

Enfermedad cardiovascular, oncológica y reumatológica, su comportamiento en pacientes COVID-19

Factores pronósticos, complicaciones y tratamiento

María Victoria Collado¹, María Natalia Gandur Quiroga², Vanesa Gregoriotti³, Andrés J. Daniele⁴, Valeria Cáceres⁵, Marta E. Zerga⁶, Alfredo O. D'Ortencio⁷

Resumen

La infección por SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) puede presentar manifestaciones propias, pero también, puede exacerbar las de enfermedades preexistentes o provocar manifestaciones que simulen dichas patologías. Las enfermedades cardiovasculares, neoplásicas o reumatológicas son ejemplos de ello. Este tipo de patologías comparten factores de riesgo de mal pronóstico y de muerte por la infección, la posibilidad de desarrollar complicaciones a largo plazo, e implican un desafío al momento de instaurar medidas de seguimiento y tratamiento con requerimiento de valoración multidisciplinaria. Por ello, nuestro objetivo fue plantear las dificultades en el seguimiento a corto y largo plazo de este tipo de pacientes y evaluar cómo la pandemia afecta su tratamiento. La pandemia ha cambiado la práctica médica habitual, promoviendo nuevas formas de seguimiento de los pacientes, como la telemedicina, imponiendo jerarquizar la necesidad de atención y procedimientos presenciales, obligando a reasignar las partidas presupuestarias para poder hacer frente a la misma, con consecuencias que probablemente habrá que analizar a largo plazo.

Insuf Card 2020;15(4): 90-105

Palabras clave: COVID-19 - SARS-CoV-2 - Enfermedad cardiovascular - sistema renina-angiotensina-aldosterona - Enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) - Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) - Respuesta inmune - Oncología - Reumatología

Summary

Cardiovascular, oncological and rheumatological disease, its behavior in COVID-19 patients Prognostic factors, complications and treatment

SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) infection clinical course can present its own manifestations, but it can also exacerbate those of pre-existing diseases or cause manifestations that simulate said pathologies. Cardiovascular, cancer or rheumatological diseases are examples of this. These types of pathologies share

¹ Médica especialista en clínica médica y reumatología. Servicio de Inmuno-Reumato-Oncología. Instituto de Oncología Ángel H. Roffo. Universidad de Buenos Aires (UBA). Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

² Médica especialista en oncología. Servicio de Clínica Urológica. Instituto de Oncología Ángel H. Roffo. Universidad de Buenos Aires (UBA). Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

³ Médica cardióloga. Subjefe de Trasplante Cardíaco. Sanatorio Sagrado Corazón. Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

⁴ Médico cardiólogo. Jefe del Departamento de Cardio-Oncología. Instituto de Oncología Ángel H. Roffo. Universidad de Buenos Aires (UBA). Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

⁵ Médica especialista en oncología. Jefe de Departamento de Oncología Clínica. Instituto de Oncología Ángel H. Roffo. Universidad de Buenos Aires (UBA). Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

⁶ Médica especialista en hematología. Directora del área Médica de Oncología Clínica. Instituto de Oncología Ángel H. Roffo. Universidad de Buenos Aires (UBA). Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

⁷ Médico especialista en Cardiología Clínica, Intervencionista y Cardio-Oncología. Director del Instituto de Oncología Ángel H. Roffo. Universidad de Buenos Aires (UBA). Ciudad de Buenos Aires. República Argentina.

Correspondencia: Dra. María Victoria Collado.
Vélez Sarsfield 2689 (CP: 1644). Victoria. Provincia Buenos Aires. Argentina.
E-mail: vicocollado@hotmail.com

Recibido: 10/08/2020

Aceptado: 28/09/2020

risk factors for poor prognosis and death due to infection, the possibility of developing long-term complications, and they imply a challenge when establishing follow-up and treatment measures requiring multidisciplinary assessment. Therefore, our objective was to raise the difficulties in the short and long-term follow-up of this type of patients and to evaluate how the pandemic affects their treatment.

The pandemic has changed the usual medical practice, promoting new forms of patient follow-up, such as telemedicine, imposing a hierarchy of the need for face-to-face care and procedures, forcing budget items to be reallocated to be able to deal with it, with consequences that are likely to it will have to be analyzed in the long term.

Keywords: COVID-19 - SARS-CoV-2 - Cardiovascular disease - Renin-angiotensin-aldosterone system - Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) - Acute respiratory distress syndrome (ARDS) - Immune response - Oncology - Rheumatology

Resumo

Doença cardiovascular, oncológica e reumatológica, seu comportamento em pacientes com COVID-19 **Fatores prognósticos, complicações e tratamento**

A infecção por SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) pode apresentar manifestações próprias, mas também pode exacerbar aquelas de doenças pré-existentes ou causar manifestações que simulam essas patologias. Doenças cardiovasculares, neoplásicas ou reumatológicas são exemplos disso. Esses tipos de patologias compartilham fatores de risco para mau prognóstico e óbito por infecção, possibilidade de desenvolvimento de complicações em longo prazo, e representam um desafio no estabelecimento de medidas de acompanhamento e tratamento que requerem avaliação multidisciplinar. Portanto, nosso objetivo foi levantar as dificuldades no acompanhamento a curto e longo prazo desse tipo de paciente e avaliar como a pandemia afeta seu tratamento.

A pandemia alterou a prática médica usual, promovendo novas formas de acompanhamento do paciente, como a telemedicina, impondo uma hierarquia da necessidade de atendimento e procedimentos presenciais, obrigando a realocação de itens orçamentários para poderem lidar com ela, com consequências que provavelmente terá que ser analisado a longo prazo.

Palavras-chave: COVID-19 - SARS-CoV-2 - Doença cardiovascular - Sistema renina-angiotensina-aldosterona - Enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2) - Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) - Resposta imunológica - Oncologia - Reumatologia

Introducción

La historia de la humanidad está surcada por reportes de epidemias y pandemias. Hemos conocido como pestes (del latín “*pestis*”) desde la “Peste de Atenas” que afectó a la ciudad-estado de la Antigua Grecia en el año 428 A.C. y fue descrita por Tucídides en el texto de *La Guerra del Peloponeso*, pasando por la Peste Negra con su inicio en 1346 o la Gripe Española de 1918, hasta la actual pandemia por coronavirus.

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2: *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) puede provocar un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), siendo una zoonosis producida por un nuevo β -coronavirus responsable del síndrome clínico denominado COVID-19 (*coronavirus disease of 2019*). La enfermedad comienza en diciembre de 2019 en Wuhan, Hubei, China, donde se identifica el virus en muestras de lavado broncoalveolar de un paciente afectado. La rápida dispersión de la infección a nivel mundial llevó a la Organización Mundial de la Salud a declarar la enfermedad como pandemia, el 11 de marzo de 2020^{1,2}.

El receptor de superficie celular, enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) se identificó como el sitio de interacción del huésped con la glicoproteína de la envoltura viral del SARS-CoV-2 llamada *spike*³, que actúa como una llave en la cerradura (ECA2) ingresando a la célula. Este tipo de receptor se expresa predominantemente en las células alveolares tipo II (que representan el 83% de todas las células que expresan ECA2), pero también se detectó en: la mucosa nasal, tracto respiratorio alto, endotelio, corazón, riñón y células del tracto gastrointestinal. Esto explica por qué el pulmón es el órgano blanco de ingreso del virus y el más vulnerable al daño por SARS-CoV-2⁴⁻⁶.

La evolución clínica puede diferenciarse en 3 estadios de progresión de la enfermedad: el estadio 1, de infección temprana con síntomas leves, tales como fiebre o tos (81% de los casos); el estadio 2, que representa la fase de inflamación a nivel pulmonar con neumonía (disnea, frecuencia respiratoria ≥ 30 /minuto, saturación de oxígeno $\leq 93\%$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$, y/o infiltrados pulmonares en $> 50\%$ del campo pulmonar dentro de las 24-48 horas) que requiere hospitalización (14% de los casos), y la fase 3, de evolución severa, donde se

destaca el estado de hiperinflamación extrapulmonar y las complicaciones severas como el síndrome respiratorio agudo del adulto, disfunción multiorgánica y fallo cardíaco (5% de los casos)⁷. A su vez, la respuesta inmune del huésped puede describirse en dos estados contrapuestos: el de inmunodeficiencia y el de hiperinflamación. En el primer caso, se destaca la linfopenia que se objetiva en el 80% de los pacientes infectados, y estaría asociada a la liberación de citoquinas por parte de los macrófagos pulmonares, apoptosis y linfocitos exhaustos, que puede estar presente ya desde el primer estadio clínico; mientras que el otro estado del sistema inmune es el de hiperinflamación, cuya manifestación más grave es la tormenta de citoquinas y se asocia al estadio clínico más avanzado^{8,9}.

Varias condiciones preexistentes correlacionan con mal pronóstico e incremento de riesgo de mortalidad en los pacientes infectados por SARS-CoV-2. El cáncer, las enfermedades reumatológicas y las enfermedades cardiovasculares (ECV) son ejemplo de ello y pueden incluso coexistir en un mismo paciente^{10,11}. Por este motivo analizamos cómo afecta la pandemia a los pacientes con estas patologías de riesgo desde un punto de vista multidisciplinario, y qué conductas podrían ayudar al seguimiento de dichos pacientes.

COVID-19 y pacientes oncológicos

Las ECV y las neoplasias ocupan el primer y el segundo lugar, respectivamente, entre las causas de muerte en el mundo¹².

Los pacientes con cáncer tienen más riesgo de infección debido al estado de inmunocompromiso del huésped y de las complicaciones del tratamiento antineoplásico, tales como leucopenia, disrupción de barreras o alteración de la flora intestinal. Además, podrían presentarse síntomas atípicos debido a la alteración del sistema inmune¹³.

Un estudio realizado en China sugirió que aproximadamente el 1% de los pacientes infectados con COVID-19 presentaban cáncer¹⁴ lo cual refleja una incidencia 5 veces mayor a la esperada para la población general¹⁵. Se ha informado que los pacientes con cáncer no sólo tienen mayor riesgo de contraer la infección por SARS-CoV-2, sino también, de tener una evolución más grave y más rápida de la enfermedad con requerimiento de unidad de cuidados intensivos (UCI) y mayor riesgo de muerte. Los pacientes con neoplasias hematológicas y linfopenia basal son los de mayor riesgo de manifestaciones severas¹³.

