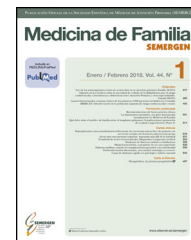




Medicina de Familia SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



REVISIÓN

COVID-19 y enfermedad cardiovascular y renal: ¿Dónde estamos? ¿Hacia dónde vamos?

V. Pallarés Carratalá^{a,b,*}, C. Górriz-Zambrano^c, C. Morillas Ariño^{d,e}, J.L. Llisterri Caro^f y J.L. Górriz^{e,g}

^a Medicina Familiar y Comunitaria, Unidad de Vigilancia de la Salud, Unión de Mutuas, Castellón, España

^b Departamento de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universitat Jaume I, Castellón, España

^c Medicina Familiar y Comunitaria, CAP Sant Pere, ABS Reus 1, Reus, Tarragona, España

^d Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia, España

^e Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universitat de València, Valencia, España

^f Medicina Familiar y Comunitaria, Fundación de Investigación SEMERGEN (Madrid), Clínica Vallada, Valencia, España

^g Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA, Valencia, España

Recibido el 4 de mayo de 2020; aceptado el 6 de mayo de 2020

PALABRAS CLAVE

COVID-19;
Enfermedad
cardiovascular;
Enfermedad renal
crónica;
Morbilidad;
Mortalidad

Resumen La pandemia SARS-CoV-2 es una emergencia sanitaria global y necesitamos conocer más sobre ella.

Los pacientes con riesgo cardiovascular y renal previo se han identificado como especialmente vulnerables para una mayor morbilidad y mortalidad cuando sufren la COVID-19, y una proporción considerable de pacientes pueden desarrollar una lesión vascular en el contexto de la enfermedad que conlleva una mayor letalidad. Las complicaciones cardiovasculares y renales representan un problema, y es probable que en un futuro próximo puedan suponer una amenaza para los pacientes que han sobrevivido a la COVID-19.

Como médicos no podemos olvidar que durante una epidemia como esta otras enfermedades —crónicas— siguen presentes, y los pacientes continúan precisando atención. Estamos obligados a vigilar de una forma incluso más intensa sus tratamientos y el grado de control. Además, no debemos olvidar que las situaciones urgentes siguen presentándose en esta situación de pandemia y precisan atención rápida; en esta situación actual es muy probable que muchos pacientes, por miedo, no hayan buscado atención médica.

La situación durante la epidemia y la incertidumbre de la época post COVID-19 exige la intensificación en el control y seguimiento de la enfermedad cardiovascular y renal de nuestros pacientes. La atención primaria constituye un nivel asistencial clave para el cuidado de la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pallares.vic@gmail.com (V. Pallarés Carratalá).

<https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.05.005>

1138-3593/© 2020 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

COVID-19;
Cardiovascular
disease;
Chronic kidney
disease;
Morbidity;
Mortality

población con enfermedad cardiovascular. Del mismo modo, y ante este nuevo escenario sanitario, necesitamos impulsar las medidas de prevención y control que emanen de los estudios actualmente en desarrollo. Ahora más que nunca necesitamos la investigación, crucial para mejorar el pronóstico cardiovascular y renal de nuestros pacientes.

© 2020 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

COVID-19 and cardiovascular and kidney disease: Where are we? Where are we going?

Abstract The SARS-CoV-2 pandemic is a global health emergency and we need to know more about it.

Patients with cardiovascular risk and previous kidney risk have been identified as especially vulnerable for greater morbidity and mortality when they suffer from COVID-19. A considerable proportion of patients can develop a vascular lesion in the context of the disease that entails a greater lethality. Cardiovascular and renal complications represent a problem and, probably in the near future, may pose a threat to patients who have survived COVID-19.

As physicians, we cannot forget that during an epidemic like this, other chronic diseases are present, and patients continue to require care. We are obliged to monitor even more intensely their treatments and control degree. Furthermore, we must not forget that urgent situations continue to arise in this pandemic situation and require prompt attention. In this current situation, it is very likely that many patients, out of fear, have not sought medical attention.

The situation during the epidemic and the uncertainty of the post-COVID-19 period, requires intensification in the control and monitoring of cardiovascular and kidney disease in our patients. Primary care constitutes a key level of care for the care of the population with cardiovascular disease. Likewise, and in the face of this new health scenario, we need to promote the prevention and control measures that emanate from the studies currently underway. Now, more than ever, we need research, crucial to improve the cardiovascular and renal prognosis of our patients.

© 2020 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la enfermedad COVID-19 (acrónimo del inglés *Coronavirus Disease 2019*) como una pandemia mundial causada por un nuevo coronavirus que ha sido denominado SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*)¹, una enfermedad que, desde China, pasando por Europa y llegando a Estados Unidos, ofrece todo un desafío en la batalla para combatirla y que pasará a los anales de la historia de la humanidad como la epidemia que cambió la forma de ser y hacer en el mundo tal y como lo conocíamos hasta ahora.

Pese a que sabíamos bastante de epidemias anteriores, como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) o el síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS), en este caso no solo las complicaciones pulmonares son la tónica, sino que las complicaciones extrapulmonares son las que están marcando la evolución de esta enfermedad. Por otra parte, la comorbilidad asociada es muy prevalente en los pacientes con COVID-19 y sobre todo entre los que desarrollan sus formas más graves, lo que genera una afectación sistémica que avanza en muchos casos sin ser detectada hasta sus

estadios más avanzados². Desafortunadamente, por el momento no hay un tratamiento válido para la COVID-19 realmente disponible.

Los pacientes con factores de riesgo cardiovascular (FRCV), que incluyen sexo masculino, edad avanzada, hipertensión, diabetes y obesidad, sin olvidar la dislipemia y el tabaquismo, así como aquellos con enfermedad cardiovascular (ECV) y cerebrovascular previa, han sido identificados como poblaciones particularmente vulnerables para una mayor morbimortalidad cuando sufren la COVID-19. Además, una proporción considerable de pacientes puede desarrollar una lesión vascular en el contexto de la COVID-19, lo que conlleva un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria. Las complicaciones cardiovasculares (CV) representan un problema, y es probable que en un futuro próximo supongan una amenaza importante para los pacientes que han sobrevivido a la COVID-19.

