

REVISIÓN (E)

LAS ENFERMEDADES QUE PRODUCE EL CORONAVIRUS

DISEASES PRODUCED BY CORONAVIRUS

José Ramón de Berrazueta Fernández

Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de España – Cardiología

Palabras clave:

COVID-19;
Coronavirus Disease, 2019;
ECA2: Enzima Convertidora de la Angiotensina 2;
MERS: Síndrome Respiratorio del Oriente Medio;
SARS-COV 2: Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus 2;
SDRAS: Síndrome Distrés Respiratorio Agudo Severo.

Keywords:

ACE2: Angiotensin-Converting Enzyme 2;
ARDS: acute respiratory distress syndrome;
COVID-19: Coronavirus Disease, 2019;
MERS: Middle East Respiratory Syndrome;
SARS-COV 2: Severe Acute Respiratory Syndrome by Coronavirus 2.

Resumen

Estamos viviendo y sufriendo una experiencia médica única en estos momentos. Un pequeño virus de no más de 100 nanómetros, de la familia de los coronavirus, conocido como SARS-COV 2 o COVID-19 (Coronavirus Disease, 2019) inició su expansión por el mundo partiendo de la localidad de Wuham en China en los últimos meses del 2019. En Diciembre de ese año ya se reconocía por las autoridades de la OMS como una posible grave enfermedad. Su extensión ha sido paulatina, pero explosiva, por más de 200 países de todos los continentes. La mayor parte de los infectados (hasta un 80%) pasará asintomático su proceso. Pero los enfermos que desarrollan la enfermedad lo harán en diverso grado. El 40% de forma leve, paucisintomáticos, mientras que el otro 60 % presentarán síntomas respiratorios que en un 15% serán severos y en un 5% colocarán al paciente en situación crítica. La presentación clínica más común es en forma de bronconeumonía bilateral progresiva, con hipoxemia y distrés respiratorio agudo severo, que compromete la vida del paciente. Son pacientes que necesitarán ingreso hospitalario para tratamiento con soporte respiratorio, y en las situaciones críticas ingreso en las unidades de cuidados intensivos, para conectar a respiración asistida, y si se complica con la patología cardiaca que puede acompañar en un porcentaje importante a estos pacientes graves, para soporte circulatorio. Estos son los pacientes que alcanzan una alta mortalidad. EL virus tiene una estructura característica en la que la cadena monocatenaria de RNA, se encuentra envuelta por una serie de proteínas entre las que destacan las espículas de superficie que le dan la forma característica, o proteínas S. Estas sirven de unión a los receptores específicos celulares del Enzima Convertidor de la Angiotensina 2, ECA2, con los que interactúa. A través de los mismos se introduce en las células epiteliales respiratorias o del aparato cardiovascular y de otros órganos. Emplea la estructura genética de las células invadidas para replicarse y extenderse por todo el órgano afectado y a todo el organismo. El sistema de respuesta inmunitario, tanto humoral como celular trata de frenar el estímulo replicativo del virus. La resistencia del virus a limitar su replicación, hace que se continúe produciendo la respuesta incontrolada de mediadores antiinflamatorios, lo que se resume en lo que se denomina tormenta de citocinas. Este es el mecanismo de daño más importante producido por la respuesta del organismo. Se descompensan los equilibrios homeostáticos, tanto del mantenimiento de la presión arterial con hipotensión crítica y situaciones de shock, como del equilibrio de los sistemas pro y anticoagulantes, con una producción de trombos generalizada que produce las más graves complicaciones, así como la destrucción de las propias barreras antiinfecciosas. La patología pulmonar, evoluciona progresivamente desde la neumonía a la fibrosis complicándose en muchos de los pacientes críticos con tromboembolismos pulmonares. En el sistema circulatorio se produce daño miocárdico, con criterios de trombosis e inflamación en forma de daño isquémico y distintas formas de miocardiopatía. Una de las más singulares ocurre específicamente en población joven, en forma de una respuesta hiperinflamatoria multisistémica. Pero se pueden dañar también, el hígado, riñón, sistema nervioso central y otros órganos y sistemas no vitales.

Abstract

We are living and suffering a unique medical experience right now. A small virus, of no more than 100 nanometers, from the coronavirus family, known as SARS-COV 2 or COVID-19 (Coronavirus Disease, 2019) began its expansion around the world, starting from the city of Wuham in China in the last months of 2019. In December of that year it was already recognized by the WHO authorities as a possible serious disease. Its extension has been gradual, but explosive, by more than 200 countries on all continents. Most of the infected (up to 80%) will pass their process asymptomatic. But the sick who develop the disease will do so to varying degrees. 40% mildly, paucisymptomatic, while the other 60% will present respiratory symptoms that in 15%

Autor para la correspondencia

José Ramón de Berrazueta Fernández
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid

will be severe and in 5% will place the patient in a critical situation. The most common clinical presentation is in the form of progressive bilateral bronchopneumonia, with hypoxemia and severe acute respiratory distress, which compromises the patient's life. These are patients who will need hospital admission for treatment with respiratory assistance, and in critical situations, admission to intensive care units, to connect to assisted breathing, and if it is complicated by cardiac pathology, which can accompany a significant percentage of these severe patients, for circulatory support. These are the patients that reach a high mortality. The virus has a characteristic structure in which the single-stranded chain of RNA is enveloped by a series of proteins, among which the surface spicules that give it the characteristic shape, or S proteins, stand out. They serve as binding to specific receptors cells of the Angiotensin 2 Converting Enzyme, ECA2, with which it interacts. Through them it is introduced into the respiratory epithelial cells or the cardiovascular system and other organs. It uses the genetic structure of invaded cells to replicate and spread throughout the affected organ and throughout the body. The immune response system, both humoral and cellular, tries to stop the replicative stimulus of the virus. The resistance of the virus to limit its replication causes the uncontrolled response of anti-inflammatory mediators to continue, which is summarized in what is called a cytokine storm. This is the most important damage mechanism produced by the body's response. Homeostatic balances are decompensated, both in maintaining blood pressure with critical hypotension and shock situations, and in the balance of pro and anticoagulant systems, with a general production of thrombi that produces the most serious complications, as well as the destruction of own anti-infective barriers. Pulmonary pathology progresses progressively from pneumonia to fibrosis, complicating many of the critically ill patients with pulmonary thromboembolism. Myocardial damage occurs in the circulatory system, with criteria for thrombosis and inflammation in the form of ischemic damage and different forms of cardiomyopathy. One of the most unique occurs specifically in the young population, in the form of a multisystemic hyperinflammatory response. But they can also damage the liver, kidney, central nervous system and other non-vital organs and systems.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ACAN: Arterias Coronarias Angiográficamente Normales
ACVA: Accidente Cerebro Vascular Agudo.
Ang II : Angiotensina II.
ARA II: bloqueantes de los receptores de la Angiotensina II
CNG: coronariografía.
DD: Dímero D
DM: Diabetes Mellitus
ECA2: Enzima Convertidor de la Angiotensina 2
ECG: electrocardiograma
ECMO: oxigenador extracorpóreo de membrana
ECOCG: ECOcardiografía (ECOCG),
ECV: Enfermedad Cardio Vascular
EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
FEVI: Fracción de Eyeccion del ventrículo izquierdo
HAP: hipertensión arterial pulmonar
HTA: hipertensión arterial
ICC: insuficiencia cardiaca congestiva
IECAS: Inhibidores del Enzima convertidor de la Angiotensina (los IECAS)
IFN: interferón
IM: infarto de miocardio
IR: Insuficiencia renal
IRC: Insuficiencia renal crónica
MINOCA: Myocardial Infarction Non Obstructive Coronary Ateries

NK: células Natural Killer
PCR: Reacción en cadena de la polimerasa / polymerase chain reaction
RNA: Ácido Ribonucleico
RANME.: Real Academia Nacional de Medicina de España.
RMN : Resonancia Magnética Nuclear.
SARS-COV 2: Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronaravirus 2.
/ Severe Acute Respiratory Syndrome.
SCA: síndrome coronario agudo
SLC: Síndrome de liberación de Citokinas
SNC: Sistema Nervioso Central.
SRAA: Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
SU: Servicios de Urgencia
TAC: Tomografía Axial Computorizada.
TDL: Tasa de letalidad general
TEP: tromboembolismo pulmonar
TNF : Tumor Necrosis Factor.
Tp: Troponina
TpI: Troponina I
TpT: Tromponina T.
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