En el estudio de Yu y colaboradores¹⁶, se reportó incremento del riesgo de infección en pacientes con cáncer con respecto a la población general [odds ratio (OR) 2,31; 95% intervalo de confianza (CI): 1,89-3,02]. En el estudio de Liang y colaboradores¹⁷, se evaluaron 1590 pacientes con COVID-19. Se demostró aumento de riesgo de eventos severos (definidos como el porcentaje

de pacientes admitidos en una UCI, que requieren asistencia respiratoria mecánica o que fallecen) en los pacientes con cáncer (7 pacientes con eventos severos/18 pacientes con cáncer, 39%) vs los pacientes sin cáncer (124 pacientes con eventos severos/1572 pacientes sin cáncer, 8%). En el subgrupo de pacientes con cáncer, 3 de cada 4 (75%) de los que habían recibido quimioterapia o cirugía desarrollaron enfermedad severa vs 6 de cada 14 (43%) que no recibieron este tratamiento (OR: 5,34; CI 95%: 1,80-16,18; p=0,0026), luego de ajustarse a factores de riesgo tales como edad, tabaquismo (actual o pasado) y otras comorbilidades. La mortalidad de los pacientes con cáncer en este estudio fue de 5,6% vs 1% de la población general. Zheng y colaboradores¹⁸, también, reportaron que el riesgo de infección aumenta si los pacientes recibían tratamiento oncológico en los últimos 14 días (HR 4,1; CI 95%: 1,09-15,32; p=0,037) o presentaban consolidación parcheada en la imagen pulmonar (HR 5,44; CI 95%: 1,50-19,75; p=0,010). La misión de la OMS en China reportó 7,6% de mortalidad entre los pacientes con cáncer¹⁹.

Se han identificado subgrupos de pacientes con COVID-19 que parecen tener un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad, incluidos pacientes de edad avanzada, sexo masculino (versus femenino) y aquellos con comorbilidades como hipertensión arterial (HTA), enfermedad pulmonar crónica, diabetes y cáncer activo, mientras reciben quimioterapia²⁰⁻²².

El *COVID-19 and Cancer Consortium* (CCC-19)²² y el registro colaborativo internacional de cáncer torácico (TERAVOLT)²³ son dos grandes estudios con datos del mundo real que investigaron el riesgo de hospitalización y muerte en pacientes con cáncer. La población del estudio CCC-19 incluyó 928 pacientes con varios tipos de neoplasias (cáncer de mama: 21%, cáncer de próstata: 16%, gastrointestinal: 12%, cánceres torácicos: 10%, neoplasias hematológicas: 22% y otras: 19%). El 45% de los pacientes presentaba cáncer en remisión, el 32% estable y sólo el 11% progresión. La tasa de mortalidad global en el CCC-19 fue del 13% (121 de 928 pacientes elegibles). El ensayo TERAVOLT incluyó a 200 pacientes con cánceres torácicos, el 74% con enfermedad en estadio IV y la tasa de mortalidad informada fue del 33% (66 de 152 pacientes hospitalizados). En ambos estudios, los factores independientes asociados con el aumento de la mortalidad fueron: la edad avanzada, los antecedentes de tabaquismo, el número de comorbilidades, el deterioro del *Performance Status* y el cáncer activo.

Controversias COVID-19 e inhibidores de punto de control inmunológico²⁴

Los pacientes con cáncer en tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario (ICI) anti-PD-1/PD-L1 ó anti-CTLA-4, utilizados actualmente en la práctica diaria para tratar tumores sólidos como melanoma,

cáncer de pulmón, carcinoma renal, cánceres uroteliales, cánceres de cabeza y cuello y linfomas Hodgkin recaídos/refractarios, constituyen una población oncológica creciente²⁵.

Teniendo en cuenta que la inmunoterapia con ICI es capaz de restaurar la inmunocompetencia celular, el paciente que se somete al bloqueo del punto de control inmunológico podría tener un sistema inmune más competente que los pacientes con cáncer que se someten a quimioterapia^{26,27}.

En cuanto a la interferencia potencial entre la patogénesis de COVID-19 y el bloqueo de puntos de control inmunitario, los oncólogos se preguntan actualmente sobre el riesgo de administrar ICI durante el brote de COVID-19. Esencialmente, esto es debido a dos preocupaciones principales:

- La primera, es la posible superposición entre la neumonía intersticial relacionada con el coronavirus y la posible toxicidad neumológica de los agentes anti-PD-1/PD-L1. La tasa de incidencia global de neumonitis relacionada con ICI varía entre el 2,5%-5% con la monoterapia anti-PD-1/PD-L1 y el 7-10% con la terapia combinada anti-CTLA-4/anti-PD-1²⁸. A pesar de ser más infrecuente que otros eventos adversos inmuno-mediados, la neumonitis es el evento adverso asociado con la terapia con inhibidores de PD-1/PD-L1 con mayor riesgo de mortalidad y representa el 35% de las muertes asociadas con toxicidad relacionadas con el tratamiento²⁹. Teniendo en cuenta que la enfermedad pulmonar subyacente, en particular el compromiso de tipo intersticial, se considera un factor de riesgo de neumonitis relacionada con ICI, sería razonable considerar estos datos de ser necesario tratar a los pacientes, mientras desarrollan una forma inicial de COVID-19. La sinergia entre las dos lesiones pulmonares, a pesar de ser hipotética, no puede descartarse con seguridad. Sin embargo, tal coincidencia epidemiológica no debería impedir que el oncólogo ofrezca un tratamiento potencialmente eficaz y a menudo bien tolerado incluso en medio del brote de COVID-19; ya que la duración de la pandemia todavía es impredecible en la actualidad. Esto es cierto, en particular, considerando el objetivo potencialmente curativo del tratamiento con ICI en el contexto de enfermedades de alta respuesta, como el melanoma y el carcinoma de células renales, y en el contexto adyuvante.

- La segunda preocupación parece estar representada por una posible interferencia negativa de ICI en la patogenia de COVID-19. El síndrome de liberación de citoquinas (SLC) es un fenómeno de hiperactivación inmunitaria que se describe típicamente en el contexto de la inmunoterapia con participación de células T, incluida la terapia con células CAR-T, pero también con agentes anti-PD-1³⁰. El SLC se caracteriza por niveles elevados de IL-6, IFN- γ y otras citoquinas, provocando consecuencias y síntomas relacionados con la activación inmunitaria, que van desde fiebre, malestar y mialgias hasta toxicidad orgánica grave, insuficiencia pulmonar

y muerte. Paralelamente, uno de los mecanismos más importantes que subyacen al deterioro de la enfermedad en COVID-19 está representado por la tormenta de citoquinas, que conduce al SDRA o incluso al fallo multiorgánico³¹. No se puede descartar la hipótesis de una sinergia entre los mecanismos ICI y la patogénesis del COVID-19, contribuyendo ambos a una hiperactivación inmunitaria. La recomendación actual es que se debe prestar especial atención a retrasar el tratamiento de aquellos pacientes que presentan síntomas similares a los de la gripe en el momento del tratamiento previsto de ICI.

COVID-19 y pacientes reumatológicos

Los pacientes con enfermedades reumatológicas al igual que los pacientes oncológicos, presentan mayor riesgo de infecciones a causa de la desregulación del sistema inmune, las comorbilidades asociadas y los tratamientos que reciben³².

Obesidad, HTA, insuficiencia renal crónica o diabetes son comorbilidades frecuentes a causa de efectos adversos de los tratamientos que han recibido los pacientes o como complicaciones de su misma enfermedad, lo cual los ubica en el grupo de riesgo de infección por SARS-CoV-2 y aumenta la probabilidad de presentar manifestaciones más severas. En el estudio de Gianfrancesco y colaboradores¹¹, se determinó que tenían un mayor riesgo de hospitalización aquellos pacientes con enfermedades reumatológicas e infección por SARS-CoV-2 que tuvieran edad >65 años (OR 2,56; 95% CI: 1,62-4,04), HTA/ECV (OR 1,86; 95% CI: 1,23-2,81), enfermedad pulmonar (OR 2,48; 95% CI: 1,55-3,98), diabetes (OR 2,61; 95% CI: 1,39-4,88) o insuficiencia renal crónica/insuficiencia renal terminal (OR 3,02; 95% CI: 1,21-7,54) (todos $p < 0,05$).

Por otro lado, la infección por SARS-CoV-2 afecta en forma dispar a las distintas etnias, similar a lo reportado en pacientes lúpicos, donde la etnia es un marcador pronóstico de la enfermedad³³⁻³⁵.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, algunas de las asociadas a la infección por SARS-CoV-2 pueden simular manifestaciones reumatológicas como, por ejemplo: artralgias, mialgias, linfopenia, trombocitopenia, neumonía intersticial aguda, miocarditis e incremento del riesgo de trombosis venosa, pasibles de observarse en el lupus eritematoso sistémico o síndrome de Sjögren³⁶. Los pacientes con manifestaciones severas por COVID-19 pueden evolucionar con tormenta de citoquinas y síndrome de activación macrofágica, complicación descrita también en artritis idiopática juvenil, síndrome de Still del adulto o lupus eritematoso sistémico³⁷. Por otro lado, derrame pleural, pericarditis y miocarditis han sido descritos también en pacientes con síndrome de activación macrofágica y enfermedad Still del adulto³⁸.

Si además, el paciente presenta patología oncológica, síntomas tales como artralgias, mialgias, citopenias,

miocarditis, riesgo de trombosis, entre otros, pueden adjudicarse tanto a la neoplasia como a toxicidad de los tratamientos oncológicos.

Por otro lado, en el caso que un paciente con enfermedad reumatológica se infecte con SARS-CoV-2, será un desafío para el médico tratante poder distinguir las manifestaciones propias de la infección de una posible reactivación de su patología reumatológica probablemente gatillada por la misma infección, como está descrito con otros patógenos³⁹, lo cual será importante a la hora de tomar decisiones terapéuticas. Por ejemplo, el compromiso renal agudo por COVID-19 versus la reactivación de una nefritis lúpica; ya que ambas pueden presentar similares manifestaciones clínicas como deterioro de la función renal o proteinuria. Los datos de laboratorio como linfopenia, aumento de PCR, LDH, etc., tampoco ayudarán a distinguir una enfermedad de la otra. Probablemente la biopsia renal sea mandatorio en estos casos, ya que el compromiso renal por COVID-19 descrito con mayor frecuencia sería la afección tubular con hallazgo de partículas virales en el endotelio tubular y los podocitos en la microscopía electrónica, si ésta fuera factible de realizarse, lo que permitiría distinguirlo del compromiso por depósito de inmuno-complejos de la nefritis lúpica⁴⁰.

