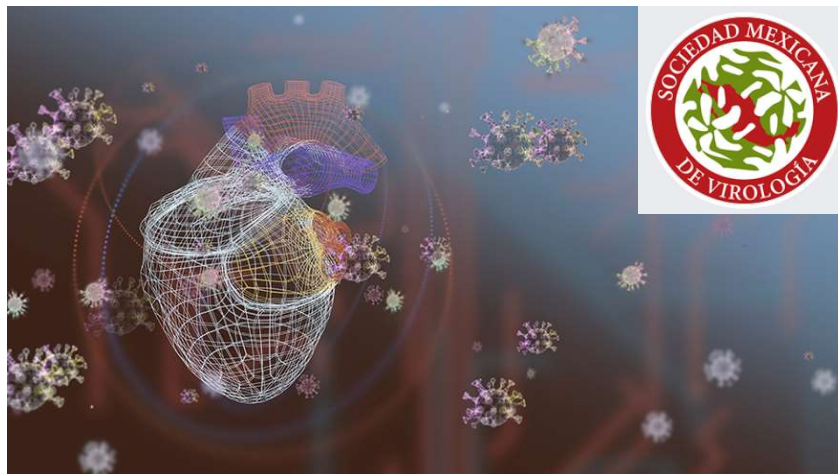


Corazón y COVID-19

25 Junio 2020



shorturl.at/iEPQ3

David Martínez Duncker R. | MDPHD
www.kardiagnostx.com

1

La pandemia producida por la infección del nuevo coronavirus (**Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus-2 [SARS-CoV-2]**), que produce un grave síndrome respiratorio (*coronavirus infectious disease-19 [COVID-19]*), se ha extendido por todos los países.

El espectro de la enfermedad es muy amplio, desde pacientes asintomáticos o con síntomas leves respiratorios a una neumonía viral grave, insuficiencia respiratoria, disnea, eventos cardiovasculares, coagulopatías, fracaso multiorgánico y muerte.

F. Zhou, T. Yu, R. Du, et al.
Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study.
Lancet., 395 (2020), pp. 1054-1062

2

En diciembre de 2019 en Wuhan en la provincia de Hubei en China, se reportó un grupo de 27 pacientes con neumonía de etiología desconocida, vinculados con exposición al mercado de mariscos, pescado y animales vivos.

El 7 de enero de 2020, se identificó una nueva sepa de coronavirus aislada en estos pacientes (SARS-CoV-2).

Posterior a ello y dado el aumento exponencial de la cifra de pacientes infectados, el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) decreta que esta infección cumple el comportamiento de pandemia.

3

Reorganización en la Atención de los Servicios de Salud Pre- y Hospitalarios



4

Reorganización en la Atención de los Servicios de Salud Pre- y Hospitalarios

La educación para la formación de Recursos Humanos en Salud debe modificarse y ajustarse a los nuevos retos sociales, médicos y éticos, entre otros.

Se deben adecuar las políticas públicas que intervengan en todos estos niveles, para garantizar la protección e insumos de quienes trabajamos en el Sector Salud y garantizar la atención médica de calidad a nuestra población.

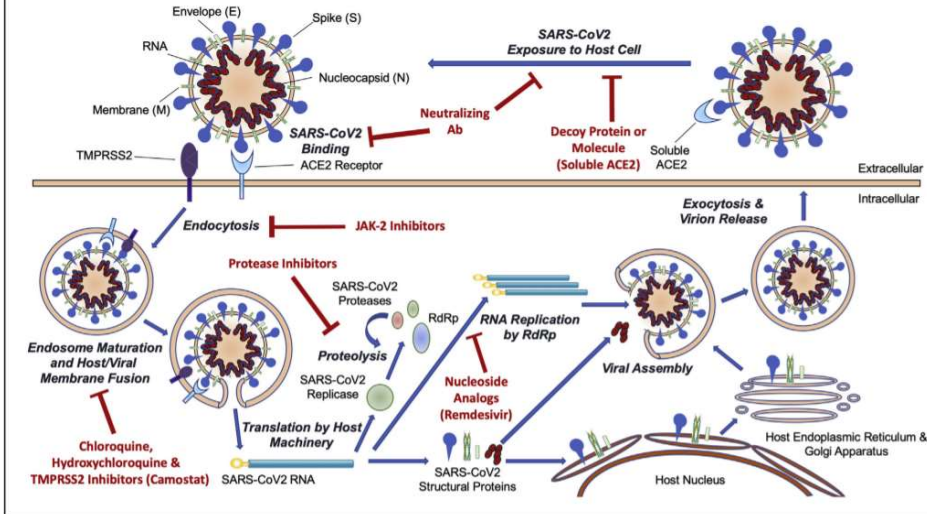
5

Estructura del SARS-CoV-2

Virus ARN positivo de cadena simple con envoltura; 2/3 del material genético traducen a 16 proteínas no estructurales y 1/3 corresponde a 4 proteínas estructurales: **proteína S, que presenta una subunidad S1 la cual interviene en la afinidad del virus por la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2)**; la subunidad S2, que facilita la fusión de la membrana celular; la proteína M, que permite la liberación del ARN a la célula huésped; y las proteínas N y E, las cuales son proteínas estructurales encargadas de interactuar con la inmunidad innata del huésped.

6

FIGURE 1 Putative SARS-CoV-2 Life Cycle and Therapeutic Targets



7

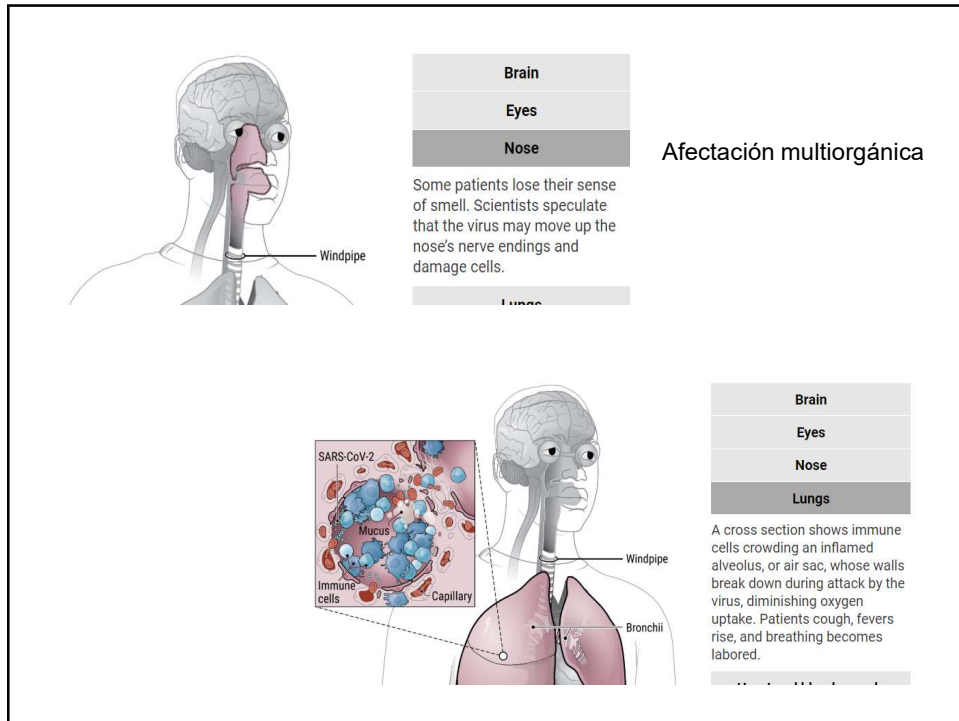
Brain
Some COVID-19 patients have strokes, seizures, confusion, and brain inflammation. Doctors are trying to understand which are directly caused by the virus.
Eyes
Nose
Lungs
Heart and blood vessels
Liver
Kidneys
Intestines

Afectación multiorgánica

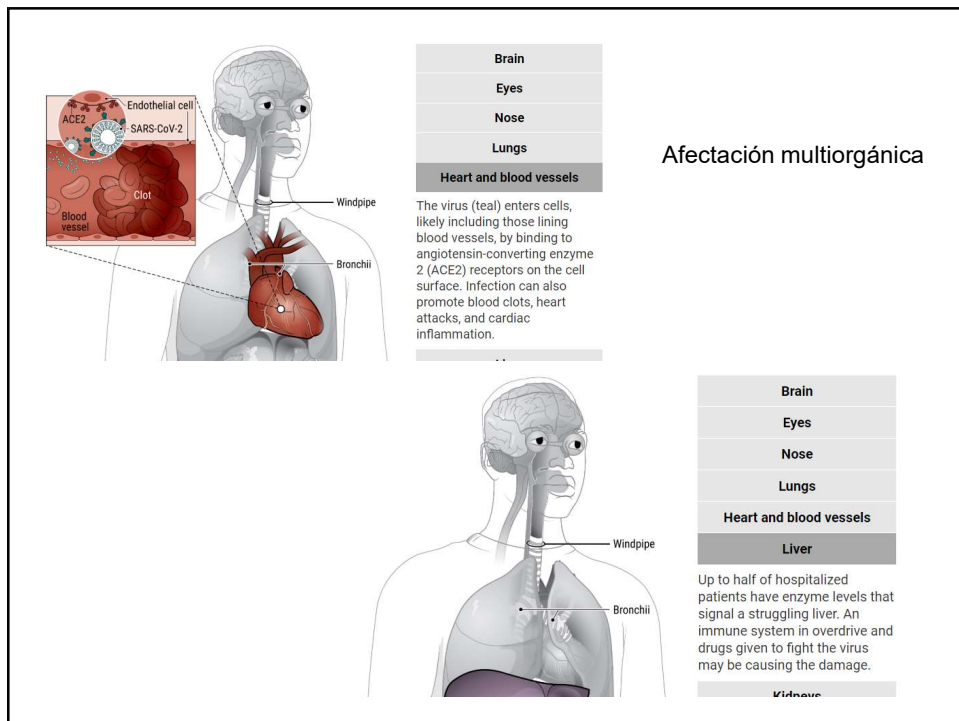
Brain
Eyes
Conjunctivitis, inflammation of the membrane that lines the front of the eye and inner eyelid, is more common in the sickest patients.
Nose
Lungs
Heart and blood vessels
Liver
Kidneys
Intestines

How does coronavirus kill? Clinicians trace a ferocious rampage through the body, from brain to toes
Meredith Wadman, Jennifer Couzin-Frankel, Jocelyn Kaiser, Catherine Maticic.
doi:10.1126/science.abc3208 Apr. 17, 2020.