1. GENERALIDADES

Una pandemia producida por el coronavirus SARS-COV2 o COVID-19, recorre el mundo. La experiencia médica más singular, inédita e intensa que ha vivido la humanidad en los últimos 100 años. Una explosión de enfermedad y muerte, con un acúmulo de conocimientos sin precedentes, en todos los aspectos de esta nueva enfermedad. Decenas de miles de trabajos publicados. Muchos resultados preliminares sin el rigor de las publicaciones científicas a las que estamos acostumbrados en nuestra vida profesional. Una enfermedad capaz de alterar mucho más que la salud, dañando la estabilidad social y económica de todas las sociedades que la han sufrido. Todo, excesivo para poder ser comentado en un breve trabajo de revisión. Por eso, conociendo las colaboraciones de otros autores en este número monográfico de Anales de la Real Academia Nacional de Medicina de España, esta revisión es un recorrido somero de las manifestaciones orgánicas más frecuentes de la enfermedad, tratando de forma algo más extensa, las manifestaciones cardiovasculares.

El causante de todo este gran daño sanitario, social y económico es un virus de 80 a 160 nanómetros, el virus SARS COV 2 o COVID 19 similar en estructura y en la respuesta que induce en el organismo humano, a los otros coronaravirus que han afectado a los humanos desde los años 60 de la pasada centuria. Los últimos fueron en 2003 el que causó el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) (1) y en 2012, el MERS, Middle East Respiratory Syndrome o Síndrome Respiratorio del Oriente Medio (2) tuvieron una alta afinidad por el aparato respiratorio y causaron una alta mortalidad, pero la expansión del virus fue limitada a unos pocos países, frente a la expansión universal del SARS-COV2 (Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus 2) o (Coronavirus Disease, 2019) COVID 19. Las características estructurales de estos virus, y las diferencias que contiene el COVID 19 han sido descritas con gran profusión de detalles en un número anterior de esta revista por los Profesores Maroto y Piédrola (3).

1-1.- Vías de entrada:

Los coronavirus, como el SARS-COV2, son virus que se transmiten por vía aérea, con entrada por boca, nariz y de ahí a los pulmones. Esta afectación del aparato respiratorio es la manifestación más importante. Las características de los mecanismos que emplea el virus para colonizar e infectar el organismo, ha sido tratado también por los doctores Maroto y Piédrola en esta misma revista.

1-2.- Cómo penetra el virus en las células.

Cuando el virus se adhiere al epitelio que recubre una mucosa o al endotelio vascular, lo hace a los receptores ECA2 que comparte alguna similitud con el ECA (enzima convertidor de la angiotensina) pero que no es inhibido, como este, por los Inhibidores del

Enzima convertidor de la Angiotensina (los IECAS) que empleamos en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) la insuficiencia cardiaca y cardiopatía isquémica. En realidad el papel principal de ECA2 es la degradación de Angiotensina II (Ang II) que resulta en la formación de angiotensina 1-7 (Ang 1-7) con lo que se opone a las acciones, entre otras, constrictoras de Ang II, por lo que su papel es beneficioso en las enfermedades cardiovasculares señaladas (4). La ECA2 se expresa en el pulmón, corazón, endotelio vascular, epitelio intestinal, y los riñones, proporcionando un mecanismo para la disfunción multiorgánica que se manifiesta en los casos graves de infección por SARS-CoV-2. (5)

El papel de este receptor ha sido tratado también por los distintos autores de esta monografía, por lo que no insistiremos más allá de señalar el controvertido papel de los fármacos IECAS y bloqueantes de los receptores de la Angiotensina II (ARA II), que al comienzo de la pandemia hizo que hubiera una controversia sobre la continuidad de los tratamientos antihipertensivos con esos fármacos, que obligó a las distintas sociedades científicas a señalar que no existían evidencias clínicas que demostraran beneficios o daños que obligaran a suspender dichos tratamientos en los pacientes con enfermedad o riesgo de padecer COVID-19. No se tardó mucho en demostrar que los pacientes que tomaban IECAS y ARAII antes de ser hospitalizados reducen significativamente la gravedad y el riesgo de COVID-19 severo frente a otros anti hipertensivos (6).

1- 3.- Estimulación del sistema inmunitario:

A través de estos receptores ECA 2 el virus coloniza el ADN nuclear de la célula y comienza a multiplicar el material genético del virus que se extiende a más y más células a través de la estimulación que el virus induce en el sistema inmunitario del paciente. Las primeras respuestas consisten en la activación de los linfocitos T que inducen una liberación de interferón (IFN) gamma y TNF (Tumor Necrosis Factor) alfa, como parte de la respuesta celular que se estimula en cascada con activación de gran número de células como neutrófilos, monocitos, macrófagos, células dendríticas, mastocitos, linfocitos Ty B, células Natural Killer (NK) del sistema inmune y células endoteliales. Reconocen antígenos circulantes de los virus y producen anticuerpos (inmunoglobulinas), pero además inducen la liberación de numerosas citocinas y quimiocinas, más allá de las necesidades de una infección común. Esta respuesta es similar a la que se denominó Síndrome de liberación de Citocinas (SLC) o tormenta de citocinas, observado en pacientes con SARS-CoV1 y MERS CoV (7). Lo mismo que los dos coronavirus anteriores, el SARS-CoV2 o COVID-19 conduce a la apoptosis de linfocitos T, que es el mecanismo responsable de la linfopenia que aparece en estos pacientes y que es un biomarcador de la enfermedad.

Estos mecanismos de respuesta inmune humoral y celular, han sido tratados extensamente en el artículo del Profesor Emilio Gómez de la Concha en este número de Anales de la RANME.

2. PRIMERAS MANIFESTACIONES

Tras el contacto de contaminación detectado por un primer test positivo de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) al SARS-COV 2, prácticamente todos los pacientes presentan un periodo de incubación asintomático que puede durar entre 4 a 5 días. Posteriormente un grupo de pacientes desarrollarán una enfermedad que puede llegar a ser mortal, mientras que otro porcentaje de pacientes infectados continuará asintomático. Aunque a algunos hay que considerarlos, presintomáticos, variando según las series, entre un 10% y más de un 80% de estos pacientes que estando asintomáticos cuando se realiza el test de la PCR luego pueden llegar a convertirse en sintomáticos. Esto sobre todo ha ocurrido con los pacientes de edad internados en residencia de mayores. Mientras que en comunidades cerradas, como son los cruceros en los que se desarrolló la infección y debieron guardar cuarentena, los asintomáticos estaban entre la población más joven.

Este grupo de pacientes infectados asintomáticos es muy importante, porque las personas que no se sienten o se ven enfermas, tienen una mayor interacción con otras personas, que las que tienen síntomas. Si la transmisión asintomática es realmente común, testar solo a los que tienen síntomas no parece muy correcto y se necesita tener un grupo poblacional amplio donde se teste de forma sistemática a toda la población para conocer cual es en realidad el auténtico porcentaje de asintomáticos (8). Pero en distintos trabajos el porcentaje de personas infectadas asintomáticas puede variar tanto como del 30 % al 96% que se encontró entre miles de internos en 4 sistemas penitenciarios estatales (9).

Este grupo que será principalmente el de la población más joven, se convierten así en los más importantes transmisores de la enfermedad, convirtiendo este hecho en uno de los mayores problemas epidemiológicos, que indica la importancia de realizar pruebas de PCR en los contactos de personas que se conocen infectadas. Resalta también la importancia de las prácticas de aislamiento de los infectados, distanciamiento físico entre las personas en tiempos de epidemia, y la necesidad del empleo habitual de mascarillas faciales por la población general cuando exista aglomeración de personas tanto en espacios al aire libre y sobre todo en espacios interiores.

