



Universidad de la República

Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY

“Compromiso cardiovascular en pacientes infectados por Sars-Cov-2”

Autores:

Br. González, Fátima

Br. Gorga, Victoria

Br. Kuo, Denis

Br. Linares, Germán

Br. López, Rodrigo

Br. Rovetta, Viviana

Tutores:

Dra. Zelika Criscuolo; Dr. Fernando Ramos

2020

Ciclo de Metodología científica II

Grupo: 80

ÍNDICE

Resumen	2
Objetivo	3
Metodología de búsqueda	4
Introducción	5
Marco teórico	7
Generalidades del coronavirus	7
Manifestaciones clínicas	9
Complicaciones cardiovasculares	15
Tratamiento	19
Discusión	22
Referencias	24

Resumen

Introducción: El SARS-Cov-2 es un virus nuevo de la familia coronaviridae que puede producir una infección respiratoria aguda grave y ha provocado una pandemia con gran impacto en el sistema sanitario y la economía de los países comprometidos. Se conoce bien que los pacientes con factores de riesgo cardiovasculares pueden presentar formas graves de la enfermedad. Sin embargo, están emergiendo nuevos conocimientos en cuanto a las complicaciones cardiovasculares relacionados con la infección, lo que tiene un impacto pronóstico en los mismos.

Objetivos: Realizar una revisión bibliográfica actualizada del compromiso cardiovascular en los pacientes con COVID-19 y de los factores de riesgo cardiovasculares asociados a mal pronóstico y complicaciones cardiovasculares.

Metodología: Se llevará a cabo la revisión bibliográfica en diversas bases de datos. Como criterio temporal para la búsqueda se tomará en cuenta desde el inicio del brote de la pandemia y se incluirán artículos de revisión, estudios de series de casos y ensayos clínicos, tanto en inglés como en español.

Palabras claves: "SARS-Cov-2", "COVID-19", "Cardiovascular", "complication", "cardiomyopathies" "cardiovascular disease" "heart failure" "myocardial infarction", "myocarditis", "arrhythmias" "cardiogenic shock" "pulmonary embolism" "mortality".

Objetivo

Resumir la evidencia actual entre la infección por SARS-CoV-2 y la patología cardiovascular.

Metodología de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos originales desde la emergencia del virus SARS-CoV-2, en los siguientes buscadores; PubMed, Medline, Timbó, Lilacs, Springer link. Se revisaron las publicaciones en las páginas de la organización mundial de la salud y organización panamericana de la salud. También se revisaron diferentes webinars de entidades reconocidas como referentes en el tema u opinión de expertos; Harvard medical school y Hospital Italiano de Buenos Aires, a nivel regional. No se utilizaron criterios de exclusión y se tomaron en cuenta artículos tanto en inglés como en español.

Se emplearon las siguientes palabras claves “SARS-Cov-2”, “COVID-19” y “coronavirus” asociadas a “cardiovascular”, “cardiovascular disease”, “cardiovascular complications”, “cardiomyopathies”, “heart failure”, “arrhythmia”, “cardiogenic shock”, “acute coronary syndrome”, “venous thromboembolism”, “myocarditis”, “hypertension”, “mortality”.

Introducción

En diciembre del 2019, en Wuhan, China, se informó sobre un brote de neumonía atípica de etiología desconocida hasta el momento, posteriormente se lo identificó como un nuevo virus de la familia coronavirusidae el cual se llamó “síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2” (SARS-CoV-2) y por el antecedente de la infección por SARS que sucedió en el 2003 y al cuadro clínico consecuente; enfermedad por coronavirus 2019 o COVID-19. El virus tiene una gran capacidad de transmisión, estimándose un número de reproducción; R_0 de 2.2, lo que traduce que una persona infectada puede contagiar entre 2 a 3 personas aproximadamente (1).

El incremento de casos en forma exponencial, ligado en parte a las características del virus, determinó que el 11 de marzo de 2020 la OMS declarara una pandemia de SARS-CoV-2. Al 3 de noviembre de 2020, el virus provocó 1.192.911 muertes y 45.968.799 casos confirmados alrededor del mundo, comprometiendo 188 países (1) En América se alcanzaron 20.477.535 casos y 639.353 muertes (1), quedando Estados Unidos como el país más afectado desde que comenzó la enfermedad. En cuanto a los países vecinos a Uruguay, en Brasil se confirmaron 5.516.658 casos y 149.639 muertes y en Argentina; 1.157.179 casos y 31.135 muertes(1). En Uruguay el primer caso se confirmó el 13 de marzo del 2020 y hasta el 3 de noviembre se registraron 3196 casos positivos y 61 fallecidos (2).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la infección por SARS-CoV-2 son fiebre, tos seca, disnea, aunque se han reportado un gran espectro de síntomas y signos como la anosmia, ageusia, odinofagia, astenia, entre otros (3). Los casos más severos pueden provocar una neumonía grave asociada a síndrome de dificultad respiratoria aguda o síndrome de disfunción orgánica múltiple (4). Los factores de riesgo que se asocian a mala evolución son: edad mayor a 65 años, sexo masculino, tabaquismo, comorbilidades cardiovasculares como hipertensión arterial, diabetes, obesidad, cardiopatías, y otras comorbilidades como inmunosupresión, enfermedades oncológicas, embarazo (5). Este grupo de pacientes presenta más riesgo de complicaciones cardiovasculares que aumentan la morbimortalidad, como la insuficiencia cardíaca, enfermedad tromboembólica venosa, arritmias, miocardiopatías e injuria miocárdica aguda.

En Uruguay, el 14,1% de la población es mayor a 65 años y la esperanza de vida al nacer es de 77.4 años (6). La principal causa de muerte son las enfermedades crónicas no transmisibles (54.4%) y dentro de ellas se destacan las enfermedades cardiovasculares (7).

La bibliografía sobre COVID-19 se incrementa cada día, actualmente se maneja un gran volumen de material de diferente calidad, por lo que la Organización Panamericana de la Salud (OPS), impone el término infodemia masiva para alertar sobre la cantidad de información que crece en forma exponencial, tanto o más que el mismo virus, lo que dificulta a las personas encontrar fuentes confiables y fidedignas cuando las precisan, y el concepto de desinformación como la información falsa o incorrecta que en última instancia puede perjudicar la salud humana (8). La mayoría de los artículos publicados al momento sobre la repercusión cardiovascular en la infección por SARS-Cov-2, son retrospectivos, con diferente calidad metodológica. Hasta la fecha hay ensayos clínicos sobre las distintas formas de tratar la infección, pero no se ha encontrado alguno que reúna la evidencia suficiente para ser recomendado. Se encuentra en vías de investigación la vacuna contra el virus (9).

