

u



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de fin de grado:

- **Eventos cardiovasculares y tromboembólicos en pacientes ingresados por COVID-19 en fase aguda y seguimiento a medio plazo**
- **Eventos cardiovasculares e tromboembólicos en pacientes ingresados por COVID-19 en fase aguda e seguimento a medio prazo**
- **Cardiovascular and thromboembolic events on COVID-19 patients in acute phase and mid-term**

Alumno: Varela López, Alfonso

Titor: González Juanatey, José Ramón

Cotitor: López Pais, Javier. López Otero, Diego

Departamento: Cardiología

ÍNDICE:

1. Resumen
2. Resúmo
3. Abstract
4. Introducción
5. Objetivos
 - a. Objetivo principal
 - b. Objetivo secundario
6. Material y métodos
 - a. Diseño
 - b. Ámbito poblacional
 - c. Muestra
 - d. Criterios de inclusión y de exclusión
 - e. Variables
 - f. Análisis estadístico
 - g. Cronograma
 - h. Presupuesto
 - i. Difusión de resultados
7. Sostenibilidad
8. Aspectos éticos
9. Resultados
10. Discusión
11. Conclusiones
12. Bibliografía
13. Anexos

ABREVIATURAS	
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
ECA2	Enzima Conversora de Angiotensina II
ARA-II	Antagonista de los Receptores de Angiotensina II
CoV	Coronavirus
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
SDRA	Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

SARS	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome (Síndrome Respiratorio Agudo Grave)</i>
SARS-CoV-2	<i>SARS Coronavirus 2</i>
MACE	<i>Major adverse cardiac events</i>
IC	<i>Insuficiencia cardíaca</i>
HTA	<i>Hipertensión arterial</i>
IAMCEST	<i>Infarto agudo de miocardio con elevación del ST</i>
NT-proBNP	<i>N-terminal pro-B-type natriuretic peptide</i>
Hs-Tnt	<i>High sensitivity cardiac-specific troponine T</i>
TVP	<i>Trombosis venosa profunda</i>
GM-CSF	<i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>
TEP	<i>Tromboembolismo pulmonar</i>

1. Resumen

La COVID-19 fue catalogada como pandemia mundial en abril del 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS). En diciembre del mismo año la enfermedad causada por el SARS-CoV-2 conocida como COVID-19 se había propagado por 200 países diferentes, infectando a más de 70 millones de personas, causando 1,5 millones de muertes.

Estudios recientes sugieren que la infección por SARS-CoV2 puede estar relacionada con la aparición de eventos cardiovasculares y tromboembólicos, aunque la fuerza de asociación está por determinar.

El objetivo de este estudio era evaluar la aparición de eventos cardiovasculares y tromboembólicos (tales como eventos cardiovasculares mayores [MACE], definido por muerte cardiovascular, infarto o ictus, valorados en su conjunto e individualmente, tromboembolia de pulmón [TEP] entre otros fenómenos tromboembólicos) en la fase aguda de la infección y el seguimiento a medio plazo de pacientes infectados por COVID-19.

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, en un único centro, basado en todos los habitantes del área sanitaria.

Sobre el total de la población estudiada, 447.979 habitantes, 1030 (0,23%) fueron diagnosticados de COVID-19, de los cuales el 14,8% eran fumadores, 31,2% tenían HTA, 12,8% eran diabéticos, 29,2% eran dislipémicos, 2,7% presentaban enfermedad arterial periférica, 4,7% padecían cardiopatía isquémica, 3,3% habían tenido un AIT, 10% estaban antiagregados y 5,8% anticoagulados en el momento del diagnóstico.

Durante la fase aguda del COVID, un 29,2% de los pacientes desarrolló un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, el 15,6% presentó insuficiencia respiratoria y un 5,2% requirió ingreso en UCI (4,2% precisaron de ventilación mecánica, no se utilizó en ECMO en ninguno de los pacientes). Como principales complicaciones trombóticas, presentaron IAM un 0,5% y TEP el 0,4. Un 4,5% desarrolló FA/Flutter, el 7,2% presentó daño renal agudo y presentaron hemorragias mayores el 1%. De los pacientes ingresados un 8% falleció intrahospitalariamente (documentamos muerte súbita en el 0,5%) y 1,1% reingresó por COVID-19.

Desde el diagnóstico y durante el seguimiento a 6 meses, un 6,9% falleció, un 6,3% desarrolló IC y otro 6,3% sufrió un MACE.

2. Resumo

A COVID-19 foi catalogada como pandemia mundial en abril do 2020 pola Organización Mundial da Saude (OMS). En decembro do mesmo ano a enfermidade causada polo SARS-CoV-2 coñecida coma COVID-19 propagárase por 200 países diferentes, infectando a máis de 70 millóns de persoas, causando 1,5 millóns de mortes.

Estudios recientes suxiren que a infección por SARS-CoV2 pode estar relacionada coa aparición de eventos cardiovasculares e tromboembólicos, aínda que a forza de asociación está por determinar.

O obxectivo de este estudo era avaliar a aparición de eventos cardiovasculares e tromboembólicos (tales como eventos cardiovasculares maiores [MACE], definido por morte cardiovascular, infarto ou ictus, valorados no seu conxunto e individualmente, tromboembolia de pulmón [TEP] entre outros fenómenos tromboembólicos) na fase aguda da infección e no seguimento a medio prazo de pacientes infectados por COVID-19.

Tratase de un estudo observacional, decriptico, nun único centro, baseado en todos os habitantes da área sanitaria.

Sobre o total da poboación estudada, 447.979 habitantes, 1030 (0,23%) foron diagnosticados de COVID-19, dos cales o 14,8% eran fumadores, 31,2% tiñan HTA, 12,8% eran diabéticos, 29,2% eran dislipémicos, 2,7% presentaban enfermidade arterial periférica, 4,7% padecían cardiopatía isquémica, 3,3% tiveran un AIT, 10% estaban antiagregados e 5,8% anticoagulados no momento do diagnóstico.

Durante a fase aguda da COVID, un 29,2% dos pacientes desenrolou un síndrome de resposta inflamatoria sistémica, o 15,6% presentou insuficiencia respiratoria e un 5,2% precisou ingreso na UCI (4,2% precisaron de ventilación mecánica, non se empregou ECMO en ningunha dos pacientes). Como principais complicacións trombóticas, presentaron IAM un 0,5% e TEP o 0,4%. Un 4,5% desenrolou FA/Flutter, o 7,2% presentou dano renal agudo e presentaron hemorragias maiores o 1%. Dos pacientes ingresados un 8% faleceu intrahospitalariamente (documentamos morte súbita no 0,5%) e 1,1% reingresou pola COVID-19.

Dende o diagnóstico e durante o seguimento a 6 meses, un 6,9% faleceu, un 6,3% desenrolou IC e outro 6,3% sufriu un MACE.

3. Abstract

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 deaths.

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

The aim of the study was to evaluate the emergence of cardiovascular and thrombotic events (such as major acute cardiovascular events [MACE], defined as cardiovascular death, heart attack, stroke, evaluated overall and individually, TEP and other thromboembolic events) in the acute phase and in medium-term follow-up in COVID-19 patients.

This is an observational study based on all the inhabitants of the health area.

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. In the 6-month tracing, 29,2% developed SIRS, 15,6% presented respiratory failure and 5,2% required admission to ICU (4,2% required mechanical ventilation, ECMO wasn't required in any patient). As main thrombotic events, 0,5% suffered a STEMI and 0,4% TEP. A 4,5% developed FA/Flutter, 7,2% presented acute kidney injury and major haemorrhages were present in 1%. Among all the patients admitted to the hospital 8% died in hospital (with 0,5% suffering sudden death) and 1,1% required re-admission due to COVID-19.

Since diagnosis and during the 6-month tracing, 6,9% died, 6,3% developed HF and 6,3% suffered a MACE.

4.Introducción

El 30 de enero de 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró el brote de COVID-19 como emergencia de salud pública de carácter internacional y en marzo de ese mismo año comenzó a clasificarse como pandemia para enfatizar la gravedad de la situación y la necesidad de una toma de decisiones conjunta de todos los países para detectar y prevenir esta enfermedad.¹ Este brote comenzó en diciembre de 2019 con una serie de casos de neumonía con clínica similar a la viral, que fueron relacionados con la exposición común a un mercado de pescado y marisco en Wuhan, China². En ellos se aisló una variante desconocida de betacoronavirus mediante el muestreo de células epiteliales de las vías aéreas (exudado nasofaríngeo), el cual recibió el nombre de 2019-nCoV. Este pertenece a la subfamilia de Orthocoronavirae y es uno de los siete coronavirus que pueden infectar a humanos.