El grupo que inicia la presentación de síntomas, en el 80% evoluciona en forma de enfermedad leve, el 15% como enfermedad grave y aproximadamente el 5% serán enfermos críticos que necesitarán intubación endotraqueal y soporte ventilatorio. En estos, la mortalidad alcanza el 50% y serán principalmente varones y de edad superior a los 65 años. Esta población es altamente transmisora del virus, por lo que se deben extremar las medidas de aislamiento y prevención de los contactos y muy especialmente del personal sanitario

Los síntomas iniciales son muy comunes e inespecíficos, como fiebre (88%), dificultad respiratoria (38%) y temblores (11%) junto con tos seca (68%),

tos productiva (33%) cefalea (14%) rinorrea (5%) mialgias (15%), náuseas y vómitos (5%) y diarreas (entre 4 y 14%). La disnea es la manifestación que presentan la mayoría de los pacientes (44%) que requieren ingreso en cuidados intensivos, mientras que los pacientes con náuseas y vómitos requirieron menos cuidados intensivos. En los pacientes críticos, el 11% no experimentaron fiebre hasta 2 a 8 días después del inicio de los síntomas relacionados con la infección por SARS-CoV-2. Otros síntomas menos comunes fueron expectoración (28%), hemoptisis (5%) y diarrea (3%)(10).

La mediana de duración desde el inicio de los síntomas hasta la confirmación radiológica de la neumonía fue de 5 días. La mediana de duración desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso en la UCI fue de 9,5 (entre 7 y 12,5) días (11). Se tardó algo más en identificar otros síntomas. En el registro inglés, se pudo comprobar que entre el 20 y 24% de los pacientes con PCR positiva al virus tienen como síntomas premonitorios la anosmia y ageusia, que son síntomas de sospecha de la enfermedad (12).

Los pacientes con manifestaciones sintomáticas de COVID 19 presentan alrededor del 40%, algunas características de riesgo o enfermedades subyacentes como obesidad, diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular y enfermedad pulmonar crónica, con variaciones ligeras interregionales (13). La presencia de EPOC previo, se asocia con un aumento de riesgo de hasta cinco veces de padecer la infección grave por COVID-19. Por eso con estos pacientes deben extremarse las medidas que reduzcan el potencial de exposición al SARS-CoV-2 y el contacto con casos sospechosos o confirmados de COVID-19. Pacientes con otras enfermedades crónicas como las enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares presentan una alta mortalidad asociada con la infección por el COVID-19. Analíticamente la mayoría de los pacientes que ingresan en cuidados intensivos, tienen niveles elevados de marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, ferritina, Dímero D, lactato deshidrogenasa) en comparación con los pacientes tratados en plantas generales del hospital o atendidos exclusivamente en urgencias (14).

Otra característica distintiva de la presentación de la enfermedad la encontramos en la edad de los pacientes. Aunque la contaminación se describe a todas las edades, el padecimiento de síntomas y el empeoramiento se asocian a la progresión de la edad. En todos los estudios se ha encontrado que los pacientes varones de mayor edad son los más susceptibles a la infección por SARS-CoV-2, y los pacientes que fallecen tienen más edad que los supervivientes.(15).En la ciudad de Nueva York la tasa de mortalidad hospitalaria media llega al 21.1% de los pacientes y son tasas similares a las estimadas en China (28%) mientras que la tasa de mortalidad en unidades de cuidados intensivos se elevan al 43,6%, siendo siempre elevadas pero variables las reportadas en otros países como Italia (26%), China (38% y 78%) y Seattle (50% y 67%) (13).

Los pacientes mayores son también los que más tarde negativizan las pruebas de PCR positivas y más

retrasan la resolución de la enfermedad. Así cuando la edad aumenta de 36 a 68 años, el tiempo de resolución de la enfermedad pasa de 2,28 a 6,53 días, es decir aumenta en 4,41 días.

3. LA PRIMERA AFECTACIÓN CLÍNICA. ENFERMEDADES PULMONARES

El SARS-COV2 (Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus 2) o COVID-19 (Coronavirus Disease, 2019) es, como su nombre indica, un virus con afinidad por el aparato respiratorio. Tras el periodo de incubación asintomático, que puede durar alrededor de cinco días, en las que el virus solo se multiplica, entre el 60 y 80% de los pacientes continuarán, contaminados pero asintomáticos. Pero un grupo de 20 al 40 % presentarán una infección respiratoria de vías altas con síntomas irritativos ya descritos muy inespecíficos como tos seca o productiva, y fiebre. Al hacerse descendente, en el 60% de los pacientes sintomáticos, comienzan a presentar disnea, que es el síntoma más común junto con la hipoxemia del motivo de ingreso hospitalario y en las unidades de cuidados intensivos. Clínicamente desarrollarán las distintas formas de presentación de la enfermedad pulmonar, desde la bronconeumonía, con diferentes grados de severidad, la fibrosis pulmonar, y el tromboembolismo pulmonar, como complicación asociada al daño endotelial que produce el virus. Todas estas enfermedades se acompañan de hipertensión arterial pulmonar que agrava el pronóstico de las mismas (13). Todas estas patologías, sus mecanismos desencadenantes, y pruebas diagnósticas, tanto funcionales como de imagen, son tratadas en este número de Anales de la RANME, en los capítulos de los Profesores, Luis Martín Bonmatí y Rodolfo Alvarez-Sala.

4. APARATO CARDIOVASCULAR Y COVID-19

El siguiente nivel que alcanza la infección por COVID-19 es el aparato cardiovascular. Lo mismo que en el epitelio del aparato respiratorio, los receptores ECA-2 tienen una elevada expresión en el corazón contrarrestando los efectos de la angiotensina II en las patologías con una activación excesiva del Sistema Renina-Angiotensina, como son la hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva y cardiopatía isquémica (16). La Enfermedad Cardiovascular (ECV) fue una comorbilidad común en pacientes de epidemias anteriores por SARS y MERS, como ha ocurrido también con el actual COVID-19. En las tres epidemias por coronavirus, ha habido una elevada prevalencia de Diabetes Mellitus (DM) (11%) y ECV previas (8 %) a la infección. La presencia de cualquiera de estas comorbilidades aumentó el riesgo de muerte 12 veces (17).

En los primeros informes de China sobre el COVID 19, se señalaba una tasa de letalidad (TDL) general (TDL: número de muertes / número de casos diagnosticados) de 2,3%, mientras que los pacientes que habían

sido diagnosticados previamente de ECV presentaban una TDL del 10,5%; un 7,3% los que tenían DM, 6,3% para enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 6% para hipertensión y 5.6% para cáncer. Se confirmaba también que los pacientes más graves con COVID 19 presentaban más complicaciones previas (48%), pero eran aún más elevadas en los que fallecen (67%). Se señalaba también que la hipertensión estaba presente en el 30% (48% de los que fallecían), la DM en el 19% (31% de los éxitos) y ECV en el 8% (13% de los fallecidos) (18).

En otras series las cifras son parecidas, con una comorbilidad en pacientes tanto ambulatorios como ingresados del 24%, que aumenta al 58% en los que precisan intubación o fallecen. Un 15% estaban diagnosticados de hipertensión (36% entre los intubados o muertos), 7.4% con DM (27% entre los intubados o muertos), y 2.5% de enfermedad coronaria (9% en intubados o muertos) (19). La presencia de estos antecedentes se asocia a los pacientes con edad más avanzada, en los que la enfermedad por COVID 19 es más grave, tienen un sistema inmune más afectado, los niveles del ECA-2 más elevados y como pacientes de edad, tienen más ECV.

4 – 1.- Lesión Aguda Miocárdica

Más de un 20% de los pacientes graves infectados con COVID y con manifestaciones previas respiratorias, presentan signos de daño miocárdico, reflejado por la elevación de los niveles de troponina (Tp) sin que se pueda aclarar si representa un infarto de miocardio primario, un desequilibrio entre aporte y demanda del flujo coronario miocárdico o una lesión miocárdica no isquémica. El 12% de los pacientes con COVID-19 no tenían ECV conocida previamente y fueron diagnosticados de lesión aguda miocárdica por presentar niveles elevados de troponina I (TpI) ultrasensible (20). Sin embargo en una serie de EEUU la lesión miocárdica de estas características alcanzaba al 36% de los pacientes hospitalizados (21).