Nuestro objetivo es realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre el compromiso cardiovascular en los pacientes con COVID-19, que facilite al lector una versión actualizada y fiable del tema, de manera de favorecer al conocimiento y futuras investigaciones.

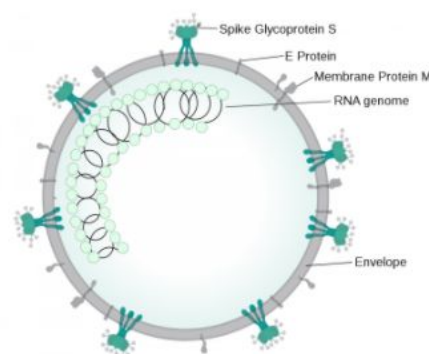
Marco teórico

Generalidades del coronavirus

La familia Coronaviridae es un grupo de virus ARN envueltos, que se clasifica en cuatro géneros: Alfa, Beta, Gamma y Delta, los cuales son capaces de infectar mamíferos y aves, causando en ellos una significativa cantidad de enfermedades gastrointestinales y respiratorias. En humanos son conocidos por generar desde resfriado común, hasta enfermedades potencialmente letales, de las que son responsables los virus SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2 en curso. Este último a su vez, es el séptimo en su familia capaz de generar enfermedades en humanos (3).

En el año 2003 ocurrió el primer brote por un coronavirus, SARS-CoV, comenzó en China y se extendió a más de dos decenas de países, infectando a 8.098 personas en total y siendo mortal en el 9.6% de los casos (774 muertes) (10) . MERS-CoV por su parte, surgió en 2012 en la península arábiga y si bien su alcance fue menor infectando a 2.499 personas, su letalidad alcanzó el 35% (874 muertes) (11).

El SARS-CoV-2 es un beta coronavirus, dos terceras partes de su genoma codifica proteínas no estructurales mientras que el tercio restante codifica cuatro proteínas estructurales, estas son: S (spike), E (small envelope), M (matrix) y N (nucleocapsid). La proteína S se organiza en trímeros en la superficie de la envoltura viral, formando “espinas” que le dan esa apariencia de “corona” al microscopio electrónico, la cual le da el nombre a la familia viral. Además, es en esta proteína que se encuentra el receptor para su ligando celular, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2), permitiendo así la entrada de los componentes virales al citoplasma celular, para comenzar la replicación y dar lugar a la enfermedad (12).



Extraído: LENS fighting Covid-19: How neutrons will contribute, 2020

Se sabe que el virus SARS-CoV surge como un patógeno humano a consecuencia de mutaciones de la proteína S que favorecieron una mayor infectividad y patogenicidad hacia los humanos. Se asume que SARS-CoV-2 se ha comportado de forma similar.

La evidencia actual sugiere que SARS-CoV-2 comparte el mismo receptor que SARS-CoV, la ECA 2, mientras que MERS-Cov ingresa a la célula mediante el receptor dipeptidil peptidasa 4

(DPP4). Entonces, si bien SARS-CoV-2, SARS-CoV y MERS-CoV pertenecen al mismo género, los primeros dos se encuentran íntimamente relacionados filogenéticamente, en tanto MERS-CoV mantiene diferencias más pronunciadas (12).

Más allá de las similitudes encontradas entre SARS-CoV-2 y SARS-CoV, es de destacar que existen pequeñas variaciones, además de 380 sustituciones de aminoácidos, hubo algunas mutaciones en los genes que codifican la glicoproteína S, lo que se plantea que podría explicar la menor patogenicidad y mayor afinidad del SARS-CoV-2 (12).

Por otro lado, a pesar de que todavía los datos pueden ser insuficientes, mediante la evidencia actual la organización mundial de la salud (OMS) estima un número reproductivo (R_0) entre 2 y 2.5 para la epidemia actual, este valor es superior al del SARS-CoV de 1.7-1.9 y al del MERS-Cov que es menor a 1. Un valor superior implica un mayor potencial de infección, por consiguiente, mayor probabilidad de causar una pandemia. Aunque, según el centro de datos cristalográficos de Cambridge (CCDC), el SARS-CoV-2 tiene una tasa de letalidad de solo 2.2%, en comparación al 9.6% del SARS-CoV y 35% del MERS-CoV.

Transmisión

La COVID-19 es una enfermedad zoonótica, su reservorio natural al igual que en otros coronavirus, se plantea que es el murciélago (12), actualmente también se considera a los pangolines como posible huésped natural del SARS-CoV-2 por la gran similitud entre el genoma del coronavirus del pangolín y el genoma de SARS-CoV-2 (13).

Su transmisión al humano es causada por el contacto directo o mediante huéspedes intermediarios desconocidos. Dichos huéspedes intermediarios se proponen tras la demostración de residuos con características similares en los receptores mediante la alineación de secuencias de proteínas y su correspondiente análisis filogenético (12).

Los primeros casos de COVID-19 se dieron en Wuhan, China, tras la exposición con el virus SARS-CoV-2 en el mercado de mariscos (12), los casos que se dieron posteriormente no se asociaron con este tipo de exposición, es por ello que se planteó la transmisión entre humanos como principal fuente de contagio (14).

Es de relevancia destacar que la propagación del virus también se da mediante personas pre sintomáticas y asintomáticas, ya que pueden contribuir hasta el 80% de los contagios, por consiguiente el aislamiento es fundamental para contener esta epidemia (14).

Los principales afectados son los familiares, el personal de salud y aquellas personas con las que el enfermo mantiene contacto estrecho (menos de 2 metros de distancia) (3).

El principal mecanismo de transmisión humano-humano es por las gotitas de flügge (partículas > 5 µm diámetro) emitidas por las secreciones de personas previamente infectadas (3), incluyendo las de pacientes asintomáticos (15).

Por otro lado, diferentes estudios han demostrado que el virus SARS-CoV-2 permanece viable en diferentes superficies. Se evidencia una mayor estabilidad en superficies como el acero inoxidable (hasta 2 días) y el plástico (hasta 3 días), mientras que en el cartón (1 día) y el cobre (hasta 4 horas) su vida media disminuye considerablemente (15).

Manifestaciones clínicas

Muchas veces la infección por SARS-CoV-2 carece de manifestaciones clínicas, la prevalencia de estos pacientes asintomáticos es difícil de estimar, aunque se supone que es más frecuente en niños. La media del tiempo de incubación es de 5.1 días con un rango de hasta 14 días (14).

Es importante diferenciar aquellos pacientes que permanecerán asintomáticos durante toda la infección, de aquellos en los que la infección aún no ha provocado síntomas, denominados “pre-sintomáticos”.