La familia de los coronavirus comprende viriones de aproximadamente 125nm con espigas que proyectan desde su superficie hacia el exterior, una cadena de ARN monocatenario positivo y rara vez un gran genoma de ARN. Estos poseen una manera única de replicarse, empezando con la unión del virión a la célula mediante las proteínas S y sus receptores, los cuales dependen del tipo de virus. Tras la unión a la host-cell, emplean catepsinas para acceder al citosol y fusionar sus membranas con las membranas de la célula atacada de manera que puedan liberar su genoma viral en ella.³ Este método de proliferación celular, así como su mecanismo de

patogénesis, basado gran parte en la inducción de la autofagia celular, influyen enormemente en la el ciclo viral del coronavirus, convirtiéndolo en un agente patógeno muy agresivo.⁴ Este método de proliferación celular, así como su mecanismo de patogénesis, basado gran parte en la inducción de la autofagia celular, influyen enormemente en la el ciclo viral del coronavirus, convirtiéndolo en un agente patógeno muy agresivo.⁴

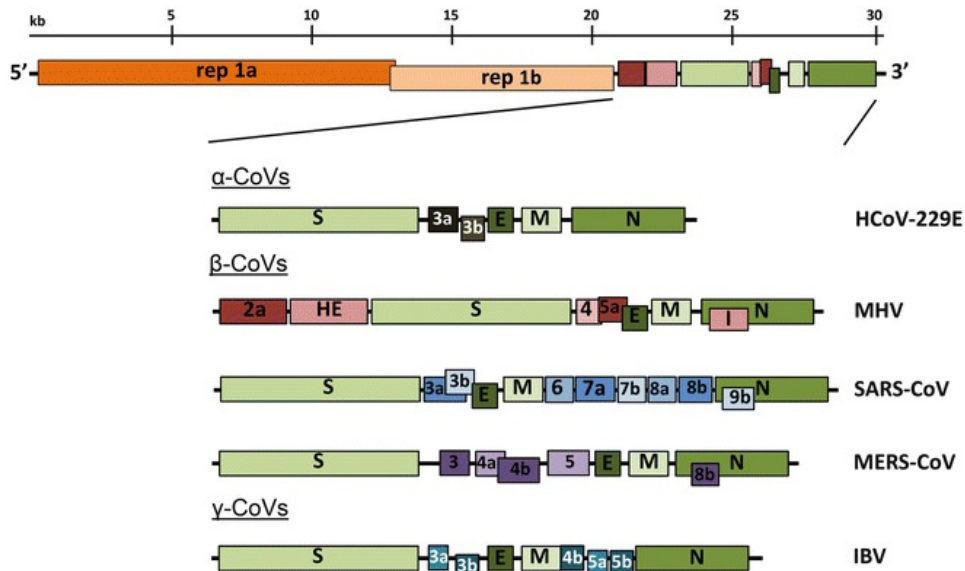


Figura 1³: Organización del genoma de α , β , y γ CoVs. La ilustración de la parte superior describe el genoma del MHV. Las regiones extendidas debajo muestran las proteínas accesorias y estructurales en las regiones 3' del HCoV-229E, MHV, SARS-CoV, MERS-CoV y IBV. El tamaño del genoma y los genes individuales son aproximados mediante el uso de la leyenda del margen superior pero no están representados a escala. HCoV-229E human coronavirus 229E, MHV mouse hepatitis virus, SARS-CoV severe acute respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV Middle East respiratory syndrome coronavirus, IBV infectious bronchitis virus.

Uno de los principales factores por el cual el SARS-CoV-2 se ha convertido en una gran pandemia mundial es debido a su rápida propagación. Esto se debe a su fácil transmisión mediante contacto directo o por partículas respiratorias inhaladas. Múltiples estudios han investigado si una tercera forma de transmisión, mediante aerosoles, fuera posible, concluyendo que es probable que los aerosoles sean una vía de contagio si bien es cierto que serían necesarios más estudios en instalaciones hospitalarias con una mayor prevalencia de casos para afirmarlo con mayor seguridad.⁵⁻⁷

El estudio de las posibles vías de transmisión de esta enfermedad es de vital importancia para establecer protocolos y medidas de seguridad, tanto en zonas hospitalarias como en el entorno social. Si bien es cierto que los contagios en hospitales son más frecuentes debido, estudios han demostrado las UCIs son las zonas más afectadas, por ello debería reforzarse las medidas de prevención en estos servicios, de forma que se pueda proteger más eficientemente al personal sanitario.⁵

Pese a que esta enfermedad tiene cura y se están llevando a cabo grandes avances en su tratamiento, el arma más potente y efectiva con la que nuestra sociedad cuenta para combatir esta pandemia que está afectando no solo a la salud de la población, si también a la economía, la política y el orden social, es la prevención. Para ello las principales medidas son la higiene de manos, el distanciamiento social y la cuarentena en las situaciones que sea necesaria. A mayores, es de vital importancia aumentar la capacidad de realización de tests que detecten la COVID-19 de modo que se puedan aplicar las correspondientes medidas de cuarentena y evitar así casos secundarios.¹

Con respecto al tratamiento de la COVID-19, la falta de estrategias terapéuticas firmes sumada a las grandes tasas de morbilidad y mortalidad de la infección y el gran potencial de transmisión para generar una epidemia hacen que sea necesario el desarrollo de nuevos fármacos y protocolos de tratamiento.⁸ Como posible solución a este problema aparece la producción de vacunas. Las vacunas contra virus deben de ser seguras, estables, inmunogénicas y de larga duración. El desarrollo de vacunas contra coronavirus altamente patogénicos se basa en la identificación y caracterización de las proteínas antigénicas, las cuales interfieren en la respuesta inmune innata y adaptativa y modulan la respuesta de la célula huésped.⁹

De este modo han surgido múltiples opciones terapéuticas contra diferentes moléculas del ciclo del SARS-CoV-2 así como de la respuesta inmune producida contra el COVID-19, con el Remdesivir y la Dexametasona a la cabeza de los fármacos que acortan el tiempo de recuperación y disminuyen las tasas de mortalidad.^{10,11} Estos tratamientos pueden ser complementarios a la vacuna para el SARS-CoV-2 para luchar contra la pandemia de COVID-19.¹²

Una de las piedras angulares en la infección COVID-19 es la interacción entre el SARS-CoV-2 y el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Esta se lleva a cabo mediante el receptor celular de membrana ECA-2, un homólogo del ECA, ya que es el principal punto de anclaje de las peptidasas que el SARS-CoV-2 emplea para adherirse a las células del huésped.^{13 14 15 16} Tras unirse, el virus se interna en la célula gracias a las proteasas transmembranarias.^{17,18} A continuación la angiotensina I produce un aumento de una metaloproteasa (ADAMS17) que eleva la solubilidad del ECA2 (forma no válida para la unión con el SARS-CoV-2)¹⁹ y también libera citoquinas proinflamatorias que reducen la expresión de la ECA2 en la superficie celular, disminuyendo así la capacidad de causar daño del SARS-CoV-2.²⁰

Debido a esto se especuló con la posibilidad de que el tratamiento previo con IECAs o ARA-II tuviese un impacto pronóstico en la COVID-19. Estudios posteriores, tras analizar una serie de factores (mortalidad, IC, hospitalización, ingreso en UCI y eventos cardiovasculares mayores [MACE]) demostraron que no existía evidencia que sustentará la hipótesis de que dichos fármacos empeoraran el pronóstico^{14 16} por lo que la supresión del tratamiento con IECA/ARA-II no estaría justificada en ningún caso.

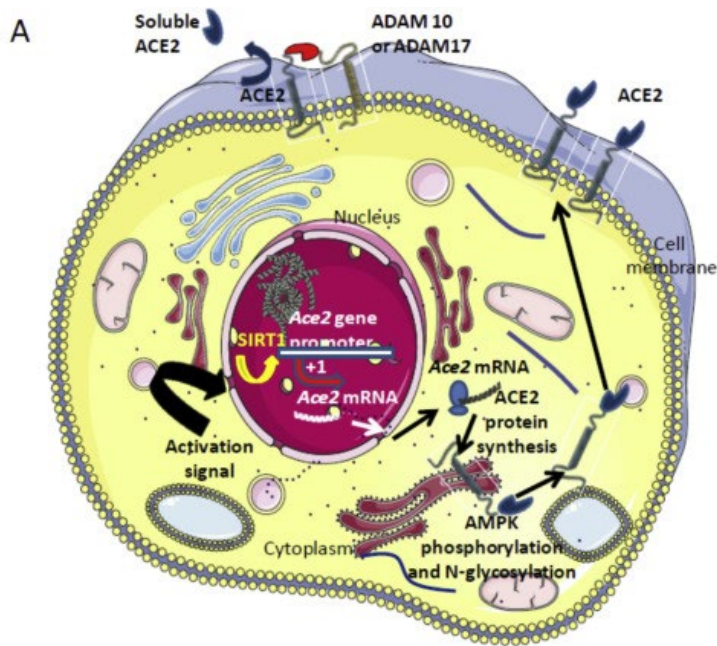
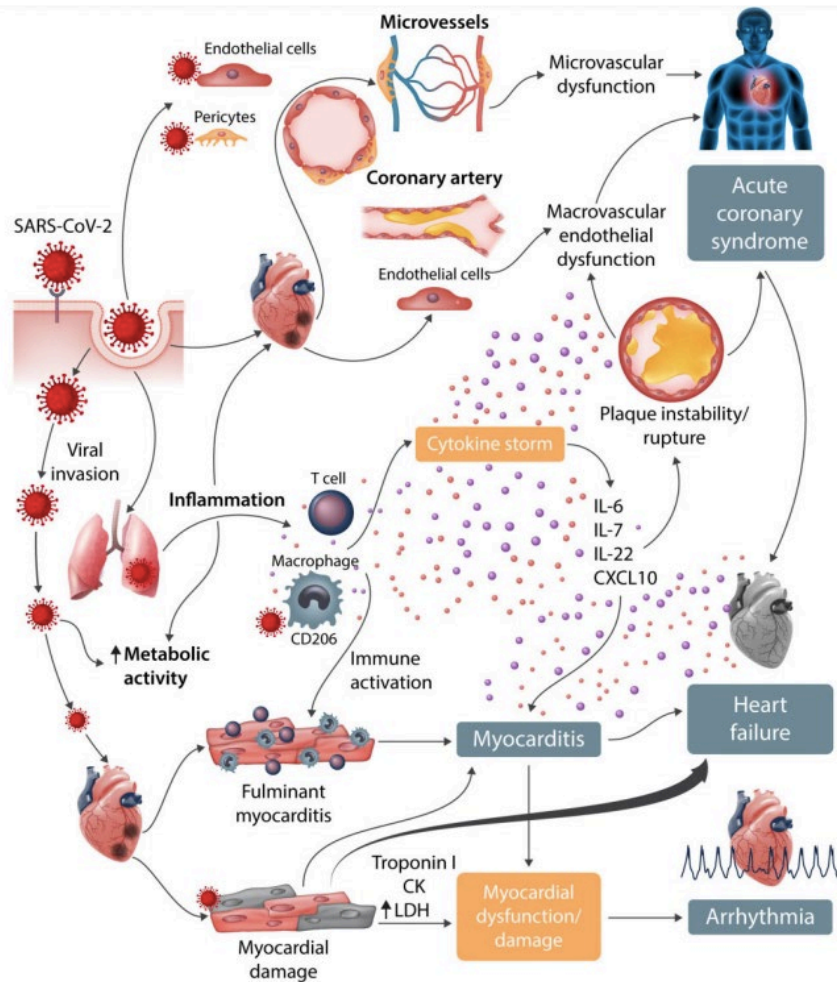


