

Consideraciones para pacientes con enfermedades cardiovasculares durante la pandemia de la COVID-19

Considerations for patients with cardiovascular diseases during the COVID-19 pandemic

Emilio Alfonso Rodríguez¹ * <https://orcid.org/0000-0003-1063-9898>

Lorenzo Daniel Llerena Rojas¹ <https://orcid.org/0000-0003-2515-2230>

Lidia María Rodríguez Nande¹ <https://orcid.org/0000-0002-3519-9369>

¹Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, La Habana. Cuba.

*Autor para la correspondencia: milloal82@gmail.com

RESUMEN

La enfermedad infecciosa causada por el nuevo coronavirus-2019 (COVID-19), produce un síndrome respiratorio agudo con implicaciones significativas en el sistema cardiovascular tanto en los pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente (ECV), que poseen un riesgo de empeoramiento de su enfermedad y muerte, como en los que la infección se ha asociado con múltiples complicaciones directas e indirectas cardiovasculares. Las complicaciones cardiovasculares asociadas con más frecuencia a esta entidad incluyen lesión aguda del miocardio, miocarditis, síndromes coronarios agudos, arritmias y tromboembolismo venoso. Por otra parte, las terapias empleadas para el tratamiento de la enfermedad por COVID-19 pueden tener interacciones medicamentosas con los fármacos cardiovasculares ensombreciendo el pronóstico de los pacientes. El artículo resalta las distintas recomendaciones expuestas por expertos en la literatura médica respecto a las complicaciones cardiovasculares relacionadas con el nuevo coronavirus (COVID-19).

Palabras clave: coronavirus, terapia cardiovascular, terapia COVID-19.

ABSTRACT

The infectious disease caused by the new coronavirus-2019 (COVID-19), produces an acute respiratory syndrome with significant implications for the cardiovascular system both in patients with pre-existing cardiovascular disease (CVD), who have a risk of worsening their disease and death, such as those in which the infection has been associated with multiple direct and indirect cardiovascular complications. The cardiovascular complications most frequently associated with this entity include acute myocardial injury, myocarditis, acute coronary syndromes, arrhythmias, and venous thromboembolism. Furthermore, the therapies used to treat COVID-19 disease may have drug interactions with cardiovascular drugs, darkening the prognosis of the patients. The present work attempts to highlight the different recommendations made by experts in the medical literature regarding cardiovascular complications related to the new coronavirus (COVID-19).

Keywords: coronavirus, cardiovascular therapy, COVID-19 therapy.

Recibido: 02/05/2020

Aprobado: 15/06/2020

Introducción

A finales del 2019 aparece por primera vez en Wuhan, China, el virus del coronavirus 2 (CoV2),^(1, 2, 3) causando la enfermedad por CoV2 (COVID-19), que ocasiona un síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV2) con implicaciones a escala internacional, por su rápida propagación. El 11 de marzo del 2020, la COVID-19 fue declarada como una pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS).^(2,3) Dada la magnitud de esta afección, y la rápida evolución negativa en las personas con enfermedades crónicas, se hace imperativo que los trabajadores de la salud e investigadores de todas las disciplinas sean conscientes del impacto que esta enfermedad en las distintas especialidades.^(3,4)

En algunos pacientes la COVID-19 puede afectar directamente el sistema cardiovascular, en otros la enfermedad cardiovascular preexistente (ECV) puede predisponer a la infección por SARS-CoV2(3). En este último caso el virus eleva el riesgo de presentar eventos adversos por distintos mecanismos directos e indirectos que originan importantes complicaciones cardiovasculares.⁽⁵⁻⁷⁾

En este artículo se realiza una revisión sobre el impacto de la COVID-19 sobre el sistema cardiovascular y sus posibles consecuencias en pacientes con antecedentes de ECV.

Métodos

Se realizó una revisión de la literatura publicada actualmente en MEDLINE con la interfaz PubMed, así como los informes iniciales evaluados críticamente sobre medRxiv, un servidor de pre-impresión (<https://www.medrxiv.org/>) (fecha de la última búsqueda: 23 de abril de 2020).

La mayoría de los análisis existentes, incluidos los relacionados con las complicaciones CV de la COVID-19 se basan en series retrospectivas, y a en ocasiones de un solo centro. Pudimos observar diferencias existentes entre centros y regiones, presentándose disímiles tasas de complicaciones.

No encontramos ningún estudio prospectivo publicado, ni ensayos clínicos aleatorizados controlados durante la búsqueda y estudio de la literatura. Esto tiene implicaciones importantes para las interpretaciones de los resultados publicados hasta el momento.

Se impone la necesidad urgente de una investigación que aglutine la información existente y dirija las pautas terapéuticas en esta área, basada en una revisión de los datos disponibles.