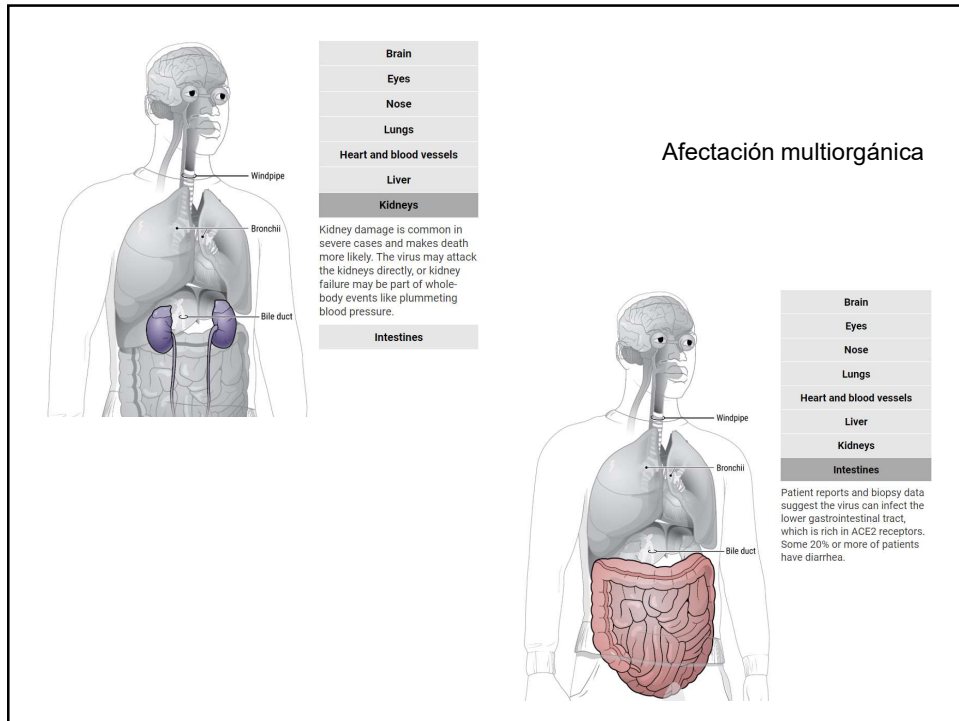
8



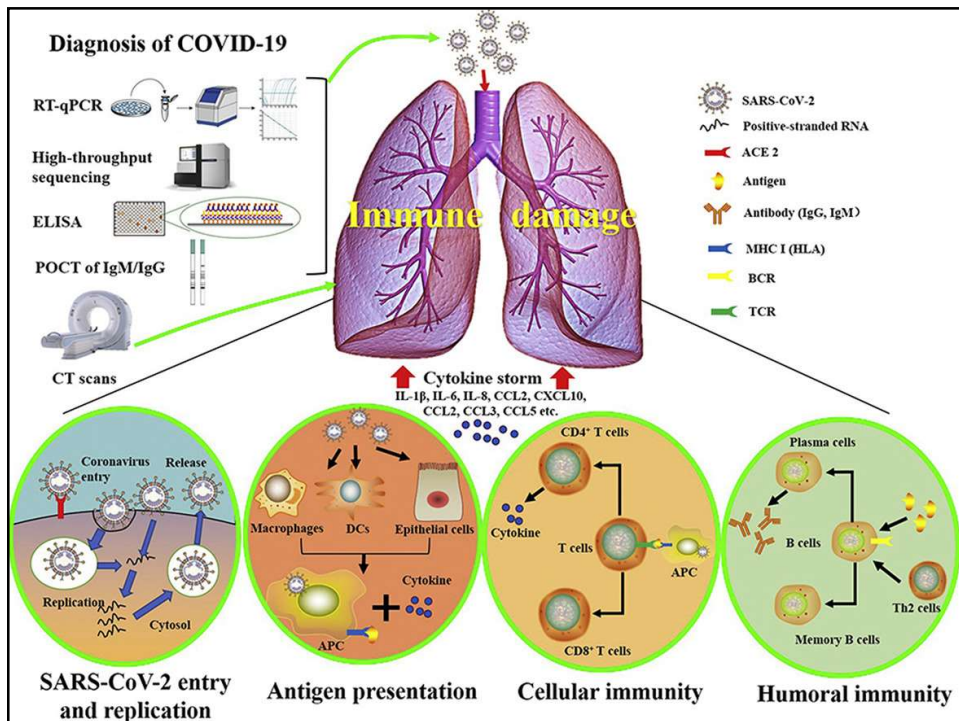
9



10

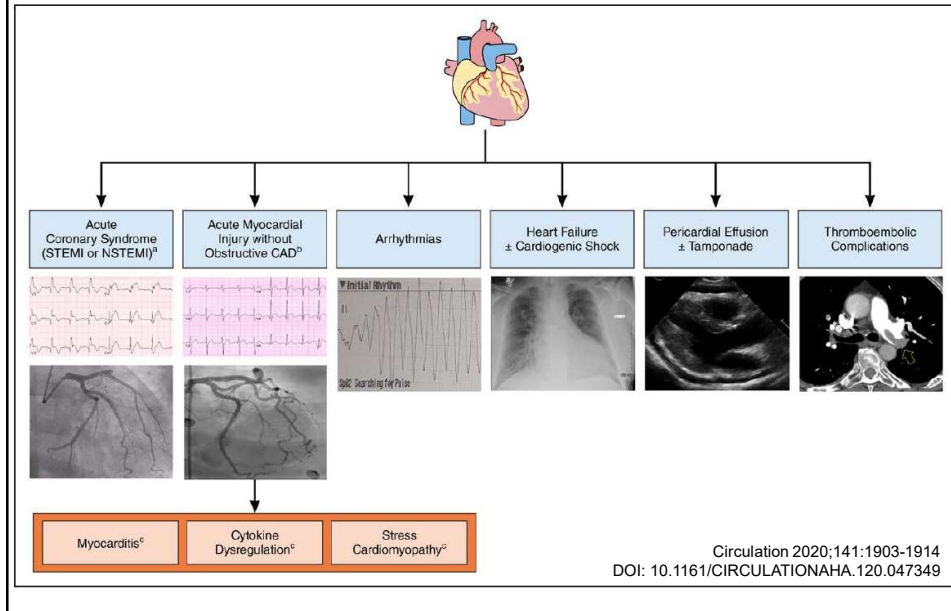


11

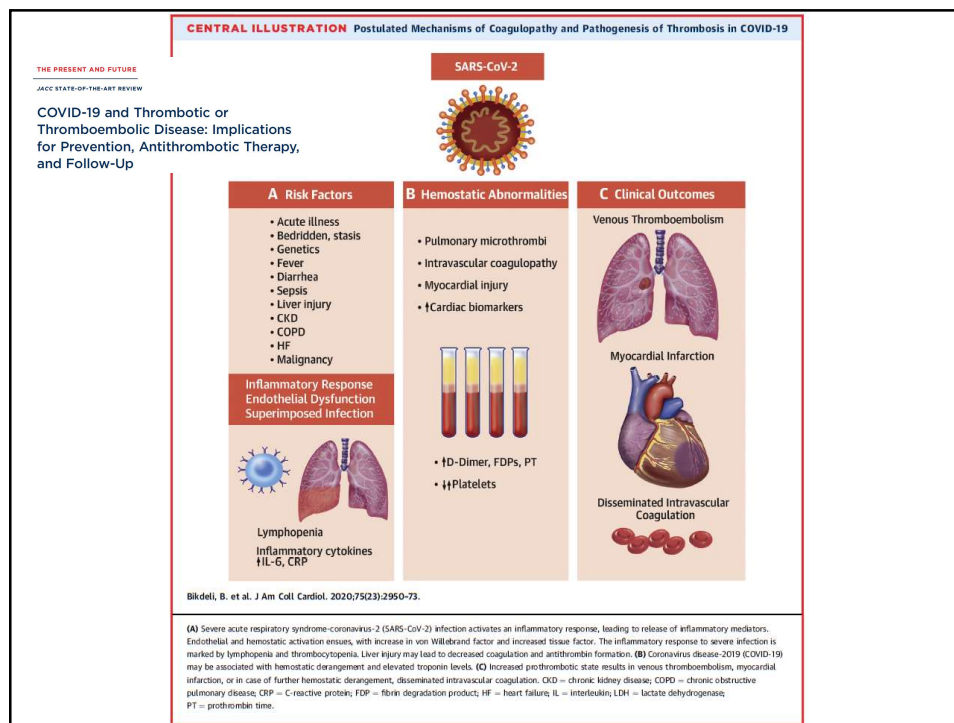


12

Espectro de la enfermedad coronavirus aguda COVID-19 y síndrome cardiovascular (ACovCS)



13



14

Prevalencia de ECV en pacientes con COVID19

Un meta análisis de 6 estudios que incluyó 1527 pacientes con COVID19 evaluó la prevalencia de ECV y reportó **17.1% de hipertensión, 16.4% enfermedad cerebrovascular y 9.7% diabetes**.

Los pacientes que requirieron admisión a unidad de cuidados intensivos (UCI) tenían más comorbilidades que aquellos que no se admitieron.

La tasa de mortalidad en 44.672 pacientes confirmados en Wuhan, China fue 10.5%, 7.3% y 6.0% en aquellos con ECV, diabetes e hipertensión arterial, respectivamente, y notablemente mayores que la tasa de mortalidad general de 2.3%.

Datos desde Italia sugieren una tasa similar de mortalidad y mayor riesgo de muerte en pacientes con comorbilidades.

Li B, Yang J, Zhao F et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. Clin Res Cardiol 2020.

15

Cardiac Complications in COVID-19 patients Chinese experience⁷⁻¹¹

Author/Journal	Study Population	Cardiac Manifestation	Mortality
Huang C/Lancet	41	Shock (7%)	15%
Wang D/JAMA	118	Shock (8.7%) Arrhythmia (16.7%) Myocardial injury (7.2%)	4.3%
Shi S/JAMA	416	Chest pain (3.4%) S-T depression (0.7%)	13.7%
Zhou F/Lancet	191	Heart failure (23%) Hypotension (1%) HR>125 bpm (1%)	28.2%

16

Formas clínicas

Se reconocen, en principio, tres formas clínicas principales de la enfermedad (1-3), a las que se han sumado posteriormente otras cuatro (4-7), que son resultado de la mayor gravedad de la enfermedad.