Otro escenario posible sería el compromiso pulmonar intersticial en pacientes COVID-19 positivos y la reactivación de miopatías inflamatorias. Este tipo de enfermedad compromete frecuentemente el intersticio pulmonar e incluso puede ser la primera manifestación de la enfermedad⁴¹. En estos casos, se requerirá el manejo multidisciplinario y una valoración minuciosa para determinar el mejor momento para iniciar tratamiento específico y el tipo de tratamiento a instaurar, ya que probablemente, se requiera empleo de corticoides o inmunosupresión para el manejo de la reactivación de la enfermedad reumatológica de base, lo que podría empeorar el cuadro infeccioso. En estos casos, una posibilidad terapéutica podría ser el empleo de gammaglobulina⁴².

Por otro lado, además de la posible reactivación de enfermedades reumatológicas preexistentes, también hay descritos casos de manifestaciones relacionadas a la infección por SARS-CoV-2 que simulan enfermedades reumatológicas conocidas. Tal es el caso reportado por Toubiana y colaboradores⁴³, de 21 pacientes, niños y adolescentes (90% SARS-CoV-2 positivos) que fueron internados con manifestaciones clínicas similares a la enfermedad de Kawasaki. Doce de los pacientes tenían ancestros africanos, 12 presentaron síndrome de *shock* y 16 miocarditis. Diecisiete de los pacientes requirieron UCI, 21 tuvieron síntomas gastrointestinales agudos y niveles elevados de reactantes de fase aguda. Todos recibieron tratamiento con gammaglobulina, y 10 también corticoides. Todos evolucionaron favorablemente y luego de 8 días de seguimiento pudieron ser externados. Se observó moderada dilatación de arterias coronarias en 5 de los pacientes. Los autores describen este cuadro

como un síndrome inflamatorio multisistémico, símil síndrome de Kawasaki relacionado a la infección por SARS-CoV-2, y que difiere de la vasculitis clásica en que estos pacientes presentan más frecuentemente ancestros africanos, síntomas gastrointestinales agudos, inestabilidad hemodinámica y miocarditis.

También habrá que tener en cuenta que el riesgo de complicaciones cardiovasculares, incluido el riesgo de trombosis y embolismo pulmonar está incrementado en pacientes con COVID-19, en pacientes con enfermedades reumatológicas, así como en pacientes con cáncer, especialmente durante las fases activas de dichas enfermedades, lo que implica un seguimiento estricto de estos pacientes en forma multidisciplinaria. En ese aspecto, existen fuertes recomendaciones sobre el uso de profilaxis con heparina de bajo peso molecular en las formas moderadas y severas, incluso con dosis ajustadas a los valores del dímero D.

COVID-19 en pacientes cardiológicos

Los pacientes con COVID-19 pueden presentar manifestaciones cardiovasculares secundarias a la infección o exacerbación de manifestaciones cardiovasculares preexistentes⁴⁴.

Las ECV preexistentes empeoran el pronóstico de estos pacientes^{45,46}.

Los mecanismos de daño cardiovascular por COVID-19 no se conocen con exactitud y es probable que sean multifactoriales⁴⁷. Algunos de los que se postulan son: toxicidad directa, inflamación sistémica, disfunción endotelial, alteración de la relación de provisión y demanda de oxígeno miocárdico, ruptura de placa y trombosis coronaria, desbalance electrolítico como por ejemplo la hipopotasemia que puede aumentar la susceptibilidad a arritmias, efectos adversos de los tratamientos (por ejemplo, el uso de corticoides).

El cuadro cardíaco dominante en los pacientes infectados por SARS-CoV-2 es la injuria cardíaca aguda (definida como elevación de troponinas por arriba del percentil 99 del valor de referencia) que ocurre en aproximadamente 8 a 12% de los pacientes, siendo aparentemente la inflamación y la toxicidad viral directa los dos mecanismos más comunes de la injuria⁴⁸. Se la considera un fuerte marcador de mal pronóstico⁴⁹. En el estudio de Huang y colaboradores⁵⁰, de 41 pacientes evaluados, 13 requirieron cuidados intensivos y 4 (31%) presentaron injuria cardíaca aguda, vs 1(4%) de los pacientes que no requirió UCI. Mientras que en el estudio de Wang y colaboradores⁵¹ donde se estudiaron 138 pacientes con COVID-19, de 36 pacientes que requirieron UCI, 8 (22%) de ellos presentaron injuria cardíaca aguda vs 2 (2%) de los que no requirieron UCI (p=0,001). La injuria miocárdica se asocia a peor pronóstico y mayor riesgo de muerte, con niveles de biomarcadores cardíacos más elevados en los casos severos que en los moderados según el meta-análisis

realizado por Li y colaboradores⁵².

Guo y colaboradores⁵³ demostraron la relevancia de la asociación entre los niveles de troponina T y la probabilidad de que ocurran eventos cardiovasculares. El 27,8% de los pacientes hospitalizados desarrollaron injuria miocárdica y presentaron elevación de troponina T con una mortalidad del 59,6% vs 8,9 % en los pacientes que no presentaron elevación de troponina T. El aumento de la mortalidad se observó incluso en los pacientes con troponina T elevada sin ECV preexistente (37,5%), pero fue mayor en aquellos pacientes que sí presentaban ECV preexistente (69,4%), mientras que los que no presentaban ninguno de los dos factores (elevación troponina T ni enfermedad preexistente) tenían la mortalidad más baja: 13,3%.

Los biomarcadores cardíacos son importantes para reconocer pacientes que presenten síntomas tempranos de injuria miocárdica secundaria a la infección por SARS-CoV-2⁵⁴. Se ha reportado elevación de NTproBNP en un 28% de los pacientes, troponina T en un 17%, CK 18% y CK-MB 12%⁵⁵.

La insuficiencia cardíaca ha sido reportada en el 52% de los pacientes fallecidos por COVID-19 en 12% de los sobrevivientes a la infección en el estudio de Zhou y colaboradores⁴⁹.

Otras de las manifestaciones cardiovasculares son la reagudización de una arritmia preexistente o la presentación de un nuevo cuadro arrítmico⁵⁶. Wang y colaboradores⁵¹ determinaron que el 44,4% (16/36) de los pacientes en UCI presentaron arritmia vs el 6,9% (7/102) que no requirieron UCI. Los pacientes con elevación de troponina T se asocian con mayor riesgo de arritmias malignas⁵³.

La miocarditis se define como la inflamación del miocardio ocasionada principalmente por infecciones (mayoritariamente virales), enfermedades reumatológicas o neoplasias. La fisiopatología propuesta de la miocarditis secundaria a COVID-19 se basa en el síndrome de liberación de citoquinas sumado a la toxicidad directa miocárdica^{57,58}.

El síndrome coronario agudo es una complicación reconocida por la infección de SARS-CoV-2 y su patogenia se relaciona al estado de hipercoagulabilidad inducido por el virus, provocando trombosis de las arterias coronarias^{59,60}.

En cuanto a la relación entre HTA e infección por COVID-19, no está claro si los pacientes hipertensos son más susceptibles a la infección, aunque si se ha reportado que la HTA es más prevalente en los pacientes con manifestaciones severas de la enfermedad. Es probable que ECA2 cumpla algún rol en esta relación, ya que el sistema renina-angiotensina-aldosterona está involucrado en la fisiopatología de la HTA, siendo otro posible mecanismo la desregulación del sistema inmune, pues se conoce que los pacientes con inmunodeficiencia presentan HTA en respuesta a angiotensina II⁶¹. Huang y colaboradores⁶² analizaron a 310 pacientes diagnosticados con COVID-19 y los dividieron en 2

grupos: pacientes con HTA (113 pacientes) vs sin HTA. No pudieron demostrar que la HTA fuera un factor de riesgo independiente de mortalidad o severidad por infección por COVID-19, a diferencia de otros estudios que sí lo demuestran⁶³.

Seguimiento y tratamiento

Pacientes con COVID-19 y cáncer

Los pacientes con cáncer pueden tener su sistema inmunológico debilitado por lo cual es posible que no presenten los síntomas típicos, debido a esto, se requiere una mayor conciencia entre los pacientes y los médicos. Para los pacientes sometidos a terapia contra el cáncer o con un historial reciente de trasplante de células madre en áreas de alta transmisión, es razonable considerar la “autocuarentena” para evitar la exposición. Además, a medida que las pruebas para el SARS-CoV-2 estén más disponibles, los contactos cercanos de estos pacientes de alto riesgo deben tener un umbral bajo para la “autocuarentena” o realizar las pruebas si tienen alguna duda de estar infectados¹³.

La pandemia COVID-19 ha tenido un impacto grande y negativo en el tratamiento y la investigación del cáncer^{64,65}. Por ejemplo, el caos causado por COVID-19 ha provocado cambios sustanciales en el diagnóstico de cáncer en los Países Bajos, donde se evidenció una disminución notable en el diagnóstico de cáncer en comparación con el período anterior al brote de COVID-19. Las posibles causas de ello son que las personas con síntomas potenciales no específicos de cáncer pueden tener barreras para consultar a un médico de cabecera por preocupaciones morales sobre perder el tiempo del médico de cabecera por síntomas no relacionados con COVID-19 o ansiedad por adquirir COVID-19 en un entorno de atención médica. En segundo lugar, la mayoría de las consultas con el médico de cabecera por problemas no agudos pasan a la consulta de telesalud. Por último, los programas nacionales de detección de cáncer de mama, colorrectal y de cuello uterino se suspenden temporalmente para aliviar la demanda en el sistema de salud debido a COVID-19⁶⁶.

La pandemia de COVID-19 ha tenido un gran efecto disruptivo en la realización de ensayos clínicos de hematología y oncología, con consecuencias tanto inmediatas como tardías. A corto plazo, el personal de investigación y los recursos se han reasignado para manejar la avalancha de pacientes con COVID-19 en muchas instituciones académicas y hospitales participantes, y se han suspendido las actividades de investigación clínica de rutina. Se ha dado prioridad a los ensayos que prueban tratamientos para COVID-19. Las citas relacionadas con la investigación a los hospitales para la selección o calificación del sitio, la verificación de la fuente de datos, la responsabilidad de los medicamentos, la auditoría y la capacitación del personal del

sitio por parte de las organizaciones de investigación por contrato (CRO) y los patrocinadores se cancelaron, debido a restricciones de viaje. Se podría esperar una fuerte reducción en el reclutamiento para los ensayos en curso y un retraso en el lanzamiento planificado de nuevos estudios de hematología y oncología durante el pico de la pandemia⁶⁷.

