



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.

Los mecanismos por los cuales la inhibición de la neprilisina puede producir clínica psiquiátrica, así como su incidencia real, permanecen inciertos. La hipotética acumulación de proteína beta amiloide, tratándose de una clínica de inicio y final tan agudos, parece un mecanismo poco probable. Dada la poca evidencia disponible, convendría realizar más estudios.

Víctor Pérez-Roselló^{a,*}, María Batalla-Monedero^b
Ignacio Sánchez-Lázaro^a, Raquel López-Vilella^a,
Pilar Sierra-San Miguel^b y Luis Almenar Bonet^a

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitari i Politènic La Fe, Valencia, España

^bServicio de Psiquiatría, Hospital Universitari i Politènic La Fe, Valencia, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: perez_vicrosa@gva.es (V. Pérez-Roselló).

On-line el 18 de junio de 2020

BIBLIOGRAFÍA

1. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
2. Perlman A, Hirsh Raccach B, Matok I, Muszkat M. Cognition and dementia related adverse effects with sacubitril-valsartan: analysis of the FDA Adverse Event Report System Database. 2018. *J Card Fail*. 2018;24:533-536.
3. Patel N, Gluck J. Is Entresto good for the brain? *World J Cardiol*. 2017;9:594.
4. Wooster J, Cook EA, Shipman D. Psychiatric manifestations with sacubitril/valsartan: a case report. *J Pharm Pract*. 2019. <http://dx.doi.org/10.1177/0897190019842700>.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5.ª ed. Arlington: American Psychiatric Association; 2013. p. 110-115.



<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.05.019>
0300-8932/

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

Asociación entre el daño miocárdico y el pronóstico de pacientes hospitalizados por COVID-19, con y sin cardiopatía. Registro CARDIOVID



Association between myocardial injury and prognosis of COVID-19 hospitalized patients, with or without heart disease. CARDIOVID registry

Sr. Editor:

En diciembre de 2019, se informó por primera vez de una serie de casos de síndrome respiratorio agudo grave (SARS) en Wuhan (China). Se aisló un nuevo coronavirus y se lo denominó SARS-CoV-2¹. El 1 de abril de 2020, la Organización Mundial de la Salud declaró pandemia mundial² la enfermedad causada por el SARS-CoV-2, conocida como enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19).

Aunque la principal manifestación clínica de este nuevo virus tiene lugar en el sistema respiratorio, también pueden afectarse otros órganos como el corazón. Hay varios mecanismos por medio de los cuales el SARS-CoV-2 podría causar daño miocárdico. La presencia de receptores de la enzima de conversión de la angiotensina 2 (que este virus utiliza para invadir el neumocito) en los cardiomiocitos podría estar relacionada con la aparición de miocarditis, que puede causar disfunción sistólica e insuficiencia cardíaca (IC)³. Otro mecanismo de daño cardíaco podría ser la gran actividad inflamatoria. La COVID-19 precipita una tormenta de citocinas con aumento de la concentración de interleucinas (principalmente IL-2, IL-7 e IL-10) y otras citocinas proinflamatorias, tales como el factor estimulador de colonias de granulocitos y el factor de necrosis tumoral, entre otros mediadores de la respuesta sistémica y la respuesta inflamatoria local. Esta tormenta proinflamatoria puede reducir el flujo a las arterias coronarias, así como desestabilizar las placas de aterosclerosis coronaria, en relación con el estado de hipercoagulabilidad que precipita la trombosis microvascular causante del daño miocárdico y el consiguiente aumento de troponinas (Tn)^{4,5}.

En situaciones de hipoxemia o hipotensión prolongada, también puede tener lugar un infarto agudo de miocardio de tipo 2. Por último, la miocardiopatía causada por estrés o las taquicardias debidas a descarga adrenérgica, tanto endógena como exógena, son otras formas de daño miocárdico relacionadas con este virus⁶.