COVID-19 y factores de riesgo cardiovascular

Hipertensión arterial y SARS-CoV-2

Entre los FRCV, la hipertensión arterial (HTA) aparece en todas las series como el más prevalente en el

paciente COVID-19. Así, en un estudio de 138 pacientes con síntomas graves de enfermedad el 58,3% tenían hipertensión³. Se desconocen los mecanismos que subyacen en la posible relación entre la HTA y la COVID-19, pero teniendo en cuenta el importante papel del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)/ACE2 (enzima convertidora de la angiotensina 2) en la fisiopatología de la HTA, es posible que la disregulación del sistema sea una causa importante. Múltiples evidencias sugieren que el SARS-CoV-2 infecta las células huésped al unirse al receptor ACE2 ampliamente expresado en el sistema CV. A la luz de esto, se ha propuesto que el tratamiento de la HTA con inhibidores de SRAA (BSRAA) puede influir en la unión del SARS-CoV-2 a ACE2, promoviendo la enfermedad⁴. Esto se basa en algunos hallazgos experimentales que muestran que los BSRAA causan un aumento compensatorio en los niveles tisulares de ACE2⁵, y que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) podrían ser perjudiciales en pacientes expuestos al SARS-CoV-2⁶. Sin embargo, no hay evidencia clara de que el uso de IECA o de bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARAI) conduzca a una disregulación de ACE2 en tejidos humanos. Los datos disponibles de muestras de sangre sugieren que no hay asociación entre los niveles circulantes de ACE2 y el uso de BSRAA⁷. También parece que, en modelos experimentales, los BSRAA pueden tener una influencia potencialmente protectora^{8,9}. Esta hipótesis está basada en la demostración de que la unión del virus a ACE2 conduce a una baja regulación de ACE2, que aumenta la producción de angiotensina II pero reduce la angiotensina 1-7. Esto contribuye al aumento de la permeabilidad vascular pulmonar mediada por AT1, lo que agravaría la clínica pulmonar. Por lo tanto, una mayor expresión de ACE2 después de la terapia crónica con BSRAA puede proteger a los pacientes con COVID-19 de la permeabilidad de las lesiones pulmonares agudas. Dos mecanismos complementarios pueden explicar tal hipótesis: los BSRAA continuarán bloqueando la activación excesiva del receptor de la angiotensina (ATR) debido a la infección viral y, en paralelo, regularán al alta ACE2, aumentando así la producción de angiotensina 1-7¹⁰.

Hasta la fecha no hay evidencia clínica que respalde los efectos adversos o beneficiosos de los BSRAA en pacientes con COVID-19, y en línea con las directrices de las principales sociedades de cardiología e hipertensión, los pacientes con IECA o ARAI no deben interrumpir su tratamiento^{7,11,12}.

Recientemente, Acanfora et al.¹¹ describen una hipótesis como posible enfoque alternativo para el tratamiento de la COVID-19 en base al tratamiento con sacubitrilo/valsartán utilizado en el manejo de la insuficiencia cardíaca (IC)¹³. Proponen, en base a los argumentos anteriores sobre el BSRAA, que se revise también el papel de la neprilisina y su inhibidor sacubitrilo asociado a valsartán, ya que se ha observado que la combinación de ambos reduce la concentración de citocinas proinflamatorias y el recuento de neutrófilos, al tiempo que aumenta el recuento de linfocitos. Además, han demostrado que la administración temprana de sacubitrilo/valsartán reduce los niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad y aumenta el recuento de linfocitos en pacientes con IC aguda.

Pese a lo comentado, aún conocemos muy poco, y será primordial seguir la vigilancia intensiva de los pacientes con

HTA, ECV e IC, ya que parecen ser predictores tanto para la enfermedad grave, para el ingreso en la UCI y para mortalidad por COVID-19¹⁰. Esperamos estudios con gran número de pacientes afectados por la COVID-19 en que se puedan analizar los resultados clínicos en pacientes hipertensos que reciban o no BSRAA.

Diabetes y SARS-CoV-2

Hasta ahora la comorbilidad que más se asocia con la infección por COVID-19 es la HTA, pero no es desdeñable el número de pacientes que también presentan diabetes mellitus (DM), como se ha observado en un metaanálisis de seis estudios (1.527 pacientes con COVID-19) en el que la prevalencia de HTA, ECV y DM fue del 17,1, del 16,4 y del 9,7%, respectivamente¹⁴. Como se ha descrito, la DM agrava el pronóstico de la COVID-19, y la mortalidad en pacientes con diabetes es del 7,3%¹⁵.

Precauciones con algunos fármacos en la DM2. Recientemente varios fármacos para el tratamiento de la DM tipo 2 (DM2) han demostrado beneficio CV y renal¹⁶⁻¹⁸. Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) han demostrado beneficios en IC, enfermedad renal diabética e incluso en mortalidad¹⁹⁻²¹. No obstante, en determinadas situaciones, especialmente relacionadas con depleción de volumen o enfermedades intercurrentes, pueden asociarse a deterioro renal transitorio o cetoacidosis diabética (CAD) normoglucémica.

Los iSGLT2 presentan efecto diurético y natriurético con descenso de la presión arterial entre 3-5 mmHg²². La infección por SARS-CoV-2 puede asociarse a astenia, menor ingesta alimentaria y sodio, y como consecuencia, mayor descenso de la presión arterial, especialmente en pacientes que reciben elevadas dosis de diuréticos o en aquellos con presión arterial más baja²³.

Por otra parte, las agencias reguladoras han informado sobre el riesgo de desarrollar CAD en pacientes que reciben iSGLT2²⁴. Los datos de incidencia varían entre 0,16 a 0,76 eventos por 1.000 años-paciente. Los factores de riesgo que pueden predisponer a los pacientes que toman un iSGLT2 a CAD son las condiciones que conducen a una ingesta restringida de alimentos o deshidratación severa, abuso de alcohol, una reserva baja de función de células beta o reducción repentina en la dosis de insulina, junto a un aumento de los requerimientos de la misma debido a una enfermedad aguda. A pesar de la muy baja prevalencia de CAD y deterioro renal leve e hipotensión que se detecta tras iSGLT2, estas complicaciones pueden aparecer con mayor frecuencia cuando aparecen enfermedades concomitantes, como la infección por COVID-19.