La Sociedad Europea de Oncología Médica y el Servicio Nacional de Salud de Inglaterra han sugerido un enfoque escalonado para clasificar a los pacientes en diferentes prioridades para recibir terapia activa contra el cáncer durante la pandemia⁶⁸. Se debe dar mayor prioridad si la condición del paciente es potencialmente mortal en la inmediatez o clínicamente inestable, o si se espera que la intervención dé como resultado un aumento sustancial de la supervivencia general o una mejora de la calidad de vida. Los oncólogos deben considerar cambiar los tratamientos intravenosos por vías subcutáneas u orales, usar intervalos más largos entre los regímenes de inmunoterapia, aplazar las terapias de apoyo no urgentes, usar el factor estimulante de colonias de granulocitos como profilaxis primaria y discutir las pausas del tratamiento para los pacientes en terapia a largo plazo. Se debe priorizar el tratamiento para los pacientes con tumores que proliferan rápidamente y aquellos cuya radioterapia planificada ya ha comenzado, debiéndose considerar el hipofraccionamiento para acortar la duración del tratamiento. Los pacientes con cáncer que desarrollan COVID-19 deben ser tratados en las unidades respiratorias o de cuidados intensivos en lugar de en las unidades de oncología o radioterapia. Garantizar la seguridad del paciente durante la pandemia es de máxima prioridad. Con respecto a las recomendaciones de pacientes en estudios clínicos, se deben implementar cursos de capacitación sobre los síntomas de COVID-19, el manejo y el uso de equipo de protección personal. Se debe hacer un contacto telefónico con el participante del ensayo el día antes de la visita planificada, para preguntar si tiene algún síntoma de COVID-19. El acceso al hospital debe estar restringido para proveedores, visitantes, monitores de prueba y auditores. Se deben implementar servicios de apoyo virtual para los participantes del ensayo y, cuando sea posible, se debe otorgar acceso remoto a las historias clínicas relevantes a los monitores del ensayo para revisar, verificar y plantear consultas. Dichos sistemas deben tener pistas de auditoría y seguridad sólidas. Varias CRO están respondiendo a esta nueva realidad, adaptando sus procesos habituales y desarrollando nuevos métodos de monitoreo remoto y seguro de ensayos, capacitación del personal del sitio, responsabilidad de medicamentos y verificación y revisión de datos de origen, al tiempo que reconocen y respetan las disparidades en la legislación nacional en diferentes países⁶⁵.

Existe una gran preocupación de que la pandemia pueda generar resultados adversos relacionados con otras afecciones preexistentes, incluido el cáncer. Esta

preocupación es impulsada por el potencial diagnóstico y/o tratamiento tardíos que podrían emanar de que el paciente evite las visitas al hospital, las suposiciones de los médicos sobre la relación riesgo/beneficio de cada intervención, así como la reasignación de recursos de atención médica a pacientes con COVID-19^{64,67-72}. Además, COVID-19 ya ha tenido un impacto en la investigación del cáncer. Se considera que los pacientes con cáncer tienen un mayor riesgo de complicaciones relacionadas con COVID-19 debido a la inmunosupresión relacionada con el tratamiento, el aumento de las comorbilidades y la neoplasia maligna subyacente en sí misma^{70,73-76}.

Las decisiones clínicas sobre los pacientes con cáncer, que merecen inmunoterapia en el contexto actual de la pandemia COVID-19, deben caracterizarse por reflexiones separadas, evitando generalizaciones y recordando su estado inmunológico diferente en comparación con el de los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia o agentes dirigidos.

Es más probable que los pacientes con cáncer contraigan COVID-19 como consecuencia del contacto frecuente con el sistema de salud y un entorno de alto riesgo para la transmisión de COVID. Organizaciones como la Sociedad de Oncología Médica Europea (ESMO), la ASCO (*American Society of Clinical Oncology*), la Red Nacional Integral del Cáncer y la Asociación Estadounidense para la Investigación del Cáncer (AACR) han publicado pautas con respecto a las precauciones y modificaciones del tratamiento durante la pandemia⁷⁷⁻⁸⁰. Debemos sopesar cuidadosamente la incertidumbre del riesgo adicional de infección versus el beneficio del tratamiento. Aunque todavía ignoramos la vulnerabilidad específica resultante de varios escenarios oncológicos, así como la variedad de estrategias contra el cáncer, no tenemos un conocimiento adecuado sobre el impacto a largo plazo de los cambios actuales en la práctica oncológica⁸¹.

Las medidas generales que se instauraron en nuestro Instituto Roffo se resumen en las Tablas 1 al 6.

Reumatología

Al igual que en las demás disciplinas, la telemedicina es aceptada actualmente como la forma de seguimiento de los pacientes reumatológicos que no presentan urgencia. Sin embargo, este tipo de control puede no ser suficiente en el caso de consultas de primera vez, donde el examen físico puede ser crucial para poder llegar al diagnóstico.

También, se acepta la sustitución de la vía endovenosa por la subcutánea, en caso que la medicación tenga ambas presentaciones, para evitar las visitas a los centros médicos.

La necesidad de internación por complicaciones de enfermedades reumatológicas puede verse afectada, debido a la mayor cantidad de camas de los hospitales destinadas a pacientes infectados por SARS-CoV-2, a

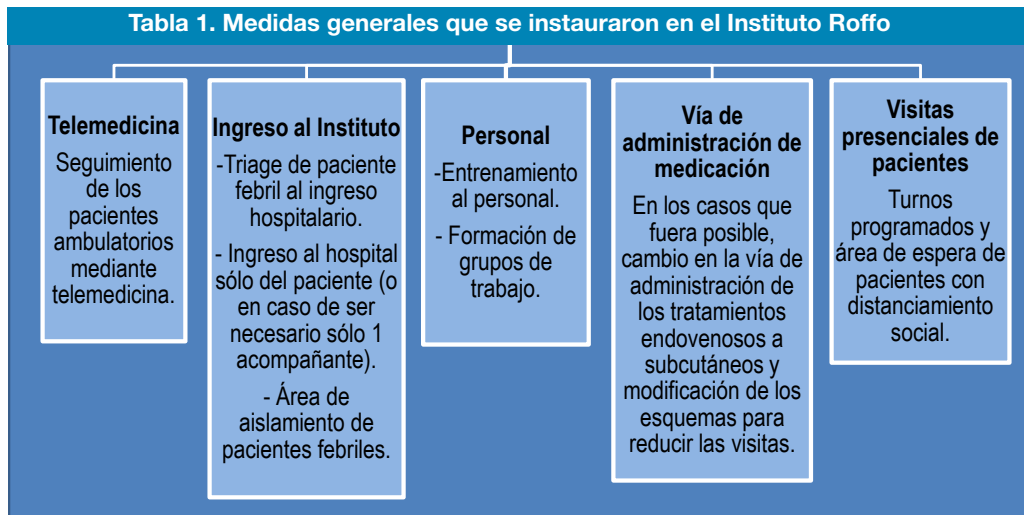


Tabla 2. Telemedicina en oncología

Categoría de servicio clínico	Servicios específicos que se pueden transferir a telesalud	Categoría de servicio clínico	Servicios específicos que se pueden transferir a telesalud
Visitas y consultas clínicas	<ul style="list-style-type: none"> Visita inicial Visitas de seguimiento Visitas de ensayos clínicos Asesoramiento genético Consulta de fertilidad Visitas de seguimiento 	Cuidados de Soporte	<ul style="list-style-type: none"> Triage según necesidades de cuidados de soporte Trabajo social Atención psicológica Tabaco / dejar de fumar Consulta nutricional Terapia física y ocupacional
Evaluaciones	<ul style="list-style-type: none"> Evaluación de la herida quirúrgica (se requiere video) Evaluación de eventos adversos y síntomas 	Educación y autocuidado del paciente	<ul style="list-style-type: none"> Educación sobre quimioterapia / terapias target/ inmunoterapia Autoevaluación y autocuidado cuando corresponda
Cuidados paliativos	<ul style="list-style-type: none"> Manejo de síntomas Consultas 		

Modificado de Liu R et al JCO Oncol Pract 2020;16(6): 289-293.

Tabla 3. Telemedicina en oncología: pasos para implementar o expandir rápidamente la telesalud

Identifique los métodos de telesalud (teléfono y video disponibles) para sus médicos / personal de salud
Determine qué encuentros con pacientes son posibles a través de telesalud
Para cada tipo de encuentro de telesalud, determinar: ¿Qué profesional es mejor para realizar una visita de telesalud? (por ejemplo: médico/a o enfermero/a) Como documentar la visita en los registros médicos, incluidos los códigos de facturación
Capacitar a médicos y profesionales de la salud aliados sobre el uso de la telemedicina
Coordinar con el departamento de programación sobre como reservar citas de telesalud
Llevar a cabo una orientación a los pacientes sobre cómo solicitar un encuentro de telesalud por teléfono, a través del portal de registros médicos, otros
Identificar las interacciones entre los médicos y el personal de salud para acceder a través de una reunión telefónica o web (junta de tumores, conferencias, comités de tumores, etc.)

Modificado de Liu R et al JCO Oncol Pract 2020;16(6): 289-293.

Tabla 4. Pandemia COVID-19: estructura de prioridades para el tratamiento del cáncer

Prioridad	Descripción del paciente
A	<ul style="list-style-type: none"> La condición es potencialmente mortal en lo inmediato, clínicamente inestable o intolerable Incluso un pequeño retraso alteraría significativamente el pronóstico Asumiendo un tratamiento eficaz, dé la máxima prioridad a estos pacientes, incluso si los recursos escasean, requiriendo un tratamiento urgente para el control de la enfermedad progresiva, el alivio sintomático o la preservación de la vida.
B	<ul style="list-style-type: none"> La afección no pone en peligro la vida de inmediato, pero el tratamiento o los servicios no deben demorarse indefinidamente hasta el final de la pandemia. Si las condiciones lo exigen, el tratamiento de los pacientes con prioridad B puede retrasarse durante un período de tiempo definido durante la pandemia. Los retrasos breves (por ejemplo: de 6 a 12 semanas) no afectarían los resultados generales Los retrasos más prolongados podrían afectar los resultados en algunos pacientes de Prioridad B; puede ser necesario un triage adicional: <ol style="list-style-type: none"> Prioridad B1 (prioridad más alta) Prioridad B2 (prioridad de nivel medio) Prioridad B3 (prioridad más baja)
C	Ciertos tratamientos o servicios pueden posponerse indefinidamente hasta que la pandemia termine sin un impacto adverso en los resultados.

Modificado de Dietz. Breast Cancer Res Treat 2020;181:487.

Tabla 5. Pandemia COVID-19: recomendaciones para visitas ambulatorias

- La mayoría de las visitas deben realizarse mediante telemedicina.
- Considere el riesgo de transmisión del SARS-CoV-2 si realiza visitas en persona.
- Se necesita mayor precaución para las visitas en persona con pacientes con comorbilidades o mayor riesgo de complicaciones por COVID-19.