En la serie de Guo analizan 187 pacientes, de los que 66 (el 35.3%) tenían ECV subyacente previa, incluyendo hipertensión, cardiopatía isquémica y miocardiopatía. El 27.8% de los pacientes (52 casos) presentó lesión miocárdica aguda con este criterio de niveles elevados de troponina T (TpT). Estos pacientes no habían presentado al ingreso ninguna complicación que no fuera la clínica respiratoria. Los pacientes con TpT elevada tuvieron una mortalidad muy superior (59,6%) a los que tuvieron TpT en niveles normales (8,9%) y se confirmaba que los pacientes con la troponina elevada eran varones, de más edad y con los antecedentes de comorbilidad que hemos señalado.

Durante el ingreso, los pacientes con niveles elevados de TpT frente a los que no elevaron las cifras de TpT tuvieron más complicaciones, como el SARS (57.7% vs 11.9%), arritmias malignas (11.5% vs 5.2%) coagulopatía aguda (65.8% vs 20.0%) y fallo renal agudo (36.8% vs 4.7%). Lo mismo ocurrió con los éxitos durante la hospitalización, fueron superiores en pacientes con TpT elevada con ECV previa (69,44%) que los que tenían TpT elevada sin ECV previa (37,5%). Los que

tuvieron niveles de TpT normales, tuvieron también diferente mortalidad dependiendo de que tuvieran ECV subyacente (13,3%) o no tuvieran ECV (7,62%) .

Lo mismo ocurría en la serie americana. El 24% de los pacientes tenía historia previa de ECV. El 33% de los pacientes que aumentaron los niveles de Tp fallecieron el 24%, mientras que en un 29% de los pacientes en los que durante la hospitalización bajaron los niveles, se redujo la mortalidad al 12% (21).

Otro de los datos que mostraron estos estudios fue que el tratamiento con o sin IECAS o ARAII en los pacientes con COVID-19 no mostraba diferencia en la mortalidad, es decir no aumentaban el riesgo con su empleo, permitiendo despejar la duda sobre qué hacer con estos tratamientos en pacientes que los estaban recibiendo crónicamente durante esta pandemia, confirmaba que no había evidencia alguna para modificar el tratamiento antihipertensivo (22, 23). Otros estudios, presentaron resultados similares lo que obliga a considerar en los pacientes con COVID-19, la necesidad de monitorizar estrechamente los niveles de enzimas miocárdicas, el ritmo cardíaco y la función cardíaca, para prevenir mayores complicaciones.

4 – 2.- Infarto de Miocardio

Otra forma de analizar el curso de la cardiopatía isquémica durante la infección por Covid-19 ha sido examinando aquellos casos con Covid-19 confirmado que presentaban elevación del segmento ST en el electrocardiograma (ECG) (24). A los pacientes que les completaron el estudio con coronariografía (CNG), aquellos en los que esta era normal o en los que en ausencia de CNG, no hubiera alteración segmentaria en el movimiento de la pared ventricular en el ECO, se etiquetaron como libres de lesión obstructiva coronaria. De 18 casos con elevación del segmento ST, 10 pacientes (56%) presentaron este dato en el momento del ingreso, mientras que los otros 8 pacientes presentaron la elevación del segmento ST durante la hospitalización (mediana, 6 días). En los que se realizó el estudio ventricular por ECOcardiografía (ECOEG), el 36% tenía una Fracción de Eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) normal, un 20% de ellos con anomalía segmentaria. El 57% de los pacientes tenían una FEVI reducida, y de ellos el 62% anomalías segmentarias. Aunque el número de casos era pequeño, se hizo CNG a la mitad de los pacientes. De estos el 67% tenían enfermedad obstructiva coronaria, y el 56% de los mismos fue sometido a intervencionismo terapéutico percutáneo. El 44 % de los pacientes que tuvo un diagnóstico clínico de infarto de miocardio (IM), tuvieron niveles de Tn y DD superiores a los que presentaron el 56% que se les etiquetó como lesión miocárdica no coronaria o con Arterias Coronarias Angiográficamente Normales (ACAN). El 72% (n= 13) de los pacientes fallecieron en el hospital, el 30 % (n=4) eran pacientes con infarto de miocardio (la mitad de estos pacientes) y el restante 70% (n= 9) presentaban lesión miocárdica con ACAN, aunque presentaran signos de trombosis intravascular u otras alteraciones responsables del infarto. Estos 9 pacientes representa una

mortalidad del 90% en los del grupo con ACAN. Esto quiere decir que el IM en pacientes con Covid-19 puede deberse en un grupo reducido a ruptura de la placa, mientras que los mecanismos que acompañan al COVID-19, como la tormenta de citokinas, lesión hipóxica, espasmo coronario, microtrombos o lesión endotelial o vascular directa puede ser responsable del mecanismo que produzca la lesión en las coronarias angiográficamente normales y que presenta una mortalidad significativamente superior al grupo con lesión obstructiva coronaria (24).

Presentaciones similares han sido reportadas por otros autores, con evoluciones igualmente fatales en pacientes de edad media, con infarto con elevación del segmento ST, y CNG con ACAN, y estudio necrópsico con áreas circunferenciales, irregulares, de necrosis miocárdica e infiltrado inflamatorio intersticial focal agudo con focos de hemorragia leve trombos organizados de plaquetas y fibrina en pequeños vasos, inmunofluorescencia positiva para VE-cadherina (marcador endotelial) y CD61 / CD42b (marcador de plaquetas) y también por PCR de IL6. Cambios de isquemia terminal con fibras hipereosinofílicas y formación de bandas de contracción en las paredes del ventrículo derecho e izquierdo, lo que es compatible con el shock que condujo al fallecimiento de la paciente. Estas trombosis microvasculares aparecían también en pulmones, riñones y bazo (25).

4 – 3.- Miocarditis

La variabilidad de presentaciones clínicas es una de las características más señaladas por diversos autores, que hacen hincapié, en que hasta un 7% de los pacientes que fallecen los hacen por presentar miocarditis asociada al COVID 19 (26).

La presentación de inicio suele ser en forma de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), que puede evolucionar a una situación de shock cardiogénico. Esta patología la pueden presentar entre el 23 y 33% de los pacientes. En estos, además de la clínica respiratoria severa, se puede presentar dolor torácico con alteraciones del segmento ST, y el estudio de las arterias coronarias, descarta la afectación arteriosclerosa. La clínica se acompaña de elevaciones plasmáticas de marcadores de daño miocárdico, como la Tp, creatin kinasa MB, lactato deshidrogenasa, NT-ProBNP y marcadores inflamatorios como reactantes de fase aguda, Prot C reactiva y ferritina y de IL6. Solo con la elevación de estos marcadores, se sabe que la mortalidad general es significativamente más alta.

Además deben presentar positividad de la PCR para SARS-COV-2 . La FEVI presenta una reducción más o menos severa y este deterioro de la FEVI es el que permite sospechar Miocarditis - Pericarditis que puede confirmarse además con otras pruebas de imagen como TAC y RMN. La evolución se complica con la presencia de arritmias supra y ventriculares malignas. Pero la confirmación de la Miocarditis está en el análisis de la biopsia endomiocárdica, para comprobar la existencia de infiltración inflamatoria, la presencia o no de virus COVID intramiocárdico y

el daño vascular o vasculitis con endotelitis. Muchas de estas biopsias no se han realizado en las series publicadas por el riesgo de aumentar la contaminación en el personal sanitario. Cuando la FEVI no se deteriora y aparecen solo alteraciones segmentarias de la contractilidad en el ECO, apoya más el diagnóstico de síndrome coronario agudo (SCA) (27).

El manejo de estos pacientes requiere primero intubación por el cuadro respiratorio agudo y severo y cuando más tarde desarrollan el fallo ventricular izquierdo severo con hipertensión arterial pulmonar (HAP), precisan conectar al paciente a un oxigeneador extracorpóreo de membrana (ECMO) veno venoso y manejo con vasopresores. Se suele complicar con la presentación de arritmias supra y ventriculares malignas. El agravamiento introduce la necesidad de convertir el soporte veno venoso en veno-arterial-veno para aumentar el gasto cardiaco y mantener al menos los 2 litros de flujo arterial y conseguir salir de la situación de shock cardiogénico (28).

