

Daño cardiovascular en la COVID-19: Una extensión de la enfermedad pulmonar

Dr.C. Luis A. Ochoa Montes^{1,2}  y MSc. Dra. Daisy Ferrer Marrero^{1,3} 

¹ Grupo de Investigación en Muerte Súbita (GIMUS).

² Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

³ Facultad de Ciencias Médicas Victoria de Girón, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Centro de Estudios Demográficos de La Universidad de La Habana. La Habana, Cuba.

Full English text of this article will be available soon

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 15 de noviembre de 2020

Aceptado: 18 de diciembre de 2020

En línea: 4 de marzo de 2021

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Abreviaturas

COVID-19: *Coronavirus Disease 2019*

ECA: enzima convertidora de angiotensina

IAM: infarto agudo de miocardio

NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético tipo B

SARS-CoV-2: *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*

SDRA: síndrome de dificultad respiratoria del adulto

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

UCI: unidad de cuidados intensivos

RESUMEN

Ante la ocurrencia de un brote de neumonía en 59 pacientes sospechosos en un mercado local de mariscos en Wuhan, China, el 1 de diciembre de 2019 fue confirmado por el laboratorio el primer caso de un nuevo coronavirus, hasta entonces desconocido. El 7 de enero de 2020 fue identificado un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae* denominado SARS-CoV-2, agente causal de la enfermedad conocida como COVID-19. Los escasos informes iniciales limitaban la afectación al tracto respiratorio inferior. Con el progreso de la enfermedad y el cúmulo de evidencia científica, se demostró el papel fundamental que desempeña la afectación cardiovascular en el desarrollo y pronóstico de la infección. La edad es un predictor independiente de mortalidad y se ha demostrado una asociación entre la enfermedad cardiovascular preexistente y las formas graves de la enfermedad. La afectación cardiovascular puede ser directa o indirecta, se destacan el daño miocárdico agudo, la miocarditis, el infarto agudo de miocardio, la insuficiencia cardíaca, las arritmias y los eventos tromboembólicos venosos. Se añaden los efectos adversos del tratamiento de las complicaciones cardíacas y el ensayo con fármacos en los protocolos terapéuticos. En esta monografía se revisa el daño cardiovascular por la COVID-19.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, Complicaciones cardiovasculares, Factores de riesgo, Mortalidad

Cardiovascular injury in COVID-19: An extension of pulmonary disease

ABSTRACT

Faced with a pneumonia outbreak in 59 suspected patients at a local seafood market in Wuhan, China, the first case of a novel coronavirus was laboratory-confirmed on December 1, 2019. On January 7, 2020, a new type of virus of the family Coronaviridae called SARS-CoV-2 –causative agent of COVID-19– was identified. The few initial reports restricted involvement to the lower respiratory tract. Both, disease progression and build-up of scientific evidence, proved the crucial role played by cardiovascular involvement in the development and prognosis of the infection. Age is an independent predictor of mortality and an association between pre-existing cardiovascular disease and severe forms of the disease has been demonstrated. Cardiovascular involvement may be either direct or indirect; acute myocardial injury, myocarditis, acute myocardial infarction, heart failure, arrhythmias and venous embolic events stand out among others. Adverse effects of

✉ LA Ochoa Montes
Hospital Hermanos Ameijeiras
San Lázaro 701, e/ Belascoaín y
Marqués González. Centro Habana
10300. La Habana, Cuba.
Correo electrónico:
ochoam@infomed.sld.cu

treatment for cardiac complications and drug testing in therapeutic protocols may be contributing aspects. This paper addresses cardiovascular involvement due to COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, Cardiovascular complications, Risk factors, Mortality

INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) identificado en 2019, en Wuhan, China, es una nueva variedad de coronavirus responsable de la pandemia de COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*).

La principal manifestación de esta enfermedad es el compromiso respiratorio, el cual en su espectro clínico puede abarcar desde pacientes asintomáticos y con síntomas respiratorios leves (80%), hasta el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) (20%), con desenlaces potencialmente fatales¹.

Durante las etapas iniciales de la pandemia y ante la poca evidencia científica disponible, se pensaba que este coronavirus causaba síntomas limitados al aparato respiratorio. Con la publicación de informes sobre grandes series de la enfermedad en diferentes países, se observó que la afectación cardiovascular tiene un papel fundamental en el desarrollo y pronóstico de la infección.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente y otros factores de riesgo cardiovascular muestran una mayor susceptibilidad a la infección por COVID-19 y a sus complicaciones clínicas, de ahí que constituyan el grupo de mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. Sin embargo resulta importante conocer que la afectación miocárdica directa que se produce en el curso de la infección grave en individuos sanos favorece el daño cardiovascular agudo^{2,3}. Su expresión a través de complicaciones cardíacas de novo, como la lesión miocárdica aguda (8-12%), miocarditis y arritmias (16,7%), evidencian la necesidad de estudiar los mecanismos fisiopatológicos relacionados con el daño cardiovascular en la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19), su diagnóstico y las intervenciones terapéuticas en este grupo particular de pacientes^{1,4}.

Antecedentes de la infección por coronavirus

En el año 1965, Dorothy Hamre, investigadora de la Universidad de Chicago, mientras estudiaba cultivos de tejidos de estudiantes con resfriado, descubrió

un nuevo tipo de virus, hoy conocido como 229E. Este resultó ser un coronavirus, el primero en infectar a los humanos y ser el responsable del catarro o resfriado común. Dos años después el equipo del Dr. McIntosh descubrió lo que en la actualidad se conoce como OC43, otro coronavirus humano que causa catarro común⁵.

En 1968, el término «coronavirus» fue acuñado, basado en cómo, bajo un microscopio electrónico, su superficie se parecía a la capa externa del Sol, llamada corona. En el año 2004 fue descubierto en Holanda el NL63, causante de infección leve a moderada en las vías respiratorias superiores y más graves en las vías respiratorias inferiores. Un año después en Hong Kong fue descubierto el HKU1, el cual ocasiona infección leve a moderada en las vías respiratorias.

De las siete especies de la familia *Coronaviridae*, causan principalmente síntomas respiratorios leves las variedades: 229E, OC43, NL63 y HKU1. Existen tres variedades de coronavirus capaces de desencadenar una enfermedad sistémica grave y fatal: el SARS-CoV-1, responsable de la epidemia de SARS en el 2003; el MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome*), identificado en el 2012 en el Medio Oriente; y el SARS-CoV-2 descubierto en China, en 2019, responsable de la pandemia actual de COVID-19.

Infección por SARS-CoV-2

El primer caso confirmado por estudios de laboratorio de la infección por SARS-CoV-2, ocurrió el 1 de diciembre de 2019, durante la presencia de un brote de neumonía en 59 pacientes sospechosos en un mercado local de mariscos en Wuhan, este hecho disparó la alerta epidemiológica con el aislamiento de un nuevo coronavirus en el tracto respiratorio inferior, denominado inicialmente 2019-nCoV⁶. Apenas un mes después, el 7 de enero de 2020 fue identificado como agente causal del brote un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae* denominado SARS-CoV-2. El aumento exponencial de los contagios y su diseminación mundial exigió de la Organización Mundial de Salud (OMS) el 11 de marzo, declarar la infección como una pandemia⁷.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) actualmente afecta a más de 215 países, con más de 77 228 903 millones de casos, cerca de 44 300 000 pacientes recuperados y más de 1 718 470 muertes. Hasta el día de hoy (diciembre/2020), el país más afectado en cuanto a número de casos es Estados Unidos, con cerca de 18 090 260 de pacientes diagnosticados y 320 180 fallecidos. El primer país de Latinoamérica afectado fue Brasil, el cual dio a conocer el primer caso el 26 de febrero, la primera muerte se registró en Argentina el 7 de marzo. Brasil es hoy el país latinoamericano con el mayor número de casos, con cerca de 731 8821 y 188 259 muertes⁸.

Cuba registra hasta la fecha, en el sitio oficial de gobierno del Ministerio de Salud Pública (MINSAP)⁹, 10 500 pacientes diagnosticados con COVID-19, de los cuales se han recuperado el 88,6% de los casos, 9 307 pacientes, y 139 fallecidos.

FACTORES DE RIESGO

Los datos más precisos han sido tomados de los estudios publicados de la población China que experimentó la primera infección por SARS-CoV-2^{4,10,11} e incluyó «en su primer informe» 72 314 casos confirmados (44 672 confirmados por laboratorio, 16 186 sospechosos, 10 567 diagnosticados clínicamente y 889 casos asintomáticos).

Edad

Se documentó como el principal factor de riesgo para la mortalidad, la edad mayor de 80 años; el 87% tenía entre 30 a 79 años, con una mortalidad del 14,8%. En una de las cohortes chinas se identificó la edad como predictor independiente de mortalidad, con un *odds ratio* (OR) de 1,1 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 1,03-1,17) por año¹². Un informe de la OMS realizado a partir de 55 924 casos confirmados en China, mostró una tasa de mortalidad del 14,8% de los pacientes mayores de 80 años y del 8% de los de 70-79 años, frente a tasas inferiores al 0,5% en los menores de 50 años¹³.

La edad es un factor de riesgo tanto cardiovascular como de deterioro progresivo de la capacidad del sistema inmunitario; y las alteraciones en la respuesta inmunitaria se han asociado con una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular¹⁴. En este hecho puede influir tanto el proceso de envejeci-

miento fisiológico como, especialmente, la mayor prevalencia en pacientes de edad avanzada de fragilidad y comorbilidades que contribuyen a una disminución de la reserva funcional, que a su vez reduce la capacidad intrínseca y la resiliencia, y dificulta el enfrentamiento a las enfermedades y en particular, a las infecciones. Esto explica por qué en la infección actual por SARS-CoV-2 las poblaciones de edad avanzada y con comorbilidades médicas preexistentes, o ambas, son las más vulnerables y presentan con mayor frecuencia formas más graves de la enfermedad^{4,6,15}.