- 1. Enfermedad respiratoria alta con síntomas leves.**
- 2. Enfermedad respiratoria baja (neumonía) no complicada.**
- 3. Neumonía grave que comienza con síntomas leves durante 7 a 8 días y luego progresa a un rápido deterioro con aparición de un síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS) grave (soporte vital avanzado).**
- 4. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: tormenta de citocinas y síndrome de activación macrofágica.**
- 5. Coagulopatía/Trombogenicidad.**
- 6. Shock séptico/cardiogénico.**
- 7. Falla orgánica múltiple.**

17

Tres fases probables de la infección

Su severidad clínica se ha reportado como leve 81.4% (fiebre, tos, disnea, mialgias, fatiga, diarrea y linfopenia), severa 13.9% y crítica 4.7%.

Los casos severos se presentan como neumonía, distrés respiratorio (SDRA), con o sin shock cardiogénico y/o distributivo.

Aquellos más vulnerables son la población >65 años y pacientes con comorbilidades.

18

Fases o Estadios Clínicos COVID-19

Fases	Síntomas	Diagnóstico	Tratamiento
Estadio I (leve): Infección temprana	Síntomas leves y, a menudo, inespecíficos como malestar general, fiebre y tos seca	Incluye PCR de muestra respiratoria, pruebas serológicas de IgG e IgM de SARS-CoV-2, junto con estudios radio-lógicos de tórax, pruebas de función hepática y hemograma completo que puede revelar linfopenia y neutrofilia, sin otras alteraciones significativas	Dirigido al alivio de los síntomas. Si se demuestra que una terapia antiviral (como el remdesivir) es beneficiosa, debe dirigirse a pacientes seleccionados para reducir la duración de los síntomas, minimizar el contagio y prevenir la progresión de la enfermedad.

Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. J Heart Lung Transplant 2020 [20 Mar 2020]. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>

19

Fases	Síntomas	Diagnóstico	Tratamiento
Estadio II (moderado):			
Ila: Con afectación pulmonar, sin hipoxia	Los pacientes desarrollan una neumonía viral, con tos, fiebre y posiblemente hipoxia (definida como una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg)	Radiografía o TAC de tórax revelan infiltrados bilaterales u opacidades en forma de vidrio esmerilado. Los análisis de sangre muestran mayor linfopenia y elevación de las transaminasas. Puede haber elevación no significativa de los marcadores de inflamación sistémica. Además, la procalcitonina sérica es normal o baja en la mayoría de los casos con neumonía.	En las etapas iniciales (sin hipoxia importante) se debe evitar el uso de corticoides; pero si hay hipoxia, es probable que los pacientes requieran ventilación mecánica y, en esa situación, sí pueden ser útiles, aunque deben emplearse con prudencia.
Ilb: Con afectación pulmonar e hipoxia			

20

Fases	Síntomas	Diagnóstico	Tratamiento
Estadio III (grave): Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	Es la etapa más grave de la enfermedad y, además de la insuficiencia respiratoria, se manifiesta como un síndrome de hiperinflamación sistémica extrapulmonar. Hay afectación de órganos sistémicos y pueden aparecer miocarditis, <i>shock</i> , vasoplejia y colapso cardiopulmonar.	Disminución de células T auxiliares, supresoras y reguladoras, con elevación de los marcadores de inflamación sistémica: IL-2, IL-6, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína inflamatoria de macrófagos 1- α , factor de necrosis tumoral- α , proteína C reactiva, ferritina y dímero D. Además, hay elevación de troponinas y NT-proBNP, y puede aparecer un síndrome similar a la linfohistiocitosis hemofagocítica	Es personalizado y depende del uso de inmunomoduladores para reducir la inflamación sistémica antes de que produzca disfunción multiorgánica. Pueden utilizarse corticosteroides junto con inhibidores de citocinas como el tocilizumab (inhibidor de IL-6) o anakinra (antagonista del receptor de IL-1), e Ig intravenosa para modular un sistema inmune que está en un estado hiperinflamatorio.

FiO₂, fracción inspirada de oxígeno; Ig, inmunoglobulina; IL, interleucina; NT-proBNP, siglas en inglés de fracción aminoterminal del péptido natriurético tipo B; PaO₂, presión parcial de oxígeno arterial; PCR, siglas en inglés de reacción en cadena de la polimerasa; TAC, tomografía axial computarizada

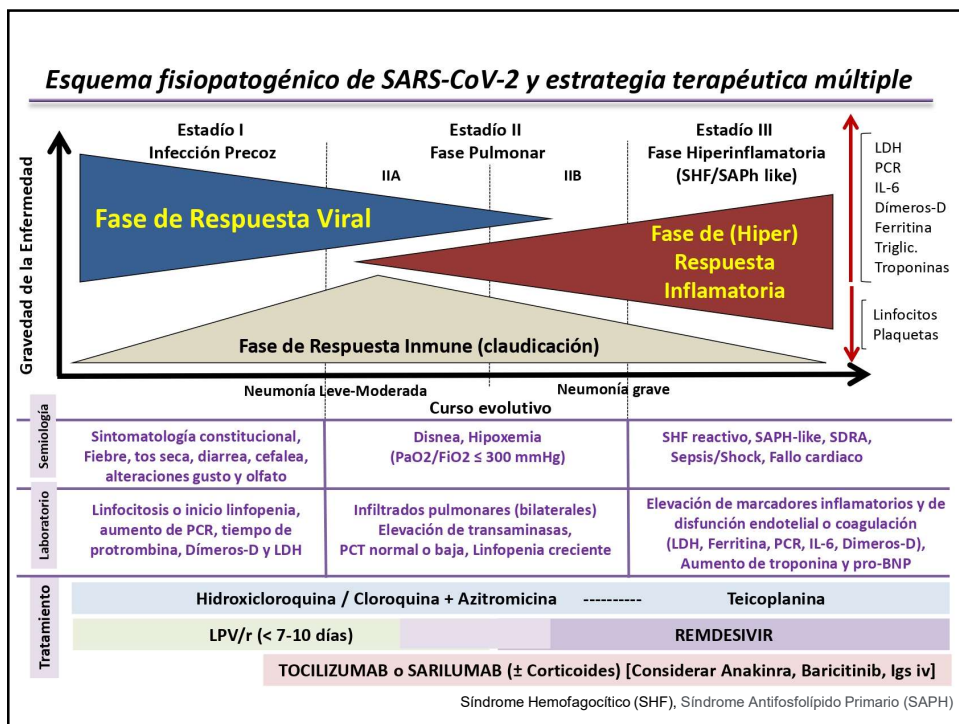
21

Estos pacientes sufren un estado inflamatorio que condiciona un alto riesgo trombótico.

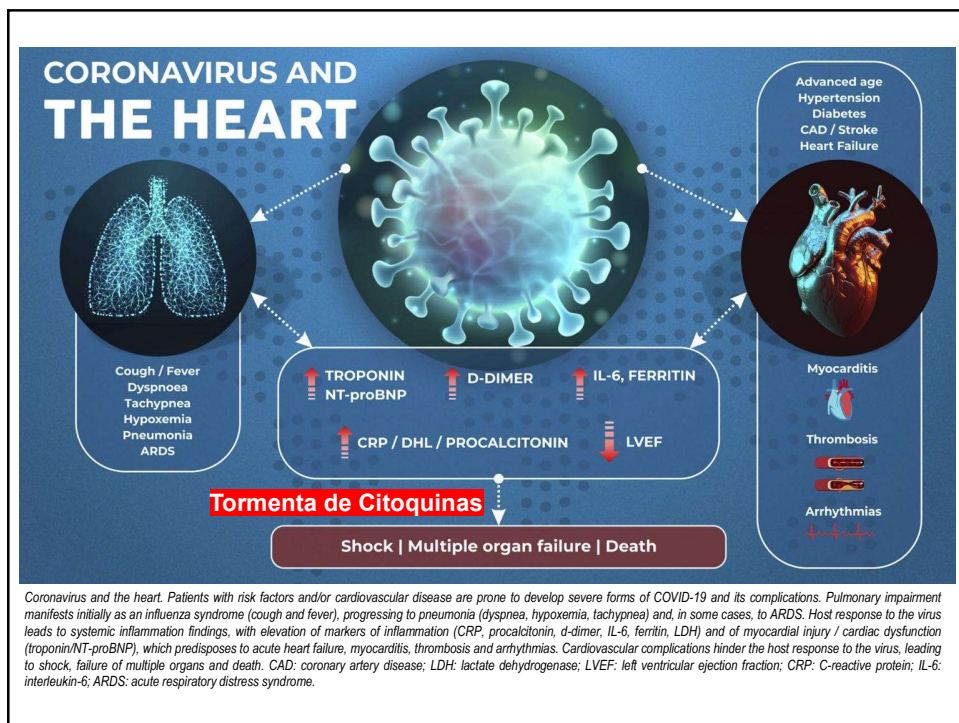
Los fármacos utilizados en el tratamiento de la infección viral y sus complicaciones producen interacciones con otros tratamientos, en particular con los fármacos antitrombóticos y alteraciones eléctricas (QTc), lo que dificulta su prescripción y conlleva dudas inherentes a la actuación en la práctica clínica diaria.

Sin embargo, apenas hay información sobre cómo abordar el riesgo trombótico, la coagulopatía y el tratamiento anticoagulante de estos pacientes.