Fisiopatología, epidemiología y características clínicas de COVID-19

El SARS-CoV2, al igual que otros miembros de la familia *Coronaviridae*, es un virus envuelto con genoma de ARN de sentido positivo no segmentado, monocatenario.^(1,8) En poblaciones de murciélagos se han aislado series de coronavirus relacionados con el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), de ahí la posible teoría de trabajo de que los murciélagos pueden haber sido el huésped zoonótico inicial para SARS-CoV2 dado que su genoma es de un 96,2 % idéntico a un coronavirus de murciélago.⁽⁹⁾

Diversos estudios han demostrado que el SARS-CoV2 y otros coronavirus pueden usar la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) como proteína para la entrada celular. La

ECA2 es una proteína de membrana integral tipo I que participa en diversas funciones fisiológicas y se encuentra en altas concentraciones en células alveolares pulmonares, proporcionando el sitio de entrada principal para el virus en huéspedes humanos.^(9,10) Según la teoría del estudio de Wang H y colaboradores, después de la unión del ligando, el SARS-CoV2 ingresa al interior de la célula a través de un receptor mediado por endocitosis de manera similar al virus de inmunodeficiencia humana (VIH).⁽¹¹⁾ La ECA2 cumple una función en la protección pulmonar, por tanto, la unión viral a este receptor desregula una vía de protección pulmonar, contribuyendo a la patogenicidad viral.⁽¹²⁾

Desde la identificación inicial hasta la fecha actual, la enfermedad se ha extendido a más de 180 países de todo el mundo, notificándose casi 3 millones de casos de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).⁽¹⁾ Se confirman más de 200 000 muertes y tasas de letalidad que pueden variar entre un 3 % a un 10 %.⁽¹³⁾

La tasa de mortalidad asociada con la COVID-19 en el mundo es considerablemente más alta que para la influenza de acuerdo a la estimación reciente de la OMS. Esta tasa puede alcanzar valores más elevados en pacientes de edad avanzada, con comorbilidades asociadas y en ausencia de apoyo de cuidados intensivos eficientes.⁽¹³⁾ Por otro lado, en otros coronavirus zoonóticos, incluyendo la epidemia del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) 2002-2003 y en el Medio Oriente el síndrome respiratorio (MERS-CoV), se han observado tasas de mortalidad asociadas de 9,6 % y 34,4 %, respectivamente,⁽¹⁴⁾ sin embargo, la COVID-19 ha provocado muchas más muertes que los dos brotes anteriores,⁽³⁾ debido a su carácter pandémico.

Las elevadas tasas de infectación y letalidad pudieran estar relacionadas con:

- 1) Tiempo prolongado de viabilidad del virus en diversas superficies incrementando potencialidad infecciosa.
- 2) Curso asintomático o levemente sintomático en un número significativamente elevado de pacientes.^(3,15)
- 3) Realización insuficiente de tests diagnósticos que puede infraestimar las cifras de diagnósticos positivos, especialmente en pacientes poco sintomáticos.⁽³⁾
- 4) Las complicaciones, incluyendo la muerte a menudo se producen generalmente entre 14 y 21 días después de la infección.⁽³⁾

La literatura evidencia que entre un 30 y 40 por ciento la enfermedad puede cursar asintómicamente, por lo que su evaluación se torna más complicada y contribuir a mayor propagación de la infección.⁽¹⁵⁾

La presentación clínica y evolución de la COVID-19 es variable. En un gran estudio realizado por el centro chino para el control y prevención de enfermedades demostró que de 72 314 pacientes con COVID-19 la gravedad clínica fue reportada como leve en 81,4 %, severo en 13,9 % y crítico en 4,7 %.⁽¹⁵⁾

Las características clínicas leves de la COVID-19 incluyen síntomas comunes a otras infecciones virales (fiebre, tos, disnea, mialgias, fatiga y diarrea), y recuentos leucocitarios anormales con linfopenia.⁽¹⁶⁾ En los casos severos, la COVID-19 puede presentarse como neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), ambas afecciones y en ocasiones asociado a un shock cardiogénico, siendo las poblaciones de ancianos con comorbilidades preexistentes las más vulnerables.^(1,7,17,18)

Dado el elevado número de pacientes diagnosticados y la tendencia al aumento de las tasas de infestación por la COVID19, la identificación de factores pronósticos asociados con la morbilidad y la mortalidad son cruciales.

Prevalencia de ECV en pacientes con COVID-19

Calcular la prevalencia exacta de ECV en pacientes con COVID-19 es una tarea difícil. La falta de pruebas generalizadas, la recopilación de datos no estandarizados, así como los posibles sesgos de muestreo en pacientes enfermos y hospitalizados con más comorbilidades influyen negativamente en una estimación precisa.