Este estudio se realizó para evaluar el impacto en la mortalidad, la IC y la combinación de ambas con elevación de la TnI en la

COVID-19 de pacientes con y sin cardiopatía previa, determinada por antecedentes de cardiopatía isquémica, al menos valvulopatía moderada o disfunción del ventrículo izquierdo (fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 40%).

Entre el 10 de marzo y el 6 de abril del 2020, se incluyó a todos los pacientes de nuestra área de salud con infección por SARS-CoV-2 confirmada que ingresaron en el hospital (n = 245). De estos, 33 (14,1%) requirieron cuidados intensivos. Se registró un total de 27 defunciones (11%), y 35 pacientes (14,3%) sufrieron IC. Un total de 42 pacientes sufrieron cardiopatía (17,1%) y, de estos, 15 tenían aumentadas las Tn (el 35,7 frente al 13,3% de los pacientes sin cardiopatía).

La **tabla 1** resume las características iniciales de los pacientes con COVID-19 y compara las cohortes con valores normales y elevados de TnI, así como los resultados del análisis univariante para ver la relación existente entre la mortalidad y la IC en todos los pacientes hospitalizados.

La **figura 1A** representa las complicaciones clínicas observadas en pacientes con TnI elevada o normal, en función de la presencia previa de cardiopatía. En todos los grupos, la elevación de la TnI sirvió para identificar a un grupo de pacientes con un peor pronóstico, pero la frecuencia de eventos en los pacientes con la TnI elevada, comparados con aquellos con la TnI normal, fue mayor en los pacientes sin cardiopatía alguna.

En los análisis ajustados y sin ajustar sobre la relación entre la TnI y las complicaciones observadas durante la hospitalización, la elevación de la TnI se relacionó con mayor mortalidad (*odds ratio* [OR] = 3,34; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 4,91-2.285,10; p = 0,025), pero no con un mayor riesgo de sufrir IC (OR = 3,12; IC95%, 0,72-13,63; p = 0,130). El resultado combinado de mortalidad e IC fue más frecuente en el grupo con la TnI elevada (OR = 5,58; IC95%, 1,24-25-12; p = 0,025).

En el análisis multivariante sobre la relación entre la TnI y las complicaciones clínicas en pacientes con y sin cardiopatías previas, la elevación de TnI se relacionó con mayor mortalidad (OR = 4,93; IC95%, 1,24-19,52; p = 0,023), IC (OR = 4,28; IC95%, 1,30-14,07; p = 0,017) y el resultado combinado de mortalidad o IC (OR = 7,09; IC95%, 2,28-22,03; p = 0,001) en pacientes sin cardiopatía, pero no en aquellos con cardiopatía previa (p = 0,561, p = 0,337 y p = 0,992 respectivamente).

La **figura 1B** explica la relación entre la TnI y la probabilidad predicha de mortalidad o IC. A medida que la Tn aumentaba, tenía lugar un aumento del riesgo de resultados adversos. Esta relación era más sólida en los pacientes sin cardiopatía previa.

Tabla 1
Características basales de la población total y por subgrupos, y variables relacionadas con la mortalidad y la insuficiencia cardíaca