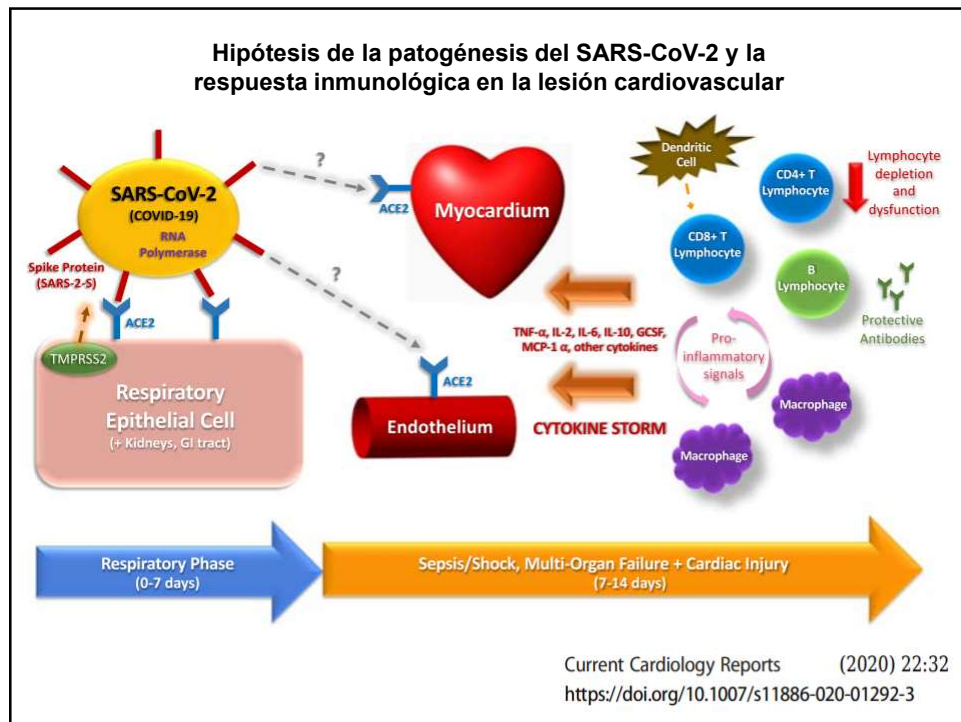
22



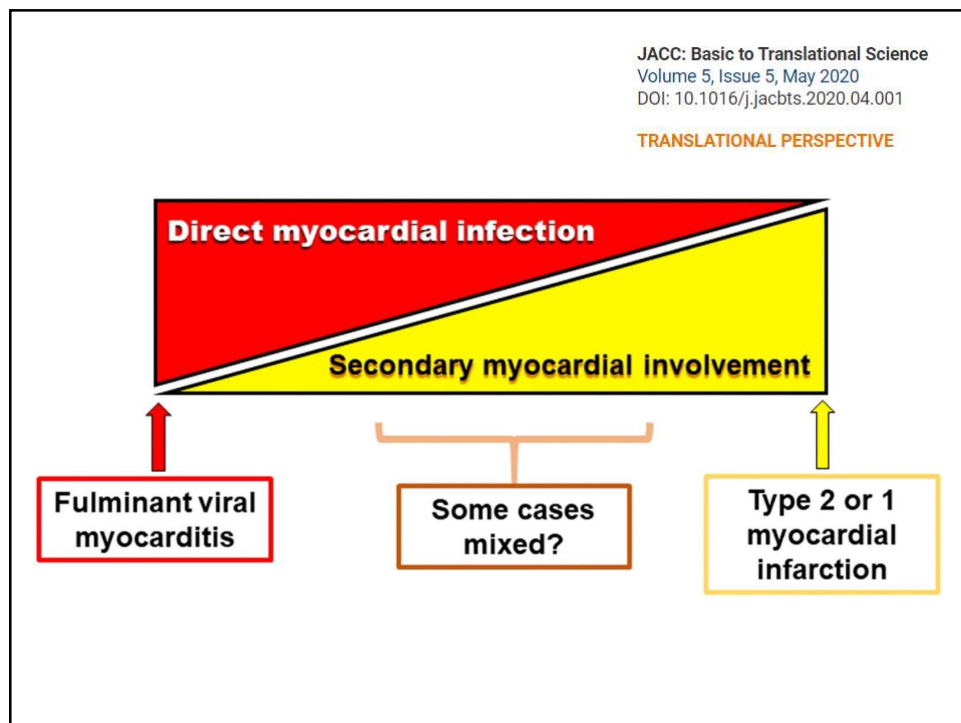
23



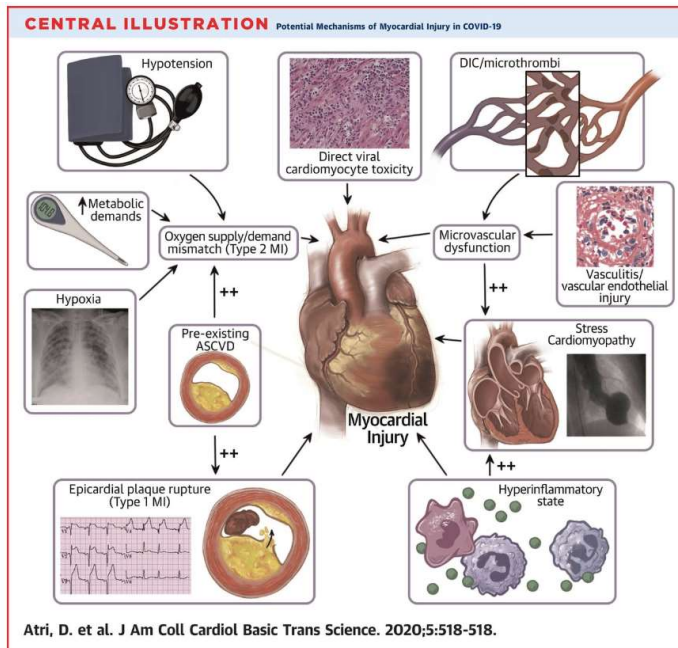
24



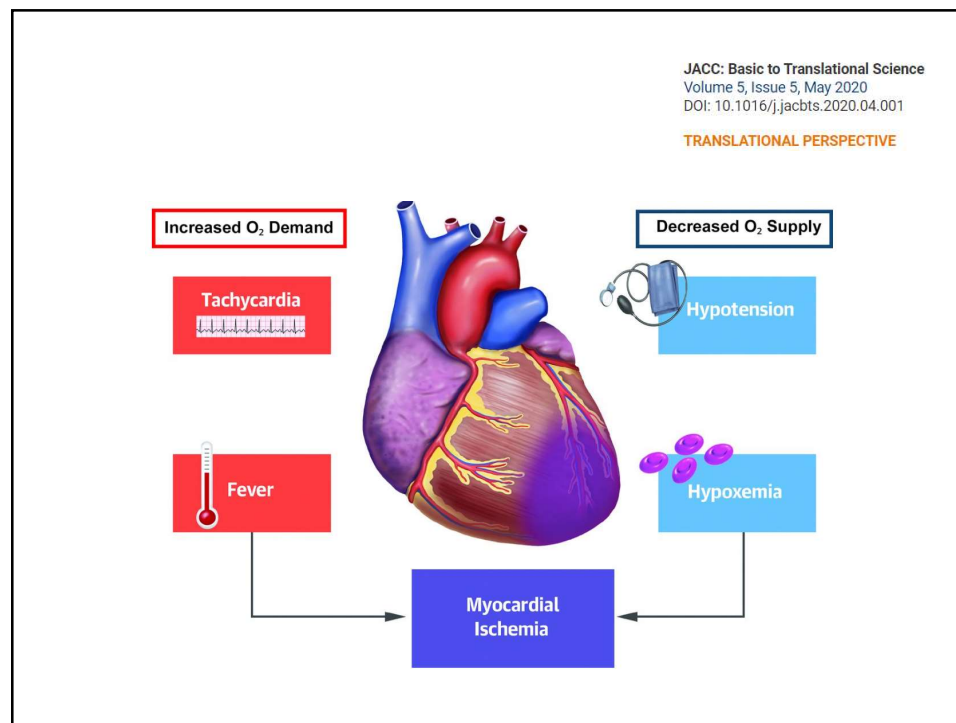
27



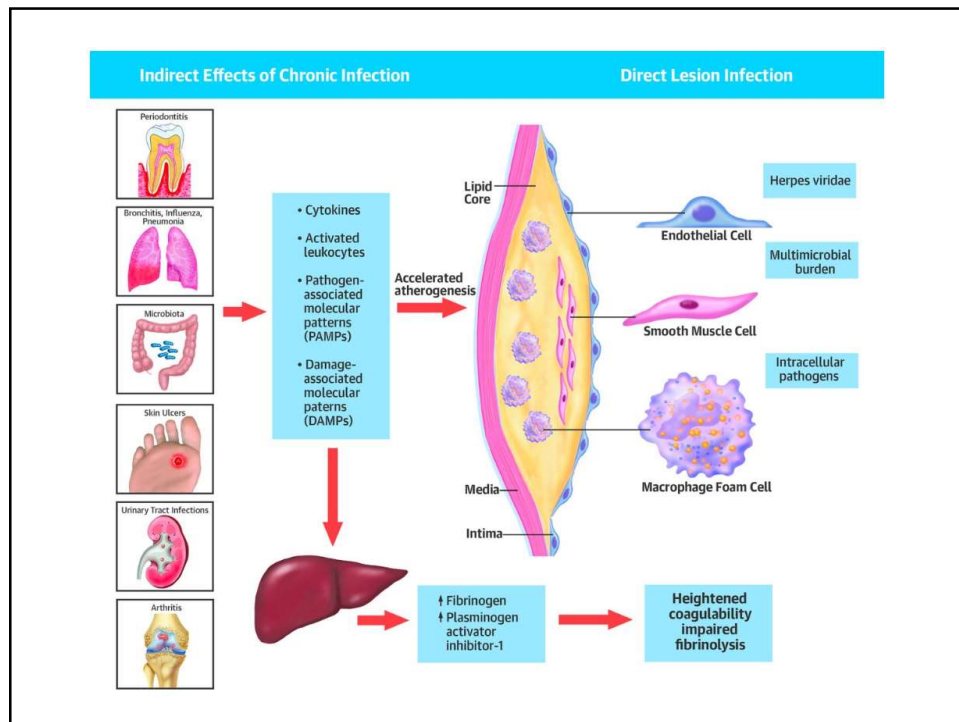
28



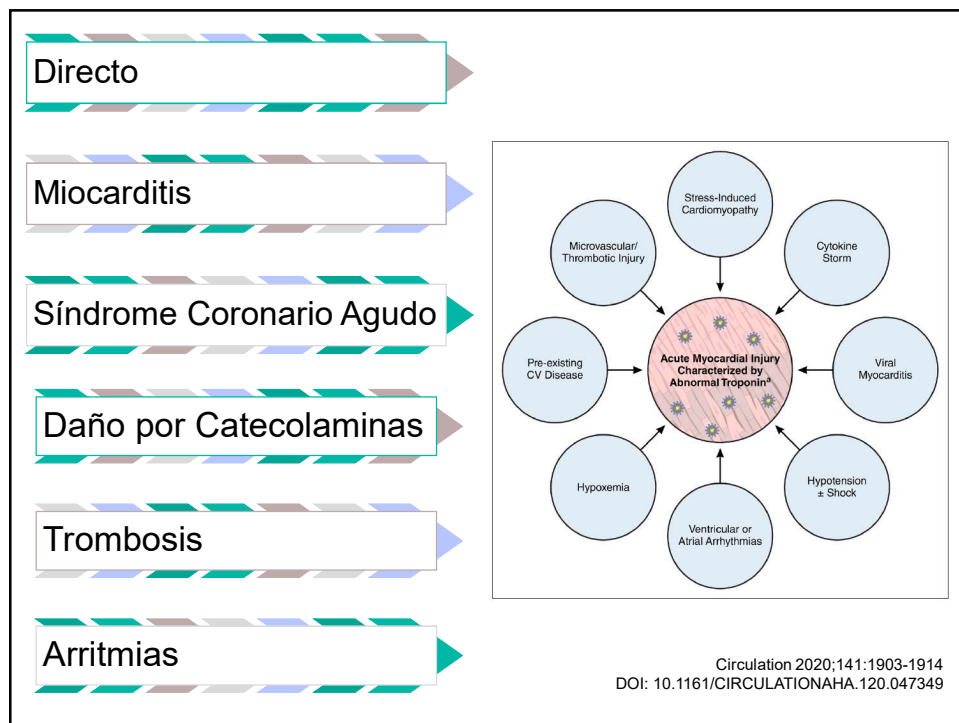
29



30



31



32

COVID-19 and the cardiovascular system

Ying-Ying Zheng, Yi-Tong Ma , Jin-Ying Zhang  & Xiang Xie 

Nature Reviews Cardiology **17**, 259–260(2020) | [Cite this article](#)

La presentación clínica de los pacientes infectados por el SARS-CoV-2 es muy variable, y la clínica respiratoria es la más frecuente.