Prioridad A	Prioridad B	Prioridad C
<ul style="list-style-type: none"> Pacientes posoperatorios clínicamente inestables Posibles emergencias de oncología médica que necesitan una evaluación en persona 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes recién diagnosticados Pacientes con nuevos hallazgos Pacientes que reciben quimioterapia intravenosa, finalizan la terapia neoadyuvante, pacientes posoperatorios que necesitan evaluación de rutina, pacientes que necesitan evaluación para radioterapia 	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes que necesitan evaluación de rutina para afecciones no urgentes Visitas de seguimiento Examen de seguimiento de alto riesgo que puede aplazarse

Modificado de Dietz. Breast Cancer Res Treat 2020;181:487.

que los médicos reumatólogos están cumpliendo funciones clínicas de apoyo de estos pacientes o porque los mismos pacientes con patologías reumatológicas no quieren concurrir a los centros de salud por miedo a infectarse.

La dificultad para conseguir hidroxycloroquina ha sido otra preocupación para los reumatólogos dado que es un tratamiento imprescindible para los pacientes lúpicos⁸². En cuanto a la estimación del riesgo de infección de los pacientes, la exposición a inmunosupresión (convencional o biológica) es probablemente más relevante que el tipo de enfermedad reumatológica que presente el paciente. Las altas dosis de corticoides e inmu-

nosupresores, los tratamientos con múltiples drogas inmunosupresoras, la enfermedad activa y la presencia de comorbilidades tales como compromiso pulmonar intersticial o fibrosis, hipertensión pulmonar, glomerulonefritis o insuficiencia renal, neutropenia, falla hepática, diabetes, isquemia cardíaca, asma bronquial, EPOC, embarazo y pacientes añosos son factores que incrementan el riesgo de infección. Los pacientes con enfermedad muy activa como por ejemplo pacientes de reciente diagnóstico, aquellos que reciben 20 mg o más de prednisona o equivalente por día por más de 4 semanas, que hayan recibido ciclofosfamida endovenosa o vía oral en los últimos 6 meses previos a la infección

Tabla 6. Pandemia COVID-19: consideraciones generales para tratamientos oncológicos

Agente	Consideraciones
Quimioterapia (ej.: doxorubicina, cisplatino, gemtamicina, paclitaxel)	<ul style="list-style-type: none"> Los esquemas de quimioterapia (QT) pueden modificarse para reducir las visitas clínicas (ejemplo: intervalos de 2 a 3 semanas) o para reducir el riesgo de infección (usando dosis semanales) para agentes seleccionados cuando sea apropiado Para la neutropenia febril de bajo riesgo, se pueden usar regímenes ambulatorios Pacientes seleccionados: se puede considerar la radioterapia antes de la quimioterapia si esto facilita la seguridad del paciente
Terapias <i>target</i> (ej.: sunitinib, pazopanib, everolimus, trastuzumab, pertuzumab)	<ul style="list-style-type: none"> La adición de agentes dirigidos por vía oral (inhibidores de CDK4 / 6, mTOR o PIK3CA) a la terapia endocrina puede retrasarse en el tratamiento de primera línea o en situaciones en las que la terapia endocrina por sí sola proporciona o es probable que proporcione un control tumoral eficaz. La monitorización cardíaca durante la terapia puede retrasarse o interrumpirse si el paciente está clínicamente estable Considerar una reducción de dosis de agentes dirigidos por vía oral para optimizar la tolerabilidad y minimizar las toxicidades relacionadas con el tratamiento. Trastuzumab y pertuzumab pueden administrarse razonablemente a intervalos más largos (ej: 4 semanas)
Endocrino terapia (ej.: tamoxifeno, inhibidores de aromatasa, análogos LHRH)	<ul style="list-style-type: none"> Los agentes endocrinos no son inmunosupresores y pueden continuarse con seguridad
Inmunoterapia (ICI) (ej.: pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab)	<ul style="list-style-type: none"> Posible superposición de neumonía intersticial asociada a COVID-19 y toxicidad de ICI La neumonitis asociada con ICI causa el 35% de las muertes relacionadas con el tratamiento El síndrome relacionado con citoquinas asociado a ICI puede tener una sinergia adversa con la patogenia de COVID-19 Se deben equilibrar los beneficios de la terapia ICI potencialmente curativa con riesgos relativamente bajos, pero graves de toxicidad neurológica y vulnerabilidad posterior a las complicaciones graves de COVID-19 Considerar la interrupción temprana de la ICI en pacientes con respuesta completa / casi respuesta completa Detección de COVID-19 antes de ICI (donde los recursos lo permitan) Retraso de la ICI en pacientes que se recuperan o se sospecha que tienen COVID-19
Cuidados Paliativos	<ul style="list-style-type: none"> Extender los cuidados del acceso venoso a 12 semanas o más Considere el acceso venoso periférico para la QT intravenosa si el paciente tiene suficientes venas, ningún portacath existente y si las políticas institucionales lo permiten Administrar soporte de factor de crecimiento G-CSF para minimizar la neutropenia Limitar la dexametasona cuando sea posible para reducir la inmunosupresión

G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*): factor estimulante de colonias de granulocitos. LHRH (*luteinizing hormone-releasing hormone*): hormona liberadora de hormona luteinizante.

o rituximab los últimos 12 meses, son los pacientes con mayor riesgo de infección.

A pesar del incremento de riesgo de infección por el uso de moderadas y altas dosis de corticoide, habrá que tener en cuenta que no se debe discontinuar este tipo de tratamiento en forma brusca⁸³.

En cuanto al tratamiento de las enfermedades reumatológicas durante la pandemia por COVID-19, las guías de la Sociedad Americana de Reumatología⁸⁴ recomiendan: continuar el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)/ antagonista del receptor de angiotensina II (ARA II) en pacientes con enfermedades reumatológicas, cuyo beneficio está probado como la crisis renal esclerodérmica o pacientes con lupus e hipertensión.

Utilizar la menor dosis posible de corticoides para el control de la enfermedad reumatológica de base, aunque dosis más elevadas pueden ser necesarias en contexto de brotes severos con riesgo de vida, aún si el paciente estuvo expuesto a riesgo de contagio de SARS-CoV-2.

Es sabido que el empleo de drogas modificadoras de la actividad de la enfermedad tales como hidroxyclorequina, sulfasalazina, metotrexato y leflunomida, incrementan muy poco el riesgo de infección, sobre todo si se utilizan como única droga, por lo que se recomienda continuar

administrándolas en los pacientes no infectados, pero suspenderlas (salvo la hidroxyclorequina en pacientes lúpicos) en caso de infección.

Por otro lado, hay que tener en cuenta que, por ejemplo, la administración de sulfasalazina puede tener efectos adversos como citopenia o diarrea que hagan confundir con síntomas de infección por SARS-CoV-2.

En los pacientes con lupus se debe continuar el tratamiento con hidroxyclorequina, aunque se hayan infectado por SARS-CoV-2, pero deberán hacerse controles cardiológicos por la posibilidad de prolongación del QT si reciben tratamiento antibiótico concomitante, sobre todo azitromicina y por el posible compromiso cardíaco de la misma infección. El uso preventivo de la hidroxyclorequina, no pareciera prevenir las formas severas de COVID-19 en pacientes lúpicos⁸⁵.

Dado que la reactivación de la enfermedad reumatológica aumenta el riesgo de infección de los pacientes y la necesidad de uso de corticoides, se recomiendan continuar con el tratamiento inmunosupresor o biológico en pacientes sin infección activa; sin embargo, deberá suspenderse en caso de infección, sólo poniendo en consideración continuar el tratamiento con anti interleuquina-6 (IL-6) en casos puntuales a discutir por los médicos tratantes.

Más allá de las recomendaciones, actualmente hay

publicados estudios retrospectivos sobre el riesgo de infección en pacientes de la vida real y su relación con los tratamientos que recibieron. Éste es el caso del estudio de Gianfrancesco y colaboradores¹¹, quienes evaluaron 600 casos de pacientes con patología reumatológica registrados por reumatólogos en la Alianza Reumatológica Global, para determinar qué factores influían en las causas de infección por SARS-CoV-2. De los 600 pacientes, 277 debieron ser hospitalizados y 55 murieron. Observaron que dosis de 10 mg/día o más de corticoides se asociaba a mayor riesgo de internación, mientras que el uso de agente biológicos anti factor de necrosis tumoral (TNF) lo disminuía. La exposición a drogas modificadoras de acción de la enfermedad o analgésicos no esteroideos no se asociaron a mayor riesgo de internación.

También resulta interesante evaluar las conductas que prefieren tomar en la vida real algunos reumatólogos, viéndose reflejado en el estudio de Gupta y colaboradores⁸⁶, quienes publicaron los resultados de una encuesta realizada a 221 reumatólogos para valorar los cambios de conductas en el seguimiento y tratamiento de los pacientes a causa de la pandemia. Se destaca que el 47,5% de los encuestados prefería reducir el uso de agentes biológicos, mientras que el 12,2% reducía el uso de drogas modificadoras de acción de la enfermedad convencionales. El 66,5% estaba más propenso a iniciar tratamiento con hidroxiquina y el 64,2% menos proclive a cambiar el tratamiento inmunosupresor para evitar un brote de la enfermedad. Si el paciente estaba inactivo, el 57,9% prefería un descenso progresivo de los corticoides. Para el tratamiento de COVID-19, las drogas de elección fueron hidroxiquina (81,9%), inhibidores de proteasa (22,17%), inmunoglobulina endovenosa (IVIG) (8,14%) y anti IL-6 (27,6%). El 22,6% prescribía hidroxiquina

como profilaxis, mientras el 27,2% no lo prescribían, y el 50,2% estaba en desacuerdo con hacerlo. El 70% consideraba que la infección podía gatillar el síndrome de activación macrofágica y que sería difícil distinguir la citopenia e hiperferritinemia de la actividad de la enfermedad. Hubo consenso en el uso de anti IL-6 para el tratamiento del síndrome de activación macrofágica. Se sugirió evaluar la factibilidad de realizar *screening* de SARS-CoV-2, previo al inicio de un tratamiento biológico. Finalmente, los mayores miedos de los encuestados eran que su familia se enferme, seguido de la infección de los pacientes y en tercer término el miedo a la propia infección.

Las conductas reumatológicas basadas en las guías internacionales, se resumen en la Tabla 7.