Una reciente alerta de seguridad del Instituto de Salud Británico sugiere que los pacientes con DM2 en tratamiento oral con iSGLT2 deberían suspender el tratamiento de inmediato si desarrollan síntomas relacionados con la COVID-19. En esta alerta se especifican las siguientes recomendaciones en caso de llevar tratamiento con iSGLT2²⁵: a) los pacientes con DM tipo 1 en tratamiento con iSGLT2 se les debe aconsejar interrumpir inmediatamente este tratamiento y ajustar las dosis de insulina; b) los pacientes con DM2 en tratamiento con insulinoterapia que han tenido experiencias previas de cetoacidosis en situaciones de enfermedad deben

interrumpir inmediatamente el tratamiento con iSGLT2; c) los pacientes con DM2 y antidiabéticos orales pueden continuar con el tratamiento con iSGLT2 siempre y cuando no hayan síntomas de enfermedad por COVID-19, en cuyo caso deben interrumpirlos inmediatamente; d) a ningún paciente ingresado por sintomatología del COVID-19 se le debe prescribir un iSGLT2.

Sin embargo, no hay ningún estudio publicado hasta la fecha de esta revisión que apoye esta recomendación. Probablemente sería necesario individualizar esta recomendación y suspender los iSGLT2 en pacientes que presentan síntomas que predisponen a una disminución de la presión arterial o del volumen vascular, para evitar tanto el deterioro de la función renal como la CAD. Por otro lado, se ha recomendado considerar medir los cuerpos cetónicos en sangre capilar en estos pacientes con riesgo de CAD. En el caso de encontrar cuerpos cetónicos $>0,6$ mmol/l se deben interrumpir los iSGLT2, ingerir glucosa y consultar inmediatamente al médico (recomendaciones de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición). Igualmente deberíamos considerar la «regla de los días de enfermedad» (*sick day rules*) en relación con la suspensión de determinados fármacos para evitar complicaciones como hipotensión o CAD²⁶.

Dado el progresivo aumento en la prescripción de iSGLT2, sería de interés para los médicos de atención primaria conocer el riesgo asociado con estas complicaciones y su detección precoz para proporcionar las recomendaciones adecuadas y la suspensión de determinados tratamientos. Esto es hoy más relevante porque en esta pandemia un porcentaje elevado de las consultas en atención primaria se realizan en forma telefónica. En este sentido, los pacientes que reciben iSGLT2 deberían ser informados sobre estos síntomas para minimizar posibles complicaciones. Por el contrario, la interrupción generalizada de fármacos que han demostrado un beneficio CV y renal podría tener un impacto negativo en el pronóstico de los pacientes diabéticos. Por lo tanto, es importante conocer las situaciones en las que deberían suspenderse, debiendo mantenerse en el resto de las circunstancias, que son la mayoría.

Hasta el momento en el que tengamos un tratamiento específico para el virus, el manejo del tratamiento de la diabetes en pacientes con COVID-19 consiste en buscar el mejor control metabólico sin hipoglucemias, ya que el pronóstico mejora claramente si se presenta un adecuado control metabólico. En caso de infección aguda se suspenderán los iSGLT2 por el riesgo aumentado de cetosis y de desarrollo de CAD. La presencia de anorexia en relación con la infección obliga a ajustar la dosis de insulino terapia para prevenir las hipoglucemias y suspender los secretagogos clásicos (sulfonilureas y glinidas) por el riesgo de hipoglucemias ante la menor ingesta. Es conveniente la monitorización de glucemia durante la infección para ajuste de las dosis de insulino terapia en relación con el control preprandial y la cantidad de ingesta (con dosis prandiales y dosis correctoras de análogos de insulina rápida antes de las ingestas).

En la actualidad no hay datos de que el SARS-CoV-2 se una a la enzima dipeptidilpeptidasa 4 (DPP4) como lo hace el MERS-CoV. Como la DPP4 es una enzima ubicua en el organismo y tiene funciones potencialmente protectoras en el pulmón, se ha hipotetizado que el uso de iDPP4 no sería conveniente en infecciones de MERS-CoV, pero no se ha

demostrado en infecciones por COVID-19. Por ello, los iDPP4 como los aGLP1 se pueden mantener en caso de infección²⁷.

Dislipemia y SARS-CoV-2

Muy poco se ha escrito en relación con la dislipemia en el contexto de la infección por SARS-CoV-2, a pesar de que este FRCV se encuentra presente en más del 50% de los pacientes mayores de 50 años en nuestro país²⁸. Es por ello que una elevada proporción de pacientes que sufrirán la COVID-19 (más prevalente en >65 años) estarán bajo tratamiento con estatinas, además de todos aquellos con ECV previa (prevención secundaria).

Estatinas en el paciente COVID-19. Las estatinas son uno de los fármacos más utilizados en el mundo y tienen un papel fundamental en el tratamiento de los pacientes con ECV establecida y en pacientes con alto riesgo CV. Las evidencias del papel de estas en pacientes con la COVID-19 son escasas. Es importante conocer cómo interactúan lípidos, estatinas e infección viral para decidir continuar, iniciar o suspender el tratamiento en un paciente con la COVID-19, teniendo en cuenta que la ECV está asociada al mayor riesgo de mortalidad por este. Algunos de los mecanismos postulados en este incremento del riesgo son: el daño miocárdico directo mediado por receptores ACE2, la excesiva respuesta inflamatoria, la hipoxia, la presencia de daño microvascular y la microtrombosis. La tasa de mortalidad global por la COVID-19 (2,3-4%) aumenta al 10-15% en los pacientes con ECV previa.

En una guía recientemente publicada por el Massachusetts General Hospital se propone mantener el uso de estos hipolipemiantes en infecciones por SARS-CoV-2 e iniciar tratamiento en pacientes con ECV previa²⁹.

Las estatinas tienen un amplio margen de seguridad. La elevación de las enzimas hepáticas es uno de sus efectos adversos, aunque solamente el 0,001% de los pacientes presentan hepatotoxicidad severa. En las infecciones por SARS-CoV-2 se ha reportado elevación de enzimas hepáticas en el 15-53% de los casos³⁰. El protocolo del Massachusetts General Hospital²⁹ propone un control de enzimas hepáticas mientras se administra terapia con estatinas, y discontinuar su tratamiento si dichas enzimas exceden 5 veces el límite superior a la normalidad, o bien la fosfatasa alcalina y bilirrubina total aumentan 3 veces su límite de normalidad. En estos casos se deberá interrumpir la terapia con estatinas hasta que las enzimas hepáticas regresen a niveles por debajo de estos valores. Hay una extensa evidencia de la seguridad de las estatinas, aunque la seguridad de su administración en pacientes con la COVID-19 no se ha establecido aún³¹.