La etiología de la disfunción cardíaca en estos casos es multifactorial, primero por lesión cardíaca directa causada por la invasión viral del miocardio, además la tormenta de citokinas inducida por COVID-19 que tiene también efectos tóxicos sobre el miocardio y un tercer mecanismo el fenómeno de aturdimiento cardiaco que se asocia a los trastornos malignos del ritmo de los que el paciente necesite ser reanimado, y por último una posible miocardiopatía por estrés. Todas estas circunstancias favorecen el fallo ventricular que conduce a una elevada mortalidad, salvo que puede ser rescatado introduciendo mecanismos de soporte hemodinámico temporal (29).

Respecto al tratamiento en un 50% de los casos de miocarditis aguda, no COVID, presentan una mejoría espontánea de la disfunción ventricular. No se ha establecido el tratamiento óptimo, pero las medidas de soporte en la fase aguda, mejoran el pronóstico, como hemos señalado. Se han señalado mejorías de casos aislados con miocarditis COVID-19 y shock cardiogénico tratados con metilprednisolona e inmunoglobulina endovenosa (ev) (30). El tratamiento con corticoides también había sido cuestionado en los enfermos con COVID-19 porque podría producir una reducción en la eliminación del virus y aumentar el riesgo de sepsis. Sin embargo los datos preliminares del estudio RECOVERY, permiten tener la esperanza de que la dexametasona produce beneficios en los pacientes más graves, con afectación neumónica y que precisan ingreso en cuidados intensivos. En estos redujo las muertes en una tercio de los pacientes ventilados y en una quinta parte en pacientes que solo recibieron oxígeno, mientras que no hubo beneficio en aquellos pacientes que no requirieron ayuda respiratoria (31).

A pesar del éxito del caso comentado, el empleo de la inmunoglobulina intravenosa es también cuestionable, debiéndose reservar solo para la miocarditis sin COVID-19. En la actualidad no hay un tratamiento apropiado para la miocarditis por COVID-19 clínicamente sospechada y tampoco se ha comprobado la eficacia de la dexametasona en miocarditis por COVID-19

4 – 4.- Miocardiopatía de estrés

Es una forma de miocardiopatía que se observa predominantemente en mujeres (más del 75% de casos) y se caracteriza por una disfunción aguda y transitoria de la región apical del ventrículo izquierdo, desencadenada en la mayoría de los casos por estrés emocional, pero también se ha asociado con insuficiencia respiratoria e infecciones y se ha descrito de forma anecdótica en relación al COVID. Se presenta como ICC aguda con clínica respiratoria, disnea e hipoxemia y dolor torácico. El dato más distintivo en la Ecocardiografía junto a la disfunción sin gran dilatación del VI, la presencia de hipokinesia de segmentos medios y apicales del VI, sugiriendo miocarditis. Solo el 4% de los pacientes de una serie COVID en los que se realizó Ecocardiograma presentaron este diagnóstico, y además todos fueron varones (32). El estado de las coronarias se verifica por CNG o TAC, que confirma la ausencia de coronariopatía, y también de otras patologías CV que producen el dolor torácico como la disección aórtica, tromboembolismo pulmonar (TEP) o pericarditis. La hipokinesia de segmentos medio y basal o medio y apical de VI con contracción normal del extremo no afecto (apical o basal) sugiere un patrón de miocardiopatía de estrés o Tako-Tsubo apical agudo y transitorio o inverso (hipokinesia basal), siendo otra forma de MINOCA (Myocardial Infarction Non Obstructive Coronary Arteries) en relación al COVID-19 (33).

Los mecanismos de esta lesión miocárdica en los pacientes con COVID-19 siguen siendo poco conocidos, y entre los propuestos, están el daño directo por las citokinas, lesiones isquémicas por microtrombosis o desequilibrio de oferta-demanda de oxígeno, la invasión viral directa del miocardio y también la disfunción microvascular inducida por catecolaminas secundaria a la metabólica, inflamatoria y angustia emocional asociada con COVID-19.

4 – 5.- Trastornos del ritmo

Son otras de las manifestaciones cardiovasculares comunes en los pacientes con COVID. Hasta el 7% presentan palpaciones. La causa más frecuente es la taquicardia sinusal que acompaña a la situación de hipoxemia, fiebre, hipoperfusión, etc. En los pacientes que ingresan aumenta la incidencia al 17%, pero si necesitan ser intensivados, presentan arritmias en el 44%. Rara vez son la causa primaria del ingreso, lo normal es que acompañen a la cardiopatía isquémica aguda o la miocarditis por COVID en cualquiera de sus formas (34).

4 – 6.- Síndromes Coronarios Agudos no relacionados con la infección en tiempos de pandemia por COVID.

Ha sido otro de los problemas cardiológicos de interés en relación a la infección por el COVID 19. Las enfermedades comunes, entre ellas la cardiopatía isquémica, siguen teniendo su incidencia y provocando las complicaciones agudas que llevan

a estos pacientes a los Servicios de Urgencia (SU), precisando en los SCAEST, la realización de una revascularización percutánea precoz para minimizar el daño miocárdico.

Sin embargo durante la pandemia por COVID 19, ha disminuido la frecuentación de los SU, con ello se ha producido una reducción alrededor del 40 % en el volumen de SCAEST atendidos en los Servicios de Urgencia, y con un mayor retraso en acudir al mismo, y niveles de TnT más elevados de inicio en comparación con los datos de la era pre-COVID. El tiempo puerta balón fue sin embargo similar una vez los pacientes acudían a los SU. Sin duda estos cambios han sido motivados por el miedo a frecuentar los hospitales ante la posibilidad de contraer la COVID-19.

Los médicos y las organizaciones de atención médica deben aumentar la conciencia pública de que el mensaje "Quedarse en casa" no debe malinterpretarse de manera que las personas ignoren los síntomas significativos de eventos importantes como los síndromes coronarios agudos y los alienten a que busquen atención médica de manera oportuna (35).

4 – 7.- Síndrome Hiperinflamatorio Multisistémico. Enfermedad de KAWASAKI

El síndrome hiperinflamatorio multisistémico en relación con el COVID-19 se caracteriza por fiebre y manifestaciones mucocutáneas similares a los que se describen en la enfermedad de Kawasaki, una vasculitis rara de la infancia que en el 30 % de los casos puede causar miocarditis y aneurismas de arterias coronarias y que ha sido revisado en otro artículo de este número de Anales de la RANME.

4 – 8.- Hipertensión Arterial pulmonar y COVID

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es un síndrome que se caracteriza por la elevación de las cifras de presión pulmonar por encima de 30 mm Hg de presión sistólica o de 25 mm Hg de presión arterial pulmonar media. Todas las enfermedades pulmonares y cardíacas pueden verse complicadas por este trastorno que empeora clínicamente a los pacientes por la clínica de fallo ventricular derecho al que pueden llegar y que precisa de tratamientos que no siempre resultan efectivos. De los cinco tipos de HAP establecidos en las clasificaciones de Venezia de 2003 y de Niza en 2013, los tipos más frecuentes son las del tipo 2, que corresponden al 80 % de los pacientes con HAP y es debida a cardiopatías izquierdas. Las del tipo 3, son HAP secundarias a neumopatías e hipóxicas y corresponden al 10% de las mismas, mientras que la HAP de tipo 4, son las secundarias a procesos tromboembólicos crónicos y otras obstrucciones de las arterias pulmonares pero afectan solamente al 0,5% de los pacientes con HAP. El grupo 1 es el de la HAP idiopática y las que corresponden a trastornos genéticos, que alcanza al 4 % de los pacientes con HAP mientras que el grupo 5, son las HAP de mecanismo multifactorial o no bien establecido, y son el 6% de las HAP.

Pues bien, aunque se hace poco hincapié en esta complicación, sin duda está presente en prácticamente todos los pacientes COVID-19, porque el trastorno característico es la bronconeumonía severa, que cursa con severa hipoxemia, y como un continuo puede pasar a presentar fibrosis pulmonar, que difícilmente regresará, y en algunos casos más graves también se complicará con tromboembolismos pulmonares. Si no fuera esto solamente, algunos pacientes desarrollarán las complicaciones cardiovasculares que hemos visto en los apartados anteriores, y todas estas circunstancias se acompañan, como una complicación sobreadidada, de hipertensión arterial pulmonar.