Figura 2¹⁵: estructura y funcionamiento del ECA2

En lo referente a la clínica de la enfermedad causada por el SARS-CoV-2, esta presenta una afectación multiorgánica. Mientras que la principal afectación recae sobre pulmones causando frecuentemente neumonías y síndromes de distrés respiratorio agudo también afecta al sistema cardiovascular.

La lesión cardíaca en pacientes con COVID-19 parece estar asociada a una mayor tasa de morbimortalidad. La fisiopatología del daño miocárdico que produce el SARS-CoV-2 se basa en la producción masiva de citoquinas inflamatorias (IL-6 y TNF-alfa) las cuales generan una inflamación sistémica y una disfunción multiorgánica severa que afecta agresivamente al sistema cardiovascular.¹³ Además el daño cardíaco definido como la elevación troponina I se relaciona de manera significativa con una elevación de los marcadores de inflamación y reactantes de fase aguda (IL-6, CRP, ferritina y leucocitosis), lo cual establece un estrecho vínculo entre el daño miocárdico y la hiperactividad inflamatoria acarreada por la infección viral.^{13 21} Además de esta respuesta inflamatoria, el SARS-CoV-2 también genera disfunción endotelial y microvascular junto con un mayor riesgo de trombosis.^{13 14} Todo esto conlleva que pacientes que padecen la COVID-19 presenten un riesgo aumentado de lesión miocárdica, miocarditis fulminante, arritmias, eventos tromboembólicos y miocardiopatías, siendo la presentación de daño miocárdico como SCACEST la complicación más frecuente en pacientes con COVID-19^{13 21}



Downloaded from <https://academic.oup.com/circovascres/article/1/6/10/1666/528160> by guest on 03 June 2021

Figura 3¹⁴: afectación cardiovascular en la COVID-19. Sucesos clave e hipotéticos mecanismos.

Con respecto a la atención de pacientes con daño miocárdico, existen 4 puntos clave en los que debe basarse su manejo clínico: atención a las distintas formas de presentación clínica²², el adecuado equipamiento de protección del personal sanitario, la integración multidisciplinar de la Atención Primaria, el servicio de Urgencias y el servicio de Hemodinámica y el servicio regional de cuidado de cardiopatía isquémica.²³

En el conjunto de los pacientes de que padecen COVID-19 la diabetes y la hipertensión son las comorbilidades más frecuentes.¹³ Estas, son factores de riesgo que aumentan las tasas de mortalidad en pacientes con COVID-19, así como la edad avanzada y el sexo masculino.¹⁴ Por otra parte, un alto resultado en la escala GRACE se demostró ser factor de riesgo independiente asociado a una mayor mortalidad.²⁴

En estudios que usaron para determinar el pronóstico de pacientes con COVID-19 y daño miocárdico se han empleado diferentes marcadores como las troponinas de alta sensibilidad cardio-específicas (hs-cTnT) y el N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP).²⁵ Se observó que el daño miocárdico estaba presente en 1 de cada 5 pacientes con o sin COVID-19 y que este predecía la mortalidad en 30 días con una exactitud similar en ambos grupos.²⁶

Teniendo en cuenta así que el daño miocárdico es un hallazgo común en pacientes ingresados, este predice con seguridad el pronóstico y la tasa de complicaciones, más aún si utilizamos las hs-TnT combinadas con el NT-proBNP.²⁵

Diferentes estudios observaron también que la elevación de troponinas en pacientes con COVID-19 se relacionaba, entre otros, con un mayor riesgo de desarrollar arritmias malignas como taquicardia ventricular y fibrilación auricular frente a aquellos pacientes que no presentaban dicha elevación.²⁷ También se ha demostrado que algunos fármacos empleados en el tratamiento de la COVID-19 pueden alargar el intervalo QT y favorecer la aparición de arritmias.²⁸

Entre otras afectaciones cardiovasculares destaca la relación del COVID-19 con la insuficiencia cardíaca.²⁹ Los pacientes con COVID-19 presentan una alta incidencia de IC la cual está relacionada a su vez con altas tasas de mortalidad, además aquellos que presentan historia previa de IC tienden a presentar mayores descompensaciones (SCA, miocarditis, pericarditis y arritmias)³⁰ tras el diagnóstico, así como diferentes formas de presentación clínica al debut y peor pronóstico.³¹ La “tormenta” inflamatoria inducida por la COVID-19 es la causa principal que explica la afectación cardíaca, ya que es la que propicia el daño miocárdico, así como la disfunción endotelial del sistema vascular.^{32 33} La modificación del tratamiento con nuevos fármacos cardio-específicos para prevenir o mitigar la infección, así como la interrupción del mismo no están recomendadas pues carecen de evidencia científica contrastada.^{14 16 31}

Teniendo en cuenta todo lo anterior, se hace necesario prestar una mayor atención en la prevención de estos pacientes con IC, pues presentan un mayor riesgo de morbimortalidad y el manejo clínico no ha sido aun claramente establecido.^{22 34}

Si bien la infección por SARS-CoV-2 afecta en gran parte al corazón, lo hace de igual modo al sistema vascular ya sea en la circulación venosa o arterial.³⁵ La base de la fisiopatología vascular reside en el componente sanguíneo de la enfermedad, pues la COVID-19 induce un estado de hipercoagulabilidad similar al producido por una sepsis. Este estado predispone por tanto a la formación de trombos, así como embolias en diferentes territorios. Esta infección no solo afecta al sistema vascular de este modo si no que la activación de los receptores ECA2 a su unión con el antígeno proteico, favorecen también la vasoconstricción generalizada que a su vez facilita la disfunción endotelial y los fenómenos tromboembólicos.

La reproducción viral descontrolada del SARS-CoV-2 es el desencadenante que favorece la desregulación inflamatoria y esta a su vez es la responsable del estado de hipercoagulabilidad reflejado en el aumento de la prevalencia de trombosis venosas y arteriales. La coagulopatía inducida por la COVID-19 está caracterizada por una trombocitopenia leve, prolongación del tiempo de protrombina y elevados niveles de dímero-D como también de fibrinógeno, factor VIII y factor de Von Willebrand.³⁶ De todos ellos es el nivel de dímero D el que mejor se correlaciona con la severidad de la enfermedad, con el riesgo de trombosis y de requerir soporte

para la ventilación y con la predicción de tasas de mortalidad. El aumento de dímero-D por encima de 2500 ng/mL (5 veces por encima de su límite normal) se relaciona con un aumento de hasta 7, 2 y 15 veces mayor riesgo de trombosis, ingreso en UCI y mortalidad respectivamente.