Interacciones farmacológicas de las estatinas con drogas para el tratamiento de COVID-19. Las estatinas son metabolizadas por isoenzimas del CYP450, con excepción de la pravastatina, que es metabolizada en el citosol celular. Atorvastatina, lovastatina y simvastatina sufren metabolismo de primer paso por la CYP3A4^{32,33}.

El lopinavir/ritonavir y el atazanavir son fármacos inhibidores de la proteasa que se utilizan en el tratamiento del VIH y se utilizan en algunos protocolos en pacientes con la COVID-19. Los inhibidores de la proteasa son también inhibidores de la CYP3A4 y sustrato de OATP1B1 y

OATP1B3 (transportadores de membrana que permiten la entrada de las estatinas al hepatocito). El uso concomitante de los inhibidores de las proteasas con estatinas que utilicen esas mismas vías de metabolización aumenta el riesgo de rabdomiólisis y hepatotoxicidad por un aumento de las concentraciones plasmáticas de las mismas. La lovastatina y la simvastatina están contraindicadas en asociación con cualquiera de estos fármacos, con lo cual deben suspenderse inmediatamente. En pacientes tratados con lopinavir/ritonavir la dosis máxima recomendada de atorvastatina es de 20 mg/día y la de rosuvastatina de 10 mg/día, y como alternativa se podría utilizar pravastatina o pitavastatina con control de enzimas hepáticas^{34,35}.

Con las evidencias actuales, la recomendación es continuar la terapia con estatinas en los pacientes con la COVID-19 y ECV establecida o con alto/muy alto riesgo CV, siempre revisando las posibles interacciones farmacológicas con los tratamientos administrados para la infección por SARS-CoV-2. Es importante el control de las enzimas hepáticas en los pacientes ingresados por la COVID-19.

COVID-19 y enfermedad cardiovascular

La gran mayoría de estudios, realizados hasta el momento en China, sugieren una potente asociación entre ECV y la COVID-19 severa. Un análisis de las características epidemiológicas y clínicas de 99 casos de la COVID-19 indicó que alrededor del 40% tenían ECV y enfermedad cerebrovascular previas a la infección³⁶. Un metaanálisis de seis estudios que incluyeron 1.527 pacientes con la COVID-19 examinó la prevalencia de ECV e informó que la prevalencia de HTA fue del 17,1%, la de ECV del 16,4% y la de DM del 9,7%¹⁴. Los pacientes más graves y que requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) eran más propensos a tener estas comorbilidades en comparación con los pacientes que no son subsidiarios de UCI³⁷, y se observó una mayor tasa de letalidad en los pacientes con ECV (10,5%), DM (7,3%) y HTA (6,0%) en relación con la tasa de letalidad total (2,3%)¹⁵.

Numerosos estudios de cohortes muestran resultados similares que sugieren un mayor riesgo de eventos adversos en pacientes con ECV que contraen la COVID-19, y los datos se repiten en los estudios que se están publicando en otros países. A medida que dispongamos de estos datos, el análisis de cohortes multinacionales ayudará a conocer mejor la estratificación del riesgo de enfermedad en los estadios moderados/severos, especialmente para pacientes con ECV previa^{38,39}.

Por otra parte, los pacientes que desarrollaron las formas más graves de la COVID-19 y que ingresaron en la UCI desarrollaban daño miocárdico agudo. En 41 pacientes diagnosticados con la COVID-19 se observó que la troponina I ultrasensible (hs-cTnI) aumentó sustancialmente en 5 pacientes con diagnóstico de lesión cardíaca relacionada con el virus, y 4 de ellos necesitaron ingreso en la UCI³. Otro estudio de 138 pacientes con la COVID-19 ingresados en la UCI tenían más probabilidades de tener complicaciones isquémicas y/o arritmia⁴⁰. La afectación cardíaca, al menos cuando se analiza la elevación de biomarcadores (troponina T o BNP), es una característica muy relevante en la enfermedad por la COVID-19: se asocia con un peor pronóstico⁴¹ e incluso es un mayor predictor de riesgo de

mortalidad que la edad, la DM, la enfermedad pulmonar o la ECV previa. De hecho, en una cohorte de Wuhan la lesión miocárdica y la insuficiencia cardíaca contribuyeron al 40% de las muertes, ya sea por sí mismas o en combinación con insuficiencia respiratoria⁴².

Se han descrito complicaciones tromboticas arteriales y venosas, miocarditis con evolución hacia la IC y todo tipo de arritmias que complican el curso de la COVID-19, a lo que se añaden los posibles efectos pro-arritmicos del tratamiento médico dirigido a la COVID-19 y sus complicaciones². La verdadera prevalencia de ECV se desconoce, ya que por el momento no hay registros nacionales ni recopilación de datos estandarizados, existiendo sesgos en el muestreo al contabilizarse solo los pacientes más graves y los hospitalizados.

El daño miocárdico y la IC, ya sea sola o en combinación con insuficiencia respiratoria, representan hasta el 40% de la mortalidad en los pacientes más graves. En el caso de la IC es muy importante el diagnóstico diferencial de sospecha entre IC y la COVID-19 en base a datos analíticos y radiológicos (tabla 1), y se recomienda la realización de una ecocardiografía urgente en los pacientes que desarrollen IC, arritmia, cambios en el electrocardiograma o cardiomegalia^{43,44}.

Los mecanismos patogénicos no están claramente establecidos, imbricándose la infección miocárdica directa por el virus y las consecuencias de la lesión pulmonar con hipoxia y la respuesta sistémica inflamatoria. Sobre estos factores se añaden los factores que regulan la función inmune, y entre ellos la edad supone el más importante para la susceptibilidad y la gravedad de la COVID-19.

En el abordaje los pacientes COVID-19 con algún tipo de cardiopatía, y sobre todo la IC, se recomienda valorar el tratamiento concomitante y no suspender el tratamiento previo.

COVID-19 y riñón

Aunque parece claro que la relación con la ECV es la diana sobre la que poner el foco de atención, surgen evidencias de que otros órganos se ven comprometidos.