En la mayoría de los pacientes el curso de la infección por SARS-CoV-2 es leve o moderado, los síntomas suelen resolverse al cabo de una semana mientras los pacientes permanecen en su domicilio. Sin embargo, el desenlace de dicha infección es imprevisible, especialmente en pacientes añosos con comorbilidades.

En un estudio multicéntrico se evaluó a 1099 pacientes con COVID-19 confirmado por laboratorio y se observó que los síntomas predominantes son los respiratorios, tales como tos, fatiga, expectoración y disnea, acompañado de elementos de síndrome de impregnación viral (fiebre, mialgias, artralgia) y en menor proporción alteraciones digestivas alta y baja (16). Siendo la forma típica de presentación fiebre leve y tos seca.

Porcentaje de manifestaciones clínicas en pacientes hospitalizados (N=1099)		
Fiebre	al ingreso	43.8%
	durante hospitalización	88.7%
Tos		67.8%
Fatiga		38.1%
Expectoración		33.7%
Disnea		18.7%

Mialgias o artralgias	14.9%
Dolor de garganta	13.9%
Cefalea	13.6%
Chuchos	11.5%
Náuseas o vómitos	5.0%
Diarrea	3.8%
Hemoptisis	0.9%
congestión conjuntival	0.8%

Guan et al. 2020; Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China (16)

Si bien las manifestaciones más frecuentes son de la esfera respiratoria, se sabe que de ninguna manera se reduce únicamente a una infección respiratoria. Se han descrito múltiples manifestaciones en los distintos sistemas, dado en parte, por la presencia de receptores de ECA 2 en distintos tejidos: *digestivo*: incluyendo anorexia, náuseas, vómitos, diarrea. *Cardiovascular*: elevación de troponinas, arritmias, coagulopatías. *Sistema nervioso*: cefalea, mareos, accidente cerebrovascular, encefalopatía, anosmia, Guillain Barre, Miller Fisher. *Ocular*: conjuntivitis. *Urinario*: injuria renal aguda. *Reproductivo*: disminución de testosterona, aumento de LH. *Dermatológicas*: exantema maculopapular, rash papulo-vesicular. *Musculoesquelético*: miopatía severa, mialgia de las extremidades, miositis, miastenia gravis. *Endocrino*: injuria pancreática, disfunción tiroidea, cetosis y predisposición a cetoacidosis en diabéticos (17).

Manifestaciones paraclínicas

Paraclínica de laboratorio (N=1099)	
Índice Pao ₂ /Fio ₂	3.9
leucocitos (media)	4700
linfocitos (media)	1000
plaquetas (media)	168.000
hemoglobina (media)	13.4
proteína C reactiva (≥ 10 mg/L)	60.7

procalcitonina (≥ 0.5 ng/mL)	5.5
Lactato deshidrogenasa (≥ 250 U/L)	41
aspartato aminotransferasa (> 40 U/L)	22.2
Alanina aminotransferasa (> 40 U/L)	21.3
Bilirrubina total (> 17.1 μ mol/L)	10.5
Creatina quinasa (≥ 200 U/L)	13.7
Creatinina (≥ 133 μ mol/L)	1.6
Dimero D (> 0.5 mg/L)	46.4

Guan et al. 2020; Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China (16)

En el momento de admisión, la linfopenia alcanzaba un 83.2%, trombocitopenia un 36,2% y leucopenia 33.7%. La mayoría de los pacientes presentaron una elevación de la proteína C reactiva. Los pacientes con una enfermedad más severa tienen una alteración más prominente de los hallazgos de laboratorio, comparado con aquellos con enfermedad leve (16).

Porcentaje de manifestaciones radiológicas (N=1099)	
Radiografía patológica	59.1%
Infiltrado bilateral parcheado	36.5%
Infiltrado parcheado localizado	28.1%
Opacidad en vidrio esmerilado	20.1%
Anormalidades intersticiales	4.4%
Tomografía computada patológica	86.2%
Opacidad en vidrio esmerilado	56.4%
Infiltrado parcheado localizado	41.9%
Infiltrado parcheado bilateral	51.8%
Anormalidades intersticiales	14.7%

Guan et al. 2020; Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China (16)

Fisiopatología

La infección por SARS-CoV-2 es causada por la unión de la proteína S al receptor de la ECA 2 (18) la cual se expresa en el tracto respiratorio superior e inferior (en particular en los neumocitos tipo 2), también en el corazón, intestino, riñones y vasos sanguíneos (19). La entrada viral ocurre por endocitosis siguiendo la interacción de la glicoproteína S1 con el receptor ECA 2. Esto es seguido de la liberación del genoma viral, síntesis de la estructura viral proteica y genoma, montaje de los viriones maduros y luego liberación por exocitosis. (18)

El gen encargado de codificar la ECA 2 se localiza en el cromosoma X, teniendo en cuenta que el sexo femenino posee dos cromosoma X, una de ellas se encuentra silenciada, sin embargo, existe un remanente del 10% donde no logra silenciar correctamente, resultando en una sobreexpresión de la ECA 2, hecho que podría explicar, al menos en parte, la menor tasa de mortalidad en el sexo femenino. (20)

Si bien hasta el momento no se ha logrado describir la interacción entre el SARS-CoV 2 y el sistema inmune, se sugiere que juega un rol vital en la patogénesis de COVID-19, esta afirmación proviene de los estudios previos en SARS-Cov (21). La respuesta inflamatoria depende tanto de la inmunidad innata como adaptativa.

La destrucción celular e infección, activa al sistema inmune local, reclutando macrófagos y monocitos que responden a la infección, los cuales mediante citoquinas activan una inmunidad adaptativa primaria (22).

El virus induce la muerte y la injuria de las células infectadas, en muchos casos promoviendo la muerte celular por piroptosis, la cual es una forma inflamatoria de muerte celular programada, como consecuencia de este evento IL-1 beta se ve elevada durante la infección por SARS-CoV-2 (23). Ésto produce una cascada de citoquinas proinflamatorias, llevando a la injuria del epitelio alveolar, causando a nivel clínico un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (22).

Se han propuesto 3 etapas evolutivas en el COVID-19 (18), si bien pueden solaparse tienen características diferentes:

- I. Infección viral temprana: hay consolidación de los síntomas de la esfera respiratoria.
- II. Fase pulmonar: hay citotoxicidad viral directa, asociada a inflamación, síntomas como disnea, compromiso respiratorio severo con Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) e hipoxia.

III. Fase hiperinflamatoria: caracterizada por una importante elevación de los biomarcadores inflamatorios, daño multiorgánico, SIRS, shock.