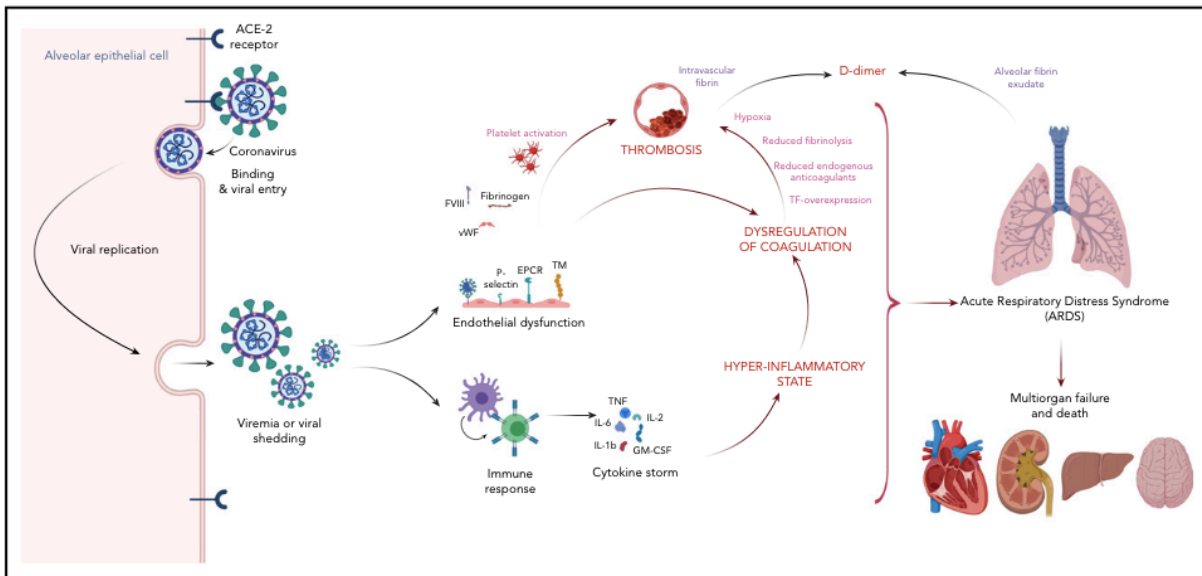


Figura 4³⁷: Posible mecanismo de acción conjunta por parte de la coagulación, trombosis y disregulación inflamatoria. El SARS-CoV-2 infecta la célula epitelial respiratoria uniéndose al receptor ACE2. El virus induce así una tormenta inflamatoria mediada por citoquinas proinflamatorias como la IL-1b, IL-2, IL-6, el TNF y GM-CSF. Las citoquinas proinflamatorias y la infección del endotelio por SARS-CoV-2 contribuyen a un estado de hipercoaguabilidad mediante el aumento de factores procoagulantes como el factor tisular, factor VIII, fibrinógeno y factor de Von Willebrand, la disminución de factores anticoagulantes como la trombomodulina y el receptor endotelial de la proteína C y la modulación de factores fibrinolíticos mediante la expresión aumentada del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 y reclutamiento leucocitario. Finalmente, la hipoxia y el reposo prolongado en ingresados por COVID-19 favorecen también la trombosis. Illustration created with BioRender.com. 382blood®23 JULY 2020 | VOLUME 136, NUMBER 4 Downloaded from <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/136/4/381/1749217/bloodbld2020007335c.pdf> by guest on 26 May 2021

Estudios de países como Francia, Italia y Holanda han demostrado que la prevalencia de trombosis venosa profunda como de trombosis arterial se ven aumentadas en pacientes COVID-19 desde un 15% hasta un 30% en críticos y hasta un 7% en ingresados, incluso pese al tratamiento profiláctico anticoagulante.³⁸⁻⁴⁰ Destaca alta prevalencia de trombosis de grandes vasos, infarto multi-territorial y afectación de vasos poco frecuentes⁴¹ en contraposición con la enfermedad cerebral de vasos pequeños, la trombosis venosa cerebral y el ictus hemorrágico que son menos frecuentes.⁴² En autopsias de pacientes fallecidos por COVID-19 se han detectado también trombosis venosas profundas y múltiples trombos en la circulación pulmonar, renal y hepática.⁴³

Otro estudio realizado por Al-Samkari et al⁴⁴ reveló que el porcentaje de TVP en pacientes en estado crítico por COVID-19 (7,6%) es inferior a lo previsto y más similar a la incidencia en pacientes sin COVID-19.^{45,46} También afirmó que el tratamiento anticoagulante profiláctico se

asocia a un mayor sangrado (5,6%) en críticos y establece el límite de plaquetas por debajo de 150×10^9 y de dímero-D por encima de 2500 ng/mL como factores de riesgo independientes para el sangrado. En cambio, el estudio llevado a cabo por Nadkarni G et al⁴⁷ llegó a la conclusión de que la anticoagulación profiláctica de pacientes ingresados por COVID-19 se asociaba con una menor tasa de mortalidad e intubación. Por ello, la introducción de la anticoagulación profiláctica en el tratamiento de pacientes COVID-19 de manera protocolizada sigue siendo una controversia.

Con referencia a la afectación vascular del encéfalo el ictus no es una de las principales complicaciones de la COVID-19, sin embargo el antecedente de ictus aumenta 3 veces el riesgo de morir por dicha enfermedad.^{48,49} Por ello se recomienda seguir tratando los ictus con activador tisular del plasminógeno y realizar profilaxis con antiagregantes a aquellos pacientes que se pudieran beneficiar de ella.^{41,50} También se recomienda emplear heparinas de bajo peso molecular en pacientes con factores de riesgo pues disminuyen las tasas de mortalidad y trombosis de esta coagulopatía.⁵¹

La circulación pulmonar es otro de los sistemas que más se ve afectado por la infección por SARS-CoV-2, aunque como en el resto de afectaciones la fuerza de asociación entre ambas entidades era incierta.^{52,53} Una revisión sistemática de literatura en la que se evaluó la incidencia de TEP y TVP en pacientes COVID-19 desde el 1 de enero hasta el 15 de junio de 2020 mostró que la incidencia de ambos eventos era de 16,5% y 14,8% respectivamente, mientras que más de la mitad de los pacientes con TEP no tenían TVP.⁵⁴ Al mismo tiempo dicho estudio concluyó también que los niveles de dímero-D determinados por las guías preexistentes para excluir TEP eran aplicables a pacientes COVID-19.⁵⁵

Por ello debemos de tener en cuenta que la enfermedad COVID-19 causada por la infección por SARS-CoV-2 presenta una afectación multiorgánica, a través de diferentes mecanismos, que comparten como punto de partida la tormenta inflamatoria causada por la replicación de dicho virus en la célula huésped. Por ello es de vital importancia asimilar que la COVID-19 puede presentar diferentes cuadros clínicos según que órganos se vean afectados y conocer los diferentes síntomas que potencialmente pueda presentar.

5.Objetivos

A) Objetivo principal

Analizar la aparición de eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, insuficiencia cardíaca, infarto, ictus, otras trombosis) en pacientes en seguimiento por infección por SARS-CoV-2.

B) Objetivo secundario

Analizar de forma individual cada uno de los componentes del evento pronóstico.

6. Materiales y métodos

A) Diseño

Estudio analítico observacional, prospectivo, que analiza todos los pacientes diagnosticados de infección por SARS-CoV-2 en el área ingresados sanitaria de Santiago de Compostela y Barbanza durante la primera ola de la pandemia (marzo-mayo)

B) Ámbito poblacional

Área sanitaria de Santiago de Compostela y Barbanza, unas 448.000 personas.

C) Muestra

Se analizan 1184 pacientes diagnosticados de infección por SARS-CoV-2 entre abril y mayo de 2020 en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela.

Se elaboró una base de datos para el estudio en el Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela ("Registro de eventos cardiovasculares en relación con infección por SARS-Cov-2", aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de Galicia), desprovista de datos personales, en la que los pacientes se identifican por un número de caso y otra que vincula los datos identificativos personales 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 (pendrive, smartphone, ordenadores portátiles, etc.) Todo acorde con la normativa vigente de la Ley de Protección de Datos. Los datos van a ser recogidos en el programa Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp. Redmond, Washington).

D) Criterios de inclusión y exclusión

En los registros se incluyen todos los pacientes confirmados mediante pruebas de PCR de infección por COVID-19.

El diagnóstico se basa en una muestra de exudado nasofaríngeo sometida a una reacción en cadena de la polimerasa, lo que tiene una elevada sensibilidad para la detección vírica.

E) Variables

Se utilizaron formas estandarizadas (EURO-CARDS) para las variables utilizadas en el estudio. Se incluyeron variables demográficas, fármacos recibidos y pruebas realizadas durante el ingreso, factores de riesgo cardiovascular, así como antecedentes médicos relevantes.

En análisis de seguimiento incluyó muerte por cualquier causa, y eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE, una variable compuesta de recurrencia de infarto, ictus, accidente isquémico transitorio o muerte cardiovascular).

Los datos fueron recogidos de las historias clínicas de los pacientes, así como de las recetas electrónicas.

F) Análisis estadístico

Para garantizar un correcto análisis de la implicación clínica de la infección por COVID-19 en el desarrollo de eventos cardiovasculares y tromboembólicos hemos considerado tanto las variables demográficas como las clínicas anteriormente mencionadas y el tratamiento crónico previo de los pacientes, excepto para aquellos en los que su tratamiento fue modificado durante el proceso agudo de COVID-19, en los cuales se tuvo en cuenta la nueva prescripción.