Características basales de la población total y por subgrupos				
	Población total n = 245 (100%)	Concentración de troponina aumentada n = 42; (17,1%)	Concentración de troponina normal n = 203; (82,9%)	p
<i>Cuadro clínico</i>				
Días con síntomas	6,6 ± 4,8	5,4 ± 4,6	6,8 ± 4,8	0,077
Fiebre	198 (80,8)	31 (73,8)	167 (82,3)	0,205
SaO ₂ < 95%	134 (54,7)	30 (71,4)	104 (51,2)	0,017
<i>Características demográficas</i>				
Edad (años)	67,6 ± 15,7	77,2 ± 10,8	65,6 ± 15,9	< 0,001
Mujeres	99 (40,4)	12 (28,6)	87 (42,9)	0,086
Obesidad	27 (11,0)	7 (16,7)	20 (9,9)	0,199
Trabajador sanitario	12 (4,9)	1 (2,4)	11 (5,4)	0,406
Residencia de ancianos	8 (3,3)	3 (7,1)	5 (2,5)	0,120
Demencia	10 (4,1)	5 (11,9)	5 (2,5)	0,005
Dependencia	27 (11,0)	12 (28,6)	15 (7,4)	< 0,001
<i>Factores de riesgo cardiovascular</i>				
Fumador en el momento del estudio	7 (2,9)	0	7 (3,4)	0,222
Hipertensión	117 (47,8)	27 (64,3)	90 (44,3)	0,018
Diabetes mellitus	61 (24,9)	20 (47,6)	41 (20,2)	< 0,001
Dislipemia	114 (46,5)	25 (59,5)	89 (43,8)	0,064
Arteriopatía periférica	20 (8,2)	12 (28,6)	8 (3,9)	< 0,001
<i>Cardiopatía</i>				
Cardiopatía isquémica	24 (9,8)	9 (21,4)	15 (7,4)	0,005
Disfunción del ventrículo izquierdo	13 (5,3)	8 (19,0)	5 (2,5)	< 0,001
Valvulopatía	12 (4,9)	2 (4,8)	10 (4,9)	0,964
Fibrilación auricular	15 (6,1)	7 (16,7)	8 (3,9)	0,002
<i>Arteriopatía pulmonar</i>				
Afección pulmonar	48 (19,6)	7 (16,7)	41 (20,2)	0,600
EPOC/asma	31 (12,7)	7 (16,7)	24 (11,9)	0,390
SAHOS	12 (4,9)	0	12 (5,9)	0,106
<i>Otras comorbilidades</i>				
Insuficiencia renal, TFGe < 30 ml/min	14 (5,7)	9 (21,4)	5 (2,5)	< 0,001
Ictus/AIT	13 (5,3)	7 (16,7)	6 (3,0)	< 0,001
Neoplasia	5 (2,0)	4 (9,5)	1 (2,0)	0,864
Hipotiroidismo	10 (4,1)	2 (4,8)	8 (3,9)	0,807
Enfermedad autoinmunitaria	15 (6,1)	2 (4,8)	13 (6,4)	0,686
<i>Análisis (solo de los pacientes ingresados)</i>				
pO ₂ < 60 mmHg	176 (71,7)	36 (85,7)	140 (68,7)	0,027
pO ₂ < 45 mmHg	16 (6,3)	7 (16,7)	9 (4,1)	0,002
Hemoglobina (g/dl)	13,2 ± 1,9	12,3 ± 2,6	13,4 ± 1,7	0,015
Leucocitos (10 ³ /μl)	65 ± 3,4	8,0 ± 4,7	6,2 ± 3,1	0,021
Linfocitos (10 ³ /μl)	0,9 ± 0,8	0,7 ± 1,2	0,9 ± 0,7	0,099
Plaquetas (10 ³ /μl)	201,1 ± 98,3	187,1 ± 108,9	201,9 ± 96,4	0,771
Creatinina (mg/dl)	1,2 ± 0,9	1,8 ± 1,5	1,0 ± 0,7	0,002
Dímero D (ng/ml)	2.779,8 ± 10.370,3	4.351,5 ± 6.419,8	2.460,6 ± 10.985,6	0,294
Ferritina (ng/ml)	926,2 ± 998,4	1.291,8 ± 1.407,2	856,8 ± 888,6	0,090
Proteína C reactiva (mg/dl)	12,2 ± 13,5	15,5 ± 11,7	11,5 ± 13,7	0,083
Interleucina 6 (pg/ml)	113,1 ± 408,0	355,0 ± 942,1	71,3 ± 186,1	0,117
<i>Tratamientos previos</i>				
Tratamiento antiagregante plaquetario	36 (14,7)	14 (33,3)	22 (10,8)	< 0,001
Anticoagulación	27 (11,0)	12 (28,6)	15 (7,4)	< 0,001
Bloqueadores beta	37 (15,1)	14 (33,3)	23 (11,3)	< 0,001
IECA/ARA-II	81 (33,1)	20 (47,6)	61 (30,0)	0,028
Corticoides	20 (8,2)	4 (9,5)	16 (7,9)	0,724