Se conoce que existe una marcada variación en las pruebas por países. Varios estudios en la literatura disponible sugieren una asociación entre ECV preexistente y las formas graves de presentación de la COVID-19.⁽³⁾

En un metaanálisis de seis estudios con 1.527 pacientes positivos a COVID-19, se examinó la prevalencia de ECV e informó prevalencias de hipertensión, enfermedad cardíaca y cerebrovascular y diabetes mellitus de 17,1 %, 16,4 % y 9,7 %, respectivamente.⁽⁴⁾ También

se han constatado aumento de las tasas de letalidad en pacientes con ECV (10,5 %), diabetes mellitus (7,3 %) e hipertensión arterial (6,0 %), todas más elevadas que la tasa general de letalidad de COVID-19, que fue de un 2,3 %.⁽¹⁴⁾ Otros estudios de cohorte más pequeños han mostrado resultados similares, y sugieren un mayor riesgo de eventos adversos en pacientes con ECV que contraen COVID-19, que en el resto de la población en general. No obstante, pueden existir sesgos relacionados con las pruebas realizadas y la estandarización de los datos.^(1,3,17,19-22)

ECV y COVID-19

Se reconoce cada vez más que los mecanismos que conducen a la ECV se superponen con las vías que regulan la función inmunológica del cuerpo humano. La edad constituye el mayor factor de riesgo para ECV con efecto directo en el envejecimiento del sistema inmune. También influyen otros factores de riesgo de ECV tradicionales como la diabetes e hiperlipidemia, que afectan la función inmune y a su vez el estado inmunológico desregulado que se corresponde con riesgo elevado de ECV.⁽²³⁾ Por ello, la ECV prevalente puede ser un marcador de aceleración del envejecimiento inmunológico / desregulación y relacionarse indirectamente con el pronóstico.

Una mayor frecuencia de eventos adversos de ECV después de la infección por COVID-19 puede desempeñar un papel en el pronóstico, similar a otras infecciones virales como la gripe, con fundamentos mecanicistas que son complejos, multifactoriales y bidireccionales.⁽²⁴⁻²⁵⁾

La infección por COVID-19 puede desencadenar vías exclusivas de este patógeno, que contribuyen a los resultados obtenidos en pacientes con ECV. Se ha postulado que los pacientes hipertensos o con ECV son más susceptibles al SARS-CoV2, por una mayor expresión de la ECA2, aunque los datos no son concluyentes y no existe una sugerencia clara del tratamiento a seguir.⁽⁶⁾

Secuelas cardiovasculares asociadas con la COVID-19

En espera de estudios más amplios, varios informes existentes sugieren que la infección por SARS-CoV2 conduce a complicaciones cardiovasculares (CV) o exacerbación de la ECV preexistente.^(6,16,26) A continuación, abordaremos las afecciones más descritas en la literatura médica: lesión miocárdica, miocarditis y síndromes coronarios agudos.

La lesión miocárdica, se define por un aumento de los niveles de troponinas, se plantea que ocurre por isquemia miocárdica o por procesos miocárdicos no isquémicos, incluida la miocarditis.^(7,27,28)

En el cuadro clínico respiratorio severo por infección e hipoxia, especialmente en el contexto de infección grave y SDRA debido a la COVID-19, se plantea que varios pacientes desarrollan tal lesión. Se ha descrito en muchos pacientes infectados con el virus SARS-CoV2 niveles séricos de troponinas elevados, con diferencias significativas observadas entre los pacientes que murieron y los que sobrevivieron hasta el alta médica ⁽²⁹⁾. En un metaanálisis de cuatro estudios que incluyó 341 pacientes, la diferencia promedio estandarizada de los niveles de troponina I cardíaca fue significativamente mayor en aquellos con enfermedad grave relacionada con COVID-19 en comparación con la no grave (OR-25,6; IC 95 % [6,8 - 44,5]).⁽³⁰⁾

Algunos informes también han sugerido que la lesión cardíaca aguda, que incluye no solo la elevación de biomarcadores del corazón hasta el 99 percentil del límite superior de referencia sino también alteraciones electrocardiográficas y ecocardiográficas, es altamente prevalente en pacientes con COVID-19 y se asocia con formas más severas de la enfermedad y peor pronóstico.⁽³⁾

En estudios de cohortes de pacientes hospitalizados en China se estima que dicha lesión ocurre entre 7-17 % de los pacientes hospitalizados con la enfermedad^(1,7,17) y es significativamente más frecuente en pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos (22,2 % vs. 2,0 %, $p < 0.001$) y entre los fallecidos (59 % vs. 1 %, $p < 0,0001$).^(7,8) Sin embargo, los niveles de troponina pueden exacerbarse en pacientes con insuficiencia renal debida a una excreción tardía, que es común en pacientes con enfermedad avanzada. Dada la limitada calidad de los datos, la heterogeneidad de las definiciones entre los estudios y los métodos estandarizados de recolección de datos se recomienda usar la definición universal más reciente de infarto agudo de miocardio (IAM).⁽³¹⁾