Comorbilidades

Establecer la verdadera prevalencia de comorbilidades y mortalidad cardiovascular entre los infectados por el SARS-CoV-2 resulta difícil. Los datos son variables y se ven influidos por diversas circunstancias demográficas, sociales y epidemiológicas de cada país, además de posibles diferencias en el enfoque del diagnóstico y el tratamiento de los pacientes¹³. A pesar de ello, el número de estudios disponibles indica una asociación entre la enfermedad cardiovascular preexistente y los casos graves de infección por COVID-19. Entre el 32 y el 48% de los pacientes de las cohortes publicadas presentan algún tipo de comorbilidad, y son las más prevalentes la hipertensión arterial (15-30%), la diabetes mellitus (19-20%) y la enfermedad cardiovascular (8-15%)^{6,12}. Un metaanálisis de 6 estudios con un total de 1527 pacientes, informó una prevalencia de hipertensión arterial del 17,1%, enfermedad cardiovascular y cerebrovascular del 16,4% y diabetes mellitus del 9,7%. Los pacientes que requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) eran más propensos a tener estas comorbilidades¹⁶.

Dentro de los grupos de riesgo con evolución clínica adversa y mortalidad elevada en el primer informe de China que incluyó 72 314 casos confirmados destacan: la presencia de enfermedad cardiovascular (10,5%), diabetes mellitus (7,3%), enfermedad pulmonar crónica (6,3%), hipertensión arterial (6%) y antecedentes de enfermedad neoplásica (5,6%). El 81,4% cursó con infección leve, con una mortalidad total de 2,3%, el 13,9% grave y crítica en el 4,7% de los casos. En el grupo de pacientes considerados críticos se documentó una mortalidad cercana al 50%⁸. En otra cohorte de Wuhan, el requerimiento de UCI fue del 26%; el 60% por SDRA, 40% por arritmias y 30% debido a choque⁴.

SARS-CoV-2

Estructura del virus

El SARS-CoV-2 es un virus ARN monocatenario (cadena simple) del género beta-coronavirus, familia *Coronaviridae* con envoltura. Los 2/3 del material genético traducen a 16 proteínas no estructurales y 1/3 corresponde a 4 proteínas estructurales: proteína S, que presenta una subunidad S1 la cual interviene en la afinidad del virus por la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2); la subunidad S2, que facilita la fusión de la membrana celular; la proteína M, que permite la liberación del ARN a la célula huésped; y las proteínas N y E, las cuales son proteínas estructurales encargadas de interactuar con la inmunidad innata del huésped¹⁷.

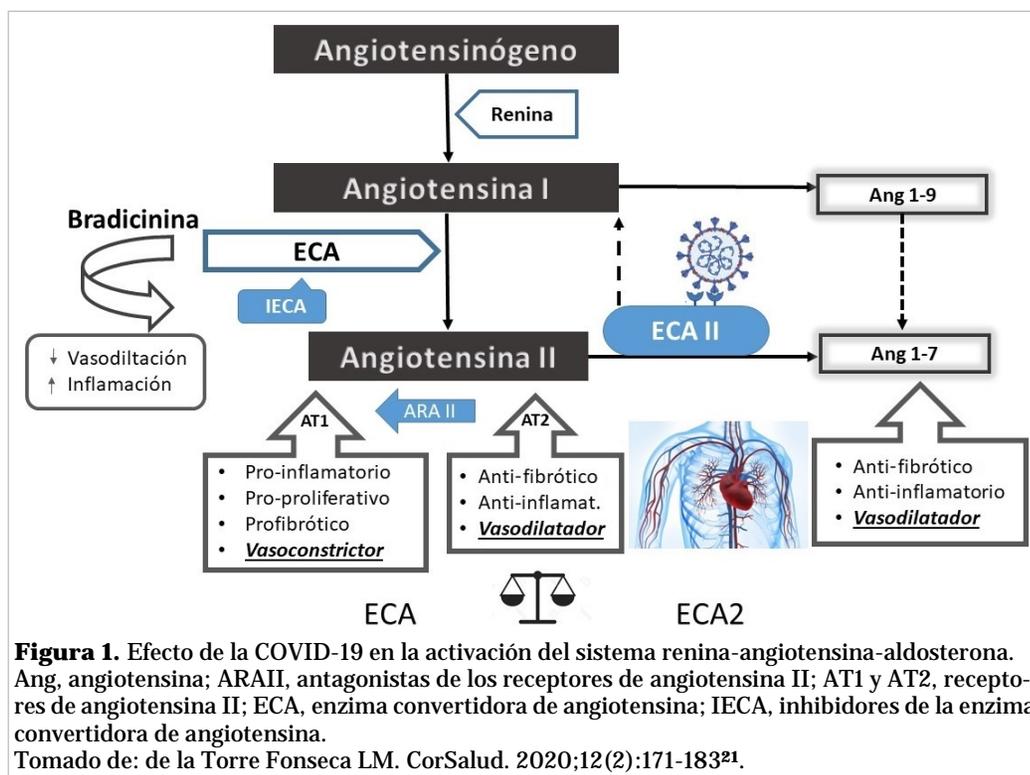
Papel del sistema renina-angiotensina-aldosterona en la infección por SARS-CoV-2 y desarrollo de las complicaciones

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) contribuye a regular la presión arterial por medio de las propiedades vasoconstrictoras de la angiotensina II y las propiedades de retención de sodio de la aldosterona (**Figura 1**).

La renina es una proteasa de aspartilo sintetizada

en la forma de una proenzima inactiva, en las arteriolas renales aferentes. La renina activa, una vez liberada en la circulación, desdobra un sustrato, el angiotensinógeno, para formar un decapeptido inactivo: la angiotensina I. La enzima convertidora de angiotensina (ECA) es una ectoenzima que favorece la conversión de angiotensina I en un octapéptido activo: la angiotensina II, y se encuentra predominantemente a nivel pulmonar y en el endotelio vascular, aunque muestra una distribución casi universal¹⁸. La ECA separa otros péptidos (y en consecuencia los inactiva) que incluyen a la bradicinina, un vasodilatador. La angiotensina II, al actuar predominantemente en los receptores de angiotensina II de tipo 1 (AT1) distribuidos en las membranas celulares, termina por ser una potente sustancia presora, el principal factor trófico para la secreción de aldosterona por parte de la zona glomerular de las suprarrenales y un mitógeno potente que estimula a las células del músculo liso en los vasos y la proliferación de miocitos. La angiotensina II, independientemente de sus efectos hemodinámicos también interviene en la patogenia de la aterosclerosis, a través de una acción celular directa en la pared vascular.

Se ha identificado a un receptor de tipo 2 de la



angiotensina II (AT2), distribuido ampliamente en los riñones y que ejerce efectos funcionales contrarios al del receptor AT1. El receptor AT2 induce vasodilatación, excreción de sodio e inhibición de la proliferación celular y la formación de matriz.

Datos experimentales sugieren que el receptor AT2 incrementa la remodelación vascular al estimular la apoptosis de las células de músculo liso y contribuye a la regulación de la filtración glomerular. El bloqueo del receptor AT1 induce un incremento de la actividad del receptor AT2.

Un eslabón importante en la génesis de la enfermedad por COVID-19 y las principales complicaciones cardiovasculares que este virus provoca, lo constituye la ECA2. Esta enzima está ampliamente diseminada en las células alveolares pulmonares (tipo II), el corazón, el endotelio vascular, los testículos, el intestino y los riñones¹⁹. Es una carboxipeptidasa análoga de la ECA que actúa degradando la angiotensina II en angiotensina I-7 (Ag 1-7), y a la angiotensina I en angiotensina I-9 (Ag 1-9); con un rol de contrapeso al efecto proinflamatorio, profibrótico y vasopresor de la angiotensina II en el SRAA^{20, 21} (**Figura 1**). La Ag 1-7 que es uno de los productos de la degradación de la angiotensina II, actúa como antagonista de los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II, a partir de un potente efecto vasodilatador.

Ambas enzimas convertidoras de angiotensina son análogas, la ECA desempeña un papel determinante en la conversión a angiotensina II y la ECA2 en su degradación. La concentración equilibrada de ambas enzimas en los riñones y el corazón, garantizan la adecuada regulación de la diuresis y la presión arterial.

Este equilibrio ante determinadas condicionantes suele romperse, y se desplaza hacia el incremento de la ECA2 en el corazón, como sucede por el empleo de fármacos que actúen sobre el SRAA o por alteraciones hemodinámicas en el organismo. La inhibición de la ECA que conlleva a la disminución de las concentraciones de angiotensina II, y el tratamiento con antagonistas de la aldosterona aumentan la expresión genética de la ECA2 en el corazón^{18,22}.

Comorbilidades cardiovasculares como las que se asocian a la infección por el virus SARS-CoV-2 (hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria), incrementan la expresión de ECA, y alteran esta relación (ECA/ECA2) con el resultante efecto vasoconstrictor. Este desequilibrio conlleva a la atenuación de sus efectos vasodilata-

dor, antifibrótico y antiinflamatorio, y contribuye a la disfunción endotelial y al daño miocárdico, complicaciones cardíacas y vasculares observadas con frecuencia en estos pacientes^{18,21,23}.