Variables	Variables asociadas a la mortalidad y a la insuficiencia cardiaca					
	Mortalidad			Insuficiencia cardiaca		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Días con síntomas, por cada día	0,91	0,83-1,02	0,096	1,06	0,99-1,13	0,081
Fiebre	0,81	0,31-2,14	0,671	0,77	0,32-1,82	0,552
SaO ₂ < 95%	4,16	1,52-11,39	0,005	4,83	1,93-12,12	0,001
Edad, por cada año	1,11	1,06-1,16	< 0,001	1,02	0,99-1,04	0,196
Sexo femenino	0,30	0,11-0,82	0,019	0,98	0,47-2,04	0,958
Obesidad	2,02	0,70-5,88	0,195	1,05	0,34-3,24	0,934
Trabajador sanitario	—	—	—	0,53	0,07-4,26	0,552
Residencia de ancianos	5,32	1,20-23,68	0,028	0,85	0,10-7,15	0,883
Demencia	3,77	0,91-15,54	0,067	—	—	—
Dependencia	3,46	1,31-9,19	0,013	0,45	0,10-1,98	0,291
Fumador en el momento del estudio	—	—	—	1,00	0,12-8,57	1,000
Hipertensión	1,20	0,54-2,68	0,652	1,04	0,51-2,13	0,917
Diabetes mellitus	8,14	3,42-19,37	< 0,001	1,99	0,94-4,25	0,073
Dislipemia	1,50	0,67-3,36	0,321	1,89	0,91-3,91	0,088
Arteriopatía periférica	7,23	2,63-19,86	< 0,001	2,90	1,03-8,14	0,044
Cardiopatía isquémica	4,14	1,53-11,17	0,005	2,21	0,81-6,02	0,122
Disfunción del ventrículo izquierdo	5,97	1,80-18,82	0,004	4,21	1,29-13,71	0,017
Valvulopatía	4,57	1,28-16,34	0,020	3,53	0,93-11,47	0,066
Fibrilación auricular	4,73	1,48-15,08	0,009	3,33	1,07-10,42	0,038
Afección pulmonar	2,29	0,96-5,49	0,062	1,52	0,66-3,50	0,327
EPOC/asma	2,21	0,81-5,99	0,120	1,94	0,76-4,91	0,164
SAHOS	2,90	0,73-11,46	0,128	1,21	0,25-5,78	0,809
TFGe < 30 ml/min	7,50	2,38-23,68	0,001	1,70	0,45-6,41	0,436
Ictus/AIT (previo)	4,04	1,15-14,15	0,029	0,49	0,06-3,85	0,494
Cáncer (previo)	2,06	0,22-19,11	0,526	4,18	0,67-25,98	0,125
Hipotiroidismo	0,89	0,11-7,34	0,916	2,72	0,67-11,06	0,162
Enfermedad autoinmunitaria	—	—	—	2,33	0,70-7,79	0,168
pO ₂ < 60 mmHg	3,34	0,97-14,52	0,056	2,09	0,83-5,29	0,120
pO ₂ < 45 mmHg	0,56	0,07-4,47	0,586	11,31	3,72-34,34	< 0,001
Hemoglobina (g/dl)	0,69	0,56-0,84	< 0,001	0,92	0,76-1,11	0,366
Leucocitos, cada 1.000	1,23	1,11-1,36	< 0,001	1,11	1,01-1,21	0,027
Linfocitos, cada 100	0,90	0,51-1,61	0,728	0,09	0,03-0,31	< 0,001
Plaquetas, cada 100.000	1,20	0,84-1,72	0,315	1,19	0,85-1,65	0,307
Creatinina, cada 1 g/dl	1,64	1,14-2,34	0,007	1,51	1,08-2,10	0,016
Dímero D, cada 100 unidades	1,01	1,00-1,01	0,049	1,00	0,99-1,00	0,770
Ferritina, cada 100 unidades	1,02	0,98-1,06	0,473	1,05	1,02-1,09	0,002
PCR, cada unidad	1,02	0,99-1,05	0,068	1,05	1,02-1,08	0,003
Interleucina 6, cada unidad	1,00	1,00-1,01	0,358	1,01	1,00-1,01	0,018
Tratamiento antiagregante plaquetario	1,37	0,48-3,89	0,553	0,96	0,34-2,67	0,941
Anticoagulación	10,83	4,30-27,24	< 0,001	5,56	2,31-13,56	< 0,001
IECA/ARA-II	1,22	0,53-2,79	0,642	1,23	0,59-2,60	0,580
Bloqueadores beta	5,08	2,13-12,12	< 0,001	2,71	1,17-6,26	0,020
Corticoides	0,40	0,05-3,13	0,385	1,06	0,30-3,84	0,924