En el estudio de Ruan Q y colaboradores se reportó la inflamación y daño miocárdico en una serie de 150 pacientes con infección por COVID-19. Dentro de las 68 muertes, 7 % se atribuyó a miocarditis con insuficiencia circulatoria y en 33 % la miocarditis pudo haber contribuido a la muerte del paciente.⁽²⁶⁾

Otros informes han descrito miocarditis fulminante en el contexto de alta carga viral con hallazgos de inflamación e infiltrado mononuclear en el tejido miocárdico en la autopsia.
(20,32,33)

Al existir un desequilibrio entre la oferta y la demanda IAM Tipo 2, las manifestaciones clínicas del síndrome coronario agudo (SCA) pueden pasar inadvertidas en los pacientes con ECV subyacentes. Por tanto, estos pacientes pueden diagnosticarse con infarto agudo de miocardio sin obstrucción coronaria, con las siglas “*MINOCA*”, del anglicismo.

Los informes de pacientes con IAM tipo 1 en el contexto de la COVID-19 aún no se han publicado. No obstante, la respuesta inflamatoria y los cambios hemodinámicos asociados con la enfermedad pueden favorecer la rotura de la placa aterosclerótica en pacientes susceptibles.⁽⁷⁾ Debemos mencionar el análisis realizado por Kwong y colaboradores quienes demostraron que los pacientes con enfermedades infecciosas respiratorias agudas tienen un riesgo elevado de desarrollar infarto agudo de miocardio. Ejemplo de ello es el índice de incidencia IR 6,1; IC 95 % [3,9 – 9,5] después de la influenza y el incremento de infartos agudos del miocardio (IR 2,8; IC 95 % [1,2–6,2]) durante otras enfermedades virales, incluyendo otras especies de coronavirus.⁽²⁴⁾

Los pacientes portadores de COVID-19 tienen una alta probabilidad de presentar IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST).⁽³⁵⁾ Si bien los síntomas de presentación predominantes de la COVID-19 son respiratorios, en Italia se reportó un paciente con dolor torácico y alteraciones electrocardiográficas sugestivas de IAMCEST, por lo que se activó el laboratorio de hemodinámica, no evidenciando obstrucción coronaria.⁽³⁶⁾

El compromiso en el pericardio aún no se ha informado, por lo que consideramos necesarios más estudios.

Consideraciones de laboratorio de cateterismo durante la pandemia del coronavirus SARS-CoV2

En este punto se han trazado estrategias similares en diferentes países. Recientemente, el Colegio Americano del Corazón (ACC) y la Sociedad de Angiografía Cardiovascular, Radiología e Intervención (SCAI) publicaron sus recomendaciones.⁽³⁶⁾

Se recomienda estratificar bien los pacientes con sospecha de COVID-19, aquellos con antecedentes de ECV o manifestaciones cardíacas de la enfermedad.⁽³⁶⁾

Es razonable evitar procedimientos electivos en pacientes con unas varias comorbilidades asociadas, en quienes la estadía estimada sea mayor de 2 días, o en aquellos que lleven implícita admisión en las unidades de cuidados intensivo. Todo ello debe hacerse a partir de una evaluación clínica exhaustiva para evitar empeoramiento del pronóstico de estos pacientes por aplazamiento en la realización de los procedimientos.⁽³⁶⁾

Los procedimientos que se recomiendan para diferir son:

- a) Intervención Coronaria Percutánea (ICP) en pacientes con cardiopatía isquémica estable.
- b) Intervención endovascular en la enfermedad ilio-femoral claudicante.

En un informe reciente en China se plantea la realización inicial de test para detectar la presencia del SARS-CoV-2 y considerar la posibilidad de fibrinólisis.⁽³⁷⁾ En el paciente con COVID-19 e IAMCEST, debe existir un equilibrio entre la exposición del personal y el beneficio del tratamiento a elegir para el paciente, considerándose la fibrinólisis una opción para los casos relativamente estables.⁽³⁶⁾ De ahí la importancia del acceso a las pruebas de diagnóstico rápido.

En los pacientes con signos inequívocos de IAMCEST y diagnóstico positivo de COVID-19 donde la opción terapéutica de elección es la ICP primaria, el personal debe contar con todos los medios de protección necesarios, semejantes a los de las unidades de cuidados intensivos. Es importante insistir en que deben participar en estos procedimientos el personal mínimo indispensable, el cual debe vestirse antes de entrar al salón y desvestirse antes de salir del mismo.

En los pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) y sospecha de COVID-19, también deben realizarse las pruebas para confirmar o no diagnóstico de COVID-19 antes del cateterismo cardíaco.

Se ha sugerido que, en pacientes apropiadamente seleccionados, con COVID-19 e IAMSEST conocidos, la terapia conservadora puede ser suficiente según el riesgo del paciente. Es importante observar que los informes recientes sugieren que la lesión cardíaca aguda está presente en un 7 % de los pacientes con COVID-19 y puede representar IM tipo 2 o miocarditis.⁽¹⁷⁾

Todos estos factores deben tenerse en cuenta al sopesar los riesgos y beneficios frente al control de las infecciones. Se deben hacer esfuerzos para tratar de diferenciar entre los IAM tipo 1 y los IAM tipo 2, con consideración del aplazamiento del manejo invasivo en el primero, especialmente si el paciente está hemodinámicamente estable.