La relación entre el SARS-CoV-2 y el SRAA está dada porque la ECA2 se considera el sitio de entrada del SARS-CoV-2 a la célula. La entrada del virus al organismo, su internacionalización, replicación y las manifestaciones cardiovasculares que la COVID-19 ocasiona están signadas en buena medida por la unión del virus a los receptores de la ECA2 y a la desregulación del sistema, lo que incrementa la expresión de ECA, y por ende, de angiotensina II con los efectos deletéreos que esta ocasiona^{21,24}.

Una vez que se produce la exposición del huésped susceptible al virus SARS-CoV-2, y a partir de la disposición de sus proteínas estructurales, se produce la unión de este al receptor de la ECA2 a través de la subunidad proteica de superficie (S): la subunidad S1 media en la afinidad del virus por la ECA2 y la subunidad S2, permite la fusión con la membrana celular, por lo que esta proteína (S) sufre un cambio en su estructura que proporciona la unión de la superficie del virus a la célula diana^{17,25}. A partir de esta unión del virus con la célula hospedera disminuye la concentración de la ECA2 disponible, y se altera la relación (ECA/ECA2) con el consiguiente efecto vasoconstrictor secundario al aumento de la angiotensina II.

Del análisis anterior podría derivarse la idea de que los pacientes que reciben fármacos inhibidores de la ECA (IECA), o bloqueadores de los receptores AT1 (antagonistas de los receptores de angiotensina II [ARAI]) para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares crónicas, como hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca o enfermedad coronaria, pueden ser susceptibles a un mayor impacto de la infección por SARS-CoV-2, esto asociado a la sobreexpresión de ECA2. Esta hipótesis explicaría el aumento de mortalidad observada en los pacientes contagiados que tienen una cardiopatía preexistente. Sin embargo, el incremento en las concentraciones de Ag 1-7 y Ag 1-9, también generado por estos bloqueadores del SRAA, podría tener un probable «efecto benéfico»²⁶. Este último resultado ha sido demostrado en modelos animales infectados con SARS-CoV-1, donde el bloqueo del SRAA se tradujo en una disminución de la aparición de edema pulmonar y SDRA. Sin embargo esta consecuencia no ha sido confirmada en la infección por SARS-CoV-2²⁴.

Hasta hoy la evidencia científica disponible no sustenta el postulado a favor del incremento en el

riesgo de infección y aparición de complicaciones cardiovasculares en pacientes con estas terapias^{27,28}.

DAÑO CARDIOVASCULAR

Mecanismos fisiopatológicos relacionados con el daño cardiovascular

Además de la interacción del virus con el receptor de ECA2 en las células alveolares pulmonares, principal escenario de contagio e infección, lo cual explica por qué el sistema respiratorio resulta el más frecuentemente afectado, existe una alta incidencia de afectación cardiovascular en estos pacientes. Varios mecanismos han sido planteados para tratar de explicar el daño al corazón y los vasos (**Figura 2**)²⁹.

I. Lesión miocárdica directa

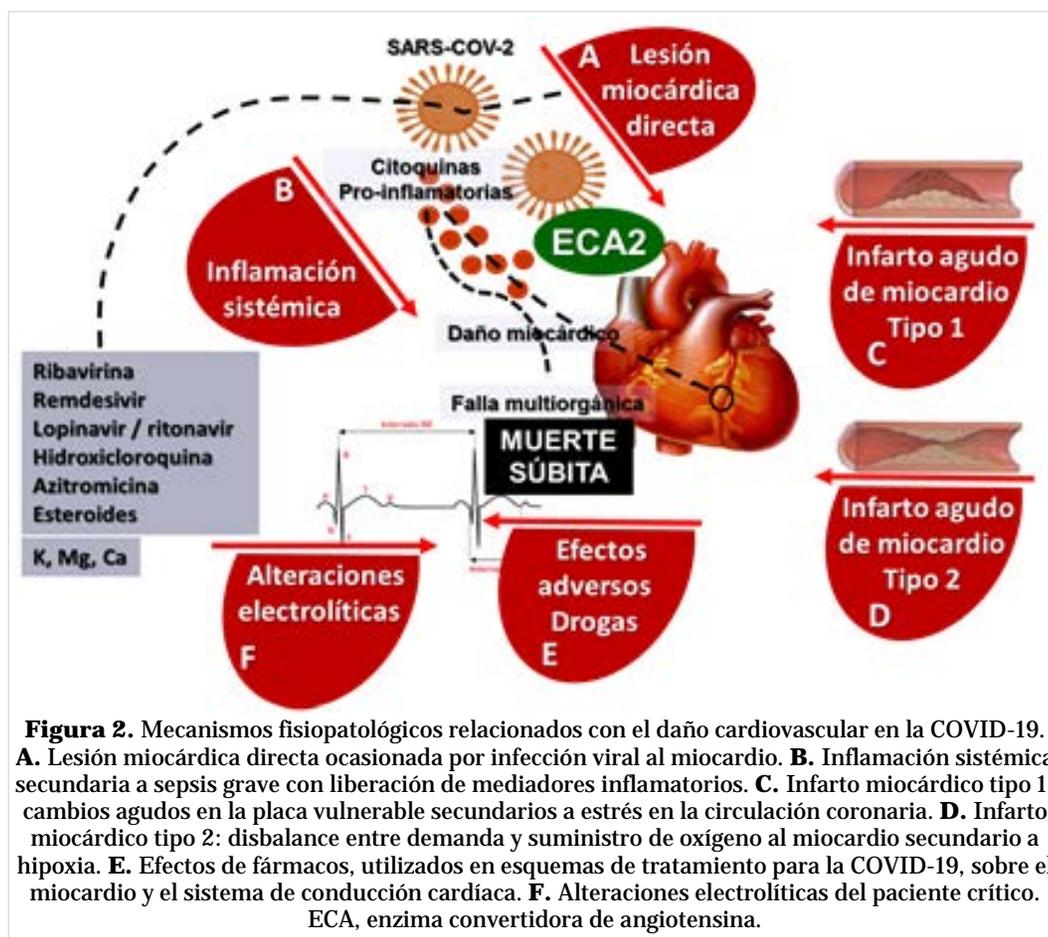
La ECA2 muestra una amplia distribución orgánica: corazón y endotelio vascular. El SARS-CoV-2 ingresa

a las células del huésped por la unión de la proteína espiga (S), e interactúa con el receptor de la ECA2 en la superficie del miocardio. Su efecto sobre la homeostasis cardiovascular por medio del SRAA genera directamente por este mecanismo, lesión miocárdica³.

II. Lesión miocárdica indirecta

En estos casos la infección no se produce por invasión viral directa al miocardio. Existen otros mecanismos que indirectamente afectan al miocardio, entre los que se encuentran: inflamatorios, neurógenos, de hiperreactividad vascular, disfunción endotelial, hipoxia, actividad procoagulante, lesión microvascular, trombosis, efecto adverso de drogas y alteraciones electrolíticas^{30,31}.

Inflamación sistémica: la enfermedad por COVID-19, en su forma más grave, ocasiona una respuesta inflamatoria sistémica aguda, subsecuente a la liberación de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-2R, IL-6, IL-12, ferritina, quimiotoxinas) responsa-



bles del daño miocárdico y la falla multiorgánica secundaria^{1,6}.

Infarto agudo de miocardio tipo 1: la respuesta inflamatoria sistémica puede ocasionar un incremento del estrés en la circulación coronaria, lo que conlleva ulceración, fisura, erosión o disección, y rotura de una placa, con resultado de trombo intraluminal en una o más de las arterias coronarias, desencadenante de un menor flujo sanguíneo miocárdico o embolia plaquetaria distal, con posterior necrosis miocítica. Del 5 al 20% de los casos muestran, en la angiografía, una enfermedad arterial coronaria no obstructiva o ausencia de esta, especialmente en mujeres^{32,33}.

Infarto agudo de miocardio tipo 2: el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en el paciente crítico, con el consecuente incremento de la demanda de oxígeno asociado a la hipoxia por la afectación pulmonar, genera un aumento en la demanda miocárdica, crea un desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno al miocardio, y causa lesión miocárdica con necrosis. Otros mecanismos que operan son el vasoespasmo coronario y la disfunción endotelial^{32,34}.

Efectos adversos de terapias farmacológicas: los tratamientos que se están investigando en la actualidad para la COVID-19 pueden tener efectos secundarios cardiovasculares (antivirales, antimaláricos, esteroides, antibióticos) y ocasionar lesión miocárdica o trastornos de la conducción IV, como prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares tipo *torsades de pointes*, lo que puede conllevar la aparición de muerte súbita³⁵.

Alteraciones electrolíticas: las alteraciones multi-sistémicas en el paciente crítico pueden generar desequilibrio del medio interno, las más comunes son las alteraciones del calcio, magnesio y potasio. La hipocalcemia resultante de la interacción del virus con el SRAA, es un factor que condiciona la aparición de arritmias cardíacas³⁶.

Complicaciones cardiovasculares en la COVID-19

La COVID-19 puede producir una infección grave con implicaciones significativas en pacientes con cardiopatía. Los pacientes con enfermedad cardiovascular tienen un mayor riesgo de sufrir síntomas graves y muerte. Además, la infección por SARS-CoV-2 se ha asociado con múltiples complicaciones directas e indirectas en el sistema cardiovascular, como el daño miocárdico agudo, la miocarditis, el infarto agudo de miocardio (IAM), la insuficiencia cardíaca, las arritmias y los eventos tromboembóli-

cos venosos^{3,12}. A todo esto se añade que protocolos de tratamiento donde se ensayan medicamentos con posibles efectos benéficos para la COVID-19 pueden tener efectos secundarios cardiovasculares; estas interacciones motivan que con frecuencia se retire a pacientes hospitalizados su tratamiento farmacológico habitual, y todo ello puede conllevar a una descompensación cardiológica aguda. Además, en el paciente mayor, la polifarmacia, con el uso de fármacos antipsicóticos y otros antibióticos que alargan el QT, podría contribuir a una cardiotoxicidad derivada de estas combinaciones^{35,37,38}.

