



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

**Valoración de dano miocárdico a través de
Resonancia Magnética Cardíaca en
pacientes postCOVID-19**

**Valoración de daño miocárdico a través de
Resonancia Magnética Cardíaca en
pacientes postCOVID-19**

**Myocardial injury assesment using Cardiac
Magnetic Resonance in patients after
COVID-19 infection**

Autor/a/es/as: Díaz Argüeso, Laura

Titor/a: González Juanatey, José Ramón

Cotitor/a: López Pais, Javier; López
Otero, Diego

Departamento: Cardiología

(Xuño 2021)

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN
 - 1.1 COVID19, origen y transmisión
 - 1.2 Fisiopatología de la infección
 - 1.3 Características clínicas
 - 1.4 Afectación del sistema cardiovascular y coagulación
 - 1.5 Daño miocárdico
 - 1.6 Resonancia Magnética Cardíaca

2. MATERIALES Y MÉTODOS
 - 2.1 Diseño y participantes
 - 2.2 Ámbito y población
 - 2.3 Muestra
 - 2.4 Criterios de inclusión y exclusión
 - 2.4.1 Criterios de inclusión
 - 2.4.2 Criterios de exclusión
 - 2.5 Recogida y procesamiento de datos

3. SOSTENIBILIDAD
4. RESULTADOS
5. DISCUSIÓN
6. LIMITACIONES
7. CONCLUSIONES
8. DIFUSIÓN DE RESULTADOS
9. BIBLIOGRAFÍA
10. ANEXOS

RESUMEN

1. Introducción

En diciembre del 2019, aparecen en Wuhan (China) una serie de casos de neumonía causados por un nuevo agente, el Sars-Cov2. En marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud declara la enfermedad causada por este virus, conocida como COVID19 como pandemia global.

Aunque el sistema respiratorio es el más afectado por este virus, otros órganos se pueden ver afectados, como es el caso del sistema cardiovascular y, en concreto, del corazón. La afectación del miocardio en el contexto de la infección se ha relacionado con un peor pronóstico por lo que parece necesario el estudio de la afectación cardíaca después del COVID-19.

2. Hipótesis

La infección por el virus SARS-Cov2 produce daño miocárdico y este puede ser objetivable a través de Resonancia Magnética Cardíaca (RMC) a medio plazo.

3. Objetivos

El objetivo es describir y valorar a través de CRM el daño miocárdico (edema, fibrosis) a medio plazo en supervivientes de alto riesgo con diagnóstico de COVID-19 confirmado por Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) en el Hospital Clínico Universitario de Santiago.

4. Materiales y métodos.

De los 245 pacientes del registro CARDIOVID, se escogieron 30 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, de los cuáles 26 realizaron una CMR. Las imágenes de resonancia fueron analizadas por miembros del equipo de Imagen Cardíaca del CHUS.

5. Resultados

26 pacientes (14 [54%] hombres, 69 [\pm 11] años) con ingreso hospitalario previo por COVID-19 realizaron una RMC con una mediana de 146 (130-158) días después del diagnóstico. 15 (60%) presentaron troponina I elevada, 19 (73%) desarrollaron insuficiencia cardíaca y 10 (38%) requirieron ventilación mecánica durante el ingreso. La RMC no mostró diferencias entre los pacientes con COVID-19 y los controles con respecto a la fracción de eyección de los ventrículos izquierdo y derecho. 6 (23%) pacientes presentaron realce tardío de gadolínico (RTG). Los pacientes con COVID-19 tenían valores nativos de T1 y T2 más altos que los establecidos como normales.

6. Conclusiones

La prevalencia de anomalías miocárdicas en CMR fue menor de la esperada para un grupo de supervivientes de alto riesgo, lo que teniendo en cuenta la mediana de retraso desde el diagnóstico hasta la realización de la resonancia (5 meses), hace plausible un proceso de curación tiempo-dependiente.

RESUMO

1. Introducción

En decembro de 2019, apareceu en Wuhan (China) unha serie de casos de pneumonía causada por un novo axente, Sars-Cov2. En marzo de 2020, a Organización Mundial da Saúde declarou a enfermidade causada por este virus, coñecida como COVID19, como unha pandemia mundial.

Aínda que o sistema respiratorio é o máis afectado por este virus, poden afectarse outros órganos, como o sistema cardiovascular e, en concreto, o corazón. A afectación miocárdica no contexto da infección relacionouse cun peor prognóstico, razón pola que o estudo da afectación cardíaca despois do COVID-19 parece necesario.

2. Hipótese

A infección polo virus Sars-Cov2 produce dano miocárdico e este pode ser obxectivo a través de Resonancia Magnética Cardíaca (RMC) a medio prazo.

3. Obxectivos

O obxectivo deste traballo é describir e valorar a través de CMR o dano miocárdico (edema, fibrose) a medio prazo en pacientes superviventes de alto risco con diagnóstico de COVID-19 confirmado por Reacción de Cadea da Polimerasa (PCR, polas súas siglas en inglés) no Hospital Clínico Universitario de Santiago.

4. Materiais e métodos

Dos 245 pacientes no rexistro CARDIOVID, escolléronse 30 pacientes que cumprían os criterios de inclusión, dos cales 26 foron sometidos a unha CMR. As imaxes de resonancia foron analizadas por membros do equipo de imaxe cardíaca do CHUS.

5. Resultados

26 pacientes (14 [54%] homes, 69 [\pm 11] anos) con ingreso hospitalario previo por COVID-19 realizaron unha CMR cunha mediana de 146 (130-158) días despois do diagnóstico. 15 (60%) presentaron troponina I elevada, 19 (73%) desenvolveron insuficiencia cardíaca e 10 (38%) requiriron ventilación mecánica durante o ingreso. A CMR non mostrou diferenzas entre os pacientes con COVID-19 e os controis respecto á fracción de exección do ventrículo esquerdo e dereito. 6 (23%) pacientes con presentaron RTG. Os pacientes con COVID-19 tiñan valores nativos de T1 e T2 máis altos que os establecidos como normalidade.

6. Conclusións:

A prevalencia de anomalías do miocardio na CMR foi inferior á esperada para un grupo de sobreviventes de alto risco, o que, tendo en conta o atraso medio desde o diagnóstico ata a resonancia magnética (5 meses), fai plausible un proceso de curación dependente do tempo.

ABSTRACT

1. Introduction

In December 2019, a series of cases of pneumonia caused by a new agent, Sars-Cov2, appeared in Wuhan (China). In March 2020, the World Health Organization declared the disease caused by this virus, known as COVID19, as a global pandemic.

Although the respiratory system is the most affected by this virus, other organs can be affected, such as the cardiovascular system and, specifically, the heart. Myocardial involvement in the context of infection has been related to a worse prognosis, so it seems necessary to study cardiac involvement after COVID-19.

2. Hypothesis

Sars-Cov2 infection produces mid-term myocardial injury assessable using Cardiac Magnetic Resonance (CMR).

3. Main goals

The aim of this study is to describe and assess mid-term myocardial injury (oedema, fibrosis) in high-risk COVID-19 survivors with a confirmed diagnosis by Polymerase Chain Reaction (PCR) using CMR.

4. Materials and methods

Of the 245 patients in the CARDIOVID registry, 30 patients who met the inclusion criteria were chosen, of which 26 underwent a CMR. The resonance images were analyzed by members of the CHUS Cardiac Imaging team.

5. Results

26 patients (14 [54%] male, 69 [\pm 11] years) with previous COVID-19 hospital admissions had a CMR performed a median of 146 (130-158) days after diagnosis. 15 (60%) presented elevated troponin I, 19 (73%) developed heart failure and 10 (38%) required mechanical ventilation during admission. CMR showed no differences between COVID-19 patients and controls regarding left and right ventricle ejection fraction. Late gadolinium enhancement was present in 6 (23%) COVID-19 patients. COVID-19 patients had higher native T1 values and had more frequently abnormal T2 values (10 [40%] vs 4 [14%]; $P=0.04$).

6. Conclusion

The prevalence of myocardial abnormalities in CMR was lower than expected for a group of high-risk survivors, which, taking into account the median delay from diagnosis to MRI (5 months), makes plausible a time-dependent healing process.

1.INTRODUCCIÓN

1.1 COVID-19, ORIGEN Y TRANSMISIÓN

En diciembre de 2019 se notifica en Wuhan (provincia de Hubei, China) el primer caso de Síndrome Respiratorio Agudo por coronavirus 2 -Sars-Cov2 por sus siglas en inglés-. Hasta el momento actual, se han detectado 106.555.206 casos y producido 2.333.446 muertes a causa de la Covid -19, según los datos de la OMS. La COVID19 está causada por el Sars-Cov 2, un virus ARN que, a diferencia de otros coronavirus, no es causa de resfriado común. Sin embargo, se parece más a los coronavirus causantes del Síndrome Respiratorio Agudo (SARS, causado por el virus Sars-Cov notificado en 2002) y el Síndrome Respiratorio Agudo de Oriente Medio (MERS coronavirus, notificado en 2012). Se cree que el Sars-Cov2 se originó en murciélagos, como la mayoría de los coronavirus, y de ahí, a través de un hospedador intermedio (probablemente un pangolín), pasó a los humanos.¹

El virus se extendió en pocos meses por todo el globo, resultando en la declaración de pandemia por parte de la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo de 2020. Ante la evidente alta capacidad de transmisión del nuevo virus, surge la necesidad de identificar las formas de transmisión del mismo. Desde el comienzo de la pandemia, diversos estudios han tratado de demostrar cada una de las posibles formas de transmisión del virus: respiratoria, por fómites, fecal-oral/fecal-aerosol, vertical, por fluidos, sanguínea e incluso a través de animales domésticos. Una revisión acerca de estas posibles vías de transmisión del virus, concluye que la principal vía es la respiratoria, ya sea por gotas >5 µm (principalmente) o a través de aerosoles <5 µm y sobre todo en espacios cerrados, concurridos y pobremente ventilados². En cuanto a la transmisión por fómites, en condiciones experimentales se consiguió aislar virus viables en superficies con un umbral en la PCR similar a los de un exudado nasofaríngeo de un paciente infectado por el virus, lo que hace plausible esta vía de contagio³, si bien el papel que juega en la transmisión no es tan importante como la transmisión respiratoria. La transmisión fecal-oral/fecal-aerosol se cuestionó como posible debido a la presencia de virus en el intestino y heces de personas infectadas, pero con la evidencia actual este modo de transmisión resulta poco probable al ser infrecuente aislar virus vivos en heces humanas.⁴ Del mismo modo, la transmisión vertical, sanguínea, sexual y a través de animales domésticos no parecen tener un papel relevante en la expansión del virus.²

La tasa de letalidad del virus varía de un país a otro, estimaciones tempranas en China en abril de 2020 hablaban de una tasa de letalidad del 2.3%, mientras que en esa misma época en Italia era del 13.5%, en España del 10.3% y en EEUU del 5.6%¹. La letalidad cambia drásticamente en los distintos grupos de edad, siendo <1% en <50 años, subiendo hasta el 1.3% en pacientes de 50 años, hasta el 6% en mayores de 60, el 8% en septuagenarios y hasta el 14.8% en mayores de 80 años⁵.

1.2 FISIOPATOLOGÍA DE LA INFECCIÓN

El Sars-Cov2 penetra en la célula a través de la unión de una proteína de membrana con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 -ACE2, por sus siglas en inglés- que está presente en diversas células de nuestro organismo, incluyendo los pulmones, el corazón, riñones y las células endoteliales.

En cuanto a la fisiopatología del virus, diversos estudios señalan que su patogenicidad es similar a la de los coronavirus causantes del SARS y MERS y se debe a la tormenta de citoquinas proinflamatorias ($INF\gamma$, $IL1B$, $IL6$, $IL12$, TNF), con la consiguiente activación de linfocitos Th1 y respuesta celular resultando en inflamación y daño pulmonar⁶, siendo además los niveles de estas citoquinas más altos en pacientes con enfermedad más severa.⁷ Es posible que la $IL-6$ sea la que inicia la respuesta preliminar contra el virus (entre sus efectos está el reclutamiento de neutrófilos) de ahí que se hayan considerado anticuerpos anti $IL-6$ como posible tratamiento, pero su papel aún es controvertido. A esta primera fase proinflamatoria la sigue una fase de inmunosupresión, que se caracteriza por una reducción en el conteo periférico de linfocitos, suponiendo esto un riesgo añadido de sobreinfección bacteriana⁸. Si bien no está claro el mecanismo subyacente que ocasiona esta linfopenia, la presencia y grado de la misma es un signo de infección grave y se ha relacionado con peor pronóstico⁹. Toda esta fase inflamatoria da lugar a daño celular directo mediado por las vías Fas-ligando de Fas y apoptosis inducida por TNF , además de una posible infección directa de los linfocitos por el virus (**Figura 1**). El daño celular se produce sobre todo en el pulmón, apareciendo en las autopsias de pacientes fallecidos a causa de la infección, daño alveolar difuso con formación de membranas hialinas, infiltrado mononuclear-fagocítico y engrosamiento de los tabiques alveolares y paredes de los alveolos.⁸