El principal resultado es determinar la aparición de eventos tanto cardiovasculares como tromboembólicos en pacientes infectados por COVID-19. Para ello fueron evaluados los siguientes criterios: MACE (infarto, IC, daño miocárdico, trombosis o muerte cardiovascular) y diferentes tipos de eventos trombóticos.

Las variables continuas se presentan como media \pm desviación estándar. Las variables discretas se expresan en porcentajes. El análisis estadístico se realizó con SPSS 25.0.

G) Cronograma

Septiembre a abril, recopilación de datos, análisis estadísticos y redacción de resultados.
Junio, presentación del proyecto.

H) Presupuesto

Se utilizarán recursos propios por lo que no necesita presupuesto específico.

I) Difusión de resultados

Los resultados formarán parte del Trabajo de Fin de Grado que se presentará en la propia universidad y han sido enviados para su valoración en el European Society of Cardiology (ESC) Congress 2021 – The Digital Experience.

7.Sostenibilidad

La enfermedad producida por el SARS-CoV-2, conocida como COVID-19 se ha convertido en una pandemia global en un corto período de tiempo. Solo en España el 1 de enero de 2021 se habían registrado ya casi 2 millones de casos infectados. Pero es que esta pandemia a afectado a más de 190 países registrando casi 130 millones de casos actualmente.

Esta patología no solo ha afectado al ámbito sanitario, si no también al sector económico y el orden social y político. Todo esto ha llevado a que la comunidad científica centrarse todos sus esfuerzos en pos de esclarecer las dudas y los nuevos desafíos propuesto.

Se han alcanzado grandes avances en el tratamiento de la enfermedad como en la prevención de la misma gracias al desarrollo de nuevas vacunas y estrategias terapéuticas, pero a la vez, la pandemia también ha ido evolucionando y generando constantemente nuevas cuestiones a resolver, como la diversidad de cepas del virus o los diferentes cuadros clínicos con los que se presenta la enfermedad.

Con todo, el avance en el abordaje de la COVID-19 es incuestionable pero aun sigue existiendo gran desconocimiento entorno a esta patología. Este análisis observacional intenta dar respuesta a alguna de esas cuestiones sin resolver, abordando un campo amplio y novedoso en el mundo de la investigación. En este contexto urge el desarrollo de nuevos avances en el conocimiento científico, por ello este estudio tiene un componente mayoritariamente social.

8.Aspectos éticos

El protocolo de investigación ha sido aprobado por Comité de ética e Investigación del Hospital Universitario de Santiago de Compostela. Se seguirán las directrices nacionales e internacionales (código deontológico, Declaración de Helsinki) y se seguirá la normativa legal sobre confidencialidad de los datos personales (Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter personal, la Ley 41/20002 de autonomía del paciente en lo referente a Usos de la historia clínica y la Ley14/2007 de investigación biomédica.) El estudio no implica riesgos, ni la realización de pruebas invasivas, ni estudios sobre muestras biológicas o genéticas. Dado que el estudio es observacional, no existe riesgo alguno por la participación y por ello se considera que no es necesario consentimiento informado por obtenerse datos a partir de historias clínicas de manera retrospectiva. Los datos que se recogen son los utilizados en la práctica clínica habitual, no se generan datos nuevos en relación con el estudio y resultaría un esfuerzo desproporcionado para los fines de la investigación.

En todo momento se preserva la dignidad y el anonimato de los sujetos de investigación. Los datos estarán anonimizados y el paciente dispondrá de un código numérico de modo que solo el investigador principal tendrá acceso a la identidad del paciente por si fuera necesario aclarar alguna variable tras la recogida de datos.

9.Resultados

En el área hospitalaria del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela fueron diagnosticados 1030 pacientes desde el 10 de marzo hasta el 31 de mayo. De esos 1030 fueron hospitalizados 308 (29,9%) y 42 (4,1%) necesitaron ingreso en UCI. Un total de 245 (24%) pacientes estaba bajo tratamiento con IECA/ARA-II en el momento del diagnóstico de los cuales 196 (19%) continuaron con su tratamiento.

En la tabla 1 podemos ver el conjunto de las características basales de los 1030 pacientes, desglosadas en bloques de presentación clínica, datos demográficos, factores de riesgo cardiovascular, cardiopatías, enfermedades pulmonares, comorbilidades, test de laboratorio y tratamiento previo.

Atendiendo a los datos demográficos vemos que la edad de los pacientes oscila entre los 40 y los 80 años aproximadamente ($59,5 \pm 21,6$), con una distribución bastante equitativa en cuanto al sexo (sexo femenino 55,9%). El 13,8% de los pacientes eran dependientes y la media del IMC se situó en 30,6 en el grado de obesidad tipo I. Con respecto a los factores de riesgo cardiovasculares el 14,8% eran fumadores, el 31,2% presentaban HTA, el 12,8% eran diabéticos y el 29,2% presentaba dislipemia. Así observamos que una gran parte de los pacientes presentaban uno o varios factores de riesgo, lo que los convertía en pacientes más frágiles y complejos.

En cuanto a antecedentes de otras patologías, el 8,1% presentaban alguna cardiopatía significativa, destacando 4,7% padecían enfermedad cardíaca isquémica y FA el 4,2%; mientras que un 12,6% padecía patología pulmonar, de los cuales un 9,6% tenía EPOC/Asma y un 2,5% padecía SAHOS. A mayores se observó un gran rango de diferentes comorbilidades como TFG<30 L/min (3,4%), AIT (3,3%), enfermedad neoplásica activa (2,9%), enfermedades autoinmunes (3,3%) e inmunosupresión (2,5%). Teniendo en cuenta la frecuencia de los antecedentes como de las diferentes comorbilidades en estos pacientes, podemos deducir que una parte importante de los pacientes están predispuestos a padecer un cuadro más grave o un mayor número de complicaciones.

TABLA 1: Características basales	
	Número de pacientes (N: 1030)
Presentación clínica	
Días de hospitalización	11.1 ± 8.1

SIRS, %	29.7
SaO2 <95%, %	15.6
Datos demográficos	
Edad, años	59.5 ± 21.6
Sexo femenino, %	55.9
Peso, kg	78.9 ± 16.4
IMC	30.6 ± 14.3
Dependiente, %	13.8
Factores de riesgo cardiovascular	
Fumadores, %	14.8
Hipertensión arterial, %	31.2
Diabetes, %	12.8
Dislipemia, %	29.2
Arteriopatía periférica, %	2.7
Cardiopatías	
Cardiopatía, %	8.1
Enfermedad cardíaca isquémica, %	4.7
Valvulopatía significativa, %	1.8
Fibrilación auricular, %	4.2
Enfermedades pulmonares	
Enfermedad pulmonar, %	12.6
EPOC / Asma, %	9.6
SAHOS, %	2.5
Comorbilidades	
TFG<30mL/min, %	3.4
Accidente cerebrovascular / AIT, %	3.3
Enfermedad neoplásica activa, %	2.9
Enfermedad autoinmune, %	3.3

Inmunosupresión, %	2.5
Test de laboratorio (solo en pacientes ingresados)	
SpO2 al ingreso	94.5±9.9
FEVI (%)	57.6 ± 16.5
Hemoglobina, g/dL	13.5±8.4
Leucocitos, x1000/μL	6.5±3.6
Linfocitos, x1000/μL	0.9±0.8
Plaquetas, x1000/μL	170.1±67.0
Creatinina, mg/dL	1.2±0.9
Troponina, ng/mL	0.1±0.4
Dímero-D, ng/mL	3167±1050.1
Ferritina, ng/mL	1387±7374
Proteína C Reactiva, mg/dL	11.7±12.8
IL-6, pg/mL	107.1±390.0
GOT	104.0±542.5
GPT	112.4±412
GGT	114.2±207.9
LDH	319.6±182.1
Procalcitonina	1.4±8.5
Tratamiento previo	
Tratamiento antiplaquetario, % (AAS)	10.0
Anticoagulantes, %	5.8
Beta-bloqueantes, %	10.7
Corticoides, %	4.2
O2 domiciliario	0.8
<p>IECA: Inhibidores de la Enzima Convertora de Angiotensina. ARA-II: Antagonistas del Receptor de Angiotensina-II. EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. FEVI: Fracción de Eyección Ventricular Izquierda. TFG: Tasa de Filtración Glomerular. SAHOS: Síndrome Apnea-Hipopnea Obstructiva del Sueño. SaO2: Saturación arterial de Oxígeno. AIT: Accidente Isquémico Transitorio. IMC: Índice de Masa Corporal. SIRS: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.</p>	

Los valores de la analítica muestran un perfil de paciente medio con una buena saturación de oxígeno, valores de Hb, plaquetas y leucocitos en rango y una fracción de eyección ventricular normal (>50%). El valor medio de la creatinina (1,2 mg/dl) se encuentra en el límite superior normal, lo cual indica que una parte considerable de los pacientes padecen alteración de la función renal, si bien es cierto que en estos pacientes la tasa de filtración glomerular nos aportará una imagen más fidedigna del estado de la función renal.