Lesión miocárdica

El daño ocasionado en las células del corazón por la infección del SARS-CoV-2 define la lesión miocárdica. La frecuencia de esta complicación varía del 7,2 al 28%, influido en buena medida por su definición y por el tipo y gravedad de los pacientes hospitalizados. Suele asociarse a etiología no isquémica, como la miocardiopatía inflamatoria aguda o el síndrome de takotsubo, y la isquémica con infarto tipos 1 y 2³.

La lesión o daño miocárdico se define como la detección de un valor de las troponinas cardíacas (T o I) por encima del percentil 99 del límite superior de referencia, lo que puede responder a un daño agudo o crónico en dependencia de los valores de la curva enzimática³². Además de presentar valores elevados de las enzimas cardíacas, estos pacientes con lesión miocárdica, suelen tener alteraciones electrocardiográficas del segmento ST y la onda T, y trastornos de la motilidad regional de las paredes del ventrículo izquierdo y de la función cardíaca, identificadas a partir del ecocardiograma³⁹.

Se ha encontrado una asociación entre la lesión cardíaca y la mortalidad en pacientes hospitalizados. La lesión miocárdica se documentó en 5 de los primeros 41 pacientes diagnosticados con COVID-19 en Wuhan⁶. En una cohorte de 416 pacientes en esta misma ciudad, el 19,7% presentó cifras de troponina I elevadas por encima del valor de referencia, con predominio en pacientes de mayor edad (74 vs. 60 años), y mayor número de comorbilidades: hipertensión arterial (59,8%), diabetes mellitus (24,4%) y enfermedad coronaria (29,3%). Estos pacientes requirieron más ventilación mecánica no invasiva (46,3% vs. 3,9%) e invasiva (22% vs. 4,2%); además recibieron con mayor frecuencia tratamiento con corticoides, antibióticos e inmunoglobulina y la complicación más común fue la falla renal aguda. El riesgo de morir para pacientes con lesión miocárdica fue 4,26 veces mayor al encontrado en pacientes sin

lesión miocárdica al inicio de los síntomas (HR 4,26; IC 95%: 1,92-9,49), y entre el ingreso y el desenlace fatal (HR 3,41; IC 95%: 1,62-7,16). Se evidenció una mayor mortalidad en los pacientes con lesión miocárdica (51,2% vs. 4,5%). Estos hallazgos sugieren correlación entre la gravedad de la infección, el grado de afectación miocárdica y la mortalidad^{39,40}.

Mecanismos fisiopatológicos propuestos

Aunque la hipoxemia grave secundaria a disfunción respiratoria puede, por sí misma, explicar la lesión miocárdica a través del estrés oxidativo, el daño mitocondrial y el fracaso ventricular derecho que ocasiona, se proponen otros mecanismos. Una hipótesis vincula la ECA2, esta vía de señalización podría tener un papel en los mecanismos de daño miocárdico directo (**Figura 2**)³. Otro mecanismo sugerido implica la tormenta de citoquinas desencadenada por el desequilibrio entre la respuesta tipo 1 y 2 de los linfocitos T cooperadores⁴¹. Esta vía se caracteriza por un incremento de los niveles circulantes de citocinas proinflamatorias: interferón gamma (γ), factor de necrosis tumoral alfa ($\text{TNF}\alpha$), interleucinas (IL-1 β , IL-6, IL-12) y quimiocinas. Esta respuesta inflamatoria generalizada, asociada a inflamación y daño pulmonar extenso promueve, entre sus efectos más notables, una gran disminución de la fuerza contráctil del miocardio, lo que desempeña un papel importante en la homeostasis del calcio, la unión excitación-contracción, el metabolismo del óxido nítrico y la señalización a través de segundos mensajeros; además de facilitar la apoptosis celular, cuando el daño isquémico se ha instaurado, lo que contribuye a la dilatación cardíaca^{1,3,41}.

Las alteraciones que ocasiona la disfunción del endotelio vascular en los pacientes con COVID-19 conducen a una inadecuada vasodilatación de la microcirculación coronaria, expresión del desequilibrio entre las sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras, de ahí que se pierda la capacidad reguladora del tono vascular normal. Esta desregulación conlleva a una disminución de la reserva del flujo coronario. En pacientes con cardiopatía previa y formas graves de la infección por el virus, el desequilibrio acentuado por estos trastornos entre el suministro (inadecuado) y la demanda (creciente) de oxígeno al miocardio, explica el daño miocárdico final²¹.

En el inicio y perpetuación de la disfunción endotelial con sus efectos sobre la vasculatura coronaria y sistémica intervienen múltiples factores desde la sobreexpresión de angiotensina II y endotelina al

ingreso del SARS-CoV-2 a las células del huésped, cuando interactúan con el receptor de la ECA2 en la superficie del miocardio (vía directa)³, hasta la liberación de mediadores proinflamatorios⁴², desregulación en el metabolismo del óxido nítrico, y lesión microvascular con microtrombos en los capilares miocárdicos por coagulación intravascular diseminada (vía indirecta)^{1,30,31}.

Otro mecanismo invocado en pacientes con daño miocárdico por COVID-19 es el resultante del desequilibrio entre aporte y demanda de oxígeno al miocardio. En pacientes positivos al COVID-19 (con o sin enfermedad coronaria conocida) los cambios hemodinámicos que se producen en las formas graves de la enfermedad favorecen un desbalance, que en condiciones basales, aún con presencia de obstrucción coronaria, permitirían al paciente suplir sus necesidades. El incremento del consumo miocárdico de oxígeno, favorecido por la sepsis grave, taquiarritmias, hipertensión arterial, hipoxia, espasmo coronario, claudicación derecha y biventricular secundaria, exige aumentos significativos del flujo coronario (demanda). Este incremento del flujo (aporte) no puede ser suplido especialmente en los pacientes con enfermedad coronaria donde ya existe un compromiso del flujo por estenosis coronaria fija, agravado por mecanismos infeccioso-inflamatorios, neurogénos, humorales, disfunción y desregulación endotelial e hiperreactividad vascular^{21,24,32}.

El cardiólogo o especialista en cuidados intensivos que atiende a pacientes graves con daño miocárdico en el curso de la COVID-19 afronta, a juicio de estos autores, tres importantes desafíos; el primero, ser capaz de realizar el diagnóstico de daño miocárdico y evitar la tendencia clásica inicial de diagnosticar como isquemia miocárdica aguda este cuadro. El segundo, identificar si el daño miocárdico se produce en el contexto de una cardiopatía preexistente, donde el pronóstico y la mortalidad suelen ser mayores, o si se produce en ausencia de afectación cardíaca precedente; y el tercero, desentrañar cuándo la elevación enzimática corresponde a un daño primario de las células cardíacas, y cuándo es secundario a estados críticos de la enfermedad^{21,32}.

BIOMARCADORES CARDÍACOS EN LA COVID-19

Troponinas T e I

El incremento en los niveles de troponinas en pacientes con infecciones respiratorias agudas graves (SDRA) resulta un hecho conocido y documenta-

do⁴³. En la identificación y estratificación del riesgo de complicaciones cardiovasculares en el paciente con COVID-19 el papel de este biomarcador es decisivo para el manejo de la infección por COVID-19 y su repercusión cardiovascular. Los datos disponibles sobre la pandemia nos permiten aseverar que los pacientes con lesión miocárdica evidenciada por la elevación en los niveles de troponinas cardíacas (T o I) por encima del rango de normalidad (10.000 ng/L), muestran una relación proporcional y directa con la gravedad de la enfermedad y el incremento de la mortalidad hospitalaria. El estudio de Shi, *et al.*³⁹ con un diseño retrospectivo, incluyó 416 pacientes ingresados en la provincia de Wuhan (China) con diagnóstico de COVID-19; el 19,7% presentó cifras de troponina I elevadas, con una media de edad de 64 años, y la mortalidad hospitalaria fue cuantitativamente superior respecto a aquellos con valores de troponinas normales (51,2% vs. 4,5%). Ilustrativo resulta también el informe de Guo, *et al.*⁴⁴ en 187 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19, el 27,8% presentó valores elevados de troponina T con una mortalidad hospitalaria de un 52%, respecto al 8,9% de aquellos que tuvieron valores enzimáticos dentro del rango de normalidad. En este estudio el 69,4% de los casos con daño miocárdico tenía antecedentes de una enfermedad cardiovascular. La mortalidad es mayor en los pacientes con antecedentes de cardiopatía y niveles elevados de troponina pero también resulta elevada en pacientes sin antecedentes de cardiopatía pero con elevación de los niveles de troponina. Los pacientes con antecedentes de cardiopatía sin elevación de troponina tienen un mejor pronóstico, aunque no están exentos de riesgo de mortalidad⁴⁵.

Creatinaquinasa (CK-MB)

A pesar de tener una menor sensibilidad y especificidad, otros biomarcadores podrían ser utilizados también en la detección del daño en las células del corazón, como la fracción MB de la creatinacinas (CK-MB). Los niveles CK-MB mayores de 12,9 ng/l, también son significativamente mayores en pacientes con requerimiento de UCI frente a aquellos tratados en otros servicios. Estos hallazgos sugieren correlación entre la gravedad de la enfermedad por COVID-19 y el grado de afectación miocárdico^{4,31,24}.