Dada la situación epidemiológica actual, hay que pensar en este agente etiológico como causa de otros cuadros clínicos como la miocarditis aguda aun en ausencia de un cuadro respiratorio compatible.

33

Directo

Mecanismo puede ser multifactorial: isquemia por demanda, daño por toxicidad viral directa, inflamación, disfunción micro-vascular; rol de enzima convertidora de angiotensina.

- Hipoxia asociada a la falla respiratoria: en muchos casos ha explicado, por si sola la disfunción cardíaca, y la posterior recuperación tras ser corregida.
- “Hiper-inflamación” con tormenta de interleukinas (IL-6 y IL-2R), TNF, ferritina, etc., que causan daño celular miocárdico, con vacuolización, alteración mitocondrial, daño a la microcirculación, etc.
- Demostración de virus directamente en el tejido miocardio.

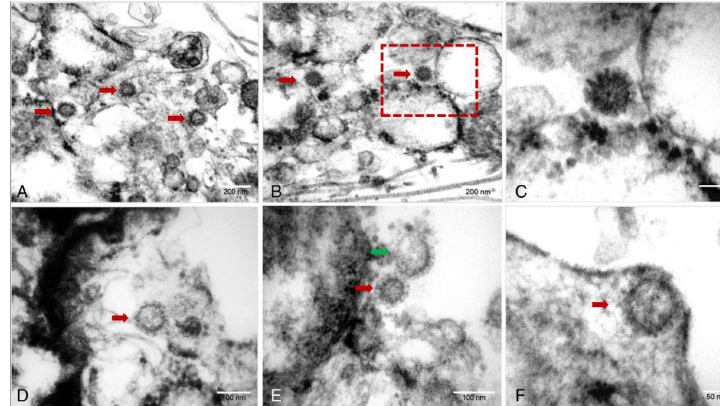
34

Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock

Guido Tavazzi, Carlo Pellegrini, Marco Aurelli, Mirko Belliato, Fabio Sciutti, Andrea Bottazzi, Paola Alessandra Sepe, Tullia Resasco, Rita Camporotondo, Raffaele Bruno ... [See all authors](#) >

First published: 10 April 2020 | <https://doi.org/10.1002/ehf.1828> | Citations: 35

69 años
Shock
cardiogenico



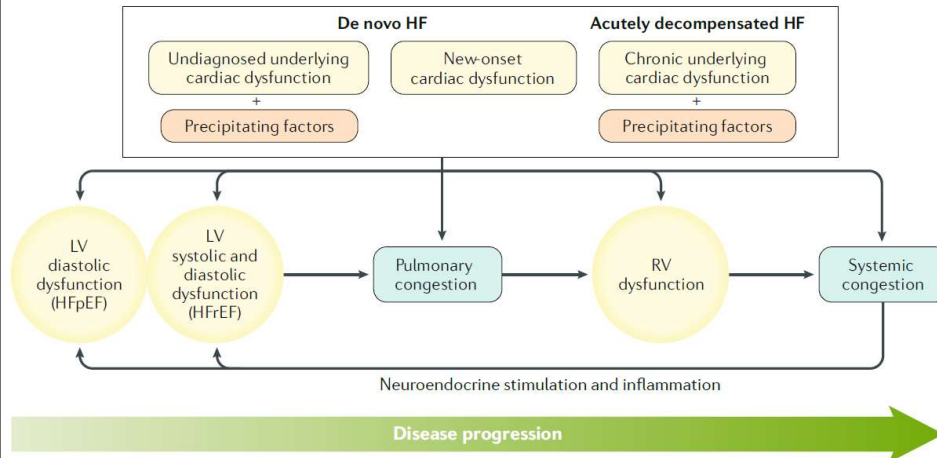
- 1er caso de visualización directa de partículas virus por biopsia endomiocárdica.
- Recuperación por ventilación mecánica y oxigenación por membrana extracorpórea venoso-arterial (VA-ECMO).

35

Circulation 2020;141:1903-1914 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349	Clinical Presentation	Key Manifestations
	Acute coronary syndrome (STEMI or NSTEMI)*	Chest pain, elevated troponin, wall motion abnormalities, and/or ST-segment depression or elevation±T-wave abnormalities
	Acute myocardial injury without obstructive CAD†	Elevated troponin±additional symptoms
	Arrhythmias	Atrial arrhythmias, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, or complete heart block‡
	Heart failure±cardiogenic shock	De novo systolic dysfunction
		Myocarditis or myopericarditis
		Cytokine-mediated cardiomyopathy
		Stress-induced cardiomyopathy
		Mediated through other risk factors (eg, atrial arrhythmias)
		Acute or chronic decompensated systolic dysfunction ±elevated troponin
		Recurrent systolic dysfunction after LVEF recovery
		Heart failure with preserved LVEF§
	Pericardial effusion	±Tamponade
	Thromboembolic complications	Arterial thromboembolism, deep vein thrombosis, intracardiac thrombus, microvascular thrombi, ±pulmonary embolism, stroke

36

Representación esquemática de los posibles mecanismos fisiopatológicos en el Insuficiencia Cardiaca Aguda



Nature Reviews (2020) 6:16
<https://doi.org/10.1038/s41572-020-0151-7>

37

COVID-19 kills at home: the close relationship between the epidemic and the increase of out-of-hospital cardiac arrests FREE

Enrico Baldi, Giuseppe Maria Sechi, Claudio Mare, Fabrizio Canevari, Antonella Brancaglione, Roberto Primi, Catherine Klersy, Alessandra Palo, Enrico Contri, Vincenza Ronchi ... [Show more](#) *European Heart Journal*, ehaa508, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa508>
 Published: 20 June 2020 [Article history](#) ▼

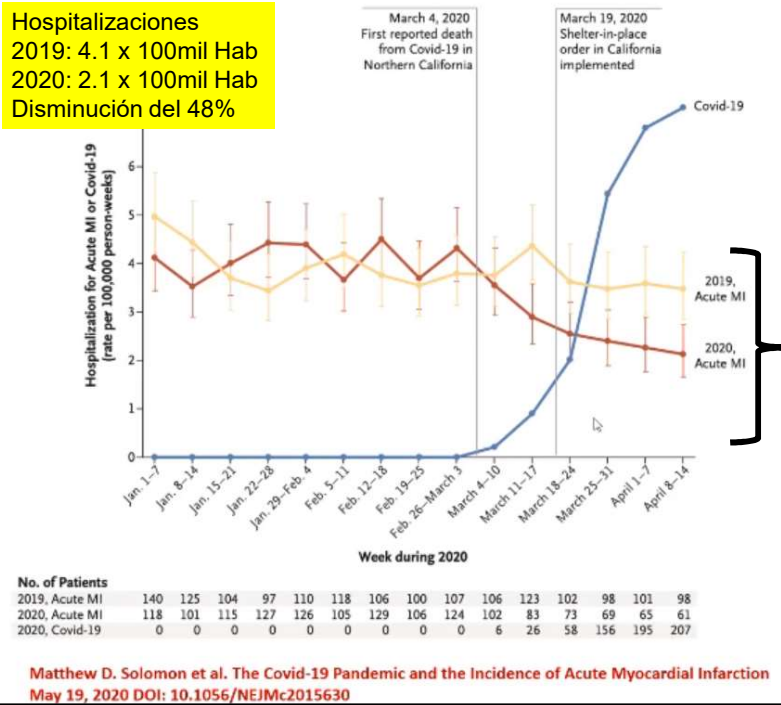
Table 1 Relationship of COVID-19 per 100 000 inhabitants and OHCA difference between 2020 and 2019 cumulative incidences per 100 000 from days 1 to 60

Description	Cumulative incidence per 100 000		% increase	Cumulative incidence per 100 000 COVID-19	Model with fractional polynomials		
	2020 OHCA	2019 OHCA			Spearman's ρ	95% CI	P-value
All*	31.7	20.8	+52%	956	0.87	0.84–0.9	<0.001
Lodi	38.7	14.4	+169%	1,190	0.98	0.97–0.99	<0.001
Cremona	31.5	15.3	+106%	1,529	0.98	0.97–0.99	<0.001
Pavia	34.1	26	+31%	667	0.88	0.8–0.92	<0.001
Mantova	24.7	22.1	+12%	706	0.81	0.7–0.88	<0.001

*P for interaction with province <0.001.

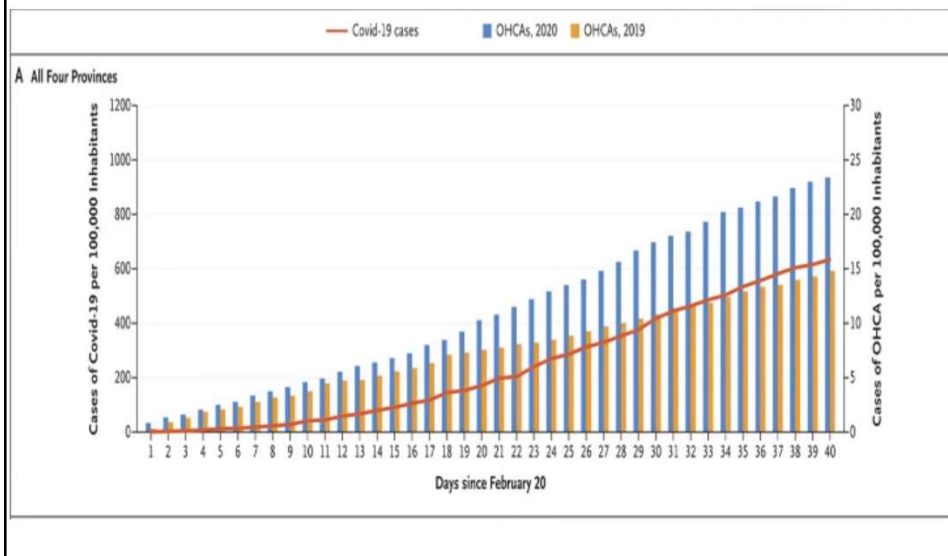
38

Hospitalizaciones
 2019: 4.1 x 100mil Hab
 2020: 2.1 x 100mil Hab
 Disminución del 48%



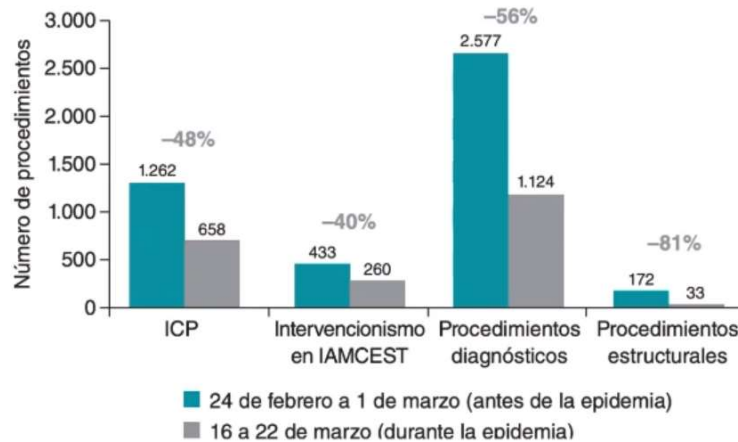
39

Cumulative Incidences of Diagnosed Covid-19 and Cases of Out-of-Hospital Cardiac Arrest (OHCA) in Four Provinces in Lombardy, Italy, during the 40 days after February 20 in 2019 and 2020.