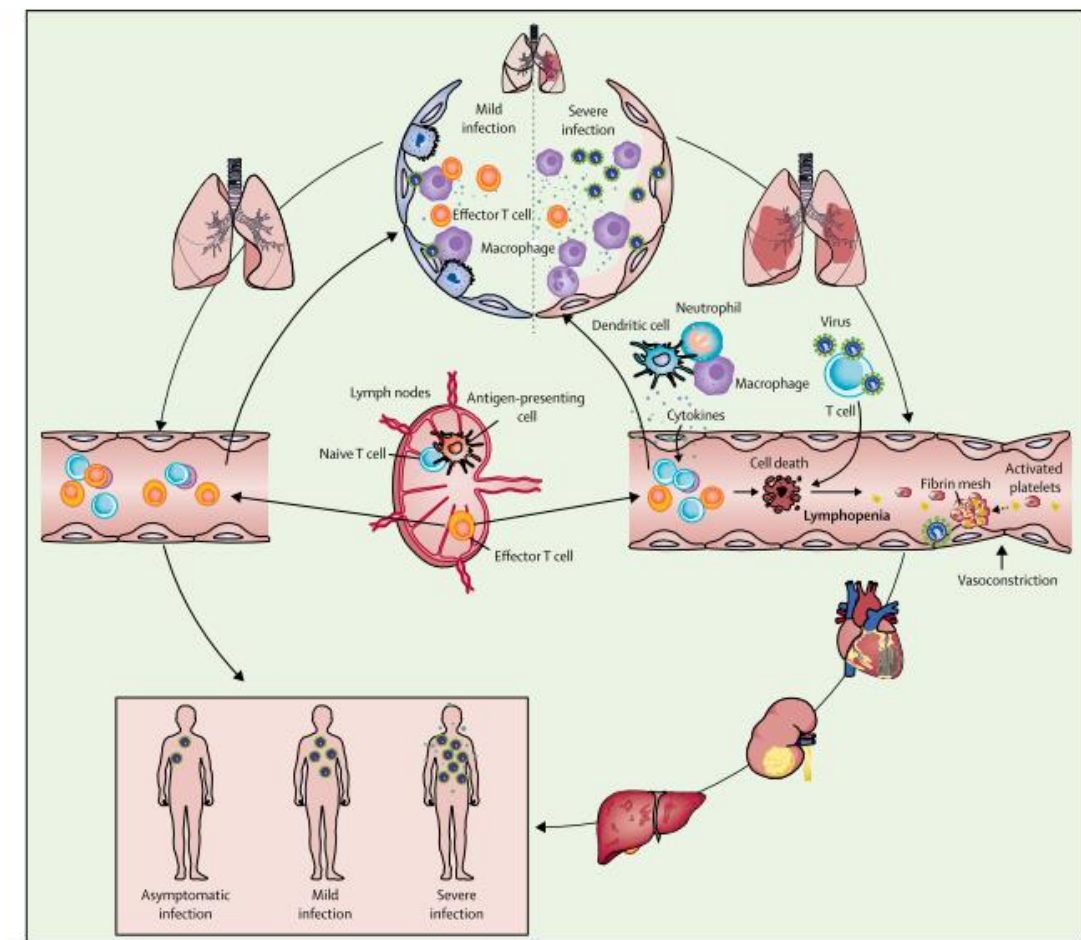


Figura 1. Respuesta inflamatoria y sepsis viral por Sars-Cov2⁸

Por otro lado, diversos estudios apuntan a que la COVID-19 produce alteraciones en la coagulación. En esta línea, un estudio realizado en China en Febrero de 2020¹⁰ encontraba que el 71.4% de los pacientes fallecidos por la infección cumplían criterios de coagulación intravascular diseminada (CID), según la International Society on Thrombosis and Haemostasis. Si bien la sepsis, en este caso ocasionada por el Sars-Cov2, es una causa establecida de CID, no está del todo claro si en la COVID-19 la infección directa de las células endoteliales (que expresan ACE2) contribuye a la disregulación de la coagulación que aparece en estos pacientes. De hecho, al comienzo de la pandemia, el uso de Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (IECAs) y Antagonistas del Receptor de Angiotensina 2 (ARA II) fue un tema controvertido ya que estos fármacos actúan sobre la enzima que se une al ACE2 y sobre el propio receptor, que es el mismo que utiliza el virus para entrar en las células. Algunos autores postulaban que el uso de estos fármacos resultaba perjudicial para los pacientes, mientras otros sugerían que el empleo de estos fármacos podría beneficiarlos al disminuir la inflamación pulmonar, si bien finalmente parece que el efecto sobre los pacientes es neutro. Los investigadores del registro CARDIOVID, en el que se basa este trabajo, publicaron un estudio realizado en el Hospital Clínico Universitario de Santiago encontraba que el tratamiento con IECA/ARAII (combinados e individualmente) no tenía efecto en la mortalidad (Odds Ratio [OR], 0.62 IC 95% 0.17-2.26), insuficiencia cardíaca (OR, 0.85 IC 95% 0.39-4.77), hospitalización (OR, 0.85; 95%CI, 0.45-1.64), ingreso en UCI (Unidad Cuidados Intensivos)(OR, 0.87; 95%CI, 0.30-2.50) o eventos cardiovasculares mayores (OR, 1.06; 95%CI, 0.39-2.83), permaneciendo este efecto neutral cuando se analizó un subgrupo de pacientes que requirió hospitalización¹¹.

1.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Al inicio de la pandemia el diagnóstico de la enfermedad resultaba difícil debido a la variedad de síntomas, severidad en el momento de presentación y hallazgos radiológicos. El espectro clínico de la infección va desde el paciente asintomático hasta una neumonía grave, siendo lo más frecuente la presentación como síndrome pseudogripal con fiebre o distermia, rinorrea, dolor de garganta, tos, malestar general, mialgias. La anosmia y disgeusia también son dos síntomas a tener en cuenta en el screening de la enfermedad, diversos estudios mostraron que un porcentaje importante de pacientes que los presentaban, tenían una PCR positiva para Sars-Cov-2 y este porcentaje aumentaba en pacientes posthospitalización por COVID-19¹².

Un estudio realizado en China con los 41 primeros casos comunicados de la enfermedad, mostraba que los síntomas de inicio de la enfermedad eran típicamente fiebre (98%), tos (78%), disnea (55%) y mialgias (44%), siendo menos común la producción de esputo (8%), la hemoptisis (5%) y la diarrea (3%). Además, en estos primeros casos el 98% presentaba alteraciones radiológicas en el TAC en forma de afectación bilateral con patrón predominante en vidrio deslustrado. Las complicaciones más frecuentes fueron el Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto SDRA (15%), daño miocárdico (12%) y sobreinfección bacteriana (10%).⁷ Otro estudio llevado a cabo en China también al comienzo de la pandemia, encontraba que el 86.2% de los pacientes hospitalizados presentaban alteraciones en el TAC, siendo también el patrón en vidrio deslustrado lo más común (56.2%). Los síntomas más frecuentes descritos en este grupo de 1099 pacientes fueron también la fiebre, la tos y la disnea¹³. En un metaanálisis publicado en agosto de 2020, incluyendo 212 artículos, la fiebre continuaba siendo el síntoma más común ((78.8%, 95% IC: 76.2-81.3), seguido de la tos (53.9%, 95% IC: 50.0-

57.7) y malestar (37.9%, 95% IC: 29.5-47.1). Como ya mencionamos antes, en comparación con otros coronavirus causantes de resfriado común, la rinorrea no es un síntoma típico, estando presente en solo el 7.5% de los pacientes (95% CI, 5.7-9.6).¹⁴

1.4 AFECTACIÓN DEL SISTEMA VASCULAR Y COAGULACIÓN

Numerosos estudios señalan que la incidencia de eventos tromboticos en pacientes con COVID-19 está incrementada. En un estudio multicéntrico llevado a cabo en Holanda, la incidencia de eventos tromboticos en pacientes en UCI por COVID-19 fue del 31%, siendo la complicación trombotica más frecuente el tromboembolismo pulmonar¹⁵.

No está claro si el daño vascular y alteración de la coagulación se debe directamente a la acción del virus sobre las células endoteliales, que expresan receptor de ACE2, diana del virus, pero sí que se ha demostrado que in vitro puede infectar vasos humanos creados con ingeniería genética.¹⁶ En esta línea, un estudio realizado en abril de 2020 encontró evidencia de endotelitis -inclusiones virales en células endoteliales, infiltrado inflamatorio y cuerpos apoptóticos- en diversos órganos tras realizar la autopsia de pacientes fallecidos a causa de la COVID-19, lo que sugiere la afectación directa del endotelio por parte del virus.¹⁷

Diferentes mecanismos parecen estar implicados en la disregulación de la coagulación en pacientes con Sars-Cov2, destacando dos mecanismos principales:

- Inflamación y tormenta de citoquinas, de forma parecida a lo que ocurren en sepsis de otra causa;¹⁰

- Mecanismos específicos del propio virus.

Igual que ocurre en sepsis de otro origen, en los pacientes con infección por Sars-Cov2 se han detectado niveles elevados de TNF, IL-1 e IL6. De todas ellas, en diversos estudios es la IL-6 la que parece ser el mediador principal en la activación de la coagulación. Entre sus acciones protromboticas está la estimulación de la megacariopoyesis, de la síntesis del factor VIII de la coagulación y del fibrinógeno, exposición del Factor Tisular e inducción de la permeabilidad vascular al interaccionar con las células endoteliales. De esta forma, en los pacientes con COVID-19 la exposición del factor tisular en los pulmones ocurre por daño directo de las células por el virus y vía IL-6.¹⁸

En cuanto a los mecanismos específicos del virus, la unión de la proteína de superficie de este con ACE2 presente en las células endoteliales, activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), promoviendo la adhesión y agregación plaquetaria, así como un aumento de los niveles del inhibidor del activador tisular del plasminógeno, resultando todo esto en estado protrombotico. (**Figura 2**)¹⁹ Por otro lado, se ha demostrado que el virus puede infectar células in vitro¹⁶ y también in vivo, pues se han encontrado inclusiones virales en células endoteliales de pacientes fallecidos a causa de la infección¹⁷. La replicación del virus dentro de las células da lugar a muerte celular y activación de la coagulación.

Otras posibles causas o cofactores son las comorbilidades de cada paciente, la hipoxia y la inmovilización. Sea cual sea el mecanismo subyacente, las alteraciones de la coagulación se

han relacionado con peor pronóstico de la enfermedad, por lo que deben ser evaluadas con cuidado.¹⁹

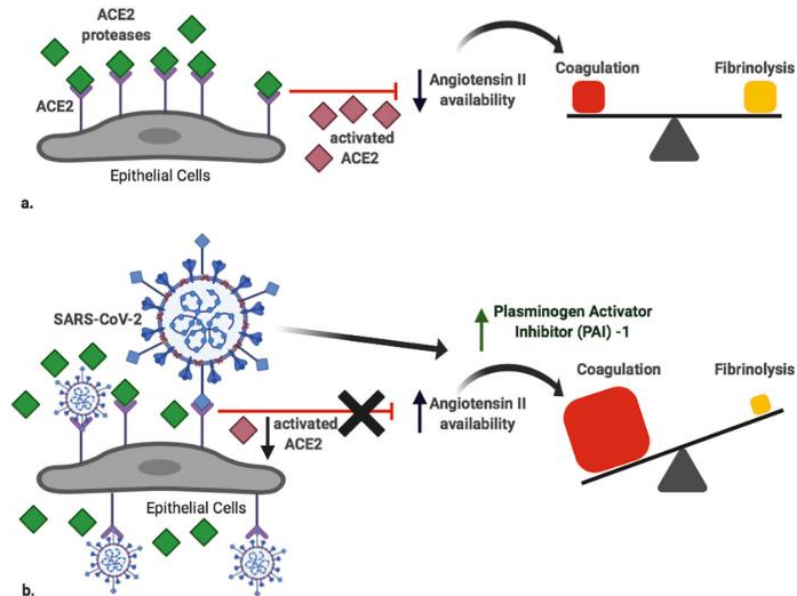


Figura 2. Esquema del potencial mecanismo específico del virus.¹⁹

1.5 DAÑO MIOCÁRDICO

A medida que el virus se iba propagando e iban aumentando los casos, se fue observando que además de la presentación característica con fiebre, tos y malestar, el Sars-Cov2 también podía afectar al sistema cardiovascular. Esto podría ocurrir de dos formas: daño directo del propio virus sobre el miocardio o bien de forma indirecta a través de fenómenos de hipoxia, inflamación, disregulación de la coagulación y eventos trombóticos¹⁷.

Un metaanálisis de cuatro estudios con 374 pacientes, todos ellos en China, encontraba que la elevación de troponina I (como definitiva de daño miocárdico) ocurría de forma significativa en pacientes con infección severa por Sars-Cov2, definida como ingreso en UCI en dos estudios, SDRA en otro de ellos y muerte en el último, en comparación con aquellos con una forma más leve-moderada (OR 25.6, IC 95% 6.8-44.5).²⁰ Un estudio de 191 pacientes ingresados por COVID-19 en China, encontraba que en los pacientes no supervivientes, la elevación de troponina I había sido mucho más rápida y acusada que en aquellos supervivientes de la enfermedad.²¹ Un artículo publicado en abril de 2020 obtenía como resultado del estudio de pacientes ingresados por COVID-19 que el 12% de ellos presentaba daño miocárdico agudo-objetivado por elevación de troponinas de alta sensibilidad-²².

El daño miocárdico producido por el virus, definido como elevación de troponinas de alta sensibilidad, puede ocurrir debido a diversos mecanismos (**Figura 3**). La afectación directa de los cardiomiocitos, que expresan receptor de ACE2, por el virus puede desencadenar una miocarditis que lleve a una disfunción sistólica e insuficiencia cardíaca.²³ En esta línea, el European Heart Journal publicaba un caso de una mujer de 43 años, previamente sana, que

presentó como síntomas de la infección por Sars-Cov2 dolor precordial y disnea, así como elevación de troponina, NT-proBNP y disfunción sistólica (FEVI 43%) objetivada por ecocardiografía; obteniéndose tras la biopsia endomiocárdica el diagnóstico de miocarditis linfocítica sin evidencia de virus en las células.²⁴

Por otro lado, la intensa respuesta inflamatoria desencadenada por el virus, que libera una gran cantidad de citoquinas vasodilatadoras, que pueden resultar en una disminución del flujo sanguíneo coronario en contexto de shock distributivo, dando lugar a fenómenos isquémicos en el miocardio. De la misma forma, esta situación proinflamatoria genera un estado protrombótico y procoagulante que puede desestabilizar una placa de ateroma preexistente, dando lugar también a fenómenos isquémicos.⁷ Entre los pacientes con una elevación de ST en el ECG en contexto de infección, de una serie de casos de un hospital de Nueva York, se encontró mayor prevalencia de la esperada de daño miocárdico no debido a obstrucción coronaria.²⁵

Además, la hiperestimulación adrenérgica cardíaca que tiene lugar durante la tormenta de citoquinas podría ser responsable de miocardiopatías de estrés y taquiarritmias que también actúan como mecanismo dañino en el contexto de infección por este virus.²⁶

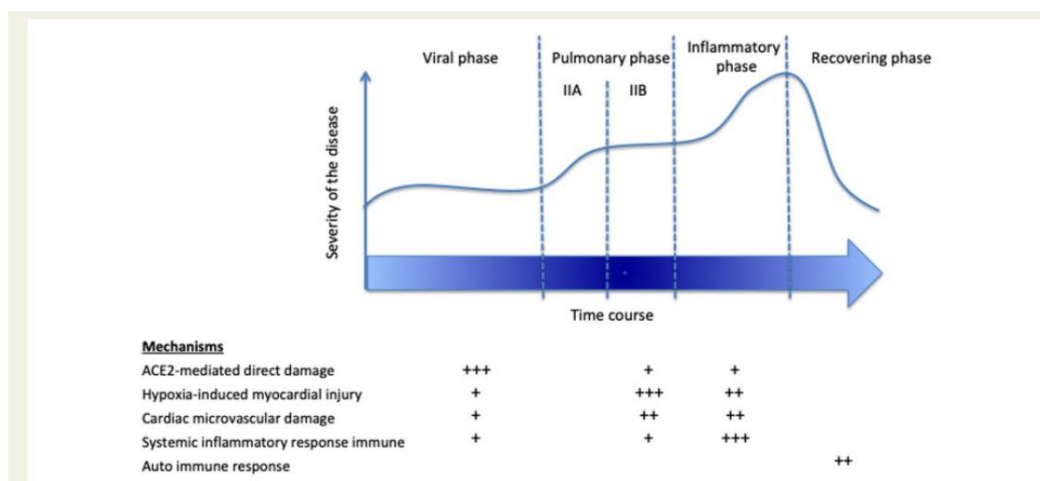


Figura 3. Resumen de los posibles mecanismos implicados en el daño miocárdico.²⁷

En resumen; la respuesta inflamatoria, procoagulante y protrombótica derivadas de la infección por Sars-Cov2, suponen un riesgo aumentado de fenómenos miocárdicos tanto isquémicos como no isquémicos.