Péptidos natriuréticos

Los péptidos natriuréticos BNP (cerebral) y NT-proBNP (fracción aminoterminal del propéptido natriurético tipo B) son biomarcadores de estrés mio-

cárdico. Al igual que la troponina, su elevación sugiere un peor pronóstico en pacientes con SDRA. Los individuos que presentan infección grave por SARS-CoV-2 frecuentemente tienen niveles elevados de BNP y NT-proBNP^{24,46}. Se analizó el valor pronóstico de los niveles de NT-proBNP en 54 pacientes con neumonía grave por COVID-19, y se encontró que valores mayores a 88,6 pg/ml se asocian con mayor riesgo de muerte intrahospitalaria; después de ajustar por sexo y edad (HR de 1,32; IC 95%: 1,11-1,56; p=0,001), los pacientes con COVID-19 y NT-proBNP elevado tenían con mayor frecuencia, hipertensión arterial y enfermedad coronaria⁴⁶. El valor pronóstico de estos biomarcadores es limitado, dada la alta frecuencia de valores positivos y poca especificidad, como sucede en los pacientes con enfermedades respiratorias agudas graves en ausencia de elevación de las presiones de llenado ventricular o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca⁴⁷. Por este motivo algunos autores sugieren que la medición de troponina y péptidos natriuréticos debería ser realizada solo a pacientes con COVID-19 que tengan signos y síntomas sugestivos de IAM o insuficiencia cardíaca^{48,49}.

Dímero-D

El incremento del dímero-D se considera un factor de riesgo para el desarrollo de SDRA y su progresión a muerte en pacientes con COVID-19¹¹. En una serie de 201 pacientes publicado por Wu, *et al.*¹⁰, la concentración de dímero-D se correlacionó directamente con la mortalidad, lo cual sugiere que, posiblemente, la coagulación intravascular diseminada es uno de los mecanismos de muerte en estos pacientes¹¹. Un análisis retrospectivo que incluyó 191 pacientes hospitalizados por COVID-19, informó dentro de los factores de riesgo más importantes relacionados con la mortalidad intrahospitalaria: al dímero-D (OR 18,4; IC 95%: 2,64-128,5)¹². El dímero-D junto a los demás biomarcadores descritos ayuda a identificar pacientes con COVID-19 y el riesgo incrementado de mortalidad intrahospitalaria²⁴.

Otros biomarcadores

A pesar de su valor pronóstico limitado dada su baja especificidad, otros biomarcadores como la interleucina 6, lactato deshidrogenasa y ferritina se relacionan también con mal pronóstico en pacientes hospitalizados con COVID-19. Se ha descrito además elevación de la proteína C reactiva, transaminasas y bilirrubina^{6,38}.

FORMAS CLÍNICAS

Miocarditis y miocardiopatía

Las enfermedades virales previas, incluido el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV), se han asociado con lesiones miocárdicas y miocarditis⁵⁰, lo que ha contribuido al impacto en la morbilidad y mortalidad en estos pacientes^{2,51}. Sin embargo, en la pandemia actual de COVID-19, la ausencia de biopsias endomiocárdicas para el diagnóstico histológico de esta enfermedad, dificulta el registro de los casos²⁹, y limita la información en la literatura de pacientes con miocarditis aguda y fulminante debido a SARS-CoV-2^{50,52}.

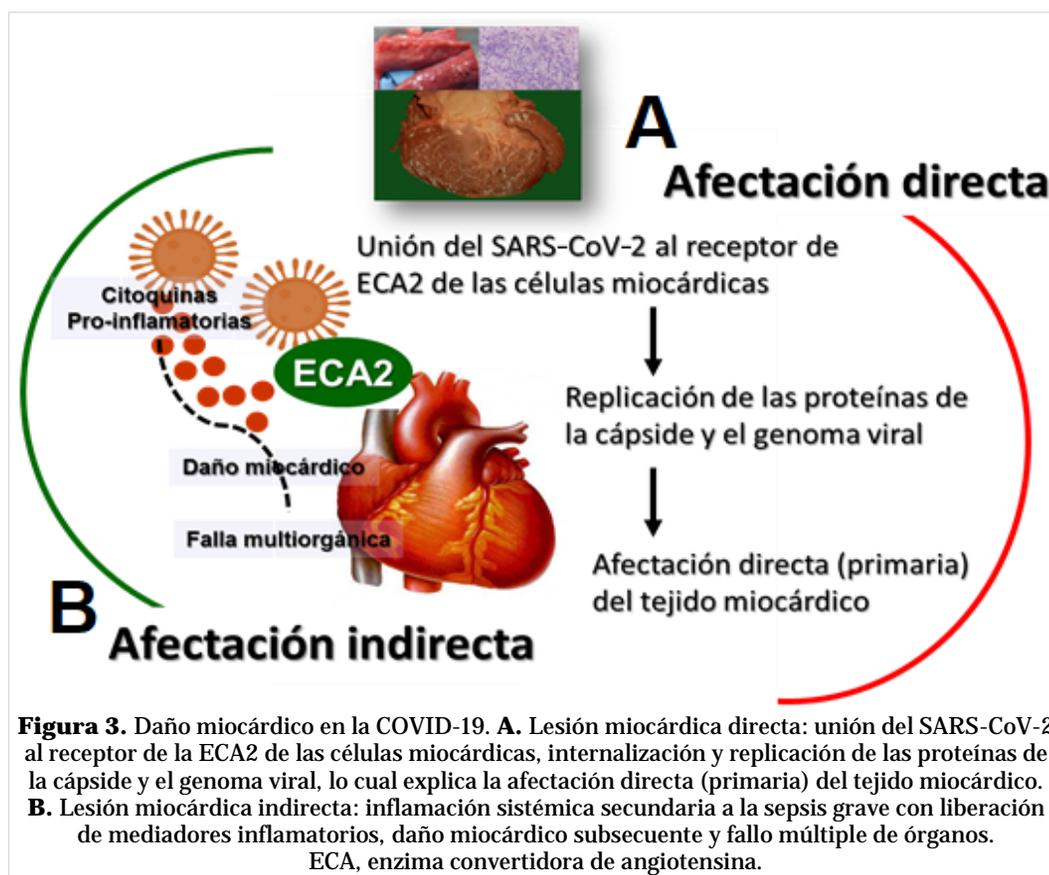
La miocarditis se refiere a la inflamación del miocardio con extensión focal o global, presencia de necrosis, elevación de biomarcadores y disfunción ventricular resultante de la afectación miocárdica. La elevación de marcadores de necrosis miocárdica (troponinas T e I, CK-MB) suele asociarse con formas graves de la enfermedad, como la miocarditis fulminante y la disfunción ventricular izquierda, lo cual justifica su utilización como predictor de riesgo

de complicaciones y mortalidad en los pacientes críticos con COVID-19⁵².

Uno de los primeros informes de lesión miocárdica asociada al SARS-CoV-2 fue un estudio de 41 pacientes diagnosticados con la COVID-19 en Wuhan, en el que 5 pacientes (12%) tenían una troponina I de alta sensibilidad por encima del umbral de 28 pg/ml⁶. Estudios posteriores han encontrado que la lesión miocárdica con un nivel elevado de troponina puede ocurrir en 7 a 17 % de los pacientes hospitalizados con la COVID-19 y 22 a 31% de los ingresados en UCI⁴.

La miocarditis también se ha identificado con altas cargas virales e infiltrados mononucleares identificados en la autopsia de algunos pacientes infectados por el SARS-CoV-2. Tian *et al.*⁵³, realizaron estudios histológicos del miocardio a dos pacientes fallecidos por COVID-19 y encontraron edema, fibrosis intersticial e hipertrofia, sin infiltración celular inflamatoria.

La afectación primaria del miocardio durante la evolución de la COVID-19 suele explicarse por dos mecanismos (**Figura 3**), se produce una afectación



directa del tejido cardíaco ocasionada por la unión del SARS-CoV-2 al receptor de la ECA2 de las células miocárdicas, con internalización y replicación de las proteínas de la cápside y el genoma viral. Existe una afectación indirecta mediada por la tormenta de citocinas durante la inflamación sistémica secundaria a la sepsis grave, con daño miocárdico subsecuente y falla multiorgánica^{1,6,52}. Este último mecanismo justifica la evolución a la forma clínica fulminante, con fallo circulatorio y una elevada mortalidad (40-70%)^{54,55}.

Síndrome coronario agudo

Kwong, *et al.*⁵⁶ en 2018 documentó un aumento en el riesgo de IAM en pacientes con enfermedad respiratoria aguda por influenza, con una tasa de incidencia de 6,1 (IC 95%: 3,9-9,5) frente a otras infecciones res-

piratorias de origen viral que incluían especies de coronavirus (tasa de incidencia 2,8; IC 95%: 1,2-6,2).

La causa de IAM en pacientes afectados por SARS-CoV-2 resulta desconocida. Se invocan básicamente dos postulados (**Figura 4**). En pacientes con placas ateroscleróticas susceptibles de ruptura (vulnerables) la respuesta inflamatoria sistémica originada por la sepsis grave puede ocasionar un incremento del estrés en la circulación coronaria, lo que conlleva cambios dinámicos de las mismas (ulceración, fisura, erosión, disección y rotura) con la formación de un trombo intraluminal como evento final (IAM tipo 1)^{32,33}. En este grupo de pacientes el antecedente de enfermedad coronaria y riesgo vascular aterosclerótico incrementan la probabilidad⁵⁶.