Uno de los marcadores más representativos del daño miocárdico son las troponinas, que se encuentran ligeramente elevadas (0,1 ng/mL) con respecto a su valor normal. Pese a que no sea una gran alteración cuantitativa, esta elevación de troponinas refleja el impacto de la COVID-19 sobre el miocardio.²⁵⁻²⁷

Por otra parte, uno de los hallazgos más significativos a nivel analítico es la elevación de Dímero-D, con un valor medio de 3167 ng/mL (valor normal: <500 ng/mL). La principal causa por la que el Dímero-D se ve aumentado en pacientes COVID-19 es el componente hematológico de esta enfermedad. Este parámetro predice con alta fiabilidad y precisión el riesgo de trombosis, ingreso en UCI y mortalidad en pacientes COVID-19, por ello es el marcador más representativo de coagulopatía inducida por el SARS-CoV-2.³⁶

La respuesta inflamatoria inducida por el SARS-CoV-2 también se ve reflejada en las analíticas con un aumento de los valores de los reactantes de fase aguda como la ferritina (1387 ng/mL), la proteína C (11,7mg/dL) reactiva y la IL-6(107,1 pg/mL).^{32,33}

Con referencia al tratamiento previo, a mayores del tratamiento con IECA/ARA-II anteriormente mencionado, uno de cada diez pacientes tomaba tratamiento antiagregante con ASS y un 10,7% tomaba beta-bloqueantes. Con menor frecuencia encontramos el uso de anticoagulantes (5,8%), corticoides (4,2%) y O2 domiciliario (0,8%). Así pues, el tratamiento con IECA/ARA-II (24%) sigue siendo el más prevalente de todos los cardio-activos recogidos en esta muestra.

Tras analizar las características basales de la muestra al ingreso, ahora describiremos los eventos en fase aguda de los pacientes hospitalizados por COVID-19 y posteriormente los eventos que tengan lugar durante un seguimiento de 6 meses.

TABLA 2: eventos en fase aguda en pacientes hospitalizados	
	Número de pacientes (N: 1030)
	Porcentaje (%)
Muerte súbita	0.5
UCI	5.2

Ventilación asistida	4.2
ECMO	0
Sangrados mayores	1
TEP	0.4
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. ECMO: Extra Corporeal Membrane Oxygenator: Oxigenación por membrana extracorpórea. TEP: Tromboembolismo Pulmonar	

En la tabla 2 vemos reflejados los eventos en fase aguda. El ingreso en UCI (5,2%) y la ventilación asistida (4,2%) son los más frecuentes, así mismo uno de cada 100 pacientes presentó un sangrado mayor, uno de cada 250 sufrió un TEP y uno de cada 200 sufrió una muerte súbita. Esto refleja la frecuencia de complicaciones y un curso clínico grave en un porcentaje importante de la muestra. Por otro lado, ningún paciente requirió ECMO.

TABLA 3: eventos a los 6 meses del seguimiento	
	Número de pacientes en % (N: 1030)
IAM	0,5
Miocarditis	0
Pericarditis	0
Arritmias ventriculares	0
FA/Flutter	4,5
AKI	7,2
SIRS	29,7
Insuficiencia respiratoria	15,6
Muerte súbita	0,5
Ingreso en UCI	5,2
Ventilación asistida	4,2
ECMO	0
Hemorragia	1
TEP	0,4

Ictus	0
Reingreso por COVID-19	1,1
Muerte intrahospitalaria	8
MACE	6,3
IC	6,3
IAM: Infarto agudo de miocardio, FA: Fibrilación auricular, AKI: Acute Kidney Injury, SIRS: Systemic Inflammatory Response Syndrome, UCI: Unidad de cuidados intensivos, ECMO: Extra Corporeal Membrane Oxygenator, TEP: Tromboembolismo pulmonar, MACE: Major adverse cardiac event, IC: Insuficiencia cardíaca	

En el seguimiento a los 6 meses apreciamos una mayor variabilidad de eventos. Con respecto a la patología cardíaca un 0,5% padeció un IAM, un 4,5% presentó FA o Flutter auricular, un 6,3% desarrolló un evento cardíaco mayor adverso y otro 6,3% insuficiencia cardíaca.

A parte de la afectación cardiovascular, observamos que un 7,2% presentó daño renal agudo, un 15,6% desarrolló insuficiencia respiratoria, un 0,4% tuvo un TEP, lo que muestra las diferentes formas de presentación clínica que la COVID-19 puede tener gracias a su afectación multisistema. Todas estas variantes clínicas tienen su origen en la respuesta inflamatoria inducida por el SARS-CoV-2, por ello no es de extrañar que un 29,7% de los pacientes desarrollaran un SIRS.³²

Cabe resaltar también que el 8% de los pacientes ingresados fallece intrahospitalariamente, lo que da una muestra de la elevada letalidad de esta enfermedad, y un 1,1% requiere reingreso, que, pese a no ser un porcentaje muy alto, ha de tenerse en cuenta dada la carga hospitalaria y consumo de recursos que ocasiona.

10. Discusión

La pandemia de la COVID-19 ha puesto en guardia a toda la comunidad científica debido a su rápida propagación y su enorme impacto en todas las esferas de nuestra sociedad. Desde que la enfermedad COVID-19, inducida por el SARS-CoV-2, se identificase por primera vez en Wuhan, China han sido muchos los avances que han rodeado a esta crisis.^{1,2} Gracias a ello ahora somos conocedores del mecanismo fisiopatogénico por el que este virus actúa y podemos comprender los diferentes tipos de afectaciones que tiene en el organismo humano. La clave reside en la comprensión del papel desarrollado por el receptor ECA2 en la interacción con el virus. El virus se une al receptor ECA2 para adherirse a la membrana celular y facilitar su acción proteolítica, rompiendo así la membrana de la célula y permitiendo la entrada de su material genético al interior para replicarse.¹³⁻¹⁹ Esta interacción es la que genera la secreción celular de citoquinas proinflamatorias que generarán la tormenta inflamatoria característica de la COVID-19 mediante la cual dañará los diferentes tejidos celulares.²⁰

Esta interacción entre el receptor ECA2 y el SARS-CoV-2 fue una de los conceptos más controvertidos pues abría un amplio debate sobre si el tratamiento con IECA o ARA-II pudiera tener un efecto beneficioso o perjudicial en estos pacientes. Si bien es cierto que el papel desarrollado por el receptor ECA2 en la COVID es fundamental, varios estudios demostraron que tanto el tratamiento previo con IECA/ARA-II como la continuación del mismo durante la enfermedad no tenía impacto pronóstico alguno, tras haber analizado una serie de factores (mortalidad, IC, hospitalización, ingreso en UCI y eventos cardiovasculares mayores [MACE]).^{14,16} Por ello no estaría justificado retirar el tratamiento en estos pacientes y se debería de recomendar continuar con su empleo.

Tras analizar las características basales de los pacientes de esta muestra observamos que las comorbilidades más frecuentes coincidían con las estimadas en otros estudios, siendo la HTA (31,2%), la dislipemia (29,2%) y la diabetes (12,8%) las más prevalentes.^{13,24} Este perfil de paciente, pluripatológico y con abundantes comorbilidades, se adecúa al descrito en estudios anteriores donde se relaciona con una mayor tasa de mortalidad en pacientes COVID-19.¹⁴ *Guzik T et al.* describen en su estudio una mortalidad del 30,2% en pacientes que no normalizan la función cardíaca tras el tratamiento por COVID-19. La mortalidad total observada en este estudio fue del 6,9%.

Dentro de toda la clínica que la COVID-19 puede acarrear, la afectación al sistema cardiovascular es una de las más prevalentes en pacientes infectados por el SARS-CoV-2, aún así no está clara si existe relación de causalidad entre estos dos conceptos. Por ello se han desarrollado múltiples estudios los cuales han tratado de determinar si existe y en que medida algún tipo de relación entre ambas entidades, estudiando la afectación cardiovascular desde diferentes perspectivas.

El mecanismo de daño miocárdico producido por la COVID-19 se basa en la tormenta inflamatoria, consecuencia de la liberación masiva de citoquinas proinflamatorias. En este estudio se definió el daño miocárdico como la elevación de troponinas y se observó que su valor medio estaba por encima del límite superior de normalidad (0,1 ng/mL). Este dato concuerda con lo observado en otros estudios donde concluyeron que existía relación entre el daño miocárdico, entendido como la elevación de troponinas, y la hiperactividad inflamatoria causada por la COVID-19. Tanto en estos estudios como en el nuestro, las elevaciones de troponinas halladas eran bajas por ello el daño miocárdico más frecuente en pacientes COVID-19 era de tipo leve.^{13,21} También hemos podido identificar en nuestra muestra el mismo patrón inflamatorio identificado en estos estudios, el cual se basa en la elevación de IL-6, CRP, ferritina y LDH.