Es en la fase III en la que es más probable encontrarnos con complicaciones cardiovasculares, las cuales desarrollaremos más adelante. Diversos mecanismos fisiopatológicos se proponen para explicar de qué manera el virus afecta al sistema cardiovascular:

- Injuria viral directa: la presencia de ECA 2 en el miocardio y endotelio hacen posible este mecanismo. Este proceso puede ocurrir mediante un daño directo sobre las células miocárdicas (provocando miocarditis), o mediante una vasculitis por infección sobre las células endoteliales o por una respuesta inmunológica indirecta resultado de una reacción de hipersensibilidad (18).
- Injuria microvascular: se produce una injuria microvascular mediante microtrombosis y macro-trombosis. Gran parte de los no sobrevivientes sufren de una coagulación intravascular diseminada, su principal causa es la infección y la sepsis, relacionada a la disregulación inmune (24)
- Síndrome coronario agudo: la infección viral puede llevar a un mayor riesgo de inestabilización de placa y así a un síndrome coronario agudo (25).
- Hiper-inflamación sistémica: puede afectar al sistema cardiovascular en distintos puntos, se propone la modulación de los canales de calcio como un mecanismo que lleva a la disfunción miocárdica. También se piensa que el óxido nítrico es un mediador entre los estados hiperinflamatorios sépticos y la depresión de la función miocárdica (18).

Se ha establecido mediante estudios que la miocardiopatía de la sepsis está mediada parcialmente por citoquinas como TNF- α , IL-5, IL-1 β , interferón gamma e IL-2, las cuales se relacionan con la severidad y el pronóstico de la enfermedad (18).

Mortalidad

Las personas mayores de 65 años, que asocian enfermedades cardiovasculares preexistentes como hipertensión arterial o diabetes, constituyen un grupo con mayor incidencia de infección por SARS-CoV-2. (26) Estas personas a su vez, presentan mayor probabilidad de desarrollar complicaciones graves durante el curso de COVID-19 (27).

Por otra parte, la mortalidad en pacientes ingresados se ve asociada a la presencia de factores de riesgo como sexo masculino (presentando más riesgo de muerte con respecto a las mujeres, e independientemente de la edad) (28), edad superior a 65 años, enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca y arritmias cardíacas (29).

En un estudio donde se incluyeron 8910 pacientes hospitalizados por COVID-19 se vió que el 5,8% fallecieron en el hospital y el 94,2% sobrevivieron hasta el alta. Dentro de los fallecidos, se reconoció la asociación independiente entre mortalidad intrahospitalaria y los factores de riesgo y/o comorbilidades mencionados previamente. Destacamos, edad mayor de 65 años (mortalidad de 10,0% frente a 4,9% entre aquellos menores de 65 años); enfermedad arterial coronaria (10,2% vs. 5,2% entre aquellos sin enfermedad); insuficiencia cardíaca (15,3% vs. 5,6% entre aquellos sin IC); arritmia cardíaca (11,5% vs. 5,6% entre aquellos sin arritmia) (29). Esto expone que la enfermedad cardiovascular subyacente se asocia independientemente con un mayor riesgo de muerte intrahospitalaria (30).

Con respecto a los pacientes que requieren atención en unidad de cuidados intensivos (UCI), en un estudio donde se incluyeron 5700 pacientes hospitalizados por la infección de SARS-CoV-2, se vió que el 14,2% debió ser asistido en dicha unidad (31).

En otro estudio en el que se utilizó una base de datos de observaciones de 169 hospitales en Asia, Europa y América del Norte, se evaluó en 8910 pacientes, la relación de la enfermedad cardiovascular y la terapia farmacológica. Se observó que, de aquellos ingresados en UCI en cualquier momento de su estancia hospitalaria, el 24,7% falleció (29).

Por otra parte, se observó que aquellos pacientes fallecidos, presentaban al ingreso elevación de los niveles de diversos biomarcadores, como troponina cardíaca, proteína C reactiva, interleucina 6, creatinina, alanina transaminasa y niveles descendidos de albúmina (28). En función de ello es que han comenzado a utilizarse estos biomarcadores como posibles predictores de mortalidad en pacientes con COVID-19.

Complicaciones cardiovasculares

Si bien el enfoque de la enfermedad COVID-19 se ha centrado en las manifestaciones y complicaciones pulmonares, se ha observado que el sistema cardiovascular puede verse afectado, durante esta infección, generando complicaciones cardiovasculares que pueden elevar significativamente la mortalidad en estos pacientes (30).

Dentro de estas complicaciones asociadas con la infección por SARS-CoV-2, se incluyen miocarditis, infarto agudo de miocardio (IAM), insuficiencia cardíaca, arritmias y eventos tromboembólicos venosos (27).

La etiología de estas manifestaciones cardíacas parece ser multifactorial, incluyendo el daño miocárdico viral directo, hipoxia, hipotensión, regulación negativa de los receptores ECA 2 y estado inflamatorio, entre otros (32).

Injuria miocárdica

En la bibliografía se utilizan diferentes criterios para definir injuria miocárdica, entre las que se pueden incluir tanto pruebas de laboratorio como alteraciones electrocardiográficas y ecocardiográficas. La más comúnmente utilizada es la elevación de las troponinas de alta sensibilidad por encima del percentil 99 (33).

Importa mencionar que las troponinas presentan una correlación lineal positiva con los valores de la proteína C reactiva y pro-BNP (33).

La lesión miocárdica aguda es la complicación cardiovascular más frecuente. Se estima que su frecuencia varía entre 7-17% dentro de los casos confirmados de COVID-19 en pacientes hospitalizados, y esta cifra aumenta a 22-31% en aquellos ingresados en sala de cuidados intensivos (30).

Se ha visto en estudios retrospectivos el rol que juega la presencia de enfermedad cardiovascular previa y la elevación de troponinas en pacientes hospitalizados, evidenciándose que la presencia de comorbilidades y el aumento de troponinas se asocia con una mayor mortalidad, siendo 69.4% para estos casos y 37.5% para aquellos con comorbilidades pero sin elevación de troponinas. Por otra parte, la mortalidad en pacientes con troponinas elevadas pero sin enfermedad cardiovascular de base fue de 13.3%, mientras que para aquellos sin enfermedad previa y sin troponinas fue de 7.6% (34).

Distintos mecanismos llevan a este daño miocárdico, pero parece que el principal factor patológico es la citotoxicidad directa sobre el miocardio, inflamación sistémica, fibrosis intersticial del miocardio, respuesta inmune mediada por interferón, respuesta T helper T1 y T2 exagerada (25).

Otros factores que se han propuesto y que podrían contribuir al daño son la incapacidad de adaptarse a la demanda cardiovascular en el contexto de la infección, donde se suma el aumento de la demanda y la hipoxia asociada a la neumonía, alteraciones electrolíticas y efectos adversos farmacológicos (25).