AIT: accidente isquémico transitorio; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; PCR: proteína C reactiva; pO₂: presión parcial de oxígeno; SAHOS: síndrome de apneas/hipopneas obstructivas del sueño; SaO₂: saturación arterial de oxígeno; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

Salvo otra indicación, los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

Los análisis multivariantes se ajustaron para las variables con un valor de p < 0,05 en el análisis univariante:

- Ajuste de la mortalidad por edad, sexo, SaO₂ < 95%, residencia de ancianos, dependencia, diabetes mellitus, arteriopatía periférica, cardiopatía, fibrilación auricular, ictus previo, enfermedad renal crónica, hemoglobina, leucocitos, creatinina, dímero D, anticoagulación y bloqueadores beta.

- Ajuste de la insuficiencia cardiaca por SaO₂ < 95%, arteriopatía periférica, disfunción ventricular, fibrilación auricular, hipercapnia, leucocitos, linfocitos, creatinina, ferritina, PCR, interleucina 6, anticoagulación y bloqueadores beta.

- Ajuste del resultado combinado de muerte e insuficiencia cardiaca por edad, sexo, SaO₂ < 95%, residencia de ancianos, dependencia, diabetes mellitus, arteriopatía periférica, cardiopatía, fibrilación auricular, ictus previo/AIT, hipercapnia, hemoglobina, leucocitos, linfocitos, creatinina, dímero D, ferritina, PCR, IL-6, anticoagulación y bloqueadores beta.

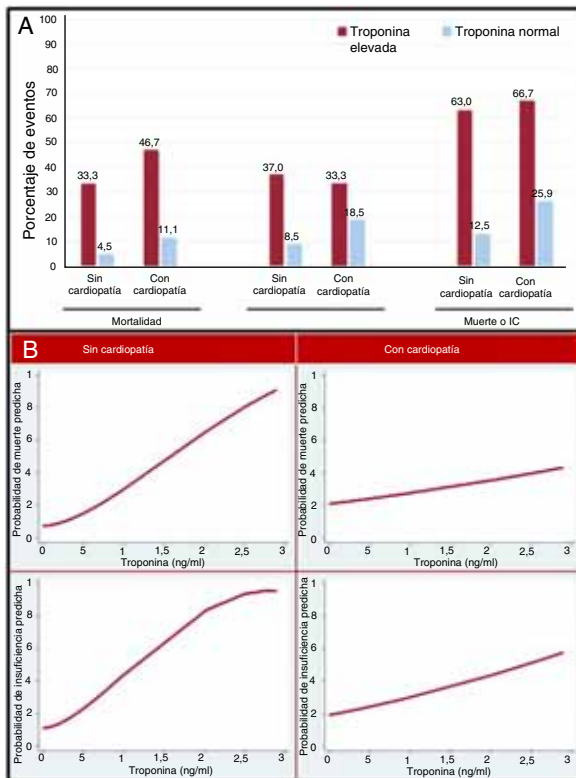


Figura 1. A: eventos en pacientes con concentraciones de troponina normal o alta en función de si padecen una cardiopatía o no. B: relación entre la troponina y la probabilidad predicha de muerte o IC según la presencia o ausencia de cardiopatía. IC: insuficiencia cardiaca.