A nivel renal, el SARS-CoV-2 afecta a células epiteliales tubulares proximales renales cultivadas, las células mesangiales glomerulares y los podocitos, que expresan ACE2 como receptor en su superficie y representan un objetivo para la COVID-19⁴⁴. En necropsias de pacientes fallecidos por infección por SARS-CoV-2 los hallazgos de microscopía electrónica han mostrado inclusiones virales en las células endoteliales renales, apoptosis y endotelitis en riñón, corazón, intestino delgado y pulmón, mostrando una clara congestión de vasos en este último órgano⁴⁵. La presencia de partículas virales en las células endoteliales y una acumulación de células inflamatorias, con evidencia de apoptosis o muerte celular endotelial e inflamatoria, puede sugerir que la afectación por la COVID-19 puede ser una endotelitis o una disfunción endotelial/vascular generalizada con afectación de todo el sistema CV. Ello puede basarse en que el virus usa el receptor ACE2 para la entrada en la célula, y este receptor está ampliamente expresado en riñón, corazón, pulmón e intestino⁴⁵. Es de destacar que no se ha detectado carga viral de SARS-CoV-2 en muestras de orina en los

Tabla 1 Diagnóstico diferencial de sospecha entre insuficiencia cardíaca y COVID-19 en base a datos analíticos y radiológicos⁴⁴

	COVID-19	Insuficiencia cardíaca
Analítica		
Linfopenia	+++	—
ProBNP	—/+	+++
PCR	+++	+
Dímero-D	+++	—/+
Pruebas de imagen		
Radiografía de tórax		
Infiltrados	Periféricos	Centrales, en alas de mariposa
Hilios aumentados	—/+*	+++
Cardiomegalia	—*	+
Derrame pleural	—*	+
TAC		
	Imágenes en vidrio deslustrado de predominio periférico bilaterales (al inicio pueden ser unilaterales)	Imágenes en vidrio deslustrado de predominio central
	+/- condensaciones segmentarias	Condensación de predominio central
	+/- engrosamiento pleural	Dilatación de venas pulmonares
		Derrame pleural

PCR: proteína C reactiva; ProBNP: pro-péptido natriurético cerebral; TAC: tomografía axial computarizada.

* Puede estar presente en insuficiencia cardíaca previa.

pocos estudios que lo buscaron en un pequeño número de pacientes⁴⁶.

En la actualidad, la literatura sobre enfermedad renal crónica (ERC) y la COVID-19 es limitada, encontrando escasas citas relevantes pero que nos indican que la presencia de ERC se asocia a un mayor riesgo de enfermedad severa⁴⁷. Por otra parte, se ha detectado que en pacientes con la COVID-19 hasta un 44% desarrollan proteinuria y un 15,5% incrementan sus niveles de creatinina⁴⁸. La ERC también es un factor de riesgo para mortalidad en la infección por la COVID-19; de hecho, los pacientes que requirieron ingreso en la UCI presentaron de 2 a 6,7 veces mayor prevalencia de ERC que los que no ingresaron⁴⁹.

Es importante considerar algunos aspectos claves de la afectación renal con SARS-CoV-2. Entre ellos hay que destacar que la ERC representa un factor de riesgo para desarrollar complicaciones por la COVID-19, que las comorbilidades como HTA, DM y ECV previa son factores de riesgo para la enfermedad y que la disminución de la función renal provoca alteraciones marcadas en el sistema inmunitario. Todo ello contribuye a la implicación de la ERC en la morbi-mortalidad de la infección por la COVID-19⁴⁷.

Un registro de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) sobre infección por la COVID-19 que analiza los pacientes en tratamiento sustitutivo renal ha mostrado que sobre 1.063 pacientes reportados (63% en hemodiálisis, 33% trasplantados renales y 3% en diálisis peritoneal) la mortalidad cruda sin ajuste era del 24%, siendo significativamente mayor en los pacientes en hemodiálisis. Estos datos nos indican la elevada tasa de letalidad, así como la importancia de potenciar las técnicas domiciliarias y el trasplante renal, no solo por la menor mortalidad sino por la menor posibilidad de contagiar y ser contagiado en situaciones como la actual³⁷. Desafortunadamente, no hay datos ni registros de pacientes con ERC no en diálisis.

Implicaciones de la ERC tras la pandemia. No existen datos sobre la disminución en la incidencia de pacientes que

han iniciado terapia sustitutiva renal en estos dos últimos meses, pero se conocerán cuando se realicen los registros anuales. En cambio, un caso paradigmático en la nefrología es el trasplante renal. La pandemia ha supuesto un gran mazazo para el mantenimiento de los programas de trasplante renal, reduciéndose la media de donación diaria de 7,2 donantes al día en el mes de enero de 2020 a 1,2 donantes al día a finales de marzo, manteniéndose la actividad solo para donantes óptimos y receptores con necesidades urgentes o niños⁵⁰.

La condición asintomática de la ERC presenta una condición agravante en esta pandemia que probablemente hará que las secuelas tengan un alto impacto en su progresión. Las lesiones microvasculares o la disfunción endotelial generalizada causada por el depósito del virus en los distintos compartimentos renales van a contribuir sin duda a una mayor progresión renal, además de las consecuencias de la disminución o ausencia de asistencia en consulta de los pacientes con enfermedad avanzada. En muchos casos, ya se trate de pacientes con o sin afectación por el SARS-CoV-2, pueden darse circunstancias logísticas en la asistencia que hagan que el paciente disminuya la adherencia a los tratamientos, siendo de especial relevancia para fármacos que han demostrado beneficio CV y renal. La ganancia de peso durante la pandemia es otro aspecto que no debemos olvidar, ya que es un reconocido factor de progresión renal⁵¹. Debemos estar preparados para una intensificación o reactualización de los tratamientos que están tomando los pacientes con ERC para evitar una mayor progresión de esta, inducida por la afectación del SARS-CoV-2 o por los efectos colaterales derivados en la asistencia sanitaria. Tampoco debemos olvidar la adecuada programación del implante de catéter peritoneal o realización de acceso vascular para hemodiálisis en la realización de un inicio programado de terapia sustitutiva renal. La pandemia puede dificultar esta programación favoreciendo que se requiera un inicio de diálisis de manera urgente con la necesidad de insertar un

catéter central y hospitalización en la mayoría de los casos. La suspensión de algunos quirófanos durante la pandemia puede influir sin duda en este aspecto.