Independientemente del mecanismo causante, la elevación de marcadores de daño miocárdico se ha asociado a un peor pronóstico de enfermedad y muerte, sobre todo en pacientes con otros factores de riesgo añadidos como la edad avanzada, la preexistencia de comorbilidades cardiovasculares (hipertensión, diabetes, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca crónica) y la respuesta inflamatoria intensa.²⁸

Lopez-Otero et al. describieron en un artículo publicado en la Revista Española de Cardiología el papel de la elevación de troponina como un factor de mal pronóstico en los pacientes con COVID-19, siendo esta evidencia más robusta en pacientes sin enfermedad cardíaca previa (**Figura 4**).²⁹

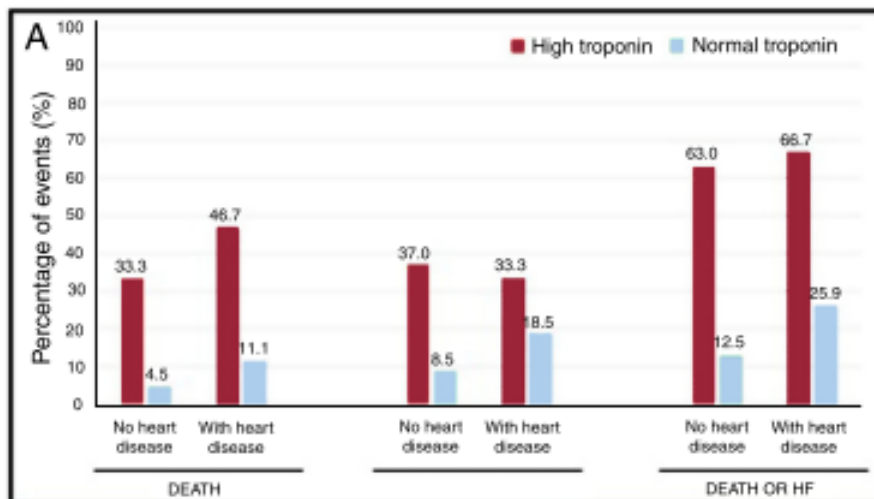


Figura 4. Eventos y muerte en pacientes con elevación de troponina en función de si presentaban enfermedad cardíaca previa o no.²⁹

1.6 RESONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA (CMR)

La asociación del daño miocárdico por COVID-19 con un peor pronóstico^{28,30-32}, pone de manifiesto la necesidad del diagnóstico y valoración precoz del mismo, así como la valoración de si este daño persiste a medio y largo plazo una vez superada la infección. El gold estándar para la detección de daño miocárdico es la CMR. Un caso publicado en JAMA Cardiology el 27 de Marzo de 2020³³ identificaba al SARS-Cov-2 como agente causante de una miopericarditis objetivable a través de CMR en una mujer de 53 años previamente sana. La CMR puede detectar inflamación y fibrosis en el tejido miocárdico a través de técnicas clásicas como el realce tardío de gadolinio, así como a través de nuevas técnicas de mapeo en secuencias T1 y T2.

La Resonancia Magnética Nuclear es una técnica de imagen no invasiva que utiliza un campo magnético estático muy potente que ejerce su influencia en los núcleos de los átomos de la materia a estudio, alineando sus espines (propiedad de toda partícula elemental por la cual tienen un momento angular fijo). De este modo, lo que hace el campo magnético externo creado por el imán de la RMN es romper la degeneración del espín en dos momentos con direcciones opuestas, haciendo que cada núcleo absorba la diferencia de cuantos de energía entre niveles que serán posteriormente reemitidos y procesados por un ordenador que finalmente nos da la imagen.³⁴ La importancia de esta técnica radica en que da imágenes anatómicas precisas sin radiación, a diferencia del TAC o la Radiografía convencional.

Desde que se introdujo en la práctica clínica, la técnica ha ido evolucionando y especializándose, surgiendo así la Resonancia Magnética Cardíaca (CMR). El funcionamiento

de esta técnica es, en resumen, lo siguiente: la CMR genera imágenes mediante la transferencia de energía a los protones del hidrógeno, esta energía se libera cuando recuperan su estado basal, lo que se conoce como “relajación” y esto se puede detectar y cartografiar, dando lugar a la imagen. Los tiempos T1 Y T2 determinan la velocidad a la que se produce la “relajación” y son intrínsecos de cada tejido.³⁵ La técnica clásica es el realce tardío con gadolinio, que modifica estos tiempos de relajación y nos permite identificar zonas de fibrosis ya establecida, lo que supone normalmente un daño irreversible (**Figura 4**). Además, esta técnica requiere áreas de miocardio sano para poder compararlas con las de realce tardío y poder localizar la lesión.³⁶

Las nuevas técnicas de mapeo con CMR nos permiten la visualización espacial y anatómica del corazón, así como la identificación de cambios a nivel estructural del tejido cardíaco basado en cambios en los parámetros en T1, T2, T2* y Volumen Extracelular (ECV). Es decir, a diferencia de las secuencias clásicas, que lo que nos permiten es ver la lesión, las técnicas de mapeo permiten verla y cuantificarla. Además, estas nuevas secuencias pueden presentarse en modo de “cine” permitiendo así evaluar la dinámica cardíaca.³⁷ Un mapa T1 o T2 es una imagen en la que cada vóxel tiene una intensidad que es directamente proporcional al tiempo T1 o T2 del tejido en el que se encuentra. Los tiempos T1 o T2 de un vóxel concreto se pueden comparar con los de una zona alejada del mismo tejido en casos de enfermedad focal o con valores de la normalidad establecidos en tejidos sanos en caso de enfermedad difusa.³⁵

En concreto, con el mapeo en T1 podemos identificar fibrosis más temprana, por lo tanto potencialmente reversible, y difusa que con la técnica de realce tardío además de cuantificar de una forma más precisa el área de infarto.³⁸ Esto se consigue caracterizando el tejido miocárdico pixel a pixel, obteniendo unos valores en T1 con los que se conforma el mapa (**Figura 5**). El mapeo en T2 (**Figura 6**)³⁹ nos proporciona imágenes más precisas para valorar edema e inflamación que las técnicas tradicionales y algunos estudios sugieren que es una técnica precisa para el diagnóstico de miocardiopatía inflamatoria aguda, haciendo así que no sean necesarios métodos invasivos como la biopsia endomiocárdica³⁹. La técnica T2* se puede emplear para cuantificar la siderosis miocárdica en patologías que puedan producir sobrecarga de hierro en el corazón.³⁶

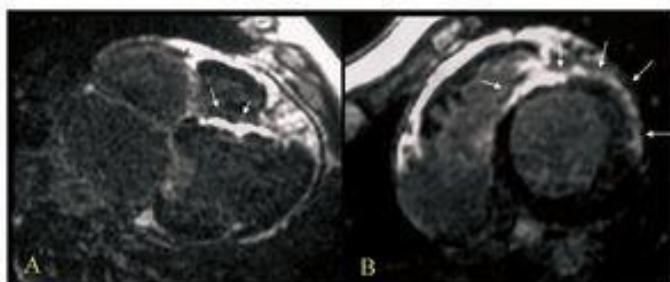


Figura 4. Imagen de CMR mostrando el realce tardío tras la administración de gadolinio. Tomada de la Revista Española de Cardiología.

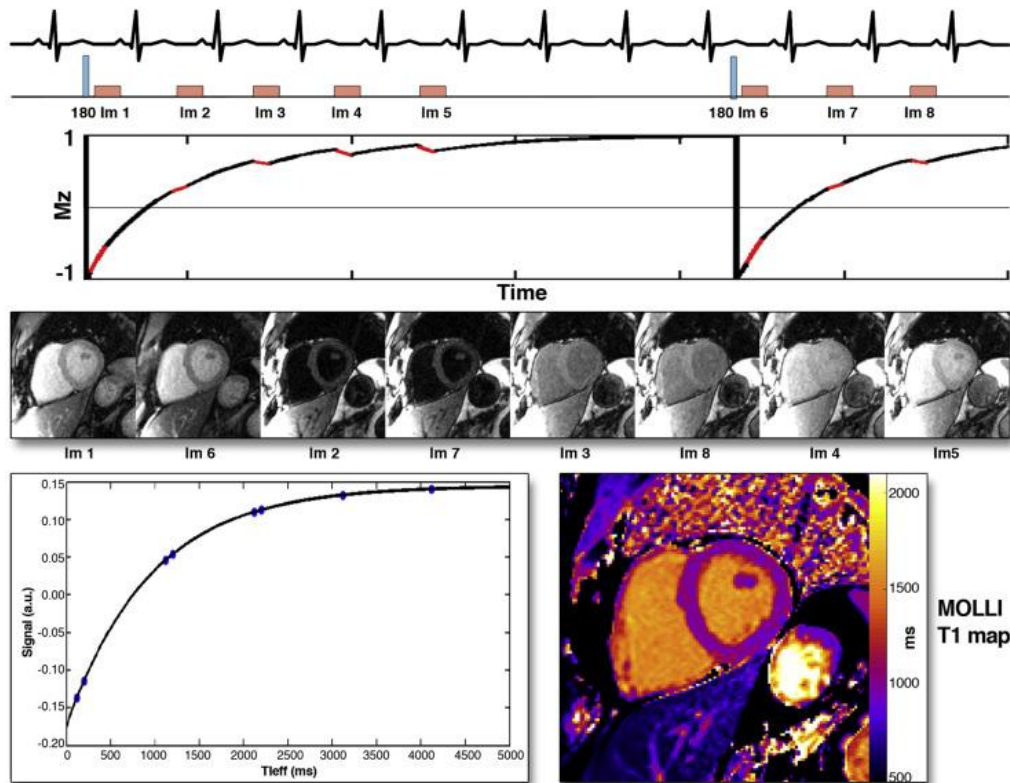


Figura 5. Proceso de obtención del mapa en T1.³⁸

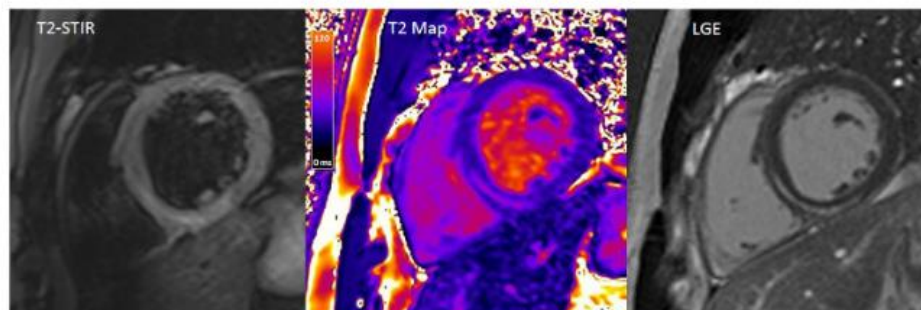


Figura 6. Miocarditis inferoseptal en diferentes secuencias: realce en T2, mapa en T2 y Realce Tardío de Gadolinio³⁹

Diversos estudios muestran cómo afecta la COVID-19 al corazón a través de CMR. En un estudio realizado en Alemania, el 78% de los pacientes recuperados de la enfermedad presentaban anomalías en CMR y en el 60% había inflamación miocárdica independientemente de las condiciones preexistentes.⁴⁰ En otro estudio, el 58% de los pacientes recuperados de la infección y que habían presentado síntomas cardiológicos durante la misma presentaban anomalías en las secuencias convencionales de CMR: el 54% tenían edema y el 31% presentaban realce tardío con gadolinio. Además, usando técnicas de mapeo en T1, T2, T2* y ECV, estos pacientes presentaban valores significativamente elevados en comparación con los controles.⁴¹

Los nuevos avances tecnológicos y disponibilidad de una CMR, permiten hacer de rutina esta prueba a pacientes sin contraindicaciones, mejorando así su diagnóstico y, por consiguiente, optimizando el tratamiento. Existe suficiente evidencia de esta mejora en el diagnóstico y manejo de los pacientes y, por lo tanto, se ha tratado de implementar un protocolo de uso de CMR en la práctica clínica. El Journal of Cardiovascular Resonance⁴² recoge en los siguientes puntos las principales indicaciones:

- 1- Paciente en estudio por sospecha de enfermedad miocárdica y masas.
- 2- Sobrecarga de hierro, Enfermedad de Fabry y miocarditis
- 3- Todos los pacientes con Insuficiencia Cardíaca y elevación inexplicada de troponinas
- 4- La elección de técnicas de mapeo por CMR debe estar siempre guiada por el contexto clínico
- 5- En paciente en los que se vaya a administrar contraste de gadolinio, la evaluación de rutina de ECV parece razonable.

Del mismo modo, con la evolución de la pandemia y la evidencia existente de que el virus afecta al corazón y que este daño es evaluable a través de CMR, se elaboran también unas indicaciones de la Society for Cardiovascular Magnetic Resonance⁴³ para su uso en pacientes COVID tanto durante la enfermedad como en período convaleciente:

Adultos:

- 1- Disfunción ventricular izquierda y derecha.
- 2- Miocarditis
- 3- Pericarditis
- 4- Infarto de miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva (MINOCA)
- 5- Dolor torácico
- 6- Infarto agudo de miocardio (IAM)
- 7- Cardiomiopatía inducida por estrés (Takotsubo)
- 8- Arritmia ventricular, parada cardiorrespiratoria recuperada
- 9- Hipertensión pulmonar
- 10- Vasculitis

Niños:

- 1- Disfunción ventricular izquierda y derecha.
- 2- Síndrome hiperinflamatorio (Kawasaki-like)
- 3- Vasculitis aguda
- 4- Shock cardiogénico

En este momento, aún no se dispone de evidencia suficiente sobre el comportamiento a medio y largo plazo del daño miocárdico producido por la Covid-19. El objetivo de este trabajo es describir y valorar el posible daño miocárdico causado por el Sars-Cov2 a través de CMR en pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Clínico Universitario de Santiago durante la denominada primera ola.

2.MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Diseño y participantes

Se ha llevado a cabo un estudio analítico observacional, descriptivo, que estudia una serie de casos seleccionados para CMR tras su ingreso en el Hospital Clínico Universitario de Santiago (CHUS) con diagnóstico de infección por Sars-Cov2 confirmado por Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) y que durante el ingreso elevaron troponina I y/o presentaron clínica de insuficiencia cardíaca.

2.2 Ámbito y población

El área sanitaria de Santiago de Compostela y Barbanza, unos 448.000 habitantes.