Se recomienda que los pacientes que requieran intubación deben llegar con este proceder realizado al laboratorio de cateterismo cardíaco al igual que con otros procedimientos o abordajes que se realizan habitualmente en el servicio de hemodinámica.⁽³⁶⁾

Debe existir una adecuada coordinación con el personal encargado del manejo de las vías respiratorias para evitar la propagación de la infección.⁽³⁶⁾

El paciente debe usar una máscara y todos los miembros del equipo de laboratorio deben estar habilitados con equipo de protección personal ante el riesgo de intubación emergente / succión / reanimación cardiopulmonar.

Arritmia cardíaca y paro cardíaco

Las arritmias cardíacas son otras de las manifestaciones descritas en pacientes con infección por COVID-19. Aunque inespecíficas, las palpitaciones del corazón fueron parte de la sintomatología de presentación en un 7,3 % de los pacientes en una cohorte de 137 pacientes ingresados por dicha enfermedad.⁽³³⁾

Desafortunadamente, los detalles sobre los tipos de arritmias que ocurren en estos pacientes aún no se han referenciado. La alta prevalencia de arritmia podría ser en parte atribuible a desordenes metabólicos, hipoxia, estrés neurohormonal o inflamatorio en el contexto de

infección viral en pacientes con o sin ECV previa. Sin embargo, un nuevo inicio de taquiarritmias malignas en el contexto de la elevación de la troponinas debería aumentar la sospecha de miocarditis subyacente.⁽²⁹⁾

Miocardiopatía e insuficiencia cardíaca

En la serie publicada por Zhou y colaboradores se observó que 23 % de los pacientes con COVID-19 presentaron insuficiencia cardíaca.⁽⁷⁾ En particular, la insuficiencia cardíaca fue más común que la insuficiencia renal aguda y en los pacientes que fallecieron.

Aun no se ha precisado si la insuficiencia cardíaca presente en estos pacientes, es atribuible a la exacerbación de la disfunción ventricular izquierda preexistente o a una nueva miocardiopatía.⁽³⁸⁾

También se debe considerar la hipertensión pulmonar asociada, en particular en el contexto de una enfermedad grave. Ejemplos de ello son la enfermedad pulmonar parenquimatosa, SDRA y choque cardiogénico o mixto. La presentación clínica predominante de COVID-19 es la enfermedad respiratoria aguda, que puede conducir a SDRA manifestado como alteraciones pleuropulmonares que han sido descritas como opacidades de vidrio esmerilado en imágenes del tórax.⁽³⁹⁾

Históricamente la cateterización del corazón derecho se utilizaba para determinar la presión en cuña del capilar pulmonar. Esto ha sido eliminado de los criterios de Berlín para el diagnóstico de SDRA, que utilizan el tiempo de inicio de síntomas, imágenes con opacidades pulmonares bilaterales y falta de sobrecarga de volumen para identificar pacientes con SDRA.⁽⁴⁰⁾ En muchos casos, el péptido natriurético cerebral de suero (BNP) y la ecocardiografía pueden ayudar a aclarar el diagnóstico.⁽³⁾

Enfermedad tromboembólica venosa

Los pacientes infectados con el virus SARS-CoV2, poseen un riesgo elevado de tromboembolismo venoso (TEV). Aunque no hay series de casos publicadas hasta el momento, hay informes de parámetros de coagulación anormales en pacientes hospitalizados con enfermedad grave por COVID-19.⁽⁴¹⁾

En un estudio multicéntrico retrospectivo en China, los niveles elevados de dímero D (> 1g /L) fueron asociados significativamente con la muerte hospitalaria, obteniendo una medida de efecto OR 18,4 IC 95 % [2,6-128,6], p = 0,003 después de un ajuste multivariado.⁽⁷⁾ Otro estudio comparativo entre vivos y fallecidos con COVID-19 mostró que los no sobrevivientes tenían niveles significativamente más altos de dímero D y productos de degradación de fibrina (FDP) y el 71,4 % cumplieron los criterios clínicos para la coagulación intravascular diseminada (CID) durante el curso de su enfermedad.⁽⁴²⁾

Los pacientes críticos con inmovilización prolongada tienen un alto riesgo inherente para TEV. También la inflamación vascular puede contribuir al estado hipercoagulable y la disfunción endotelial.