Miocarditis

La lesión miocárdica, puede deberse tanto a procesos miocárdicos isquémicos como no isquémicos, incluyendo en este último la miocarditis (35). La miocarditis aguda, puede representar un reto al momento del diagnóstico para el personal de salud, ya que puede presentarse con diversas manifestaciones y un rango variable de gravedad (30), destacando que puede tener un curso asintomático, diagnosticándose solamente por medio de marcadores de laboratorio (36).

Cuando se presenta de forma sintomática, su clínica puede incluir desde síntomas leves como fatiga, disnea, dolor torácico leve y palpitaciones (36) (37), pudiendo presentarse también con arritmias, disfunción ventricular izquierda (30), insuficiencia cardíaca derecha o incluso cuadros graves, potencialmente mortales como la miocarditis fulminante (37).

Si bien algunos autores proponen que la miocarditis aguda puede ser la primera manifestación clínica de infección por SARS-CoV-2 (32), otros consideran que esta complicación puede aparecer luego de 10 a 15 días posterior al inicio de los síntomas (38).

Para su diagnóstico pueden ser de utilidad parámetros séricos, dentro de estos debemos destacar los niveles de troponinas. Por otra parte, análisis de sangre realizados en paciente con miocarditis, han mostrado niveles elevados de marcadores inflamatorios como lactato, proteína C reactiva, velocidad de eritrosedimentación y procalcitonina (37).

Por otra parte, el electrocardiograma (ECG) en pacientes con miocarditis puede mostrar una variedad de hallazgos, pudiendo incluso imitar un síndrome coronario agudo. Las alteraciones que se pueden observar son anomalías inespecíficas de la onda T, del segmento ST, o más específicas como inversión de la onda T y desviaciones del segmento PR y del segmento ST (depresión y elevación). (30) Si bien todos estos hallazgos pueden encontrarse en pacientes con miocarditis, no son sensibles para detectar la enfermedad y su ausencia no excluye el diagnóstico (37).

La ecocardiografía es otro estudio que ayuda al diagnóstico de miocarditis, ya que si no muestra defectos en el movimiento de la pared, ni disfunción global del movimiento, nos aleja de uno de los posibles diagnósticos diferenciales como es el síndrome coronario agudo (SCA) (30).

Con respecto a los estudios de imagen, la resonancia magnética cardíaca (RMC) tiene un rol fundamental para la evaluación de esta complicación. En la misma es posible encontrar un engrosamiento difuso de la pared ventricular y edema (36). En ocasiones, no es factible realizar

la RMC, por lo que puede optarse por una angio tomografía cardíaca, para excluir enfermedad coronaria e identificar patrones inflamatorios miocárdicos (37).

Cabe mencionar que actualmente no se realiza biopsia endomiocárdica como método diagnóstico, la misma ha sido sustituida por los estudios de imagen, los cuales presentan buen rendimiento sin ser procedimientos invasivos (30).

En ocasiones puede ser difícil distinguir entre los diagnósticos diferenciales de la miocarditis, como se mencionó anteriormente, el SCA es uno de ellos, podemos sospecharlo en el contexto de niveles elevados de troponinas cardíacas, sin embargo este diagnóstico puede ser descartado por medio de estudios de imagen o angiografía coronaria. Otras afecciones miocárdicas que pueden representar un desafío diagnóstico son la miocardiopatía relacionada con sepsis y la miocardiopatía inducida por estrés o miocardiopatía de Takotsubo (37).

Cabe destacar que una de las posibles presentaciones de la miocarditis es la miocarditis fulminante. La misma corresponde a un síndrome infrecuente, cuyo mecanismo fisiopatológico se debe a una tormenta de citoquinas, que genera una importante inflamación cardíaca, pudiendo incluso provocar un shock cardiogénico. Se vió que la miocarditis fulminante presenta una alta tasa de mortalidad, que puede alcanzar aproximadamente un 40-70% (39).

Las complicaciones a largo plazo de la miocarditis relacionada con COVID-19 son aún desconocidas. La mayoría de los estudios han sido dirigidos a la enfermedad aguda, por lo que se desconocen cifras exactas de sus efectos crónicos. Sin embargo, se ha visto que una vez resuelto el episodio agudo, los pacientes pueden tener mayor riesgo de presentar taquicardia ventricular monomórfica y arritmias ventriculares regulares (35).

Arritmias

Las infecciones virales pueden generar disfunción metabólica, activación del sistema nervioso simpático e inflamación miocárdica, estas alteraciones pueden favorecer la aparición de arritmias cardíacas (38).

Con respecto a los diferentes tipos de arritmias, las más frecuentes son, fibrilación auricular (FA), bradiarritmias, taquicardia ventricular no sostenida y taquicardia ventricular sostenida (40).

Las arritmias pueden ser resultado de efectos directos de la infección por SARS-CoV-2, pero deben considerarse los efectos dañinos de la enfermedad sistémica. Así como las reacciones

adversas de algunos fármacos propuestos para el tratamiento de esta enfermedad, que pueden provocar una prolongación del intervalo QT, como hidroxiclороquina o azitromicina (40).

Según datos actuales las arritmias cardíacas constituyen el 6 a 17% de las complicaciones cardiovasculares presentes en los pacientes con COVID-19. Así mismo se debe destacar que la incidencia de arritmias puede ser baja en aquellos pacientes clínicamente estables, mientras que en pacientes críticos se observó un riesgo elevado de presentar esta complicación (40).

Un estudio incluyó 138 pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2, donde se evidenció la presencia de arritmias en 17% de los pacientes que no requirieron UCI, en comparación con un 44% en aquellos que debieron ser ingresados en UCI (30).

Por otra parte, cuando las arritmias se encuentran asociadas a niveles elevados de troponina sérica, es necesario tener en cuenta como diagnósticos diferenciales a la lesión miocárdica, miocarditis aguda y SCA (30), ya que cuando existe lesión cardíaca, se demostró que la mortalidad fue mayor respecto a pacientes sin esta condición (40).

Complicaciones tromboticas

Los datos clínicos y patológicos recientes demuestran una asociación entre COVID-19 y coagulopatías que pueden manifestarse como embolia pulmonar o trombosis venosa, arterial y/o microvascular que se asocian con una lesión viral grave del endotelio (43).

La fisiopatología de la coagulopatía es compleja y obedece a la interrelación entre elementos celulares y plasmáticos del sistema hemostático, con componentes de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa a la infección (44).

El sistema hemostático actúa a la par con la inflamación, de tal forma que tras la respuesta inflamatoria, diversos mediadores activan el sistema hemostático a través de disfunción endotelial, activación plaquetaria y de coagulación, promoviendo la trombosis, lo que se ha denominado tromboinflamación (45).