Al parecer, fisiopatológicamente, la modalidad más importante relacionada con la infección viral es

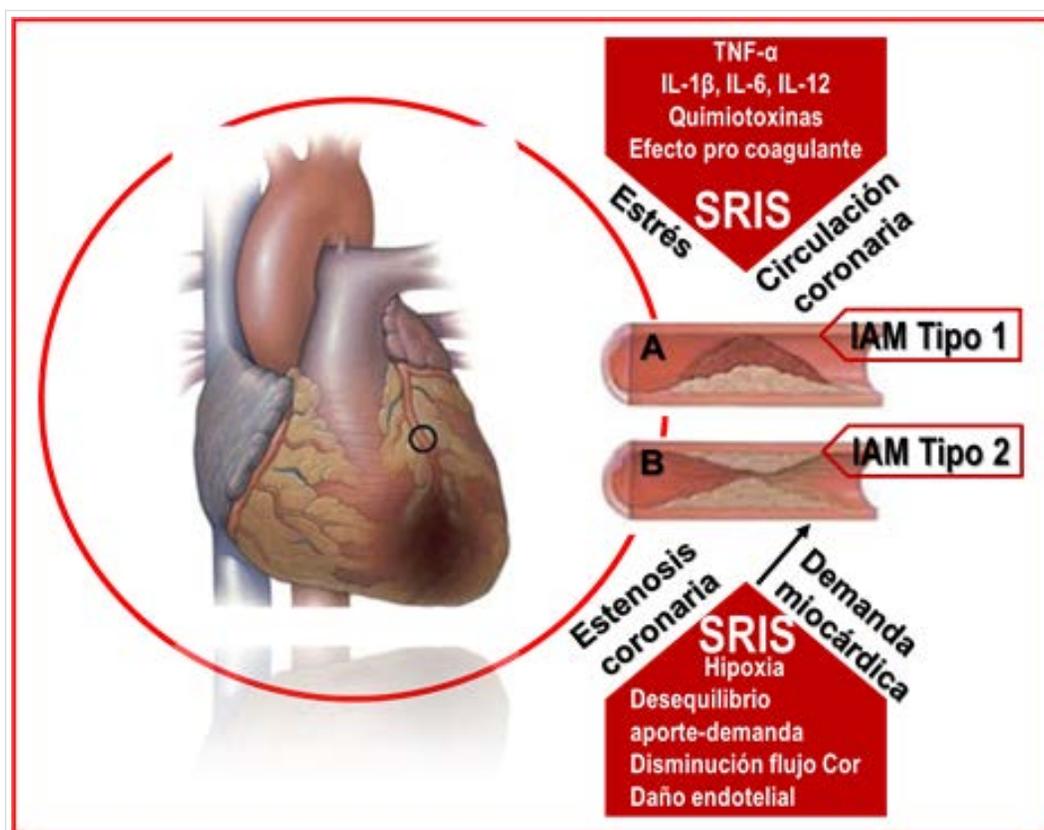


Figura 4. Síndromes coronarios agudos en la enfermedad por COVID-19. **A.** IAM tipo 1 causado por incremento del estrés en la circulación coronaria debido a la respuesta inflamatoria sistémica originada por la sepsis grave, lo que conlleva cambios dinámicos de las placas ateroscleróticas vulnerables (ulceración, fisura, erosión, disección y rotura) con la formación final de un trombo intraluminal. **B.** IAM tipo 2 con predominio de las alteraciones del flujo sanguíneo coronario, resultante del desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno al miocardio; esta última variable incrementada por la hipoxia grave, consecuencia de la extensa lesión pulmonar. IAM, infarto agudo de miocardio; IL, interleucina; SRIS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; TNF, factor de necrosis tumoral.

el IAM tipo 2 (**Figura 4**), donde predomina el compromiso del flujo sanguíneo coronario, resultante del desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno al miocardio; esta última variable incrementada por la hipoxia grave, consecuencia del daño pulmonar extenso, es la que causa lesión miocárdica con necrosis. Otros mecanismos, distintos a la trombosis coronaria, en pacientes con arterias coronarias epicárdicas sin lesiones angiográficas significativas, positivos a COVID-19, son el vasoespasmo y la disfunción endotelial^{32,34}.

La disminución en la mortalidad por IAM con elevación del ST (IAMCEST), muestra su punto más crítico y a la vez su mayor oportunidad, en la fase prehospitalaria. Reducir al mínimo el tiempo que tarda el paciente en identificar sus síntomas y en consecuencia, solicitar asistencia médica; el arribo precoz de una ambulancia bien equipada, con personal entrenado capaz de realizar el diagnóstico en el sitio del primer contacto, la aplicación del tratamiento farmacológico inicial y el traslado del paciente a un centro de asistencia cardiológico apropiado, deben ser los pilares de la atención en esta etapa inicial⁵⁷. Tam *et al.*⁵⁸ describieron el impacto de la infección por COVID-19 en pacientes con IAMCEST, registraron un aumento del tiempo desde el inicio de los síntomas y el primer contacto médico, e informaron retraso en la atención y diagnóstico de los pacientes después de su arribo al hospital, lo cual tributa negativamente al incremento de la mortalidad. En su análisis sugieren como principales factores el temor por parte del paciente a acudir a los sistemas de urgencias hospitalarios o del personal de salud, de adquirir la infección por SARS-CoV-2, así como el tiempo necesario para la instauración de las medidas de protección y bioseguridad del equipo de Cardiología intervencionista.

Las recomendaciones más recientes sobre la atención y el manejo de pacientes con COVID-19 en el laboratorio de cateterismo cardíaco se reúnen en el consenso del Colegio Estadounidense de Cardiología (ACC, *American College of Cardiology*) y la Sociedad de Angiografía e Intervención Cardiovascular (SCAI, *Society for Cardiovascular Angiography and Interventions*)⁵⁹.

Dado que el escenario clínico de pacientes con COVID-19 e IAM es altamente probable, se han desarrollado recomendaciones para su atención⁶⁰. En la fase epidemiológica en la que existe transmisión comunitaria⁶¹ se indica como paso inicial la toma de muestras para confirmar infección por SARS-CoV-2. Resulta esencial evaluar la presencia de neumonía

grave y se abordarán por igual, tanto a los casos confirmados, como a los sospechosos.

Existe beneficio en la reducción de la mortalidad cuando se comparan pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) primario frente a pacientes que reciben trombólisis^{57,62}. Sin embargo, este beneficio se debe equiparar al riesgo de exposición del personal de salud (relación riesgo vs. beneficio). De ahí la importancia de la realización de test rápidos en sintomáticos respiratorios⁵⁹. En este contexto se propone un manejo médico conservador.

En pacientes estables con IAMCEST y COVID-19 en las primeras 12 horas de inicio de los síntomas y sin contraindicaciones para trombólisis, debe optarse por esta estrategia de reperfusión. Si el tiempo de evolución es mayor a 12 horas o existe contraindicación para la trombólisis, se debe evaluar el riesgo y beneficio de realizar ICP de forma individualizada⁵⁹. Esta opción debe reservarse para aquellos pacientes en quienes se considere que estos procedimientos modificarán significativamente la conducta clínica y el pronóstico⁴⁸. La ICP primaria es una opción válida siempre y cuando se garantice el equipo de protección personal adecuado en la sala de cateterismo y se evalúen los riesgos de contagio⁵⁹.

En la fase epidemiológica donde se demuestre ausencia de transmisión comunitaria, la intervención de pacientes con IAMCEST y baja probabilidad clínica para COVID-19 se basará en las recomendaciones de las guías actuales⁶².

Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca representa la principal complicación cardiovascular en los pacientes con COVID-19. Su aparición en el curso de la enfermedad entraña un pronóstico sombrío^{29,63}. En una cohorte multicéntrica en China en la que se incluyeron 191 pacientes, el 23% tuvo insuficiencia cardíaca y de éstos, el 63% no sobrevivió⁶⁴.

Resulta importante para el médico tratante identificar si se trata de una agudización de la enfermedad en pacientes con insuficiencia cardíaca preexistente (crónica), favorecida por la sepsis grave, la liberación de mediadores de la inflamación, la estimulación adrenérgica, el aumento de la demanda miocárdica de oxígeno y el compromiso de flujo coronario o si la clínica del paciente es atribuible a insuficiencia cardíaca aguda de comienzo reciente, asociada a complicaciones cardíacas de novo durante la COVID-19, como pueden ser un evento de miocarditis fulminante o un episodio coronario agudo

isquémico o hemodinámico²⁹ (**Figura 5**). En una serie de 416 pacientes en China, se identificó que el 4,1% de los pacientes presentaba antecedente de insuficiencia cardíaca crónica. Entre los pacientes en quienes se demostró lesión miocárdica, el antecedente de insuficiencia cardíaca resultó frecuente (14,6 vs. 1,5%) y se correlacionó con la elevación de los niveles de NT-proBNP (689 vs. 139)⁴⁰.

Alteraciones del ritmo cardíaco

En estudios prospectivos de la pandemia de COVID-19 se han descrito a los trastornos del ritmo cardíaco, en unión al SDRA y el choque entre las complicaciones mayores durante la hospitalización de los pacientes^{6,11,12}. Esta complicación oscila en los diferentes registros entre el 7 al 17% de los casos^{4,53}, con mayor frecuencia en pacientes hospitalizados en UCI (44,4 vs. 6,9%)⁴. Se han descrito con mayor frecuencia: fibrilación auricular, taquicardia supraventricular paroxística, taquicardia ventricular, fibrila-

ción ventricular y arresto cardíaco. Su aparición suele deberse a múltiples factores. La taquicardia sinusal puede ser expresión de hipoperfusión, fiebre, hipoxia y ansiedad. En el contexto de la infección viral por SARS-CoV-2 se imbrican factores, como la hipoxia, el estrés inflamatorio y el metabolismo anormal. Cuando a su aparición se añade la elevación de biomarcadores cardíacos como troponinas (T e I), CK-MB o NT-proBNP, debe considerarse entre las hipótesis diagnósticas, la lesión miocárdica, la miocarditis aguda y los síndromes coronarios agudos⁶³.