En los pacientes con COVID-19 que están gravemente enfermos, que muestran deterioro clínico evidenciado por hipoxia o inestabilidad hemodinámica se recomienda tratamiento trombotoproláctico óptimo.⁽³⁾

Interacciones e implicaciones de la terapia farmacológica y COVID-19

Los antivirales los medicamentos incluidos en el perfil terapéutico de los enfermos con COVID-19. La ribavirina y el remdesivir son dos agentes que se unen al sitio activo en la ARN polimerasa dependiente del ARN en el virus SARS-CoV2. Mientras que el lopinavir / ritonavir (*Kaletra*) inhibe la replicación del virus ARN y tiene evidencia de un efecto sinérgico *in vitro* con la ribavirina.⁽⁴³⁾

Si bien la ribavirina no tiene una toxicidad CV directa, lopinavir / ritonavir puede provocar prolongación de los intervalos PR y QT, especialmente en pacientes que tienen alteraciones basales (QT largo) o aquellos que están en riesgo de alteraciones del sistema de conducción, incluidos los que toman otros medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT.⁽⁴⁴⁾ Tanto la ribavirina y la combinación lopinavir / ritonavir tienen el potencial de afectar la dosificación de anticoagulantes, la primera tiene efectos variables sobre la dosificación de warfarina ⁽⁴⁵⁾ y lopinavir / ritonavir pueden requerir reducciones de dosis.

El lopinavir / ritonavir también puede influir en la actividad de los inhibidores de P2Y12 a través de la inhibición CYP3A4, que da como resultado una disminución de las

concentraciones séricas de los metabolitos activos de clopidogrel y prasugrel y aumento de las concentraciones séricas de ticagrelor. Dado el aumento en los niveles séricos de ticagrelor con tales medicamentos,⁽⁴⁶⁾ Estados Unidos y Canadá desaconsejan el uso concomitante ante el riesgo de sangrado.

Existe evidencia que el clopidogrel no siempre proporciona suficiente inhibición plaquetaria en el contexto de la administración concomitante de lopinavir / ritonavir, a diferencia del prasugrel, según el ensayo VerifyNow P2Y12.⁽⁴⁷⁾

Para una inhibición del P2Y12 durante el tratamiento con lopinavir / ritonavir, puede indicarse prasugrel si no existen antecedentes de accidente cerebrovascular, bajo índice de masa corporal o hemorragia activa.⁽³⁾

El metabolismo del inhibidor intravenoso de P2Y12, cangrelor, es independiente de la función hepática, por lo que no se espera una interacción farmacológica.⁽³⁾

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) también tienen el potencial de interactuar con la combinación de lopinavir / ritonavir al provocar miopatía debido a niveles elevados de estatinas cuando se administran conjuntamente. La lovastatina y la simvastatina, están contraindicadas para la administración conjunta con lopinavir / ritonavir debido al riesgo de rabdomiólisis. Pueden ser indicadas otras estatinas, como atorvastatina y rosuvastatina, a la dosis más baja posible.

La cloroquina, que se ha utilizado como agente antipalúdico, bloquea la infección del virus al aumentar el pH endosómico requerido para la fusión virus / célula, y se ha demostrado *in vitro* que tiene actividad inhibitoria en SARS-CoV2.⁽⁴⁸⁾ La cloroquina y la hidroxicloroquina tienen un potencial de intermedio a tardío de toxicidad miocárdica. Dentro de los factores de riesgo se incluyen: exposición a largo plazo (> 3 meses), dosis mayor basada en el peso, enfermedad cardíaca preexistente e insuficiencia renal.⁽⁴⁸⁾

La toxicidad cardíaca por cloroquina se presenta como miocardiopatía restrictiva o dilatada o trastornos de conducción que se creen debidas a inhibición intracelular de enzimas lisosomales en el miocito.⁽⁴⁹⁾

Debido a los efectos de la cloroquina sobre la inhibición de CYP2D6, los betabloqueantes metabolizados a través de CYP2D6 (como metoprolol, carvedilol, propranolol o labetalol) pueden aumentar su concentración, por lo que se requiere un control cuidadoso de la frecuencia cardíaca y los cambios en la presión arterial.⁽³⁾

Por último, ambos agentes están asociados con un riesgo condicional de *torsade de pointes* en pacientes con trastornos electrolíticos o con el uso concomitante de agentes que prolongan el intervalo QT. La administración de estos agentes por corto tiempo confiere un menor riesgo.

La metilprednisolona es otro medicamento bajo investigación, actualmente en uso para tratar casos con COVID-19 complicados por SDRA.⁽²⁰⁾ Se conoce que causa retención de líquidos, trastorno electrolítico e hipertensión como efectos CV directos, y también pueden interactuar con la warfarina, a través de un mecanismo no descrito.

El debilitamiento del paciente grave puede plantear desafíos en la administración rutinaria de medicamentos CV, que van desde la terapia antiplaquetaria hasta los betabloqueantes, lo que pone a los pacientes con cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca en riesgo de un mayor deterioro de su condición clínica.