40

Disminución en Número de Intervenciones SICA y COVID-19



O. Rodríguez-Leor et al. REC Interv Cardiol. 2020;2(2):82-89

Intervención coronaria percutánea (ICP)

41

JAMA Cardiol. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
Published online March 25, 2020.

JAMA Cardiology | Original Investigation

Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China

Shaobo Shi, MD; Mu Qin, MD; Bo Shen, MD; Yuli Cai, MD; Tao Liu, MD; Fan Yang, MD; Wei Gong, MMSC; Xu Liu, MD; Qinyan Zhao, MD, PhD; He Huang, MD, PhD; Bo Yang, MD, PhD; Congxin Huang, MD, PhD

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Cardiac injury is a common condition among hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China, and it is associated with higher risk of in-hospital mortality.

En un modelo de regresión Cox, los pacientes con vs. aquellos sin lesión cardíaca tuvieron un mayor riesgo de muerte, tanto durante el tiempo que transcurre **desde el inicio de los síntomas** (cociente de riesgos, **4,26** [IC del 95%, 1,92-9,49]) como **desde el ingreso** (cociente de riesgos, **3,41** [IC del 95%, 1,62-7,16]).

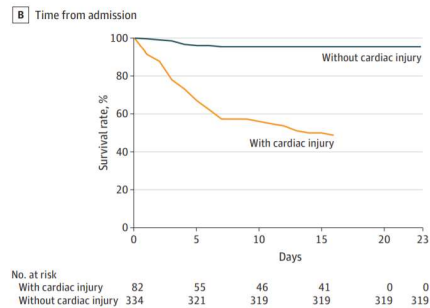
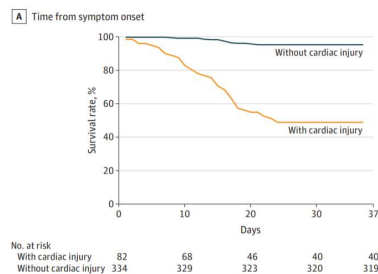
42

Table 1. Baseline Characteristics and Laboratory and Radiographic Findings of 416 Patients With COVID-19

Characteristic	Patients, No. (%)			P value
	All (n = 416)	Cardiac injury With (n = 82)	Without (n = 334)	
Chronic medical illness				
Hypertension	127 (30.5)	49 (59.8)	78 (23.4)	<.001
Diabetes	60 (14.4)	20 (24.4)	40 (12.0)	.008
Coronary heart disease	44 (10.6)	24 (29.3)	20 (6.0)	<.001
Cerebrovascular disease	22 (5.3)	13 (15.9)	9 (2.7)	<.001
Chronic heart failure	17 (4.1)	12 (14.6)	5 (1.5)	<.001
Chronic renal failure	14 (3.4)	5 (6.1)	9 (2.7)	.16
Chronic obstructive pulmonary disease	12 (2.9)	6 (7.3)	6 (1.8)	.02
Cancer	9 (2.2)	7 (8.5)	2 (0.6)	<.001
Pregnancy	7 (1.7)	0	7 (2.1)	.35
Hepatitis B infection	4 (1.0)	2 (2.4)	2 (0.6)	.18

43

Figure 2. Mortality During Hospitalization Between Patients With vs Without Cardiac Injury



El presente estudio demuestra la asociación estadísticamente significativa entre la lesión cardíaca y la mortalidad en pacientes con COVID-19. Lesión cardíaca, como una complicación común (19,7%), se asoció con un alto riesgo inesperado de mortalidad durante la hospitalización.

44

Leonard Skeggs

Químico

(1918-2002)



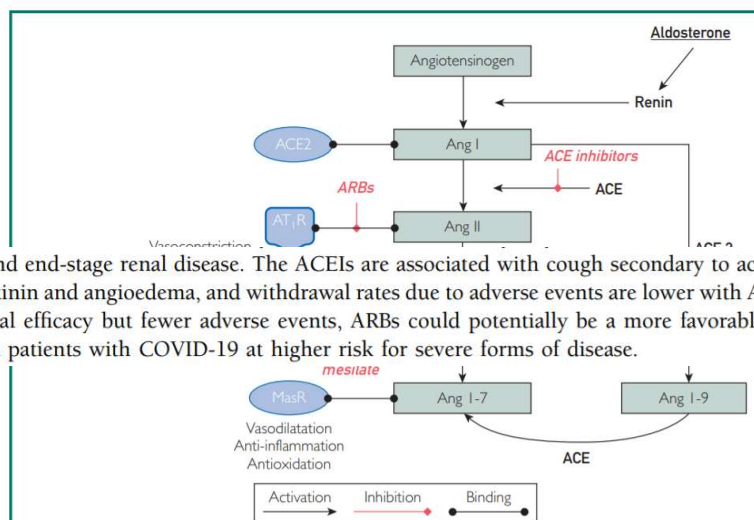
La enzima convertidora de angiotensina (ECA) es una dicarbopeptidasa que utiliza Zn^{2+} y Cl^- como cofactores.

En 1958, el Dr. Leonardo Skeggs, Jr. (1918-2002) consiguió explicar el funcionamiento de la **enzima convertidora de angiotensina (ECA)**. Al principio, se subestimó la importancia de esta enzima para la regulación de la presión sanguínea. 14 años después del descubrimiento de la enzima de conversión de la angiotensina (1970), el farmacólogo Sergio H. Ferreira descubrió que el veneno de la jararaca o víbora lanceolada in vitro inhibe esta enzima. Asimismo, con el pentapéptido BPP5a contenido en este veneno de serpiente se aisló uno de los componentes efectivos.

https://es.wikipedia.org/wiki/Enzima_convertidora_de_angiotensina

45

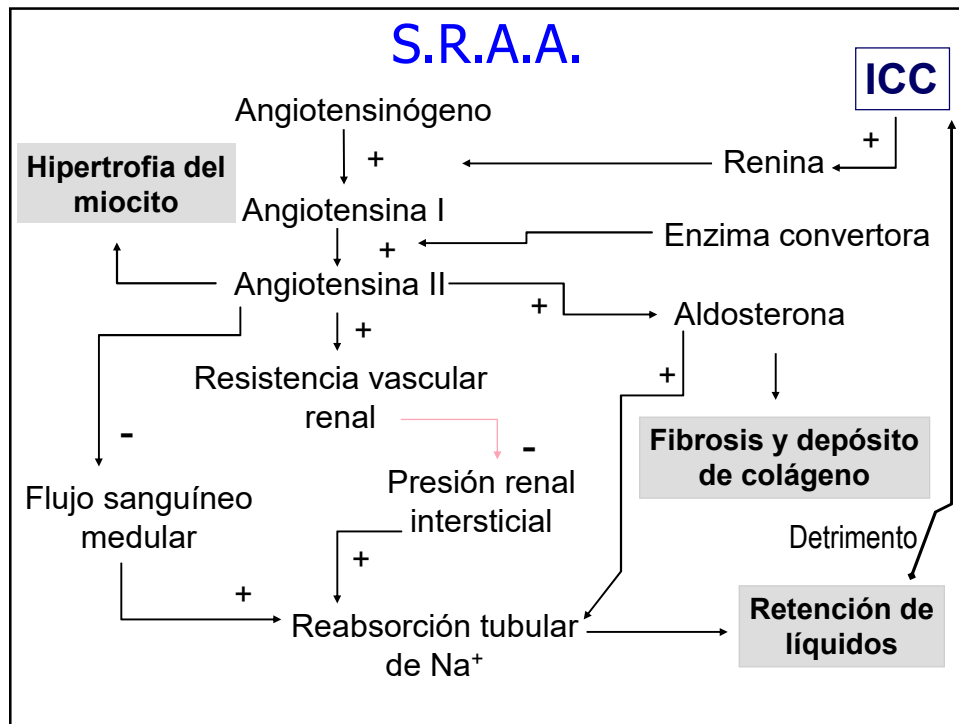
Mayo Clin Proc. 2020;95(6):1222-1230



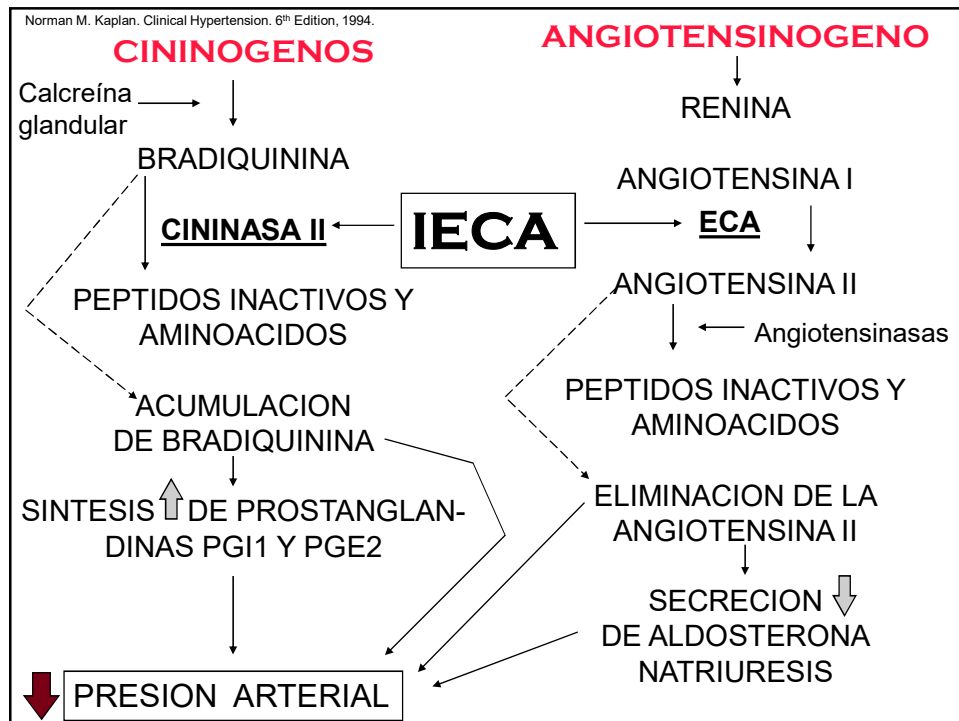
stroke, and end-stage renal disease. The ACEIs are associated with cough secondary to accumulation of bradykinin and angioedema, and withdrawal rates due to adverse events are lower with ARBs. Given their equal efficacy but fewer adverse events, ARBs could potentially be a more favorable treatment option in patients with COVID-19 at higher risk for severe forms of disease.