En su génesis hay factores no dependientes directamente de la infección, entre estos los más comunes se asocian a la terapéutica empleada en el tratamiento de complicaciones como el choque, donde algunos fármacos como la dopamina ofrecen un incremento en el riesgo de arritmias y mortalidad por esta causa (RR 2,34; IC 95%: 1,46-3,78)^{24,65}. En pacientes graves con trastornos electrolíticos y del me-

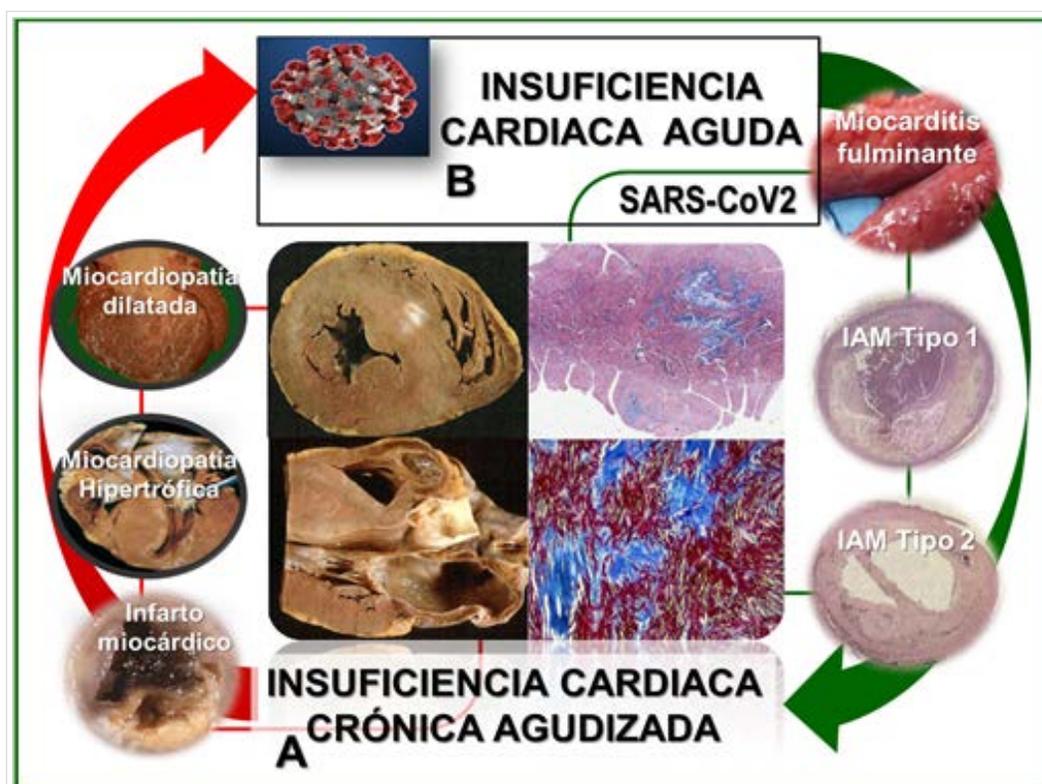


Figura 5. Insuficiencia cardíaca como complicación de la enfermedad por COVID-19. **A.** Agudización de la insuficiencia cardíaca crónica, favorecida por la sepsis grave, la liberación de mediadores de la inflamación, estimulación adrenérgica, aumento de la demanda miocárdica de oxígeno y compromiso de flujo coronario. **B.** Insuficiencia cardíaca aguda de comienzo reciente, asociada a complicaciones cardíacas durante la COVID-19, como: miocarditis fulminante o un episodio coronario agudo isquémico o hemodinámico.

dio interno, potenciado además por el empleo inadecuado de diuréticos y vasodilatadores se incrementa la probabilidad de ocurrencia de arritmias.

La suspensión del tratamiento médico de base del paciente o la interacción con nuevos fármacos que se ensayan para la COVID-19, muestran una propensión mayor a la ocurrencia de arritmias potencialmente letales^{37,38}.

El lopinavir/ritonavir, una combinación de fármacos antivirales incluida en el protocolo terapéutico de estos pacientes, ejerce su efecto inhibiendo la replicación del ARN del virus⁶⁶. Este fármaco puede prolongar los intervalos PR y QT, particularmente en pacientes con alteraciones basales del mismo (QT largo) y en quienes muestran un riesgo añadido por el uso de terapéuticas capaces de prolongar este intervalo⁶⁷.

La cloroquina y su derivado la hidroxicloroquina, son agentes antipalúdicos que bloquean la infección del virus al aumentar el pH endosómico requerido para la fusión virus-célula. *In vitro* se ha demostrado su actividad inhibitoria frente al SARS-CoV-2⁶⁸. Sin embargo, ambos compuestos muestran un potencial (intermedio a tardío) de toxicidad miocárdica, la cual se manifiesta como miocardiopatía restrictiva o dilatada o trastornos de la conducción, atribuidos a inhibición intracelular de enzimas lisosomales en el miocito. Ambos agentes están asociados con un mayor riesgo de eventos de muerte súbita en estos pacientes durante la pandemia, debido a arritmias ventriculares complejas tipo *torsades de pointes*, desencadenadas por la presencia de QT prolongado^{64,67}.

En la carrera contra el tiempo, en pos de disponer de terapias efectivas frente a la COVID-19, se ha dispuesto el uso de antibióticos como la azitromicina en combinación con otros fármacos (lopinavir/ritonavir y cloroquina/hidroxicloroquina)⁷. Este fármaco incluido en el grupo B, con informes aislados de *torsades de pointes* y prolongación del QT corregido (QTc)⁶⁹ es responsable de muerte súbita sobre todo en asociación a factores, como la edad, el sexo y las alteraciones del medio interno, condiciones frecuentes en pacientes graves, en el curso de la pandemia actual por COVID-19⁶⁴.

La administración de cloroquina e hidroxicloroquina, azitromicina y lopinavir/ritonavir muestra entre sus efectos adversos, la prolongación del intervalo QT y aparición de arritmias ventriculares complejas tipo *torsades de pointes*³⁵. Si consideramos que la mayoría de los pacientes que ha fallecido por COVID-19 eran adultos mayores^{12,13} con co-

morbilidades cardíacas^{4,6,12,16}, el uso de estos medicamentos pudo potencialmente incrementar el riesgo de muerte súbita inducida por fármacos^{10,64,70}.

En un próximo trabajo se impone realizar una profunda revisión de los mecanismos fisiopatológicos de las complicaciones cardiovasculares en los pacientes con COVID-19 que conducen a la aparición de muerte súbita.

Enfermedad tromboembólica venosa

En pacientes hospitalizados con enfermedad grave por COVID-19 existe un riesgo elevado de tromboembolismo venoso. Factores, como la edad avanzada, la enfermedad crítica, la inmovilización prolongada, la obesidad, la inflamación sistémica, la hipoxemia, un estado de coagulación anormal y la disfunción multiorgánica incrementan su probabilidad^{63,71}. Un estudio multicéntrico en China, mostró que niveles elevados de dímero-D (> 1 g/L) se asociaron significativamente con muerte hospitalaria, con una medida de efecto OR 18,4 (IC 95%: 2,64-128,5; p=0,003) después de un ajuste multivariado¹².

El diagnóstico de embolismo pulmonar, un desafío aun en condiciones normales, suele dificultarse más en el curso de la infección por COVID-19, por lo cual resulta aconsejable considerar como diagnóstico razonable de tromboembolismo pulmonar a todo paciente con agravamiento respiratorio agudo inexplicado, taquicardia de reciente comienzo, hipotensión no atribuible a sepsis, hipovolemia o arritmia, cambios electrocardiográficos sugestivos y signos de trombosis venosa profunda^{31,72}.

Otro estudio comparativo entre vivos y fallecidos con COVID-19 mostró que los pacientes que no sobrevivieron a la enfermedad tenían niveles significativamente más altos de dímero-D y productos de degradación de la fibrina, de ahí que el 71,4 % de los casos cumpliera los criterios clínicos para coagulación intravascular diseminada⁷³. Este resultado permite inferir que este trastorno de la coagulación representa uno de los mecanismos de muerte en estos pacientes¹¹.