La liberación masiva de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8 e interferón- γ) favorecen la expresión del factor tisular (FT), de trombomodulina y de moléculas de adhesión endotelial, y activan la fibrinólisis (46). También el SARS-CoV-2 infecta las células endoteliales que expresan ECA2 causando daño endotelial que activa el FT (46), el cual es el principal activador del sistema hemostático in vivo y contribuye a la trombosis, al activar los factores IX y X de la coagulación y promover la generación de trombina que convierte el fibrinógeno en fibrina (45). Las plaquetas circulantes activadas se agregan y proporcionan la superficie fosfolipídica

adecuada para la adhesión de los diferentes compuestos de la cascada de la coagulación con la generación de gran cantidad de trombina (46).

Los cambios protrombóticos, el daño endotelial y el reposo cumplen los tres brazos de la tríada de Virchow. Los pacientes hospitalizados presentan una reducción del flujo venoso debido al prolongado reposo en cama (44). Por lo tanto, estos pacientes son candidatos a recibir trombopprofilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) y/o medios físicos, en función del riesgo hemorrágico (44).

El hallazgo de laboratorio más común es un aumento del dímero D. Uno de los estudios iniciales más grandes encontró niveles anormalmente elevados de dímero D en 260 de 560 casos (46,4%) con una prevalencia del 43% en pacientes no graves en comparación con el 60% en pacientes de UCI críticamente enfermos. Los niveles elevados de dímero D se asociaron con un mal pronóstico. Zhang et al examinaron 343 casos y demostraron que niveles de dímero D superiores a 2,0 mg/L podían predecir la mortalidad con una sensibilidad del 92,3% y una especificidad del 83,3%.

Los productos de degradación de la fibrina junto con el tiempo de protrombina (TP), tiempos de tromboplastina parcial activada (aPTT) se encuentran leve o moderadamente aumentados en pacientes con COVID-19 (24).

Tratamiento

En la actualidad no existe ninguna terapia específica para el tratamiento de COVID-19, sin embargo, se están evaluando varios fármacos antivirales, antiinflamatorios e incluso inmunomoduladores que pueden llegar a ser candidatos para el tratamiento. Si bien, no es el objetivo de esta revisión desarrollar todos los tratamientos en investigación en el tema, a continuación se describe la evidencia existente sobre los principales fármacos que dieron lugar a discusión sobre su administración, principalmente en nuestro medio y teniendo en cuenta las repercusiones en el sistema cardiovascular. No se abordarán los tratamientos antivirales, como el remdesivir o lopinavir/ritonavir, ni inmunomoduladores y glucocorticoides. Se destaca que no hay suficiente evidencia de calidad que respalden a los fármacos propuestos, por tratarse en su mayoría de estudios descriptivos.

Hidroxiclороquina

La hidroxiclороquina (HCQ) es un fármaco habitualmente empleado en enfermedades inflamatorias crónicas, tales como el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide (55).

En un estudio realizado in silico en Francia demostraron el rol de la HCQ en la infección por SARS-CoV-2, este fármaco actúa obstaculizando la unión de la proteína S del SARS-CoV-2 con el receptor ECA 2 de los neumocitos tipo 2 (56).

En una revisión sistemática enfocada en la población adulta realizada en la India, reseña que los estudios incluidos en la revisión, poseían considerables limitaciones en la metodología adoptada por los estudios tanto in vitro como in vivo, sesgando los resultados de los mismos y llevando así a la incertidumbre los beneficios clínicos reales de la HCQ en COVID-19 (55).

En cuanto a la eficacia y la seguridad del fármaco, hasta el momento no hay evidencia sólida que respalde el desarrollo de un protocolo de tratamiento (55).

De los estudios realizados in vitro, es de destacar que la HCQ es más eficiente y segura que la cloroquina (CQ) y el uso en conjunto de HCQ con azitromicina es sinérgicamente efectiva para impedir la replicación viral, siendo más efectivo en la etapa precoz de la infección (57).

Azitromicina

La azitromicina (AZ) es un antibiótico bacteriostático de amplio espectro que pertenece al grupo de los macrólidos. Habitualmente se emplea en las infecciones bacterianas de la esfera respiratoria, entérica y genitourinaria (58).

Además de sus cualidades antibacterianas, posee propiedades inmunomoduladoras y anti inflamatorios, por lo que juegan un papel importante en las infecciones virales respiratorias. La severidad del cuadro y la mortalidad se encuentran asociados con una respuesta inflamatoria excesiva del huésped (59).

Numerosas investigaciones han demostrado un efecto sinérgico con la combinación de HCQ y AZ, dando lugar a una inhibición total de la actividad viral (60).

Tras la exposición a corto plazo de AZ en combinación con CQ (3 días) no se observan efectos cardiovasculares, es de destacar que el uso concomitante de AZ y CQ no demostró mayor riesgo de prolongación del intervalo QT en comparación a la administración sola de CQ (58). Sin embargo, otros estudios indican que la prolongación del intervalo QT es controvertida por lo que aún se encuentra en debate (59).

La administración se debe individualizar evaluando los riesgos-beneficios y teniendo en cuenta la clínica del paciente, estado hidroelectrolítico y fármacos indicados (59).

IECA

Las pautas actuales realizadas por las sociedades profesionales de gran jerarquía vinculadas con la hipertensión, indican que no se debe suspender o interrumpir la administración de IECA/ARAII independientemente del COVID-19 en pacientes con hipertensión, enfermedad cardiovascular y/o enfermedad renal crónica por su perfil nefroprotector, retrasando así la progresión de la patología. Es de destacar que estos fármacos antihipertensivos forman el pilar principal en el tratamiento de la HTA y la insuficiencia cardíaca (61).

Vacunas

El virus SARS-CoV-2 al ser previamente desconocido, condiciona por un lado a la comunidad científica a descifrar la secuencia genómica con el fin de desarrollar una vacuna contra el COVID-19, por el otro lado conlleva a la implementación de programas de vacunación que serán en un principio de distribución desigual y asincrónica. La urgencia de desarrollar una vacuna implicó un cambio del paradigma, donde históricamente conllevaba más de una década para su regulación y su subsiguiente fabricación en gran escala, actualmente se propone reducir el tiempo de cada fase con el fin de obtener la vacuna en uno o dos años (62).

Según los datos de la OMS hasta el 2 de octubre, se encontraban en desarrollo cerca de dos centenares de vacunas en paralelo, donde 42 de ellas ya se hallaban en la fase III en tiempo récord de 6 meses(63).

El objetivo de inducir una respuesta inmunitaria eficiente sigue generando velozmente nuevas interrogantes y nuevos desafíos secundario al desarrollo acelerado de la vacuna, como es la durabilidad de la respuesta inmunitaria, el título de anticuerpos para generar una respuesta eficiente e incluso ocasionó dificultad para una comparación directa entre las vacunas debido al estudio aislado entre las candidatas. Muchas de estas interrogantes se irán resolviendo con futuros ensayos clínicos y otros estudios incluyendo la farmacovigilancia (62).