Cardiología

En el ámbito de la cardiología, también, se observan dificultades a la hora del seguimiento y tratamiento de los pacientes. Una de las mayores preocupaciones es la consecuencia de la dilación de las consultas de los pacientes por temor a contagiarse durante el traslado o la atención, y la dificultad de acceso a procedimientos de emergencia por colapso de los sistemas de urgencia, como por ejemplo angioplastia primaria. Por dicho motivo las distintas sociedades médicas han publicado documentos, como las guías de la Sociedad Europea de Cardiología⁸⁷ y de la Federación Argentina de Cardiología⁸⁸ que ayudan a tomar decisiones en época de pandemia.

Estas guías sugieren en el caso de los pacientes con síndrome coronarios agudos sin supradesnivel del segmento ST que se realice lo más pronto posible una prueba diagnóstica para COVID-19 y que el manejo sea de acuerdo con la estratificación de riesgo (de bajo a muy alto riesgo).

Tabla 7. Medidas recomendadas en reumatología

Infección por SARS-CoV-2	Sin infección	Sospecha o confirmación de infección
Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina	Continuar	Continuar
Corticoides	<ul style="list-style-type: none"> • Si está indicado su uso, intentar utilizar la menor dosis posible (< 10 mg/día). • No suspender abruptamente. • Inyectables: sólo si hay actividad y no hay otra alternativa. • Pulsos: si hay riesgo de vida. 	<ul style="list-style-type: none"> • No suspender abruptamente. • Pulsos: si hay riesgo de vida.
Hidroxiquina	Continuar	Continuar en pacientes lúpicos
Otras drogas modificadoras de acción de la enfermedad convencionales (sulfasalazina, metotrexato, leflunomida), inmunosupresores (azatioprina, tacrolimus, micofenolato, ciclosporina) sintéticos (inhibidores de JAK) o biológicos (anti TNF, anti IL-6, rituximab, abatacept, etc.)	Continuar	<p>Discontinuar</p> <p>(Se podría evaluar la continuación de anti IL-6, a consideración del caso particular).</p>

Inhibidores de JAK: jakinibs o inhibidores de la quinasa Janus. Anti TNF: anti factor de necrosis tumoral. Anti IL-6: anti interleuquina-6.

Los pacientes de bajo riesgo pueden ser manejados en forma conservadora inicialmente y apoyarse en el empleo de estudios de imágenes como por ejemplo coronariografía por tomografía multicorte, para sustituir procedimientos invasivos como cateterismos cardíacos que requieren internación. Los pacientes de riesgo intermedio son los que pueden generar mayor debate. Deben ser evaluados con precaución teniendo en consideración diagnósticos alternativos como miocarditis o injuria miocárdica en el contexto de la infección por COVID-19. Las imágenes también pueden ser de utilidad en estos casos.

En tiempos de una alta demanda de infraestructura, el manejo conservador con alta precoz debe ser considerado junto con un plan de seguimiento clínico, idealmente por telemedicina^{89,90}.

Por el contrario, el subgrupo de pacientes de alto riesgo requiere planificar una estrategia invasiva precoz (<24 horas). La pandemia no debería comprometer los tiempos de acceso a una estrategia de reperfusión por parte de los pacientes que cursan un infarto, los cuales están estipulados en las distintas guías de las sociedades cardiológicas internacionales. La angioplastia primaria sigue siendo la estrategia de elección. Ante la imposibilidad de realizar una angioplastia primaria o no poder cumplir con el tiempo puerta-balón por la saturación del sistema sanitario por la pandemia se recurrirá a la estrategia de reperfusión con trombolíticos (salvo contraindicación). Es menester asegurar las medidas de protección personal para los operadores que realizarán estos procedimientos. La falta de los mismos podrá influir en la toma de decisión del tipo de tratamiento que el médico tratante pueda llevar a cabo. Dada la imposibilidad de esperar una prueba diagnóstica para COVID-19, todos los pacientes que ingresen a la sala de cateterismo deben ser manejados como positivos. Todos los pacientes que cursan un infarto con supradesnivel del segmento ST deben realizarse una prueba diagnóstica para COVID-19, más allá de la estrategia de reperfusión implementada o el éxito de ésta. En el caso de existir lesiones de más vasos, se deberá considerar la revascularización completa a fin de evitar nuevas internaciones y acortar la estadía hospitalaria.

Los pacientes con síndromes coronarios crónicos son en general, de bajo riesgo de eventos cardiovasculares y los estudios diagnósticos y terapéuticos pueden ser diferidos en la mayoría de los casos. El tratamiento médico debe ser optimizado e intensificado y se puede realizar el seguimiento por telemedicina para detectar precozmente cambios en el estado clínico que requieran recalculer la estrategia.

Para los pacientes sintomáticos con sospecha de enfermedad coronaria y una probabilidad pre *test* de entre 5% y 15%, se recomienda una prueba funcional con imágenes o una coronariografía por tomografía multicorte como estrategia inicial.

En pacientes sintomáticos con muy alta probabilidad clínica de enfermedad coronaria obstructiva, la estrategia habitual es la invasiva directa. Sin embargo, incluso estos pacientes pueden ser manejados inicialmente de manera conservadora en el contexto de la pandemia con

una vigilancia clínica estrecha.

La revascularización sea por angioplastia o cirugía puede ser pospuesta en la mayoría de los casos.

Recientemente, fue presentado en el Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología 2020, el estudio BRACE CORONA que evaluó el efecto de los IECA y ARA II en los pacientes con COVID-19. Se valoró la mediana de días-vivo y externados a los 30 días, como así mortalidad de todas las causas, dosaje de troponina, complicaciones renales, neumonológicas entre otras. El estudio demostró que uso de IECA/ARAI no modificó el pronóstico del COVID-19 a los 30 días.

Cardio-oncología

Actualmente, en la era digital, de las telecomunicaciones y de la globalización una pandemia nos hace enfrentar un nuevo desafío.

Toda la humanidad ha debido reconvertir sus actividades a fin de lograr una disminución en la propagación del COVID-19. El personal sanitario, en particular, ha tenido que adaptar nuestra actividad diaria para asistir a los pacientes COVID-19, sin descuidar a los pacientes habituales⁹¹.

En este contexto, la cardio-oncología, una joven disciplina médica multidisciplinaria que se encuentra en sus albores a nivel mundial, cuyo objeto primordial es el cuidado y preservación de la salud cardiovascular de los pacientes oncológicos y oncohematológicos ha debido encarar una rápida conversión de sus protocolos de evaluación y seguimiento de un subgrupo de pacientes que a su vez son de alto riesgo para el COVID-19.

El Instituto Oncológico Dr. Ángel H. Roffo, integrante activo de la Asociación de Cardio-Oncología de la República Argentina, elaboró las siguientes recomendaciones ante la pandemia COVID-19 (Figuras 1 a 6). El espíritu de este documento es hacer llegar a los cardiólogos, oncólogos, hematólogos y médico internistas un sumario de herramientas que nos permitan lograr un adecuado resguardo de nuestros pacientes sin menoscabo del objetivo primario de la cardio-oncología.

Guías internacionales

En la Tabla 8 se presentan las principales Guías internacionales sobre este tema y sus links respectivos.

Conclusiones

La infección por SARS-CoV-2 es una patología infecciosa con potenciales complicaciones debido a la respuesta inmune del huésped y que afecta en mayor medida a pacientes con ciertos factores de riesgo tales como manifestaciones cardiovasculares, reumatológicas o cáncer. La complejidad en el manejo de estos pacientes se debe no sólo al mayor riesgo de mal pronóstico y muerte por la infección sino también, a la reactivación de la enfermedad de base que puede

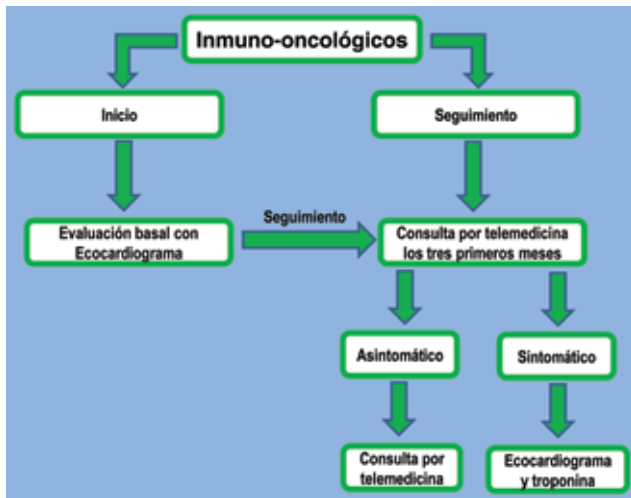


Figura 1. Pauta de evaluación en pacientes inmuno-oncológicos (nivolumab, ipilimumab, etc.).

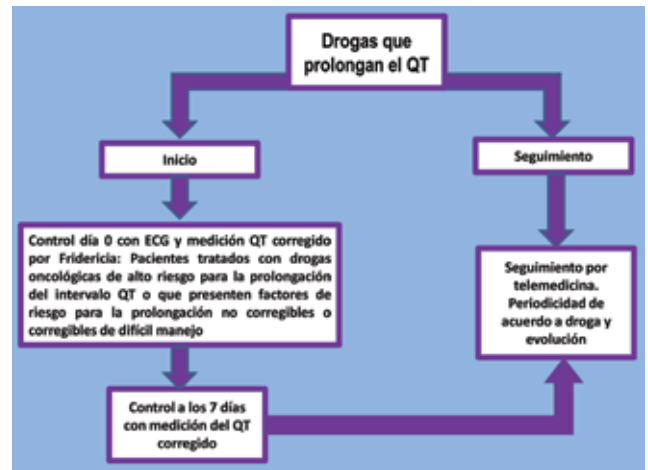


Figura 4. Pauta de evaluación de pacientes en tratamiento con drogas que prolongan el intervalo QT (doxorubicina, axitinib, bosutinib, nilotinib, vandetanib, pazopanib, sunitinib, trióxido de arsénico, etc.).

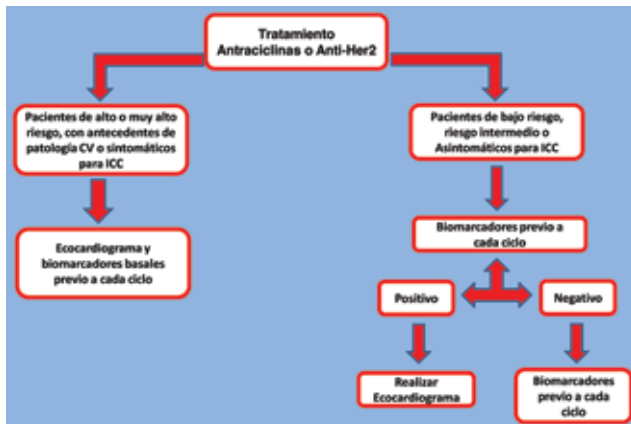


Figura 2. Pauta de evaluación de pacientes en tratamiento con antirrubicinas (doxorubicina, epirrubicina) o anti-Her2 (trastuzumab, pertuzumab).