FIGURE 2. Scheme of the renin-angiotensin-aldosterone system and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection mechanism. ACE = angiotensin-converting enzyme; Ang = angiotensin; ARB = angiotensin receptor blocker; AT₁R = angiotensin II type I receptor; MasR = Mas receptor; TMPRSS2 = type II transmembrane serine proteases.

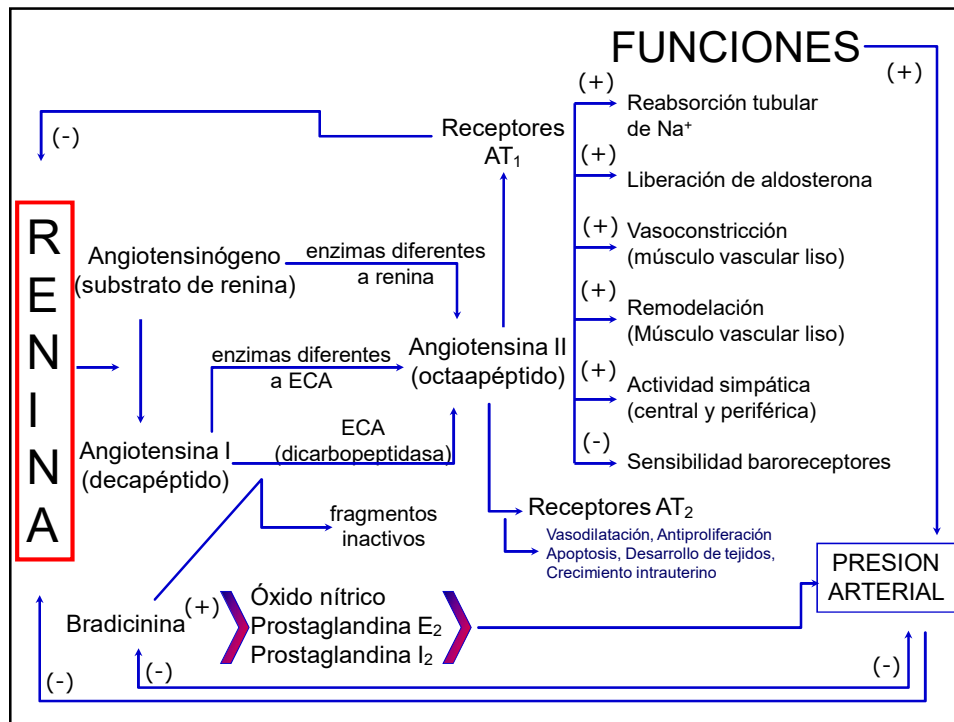
46



47



48



49



ESC
European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2018) **39**, 3021–3104
doi:10.1093/eurheartj/ehy339

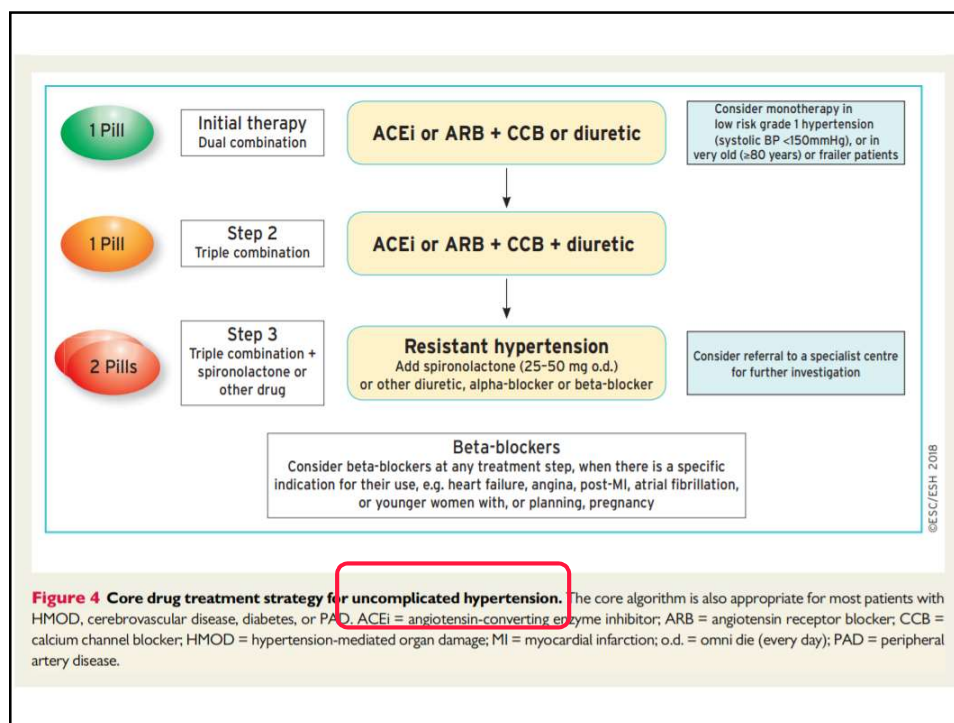
ESC/ESH GUIDELINES

2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension

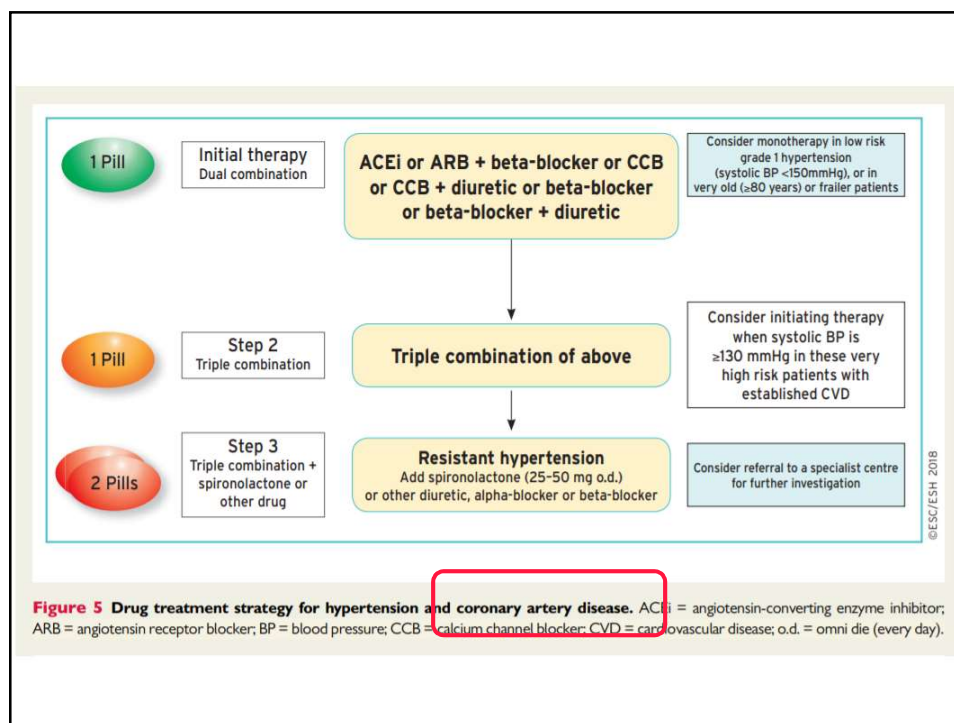
The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)