ECA2 y COVID-19

El receptor de la ECA2 es el mecanismo de entrada para el virus SARS-CoV2, algunos datos sugieren que los inhibidores de la ECA (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina 2 (ARA2) pueden aumentar la regulación de la ECA2, aumentando la susceptibilidad al virus.⁽⁶⁾

No obstante, otros estudios muestran que IECA/ARA2 pueden potenciar la función protectora pulmonar de ACE2, que es un inhibidor de angiotensina II.⁽⁵⁰⁾ Por lo tanto, las implicaciones terapéuticas para la terapia IECA/ARA2 durante la infección por COVID-19 no están bien esclarecidas.

En general, no hay datos suficientes para sugerir conexiones mecanicistas entre la terapia con IECA / ARA2 con contraer el virus SARS-CoV2 o que el paciente se agrave una vez afectado por la enfermedad.

Conclusiones

La pandemia de COVID-19 ha afectado a cientos de miles de pacientes y plantea una importante amenaza a escala internacional. Existen varias teorías sobre el riesgo elevado de eventos adversos para pacientes con ECV que enferman con COVID-19.

Una mejor comprensión de la relación entre la ECA2, antihipertensivos y el pronóstico de COVID-19 tendrá implicaciones importantes para los pacientes con ECV.

Los fármacos empleados durante el tratamiento de esta afección confieren un efecto proarritmogénico y pueden interactuar con drogas cardiovasculares.

Por tanto, estamos llamados todos a trabajar unidos para mejorar el control, tratamiento pronóstico y sobrevida de los pacientes afectados por esta enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. Huang C, Wang Y, Li X, Lili R, Jianping Z, Yi H, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
2. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 Marzo 2020. Disponible en : <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (consultado 08 de abril del 2020).
3. 1. Driggin E, Madhavan M V, 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* [Internet]. 2020 May 12;75(18):2352 LP – 2371. Available from: 10.1016/j.jacc.2020.03.031
4. Biondi Zoccai G, Landoni G, Carnevale R, Cavarretta E, Sciarretta R, Frati G. SARS-CoV-2 and COVID-19: facing the pandemic together as citizens and cardiovascular practitioners. *Minerva Cardioangiol* 2020;68:61-4. Available from: 10.23736/S0026-4725.20.05250-0
5. Li B, Yang J, Zhao F et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020. May;109(5):531-538. Available from: <http://10.1007/s00392-020-01626-9>
6. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020. May;17(5):259-260. Available from: <http://10.1038/s41569-020-0360-5>
7. Zhou F, Yu T, Du R, Guohui F, 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. Mar 28;395(10229):1054-1062. Available from: [http://10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://10.1016/S0140-6736(20)30566-3) .

8. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016;24:490-502. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>
9. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020. Mar;579(7798):270-273. Available from: <http://10.1038/s41586-020-2012-7>
10. Ge X-Y, Li J-L, Yang X-L, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature* 2013;503:535-8.
11. Wang H, Yang P, Liu K, Guo F, Zhang Y, Zhang G, et al. SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin- and caveolae-independent endocytic pathway. *Cell Res* 2008;18:290-301. Available from: <https://doi.org/10.1038/cr.2008.15>
12. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;46(4):586–90. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>
13. World Health Organization. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Disponible en : <https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situation-reports/20200424> (consultado 24 de abril del 2020).
14. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239-1242. Available from: <http://10.1001/jama.2020.2648>
15. Marta Albalade, Arribas E, Torres M, Cintra R, Alcázar M, Puerta M, et al. Alta prevalencia de covid19 asintomático en hemodiálisis. Aprendiendo día a día el primer mes de pandemia de covid19. Disponible en: <https://doi.org/doi:10.1016/j.nefro.2020.04.005>. (consultado 06 de junio del 2020).
16. Li LQ, Huang T, Wang YQ, Zheng-ping W, Yuan L, Tao-bi H, et al. 2019 novel coronavirus patients' clinical characteristics, discharge rate and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol* 2020. Mar 12. Available from: <http://10.1002/jmv.25757>
17. 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. Feb 7. Available from: <http://10.1001/jama.2020.1585>.

18. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. JAMA [Internet]. 2020 Apr 21;323(15):1499–500. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3633>
19. Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020;395:507-513.
20. Liu K, Fang Y-Y, Deng Y, Liu W, Wang M-F, Ma J-P, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. Chin Med J (Engl) [Internet]. 2020;133(9). Available from: <http://10.1097/CM9.0000000000000744>
21. 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. Published online March 13, 2020. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
22. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med [Internet]. 2020 Feb 28;382(18):1708–20. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
23. 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 Dec 2;2(12):e1916526–e1916526. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.16526>
24. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. N Engl J Med [Internet]. 2018 Jun 27;378(26):2538–41. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1805679>
25. Davis MM, Taubert K, Benin AL. Influenza vaccination as secondary prevention for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association/American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol 2006;48:1498-502.
26. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med [Internet]. 2020;46(5):846–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
27. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Myocardial Infarction, Myocardial Injury, and Nonelevated Troponins. Am J Med 2016;129:446 e5-446 e21.

28. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2231-64.
29. Yang X, Yu Y, Xu J. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020. Feb 24. pii: S2213-2600(20)30079-5. Available from: [http://10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](http://10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
30. 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. Mar 10. pii: S0033-0620(20)30055-4. Available from: <http://10.1016/j.pcad.2020.03.001>
31. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2231-64.
32. Xu Z, Shi L, Wang Y. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020. Apr;8(4):420-22. Available from: [http://10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](http://10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
33. Liu Y, Yang Y, Zhang C. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020;63:364-374.
34. Behnood B, Mahesh V, David J, Taylor Ch, Isaac Dreyfus, Elissa D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up. *Journal of the American College of Cardiology*. Volume 75, Issue 23, June 2020. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
35. Wood S. TCT the Heat Beat: COVID-19 and the Heart: Insights from the Front Line 12 Marzo 2020. Disponible en: <https://www.tctmd.com/news/covid-19-and-heart-insights-front-lines> (Consultado 10, Abril 2020).
36. Frederick G.P. Welt, MD, Pinak B. Shah, MD, Herbert D. Aronow, MD, et al. Catheterization Laboratory Considerations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic: From ACC's Interventional Council and SCAI. *Journal of the American College of Cardiology*. S0735-1097(20)34566-6.
37. 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* [Internet]. 2020;46(6):1111-3. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05993-9>
38. Buzon J, Roignot O, Lemoine S. Takotsubo Cardiomyopathy Triggered by Influenza A Virus. *Intern Med* 2015;54:2017-9.
39. Zompatori M, Ciccarese F, Fasano L. Overview of current lung imaging in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir Rev* 2014;23:519-30.

40. Ferguson ND, Fan E, Camporota L. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012;38:1573-82.
41. 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* [Internet]. 2020 Jun 1;95(6):E131-4. Available from: <https://doi.org/10.1002/ajh.25774>
42. 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 Apr;18(4):844-847. Available from: <http://10.1111/jth.14768>
43. Elfiky AA. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life Sci* 2020;248:117477.
44. KALETRA(R) oral film coated tablets, oral solution, lopinavir ritonavir oral film coated tablets, oral solution. Product Insert. AbbVie Inc. (per FDA), North Chicago, IL, 2013. Disponible en: [https://books.google.com.cu/books?hl=es&lr=&id=ETv2DQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA75&dq=KALETRA\(R\)+oral+film+coated+tablets,+oral+solution,+lopinavir+ritonavir+oral+film+coated+tablets,+oral+solution.+Product+Insert.+AbbVie+Inc.+\(per+FDA\),+North+Chicago,+IL,+2013.+66.+34.+&ots=A4xd8b9QG9&sig=yPH3vqbA74Tv69vJ7GjsiDj8CIo&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.cu/books?hl=es&lr=&id=ETv2DQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA75&dq=KALETRA(R)+oral+film+coated+tablets,+oral+solution,+lopinavir+ritonavir+oral+film+coated+tablets,+oral+solution.+Product+Insert.+AbbVie+Inc.+(per+FDA),+North+Chicago,+IL,+2013.+66.+34.+&ots=A4xd8b9QG9&sig=yPH3vqbA74Tv69vJ7GjsiDj8CIo&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false) . (Consultado 10 Abril del 2020).
45. DeCarolis DD, Westanmo AD, Chen YC, Boese AL, Walquist MA, Rector TS. Evaluation of a Potential Interaction Between New Regimens to Treat Hepatitis C and Warfarin. *Ann Pharmacother* 2016;50:909-917.
46. Product monograph. Brilinta (ticagrelor). Mississauga, Ontario, Canada: AstraZeneca Canada Inc., May 2011. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/july-2019.html> (Consultado 10 Abril del 2020).
47. Itkonen MK, Tornio A, Lapatto-Reiniluoto O et al. Clopidogrel Increases Dasabuvir Exposure With or Without Ritonavir, and Ritonavir Inhibits the Bioactivation of Clopidogrel. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105:219-228.
48. 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. Mar 16;14(1):72-73. Available from: <http://10.5582/bst.2020.01047>
49. Tonnesmann E, Kandolf R, Lewalter T. Chloroquine cardiomyopathy - a review of the literature. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2013;35:434-42.

50. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. Drug Dev Res [Internet]. 2020 Mar 4;n/a(n/a). Available from: <https://doi.org/10.1002/ddr.21656>

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de autoría

El Dr. Emilio Alfonso Rodríguez y el Dr. Lorenzo Daniel Llerena Rojas, iniciativa de la investigación, revisión bibliográfica, redacción y revisión del manuscrito final.

Lic. Lidia María Rodríguez Nande: Búsqueda bibliográfica, redacción, revisión crítica, redacción y revisión del manuscrito final.