Sin embargo los pacientes que han padecido HAP previamente a la enfermedad y se ven afectados por esta, tienen un comportamiento bien distinto. De hecho estos pacientes han producido cambios anatómicos, estructurales de su árbol vascular pulmonar, con desarrollo de tejido linfoide terciario con hipertrofia de la capa íntima y muscular de la arteria, que lleva a que presenten una reducción de los receptores ECA2. Además por las mismas razones de los cambios anatómicos tienen alterados los mecanismos de vasodilatación - vasoconstricción del lecho pulmonar, y por último algunos de los tratamientos que reciben los pacientes con HAP primaria, como son los Bloqueantes de los canales del Calcio, los inhibidores de ECA, los de la fosfodiesterasa 5, como Sildenafil o Tadalafilo, y los Inhibidores de los receptores de la endotelina como el Bosantán, hace que la respuesta a la enfermedad por el COVID-19 sea más benigna en estos pacientes con diagnóstico previo de HAP (36).

4 – 9.- Hipertensión Arterial y COVID

La vía de entrada del virus en las células es el receptor ECA2, que en las arterias es fundamental para controlar la tensión arterial. Se había demostrado que los inhibidores directos de la renina (IDR) disminuyen la actividad del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) y también regulan negativamente la ECA2 en modelos animales. Por lo tanto, con IDR, se mantiene el bloqueo del SRAA y la protección cardiopulmonar, pero ECA2 parece estar regulado negativamente.

Con los fármacos Inhibidores del ECA (IECAS) y los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (ARAI) bloqueamos esta vía metabólica para controlar la HTA. Sabemos que la HTA es una de las circunstancias que aumenta el riesgo en los pacientes infectados por el COVID-19, cerca del 50% de los pacientes graves en UCI son hipertensos en la mayoría de las series de COVID-19. En los primeros momentos de la pandemia, se especuló con la necesidad de retirar o no los IECAS y ARA II habituales en el tratamiento de la HTA, y ante la ausencia de evidencias claras todas las sociedades científicas al inicio de la pandemia recomendaron continuar el bloqueo del sistema Renina Angiotensina en sujetos hipertensos en riesgo o que ya estuviera infectados con SARS-CoV-2. Más adelante se especuló que los bloqueadores del SRAA ejercen un efecto favorable sobre la

evolución pulmonar en la neumonía viral, pero la evidencia actual es insuficiente para recomendar el uso del bloqueo SRAA profilácticamente en sujetos en riesgo o terapéuticamente en aquellos infectados con SARS-CoV-2 (37).

En los pacientes de alto riesgo bien compensados, que reciben los inhibidores del SRAA, como son los que padecen ICC, han tenido infarto de miocardio, presentan miocardiopatías o daño renal, la retirada abrupta de los inhibidores presentan problemas por riesgo de descompensarse al retirar esta medicación, por lo que deben continuar con el tratamiento con IECAS y ARAII para mantener su estabilidad clínica.

La respuesta a qué hacer en el caso de los pacientes hipertensos ha estado en estudios en los que se han valorado series de pacientes en tratamiento antihipertensivo con IECAS, ARAII, Beta bloqueantes, Bloqueantes de los canales de calcio o diuréticos tiazídicos. Se estudiaron pacientes con prueba COVID-19 con resultado positivo o negativo, así como con enfermedad grave por COVID-19. Se pudo comprobar que no hubo asociación entre recibir cualquier clase de medicación antihipertensiva y tener mayor probabilidad de prueba positiva para COVID 19. Tampoco, ninguno de los medicamentos examinados se asoció con un aumento sustancial del riesgo de desarrollar enfermedad grave en los COVID positivos.

El empleo de IECAS y ARAII fue más frecuente en los pacientes con COVID-19 que en los controles debido a la mayor prevalencia de ECV en los COVID 19 y como hemos señalado, el empleo de estos fármacos no aumento el riesgo en estos pacientes (38).

4 – 10.- Afectación vascular periférica

El COVID-19 cuando alcanza el sistema vascular, produce daños estructurales en la pared del vaso, la más llamativa, endotelitis, que acelera mecanismos de trombosis y microangiopatía con neoangiogénesis y vasoconstricción (39).

La producción de coágulos generalizados induce obstrucciones y respuestas constrictoras microvasculares también generalizadas afectando no solo a distintos órganos y vísceras, sino también a la circulación distal de las extremidades llegando a producir lesiones necróticas de dedos en manos y pies. Estas lesiones se ven agravadas en pacientes con patologías vasculares previas como son los pacientes diabéticos.

5. AFECTACIÓN HEPÁTICA

Aproximadamente el 15% de los pacientes con infección por el SARS-COV-2, presentan signos de afectación hepática, con daño inflamatorio agudo reflejado en la elevación enzimática característica y otros marcadores inflamatorios como la ferritina, y con disminución de la albúmina plasmática y

las plaquetas. Sin embargo el padecer enfermedad hepática crónica no se correlaciona con la gravedad de COVID-19 (40). De hecho los pacientes con COVID-19 y enfermedad hepática crónica no presentan enfermedad grave ni requirieron ingreso en UCI.

Estas alteraciones pueden indicar un estado de coagulación intravascular diseminada, que favorece no solo trombosis sino el consumo plaquetario y hemorragias en distintos órganos. Pero no ha podido ser demostrado que sea debido directamente a la infección del órgano por el virus, sino que se asocia al síndrome hiperinflamatorio caracterizado por una tormenta de citocinas con fallo multiorgánico que ya hemos mencionado. Esta situación se ve agravada en los pacientes con daño hepático crónico aunque los pacientes con esta patología previa no aumentaron la posibilidad de ingreso en UCI. Tampoco parece que el COVID afecte directamente al páncreas, pero los pacientes con pancreatitis crónica, y diabetes secundaria ven incrementado el riesgo vital asociado a la alteración metabólica. Otra glándula endocrina que no se ha correlacionado con la infección de este virus es el tiroides (40).

6. AFECTACIÓN DEL APARATO DIGESTIVO

En algunos pacientes con clínica de anorexia, diarrea, vómitos y dolor abdominal e incluso melenas se sospechó afectación del aparato digestivo. Los pacientes no respondieron al tratamiento con medidas comunes. En todos los pacientes con síntomas gastrointestinales inusuales que dieron positivo para SARS-CoV-2 tuvieron en el TAC, distintas formas de afectación pulmonar.

Algunos estudios han indicado que los pacientes con COVID-19 con síntomas digestivos tienen peores resultados evolutivos, que los pacientes sin síntomas digestivos, por lo que se enfatiza la importancia de incluir síntomas como diarrea para el diagnóstico temprano del COVID-19. Se ha podido demostrar la existencia de muestras del RNA del virus, tanto en la faringe de los pacientes como en las muestras de heces, aunque no se ha podido demostrar la transmisión por vía fecal. Las endoscopias han mostrado signos de infección gastro intestinal con presencia de coranovirus en las muestras tomadas. Las células del tubo digestivo tienen receptores ECA2, que emplea el virus para invadir y replicarse en su interior, y extenderse a la vecindad, por lo que la afectación intestinal debe sospecharse, e incluso si ocurre antes de la neumonía por COVID-19, adelantar los controles y tratamientos que eviten complicaciones mayores.

En resumen, los pacientes con enfermedad grave de COVID-19, tienen un mayor riesgo de desarrollar síntomas gastrointestinales y daño hepático. Un 10% de pacientes con COVID-19 pueden presentar solo síntomas gastrointestinales sin síntomas respiratorios, motivando un retraso diagnóstico (41).

7. AFECTACIÓN RENAL

La función renal se monitoriza muy de cerca en todos los pacientes con COVID-19, particularmente en pacientes con Insuficiencia renal crónica (IRC) preexistente y / o niveles anormales de creatinina sérica y urea en sangre y entre el 20% y el 33% de los pacientes con COVID-19 presentan IR.

Las descompensaciones por sobrecarga hídrica, hipercalemia, y acidosis obligan a mantener el equilibrio hidroelectrolítico recurriendo a la hemodiálisis de urgencia en el 13% de los pacientes hospitalizados. Esta cifra es más elevada en las unidades de cuidados intensivos, en los que el fallo renal agudo alcanza al 78% de los pacientes, siendo dializados el 35 % (13).