IECAs o ARA II

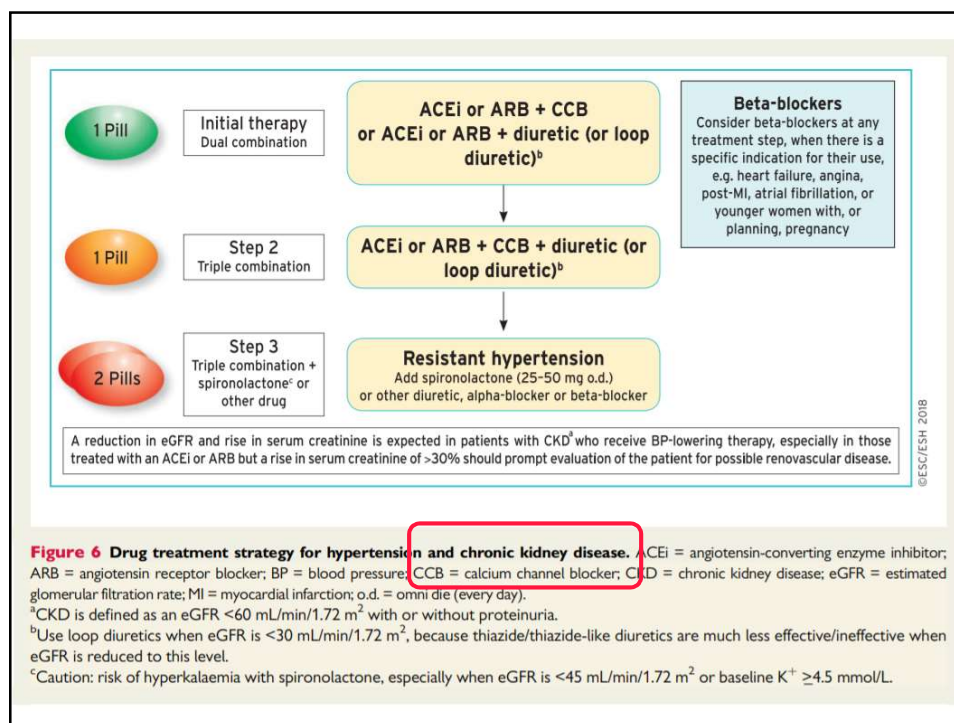
50



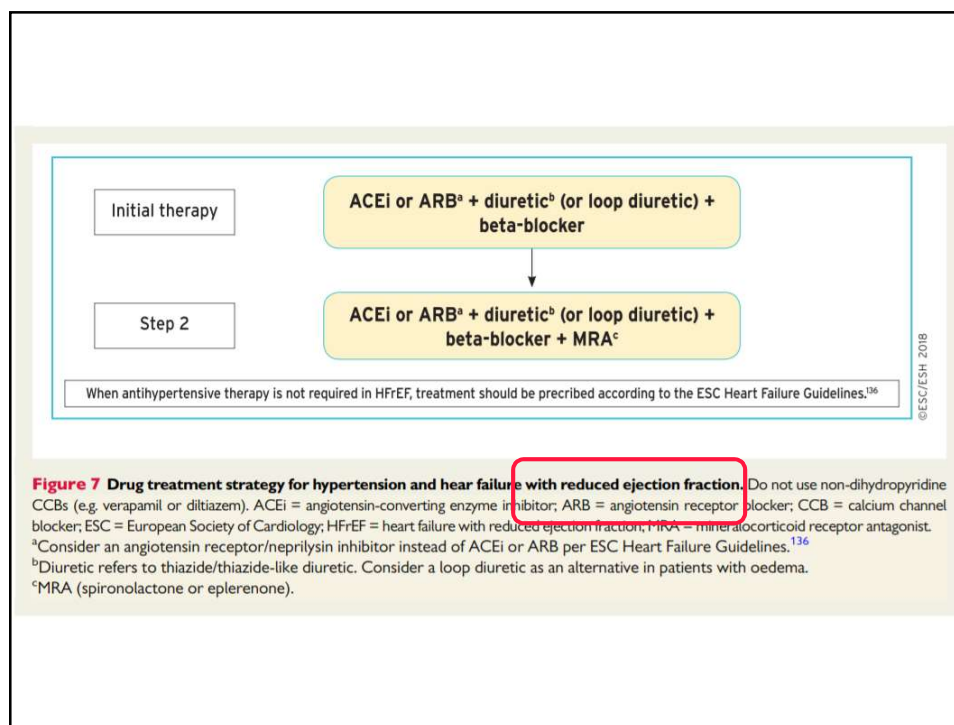
51



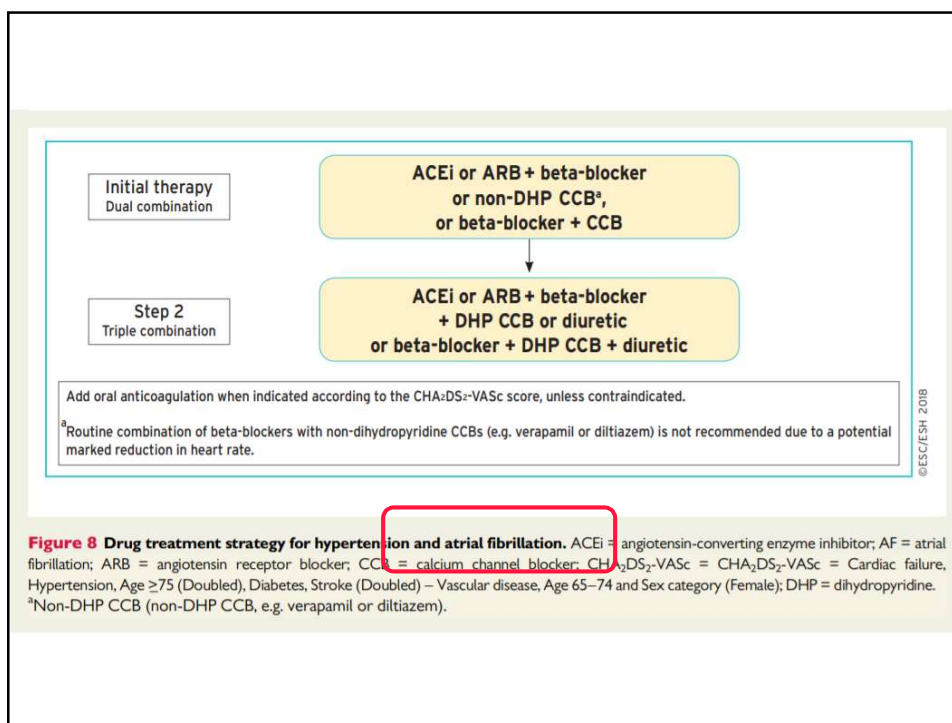
52



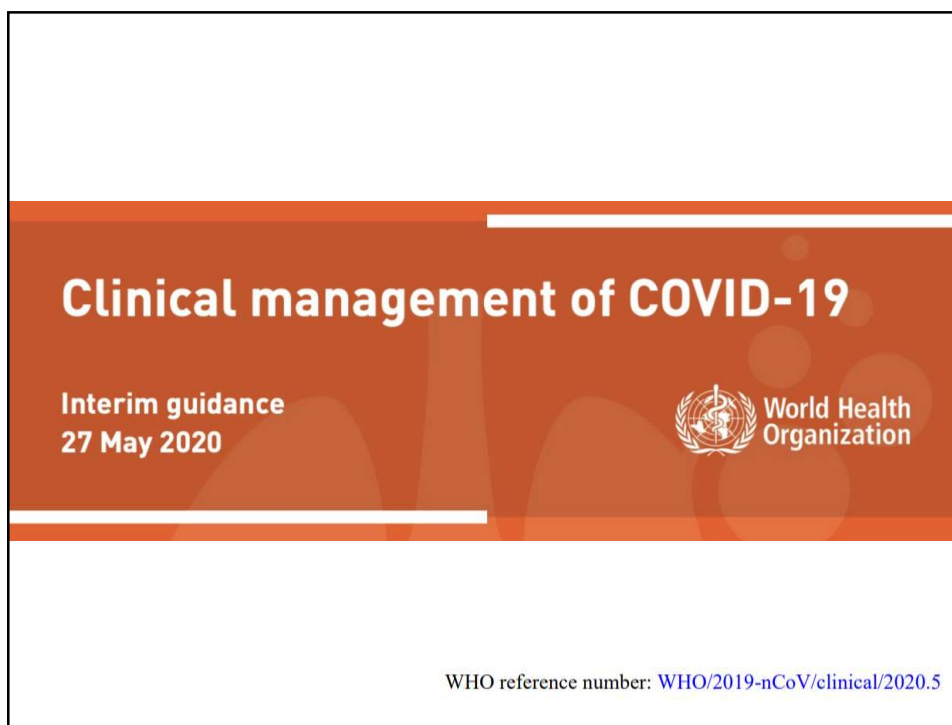
53



54



55



56

11. Prevention of complications in hospitalized and critically ill patients with COVID-19

Thromboembolism

Coagulopathy is common in patients with severe COVID-19, and both venous and arterial thromboembolism have been reported (23, 24, 112-114).

- ✓ In patients (adults and adolescents) hospitalized with COVID-19, use pharmacological prophylaxis, such as low molecular weight heparin (such as enoxaparin), according to local and international standards, to prevent venous thromboembolism, when not contraindicated (115). For those with contraindications, use mechanical prophylaxis (intermittent pneumatic compression devices).
- ✓ Monitor patients with COVID-19, for signs or symptoms suggestive of thromboembolism, such as stroke, deep venous thrombosis, pulmonary embolism or acute coronary syndrome. If these are clinically suspected, proceed immediately with appropriate diagnostic and management pathways.

57

12. Antivirals, immunomodulators and other adjunctive therapies for COVID-19

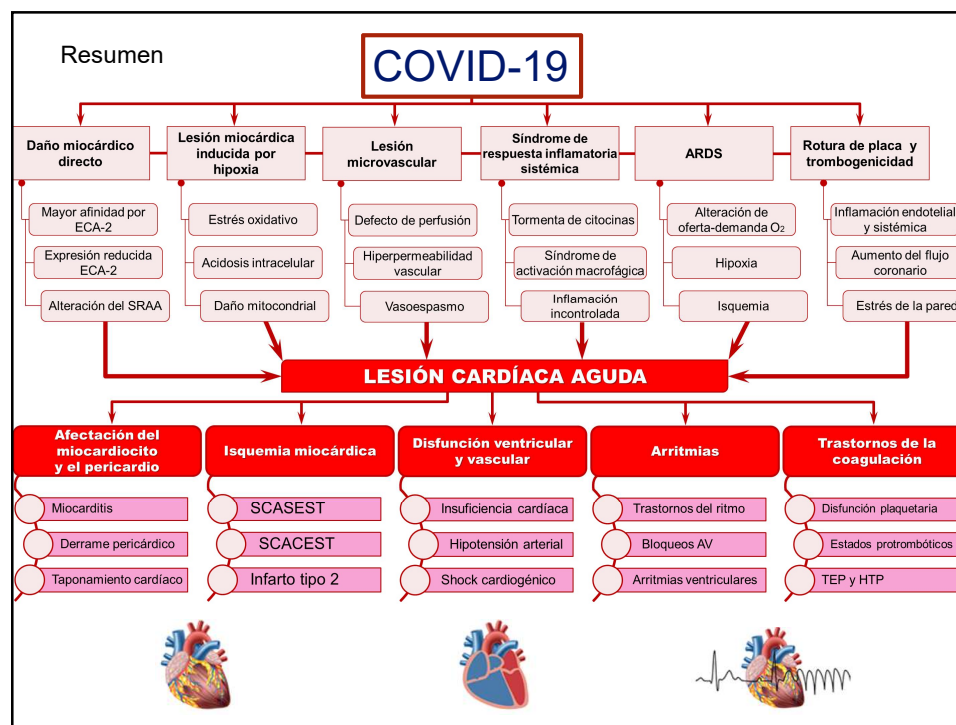
- ✗ We recommend that the following drugs not be administered as treatment or prophylaxis for COVID-19, outside of the context of clinical trials:
 - Chloroquine and hydroxychloroquine (+/- azithromycin), including but not limited to:
 - Antivirals, including but not limited to:
 - Lopinavir/ritonavir
 - Remdesivir
 - Umifenovir
 - Favipiravir
 - Immunomodulators, including but not limited to:
 - Tocilizumab
 - Interferon- β -1a
 - Plasma therapy.

58

13. Corticosteroid therapy and COVID-19

✗ We recommend against the routine use of systemic corticosteroids for treatment of viral pneumonia.

59



60

Corazón y COVID-19

25 Junio 2020

Gracias



David Martínez Duncker R. | MDPHD