...y durante la epidemia COVID-19 ¿los pacientes siguen teniendo infartos?

Tras la declaración en España del estado de alarma y el confinamiento domiciliario de la población con el objetivo de frenar la progresión de la epidemia⁵² se ha visto afectada la atención a otras patologías, entre ellas el control y el tratamiento de los FRCV y las ECV, siendo la situación más relevante la atención urgente al infarto agudo de miocardio (IAM).

La Sociedad Española de Cardiología (SEC) realizó una encuesta telemática en 73 centros que comprenden prácticamente la totalidad de centros que participan dentro de las redes específicas de atención al infarto, y los resultados de este estudio reflejan una disminución muy importante de la actividad asistencial y del número de procedimientos de cardiología intervencionista realizados como consecuencia de la epidemia de la COVID-19; especialmente preocupante es el dato de una reducción del 40% en los casos de intervencionismo en el seno del IAM⁵³.

En Hong Kong se observó algo similar, y los tiempos en la atención al infarto empeoraron de forma muy significativa, con un tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el primer contacto de 318 min de mediana, mientras que en los casos atendidos antes de la epidemia este tiempo era de 82 min⁴. En España, los datos del estudio de la SEC confirman que, además de este mayor retraso, hay un número muy importante de pacientes con IAM que no llegan a demandar atención sanitaria. La razón es muy probablemente el temor de los pacientes a contagiarse por la COVID-19 en los hospitales. Este hecho es especialmente preocupante, dado que muchos de los pacientes con IAM presentan muerte súbita por fibrilación ventricular de forma precoz y no llegan a tener acceso al tratamiento⁵⁴. El resto de tiempos hasta la reperusión, incluidos los intrahospitalarios, también se vieron incrementados de forma muy significativa en el estudio de Hong Kong⁵⁵, y es esperable que algo parecido esté sucediendo en nuestro país: muchos pacientes no solicitarán atención médica y, para los que la soliciten, el tiempo hasta la reperusión será superior a lo normal, por lo que se espera un incremento en la mortalidad por IAM, con muchos pacientes que presentarán muerte súbita extrahospitalaria y con tiempos de evolución prolongados en el caso de quienes consulten, con el consiguiente incremento de complicaciones. Es labor de las sociedades científicas y de las autoridades sanitarias comunicar a la población que la atención en los centros sanitarios es segura, que se han establecido circuitos para la adecuada atención de pacientes, tanto en los centros de salud como en los hospitales, que garantizan su protección ante un posible contagio, y que ante síntomas potencialmente compatibles con IAM u otras patologías graves (ictus, embolia pulmonar, disección de aorta) deben requerir asistencia inmediata. Por otra parte, tampoco podemos descartar que exista un infradiagnóstico del IAM en pacientes que acuden al hospital, dado que la actividad asistencial está muy centrada en la atención a pacientes con infección por la COVID-19. Por tanto, también

deberíamos insistir al personal que está trabajando durante la pandemia en los servicios de urgencia (centros de salud y hospitalarios) de la importancia de un diagnóstico lo más preciso posible, y lo más precoz, del IAM⁵³.

El futuro de la enfermedad cardiovascular tras la COVID-19

La infección severa por COVID-19 se asocia a daño miocárdico y arritmia cardíaca. Puede debutar como trombosis arterial o venosa, con el consiguiente síndrome coronario agudo o tromboembolismo venoso, o provocar miocarditis y tener un papel protagonista en los pacientes con IC.

Los pacientes con FRCV y/o ECV, en general, tienen las mismas probabilidades de contraer la COVID-19 que los que no padecen una ECV. En el caso de contraer la infección, su pronóstico es peor, son pacientes de riesgo⁵⁶.

La ECV asociada a la COVID-19 probablemente incluya la disregulación del SRAA/receptores ECA2 debido a la infección por la COVID-19 y comorbilidades como la HTA. En todo caso, la inflamación sistémica (tormenta de liberación de citoquinas) y los efectos procoagulantes inducidos por la infección vírica son una de las causas de la inestabilización de la ECV crónica estable⁵⁷.

La pandemia por la COVID-19 nos está advirtiendo de la necesidad de tomar mayor conciencia (médicos y pacientes) de que la situación CV y renal previa de nuestros pacientes condicionará su pronóstico inmediato, lo que nos debe obligar a una mayor vigilancia de los tratamientos y del grado de control de estos.

Quedan a día de hoy muchos interrogantes que deberemos ir respondiendo lo antes posible, entre otros: ¿qué sucederá con la inflamación sistémica concomitante a la infección por SARS-CoV-2?, ¿qué pasará con los efectos del tratamiento intensivo en la fase aguda?

Es plausible inferir que se pueda producir un incremento en la morbimortalidad CV a medio y a largo plazo, ya sea derivado de la disminución durante la pandemia de la actividad en el control y seguimiento de los principales FRCV, o bien derivado de los daños colaterales ocasionados por la COVID-19, especialmente por la persistencia de la actividad inflamatoria sistémica y procoagulante tiempo después de la resolución de la infección respiratoria. Todos estamos preocupados ante las expectativas de aumento de la morbimortalidad CV atribuible a la anulación de pruebas y el retraso de consultas presenciales. Tampoco tenemos datos de cómo ha sido el grado de control de los distintos FRCV durante el confinamiento, o la adherencia terapéutica a los fármacos CV. Son más dudas que se deben aclarar en el futuro inmediato para saber qué hacer en caso de un rebrote epidémico⁵⁸.

Por otra parte, sabemos cuáles son los principales factores de riesgo para la aparición sintomática de la COVID-19, pero poco sabemos de los «factores de protección» que puedan coadyuvar en la futura neutralización de la gravedad de la enfermedad. Por ejemplo, algunos fármacos indicados en patologías de base y que se asocian a un mejor pronóstico cuando aparece la COVID-19 (antitrombóticos, antihipertensivos, estatinas, antiarrítmicos, vasodilatadores...) o cómo han influido los estilos de vida en pacientes frágiles⁵⁸.