En este estudio se observó que un 0,5% padeció un IAM, un 4,5% presentó FA o Flutter auricular, un 6,3% desarrolló un evento cardíaco mayor adverso y otro 6,3% insuficiencia cardíaca, mientras que ningún paciente presentó pericarditis, ni miocarditis ni arritmias ventriculares. Sabiendo pues que la respuesta inflamatoria del COVID-19 puede causar dicho

daño miocárdico varios estudios en este campo de investigación afirman que estos pacientes tendrían un mayor riesgo de sufrir patología cardíaca definida como miocarditis fulminante, arritmias, eventos tromboembólicos y miocardiopatías varias.^{13,21} Sin embargo la prevalencia estimada de miocarditis en dichos estudios no concuerda con la descrita en este estudio (7% vs 0%).¹³ Por otra parte el estudio desarrollado por *Cabezón Villalba et al.* describió que la enfermedad cardíaca en pacientes COVID-19 se relacionaba con una mayor mortalidad pero sin ser un predictor de muerte independiente.⁵⁶

Otra de las grandes repercusiones cardíacas en pacientes COVID es el desarrollo de insuficiencia cardíaca (IC). En este estudio se observó que un 6,3% de los pacientes presentaron IC de los cuales un 1,5% de los pacientes desarrolló IC después del alta (post-hospitalización).²⁹ Los pacientes que sufren IC se asocian a una mayor tasa de mortalidad, una mayor tasa de complicaciones, así como a diferentes formas de presentación clínica y por ende, a un peor pronóstico.^{30,31}

En el estudio de *Bader F et al.*³¹ se observó que, siendo la mortalidad global del COVID-19 del 6,9%, los pacientes que padecían IC tenían un riesgo del 10%.

Por otra parte, un estudio llevado a cabo en China con 416 pacientes mostró que un 19% presentaban daño miocárdico definido como elevación de troponinas de alta sensibilidad (hs-TNI) y que estos pacientes tenían una mayor tasa de mortalidad frente a los que carecían de esa afectación miocárdica (51,2% vs 4,5%; $P < 0,001$).⁵⁷

Un gran estudio observacional más reciente, en el que se incluían 169 hospitales de 3 continentes y casi 9000 pacientes concluyó que la arteriopatía coronaria y la insuficiencia cardíaca eran predictores independientes de muerte intra-hospitalaria. El grupo de pacientes con IC presentó una mortalidad del 15,3% frente a un 5,6% del grupo sin IC.⁵⁸

Con respecto a los eventos trombóticos y la coagulopatía causados por la COVID-19, este estudio observó que el 0,4% desarrolló un TEP y presentó una hemorragia mayor un 1%. Ningún paciente sufrió un ictus.

Con referencia al TEP, un reciente estudio que incluía 160 pacientes COVID-19 ingresados en UCI apreció que 60 (37,5%) de los pacientes sufrió un TEP y 30 desarrollaron una trombosis venosa profunda. Probablemente la diferencia de incidencias entre este estudio (37,5%) y el nuestro (0,4%) se deba a que los pacientes del estudio de *Fahad F, et al.* sean de un perfil más grave, con peor pronóstico y por tanto mayor tendencia a las complicaciones, dado que solo fueron seleccionados pacientes con ingreso en UCI. Por otra parte, sería interesante estudiar la posible relación del ingreso en UCI como factor predictor de desarrollo de TEP.

En el caso de los ictus, la inflamación sistémica inducida por el SARS-CoV-2 genera daño endotelial que conlleva a un estado de hipercoagulabilidad.^{46,51,59} Teniendo este mecanismo en

cuenta, los ictus pueden ser inducidos por otros muchos mecanismos fisiopatológicos. Por ello y por la pequeña incidencia de ictus como la observada en este estudio (0%) se requieren estudios con muestras mayores para confirmar la hipótesis que relaciona COVID-19 e ictus.⁶⁰

En base a todos estos datos, es evidente que la COVID-19 si está implicada en la aparición de eventos cardiovasculares y tromboembólicos, si bien es cierto que son necesarios más estudios para determinar con exactitud con que frecuencia aparecen y los mecanismos fisiopatológicos por los que actúa.

11. Conclusiones

La principal aportación de este trabajo es la descripción de la incidencia de eventos cardiovasculares y tromboembólicos comprendiendo eventos cardiovasculares mayores (MACE), definido por muerte cardiovascular, infarto o ictus, valorados en su conjunto e individualmente, insuficiencia cardíaca (IC) tromboembolia de pulmón (TEP) y otros fenómenos trombóticos.

Desde el diagnóstico y durante el seguimiento a 6 meses, un 6,9% falleció, un 6,3% desarrolló insuficiencia cardíaca (IC), un 0,4% sufrió un TEP y otro 6,3% sufrió un ‘major adverse cardiac event’ (MACE).

12. Bibliografía

1. GÜNER R, HASANOĞLU İ, AKTAŞ F. COVID-19: Prevention and control measures in community. *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*. 2020 Apr 21;50(SI-1).
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 2020 Feb 20;382(8).
3. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. In 2015.
4. Miller K, McGrath ME, Hu Z, Ariannejad S, Weston S, Frieman M, et al. Coronavirus interactions with the cellular autophagy machinery. *Autophagy*. 2020 Dec 1;16(12).
5. Anderson EL, Turnham P, Griffin JR, Clarke CC. Consideration of the Aerosol Transmission for COVID-19 and Public Health. *Risk Analysis*. 2020 May;40(5).
6. Ge Z, Yang L, Xia J, Fu X, Zhang Y. Possible aerosol transmission of COVID-19 and special precautions in dentistry. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*. 2020 May 16;21(5).
7. Guo Z-D, Wang Z-Y, Zhang S-F, Li X, Li L, Li C, et al. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerging Infectious Diseases*. 2020 Jul;26(7).

8. Zumla A, Chan JFW, Azhar EI, Hui DSC, Yuen K-Y. Coronaviruses — drug discovery and therapeutic options. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2016 May 12;15(5).
9. Enjuanes L, Zuñiga S, Castaño-Rodríguez C, Gutierrez-Alvarez J, Canton J, Sola I. Molecular Basis of Coronavirus Virulence and Vaccine Development. In 2016.
10. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *New England Journal of Medicine*. 2020 Nov 5;383(19).
11. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021 Feb 25;384(8).
12. Li Y-D, Chi W-Y, Su J-H, Ferrall L, Hung C-F, Wu T-C. Coronavirus vaccine development: from SARS and MERS to COVID-19. *Journal of Biomedical Science*. 2020 Dec 20;27(1).
13. Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JVG de, Ferreira LVL, Junqueira de Andrade LZ, Oei SSML, et al. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *Journal of Human Hypertension*. 2021 Jan 27;35(1).
14. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovascular Research*. 2020 Aug 1;116(10).
15. Devaux CA, Rolain J-M, Raoult D. ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2020 Jun;53(3).
16. López-Otero D, López-Pais J, Cacho-Antonio CE, Antúnez-Muñíos 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. Revista Espanola de Cardiologia*. 2020;
17. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar 12;579(7798).
18. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr;181(2).
19. Ferrario CM, Chappell MC, Tallant EA, Brosnihan KB, Diz DI. Counterregulatory Actions of Angiotensin-(1-7). *Hypertension*. 1997 Sep;30(3).
20. Wang K, Gheblawi M, Oudit GY. Angiotensin Converting Enzyme 2. *Circulation*. 2020 Aug 4;142(5).
21. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020 Aug 4;76(5):533–46.
22. Zhang Y, Coats AJS, Zheng Z, Adamo M, Ambrosio G, Anker SD, et al. Management of heart failure patients with COVID-19: a joint position paper of the Chinese Heart Failure Association & National Heart Failure Committee and the Heart Failure

- Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2020 Jun 1;22(6):941–56.
23. Mahmud E, Dauerman HL, Welt FGP, Messenger JC, Rao S v., Grines C, et al. Management of Acute Myocardial Infarction During the COVID-19 Pandemic: A Position Statement From the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), the American College of Cardiology (ACC), and the American College of Emergency Physicians (ACEP). *Journal of the American College of Cardiology*. 2020 Sep 15;76(11):1375–84.
 24. Solano-López J, Zamorano JL, Pardo Sanz A, Amat-Santos I, Sarnago F, Gutiérrez Ibañes E, et al. Risk factors for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction during the COVID-19 outbreak. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2020 Jul;
 25. Calvo-Fernández A, Izquierdo A, Subirana I, Farré N, Vila J, Durán X, et al. Markers of myocardial injury in the prediction of short-term COVID-19 prognosis. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2020 Sep;
 26. Bardají A, Carrasquer A, Sánchez-Giménez R, Lal-Trehan N, del-Moral-Ronda V, Peiró ÓM, et al. Prognostic implications of myocardial injury in patients with and without COVID-19 infection treated in a university hospital. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2020 Oct;
 27. Kuck K-H. Arrhythmias and sudden cardiac death in the COVID-19 pandemic. *Herz*. 2020 Jun 24;45(4).
 28. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2020 May 13;31(5).
 29. 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. *European Journal of Heart Failure*. 2020;
 30. Faconti L, Chowienczyk PJ, Shah AM. Cardiovascular disease, heart failure and COVID-19. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2020 Apr 21;21(2).
 31. Bader F, Manla Y, Atallah B, Starling RC. Heart failure and COVID-19. *Heart Failure Reviews*. 2021 Jan 27;26(1).
 32. Rizzo P, Vieceli Dalla Sega F, Fortini F, Marracino L, Rapezzi C, Ferrari R. COVID-19 in the heart and the lungs: could we “Notch” the inflammatory storm? *Basic Research in Cardiology*. 2020 May 9;115(3).
 33. Tomasoni D, Italia L, Adamo M, Inciardi RM, Lombardi CM, Solomon SD, et al. COVID-19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. *European Journal of Heart Failure*. 2020 Jun 24;22(6).
 34. Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina FJ, Díez-Villanueva P, Ayesta A, Sanchis Forés J, et al. Coronavirus: the geriatric emergency of 2020. Joint document of the Section on Geriatric Cardiology of the Spanish Society of Cardiology and the Spanish