CV: cardiovascular. ICC: insuficiencia cardíaca crónica.

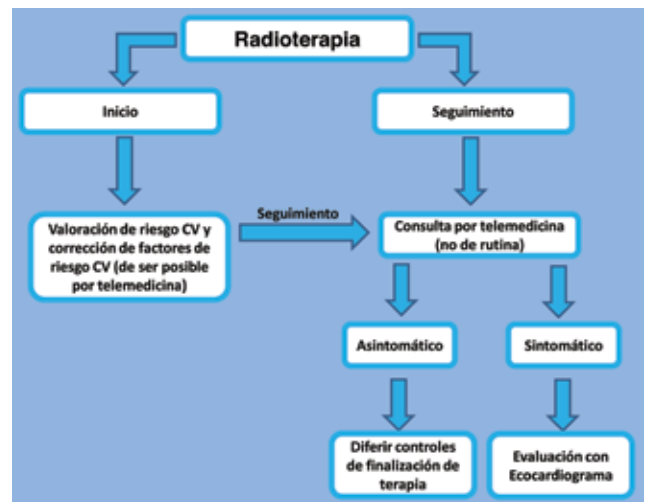


Figura 5. Pauta de evaluación de pacientes en tratamiento con radioterapia.

CV: cardiovascular.

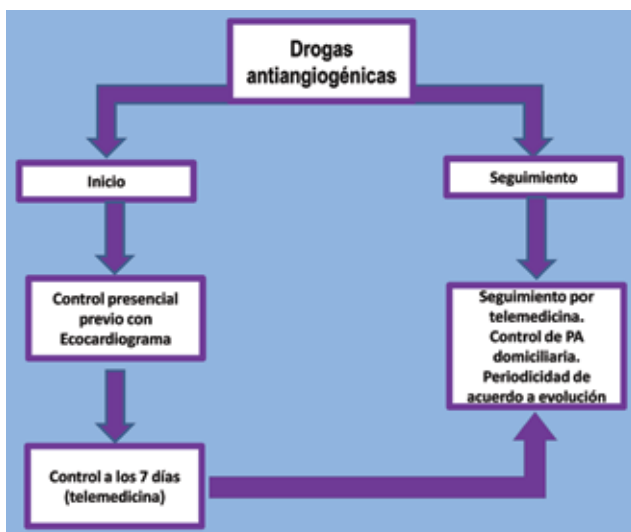


Figura 3. Pauta de evaluación de pacientes en tratamiento con drogas antiangiogénicas anticuerpos monoclonales e inhibidores de la tirosina quinasa (bevacizumab, sorafenib, sunitinib, regorafenib, pazopanib, lenvatinib, etc.).

PA: presión arterial.

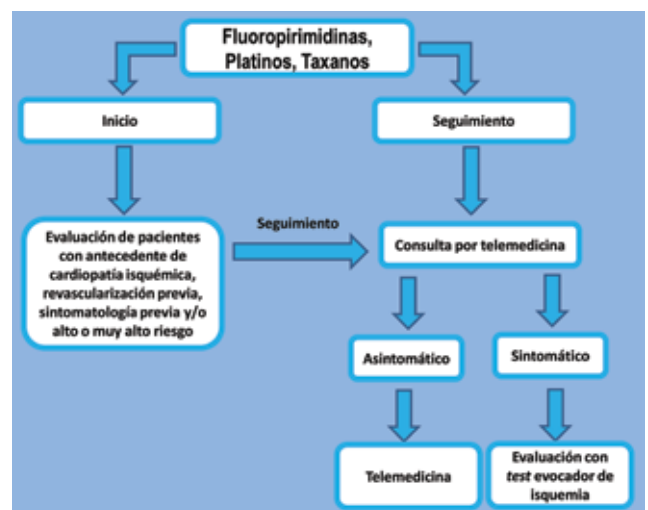


Figura 6. Pauta de evaluación de pacientes en tratamiento con fluoropirimidinas, platinos y taxanos (fluorouracilo, capecitabina, cisplatino, paclitaxel).

Tabla 8. Guías internacionales - Links

Fuente	Contenido y Link
Organizaciones Profesionales	
AMA	Caring for Our Caregivers During COVID-19: https://www.ama-assn.org/delivering-care/public-health/caring-our-caregivers-during-covid-19
ASH	COVID-19 and CLL: Frequently Asked Questions: https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-ctl
ASH	COVID-19 Resources: https://www.hematology.org/covid-19
CLL Society	COVID-19: https://cllsociety.org/covid-19/
ASCO	Coronavirus Resources: https://www.asco.org/asco-coronavirus-information
NCCN	Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Resources for the Cancer Care Community: https://www.nccn.org/covid-19/
Cuerpos gubernamentales de EEUU	
CDC	Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) For Healthcare Professionals: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-nCoV/hcp/index.html
CMS	Medicare Telemedicine Health Care Provider Fact Sheet: https://www.cms.gov/newsroom/fact-sheets/medicare-telemedicine-health-care-provider-fact-sheet
FDA	A Message to Patients With Cancer and Health Care Providers About COVID-19: https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/message-patients-cancer-and-health-care-providers-about-covid-19
NIH	Get the latest research information from NIH: https://www.nih.gov/health-information/coronavirus

compartir síntomas similares con la infección y dificultar su diagnóstico y tratamiento o al desarrollo de complicaciones a largo plazo cardiovasculares o trombóticas. La pandemia ha cambiado la práctica médica habitual, promoviendo nuevas formas de seguimiento de los pacientes, como la telemedicina, imponiendo jerarquizar la necesidad de atención y procedimientos presenciales y obligando a reasignar las partidas presupuestarias para poder hacer frente a la misma, con consecuencias que probablemente habrá que analizar a largo plazo.

Recursos financieros

Los autores no recibieron ningún apoyo económico para realizar este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

- WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance. Jan 11, 2020. [https://www.who.int/internalpublications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/internalpublications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
- World Health Organization (WHO). Report of the WHO China Joint Mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19); February 2020. Available at www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *Biorxiv* 2020; 1: 26.919985. <https://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985>
- Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020;46:586-590. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>
- 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;14(2): 185-192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>
- Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020; 39(5): 405-407.
- Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, Jammal TE et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions *Autoimmun Rev* 2020; 7:102567.
- Navigante A, D’Ortencio A. Insuficiencia cardíaca y respuesta inflamatoria sistémica. *Insuf Card* 2009; 4:186-189.
- Deng G, Yin M, Chen X, Zeng F. Clinical determinants for fatality of 44,672 patients with COVID-19. *Crit Care* 2020;24:179.
- Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(7):859-866.
- Raposeiras Roubín S y Cordero A. La relación bidireccional entre el cáncer y la aterosclerosis. *Rev Esp Cardiol* 2019;72(6):487-494.
- Ganatra S, Hammond SP, Nohria A. The Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Threat for Patients With Cardiovascular Disease and Cancer. *JACC CardioOncol* 2020;2: 350-5.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13.
- Feng R-M, Zong Y-N, Cao S-M, Xu R-H. Current cancer situation

- in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? *Cancer Commun* 2019;39(1):22.
16. Yu J, Ouyang W, Chua MLK, Xie C. SARS-CoV-2 Transmission in Patients With Cancer at a Tertiary Care Hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol* 2020;6(7): 1108-1110. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0980>
 17. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020;21:335-7.
 18. Zhang, LF, Zhu LF, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China *Ann Oncol* 2020;31(7):894-901. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.296>
 19. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 16-24 February 2020. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/whochina-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
 20. Curigliano G. Cancer Patients and Risk of Mortality for COVID-19. *Cancer Cell* 2020;38(2):161-3.
 21. Coomes EA, Al-Shamsi HO, Meyers BM, Alhazzani W, Alhurajji A, Chemaly RF, et al. Evolution of Cancer Care in Response to the COVID-19 Pandemic. *Oncologist* 2020;25(9): e1426-e1427.
 22. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, Shyr Y, Rubinstein SM, Rivera DR, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* 2020;395(10241):1907-18.
 23. Garassino MC, Whisenant JG, Huang LC, Trama A, Torri V, Agustoni F, et al. COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): first results of an international, registry-based, cohort study. *Lancet Oncol* 2020;21(7):914-22.
 24. Bersanelli M. Controversies about COVID-19 and anticancer treatment with immune checkpoint inhibitors. *Immunotherapy* 2020;12(5):269-73.
 25. Bersanelli M, Buti S. From targeting the tumor to targeting the immune system: Transversal challenges in oncology with the inhibition of the PD-1/PD-L1 axis. *World J Clin Oncol* 2017;8(1):37-53.
 26. Bersanelli M, Giannarelli D, Castrignano P, Fornarini G, Panni S, Mazzone F, et al. Influenza Vaccine Indication During therapy with Immune checkpoint inhibitors: a transversal challenge. The INVIDIA study. *Immunotherapy* 2018;10(14):1229-39.
 27. Bersanelli M, Scala S, Affanni P, Veronesi L, Colucci ME, Banna GL, et al. Immunological insights on influenza infection and vaccination during immune checkpoint blockade in cancer patients. *Immunotherapy* 2020;12(2):105-10.
 28. Choi J, Lee SY. Clinical Characteristics and Treatment of Immune-Related Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors. *Immune Netw* 2020;20(1):e9.
 29. Kalisz KR, Ramaiya NH, Laukamp KR, Gupta A. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy-related Pneumonitis: Patterns and Management. *Radiographics* 2019;39(7):1923-37.
 30. Rotz SJ, Leino D, Szabo S, Mangino JL, Turpin BK, Pressey JG. Severe cytokine release syndrome in a patient receiving PD-1-directed therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(12).
 31. Chen C, Zhang XR, Ju ZY, He WF. Advances in the research of mechanism and related immunotherapy on the cytokine storm induced by coronavirus disease 2019. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2020;36(6):471-5.
 32. Sfriso P, Ghirardello A, Botsios C, Tonon M, Zen M, Bassi N, Bassetto F, Doria A. Infections and autoimmunity: the multifaceted relationship. *J Leukoc Biol* 2010;87: 385-395, <https://doi.org/10.1189/jlb.0709517>.
 33. Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran KJ, Bacon S, Bates C, Morton CE. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *medRxiv* 2020.05.06.20092999
 34. Feldman CH, Ramsey-Goldman R. Widening Disparities Among Patients with Rheumatic Diseases in the COVID-19 Era: An Urgent Call to Action. *Arthritis Rheumatol* 2020;7: 10.1002/art.41306. doi:10.1002/ART.41306
 35. Lewis MJ, Jawad AS. The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56(1):i67-i77. doi:10.1093/rheumatology/kew399
 36. Prasanna Misra D, Agarwal V, Gasparyan AY, Zimba O. Rheumatologists perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. *Clin Rheumatol* 2020;39(7):2055-2062. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05073-9>
 37. Deane S, Selmi C, Teuber SS, Gershwin ME. Macrophage Activation Syndrome in Autoimmune Disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;153:109-120.
 38. Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F, Priori R. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmun Rev* 2020; 19(7): 102573. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102577>
 39. Becker J, Winthrop KL. Update on rheumatic manifestations of infectious diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22(1):72-7.
 40. Hua Su, Ming Yang, Cheng Wan, Li-Xia Yi, Fang Tang, Hong-Yan Zhu. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020; 98(1): 219-227.
 41. Hervier B, Uzunhan Y. Inflammatory Myopathy-Related Interstitial Lung Disease: From Pathophysiology to Treatment. *Front Med (Lausanne)* 2020;6:326. doi:10.3389/fmed.2019.00326
 42. Hallowell RW, Amarieli D, Danoff SK. Intravenous Immunoglobulin as Potential Adjunct Therapy for Interstitial Lung Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13(10):1682-1688. doi:10.1513/AnnalsATS.201603-179PS
 43. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ* 2020;369:m2094.
 44. Mehra MR, Ruschitzka F. COVID-19 illness and heart failure: a missing link? *JACC Heart Fail* 2020;8(6):512-514.
 45. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response. *Curr Probl Cardiol* 2020;45(8): 100618. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100618>
 46. Mohamed Abdel Shafi A, Hewage S, Harky A. The impact of COVID-19 on the provision of cardiac surgical services. *J Card Surg*. 2020.35(6):1295-1297.)
 47. Kang Y, Chen T, Mui D, et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in covid-19. *Heart* 2020;0:1-10.
 48. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020;58(7):1131-1134.
 49. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054-1062.
 50. 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.
 51. Wang D, Hu B, Hu Ch, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061-1069.
 52. Li JW, Han TW, Woodward M, et al. The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: a systematic review and meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020; 63(4): 518-524.
 53. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5(7):811-818. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017
 54. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19-a systematic review. *Life Sci* 2020;254:117788.
 55. Qin JJ, Cheng X, Zhou F, Lei F, Akolkar G, Cai J, Zhang XJ, Blet A, Xie J, Zhang P et al. Redefining cardiac biomarkers in predicting mortality of inpatients with COVID-19. *Hypertension* 2020;76(4):1104-1112. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15528
 56. Liu K, Fang Y-Y, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J* 2020;133(9):1025-1031.
 57. Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the

- diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014; 124:188-195.
58. Bevacqua RJ, Perrone SV. COVID-19: relación entre enzima convertidora de angiotensina 2, sistema cardiovascular y respuesta inmune del huésped. *Insuf Card* 2020;15(2): 34-51.
 59. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020;18(7):1738-1742. <https://doi.org/10.1111/jth.14850>
 60. Hua A, O'Gallagher K, Sado D, Byrne J. Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19. *Eur Heart J* 2020;41(22):2130.
 61. Harrison D. The immune system in hypertension. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2014; 125: 130-140.
 62. Huang S, Wang J, Liu F, Liu J, Cao G, Yang C, Liu W, Tu C, Zhu M, Xiong B. COVID-19 patients with hypertension have more severe disease: a multicenter retrospective observational study. *Hypertens Res* 2020;43:824-831. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0485-2>
 63. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin JJ, Xie J, et al. Association of inpatient use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res* 2020;126(12):1671-1681. doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134.
 64. Dinmohamed AG, Visser O, Verhoeven RHA, Louwman MWJ, van Nederveen FH, Willems SM, et al. Fewer cancer diagnoses during the COVID-19 epidemic in the Netherlands. *Lancet Oncol* 2020;21(6):750-1.
 65. Saini KS, de Las Heras B, de Castro J, Venkataraman R, Poelman M, Srinivasan G, Lamba Saini L, Verma S, Leone M, Aftimos P, Curigliano J. Effect of the COVID-19 pandemic on cancer treatment and research. *Lancet Haematol* 2020;7(6):e432-e435.
 66. National Health Service England. Clinical guide for the management of noncoronavirus patients requiring acute treatment: cancer. March 23, 2020. <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/03/specialty-guide-acute-treatment-cancer-23-march-2020.pdf>
 67. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, Li C, Ai Q, Lu W, Liang H, Li S, He J. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):335-7.
 68. Wallis CJD, Novara G, Marandino L, Bex A, Kamat AM, Karnes RJ, et al. Risks from Deferring Treatment for Genitourinary Cancers: A Collaborative Review to Aid Triage and Management During the COVID-19 Pandemic. *Eur Urol* 2020;78(1):29-42.
 69. Sud A, Jones ME, Broggio J, Loveday C, Torr B, Garrett A, Nicol DL, Jhanji S, Boyce SA, Gronthoud F, Ward P, Handy JM, Yousef N, Larkin J, Suh Y-E, Scott S, Pharoah PDP, Swanton C, Abbosh C, Williams M, Lyratzopoulos G, Houlston R, Turnbull C. Collateral damage: the impact on outcomes from cancer surgery of the COVID-19 pandemic. *Ann Oncol* 2020;31(8):1065-74.
 70. Miyashita H, Mikami T, Chopra N, Yamada T, Chernyavsky S, Rizk D, et al. Do patients with cancer have a poorer prognosis of COVID-19? An experience in New York City. *Ann Oncol* 2020;31(8):1088-9.
 71. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020;323(20):2052-2059.
 72. Oderda M, Roupert M, Marra G, Merseburger AS, Oderda G, Falcone M, et al. The Impact of COVID-19 Outbreak on Urological Practice Across Europe: Which Burden of Activity Are We Facing Ahead? *Eur Urol* 2020;78(1):124-6.
 73. Mehta V, Goel S, Kabarriti R, Cole D, Goldfinger M, Acuna-Villaorduna A, et al. Case Fatality Rate of Cancer Patients with COVID-19 in a New York Hospital System. *Cancer Discov* 2020;10(7):935-41.
 74. Mei H, Dong X, Wang Y, Tang L, Hu Y. Managing patients with cancer during the COVID-19 pandemic: frontline experience from Wuhan. *Lancet Oncol* 2020;21(5):634-6.
 75. Dai M, Liu D, Liu M, Zhou F, Li G, Chen Z, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov* 2020;10(6):783-91.
 76. Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, Jia P, Guan HQ, Peng L, Chen Y, Peng P, Zhang P, Chu Q, Shen Q, Wang Y, Xu SY, Zhao JP, Zhou M. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol* 2020;31(7):894-901.
 77. Korsukewitz C, Reddel SW, Bar-Or A, Wiendl H. Neurological immunotherapy in the era of COVID-19 - looking for consensus in the literature. *Nat Rev Neurol* 2020;16:493-505. doi.org/10.1038/s41582-020-0385-8
 78. Ribal MJ, Cornford P, Briganti A, Knoll T, Gravas S, Babjuk M, et al. European Association of Urology Guidelines Office Rapid Reaction Group: An Organization-wide Collaborative Effort to Adapt the European Association of Urology Guidelines Recommendations to the Coronavirus Disease 2019 Era. *Eur Urol* 2020;78(1):21-8.
 79. Gillessen S, Powles T. Advice Regarding Systemic Therapy in Patients with Urological Cancers During the COVID-19 Pandemic. *Eur Urol* 2020;77(6):667-8.
 80. Stensland KD, Morgan TM, Moinzadeh A, Lee CT, Briganti A, Catto JWF, et al. Considerations in the Triage of Urologic Surgeries During the COVID-19 Pandemic. *Eur Urol* 2020;77(6):663-6.
 81. Marandino L, Di Maio M, Procopio G, Cinieri S, Beretta GD, Necchi A. The Shifting Landscape of Genitourinary Oncology During the COVID-19 Pandemic and how Italian Oncologists Reacted: Results from a National Survey. *Eur Urol* 2020;78(1):e27-e35.
 82. Perricone C, Gerli R. Being a rheumatologist and a patient with a rheumatic disease today: A perspective at the time of COVID-19. *Eur J Rheumatol* 2020;7(Suppl 2): S89-S90. DOI: 10.5152/eurjrheum.2020.2057.
 83. Clinical guide for the management of rheumatology patients during the coronavirus pandemic 16 March 2020 Version 1 NIH. <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/03/clinical-guide-rheumatology-patients-v1-19-march-2020.pdf>
 84. Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bermas BL, Chatham W, et al. American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 2. *Arthritis Rheumatol* 2020 Jul 30. doi: 10.1002/art.41437
 85. Mathian A, Mahevas M, Rohmer J, Roumier M, Cohen-Aubart F, Amador-Borrero B. Clinical course of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a series of 17 patients with systemic lupus erythematosus under long-term treatment with hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis* 2020;79(6):837-839.
 86. Gupta L, Prasanna Misra D, Agarwal V, Balan S, Agarwal V. Management of rheumatic diseases in the time of covid-19 pandemic: perspectives of rheumatology practitioners from India. *Ann Rheum Dis* 2020; [annrheumdis-2020-217509](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217509). doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217509.
 87. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>.
 88. Federación Argentina de Cardiología. Recomendaciones en cardio-oncología ante la pandemia COVID-19. <https://fac.org.ar/institucional/comites/pdf/RECOMENDACIONES%20EN%20CARDIO-ONCOLOGIA%20VF.pdf>
 89. Royce TJ, Sanoff HK, Rewari A. Telemedicine for Cancer Care in the Time of COVID-19. *JAMA Oncol* 2020. doi:10.1001/jamaoncol.2020.2684.
 90. Elkaddoum R, Haddad FG, Eid R, Kourie HR. Telemedicine for cancer patients during COVID-19 pandemic: between threats and opportunities. *Future Oncol* 2020; 10.2217/fon-2020-032. doi: 10.2217/fon-2020-0324.
 91. Perrone SV, Barbagelata A, Diez F, Franchella J, Angelino A. Héroes, vectores o víctimas. Los profesionales de la Salud requieren todos los recursos indispensables para luchar contra la pandemia de CoViD-19. *Insuf Card* 2020;15(2): 52-62.