En todo caso, como siempre se ha dicho, las medidas de prevención CV deben estar presididas por la adopción, o mantenimiento en su caso, de un estilo de vida saludable, con especial atención a la dieta mediterránea, ejercicio físico y abstención de hábitos tóxicos⁵⁹. Es importante que los pacientes con ECV se mantengan al día con las vacunas, incluida la vacuna antineumocócica, dado el mayor riesgo de infección bacteriana secundaria con la COVID-19⁶⁰.

Es más que evidente, que la crisis sanitaria ha obligado al sistema de salud a reorganizarse. Sin duda, la actual situación de pandemia ha cambiado, y cambiará, definitivamente el modelo de atención sanitaria en general, y en particular de la ECV y de la enfermedad renal, en nuestro país. Ha llegado el momento de la «telemedicina», de las nuevas tecnologías de la información, de la consulta virtual. También ha llegado la hora de la «atención primaria». Este ámbito, constituye un nivel asistencial clave para el cuidado de la población con ECV y enfermedad renal. El seguimiento domiciliario es y será crucial en la detección precoz y rápida de los síntomas y/o signos de alarma en estos pacientes.

Ante la situación de emergencia debido a la propagación del SARS-CoV-2 y la incertidumbre que nos inunda hay que apostar por seguir las recomendaciones de los expertos en salud pública. Es el momento de la ciencia y de la investigación. Las revistas científicas más prestigiosas del mundo están dando un protagonismo especial a la pandemia publicando «día a día» los resultados extraídos de la investigación basada en la evidencia. Esta información, sin duda, será clave para el conocimiento y el control de la ECV en tiempos de la COVID-19. Ahora, contra el coronavirus, necesitamos más investigación, y más que nunca⁶¹.

Conclusiones

- Los datos actuales muestran que la infección por SARS-CoV-2 cursa mayoritariamente con un cuadro leve en el 81% de los casos, el 14% son casos graves y el 5% requieren ingreso en la UCI (datos en continua actualización).
- La mortalidad aumenta con la edad, así como con la coexistencia de ECV, en cuyos pacientes alcanza el 13,2% (en la actualidad). Los pacientes con FRCV y/o ECV, como los pacientes hipertensos, diabéticos, con cardiopatía isquémica o IC, entre otros, tienen las mismas probabilidades de contraer la COVID-19 que los que no padecen una ECV.
- Hasta la fecha no hay evidencia clínica que respalde los efectos adversos o beneficiosos de los BSRAA en pacientes con COVID-19.
- Los pacientes con DM y síntomas de la COVID-19 tienen mayor riesgo de CAD. En el caso de pacientes con sospecha de infección por coronavirus se recomienda suspender los iSGLT2 y ajustar el tratamiento hipoglucemiante con otros fármacos durante el periodo de enfermedad activa, especialmente en caso de que presenten síntomas o situaciones que predispongan a la disminución de la ingesta, disminución de la presión arterial o del volumen vascular. No hay evidencia actual para hacer recomendaciones sobre la retirada del tratamiento con iSGLT2 en pacientes diabéticos sin síntomas de infección por SARS-CoV-2.
- Las estatinas se deben mantener en los pacientes con COVID-19 y ECV establecida o con alto/muy alto riesgo CV, siempre revisando las posibles interacciones

farmacológicas con los tratamientos administrados para la infección por SARS-CoV-2.

- Existe una potente asociación entre ECV y la COVID-19 en grado moderado/severo con complicaciones trombóticas arteriales y venosas, miocarditis que evoluciona hacia la insuficiencia cardíaca, y complicaciones arrítmicas que complican el curso de la enfermedad, desconociéndose en el momento actual los mecanismos patogénicos implicados.
- Aunque existe poca información de la relación entre la ERC y la COVID-19, la presencia de ERC se asocia a un mayor riesgo de enfermedad severa. La propia infección por la COVID-19 provoca hasta un 44% de proteinuria y la ERC es un factor de riesgo para mortalidad en la infección por la COVID-19 (6,7 veces mayor en los pacientes ingresados en la UCI).
- Quedan muchas preguntas aún por responder en relación con la enfermedad por SARS-CoV-2, pero lo que sí parece evidente es que la atención primaria es clave en el control de la enfermedad. El modelo clásico de atención asistencial debe evolucionar hacia la telemedicina, y es el momento de incrementar la investigación en atención primaria.

Financiación

El presente artículo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en el presente artículo.

Bibliografía

1. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Información científica-técnica. Ministerio de Sanidad, Gobierno de España. Actualización 26 Mar 2020 (versión 2).
2. [Consultado 28 Abr 2020]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/20200326.ITCoronavirus.pdf>.
3. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): People at higher risk and special populations. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) website [consultado 20 Abr 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/index.html>.
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506.
5. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P, et al. SARS-CoV2: Should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa235>.
6. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005;111:2605–10, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461>.
7. Deshotels MR, Xia H, Sriramula S, Lazartigues E, Filipcanu CM. Angiotensin II mediates angiotensin converting enzyme type 2 internalization and degradation through