CONCLUSIONES

Las evidencias científicas que van apareciendo a la par de la evolución de la pandemia por COVID-19, como resultado de los estudios multicéntricos y series epidemiológicas a nivel mundial permiten comprender mejor los efectos sistémicos de la enfermedad más allá del daño pulmonar inicial y su exten-

sión al sistema cardiovascular, lo cual determina el pronóstico y la sobrevida de los pacientes. Identificar los factores relacionados con la enfermedad cardiovascular, los mecanismos fisiopatológicos de la infección que facilitan el daño miocárdico y vascular, y los efectos del tratamiento de la misma resultan importantes en la atención a esta enfermedad. La correcta evaluación y estratificación de los pacientes, la prevención, el diagnóstico y tratamiento precoz de las complicaciones, son pilares esenciales en la disminución de la morbilidad y mortalidad por COVID-19.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):247-50. [DOI]
2. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1798-800. [DOI]
3. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5):259-60. [DOI]
4. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, *et al*. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. [DOI]
5. Kahn JS, McIntosh K. History and recent advances in coronavirus discovery. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(Supl 11):S223-7. [DOI]
6. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. [DOI]
7. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, *et al*. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2352-71. [DOI]
8. World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Reporte 23 de diciembre de 2020 [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 [citado 10 Dic 2020]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
9. Sitio oficial del Ministerio de Salud pública (MINSAP). Información oficial sobre Coronavirus. Reporte 23 de diciembre de 2020 [Internet]. La Habana: 2020 [citado 10 Dic 2020]. Disponible en: <https://salud.msp.gov.cu/>
10. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42. [DOI]
11. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, *et al*. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934-43. [DOI]
12. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *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):1054-62. [DOI]
13. Worldometer. Coronavirus (COVID-19) Mortality Rate [Internet]. Worldometer. [citado 10 Dic 2020]. Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-death-rate/>
14. Zidar DA, Al-Kindi SG, Liu Y, Krieger NI, Perzynski AT, Osnard M, *et al*. Association of Lymphopenia With Risk of Mortality Among Adults in the US General Population. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2019 [citado 13 Oct 2020];2(12):e1916526. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.16526>
15. Ganatra S, Hammond SP, Nohria A. The Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Threat for Patients With Cardiovascular Disease and Cancer. *JACC CardioOncol* [Internet]. 2020 [citado 13 Oct 2020];2(2):350-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.001>
16. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, *et al*. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(5):531-8. [DOI]
17. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, *et al*. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res* [Internet]. 2020 [citado 14 Oct 2020];7(1):11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
18. Paz Ocaranza M, Riquelme JA, García L, Jalil JE, Chiong M, Santos RAS, *et al*. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(2):116-29. [DOI]

19. Nicin L, Abplanalp WT, Mellentin H, Kattih B, Tombor L, John D, *et al.* Cell type-specific expression of the putative SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human hearts. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1804-6. [DOI]
20. Soler MJ, Lloveras J, Batlle D. Enzima conversiva de la angiotensina 2 y su papel emergente en la regulación del sistema renina-angiotensina. *Med Clin (Barc).* 2008;131(6):230-6. [DOI]
21. de la Torre Fonseca LM. Lesión miocárdica en el paciente con COVID-19. *CorSalud [Internet].* 2020 [citado 15 Oct 2020];12(2):171-83. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/623/1205>
22. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, *et al.* Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation.* 2005;111(20):2605-10. [DOI]
23. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, *et al.* SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(7):618-25. [DOI]
24. Figueroa Triana JF, Salas Márquez DA, Cabrera Silva JS, Alvarado Castro CC, Buitrago Sandoval AF. COVID-19 y enfermedad cardiovascular. *Rev Colomb Card.* 2020;27(3):166-74. [DOI]
25. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the perfusion conformation. *Science.* 2020;367(6483):1260-3. [DOI]
26. Diaz JH. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *J Travel Med [Internet].* 2020 [citado 18 Oct 2020];27(3):taaa041. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/jtm/taaa041>
27. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e21. [DOI]
28. Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? *J Hypertens.* 2020;38(5):781-2. [DOI]
29. López-Ponce de León JD, Cárdenas-Marín PA, Giraldo-González GC, Herrera-Escandón A. Coronavirus - COVID 19: Más allá de la enfermedad pulmonar, qué es y qué sabemos del vínculo con el sistema cardiovascular. *Rev Colomb Cardiol.* 2020;27(3):142-52. [DOI]
30. Weiss P, Murdoch DR. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1014-5. [DOI]
31. Prohías Martínez JA. Consideraciones para los cardiólogos que están en primera línea en la atención al COVID-19. *Rev Cuban Cardiol [Internet].* 2020 [citado 21 Oct 2020];26(2):e996. Disponible en: <http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/996/pdf>
32. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, *et al.* Consenso ESC 2018 sobre la cuarta definición universal del infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72(1):72.e1-e27. [DOI]
33. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, Slater JN, Mancini GB, Feit F, *et al.* Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation.* 2011;124(13):1414-25. [DOI]
34. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation.* 2004;109(21):2518-23. [DOI]
35. Barja LD, Fitz Maurice M, Chávez González E. Hidroxicloroquina y azitromicina: riesgo cardiovascular, prolongación de QTc y muerte súbita en el nuevo escenario de la pandemia por COVID-19. *CorSalud [Internet].* 2020 [citado 21 Oct 2020];12(1):54-9. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/601/1108>
36. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Eng J Med.* 2020;382:1708-20. [DOI]
37. Chatre C, Roubille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers YM. Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature. *Drug Saf.* 2018;41(10):919-31. [DOI]
38. Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina FJ, Díez-Villanueva P, Ayesta A, Forés JS, *et al.* Coronavirus: la emergencia geriátrica de 2020. Documento conjunto de la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología y la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73(7):569-76. [DOI]
39. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, *et al.*

- Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-10. [DOI]
40. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J.* 2021;42(2):206. [DOI]
 41. Wong CK, Lam CW, Wu AK, Ip WK, Lee NL, Chan IH, *et al.* Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2004;136(1):95-103. [DOI]
 42. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-4. [DOI]
 43. Rivara MB, Bajwa EK, Januzzi JL, Gong MN, Thompson BT, Christiani DC. Prognostic significance of elevated cardiac troponin-T levels in acute respiratory distress syndrome patients. *PLoS One* [Internet]. 2012 [citado 28 Oct 2020]; 7(7):e40515. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0040515>
 44. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, *et al.* Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811-8. [DOI]
 45. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(3):390-1. [DOI]
 46. Gao L, Jiang D, Wen XS, Cheng XC, Sun M, He B, *et al.* Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. *Respir Res* [Internet]. 2020 [citado 28 Oct 2020];21(1):83. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01352-w>
 47. Goritsas C, Fasoulaki M, Paissios NP, Giakoumaki E, Alamanos Y, Nikolaou NI. Brain natriuretic peptide plasma levels as a marker of prognosis in patients with community acquired infection. *Eur J Emerg Med.* 2010;17(5):293-5. [DOI]
 48. Januzzi JL. Troponin and BNP Use in COVID-19 [Internet]. American College of Cardiology. 2020 [citado 30 Oct 2020]. Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/18/15/25/troponin-and-bnp-use-in-covid19>
 49. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, Topkara VK, Clerkin KJ, Horn E, *et al.* The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation.* 2020;141(23):1930-6. [DOI]
 50. Alhogbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med.* 2016;36(1):78-80. [DOI]
 51. Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL. Seasonal Influenza Infections and Cardiovascular Disease Mortality. *JAMA Cardiol.* 2016;1(3):274-81. [DOI]
 52. Wei X, Fang Y, Hu H. Glucocorticoid and immunoglobulin to treat viral fulminant myocarditis. *Eur Heart J.* 2020;41(22):2122. [DOI]
 53. Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M, *et al.* Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol.* 2020;33(6):1007-14. [DOI]
 54. Ammirati E, Veronese G, Brambatti M, Merlo M, Cipriani M, Potena L, *et al.* Fulminant Versus Acute Nonfulminant Myocarditis in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(3):299-311. [DOI]
 55. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846-8. [DOI]
 56. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, *et al.* Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med.* 2018; 378(4):345-53. [DOI]
 57. Ochoa Montes LA, González Lugo M, Tamayo Vicente DN, Araujo González RE, Santos Medina M. Mortalidad pre hospitalaria en el Infarto agudo del miocardio. Variables asociadas. *Rev Cuban Cardiol* [Internet]. 2019 [citado 2 Nov 2020]; 25(3). Disponible en: <http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/903/pdf>
 58. Tam CF, Cheung KS, Lam S, Wong A, Yung A, Sze M, *et al.* Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak on ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Care in Hong Kong, China. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. 2020 [citado 2 Nov 2020];13(4):e006631. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006631>
 59. Cox CE. COVID-19 Poised to Upend the Cath Lab, ACC and SCAI Say. [Internet]. TCTMD (Cardiovascular Research Foundation). 2020 [citado 2 Nov 2020]. Disponible en: <https://www.tctmd.com/news/covid-19-poised-upend-cath-lab-acc-and-scai-say>
 60. Zeng J, Huang J, Pan L. How to balance acute

- myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1111-3. [DOI]
61. The Lancet Respiratory Medicine. COVID-19: delay, mitigate, and communicate. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):321. [DOI]
 62. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, *et al.* 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018; 39(2):119-77. [DOI]
 63. Mesa González M, Correa Padilla JM, Abreu Cruz AA. Complicaciones cardiovasculares en COVID-19. *Boletín científico del CIMEQ* [Internet]. 2020 [citado 6 Nov 2020];1(16):6. Disponible en: <https://files.sld.cu/cimeq/files/2020/06/Bol-CCimeq-2020-1-16-pag5-6.pdf>
 64. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc.* 2020;95(6):1213-21. [DOI]
 65. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020;46(5):854-87. [DOI]
 66. Elfiky AA. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life Sci* [Internet]. 2020 [citado 6 Nov 2020];248:117477. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117477>
 67. Alfonso Rodríguez E, Llerena Rojas LD, Rodríguez Nande LM. Consideraciones para pacientes con enfermedades cardiovasculares durante la pandemia de la COVID-19. *Rev Cuban Invest Bioméd* [Internet]. 2020 [citado 6 Nov 2020];39(3): e795. Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/795/734>
 68. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020;14(1):72-3. [DOI]
 69. Choi Y, Lim HS, Chung D, Choi JG, Yoon D. Risk Evaluation of Azithromycin-Induced QT Prolongation in Real-World Practice. *Biomed Res Int* [Internet]. 2018 [citado 9 Nov 2020];2018:1574806. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2018/1574806>
 70. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, *et al.* Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020;323(15):1488-94. [DOI]
 71. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, *et al.* Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol.* 2020;95(6):E131-E134. [DOI]
 72. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):831-40. [DOI]
 73. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-7. [DOI]