2.3 Muestra

De los 245 pacientes hospitalizados entre el 10 de Marzo y el 6 de Abril de 2020 en el área sanitaria de Santiago de Compostela y Barbanza (registro CARDIOVID³⁰), 59 pacientes presentaron elevación de troponina I y/o clínica de insuficiencia cardíaca y 30 de estos fueron seleccionados tras su alta para la realización de CMR en la unidad de Imagen cardíaca del CHUS. 4 de estos pacientes no realizaron la resonancia (1 por claustrofobia y 3 rechazaron la prueba). Se les realizó la CMR a un total de 26 pacientes sin contraindicaciones para la misma. Los valores de los límites normales para el mapeo de T1 Y T2 usados proceden de un estudio previamente realizado con 23 voluntarios sanos.

Se analizaron las Resonancias Magnéticas Cardíacas de 26 pacientes diagnosticados de COVID-19 entre el 10 de marzo y el 6 de abril de 2020 en el CHUS. Este subproyecto se engloba dentro del Registro de Eventos Cardiovasculares en relación con infección por SARS-Cov-2 – CARDIOVID - (aprobado por el Comité de Ética del Hospital).

Se elaboró una base de datos para el estudio, desprovista de datos personales, en la que los pacientes se identifican por un número de caso y otra que vincula los datos identificativos del paciente con el código del paciente para el estudio. El fichero con datos personales se mantendrá sometido a los controles de los sistemas del hospital y no se incluirá en dispositivos móviles externos (pen drive, Smartphone, ordenadores portátiles, etc.). Todo acorde con la normativa vigente de la Ley de Protección de Datos.

2.4 Criterios de inclusión y exclusión

2.4.1 Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de infección por coronavirus (Sars-Cov2), confirmada a través de Reacción en Cadena de la Polimerasa.
- Ingreso por COVID-19 en el Hospital Clínico Universitario de Santiago.
- Elevación de troponina I y/o datos de insuficiencia cardíaca durante el ingreso.

- No presentar contraindicaciones para RM.

2.4.2 Criterios de exclusión:

-Claustrofobia.

-Filtrado Glomerular <30 ml/min,

-Alergia al gadolinio.

-Fragilidad.

- Prótesis ferromagnéticas.

-Enfermedad activa.

2.5 Recogida y procesamiento de datos

Se empleó una resonancia de 3 Teslas para la realización de las CMRs. Todas ellas fueron realizadas siguiendo los protocolos locales. Se valoraron volúmenes y función ventricular, fibrosis y relaxometría usando técnicas de mapeo en T1 y T2. Se emplearon secuencias “cine” o SSFP (Steady state free precession) en un eje corto (SAX) y para la medición de volúmenes y funcionalidad se usaron 3 cortes en ejes largos (LAX). Para el mapeo en T2 se empleó una secuencia fast spin echo en 2 cortes en SAX a nivel basal y medioventricular y al menos 1 corte en LAX. Las imágenes de realce tardío de gadolinio (LGE) se obtuvieron en un eje corto y 3 corte de LAX 10 minutos después de la administración de 0,15 mmol/kg de peso corporal de ácido gadotérico.

El análisis posterior de las imágenes de CMR fue realizado por dos miembros de grupo de Imagen Cardíaca Avanzada del CHUS (un cardiólogo y un radiólogo) y revisado por un cardiólogo con la certificación EACVI de nivel 3 empleando un software comercial (CVI 42 V.5.5; Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Canada).

Volúmenes cardíacos y funcionalidad se midieron empleando un método de umbral semiautomático. El realce tardío de gadolinio (LGE) fue evaluado de forma visual, diferenciándose; cuando estaba presente, ente subendocárdico (isquémico), subepicárdico/intramiocárdico (no isquémico) y mixto cuando estaban los dos presentes.

El mapeo en T1 y T2 se realizó trazando de forma manual las regiones de interés entre el septo interventricular a nivel basal y medioventricular en imágenes en eje corto (SAX), excluyendo áreas de realce tardío. Los límites de la normalidad para los valores del mapeo se calcularon siguiendo las recomendaciones internacionales⁴² a partir de los datos obtenidos de voluntarios sanos utilizando la misma CMR y los mismos protocolos (límite superior de la normalidad calculado como media +2SD). Se consideraron límites superiores en mapeo en T1 1284ms en septo basal y 120 ms en septo medioventricular y para T2 48.8 ms en septo basal y 51.1 ms en septo medioventricular. También se realizó una evaluación cualitativa de forma visual de las zonas con valores elevados en el mapa en T2 de todos los cortes disponibles.

3.SOSTENIBILIDAD

En el último año toda la actualidad ha estado marcada por la pandemia de COVID-19 a nivel mundial. Desde que en diciembre de 2019 se notificaran los primeros casos en Wuhan, China, la curva de pacientes infectados y fallecidos comenzó a crecer de forma exponencial saturando hospitales y haciendo colapsar los sistemas sanitarios de casi todo el mundo. Solo con las medidas de distanciamiento social, higiene y confinamientos se logró frenar un poco el avance.

La economía mundial se ha visto tambaleada por la gran carga económica que supone la pandemia por el consumo de recursos sanitarios y de forma indirecta por las pérdidas económicas derivadas de las medidas restrictivas para tratar la paliarla. Es por esto que el abordaje de la misma requiere de la colaboración a nivel local e internacional para su contención y manejo, desde la investigación de vacunas y posibles terapias hasta la detección y tratamiento precoz de las posibles complicaciones y secuelas de la enfermedad. Precisamente este trabajo es un estudio descriptivo de una de las posibles complicaciones y secuelas de la COVID-19 como es el daño miocárdico, que se relaciona con un peor pronóstico y por ello se hace necesaria su detección precoz.

Teniendo en cuenta el gran impacto de la pandemia en la sociedad, podríamos considerar que este trabajo tiene un componente mayoritariamente social.

4. RESULTADOS

30 pacientes incluidos en el registro CARDIOVID fueron candidatos a CMR en nuestro centro después de su alta hospitalaria. De los 30, la prueba se realizó a 26 pacientes ya que 3 de ellos la rechazaron y 1 presentaba como contraindicación claustrofobia (**Figura 7**). De los 26, 14 eran hombres (54%) y 12 mujeres (46%), la edad media fue de 69 ± 11 años. En cuanto a factores de riesgo cardiovascular, el 58% eran hipertensos, el 35% diabéticos, un 58% tenía dislipemia, el 19% fumaba y el 15% padecía EPOC. La media del índice de masa corporal fue de 30 kg/m^2 con un rango intercuartílico (IQR) 25-32, siendo obesos el 50% de ellos (**Tabla 1**: Características basales). Los pacientes con historia de cardiopatía preexistente no fueron excluidos para la realización de la prueba, pero sí de la descripción de los resultados, 3 (12%) tenían historia de Infarto Agudo de Miocardio previo y 5 (19%) habían sido diagnosticados de cardiopatía previamente a su ingreso por COVID-19.

La mediana de días de ingreso fue 21 (Rango Intercuartílico IQR 16-40) días. 15 pacientes (58%) necesitaron ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con una mediana de 14 (IQR 10-25) días de estancia y 10 pacientes (38%) precisaron ventilación mecánica. 15 de los 26 pacientes (60%) presentaron una elevación significativa de troponina I en sangre con un valor de mediana de 100 ng/ml (IQR 000-150 ng/ml) (anormal si $>0.056 \text{ ng/ml}$) y 19 (73%) desarrollaron clínica de insuficiencia cardíaca congestiva. Ningún paciente fue diagnosticado de miocarditis, pericarditis, tromboembolismo pulmonar o infarto de miocardio tipo 1 durante su estancia hospitalaria.

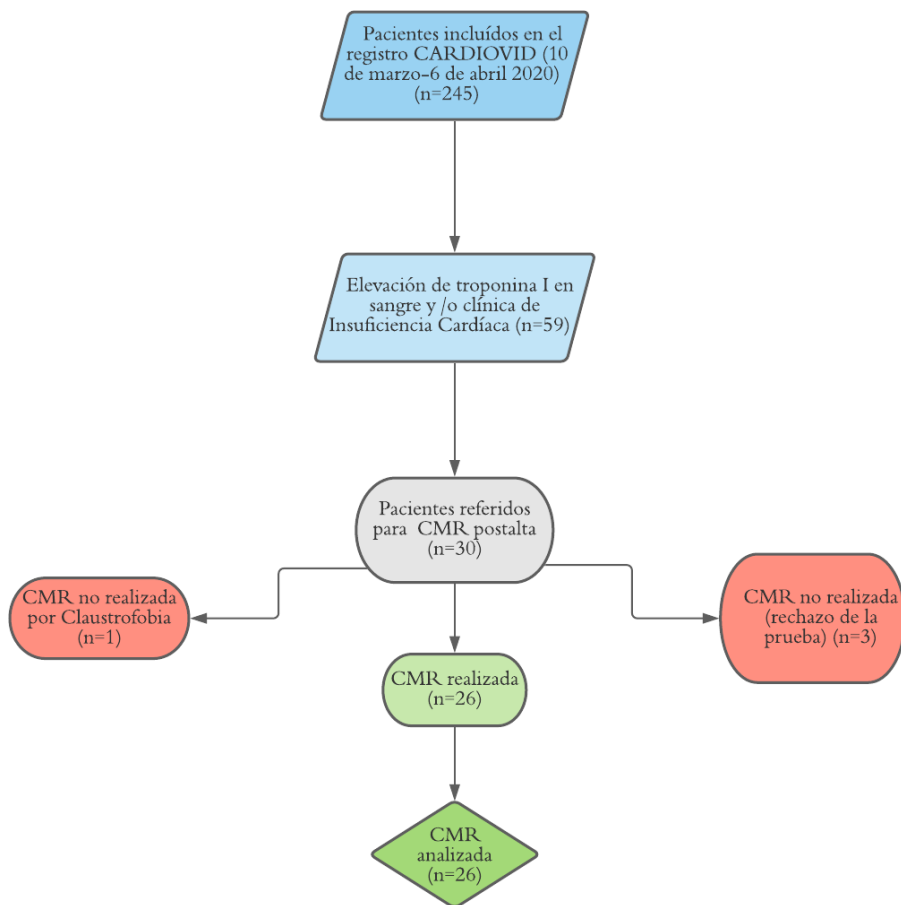


Figura 7. Diagrama de flujo

Durante el ingreso los pacientes recibieron tratamiento con lopinavir-ritonavir (n=22), hidroxiclороquina (n=25), azitromicina (n=25), ceftriaxona (n=20), corticoesteroides (n=5) y tocilizumab (n=8).

Características de los pacientes	N: 26
Edad, media \pm DE)	69 \pm 11
Sexo masculino	14 (54%)
Hipertensión	15 (58%)
Dislipemia	15 (58%)
IMC (kg/m ²) media (IQR)	30 (25-32)
Diabetes	9 (35%)
Hábito tabáquico	5 (19%)
Enfermedad coronaria preexistente	4 (15%)
EPOC	4 (15%)
IAM previo	3 (12%)
Cardiomiopatía preexistente	5 (19%)
ERC	0 (0%)

Tabla 1: Características basales. Los valores se expresan porcentualmente o como media y su desviación estándar.

Abreviaturas: IMC, Índice de Masa Corporal; EPOC, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; IAM, Infarto Agudo de Miocardio; ERC, Enfermedad Renal Crónica; DE, Desviación Estándar; IQR, rango intercuartílico.

La mediana de días desde el diagnóstico de COVID-19 hasta la realización de la CMR fue de 146 (130-158) días. Los datos obtenidos están recogidos en la **Tabla 2**, se consideraron solo los 19 pacientes sin condiciones cardíacas preexistentes. Para establecer los valores de normalidad se emplearon controles con voluntarios sanos, recogidos en la **Tabla 3**.

Hallazgos en CMR (n=19)	
Tiempo transcurrido desde diagnóstico, media \pm DE (días)	144 \pm 16
Frecuencia cardíaca, media \pm DE (lpm)	63 \pm 13
FEVI, mediana (IQR), %	65 (59-68)
Índice de masa del VI, media \pm DE (g/m ²)	62 \pm 10
FEVD, mediana (IQR)	64 (56-68)
T1 nativo basal, media \pm DE (ms)	1225 \pm 43
T1 nativo medioventricular, media \pm DE (ms)	1235 \pm 49
T1 nativo anormal, No (%)	5 (26)
T2 nativo basal, media \pm DE (ms)	43.9 \pm 3.0
T2 nativo medioventricular, media \pm DE (ms)	47.7 (4.7)
T2 nativo anormal, No (%)	6 (33)
Realce tardío de gadolinio, No (%)	3 (16)
RTG isquémico, No (%)	0 (0)
RTG no isquémico, No (%)	2 (11)
RTG mixto, No (%)	1 (5)

Tabla 2: Hallazgos en CMR.

Abreviaturas: RTG, relace tardío de gadolinio; DE, desviación estándar; No, número absoluto; IQR, rango intercuartílico; lpm, latidos por minuto; ms, milisegundos.

Hallazgos en CMR	
FEVI, mediana (IQR), %	64 (60-70)
Índice de masa del VI, mediana (IQR), g/m2	59 (52-65)
FEVD, mediana (IQR), %	62 (58-67)
T1 nativo basal, media \pm DE (ms)	1184 \pm 50
T1 nativo medioventricular, media \pm DE (ms)	1188 \pm 36
T2 nativo basal, media \pm DE (ms)	42.6 \pm 3.1
T2 nativo medioventricular, media \pm DE (ms)	45.7 \pm 2.7
T2 nativo anormal, No (%)	0 (0)

Tabla 3: Valores de la normalidad. Abreviaturas: DE, desviación estándar; No, número absoluto; IQR, rango intercuartílico; ms, milisegundos.

Antes de pasar al análisis de estos resultados, es conveniente explicar qué significa cada uno de los valores medidos:

T1 nativo es la cuantificación de T1 en el miocardio previa administración de contraste y refleja los cambios que se producen a nivel intra y extracelular por la presencia de edema, colágeno, hierro y lípidos, por lo tanto valores de T1 superiores a lo normal indican, sobre todo, fibrosis.⁴⁴ Se calculó a nivel basal y medioventricular.

T2 nativo es la cuantificación de T2 en el miocardio sin contraste. El tiempo T2 aumenta en proporción a la cantidad de agua y, por lo tanto, valores de T2 por encima de la normalidad reflejan en gran medida edema en el miocardio. De esta forma, el mapeo T2 se emplean para la valoración de enfermedad isquémica aguda e inflamatoria.³⁵

El realce tardío de gadolinio (RTG) nos permite ver o la necrosis/cicatrización dado que el contraste (gadolinio) se distribuye de forma diferente en miocardio normal que en miocardio necrótico/fibrótico debido a las propiedades magnéticas del tejido al administrar el gadolinio, resultado en una aceleración del tiempo de relajación T1.⁴⁵

Teniendo en cuenta los hallazgos normales en CMR (**Tabla 3**), 5 pacientes COVID-19 (19%) presentaron fracción de eyección reducida del ventrículo izquierdo, uno de ellos tenía antecedentes de infarto previo y otro fue diagnosticado de insuficiencia mitral durante el ingreso. En ningún control se encontró RTG mientras que 3 de los pacientes del estudio (excluyendo los que presentaban daño miocárdico preexistente) lo presentaron, siendo el origen de este realce no isquémico en 2 casos y mixto en 1.