8. PACIENTES TRASPLANTADOS Y COVID-19

Los pacientes con cualquiera de sus órganos vitales trasplantados, corazón, pulmón, hígado o riñón, y también el páncreas, han podido sufrir la infección por el SARS-CoV2. Como en los demás pacientes, todos pueden llegar a presentar signos de neumonía por COVID en mayor o menor gravedad, y la mortalidad en estos pacientes, como en la serie general depende de las dos variables principales, la gravedad de la infección, a más grave mayor mortalidad y de la edad, a más edad también mayor mortalidad.

La mortalidad parece ser más alta en receptores de trasplante de pulmón y el más bajo en las poblaciones de trasplante de hígado y corazón, aunque existen pocos datos. En los casos hospitalizados con infección por COVID-19, la mayoría presenta diversos grados de afectación respiratoria. Pero hay escasez de datos sobre infecciones leves y asintomáticas que alterarán estas estimaciones.

Los pacientes trasplantados tienen linfopenia debido al tratamiento inmunosupresor, por lo que este dato hace que no pueda ser tenido en cuenta a la hora de descartar la presencia de COVID-19 en los trasplantados, en los que habrá que ser más exigentes realizando pruebas de PCR e ingresos hospitalarios cuando se tenga incluso casos de infección leve.

Otro de los problemas que se han producido en todos los programas, es la restricción en la realización de los trasplantes, tanto por sospecha o infección comprobada por COVID, en posibles donantes o en receptores en lista de espera. Incluso si la transmisión comunitaria del virus es muy importante en una región, puede recomendarse suspender el programa de trasplante (42).

En cualquier caso, tanto los donantes como los receptores deben tener pruebas negativas de PCR, repetidas, si se puede al menos en 10 días, y en cualquier caso, dentro de las últimas 24 h antes del trasplante.

9. TRASTORNOS METABÓLICOS

En la enfermedad del COVID-19 las manifestaciones principales son las complicaciones respiratorias y las cardiovasculares, pero estas aparecen principalmente en pacientes en los que concurren una serie de factores de riesgo o comorbilidades que agravan el curso del COVID-19. Entre ellas las más importantes son la HTA en cerca del 50% de los pacientes, lo mismo que la obesidad. La enfermedad hepática está presente en el 35% de los casos, la diabetes en el 28% y enfermedades cardiovasculares previas también en el 28% (43).

Algunos de estos trastornos como la HTA, la obesidad, aparecen junto a la dislipemia y la resistencia a la insulina entre los componentes del síndrome metabólico que conforma una situación de mayor riesgo para el desarrollo de la ECV y diabetes. Todos estos factores metabólicos aumentan la mortalidad en los pacientes COVID, así los diabéticos de algunas series llegan a mortalidad del 7,3% mientras que la mortalidad de todo el grupo es de 2,3%.

Tras la hipertensión, la diabetes es la segunda comorbilidad más común en los casos de COVID-19 y se han planteado la hipótesis de que está directamente relacionada con la sobre expresión de la ECA2 en sus células, lo que facilita la invasión por SARS-CoV-2 de las células humanas, debido al tratamiento con IECAS y ARAII . Esto aumenta el riesgo de infección y dificulta el control de la enfermedad durante el tratamiento del COVID-19 (44) por lo que los pacientes que presentan trastornos metabólicos deben intensificar sus cuidados preventivos del COVID 19.

10. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Otro órgano principal que se ve afectado es el cerebro, el SNC. Uno de los síntomas que se aceptan como marcadores clínicos de esta infección por COVID 19 es la presencia en el paciente de pérdida de gusto y olfato (hipo o ageusia e hiposmia o anosmia). Aunque inicialmente no figuraba entre los síntomas precoces de la enfermedad, se ha visto que en los pacientes con prueba positiva para SARS-CoV-2. La hipogeusia fue reportada por el 24% de los pacientes, la hiposmia por el 20% y ambas simultáneamente por el 17% (45) pasando a ser considerados como síntomas precoces y que persisten en el tiempo después de la fase aguda de la enfermedad.

En los casos más severos de la enfermedad, los que presentan respuesta hiperinflamatoria o tormenta de citocinas, pueden desarrollar una auténtica meningoencefalitis con cefaleas, mareos, estados de confusión, convulsiones y pérdidas ocasionales del conocimiento. Estas manifestaciones las desarrollaron en el 14% de los pacientes al ingreso a la UCI (antes del tratamiento) y el 67% cuando fueron sedados y se empleó un bloqueante neuromuscular. Se detecta en pruebas de imagen como el TAC o la RNM, aunque

los datos de estas encefalopatías no está claro si está relacionada con la gravedad de la enfermedad, la reacción a la hiperinflamación, al efecto o la retirada de la medicación sedante en las UCI, o cuales pueden ser específicas de la infección por SARS-CoV-2 en el SNC. En los pacientes en los que se realizó electroencefalograma, se encontraron solo cambios inespecíficos y solo el 12% tuvo datos de daño bifrontal difuso con ondas lentas compatibles con encefalopatía. Otro dato fue que el examen de muestras de líquido cefalorraquídeo para determinar la presencia del virus por PCR para SARS-CoV-2 fueron negativos en los pacientes en que se analizó (46).

En otra serie también de pacientes en UCI, apareció un Accidente Cerebro Vascular Agudo (ACVA) isquémico en el 74% de los pacientes, un 12% tuvo una hemorragia intracerebral y un 1% una vasculitis del SNC. La presencia de un estado mental alterado ocurrió en el 31% de 125 pacientes de los que nueve (23%) pacientes se etiquetaron de encefalopatía no especificada y siete (18%) pacientes de encefalitis. Los 23 pacientes restantes (59%) tuvieron un estado mental alterado según los criterios establecidos y de ellos 21 (el 92%) eran nuevos diagnósticos. De 37 pacientes con trastorno mental, 18 (49%) tenían menos de 60 años y 19 (51%) tenían más de 60 años, mientras que 13 (18%) de 74 pacientes con trastornos cerebrovasculares tenían menos de 60 años y 61 (82%) de los pacientes eran mayores de 60 años (47).

Respecto a los pacientes con enfermedades neuromusculares, se ha tratado de evitar la contaminación de estos pacientes por su extrema fragilidad, dado que la infección por COVID-19, agrava extremadamente su pronóstico, y aún el hecho de ingresar en intensivos, empeora su pronóstico funcional. El mantenimiento de la rehabilitación y los suplementos vitamínicos y resto de medicación son fundamentales para mantener la supervivencia de estos pacientes.

Este apartado, junto con las enfermedades neurodegenerativas y el daño muscular por el COVID o secundario a la inmovilización será también tratado en más extensión por otros autores en Anales de la RANME.

11. AFECTACIÓN OCULAR

La conjuntiva corneal y mucosa de los ojos puede ser infectada directamente por el virus. Esta mucosa, tiene también receptores ECA2, y recibe el impacto de las gotas espiratorias o la contaminación al tocarse los ojos tras haber entrado la mano en contacto con objetos contaminados produciendo conjuntivitis que se han descrito en un porcentaje bajo, entre el 0,7 y el 3% de pacientes infectados SARS-COV2, habiéndose detectado el virus en las lágrimas de estos pacientes. Otras de las razones para extremar las medidas de higiene de manos. Sin embargo se describen pocos casos quizás porque ocurren en pacientes con síntomas respiratorios en situación muy grave, lo que hace que se tome menos atención por esta manifestación (48).

12. MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

Se han descrito también múltiples tipos de erupciones cutáneas hasta en cerca del entre el 20 y 50% de los pacientes positivos para el COVID 19, pueden presentar lesiones cutáneas, y se pueden clasificar en seis categorías o grupos mayores: Rash máculo papular, con o sin prurito en el 44% de estos pacientes. Urticaria es el segundo grupo y aparece en el 16% de los pacientes. Sabañones, en el 18% , aparecen en pacientes jóvenes y principalmente mujeres. Lesiones vesiculares en el 13%, a nivel del tronco. Livedo reticularis en el 5% y petequias solo en el 0,4%. No en todos los enfermos se pudo hacer la determinación del test de la PCR por lo que estas lesiones que pueden aparecer precozmente en la enfermedad, han sido escasamente documentadas durante la fase más aguda de la pandemia.

