.673-72.620]
FEVI	57,2 (8,2)
Disfunción del ventrículo izquierdo (FEVI < 50%)	9 (17,3)
FEVI 41-50%	4 (7,7)
FEVI 31-40%	5 (9,6)
FEVI < 30%	0
Hipertrofia del ventrículo izquierdo	16 (30,8)
Leve	8 (15,4)
Moderada	8 (15,4)
Dilatación del ventrículo izquierdo	9 (17,3)
Leve	4 (7,7)
Moderada	5 (9,6)
Disfunción del ventrículo derecho	14 (26,9)
Leve	6 (11,5)
Moderada	6 (11,5)
Grave	2 (3,8)
Dilatación del ventrículo derecho	13 (25,0)
Leve	9 (17,3)
Moderada	3 (5,8)
Grave	1 (1,9)
Valvulopatía	16 (30,8)
Insuficiencia tricuspídea	13 (25,0)
Leve	8 (15,4)
Moderada	4 (7,7)
Grave	1 (1,9)
Estenosis aórtica	3 (5,8)
Presión sistólica de la arteria pulmonar estimada (mmHg)	38,9 (8,2)
Dimensiones de la vena cava inferior (mm)	18,4 (3,9)
Variaciones respiratorias de la vena cava inferior	8 (15,4)
Resultados en el momento del análisis	
Alta de la UCI	9 (17,3)
Muerte	5 (9,6)

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; hs-TnI: troponina I de alta sensibilidad; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

Estos hallazgos pueden estar relacionados con una mayor prevalencia de EP en pacientes con COVID-19. Sin embargo, en el ámbito de la UCI, los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda que necesitan asistencia respiratoria también pueden presentar *cor pulmonale* agudo, que puede ser indistinguible. Sorprendentemente, las altas presiones positivas telespiratorias que presentó nuestra población no se correlacionaron con alteraciones del VD. Por lo tanto, debe plantearse la hipótesis de un estado protrombótico pulmonar que tiene repercusiones en el VD y podría estar relacionado con peores resultados. Nuestros datos son coherentes con los informes de autopsias⁵ y tomografías computarizadas⁶ de pacientes con COVID-19, que muestran dilatación del VD y numerosos trombos en pequeños vasos pulmonares.

Puesto que nuestro estudio es una experiencia de un solo centro con un tamaño de muestra pequeño, presenta algunas limitaciones; la principal es que no se realizaron tomografías computarizadas debido al estado crítico de los pacientes y los protocolos de aislamiento. Se necesita más investigación para confirmar nuestros hallazgos.

Agradecimientos

Agradecemos a los Dres. M.J. Asensio Martín, J.M. Añón Elizalde, S.M. Sánchez y A. García de Lorenzo su contribución a este artículo.

Oscar Gonzalez-Fernandez^{a,◇,*}, Ines Ponz de Antonio^{a,◇}, Sandra O. Rosillo Rodriguez^{a,◇}, Jose Ruiz Cantador^a, Juan C. Figueira Iglesias^b y Jose L. Lopez-Sendon Hentschel^{a,c}

^aDepartamento de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^bDepartamento de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^cInstituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPaz), Madrid, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: ojog_1@hotmail.com (O. Gonzalez-Fernandez).

◇ Estos autores han contribuido por igual a este artículo como coautores.

On-line el 28 de agosto de 2020

BIBLIOGRAFÍA

- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan. *China JAMA*. 2020;323:1061–1069.
- Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT. Description and propose management of Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349>.
- Skulstad H, Cosyns B, Popescu BA, et al. COVID-19 pandemic and cardiac imaging: EACVI recommendations on precautions, indications, prioritization, and protection for patients and healthcare personnel. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jeaa072>.
- Kirkpatrick J, Mitchell C, Taub C, Kort S, Hung J, Swaminathan M. ASE Statement on Protection of Patients and Echocardiography Service Providers During the 2019 Novel Coronavirus Outbreak. *J Am Coll Cardiol*. 2020. S0735-1097(20)34815-4.
- Fox SE, Atmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RS. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. *MedRxiv*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>.
- Klok FA, Kruij MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020. S0049-3848(20)30120-1.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.07.015>
0300-8932/

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