En cuanto a los tiempos de relajación del mapeo T1 y T2, los pacientes del estudio tenían valores T1 nativos elevados, indicando fibrosis, mientras que los valores T2 no había una diferencia sustancial en comparación con los valores de la normalidad establecidos. Considerando que un segmento cardíaco inflamado presenta valores altos en T1 y T2, 3 pacientes post-covid (19%) presentaban inflamación a nivel medioventricular según los valores obtenidos.

Tomando como referencia el umbral de normalidad establecido con los controles sanos, más pacientes COVID-19 presentaron valores T1 y T2 anormales a nivel del septo medio ventricular, si bien esta diferencia no fue significativa en un análisis multivariado (OR T1 anormal 5.08 IC95% (0.35-74.49) $p=0.24$; OR T2 anormal 2.75 IC95% (0.38-19.68), $p=0.31$).

Por último, se estudió la correlación entre los valores nativos en T1 Y T2 y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de COVID-19 hasta la realización de la CMR (**Figura 8**). No se encontró correlación significativa T1 nativo: $r=0.145$; $p=0.49$ T2 nativo: $r=0.051$; $p=0.809$

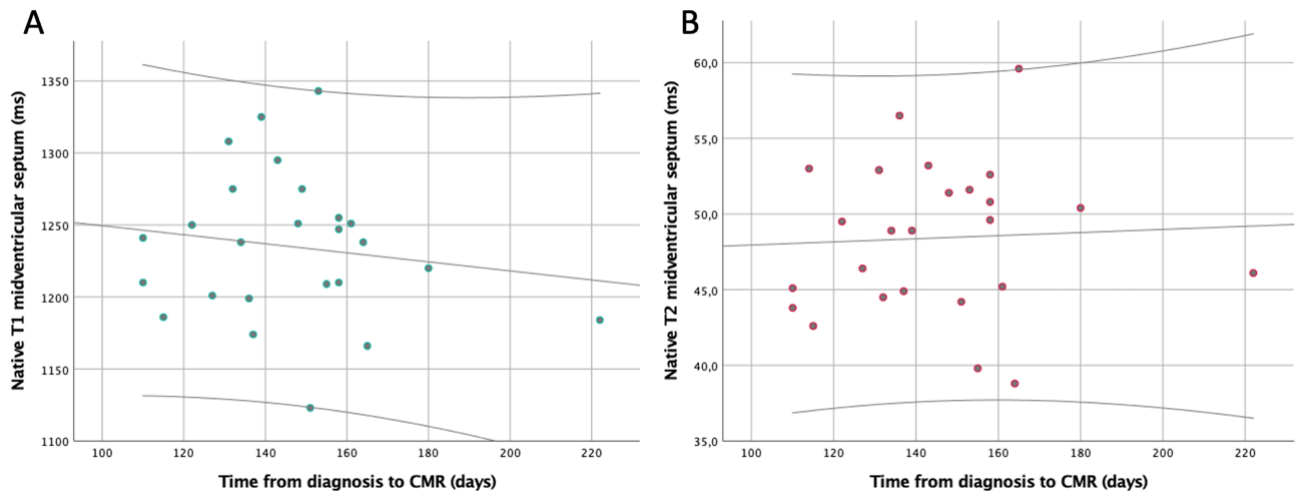


Figura 8. Relación temporal entre el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la realización de CMR y valores anormales en T1 (izquierda) y T2 (derecha).

5. DISCUSIÓN

En este estudio retrospectivo de una serie de casos de pacientes de alto riesgo evaluados con CMR a medio plazo tras su alta hospitalaria por COVID-19, el daño miocárdico encontrado fue menos frecuente de lo esperado teniendo en cuenta los resultados de estudios publicados anteriormente.^{40,41,46} Esto puede deberse a una relación temporal inversa, suponiendo que el daño miocárdico (edema, inflamación) se resuelva con el paso del tiempo, lo que parece plausible ya que en este estudio la mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la realización de la CMR (144 días) fue superior a la de otros trabajos semejantes. Los resultados obtenidos pueden tener implicaciones en la mejor caracterización del daño miocárdico por COVID19, al sugerir la posibilidad de un proceso de curación tiempo-dependiente.

Puntmann et al⁴⁰ encontraron una mayor proporción de anomalías en CMR en una cohorte de pacientes del Hospital de Frankfurt de menor riesgo que la de nuestro estudio: solo un 33% de los pacientes incluidos requirió hospitalización frente a todos hospitalizados en el presente trabajo y 19 de los pacientes estudiados permanecieron asintomáticos durante la infección. 73 de los 100 pacientes incluidos presentaron valores nativos de T1 elevados, el 73% frente al 26% encontrado analizando nuestra serie de casos; el 60% tenía valores nativos de T2 anormales, frente al 33% de nuestro estudio y en el 32% CMR había RTG, en contraposición con el 16% hallado en las CMR realizadas en nuestro centro. El hallazgo de valores anormales en nuestro estudio en comparación con estos resultados es, por lo tanto, menos frecuente de lo que cabría esperar. Cabe destacar que las CMR de la cohorte del hospital alemán se realizaron en un periodo de tiempo más corto desde el diagnóstico de COVID19 (mediana de 71 días frente a 144 en el nuestro), lo que apoya la teoría de la resolución con el tiempo del daño ocasionado por el virus en el corazón. En este estudio, igual que en el nuestro, el hallazgo más prevalente fue la inflamación miocárdica (definida como valores altos en T1 y T2), lo que habla de la fisiopatología de la infección por Sars-Cov2 a nivel miocárdico.

En la misma línea, un estudio de Huang et al⁴¹ describe los hallazgos en CMR una mediana de 47 días después de su alta postCovid-19 en un grupo de 26 pacientes que requirieron ingreso hospitalario. En este caso la cohorte se asemeja más a la de nuestro estudio ya que son también pacientes de alto riesgo que precisaron hospitalización, sin embargo, solo el 54% de ellos presentó elevación de troponina I durante el ingreso y ninguno clínica de insuficiencia cardíaca, a diferencia de los pacientes seleccionados para el presente trabajo, pues estos dos parámetros constituyen los criterios de inclusión. El criterio de inclusión en este caso fue la presencia de síntomas cardíacos. Al comparar los resultados nos encontramos de nuevo con lo anteriormente mencionado, en comparación con los hallazgos de este estudio lo esperable sería que hubiésemos encontrado una proporción más alta de anormalidades en nuestras CMRs. De nuevo el edema es la alteración más prevalente en los pacientes estudiados, apareciendo en el 54% de ellos, frente al 33% obtenido en nuestro grupo de pacientes. El RTG aparece en 8 de los 26 pacientes, un 31% de ellos frente al 16% obtenido en nuestro estudio. Estas diferencias apuntan de nuevo a la posibilidad de que el daño cardíaco se resuelva a medio plazo tras la

infección, pues la mediana de tiempo hasta la realización de la resonancia cardíaca en este estudio es también muy inferior a la nuestra (46 vs 144 días). Además, este estudio de Huang et al sugiere que la clínica cardíaca que presentan los pacientes se corresponde con un verdadero daño a nivel estructural del corazón.

No parece que un sesgo técnico explique esta menor prevalencia de anomalías en las CMRs encontrada en nuestro estudio ya que dos médicos diferentes y especializados en imagen cardíaca consideraron que la calidad de la imagen era lo suficientemente buena en los mapas T1 y T2 y el realce tardío de gadolinio, en donde también encontramos diferencias con otros estudios, es una técnica robusta, bien establecida e independiente de las características de la resonancia. Si bien es cierto que el 12% de pacientes con imagen sugestiva de edema se aleja del 54% encontrado en otros grupos⁴¹, parece relevante si tenemos en cuenta que estamos encontrando inflamación en el corazón 5 meses después de haber pasado la enfermedad.

Si tenemos en cuenta los resultados obtenidos en los diferentes estudios, parece razonable afirmar que la afectación cardíaca ocurre tanto en pacientes asintomáticos o con enfermedad leve como en pacientes con enfermedad más grave. Un estudio de Rajpal et al⁴⁷ llevado a cabo en 26 deportistas universitarios (73.1% asintomáticos, 26.9% síntomas leves) encontró que el 46% de ellos presentaban RTG y el 12% hallazgos compatibles con miocarditis: valores elevados en T2 nativo indicativos de edema y RTG no isquémico. Las resonancias se realizaron entre 11 y 53 días después del diagnóstico, de nuevo un período mucho más corto que en nuestro estudio, lo que nos sugiere una vez más la posible resolución de la inflamación miocárdica transcurrido un determinado tiempo tras la infección. Si bien las recomendaciones sobre la realización de CMR de rutina en este tipo de pacientes no están del todo claras, el hallazgo de inflamación miocárdica se ha relacionado con un peor pronóstico, incluyendo disfunción miocárdica y mortalidad.⁴⁸

Teniendo en consideración los resultados de los estudios referidos anteriormente, lo que más llama la atención de este estudio es el haber encontrado menos anomalías de las esperadas^{22,40,47} en las resonancias realizadas en una cohorte de pacientes como la nuestra: de mayor edad, con enfermedad más grave (100% hospitalizados, 58% UCI, 38% VMI) y sin excluir pacientes con enfermedad cardíaca preexistente. Es cierto que encontramos pacientes con inflamación activa (33% presentaban valores de T2 aumentados, sugestivos de edema) y con fibrosis establecida (16% presentaban RTG) pero lo más llamativo es que estos hallazgos están presentes en una proporción mucho menor a la esperada comparándolo con los estudios comentados anteriormente. La explicación más plausible es que el virus produzca un daño en el miocardio produciendo inflamación y edema que tiende a resolverse con el tiempo, lo que explicaría que, en nuestro estudio, al haberse realizado las CMR con una mediana de 5 meses tras el diagnóstico, estos hallazgos sean menores que en estudios previos, con mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la realización muy inferiores; asumiendo así que el daño se ha resuelto en ese tiempo.

En esta línea un estudio realizado por Aquaro et al⁴⁶ con 187 pacientes con miocarditis encontraba que en el 100% de las CMR realizadas en la primera semana desde el inicio de los

síntomas había edema en el miocardio mientras que solo estaba presente en el 16% de las de seguimiento a los 6 meses. Además, el 11% de los pacientes presentó una recuperación radiológica completa a los 6 meses, sin presentar ni RTG ni edema. Parece por lo tanto posible que, igual que ocurre en miocarditis de otra etiología, en la causada por COVID-19 también haya un proceso de curación tiempo-dependiente. La presencia en el momento agudo de RTG no implica necesariamente fibrosis ya que se ha visto que al hacer CMR de seguimiento puede desaparecer si bien de estar presente sin edema asociado a los 6 meses indica un peor pronóstico mientras que la presencia de edema a los 6 meses sugiere posibilidad de recuperación.⁴⁶

Aunque el objetivo principal de este trabajo era valorar si el daño miocárdico analítico (elevación de troponinas) y clínico (IC) en la fase aguda de la infección se traducían en daño objetivable a través de CMR, teniendo en cuenta la mediana de retraso desde el diagnóstico de Covid19 hasta la realización de la prueba (5 meses) y lo mencionado anteriormente podemos concluir que se podría usar con implicaciones pronósticas, ya que la presencia de RTG sin edema implicaría un peor pronóstico de esos pacientes.

6. LIMITACIONES

Además de las inherentes a un estudio observacional, nuestro estudio presenta diversas limitaciones. Por un lado, es posible que la totalidad de los supervivientes de alto riesgo no estén bien representados en nuestra muestra, ocurriendo un sesgo de selección a favor de los pacientes más sanos ya que pacientes demasiado mayores o con muchas comorbilidades no han sido evaluados.

Por otro lado, el abordaje para el mapeo T1 y T2 fue limitado con el objetivo de reducir el tiempo de resonancia al mínimo, de tal forma que se evaluó el miocardio a dos niveles (basal y medioventricular) y se tomó como representación global. Es posible que esto nos haya privado de encontrar anomalías a otros niveles, haciendo que la prevalencia de las mismas sea menor que en otros estudios.

7. CONCLUSIONES

El Sars-Cov2 produce daño miocárdico objetivable a través de CMR como presencia de valores anormales en mapa en T1 (fibrosis), mapa en T2 (edema) y RTG.

Se demostró la presencia de inflamación y realce tardío de gadolinio en resonancia cardíaca con una mediana de retraso en la realización de la prueba de 5 meses en una cohorte de supervivientes de alto riesgo de COVID19 en una proporción inferior a la que sugerían estudios previos.

Parece plausible una relación entre la presencia de anomalías miocárdicas en CMR y el tiempo transcurrido desde la infección, lo que sugiere un proceso de curación tiempo-dependiente.

8. DIFUSIÓN DE RESULTADOS

Los datos utilizados para la elaboración de este trabajo forman parte del registro CADIOVID elaborado por el departamento de Cardiología de Hospital Clínica Universitario de Santiago. Dicho registro se empleó para la elaboración del artículo “Mid-term safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on COVID-19 based on an occidental population study. Results of Cardiovid registry.” enviado a la Revista Española de Cardiología. (**Anexo 1**)

Además, dos Trabajos de Fin de Grado que serán presentados en la Universidad de Santiago de Compostela, forman parte de este proyecto y sus abstracts han sido enviados para valoración al European Society of Cardiology (ESC) Congress 2021 – The Digital Experience con los siguientes títulos: "COVID-19 infection impact on cardiovascular and thrombotic events during acute phase and mid-term of the disease."(**Anexo 2**) y “Prognostic impact of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in the acute phase and medium-term on COVID-19 infected patients” (**Anexo 3**).