La elevación de Tn en los pacientes sin cardiopatía podría indicar una infección más grave y disnea, lo que determinaría el pronóstico de la COVID-19. En cambio, en los pacientes sin cardiopatía previa, la elevación de Tn no solo puede estar relacionada con el proceso infeccioso, sino también con la enfermedad causante, de manera que por sí sola no identifica la gravedad de la COVID-19.

Estas observaciones podrían tener implicaciones clínicas de interés. La elevación de Tn permite la identificación fácil y rápida

de un grupo de pacientes con un peor pronóstico. Esta capacidad predictiva del riesgo de muerte o IC fue particularmente significativa en los pacientes sin cardiopatía previa. Según estos resultados, la determinación de la TnI de los pacientes hospitalizados por COVID-19 debería incluirse de manera sistemática.

Diego López-Otero^{a,b,c,*}, Javier López-Pais^{a,b,c}, Pablo José Antúnez-Muñoz^a, Carla Cacho-Antonio^a, Teba González-Ferrero^a y José Ramón González-Juanatey^{a,b,c}

^aServicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^bInstituto de Investigación Sanitaria, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, IDICHUS, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^cCentro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: birihh@yahoo.es (D. López-Otero).

On-line el 16 de septiembre de 2020

BIBLIOGRAFÍA

- Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382:1199-1207.
- World Health Organization. WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>. Accessed 20 Jul 2020.
- Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5:1-8.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506.
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jiménez D, 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;75:2950-2973.
- Chapman AR, Bularga A, Mills NL. High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be an Ally in the Fight Against COVID-19. *Circulation.* 2020;141:1733-1735.



<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.08.003>

0300-8932/

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

Utilidad y seguridad de la automonitorización electrocardiográfica durante el tratamiento con hidroxiquina y azitromicina en pacientes con COVID-19



Usefulness and safety of self-electrocardiographic monitoring during treatment with hydroxychloroquine and azithromycin in COVID-19 patients

Sr. Editor:

A pesar de la ausencia de evidencia sólida acerca de su eficacia, la hidroxiquina (HXQ) y la azitromicina (AZ) se han utilizado de manera generalizada como tratamiento de primera línea en la infección por el SARS-CoV-2, causante de la enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19). El efecto de estos fármacos en el intervalo QT y su potencial para causar arritmias ventriculares polimorfas ha generado una creciente preocupación en la comunidad científica, por lo que, en espera de evidencia más robusta sobre su utilidad, es necesario utilizar estrategias que permitan utilizarlos con seguridad¹. Recientemente, la *Food and*

Drug Administration ha recomendado utilizar dispositivos de monitorización a distancia no invasiva para facilitar el seguimiento de estos pacientes, lo que minimiza el contacto con el personal sanitario, reduce la sobrecarga asistencial y permite un uso más eficiente de los recursos². En este sentido, se ha propuesto el dispositivo KardiaMobile 6L, de AliveCor (California, Estados Unidos), que permite obtener un electrocardiograma (ECG) de 1 o 6 derivaciones, para determinar de manera sencilla y reproducible el intervalo QT corregido (QTc)³. Ya existen protocolos en nuestro país que apoyan su uso en estos pacientes⁴.

Durante los meses de marzo y abril de 2020, se realizó un estudio en nuestro centro para analizar el efecto del tratamiento con HXQ (combinada con AZ o no) en el intervalo QTc y la aparición de arritmias ventriculares en pacientes ingresados con neumonía por SARS-CoV-2 que presentaban criterios de alto riesgo de prolongación del QTc (sexo femenino, edad > 65 años, presencia de cardiopatía, enfermedad renal crónica, diabetes o toma de ambos fármacos en combinación). En cumplimiento de las recomendaciones de expertos³, se diseñó un protocolo para minimizar las complicaciones arrítmicas de los fármacos. Dicho