Desde exantemas, vasculitis cutáneas, livedo reticulares, pitiriasis, urticarias agudas, erupciones ampollas tipo varicela, y las ya comentadas lesiones distales en los dedos de manos y pies, que se pueden manifestar primero como molestos sabañones y avanzar a lesiones necróticas por isquemia aguda y severa (49).

13. TRASTORNOS MENTALES

Como manifestaciones colaterales de la enfermedad del COVID-19 están el aumento de trastornos mentales como ansiedad, depresión y conductas dañinas en los últimos meses entre la población general, ancianos, niños, trabajadores, migrantes y profesionales de la salud, además de los pacientes con infección por COVID-19.

La situación de confinamiento, con distanciamiento social y el estrés por poder llegar a padecer la grave enfermedad deben combatirse con apoyo a los pacientes con antecedentes de enfermedades mentales y a todos aquellos a los que esta situación les produzcan síntomas compatibles con estrés como miedo o preocupación exagerada por su salud o la de los suyos sin motivo aparente, cambios en el ritmo del sueño o patrones de ingesta o de bebidas alcohólicas o tabaco. El empeoramiento de las condiciones de salud mental, etc, debe equilibrarse con su propio cuidado pero también con apoyo social manteniendo las conexiones sociales y cuidando su salud mental.

Las nuevas tecnologías de comunicación ayudan a sentirse socialmente conectados, menos solitarios o aislados (50).

Como conclusión, esta infección por COVID 19, no es solo una grave infección respiratoria, ni un daño multiorgánico secundario a la reacción inflamatoria y trombótica, que lo es, sino que la presencia del virus se muestra como una infección universal, que puede afectar en los pacientes graves, prácticamente a todos los órganos y sistemas, acompañándose de una elevada mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhong, NS, Zheng BJ, Li YM et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet* 2003; 362: 1353–1358.
2. Zaki, A. M., van Boheemen, S., Bestebroer, T. M., Osterhaus, A. D., Fouchier, R. A. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367, 1814–1820.
3. Maroto MC, Piédrola G. Los coronavirus. *An RANM* 2019; 136: 235-238.
4. Tikellis, C, Thomas, MC. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *Int J Pept.* 2012; 2012:256294. doi: 10.1155/2012/256294
5. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2020; 141: 1648-1655
6. Liu Y, Huang F, Xu J, et al. Anti-hypertensive Angiotensin II receptor blockers associated to mitigation of disease severity in elderly COVID-19 patients. medRxiv 2020; published online March 27. DOI:10.1101/2020.03.20.20039586 (preprint).
7. Moore JB, Carl H. June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. Lessons from arthritis and cell therapy in cancer patients point to therapy for severe diseases. *Science* 2020; 368:473-474
8. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. A Narrative Review . *Ann Intern Med.* 2020 Jun 3 : M20-3012. doi: 10.7326/M20-3012.
9. So L, Smith G. In four U.S. state prisons, nearly 3,300 inmates test positive for coronavirus — 96% without symptoms. Reuters. 25 April 2020. Accessed at www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-prisons-testing-in-idUSKCN2270RX. on 26 April 2020.
10. Huang C, Wang Y, Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395: 497-506.
11. Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet* 2020. www.thelancet.com/respiratory Published online February 21, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
12. Bénézit F, Le Turnier P, Declerck Ch et al. Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020 Published: April 15, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30297-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30297-8)
13. Argenziano MG, Bruce SL, Slater Cl et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *Br Med J* 2020;369:m1996. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1996>
14. Berlin DA, Gulick RM, Martínez FJ. Severe Covid-19 *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMcp2009575.
15. Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet* 2020. www.thelancet.com/respiratory Published online February 21, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
16. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *Int J Pept.* 2012;256294. doi: 10.1155/2012/256294.
17. Chan JW, Ng CK, Chan YH, et al. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Thorax.* 2003; 58:686– 689. doi: 10.1136/thorax.58.8.686
18. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395:1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
19. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [published online February 28, 2020]. *N Engl J Med.* 2020 doi:1056/NEJMoa2002032. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032>.
20. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
21. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 J Am Coll Cardiol* 2020;76: 533–546.
22. Guo T, Fan Y, MD; Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017. Published online March 27, 2020.
23. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2431–2440.
24. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A et al. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 — A Case Series. *N Engl J Med* 2020; 382:2478-2480
25. Guagliumi G, Sonzogno A, Pescetelli I, Pellegrini D, Finn AV. Microthrombi and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in COVID-19. *Circulation* 2020.10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049294
26. 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. [published online ahead of print, 2020 Mar 3] *Intensv Care Med* 2020;1–3. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
27. Peretto G, Sala S, Caforio ALP. Acute myocardial injury, MINOCA, or myocarditis? Improving characterization of coronavirus-associated myocardial involvement. *Eur Heart J.* 2020; 0: 1–2 doi:10.1093/eurheartj/ehaa396
28. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for critically ill patients with COVID-19. *JAMA* 2020. March 11 <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3633> [Epub ahead of print].
29. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 doi:10.1001/jamacardio.2020.1096

30. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J*, 16 March 2020. ehaa190, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa190>
31. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. published on July 17, 2020, *N Engl J Med* 2020.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
32. Giustino G, Croft LB, Oates CP et al. Takotsubo Cardiomyopathy in COVID-19. *J Amer Col Cardiol* 2020; 76: 628-635.
33. Sala S, Peretto G, Gramegna M et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J*. 2020; 41:1861-1862. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa28
34. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020 , 75 2352-2371.
35. Abdelaziz HK, Abdelrahman A, Nabi A et al. Impact of COVID-19 pandemic on patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Insights from a British cardiac center. *Amer Heart J* 2020; 226: 45-48.
36. Nuche J, Pérez-Olivares C, Segura de la Cal T et al. Clinical course of COVID-19 in pulmonary arterial hypertension patients. *Rev Esp Cardiol*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.05.015>
37. Messerli FH, Siontis , Rexhaj E. COVID-19 and Renin Angiotensin Blockers: Current Evidence and Recommendations. *Circulation* 2020. 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047022 UP-DATED 4/17/20
38. Mancía G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. published on May 1, 2020, at *N Engl J Med* 2020.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2006923
39. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020. May 21, 2020 DOI: 10.1056/NEJMoa2015432)
40. Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet* 2020. www.thelancet.com/respiratory Published online February 21, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
41. Mao R, Qiu Y, He JS et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020. Published Online May 12, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30126-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30126-6)
42. Chung SJ, Tan EK, Kee T, et al. Practical Considerations for Solid Organ Transplantation During the COVID-19 Global Outbreak: The Experience from Singapore. *Transplant International* 2020;6:e554.
43. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2017; 11:215-225. <https://doi.org/10.1177/1753944717711379>
44. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet* 2020 March 11. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8).
45. Bénézit F, Le Turnier P, Declerck Ch, et al. Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020. Published Online April 15, 2020 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30297-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30297-8)
46. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummer- len C, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020. letter at *NEJM.org*. Letter published on April 15, 2020, at *NEJM.org*. DOI: 10.1056/NEJMc2008597
47. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet* 2020. www.thelancet.com/psychiatry Published online June 25, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30287-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30287-X)
48. Sarma P, Kaur H, Kaur H et al. Ocular Manifestations and Tear or Conjunctival Swab PCR Positivity for 2019-nCoV in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis (3/30/2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3566161> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3566161>
49. Tammaro A, Adebajo GAR, Parisella FR, Pezzuto A, Rello J. Cutaneous manifestations in COVID-19: the experiences of Barcelona and Rome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 ;34:e306-e307. doi: 10.1111/jdv.16530.
50. Centers for disease control and prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Updated July 1, 2020.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

Si desea citar nuestro artículo:

Berrazueta-Fernández J. R.

Las enfermedades que produce el coronavirus

ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;

An RANM · Año 2020 · número 137 (02) · páginas 161 – 173

DOI: 10.32440/ar.2020.137.02.rev08