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020;2019:1648-1655. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941
2. Meyerowitz EA, Richterman A, Rajesh ;, Gandhi T, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. Published online 2021. doi:10.7326/M20-5008
3. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. Published online 2020. doi:10.1056/NEJMc2001737
4. Van Doorn AS, Meijer B, Frampton CMA, Murray |, Barclay L, De Boer NKH. Systematic review with meta-analysis: SARS-CoV-2 stool testing and the potential for faecal-oral transmission. Published online 2020. doi:10.1111/apt.16036
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
6. He L, Ding Y, Zhang Q, et al. Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2 + cells in SARS patients: relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS. *J Pathol J Pathol*. 2006;210:288-297. doi:10.1002/path.2067
7. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
8. Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020;395(10235):1517-1520. doi:10.1016/S0140-6736(20)30920-X
9. Liu J, Li S, Liu J, et al. EBioMedicine Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. 2020;55(December 2019). doi:10.1016/j.ebiom.2020.102763
10. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. 2020;(February):844-847. doi:10.1111/jth.14768
11. Cacho E, If TD, If TD, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on COVID-19 in a western population . *CARDIOVID* registry. 2021;74(2):175-182.
12. Pinto B, Pinto Moehlecke Iser -Av José Acácio Moreira B. Suspected COVID-19 case definition: a narrative review of the most frequent signs and symptoms among confirmed cases. *Epidemiol Serv Saude, Brasília*. 2020;29(3):2020.

doi:10.5123/S1679-49742020000300018

13. Hu Y, Liang W, Liu L, Li L. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *n engl j med*. 2020;18:1708-1728. doi:10.1056/NEJMoa2002032
14. Li J, Huang DQ, Zou B, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. 2021;93(3):1449-1458. doi:10.1002/jmv.26424
15. Klok FA, Kruip MJHA, Meer NJM Van Der, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191(April):145-147. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013
16. Monteil V, Kwon H, Prado P, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2. *Cell*. 2020;181(4):905-913.e7. doi:10.1016/j.cell.2020.04.004
17. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-1418. doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5
18. Levi M, Van Der Poll T, Schultz M. Systemic versus localized coagulation activation contributing to organ failure in critically ill patients. doi:10.1007/s00281-011-0283-7
19. Grazia M, Piantoni S, Masneri S, et al. Blood Reviews Coagulation dysfunction in COVID-19 : The interplay between inflammation , viral infection and the coagulation system. *Blood Rev*. 2021;46(August 2020):100745. doi:10.1016/j.blre.2020.100745
20. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(3):390-391. doi:10.1016/j.pcad.2020.03.001
21. Zhou F, Yu T, Du R, 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):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
22. Huang L, Zhao P, Tang D, et al. Cardiac Involvement in Patients Recovered From COVID-2019 Identified Using Magnetic Resonance Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(11):2330-2339. doi:10.1016/j.jcmg.2020.05.004
23. 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(7):811-818. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017
24. Sala S, Peretto G, Gramegna M, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1861-1862. doi:10.1093/eurheartj/ehaa286
25. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19-A Case Series. Published online 2020. doi:10.1056/NEJMc2009020

26. Imazio M, Klingel K, Kindermann I, et al. COVID-19 pandemic and troponin: Indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? *Heart*. 2020;106(15):1127-1131. doi:10.1136/heartjnl-2020-317186
27. Cosyns B, Lochy S, Luchian ML, et al. The role of cardiovascular imaging for myocardial injury in hospitalized COVID-19 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(7):709-714. doi:10.1093/ehjci/jeaa136
28. Shi S, Qin M, Cai Y, et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. doi:10.1093/eurheartj/ehaa447
29. López-Otero D, López-Pais J, Antúnez-Muiños PJ, Cacho-Antonio C, González-Ferrero T, González-Juanatey JR. Association between myocardial injury and prognosis of COVID-19 hospitalized patients, with or without heart disease. CARDIOVID registry. *Rev Española Cardiol (English Ed)*. Published online agosto de 2020. doi:10.1016/j.rec.2020.08.005
30. López-Otero D, López-Pais J, Antúnez-Muiños PJ, Cacho-Antonio C, González-Ferrero T, González-Juanatey JR. Association between myocardial injury and prognosis of COVID-19 hospitalized patients, with or without heart disease. CARDIOVID registry. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(1):105-108. doi:10.1016/j.recesp.2020.08.003
31. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(5):533-546. doi:10.1016/j.jacc.2020.06.007
32. Wei J-F, Huang F-Y, Xiong T-Y, et al. Acute myocardial injury is common in patients with COVID-19 and impairs their prognosis. *Heart*. 2020;106:1154-1159. doi:10.1136/heartjnl-2020-317007
33. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, et al. Cardiac Involvement in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):819-824. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096
34. Ballester F, Udías J. Física Nuclear y Medicina. *Rev Española Física*. 2008;(April):2-9. http://nuc1.fis.ucm.es/webgrupo_2007/publicaciones/PDFS_PUBLICACIONES_2008/CON_UDIAS/Rev-Esp-Fisi-1-2008.pdf
35. Sanz J, Larocca G. Mapeo miocárdico con resonancia magnética cardíaca: valor diagnóstico de las nuevas secuencias. 2016;69(9):849-861.
36. Seetharam K, Lerakis S. Open Peer Review Cardiac magnetic resonance imaging: the future is bright [version 1; peer review: 2 approved]. Published online 2019. doi:10.12688/f1000research.19721.1
37. Valbuena-lo S. Resonancia magnética cardiovascular en la práctica cardiológica : una guía concisa para la adquisición de imágenes y la interpretación clínica. 2016;69(x):202-210.

38. Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, Jerosch-Herold M. T1 Mapping Basic Techniques and Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(1):67-81. doi:10.1016/j.jcmg.2015.11.005
39. Lota AS, Gatehouse PD, Mohiaddin RH. T2 mapping and T2* imaging in heart failure. Published online 2017. doi:10.1007/s10741-017-9616-5
40. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. Published online 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.3557
41. Huang L, Zhao P, Tang D, et al. Cardiac Involvement in Patients Recovered From COVID-2019 Identified Using Magnetic Resonance Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(11):2330-2339. doi:10.1016/j.jcmg.2020.05.004
42. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19:75. doi:10.1186/s12968-017-0389-8
43. Kelle S, Bucciarelli-Ducci C, Judd RM, et al. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) recommended CMR protocols for scanning patients with active or convalescent phase COVID-19 infection. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020;22(1). doi:10.1186/s12968-020-00656-6
44. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: A Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15(1):1-12. doi:10.1186/1532-429X-15-92
45. Valbuena-Ló Pez S, Hinojar R, Puntmann VO. Update: Cardiac Imaging (I) Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiology Practice: A Concise Guide to Image Acquisition and Clinical Interpretation. doi:10.1016/j.rec.2015.11.011
46. Aquaro GD, Ghebru Habtemicael Y, Camastra G, et al. Prognostic Value of Repeating Cardiac Magnetic Resonance in Patients With Acute Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(20):2439-2448. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1061
47. Medical Association A. Letters Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection. Published online 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.4916
48. Gräni C, Eichhorn C, Bière L, et al. Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance Tissue Characterization in Risk Stratifying Patients With Suspected Myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(16):1964-1976. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.050

10. ANEXOS

10.1 Anexo 1

MID-TERM SAFETY OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS AND ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKERS ON COVID-19 BASED ON AN OCCIDENTAL POPULATION STUDY. RESULTS OF CARDIOVID REGISTRY.

Authors: Javier Lopez-Pais, MD^{a,b,c}; Diego López Otero, MD,PhD^{a,b}; Carla Eugenia Cacho Antonio MD^a, Pablo José Antúnez Muiños MD^a; Óscar Otero García, MD, Víctor Jimenez Ramons, MD^a; Teba Gonzalez Ferreiro MD^a; Marta Perez-Poza, MD^a; Alfonso Varela López^d, Carolina Broco Fernández^d, Laura Diaz Argueso^d, María Bastos Fernandez, MD^{a,b,c}; Xoan Carlos Sanmartin Pena, MD^{a,b,c}, Ana López Lago, MD^e, Julián Álvarez Escudero, MD, PhD^f; Alfonso Varela Roman, MD^{a,b,c}, Manuel Portela Romero, MD,PhD^g; Antonio Pose Reino, MD,PhD^f, Jose Ramón Gonzalez-Juanatey, MD,PhD^{a,b} On behalf of CARDIOVID investigators.

Departments and institutions:

- a) Cardiology Department. University Clinical Hospital of Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, Spain.
- b) CIBERCV.
- c) Cardiology Department. University Hospital of Ourense. Ourense, Spain
- d) University of Santiago de Compostela
- e) Intensive Care Unit. University Clinical Hospital of Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, Spain.
- f) Anaesthesia Department. University Clinical Hospital of Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, Spain.
- g) Pneumology Department. University Clinical Hospital of Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, Spain.
- h) Internal Medicine Department. University Clinical Hospital of Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, Spain.

Short title: Mid-Term Safety of AS-inhibitors & COVID19 pandemic.

Total word count: words, figures, take-home figure, tables, supplementary tables.

Funding: None

Disclosures: The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

***Address for correspondence:**

Diego López Otero

Cardiology Department. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

Rúa da Choupana s/n. 15703, Santiago de Compostela.

Email: birihh@yahoo.es

ABSTRACT

Background: Coronavirus disease (COVID-19) was labelled a global pandemic by the World Health Organisation. It is unclear if treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin receptor blockers (ARB) has an impact on mid-term prognosis of infected COVID-19 patients.

Aims: Evaluate the clinical implication of treatment with ACEI/ARB on COVID-19 mid-term prognosis.

Methods: Single-center, retrospective, observational study of cohorts based on all the inhabitants of the health area. Survival analysis of main outcomes (mortality, heart failure [HF], and major acute cardiovascular events – MACE - [a composite of cardiovascular mortality, myocardial infarction and stroke]) were adjusted by multivariate logistic regression models.

Results: From March 10th until May 31st, 1184 patients were diagnosed with COVID. During the period of the study, 72 (7.0%) died, 58 (5.6%) developed heart failure and 62 (6.0%) had MACE. A total of 196 (19%) were under ACEI or ARB during acute COVID and during the follow-up of 24±7.9 weeks. Previous treatment with ACEI/ARB (combined and individually) showed no mid-term impact on mortality (Hazard Ratio [HR] 0.49 (95%CI 0.23-1.05, p=0.065) neither on MACE: HR 0.89 (95% CI 0.44-1.79, p=0.745).

Conclusions: Treatment with ACEI/ARB in patients with COVID-19 had a neutral effect on 6 months prognosis defined as mortality, heart failure, or MACE.

ABBREVIATIONS

ACE	Angiotensin Converter Enzyme
ARB	Angiotensin Receptor Blocker
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
ICU	Intensive Care Unit
RAAS	Renin–Angiotensin–Aldosterone System
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
SARS-COV-2	SARS Coronavirus 2

TEXT

Introduction

By December of 2020, the disease caused by SARS-COV-2(1)(2)(3)(4), known as COVID-19 (Coronavirus disease 2019), had spread over 200 countries, infecting more than 70 million people, causing more than 1.5 million of deaths. It was labelled since April as a global pandemic by the World Health Organisation (WHO) (5).

Even do the infection can cause severe disease in any person, one of the largest analyses conducted(6) reported more severe outcomes (intensive care [ICU] admission, mechanical ventilation, and death) in patients with hypertension, coronary artery disease, and diabetes.

The interaction of SAR-Cov-2 and the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is a cornerstone in COVID infection. The virus links to membrane-bound angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and is internalized in the cells by transmembrane proteases (7)(8). Angiotensin I upregulates a metalloprotease (ADAM-17) which increases the solubility of ACE2 (a form not valid for SARS-Cov-2 binding)(9)(10) and also releases pro-inflammatory cytokines that downregulate ACE2 cell surface expression reducing SARS-CoV-2 capability of damage (11).

Increased susceptibility of patients taking angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) use in COVID-19 pandemic and discontinuation of this medication has been proposed (12). At first moment, the impact of ACEI and angiotensin receptor blockers (ARB) on the evolution of COVID was controversial(3)(7)(13)(14),—scientific societies and government agencies recommended continuing with this treatment considering the lack of evidence of that

hypothesis (15)(16) and by the time of the development of this work there is evidence of the safety of maintenance of the treatment with ACEI/ARB in the acute phase of COVID-19 (17) (18) (19)

There is lack of evidence regarding the prognosis impact of ACEI/ARB treatment in mid-term evolution of patients with COVID-19.

Methods

Study Design and Participants

Single-center, retrospective, observational study of cohorts performed at one University Hospital, which covers one city and its metropolitan area. All laboratory-confirmed SARS-Cov-2 infection patients of the area during the first wave (March 10th until May 31st 2020), according to the interim guidance of the WHO(20) are included, independent of their evolution. Clinical information was collected on admission and during hospitalization by attending physicians. This study complied with the edicts of the 1975 Declaration of Helsinki and was approved by the institutional ethics of the hospital.

Data collection

Standardized forms were used for the setting-up of the database, including demographic information, epidemiological data, tests performed, drugs received during hospital admission and at discharge attending to physician's criteria, and other relevant clinical information.

Outcomes

This work is conducted to properly typify the clinical implication of treatment with ACEI/ARB on the mid-term prognosis of COVID. Previous chronic treatment was considered except for those patients whose prescription ACEI/ARB prescription was changed during acute COVID-19; in those cases, the new prescription was considered. The main outcome the impact of previous chronic treatment with ACE inhibitors and ARB on prognosis, evaluated with mortality, major adverse cardiovascular events (MACE, a composite of cardiovascular death, myocardial infarction and stroke), and heart failure (HF) - defined following the current guidelines of the time(21), based on clinical, analytical and radiological data -

Statistical Analysis

Continuous variables are presented as mean \pm standard deviation. Discrete variables are expressed in percentages. Continuous variables were compared with Student's t-test and discrete variables with Chi-square or Fischer's exact tests, as necessary.

Binary logistic regression models were performed to explain the independent association between ACEI/ARB treatment and mortality, MACE and HF. For the multivariate adjustment, those variables that had shown a significant association ($p < 0.05$) with events in the univariate were included (see supplementary material). The results were expressed as hazard ratio (R), with its 95% confidence interval (95% CI). In all hypothesis tests, the null hypothesis was rejected with a type I error or alpha error < 0.05 .

Statistical analysis was performed with SPSS 25.0.

Results

From March 10th until May 31st, 1184 patients were diagnosed with COVID in one health area, 308 (29.9%) needed hospitalization, from those, 42 (13.6%). During the period of the study, 72 (7.0%) died, 58 (5.6%) developed heart failure and 62 (6.0%) had MACE.

A total of 245 (24%) were under ACEI or ARB treatment at the moment of the diagnosis, and it was continued in 196 (19%). [Table 1](#) summarizes baseline characteristics of COVID patients and a comparison of the cohort under ACEI/ARB treatment and the one without them. The cohort of patients under ACEI/ARB was older (71.9 ± 12.9 vs 56.60 ± 22.2 $p < 0.01$) and with more charge of cardiovascular risk factors (hypertension, diabetes, tobacco, and dyslipidaemia) and cardiovascular comorbidities (coronary arteries diseases and of ventricular dysfunction) as compared with the cohort without ACEI/ARB. The female rate was lower in the ACEI/ARB group (48.5 vs 56.6%, $p < 0.01$). Renal impairment and peripheral vasculopathy were also more prevalent in patients taking ACEI/ARB. At admission, patients with previous treatment with ACEI/ARB had higher creatinine levels with no other significant differences in the tests performed [Table 1](#). The events during hospitalization are summarized in [Table 2](#); no differences were found between both groups regarding sudden death, nor Intensive Care Unit (ICU) requirements, nor assisted ventilation, nor Extra Corporeal Membrane Oxygenator (ECMO), nor major bleeding nor pulmonary emboli (PE).