- an angiotensin II type I receptor-dependent mechanism. *Hypertension*. 2014;64:1368–75, <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03743>.
8. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382:1653–9, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMs2005760>.
9. Sun ML, Yang JM, Sun YP, Su GH. Inhibitors of RAS might be a good choice for the therapy of COVID-19 pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020;43:219–22, <http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.016>.
10. Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-angiotensin system blockers and the COVID-19 pandemic: At present there is no evidence to abandon renin-angiotensin system blockers. *Hypertension*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082>.
11. Acanfora D, Ciccone MM, Scicchitano P, Acanfora C, Casucci G. Nephrelysin inhibitor-angiotensin II receptor blocker combination (sacubitril/valsartan): Rationale for adoption in SARS-CoV-2 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa028>.
12. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>.
13. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1624>.
14. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993–1004.
15. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109:531–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>.
16. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:259–60, <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>.
17. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al., EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–28.
18. Wanner C, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1801–2.
19. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al., LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311–22.
20. Mahaffey KW, Meg J, Jardine MJ, Bompont S, Cannon CP, Neal B, Heerspink HJL, et al., On behalf of the CREDENCE Study Investigators. Canagliflozin and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease in primary and secondary cardiovascular prevention groups. Results from the randomized CREDENCE trial. *Circulation*. 2019;140:739–50.
21. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N, et al., CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644–57.
22. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995–2008, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>.
23. Oliva RV, Bakris GL. Blood pressure effects of sodium-glucose co-transport 2 (SGLT2) inhibitors. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8:330–9.
24. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, Bourret EM, Chamberlin KW, White WB. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens*. 2014;8:262–75.e9.
25. Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, Gilbert JD, Verma S, Woo VC, et al. SGLT2 Inhibitor-associated diabetic ketoacidosis: Clinical review and recommendations for prevention and diagnosis. *Clin Ther*. 2016;38:2654–64.e1, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.11.002>.
26. Urgent Safety Notice Use of SGLT2 inhibitors during the Covid-19 Crisis 03.04.2020. Date of publication 03/04/2020 Ref: RUH ABC/567 ©Royal United Hospitals Bath NHS Foundation Trust. Disponible en: <https://www.ruh.nhs.uk/>.
27. Down S. General advice for managing diabetes during intercurrent illness. *Diabetes & Primary Care*. 2020;20(2) [consultado 27 Abr 2020]. Disponible en: <https://www.diabetesonthenet.com/journals/issue/607/article-details/glance-factsheet-covid-19-and-diabetes-dpc>.
28. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108125>.
29. Cinza Sanjurjo S, Prieto Díaz MA, Llisterri Caro JL, Barquilla García A, Rodríguez Padial L, Vidal Pérez R, et al. Prevalence of obesity and cardiovascular comorbidity associated in patients included in the IBERICAN study. *Semergen*. 2019;45:366–74, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2018.10.004>.
30. Massachusetts General Hospital COVID-19 Treatment Guidance Version 1.0 3/17/2020 [consultado 28 Abr 2020]. Disponible en: <https://medtube.net/infectious-diseases/medical-documents/26086-covid19-treatment-guidelines-by-massachusetts-general-hospital>.
31. Fan Z, Chen L, Li J, Tian C, Zhang Y, Huang S, et al. Clinical features of COVID-19 related liver damage. *medRxiv*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.02.26.20026971>.
32. Dashti-Khavidaki S, Khalili H. Considerations for statin therapy in patients with COVID-19. *Pharmacotherapy*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1002/phar.2397>.
33. Escobar C, Anguita M, Arrarte V, Barrios V, Cequier A, Cosín-Sales J, et al. Recomendaciones para mejorar el control lipídico. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:161–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2019.08.012>.
34. Bifulco M, Gazzero P. Statins in coronavirus outbreak: It's time for experimental and clinical studies. *Pharmacol Res*. 2020;156, <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104803>.
35. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>.
36. Manzardo C, Tuset M, Miró JM, Gatell JM. Interacciones graves o potencialmente letales entre antirretrovirales y otros medicamentos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33:e15–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2014.02.020>.
37. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507–13, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
38. [Consultado 29 Abr 2020]. Disponible en: <https://mailchi.mp/senefro/registro-epidemiologico-vhc-vhb-vih-1314521>.
39. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the

- Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
40. Wilder-Smith A, Chiew CJ, Lee VJ. Can we contain the COVID-19 outbreak with the same measures as for SARS? *Lancet Infect Dis.* 2020;20:e102–7, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30129-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30129-8).
41. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
42. Akhmerov A, Marban E. COVID-19 and the heart. *Circ Res.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317055>.
43. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.
44. [Consultado 29 Abr 2020]. Disponible en: https://secardiologia.es/images/secciones/insuficiencia/Implicaciones_de_la_pandemia_por_COVID19_para_el_paciente_con_insuficiencia_cardiaca_trasplante_cardiaco_y_asistencia_ventricular.pdf.
45. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020 [consultado 29 Abr 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32170560>.
46. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395:1417–8, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
47. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:411–2 [consultado 29 Abr 2020]. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309920301134>.
48. Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol.* 2020 [consultado 29 Abr 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32222883>.
49. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. *Kidney Int.* 2020;97:829–38, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>.
50. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 – United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morbidity and mortality weekly report.* 2020; 69(13):382–6. [consultado 29 Abr 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32240123>.
51. [Consultado 27 Abr 2020]. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/RecomendacionesParaProfesionales/Recomendaciones%20Donaci%C3%B3n%20y%20Trasplante%20frente%20al%20COVID-19%20ONT.pdf>.
52. Morales E, Praga M. The effect of weight loss in obesity and chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep.* 2012;14:170–6, <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-012-0247-x>.
53. Boletín Oficial del Estado núm. 67, de 14 de marzo de 2020, páginas 25390-25400. Sección I. Disposiciones generales [consultado 25 Abr 2020]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2020/03/14/463>.
54. Rodríguez-Leor O, Cid-Álvarez B, Ojeda S, Martín Moreiras J, Runoroso JR, López-Palop R, et al. Impacto de la pandemia de COVID-19 sobre la actividad asistencial en cardiología intervencionista en España. *REC Interv Cardiol.* 2020, <http://dx.doi.org/10.24875/RECIC.M20000120>.
55. Tam CF, Cheung KS, Lam S, Wong A, Yung A, Sze M, et al. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak on ST-segment elevation myocardial infarction care in Hong-Kong, China. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2020;13, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006631>.
56. Larsen JM, Ravkilde J. Acute coronary angiography in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest—a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation.* 2012;83:1427–33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.08.337>.
57. ACC Guidance on Cardiac Implications of Coronavirus. American College of Cardiology 2020 [consultado 30 Abr 2020]. Disponible en: <https://www.acc.org/~media/665AFA1E710B4B3293138D14BE8D1213.pdf>.
58. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic [consultado 30 Abr 2020]. Disponible en: https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Education-General/Topic%20pages/Covid-19/ESC%20Guidance%20Document/ESC-Guidance-COVID-19-Pandemic.pdf.
59. Pascual V, Perez Martinez P, Fernández JM, Solá R, Pallarés V, Romero Secín A, et al. Documento de consenso SEA/SEMergen 2019. Recomendaciones dietéticas en la prevención cardiovascular. *Semergen.* 2019;45:333–48, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2019.02.015>.
60. Redondo E, Rivero I, Vargas DA, Mascarós E, Díaz-Maroto JL, Linares M, et al. Vacunación frente a la neumonía adquirida en la comunidad del adulto. Posicionamiento del Grupo de Neumoexpertos en Prevención. *Semergen.* 2016;42:464–75, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2016.07.009>.
61. Llisterri Caro JL. La maldita pandemia: una oportunidad para la Atención Primaria de Salud. *Semergen.* 2020;46:149–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2020.03.001>.