- Society of Geriatrics and Gerontology. *Revista Española de Cardiología* (English Edition). 2020 Jul;73(7):569–76.
35. Markus HS, Brainin M. COVID-19 and stroke—A global World Stroke Organization perspective. *International Journal of Stroke*. 2020 Jun 29;15(4).
 36. Katneni UK, Alexaki A, Hunt RC, Schiller T, DiCuccio M, Buehler PW, et al. Coagulopathy and Thrombosis as a Result of Severe COVID-19 Infection: A Microvascular Focus. *Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Dec 24;120(12).
 37. Chan NC, Weitz JI. COVID-19 coagulopathy, thrombosis, and bleeding. *Blood*. 2020 Jul 23;136(4).
 38. Middeldorp S, Coppens M, Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020 Aug 27;18(8).
 39. Nahum J, Morichau-Beauchant T, Daviaud F, Echegut P, Fichet J, Maillet J-M, et al. Venous Thrombosis Among Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Network Open*. 2020 May 29;3(5).
 40. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thrombosis Research*. 2020 Jul;191.
 41. Ma A, Kase CS, Shoamanesh A, Abdalkader M, Pikula A, Sathya A, et al. Stroke and Thromboprophylaxis in the Era of COVID-19. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2021 Jan;30(1).
 42. Vogrig A, Gigli GL, Bnà C, Morassi M. Stroke in patients with COVID-19: Clinical and neuroimaging characteristics. *Neuroscience Letters*. 2021 Jan;743.
 43. Deshpande C. Thromboembolic Findings in COVID-19 Autopsies: Pulmonary Thrombosis or Embolism? *Annals of Internal Medicine*. 2020 Sep 1;173(5).
 44. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020 Jul 23;136(4).
 45. Dalteparin versus Unfractionated Heparin in Critically Ill Patients. *New England Journal of Medicine*. 2011 Apr 7;364(14).
 46. Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thrombosis Research*. 2020 Aug 1;192:152–60.
 47. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, Chang HL, Moreno PR, Pujadas E, et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020 Oct 20;76(16):1815–26.
 48. Trejo-Gabriel-Galán JM. Ictus como complicación y como factor pronóstico de COVID-19. *Neurología*. 2020 Jun;35(5).
 49. Bikdeli B, Madhavan M v., Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. Vol. 75, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2020. p. 2950–73.

50. McFadyen JD, Stevens H, Peter K. The Emerging Threat of (Micro)Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications. *Circulation Research*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 571–87.
51. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-Related Stroke. Vol. 11, *Translational Stroke Research*. Springer; 2020. p. 322–5.
52. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *European Heart Journal*. 2020 May 14;41(19).
53. Poyiadji N, Cormier P, Patel PY, Hadied MO, Bhargava P, Khanna K, et al. Acute Pulmonary Embolism and COVID-19. *Radiology*. 2020 Dec;297(3).
54. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. Vol. 142, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 184–6.
55. Suh YJ, Hong H, Ohana M, Bompard F, Revel M-P, Valle C, et al. Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2021 Feb;298(2).
56. Cabezón Villalba G, Amat-Santos IJ, Dueñas C, Lopez Otero D, Catala P, Aparisi A, et al. Impact of the presence of heart disease, cardiovascular medications and cardiac events on outcome in COVID-19. *Cardiology Journal*. 2021 May 25;28(3).
57. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*. 2020 Jul 1;5(7).
58. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jun 18;382(25).
59. Gómez-Mesa JE, Galindo-Coral S, Montes MC, Muñoz Martin AJ. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Current Problems in Cardiology*. 2021 Mar;46(3).
60. Barrios-López JM, Rego-García I, Muñoz Martínez C, Romero-Fábrega JC, Rivero Rodríguez M, Ruiz Giménez JA, et al. Ictus isquémico e infección por SARS-CoV-2, ¿asociación casual o causal? *Neurología*. 2020 Jun;35(5).

13.Anexos

- Abstract de este estudio enviado y aceptado para al ESC Congress 2021 – The Digital Experience.

18/5/2021

My ESC Congress Services - Abstract Preview



Step 4 of 4 : Abstract Preview

Abstract Preview

ESC Congress 2021 - The Digital Experience	
Mr Alfonso Varela Lopez (EUD ID :1184759)	
-Spain Email:alfonsovarela@hotm ail.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 (YA) Clinical Cardiology
On Behalf :	CARDIOV D
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 , RJ.Antunez Muinos ² , O.Otero Garcia ² , V.Jimenez Ram ons ² , T.Gonzalez Ferreiro ² , M.Perez-Poza ² , M.Bastos Fernandez ² , A.Garcia Campos ² , A.Varela Rom an 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	

<https://escol.escardio.org/MyESC/modules/congress/Abstract/AbstractBeforeSubmit.aspx?abstractID=9GrIawodOyXt4XYRyOs%2fyquolSBjNzBJR7RuRoTOyQC...> 1/2

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.

- Abstract del estudio “*Impacto pronóstico do tratamento con inhibidores do enzima convertedor de anxiotensina e antagonistas do receptor de angiotensina II en fase aguda e en seguimento a medio prazo nos doentes tras COVID-19.*” enviado y aceptado para el ESC Congress 2021 – The Digital Experience

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-Fernandez¹, A. Varela-Lopez¹, L. Diaz-Argueso¹, CE. Cacho-Antonio¹, P.J. Antunez-Muinos¹, O. Otero-Garcia¹, V. Jimenez-Ramons¹, T. Gonzalez-Ferreiro¹, M. Perez-Poza¹, M. Bastos-Fernandez¹, A. Garcia-Campos¹, J. Lopez-Pais², D. Lopez-Otero¹, JR. Gonzalez-Juanatey¹ - (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 mortality³, 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.

- Estudio “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.” del que forma parte este trabajo.

TITLE PAGE

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, Victor 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-2⁶¹⁶²⁶³⁶⁴, 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) ⁶⁵.

Even do the infection can cause severe disease in any person, one of the largest analyses conducted⁶⁶ 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 ⁶⁷⁶⁸. Angiotensin I upregulates a metalloprotease (ADAM-17) which increases the solubility of ACE2 (a form not valid for SARS-Cov-2 binding)⁶⁹⁷⁰ and also releases pro-inflammatory cytokines that downregulate ACE2 cell surface expression reducing SARS-CoV-2 capability of damage ⁷¹.

Increased susceptibility of patients taking angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) use in COVID-19 pandemic and discontinuation of this medication has been proposed ⁷². At first moment, the impact of ACEI and angiotensin receptor blockers (ARB) on the evolution of COVID was controversial⁶³⁶⁷⁷³⁷⁴,—scientific societies and government agencies recommended continuing with this treatment considering the lack of evidence of that hypothesis ⁷⁵⁷⁶ 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 ^{77 78 79}

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 WHO⁸⁰ 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 time⁸¹, 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 ⁸², 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

⁸². 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 ⁸³. Furthermore, available data do not support discontinuation of ACEI/ARB in HF patients with COVID-19 as this may increase the risk of death ⁸⁴. Hence, it could be recommended that HF patients continue guideline-directed medical therapy, including ACEI, ARB or sacubitril/valsartan, irrespective of COVID-19 ⁸⁵.

Based on these data, scientific societies and government agencies recommend continuing with this treatment ^{75 76}, 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 pneumocytes⁶⁷⁷³ leading to its internalization after priming by the transmembrane protease, serine 2 ⁶⁷⁶⁸. After the virus enters the cell, it releases its ARN 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 levels⁶⁹⁷⁰. 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). ⁶³⁶⁷⁷³. So, down-regulation of ACE2 cell surface expression reduces ARS-CoV-2 capability of damage ⁷¹.

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 disease⁸⁶⁸¹. Chronic treatment with these medications increases the expression of ACE2⁸⁷. 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 expression⁷². On the other hand, angiotensin II takes part in the immune-response of ARDS, so its depuration though ACE2 may be beneficial ⁷⁴.

By the time of the development of this work, scientific societies and government agencies recommend continuing with this treatment ⁷⁵⁷⁶. 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_term=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/ μ L	6.5±3.6	6.7±4.2	6.4±3.4	0.598
Lymphocytes, x1000/ μ L	0.9±0.8	0.9±1.0	0.9±0.7	0.994
Platelets, x1000/ μ L	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 \pm 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
Values are n (%).				
ICU: Intensive Care Unit. ECMO: Extra Corporeal Membrane Oxygenator. PE: Pulmonary emboli.				

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
ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitors. ARBs: angiotensin II receptor blockers. MACE: Major Adverse Cardiovascular Events: Infarction, stroke, cardiovascular death.						
* Adjustment for those variables with a p value <0.05 in the univariate analysis.						

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.