After a median follow-up of 24 ± 7.9 weeks [Table 3](#) and [Table 4](#), on univariate analysis, treatment with ACEI/ARB (analysed combined and individually) showed a significant increase in the risk of mortality, MACE and heart failure, an odds that disappeared in the multivariate analysis with logistic regression model created to adjust for potential risk arguments: HR 0.49 (95%CI 0.23-1.05, $p = 0.065$) for total mortality; HR 0.89 (95% CI 0.44-1.79, $p = 0.745$) for MACE; and HR 1.07 (95% CI 0.53-2.15, $p = 0.72$) for heart failure. **Figure 1.**

Previous treatment with ACEI/ARB (combined and individually) showed no mid-term impact on mortality neither on MACE.

Discussion

To our knowledge, this is the first study that analyses the mid-term impact of ACEI/ARB on COVID-19 prognosis based on a large western-world population that includes every positive case in a health area during the first wave.

The main findings are the neutral effect of ACEI/ARB on mortality, heart failure, and major adverse cardiovascular events. A previous work (22), suggested that ACEI/ARB were safe on acute COVID-19. A cohort of 965 patients with COVID-19 from Spain (21.8% on ACEI/ARB), treatment with ACEI/ARB had a neutral effect on mortality (OR, 0.62; 95% CI, 0.17 – 2.26; $p=0.486$), HF (OR, 1.37; 95% CI, 0.39 – 4.77; $p=0.622$), and other complications (22). Similarly, a recent study of 111 hospitalised patients with COVID-19 in France, treated with ACEI/ARB for cardiovascular disorders (9% with HF) has demonstrated no association between exposure to ACEI/ARB and the rate of complications or mortality in a propensity score adjusted analysis (23). Furthermore, available data do not support discontinuation of ACEI/ARB in HF patients with COVID-19 as this may increase the risk of death (24). Hence, it could be recommended that HF patients continue guideline-directed medical therapy, including ACEI, ARB or sacubitril/valsartan, irrespective of COVID-19 (25).

Based on these data, scientific societies and government agencies recommend continuing with this treatment (15) (16), taking always into account that COVID-19 patients may become hypotensive due to dehydration, septic shock and haemodynamic deterioration, hence adjustment of HF medication doses should be considered.

The hypothesis of the interaction between ACEI/ARB and COVID is based on the fact that SARS-Cov-2 enters the cells through a glycoprotein of its crown, which binds to the ACE 2 of the alveoli pneumocytes(7)(13) leading to its internalization after priming by the transmembrane protease, serine 2 (7)(8). After the virus enters the cell, it releases its RNA and proteins leading to the development of new viral particles. ACE2 is 2% in a soluble form –not valid for SARS-CoV-2 binding-, after cleavage by ADAM17. Angiotensin I upregulates ADAM17, thus increasing soluble ACE2 levels(9)(10). Furthermore, ADAM17 also mediates the liberation of membrane-bound precursors of pro-inflammatory cytokines (TNF α , IFN- γ , and IL-4) into the circulation. The interaction between SARS-COV-2 and ACE 2 triggers a massive production of proinflammatory cytokines which attracts leucocytes and hyper-active macrophages which liberate more cytokines, inducing the obliteration of the alveoli and developing the characteristic hyaline membranes of the acute respiratory distress syndrome (ARDS). (3)(7)(13). So, down-regulation of ACE2 cell surface expression reduces SARS-CoV-2 capability of damage (11). ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers (ARB) are highly recommended drugs for patients with cardiovascular diseases, such as refractory hypertension, heart failure, or coronary artery disease(18)(19). Chronic treatment with these medications increases the expression of ACE2(27). Based on this mechanism, there is a hypothesis that raises that persistent downregulation of RAAS may cause be harmful by the fact that it increases ACE2 expression(12). On the other hand, angiotensin II takes part in the immune-response of ARDS, so its depletion through ACE2 may be beneficial (14).

By the time of the development of this work, scientific societies and government agencies recommend continuing with this treatment (15)(16). An increasing number of publications suggest that scientific evidence support this advice, upgrading the expert-consensus recommendation to an evidence-based one. An ongoing randomized clinical trial

with losartan in these patients will help us to make a stronger recommendation (NCT04312009 and NCT04311177).

To get an overall picture of the relevance of these results must be highlighted that in the area where the study was conducted, 72.527 (16.19%) of the inhabitants were under chronic treatment with ACEI or ARB. Out of the COVID patients, 210 (21.8%) were under ACEI or ARB at the moment of the diagnosis.

Study limitations

Because of its observational nature, unmeasured confounders could constrain causal inference in the present study.

Conclusions

Treatment with ACEI/ARB in patients with COVID-19 had a neutral effect on 6 months prognosis defined as mortality, heart failure, or MACE.

Suppression of chronic treatment with ACEI/ARB in patients who tests positive for COVID-19 would not be justified in any case, according to evidence, and to scientific societies and government agencies recommendations, this treatment should be continued.

REFERENCES

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jan 29;382(13):1199–207. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Articles Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan , China. 2020;497–506.
3. Zhang N, He C, Wang L, Deng X, Su M, Jiang S. Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans. 2020;(January):408–17.
4. Riou J, Althaus CL. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Eurosurveillance* [Internet]. 2020;25(4). Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.4.2000058>
5. World Health Organization. WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic. 2020.
6. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb 28; Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
7. Zhou P, Yang X, Wang X, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020;579(January). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
8. 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* [Internet]. 2020 Apr 16 [cited 2020 Apr 16];181(2):271–280.e8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420302294>

9. M. FC, C. CM, Ann TE, Bridget BK, I. DD. Counterregulatory Actions of Angiotensin-(1-7). Hypertension [Internet]. 1997 Sep 1;30(3):535–41. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.30.3.535>
10. Jan DAH, Murray E, Daniel B. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic. Hypertension [Internet]. 2020 Apr 16;0(0):HYPERTENSIONAHA.120.15082. Available from: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082>
11. Kaiming W, Mahmoud G, Y. OG. Angiotensin Converting Enzyme 2: A Double-Edged Sword. Circulation [Internet]. 2020 Apr 16;0(0). Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047049>
12. Rami S, M. KM, H. MF, Christoph G. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Do Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers Have a Biphasic Effect? J Am Heart Assoc [Internet]. 2020 Apr 9;9(7):e016509. Available from: <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016509>
13. Renhong Yan, Yuanyuan Zhang, Yaning Li, Lu Xia, Yingying Guo QZ. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. Science (80-). 2020;2(March):1444–8.
14. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJ V, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. N Engl J Med [Internet]. 2020 Mar 30; Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMsr2005760>
15. Simone G de. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE- Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. 2020 p. 2020.
16. AEMPS. Medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina angiotensina e infección por COVID-19. 2020 p. 3–5.

17. Flacco ME, Acuti Martellucci C, Bravi F, Parruti G, Cappadona R, Mascitelli A, et al. Treatment with ACE inhibitors or ARBs and risk of severe/lethal COVID-19: a meta-analysis. *Heart*. 2020 Oct;106(19):1519–24.
18. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jun;382(25):2441–8.
19. Yang G, Tan Z, Zhou L, Yang M, Peng L, Liu J, et al. Effects of Angiotensin II Receptor Blockers and ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors on Virus Infection, Inflammatory Status, and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19 and Hypertension: A Single-Center Retrospective Study. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2020 Jul;76(1):51–8.
20. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. 2020.
21. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of. *Eur Heart J [Internet]*. 2016 May 20;37(27):2129–200. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
22. López-Otero D, López-Pais J, Cacho-Antonio CE, Antúnez-Muiños PJ, González-Ferreiro T, Pérez-Poza M, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on COVID-19 in a western population. *CARDIOVID registry*. *Rev Española Cardiol (English Ed [Internet])*. Available from: https://www.revespcardiol.org/en-impact-angiotensin-converting-enzyme-inhibitors-angiotensin-avance-S1885585720302243?utm_campaign=HS_esummaries&utm_campaignPK=161540095&utm_t

erm=OP1415&utm_content=161838932&utm_source=&SIS_ID=&BID=62869578&utm_medium=ema

23. Lafaurie M, Martin-Blondel G, Delobel P, Charpentier S, Sommet A, Moulis G. Outcome of patients hospitalized for COVID-19 and exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers in France: results of the ACE-CoV study. *Fundam Clin Pharmacol*. 2020 Oct;
24. Rey JR, Caro-Codón J, Rosillo SO, Iniesta ÁM, Castrejón-Castrejón S, Marco-Clement I, et al. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications. *Eur J Heart Fail*. 2020 Aug;
25. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2019 Oct 1;21(10):1169–86. Available from: <https://doi.org/10.1002/ejhf.1531>
26. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* [Internet]. 2019 Aug 31;41(3):407–77. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
27. M. FC, Jewell J, C. CM, B. AD, Bridget BK, Ann TE, et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockers on Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Circulation* [Internet]. 2005 May 24;111(20):2605–10. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461>

28. Community C, Amira F, Hamzah B, Lau CH, Nazri H, Ligot DV, et al. CoronaTracker : World-wide COVID-19 Outbreak Data Analysis and Prediction CoronaTracker : World-wide COVID-19 Outbreak Data Analysis and Prediction CoronaTracker Community Research Group. 2020;(March).

TABLES AND FIGURES

Table 1: Baseline characteristics				
	Total Cohort (N:1030)	ACEI/ARB (N:196; 19%)	No ACEI/ARB (N:834; 81%)	P- Value
Clinical presentation				
Days hospitalised	11.1±8.1	12.6±8.5	10.7±8.1	0.168
SIRS	29.7	32.6	29.0	0.434
SaO ₂ <95%	15.6	21.5	14.1	0.021
Demographic characteristics				
Age, years	59.5±21.6	71.9 ± 12.9	56.6 ± 22.2	<0.001
Female sex	55.9	48.5	57.7	0.02
Weight (kg)	78.9±16.4	79.6±15.9	78.7±16.6	0.605
IMC	30.6±14.3	30.1±5.0	30.8±16.2	0.539
Care dependency	13.8	17.3	12.9	0.108
Cardiovascular risk factors				
Active smokers	14.8	15.1	14.8	0.908
Hypertension	31.2	92.3	16.8	<0.001
Diabetes	12.8	24	10.2	<0.001
Dyslipidaemia	29.2	55.1	23.1	<0.001
Peripheral artery disease	2.7	7.1	1.7	<0.001
Cardiovascular				
Cardiopathy	8.1	20.4	5.2	<0.001
Ischemic coronary disease	4.7	10.2	3.4	<0.001
Significant valvulopathy, %	1.8	5.1	1.1	<0.001
Atrial fibrillation, %	4.2	8.2	3.2	0.002
FEVI (%)	57.6±16.5	59.0±11.9	56.1±20.5	0.504
Peripheral artery disease, %	2.7	7.1	1.7	<0.001

Other significant comorbidities				
Pulmonary disease, %	12.6	12.2	12.7	0.860
COPD/Asthma, %	9.6	9.2	9.7	0.821
OSAHS, %	2.5	4.6	2.0	0.4
GFR<30mL/min, %	3.4	8.2	2.3	<0.001
Stroke/TIA, %	3.3	5.1	2.9	0.117
Active cancer, %	2.9	5.1	2.4	0.043
Autoimmune disease, %	3.3	3.1	3.4	0.835
Inmunosuppression	2.5	2.0	2.6	0.632
Laboratory tests (only patients admitted)				
SpO2 at admission	94.5±9.9	92.9±11.8	94.8±9.4	0.058
Hemoglobin, g/dL	13.5±8.4	12.8±3.3	13.8±9.4	0.182
Leucocytes, x1000/μL	6.5±3.6	6.7±4.2	6.4±3.4	0.598
Lymphocytes, x1000/μL	0.9±0.8	0.9±1.0	0.9±0.7	0.994
Platelets, x1000/μL	170.1±67.0	170.0±71.4	170.7±65.9	0.994
Creatinin, mg/dL	1.2±0.9	1.4±1.2	1.1±0.8	0.044
Troponin, ng/mL	0.1±0.4	0.17±0.5	0.08±0.4	0.201
D-Dimer, ng/mL	3167±1050.1	3612.8±8565.2	3046.2±10993.0	0.679
Ferritin, ng/mL	1387±7374	1541.2±768.7	847.8±8318.5	0.233
C-Reactive Protein, mg/dL	11.7±12.8	13.1±10.4	11.34±13.5	0.296
IL-6, pg/mL	107.1±390.0	131.4±316.3	100.9±407.4	0.53
GOT	104.0±542.5	116.5±482.2	100.6±558.7	0.836
GPT	112.4±412	108.7±347.6	113.36±429.0	0.934
GGT	114.2±207.9	86.6±92.5	121.6±228.7	0.089
LDH	319.6±182.1	314,5±126.1	321.1±195.3	0.797
Procalcitonine	1.4±8.5	2.14±8.9	1.3±8.4	0.543
Previous treatment				
Antiplatelet therapy, % (AAS)	10.0	23.0	7.0	<0.001

Anticoagulation, %	5.8	13.8	4.0	<0.001
Beta-blockers, %	10.7	27.6	6.7	<0.001
Corticoids, %	4.2	3.6	4.3	0.795
Domiciliary O2	0.8	1.5	0.6	0.182

Values are mean ± standard difference or n (%).

ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitors. ARB: angiotensin receptor blockers. COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. DAT: Dual Antiplatelet Therapy. GFR: Glomerular Filtration Rate. IL: Interleukin. LVEF: Left ventricle ejection fraction. OSAHS: Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. SaO2: Arterial Oxygen Saturation. TIA: Transient Ischemic Attack.