Discusión

El impacto de esta pandemia no ha tenido precedentes, la globalización ha jugado un rol fundamental tanto en la propagación de la enfermedad como en la infodemia masiva, tal es así que utilizando la palabra clave “COVID-19” en buscadores como PubMed y Google Scholar se encuentran publicados aproximadamente entre 70.000 y 100.000 artículos desde el inicio de la pandemia. Sin embargo, esto no significa que haya tanta información de calidad disponible.

Como hemos visto a lo largo de esta revisión, existe evidencia clara que demuestra que ciertas condiciones previas tales como edad mayor a 65 años, sexo masculino, tabaquismo y enfermedades cardiovasculares preexistentes, como por ejemplo hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria, aumentan tanto el riesgo de contraer la infección por SARS-CoV-2 así como de presentar una elevada morbimortalidad relacionada a las complicaciones cardiovasculares, siendo las más frecuentes injuria miocárdica, miocarditis, arritmias, complicaciones tromboticas.

Si bien hasta la fecha no existen scores específicos para definir el riesgo cardiovascular en pacientes cursando COVID-19, se han propuesto biomarcadores predictivos como la troponina cardíaca, proteína C reactiva, interleucina 6, creatinina, alanina transaminasa, dímero D y descenso de albúmina, entre otros. Destacamos a la elevación de troponinas, por encima del percentil 99, por haber demostrado mayor evidencia como marcador de desenlace clínico adverso relacionado a las complicaciones cardiovasculares.

A pesar de no contar con tratamientos de eficacia demostrada, estudios descriptivos refieren que la gran mayoría de los pacientes gravemente enfermos son sometidos a tratamientos empíricos antivirales, antiinflamatorios, inmunomoduladores, entre otros. Lo que sí se sabe es que muchos de ellos tienen efectos adversos que pueden afectar al sistema cardiovascular y eventualmente convertirse en un riesgo agregado para complicaciones. Un ejemplo de esta situación es la asociación entre hidroxiclороquina y azitromicina en pacientes con enfermedad moderada a grave que son ingresados en el ámbito hospitalario, con la consecuente prolongación del QT y potenciales arritmias graves.

Entre los debates que han surgido entre el COVID 19 y los pacientes hipertensos en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) se llegó a la conclusión de que el tratamiento con IECA/ARAII debe mantenerse, ya que no se observó una peor evolución de la infección por SARS-Cov-2 en contraposición con el riesgo que implica la suspensión del tratamiento para la enfermedad crónica preexistente.

Existen muchos interrogantes sobre las repercusiones a largo plazo de los pacientes que sufrieron complicaciones cardiovasculares. ¿Cuál es la evolución de las miocardiopatías secundarias al COVID-19? ¿Qué estrategias terapéuticas utilizar a largo plazo? ¿Son las mismas que para los pacientes con miocardiopatías de otras causas? ¿Cómo disminuir la morbimortalidad a largo plazo de estos pacientes? ¿Qué estrategias utilizar? ¿Cuánto tiempo anticoagular a los pacientes con enfermedad trombótica asociada? ¿Tromboprofilaxis extendida? etc.

Actualmente gran parte de los esfuerzos científicos están abocados al desarrollo de una vacuna debido a su importancia para el control de esta pandemia, tal es así que según la OMS hasta la fecha se encuentran más de un centenar de vacunas en desarrollo, 42 de ellas en fase III en tiempo record de 6 meses.

Mientras tanto, las medidas no farmacológicas como el uso de tapabocas, la higiene de manos y el distanciamiento social siguen siendo las herramientas más efectivas con las que contamos para evitar la propagación del virus.

Referencias

1. Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports [Internet]. [citado 19 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
2. Información actualizada sobre coronavirus COVID-19 en Uruguay [Internet]. [citado 19 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.gub.uy/sistema-nacional-emergencias/comunicacion/noticias/informacion-actualizada-sobre-coronavirus-covid-19-uruguay>
3. Información científica-técnica, Enfermedad por coronavirus, COVID-19 [Internet]. Ministerio de Sanidad; 2020. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/ITCoronavirus.pdf>
4. Maisch B. SARS-CoV-2 as potential cause of cardiac inflammation and heart failure. Is it the virus, hyperinflammation, or MODS? *Herz*. junio de 2020;45(4):321-2.
5. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis [Internet]. *Journal of Infection*. 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021>
6. Reporte Uruguay 2015 [Internet]. Ministerio de Desarrollo Social; 2015. Disponible en: http://observatoriosocial.mides.gub.uy/Nuevo_Test/midesv2/adjContenidos/adjcont455.pdf
7. Mortalidad por Enfermedades No Transmisibles Uruguay [Internet]. Ministerio de Salud Pública, Departamento de vigilancia en salud; 2019. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/mortalidad-enfermedades-transmisibles-uruguay-diciembre-2019>
8. Entender la infodemia y la desinformación en la lucha contra la COVID-19 [Internet]. OPS; 2020. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/entender-infodemia-desinformacion-lucha-contra-covid-19>
9. Amawi H, Abu Deiab GI, Aljabali AA, Dua K, Tambuwala MM. COVID-19 pandemic: an overview of epidemiology, pathogenesis, diagnostics and potential vaccines and therapeutics. *Ther Deliv*. abril de 2020;11(4):245-68.
10. WHO | Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. 24 de julio de 2015 [citado 28 de junio de 2020]; Disponible en: https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/
11. WHO | Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). 10 de marzo de 2020 [citado 28 de junio de 2020]; Disponible en: <http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>
12. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status [Internet]. Vol. 7, *Military Medical Research*. 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
13. Wang H, Li X, Li T, Zhang S, Wang L, Wu X, et al. The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. :1.
14. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus. En: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2020.
15. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 16 de abril de 2020;382(16):1564-7.
16. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 30 de abril de 2020;382(18):1708-20.
17. Sarkesh A, Daei Sorkhabi A, Sheykhsaran E, Alinezhad F, Mohammadzadeh N, Hemmat N, et al. Extrapulmonary Clinical Manifestations in COVID-19 Patients. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 15 de septiembre de 2020; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.20-0986>
18. Atri D, Siddiqi HK, Lang JP, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the Cardiologist [Internet]. Vol. 5, *JACC: Basic to Translational Science*. 2020. p. 518-36. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.04.002>

19. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* junio de 2004;203(2):631-7.
20. Gagliardi MC, Tieri P, Ortona E, Ruggieri A. ACE2 expression and sex disparity in COVID-19. *Cell Death Discovery.* 26 de mayo de 2020;6(1):1-2.
21. Paces J, Strizova Z, Smrz D, Cerny J. COVID-19 and the Immune System [Internet]. *Physiological Research.* 2020. p. 379-88. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.33549/physiolres.934492>
22. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* junio de 2020;20(6):363-74.
23. 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.* 15 de febrero de 2020;395(10223):497-506.
24. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med* [Internet]. 26 de mayo de 2020 [citado 18 de octubre de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255402/>
25. Babapoor-Farrokhman S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT, Bozorgnia B, Amanullah A. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sci.* 15 de julio de 2020;253:117723.
26. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* mayo de 2020;17(5):259-60.
27. M^a Lourdes. Enfermedad cardiovascular y mortalidad en COVID-19 [Internet]. *Sociedad Española de Cardiología. Sociedad Española de Cardiología;* 2020 [citado 24 de junio de 2020]. Disponible en: <https://secardiologia.es/blog/11548-enfermedad-cardiovascular-y-mortalidad-en-covid-19%20>
28. Jin J-M, Bai P, He W, Wu F, Liu X-F, Han D-M, et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health.* 29 de abril de 2020;8:152.
29. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in COVID-19 [Internet]. Vol. 382, *New England Journal of Medicine.* 2020. p. e102. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2007621>
30. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19 [Internet]. *The American Journal of Emergency Medicine.* 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048>
31. 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* [Internet]. 22 de abril de 2020; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
32. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19 [Internet]. Vol. 31, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology.* 2020. p. 1003-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jce.14479>
33. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19 [Internet]. Vol. 14, *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2020. p. 247-50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.013>
34. 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* [Internet]. 27 de marzo de 2020; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
35. 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.* 12 de mayo de 2020;75(18):2352.
36. Tomasoni D, Italia L, Adamo M, Inciardi RM, Lombardi CM, Solomon SD, et al. COVID-19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. *Eur J Heart Fail.* junio de 2020;22(6):957-66.
37. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, et al. Recognizing COVID-19–related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm* [Internet]. [citado 20 de agosto de 2020]; Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7199677/>

38. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res* [Internet]. [citado 20 de agosto de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7197627/>
39. Memocardio No. 13 COVID-19 y miocarditis fulminante [Internet]. 2020 [citado 18 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://scc.org.co/memocardio-no-13-covid-19-y-miocarditis-fulminante/>
40. Manolis AS, Manolis AA, Manolis TA, Apostolopoulos EJ, Papatheou D, HelenMelita. COVID-19 infection and cardiac arrhythmias. *Trends Cardiovasc Med* [Internet]. 16 de agosto de 2020 [citado 16 de octubre de 2020]; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcm.2020.08.002>
41. Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, Hyman MC. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm*. 1 de septiembre de 2020;17(9):1439-44.
42. Kang Y, Chen T, Mui D, Ferrari V, Jagasia D, Scherrer-Crosbie M, et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in covid-19. *Heart* [Internet]. abril de 2020 [citado 16 de octubre de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211105/>
43. Kipshidze N, Dangas G, White CJ, Kipshidze N, Siddiqui F, Lattimer CR, et al. Viral Coagulopathy in Patients With COVID-19: Treatment and Care. *Clin Appl Thromb Hemost* [Internet]. 2020 [citado 18 de octubre de 2020];26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7461127/>
44. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Roldán I, Tello-Montoliu A, Ruiz-Nodar JM, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. [citado 20 de agosto de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7176384/>
45. Páramo JA. Respuesta inflamatoria en relación con COVID-19 y otros fenotipos protrombóticos. *Reumatol Clin* [Internet]. [citado 20 de agosto de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7298455/>
46. Franco-Moreno A, Muñoz-Rivas N, Mestre-Gómez B, Torres-Macho J. Pulmonary embolism and COVID-19: A paradigm change. *Rev Clin Esp* [Internet]. 21 de mayo de 2020; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.006>
47. Ayerbe L, Risco C, Ayis S. The association between treatment with heparin and survival in patients with COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. agosto de 2020;50(2):298-301.
48. COVID-19 and VTE-Anticoagulation - Hematology.org [Internet]. [citado 20 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.hematology.org/443/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>
49. Agnes Lee, Maria deSancho, Menaka Pai, Menno Huisman, Stephan Moll, and Walter Ageno. COVID-19 and Pulmonary Embolism: Frequently Asked Questions [Internet]. <https://www.hematology.org/>. 2020 [citado 20 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-pulmonary-embolism>
50. Arca KN, Smith JH, Chiang C-C, Starling AJ, Robertson CE, Halker Singh RB, et al. COVID-19 and Headache Medicine: A Narrative Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID) and Corticosteroid Use. *Headache* [Internet]. 10 de julio de 2020; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/head.13903>
51. Day M. COVID-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists [Internet]. *BMJ*. 2020. p. m1086. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1086>
52. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC-C, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. *Clinical Infectious Diseases*. 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa478>
53. WebMD. Are Warnings Against NSAIDs in COVID-19 Warranted? [Internet]. WebMD. 2020 [citado 16 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.webmd.com/lung/news/20200318/coronavirus-nsaids-experts>
54. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020 [citado 16 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
55. Das S, Bhowmick S, Tiwari S, Sen S. An Updated Systematic Review of the Therapeutic Role of Hydroxychloroquine in Coronavirus Disease-19 (COVID-19). *Clin Drug Investig*. julio de 2020;40(7):591-601.
56. Fantini J, Di Scala C, Chahinian H, Yahi N. Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism

- of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *Int J Antimicrob Agents*. mayo de 2020;55(5):105960.
57. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 28 de julio de 2020;71(15):732-9.
 58. Damle B, Vourvahis M, Wang E, Leaney J, Corrigan B. Clinical Pharmacology Perspectives on the Antiviral Activity of Azithromycin and Use in COVID-19 [Internet]. Vol. 108, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2020. p. 201-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cpt.1857>
 59. Pani A, Lauriola M, Romandini A, Scaglione F. Macrolides and viral infections: focus on azithromycin in COVID-19 pathology. *Int J Antimicrob Agents*. agosto de 2020;56(2):106053.
 60. Andreani J, Le Bideau M, Dufloy I, Jardot P, Rolland C, Boxberger M, et al. In vitro testing of combined hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. *Microb Pathog*. agosto de 2020;145:104228.
 61. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Perez-Quilis C, Henry BM, Lippi G. Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Antihypertensives (Angiotensin Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) in Coronavirus Disease 2019. *Mayo Clin Proc*. junio de 2020;95(6):1222-30.
 62. Jeyanathan M, Afkhami S, Smail F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol*. octubre de 2020;20(10):615-32.
 63. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines [Internet]. [citado 19 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>