Table 2: Acute phase events in hospitalised patients				
	Total Cohort (N:1030)	ACEI/ARB (N:196; 19%)	No ACEI/ARB (N:834; 81%)	P-Value
Sudden Death	0.5	0.0	0.6	0.608
ICU	5.2	6.2	5.0	0.538
Assisted ventilation	4.2	3.5	4.4	0.610
ECMO	0	0	0	
Major Bleeding	1	1.7	0.8	0.292
PE	0.4	0.0	0.5	0.385
<p>Values are n (%).</p> <p>ICU: Intensive Care Unit. ECMO: Extra Corporeal Membrane Oxygenator. PE: Pulmonary emboli.</p>				

Table 3. Association between ACEI/ARBs, mortality and MACE 6 months post COVID19

	Mortality			MACE		
Univariate analysis						
	HR	CI 95%	P	HR	CI 95%	P
Age	1.03	1.02-1.03	<0.001	3.86	2.34-6.39	<0.001
Female sex	0.34	0.22-0.53	<0.001	0.64	0.39-1.04	0.073
Obesity	1.88	1.07-3.30	0.028	2.23	1.23-4.03	0.008
Hypertension	2.99	2.00-4.67	<0.001	4.44	2.65-7.44	<0.001
Dyslipidaemia	1.64	1.09-2.46	0.018	3.20	1.95-5.25	<0.001
Diabetes	4.32	2.85-6.54	<0.001	4.61	2.77-7.65	<0.001
Active smokers	1.24	0.71-2.17	0.444	0.98	0.48-1.99	0.958
Chronic kidney disease	4.43	2.36-8.30	<0.001	5.34	2.64-10.81	<0.001
COPD/asthma	0.82	0.62-1.10	0.193	0.82	0.62-1.10	0.193
OSAHS	1.71	0.63-4.66	0.292	1.34	0.33-5.47	0.685
Cardiomyopathy	0.50	0.39-0.63	<0.001	0.43	0.33-0.57	<0.001

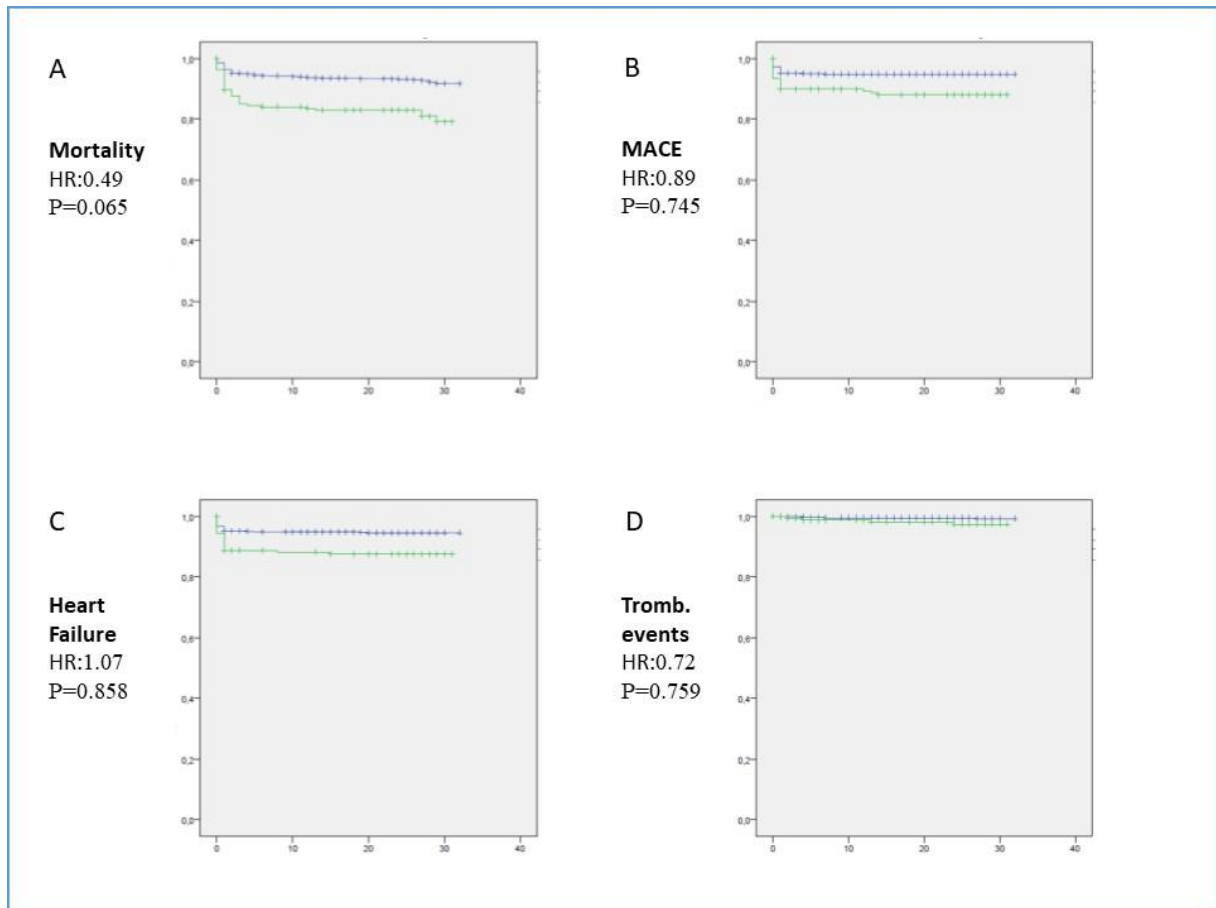
Peripheral artery disease	0.37	0.28-0.49	<0.001	0.40	0.28-0.59	<0.001
Active cancer	0.52	0.37-0.73	<0.001	1.33	0.49-3.56	0.575
Care dependency	0.36	0.29-0.44	<0.001	0.75	0.55-1.02	0.067
ACEI/ARBs	2.65	1.75-3.99	<0.001	2.35	1.40-3.93	0.001
Multivariate analysis						
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
ACEI/ARBs	0.49	0.23-1.05	0.065	0.89	0.44-1.79	0.745
<p>ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitors. ARBs: angiotensin II receptor blockers. MACE: Major Adverse Cardiovascular Events: Infarction, stroke, cardiovascular death.</p> <p>* Adjustment for those variables with a p value <0.05 in the univariate analysis.</p>						

Table 4. Association between ACEI/ARBs, heart failure and thromboembolic events 6 months post COVID19

	Heart Failure			Thromboembolic events		
Univariate analysis						
	HR	CI 95%	P	HR	CI 95%	P
Age	3.51	2.14-5.77	<0.001	5.83	1.56-21.76	0.009
Female sex	0.66	0.41-1.07	0.092	0.94	0.25-3.50	0.927
Obesity	1.99	1.12-3.52	0.018	1.99	1.12-3.52	0.018
Hypertension	3.42	2.10-5.58	<0.001	8.22	1.70-39.58	0.009
Dyslipidaemia	2.74	1.69-4.43	<0.001	8.72	1.81-42.02	0.007
Diabetes	4.29	2.60-7.09	<0.001	1.06	0.13-8.50	0.954
Active smokers	1.58	0.86-2.92	0.143	0.04	0.00-418.83	0.494
Chronic kidney disease	5.05	2.50-10.19	<0.001	4.93	0.62-39.50	0.133
COPD/asthma	0.73	0.53-1.01	0.055	0.89	0.32-2.52	0.828
OSAHS	1.34	0.33-5.47	0.685	0.05	0.00-12158889.95	0.758
Cardiomyopathy	0.47	0.36-0.61	<0.001	0.38	0.19-0.75	0.006

Peripheral artery disease	0.37	0.26-0.51	<0.001	4.54	0.00-354515.03	0.792
Active cancer	0.67	0.41-1.12	0.125	4.57	0.00-41589.49	0.744
Care dependency	0.75	0.56-1.00	0.053	4.90	0.05-491.26	0.499
ACEI/ARBs	2.31	1.40-3.83	0.001	3.74	1.01-13.94	0.049
Multivariate analysis						
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
ACEI/ARBs	1.07	0.53-2.15	0.858	0.72	0.09-5.56	0.759
<p>ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitors. ARBs: angiotensin II receptor blockers. MACE: Major Adverse Cardiovascular Events: Infarction, stroke, cardiovascular death.</p> <p>* Adjustment for those variables with a p value <0.05 in the univariate analysis.</p>						

Figure 1: Kaplan Meyer representation of total outcomes with their hazard ratio adjusted for those variables with a p value <0.05 in the univariate analysis. A, Mortality. B, Major Adverse Cardiovascular Events (Infarction, stroke, cardiovascular death). C, Heart Failure. D, Thromboembolic events.



10.2 Anexo 2

Abstract European Society of Cardiology (ESC) Congress 2021 "COVID-19 infection impact on cardiovascular and thrombotic events during acute phase and mid-term of the disease."



Step 4 of 4: Abstract Preview

Abstract Preview

ESC Congress 2021 - The Digital Experience	
Mr Alfonso Varela Lopez (EUD ID : 1184759)	
- Spain	
Email : alfonsovarelaopez@hotmail.com	
Title :	COVID-19 infection impact on cardiovascular and thrombotic events during acute phase and medium-term of the disease.
Topic :	35.1 - Cardiovascular Disease in Primary Care
Category :	Bedside
Option :	Young Investigator Award (YIA) Clinical Cardiology
On Behalf :	CARDIOVID
Funding Acknowledgements : - Type of funding sources: None - - I agree that this information can be used as submitted and made available online within the context of ESC research projects	
A. Varela Lopez ¹ , L. Diaz Argueso ¹ , C. Broco Fernandez ¹ , CE. Cacho Antonio ² , PJ. Antunez Muinos ² , O. Otero Garcia ² , V. Jimenez Ramons ² , T. Gonzalez Ferreiro ² , M. Perez-Poza ² , M. Bastos Fernandez ² , A. Garcia Campos ² , A. Varela Roman ² , J. Lopez Pais ³ , D. Lopez Otero ² , JR. Gonzalez Juanatey ² - (1) University of Santiago de Compostela, Santiago De Compostela, Spain (2) University Hospital of Santiago de Compostela, Santiago De Compostela, Spain (3) CARDIOLOGY PRACTICE, Ourense, Spain	

Background: Coronavirus disease (COVID-19) was labelled a global pandemic in April 2020 by the World Health Organisation. By December of the same year the disease caused by SARS-CoV-2, known as COVID-19 (Coronavirus disease 2019), had spread over 200 countries, infecting more than 70 million people, causing more than 1.5 million of deaths.

Recent studies suggest SARS-CoV-2 infection may be related to cardiovascular and thrombotic events although the strength of association remains unclear.

Aims: Evaluate the emergence of cardiovascular and thrombotic events (such as major acute cardiovascular events, ictus and other thrombosis) in the acute moment and in medium-term follow-up in COVID-19 patients.

Methods: Single-Center, retrospective, observational study of cohorts based on all the inhabitants of the health area. Survival analysis of main outcomes (mortality, heart failure [HF], and major acute cardiovascular events - MACE - [a composite of cardiovascular mortality, myocardial infarction and stroke]) were adjusted by multivariate logistic regression.

Results: Of the total population studied, 447,979 inhabitants, 1,030 (0.23%) were diagnosed with COVID-19 infection, of which 14,8% were smokers, 31,2% had high blood pressure (HTA), 12,8% had diabetes, 29,2% had dyslipidaemia, 2,7% had peripheral artery disease, 4,7% had ischemic heart disease, 3,3% had had a previous transient ischemic attack, 10% were in anti-aggregation treatment and 5,8% were in anticoagulation treatment at the time of diagnosis. Concerning the analytics middle values, the group treated with ACEI/ARAB had higher troponins and ferritin than the group without ACEI/ARAB treatment, whereas higher reactive C protein and D-dimer were found in this last group. The main results showed that COVID-19 infection had no effect regarding to cardiovascular and thrombotic disease on mortality (OR: 1.64, 95% CI 0.98 2.76, p = 0.062), heart failure (OR: 0.98, 95% CI 0.53 1.79, p = 0.942), thrombotic events (OR: 1.02, 95% CI 0.22 4.83, p = 0.98) and major acute cardiovascular events (OR: 0.88, 95% CI 0.48 1.60, p = 0.665).

Conclusions: In conclusion, COVID-19 infection had no effect on the emergence of cardiovascular or thrombotic events taking into account the 6-month prognosis, defined as mortality, heart failure, or major acute cardiovascular events.

10.3 Anexo 3

Abstract European Society of Cardiology (ESC) Congress 2021 “Prognostic impact of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in the acute phase and medium-term on COVID-19 infected patients.”

Abstract Preview	
ESC Congress 2021 - The Digital Experience	
Miss Carolina Broco (EUD ID : 1184169)	
- Santiago De Compostela Spain Email : brc.caro@gmail.com	
Title :	Prognostic impact of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in the acute phase and medium-term on COVID-19 infected patients.
Topic :	36.1.3 - Angiotensin-Renin-Bradykinin System
Category :	Bedside
Option :	Young Investigator Award (YIA) Clinical Cardiology
On Behalf :	CARDIOVID
Funding Acknowledgements : - Type of funding sources: None - - I agree that this information can be used as submitted and made available online within the context of ESC research projects	
C. Broco-Fernandez ¹ , A. Varela-Lopez ¹ , L. Diaz-Argueso ¹ , C.E. Cacho-Antonio ¹ , P.J. Antunez-Muinos ¹ , O. Otero-Garcia ¹ , V. Jimenez-Ramons ¹ , T. Gonzalez-Ferreiro ¹ , M. Perez-Poza ¹ , M. Bastos-Fernandez ¹ , A. Garcia-Campos ¹ , J. Lopez-Pais ² , D. Lopez-Otero ¹ , J.R. Gonzalez-Juanatey ¹ - (1) University Hospital of Santiago de Compostela, Cardiology, Santiago De Compostela, Spain (2) University Hospital of Ourense, Interventional Cardiology, Ourense, Spain	
Introduction: The first case of COVID-19 infection was described in Wuhan, China, in December 2019. Shortly after, cases of limited human-to-human transmission were reported in other countries, which made the WHO declare the outbreak a Public Health Emergency of International Concern (ESPII) on January 30, 2020.	
Recent studies suggest that treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin receptor blockers (ARB) during acute COVID-19 infection has no effect on mortality ³ , but it is no evidence regarding the medium-term clinical implication of previous treatment with ACEI/ARB on the prognosis of patients with COVID-19 infection.	
Purpose: The aim of this study is to evaluate the clinical implication of the use of ACEI/ARB in the acute moment and in medium-term follow-up in patients after COVID-19.	
Methods: It is a single-centre, retrospective, analytical observational study of cohorts based on all consecutive patients diagnosed with COVID-19 who were admitted during the first wave (March 10th until May 31st), of the pandemic in our health area. Survival analysis of main outcomes (mortality, heart failure, and major acute cardiovascular events [a composite of cardiovascular mortality, myocardial infarction and stroke]) were adjusted by multivariate logistic regression.	
Results: Of the total population studied, 447,979 inhabitants, 1,030 (0.23%) were diagnosed with COVID-19 infection, of which 196 (19%) were under treatment with ACEI/ARB at the time of diagnosis. The main results showed that ACEI/ARB treatment (combined and individually) had no effect on mortality (Hazard Ratio [HR]: 1.64, 95% Confidence Interval [CI] 0.98 2.76, p = 0.062), heart failure (HR: 0.98, 95% CI 0.53 1.79, p = 0.942), thrombotic events (HR: 1.02, 95% CI 0.22 4.83, p = 0.98) and major acute cardiovascular events (HR: 0.88, 95% CI 0.48 1.60, p = 0.665).	
Conclusions: In conclusion, previous treatment with ACEI/ARB in patients with COVID-19 had no effect on the 6-month prognosis, defined as mortality, heart failure, or major acute cardiovascular events.	
Withdrawal of ACEI/ARB in patients testing positive for COVID-19 would not be justified, in line with current recommendations of scientific societies and government agencies.	