

Universidad de Oviedo

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud



TRABAJO FIN DE GRADO MEDICINA

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES DE LA COVID-19: FISIOPATOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

LUGAR Y FECHA DE PRESENTACIÓN

Oviedo, 8 de junio de 2022

Autora: Beatriz García Díaz

Tutor: Pablo Avanzas Fernández

**TABLA DE CONTENIDOS**

RESUMEN	3
ABSTRACT	3
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	4
INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN	5
DESARROLLO DE LA REVISIÓN	6
CORONAVIRUS DEL SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO GRAVE DE TIPO 2.....	6
Propiedades de los <i>Orthocoronavirinae</i>	6
Estructura y ciclo viral del SARS-CoV-2.....	7
Curso clínico de la COVID-19	9
COMORBILIDADES CARDIOVASCULARES Y GRAVEDAD DE LA COVID-19	9
FISIOPATOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN LA COVID-19 ...	11
Inflamación y daño miocárdico	11
Estado protrombótico	16
Isquemia miocárdica.....	18
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS CARDIOVASCULARES Y PRONÓSTICO DE LA COVID-19	20
OPCIONES TERAPÉUTICAS CONTRA LA COVID-19.....	22
Mecanismo de acción de los fármacos contra la COVID-19.....	22
Efectos adversos cardiovasculares de los fármacos contra la COVID-19.....	24
COMENTARIOS DE INTERÉS PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA	25
BIBLIOGRAFÍA	27
ANEXOS: TABLAS Y FIGURAS.....	31



RESUMEN

Desde los primeros casos notificados en la ciudad china de Wuhan, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) se propagó a un ritmo vertiginoso por todo el planeta, dando lugar a la actual pandemia global de la COVID-19. Los estudios clínicos describen una estrecha relación bidireccional entre las enfermedades cardiovasculares (ECV) y la COVID-19. La presencia de factores de riesgo cardiovasculares y de ECV preexistentes se ha asociado con un peor pronóstico de la enfermedad. Asimismo, la infección por el SARS-CoV-2 favorece el desarrollo de nuevas ECV que también repercuten sobre la morbimortalidad. En el presente documento se revisan los fundamentos fisiopatológicos, diagnósticos y terapéuticos del impacto del SARS-CoV-2 sobre el sistema cardiovascular.

ABSTRACT

Since the first reports of patients infected with the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the Chinese city of Wuhan, the coronavirus disease 2019 (COVID-19) spread worldwide and has rapidly developed into a global pandemic. Clinical studies have reported a bidirectional association between COVID-19 and cardiovascular disease (CVD). The presence of underlying cardiovascular risk factors and established CVD seems to be linked with worse outcomes and increased risk of death in patients with COVID-19, whereas COVID-19 itself can also induce the development of new CVD, which also has an impact on morbidity and mortality. This update provides a review of the pathophysiology, diagnosis and treatment considerations of cardiovascular injury caused by SARS-CoV-2.



ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ADAM-17	Desintegrina y metaloproteasa 17
ATP	Adenosín trifosfato
ARA-2	Antagonistas de los receptores de angiotensina II
ARN	Ácido ribonucleico
CID	Coagulación intravascular diseminada
COVID-19	Enfermedad por coronavirus 2019
DAMPs	Patrones moleculares asociados a daños
ECA-2	Enzima de conversión de la angiotensina II
ECV	Enfermedad/es cardiovascular/es
IECA	Inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina
INF	Interferón
MERS-CoV	Coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio
NLRP3	Proteína 3 del receptor NOD-like
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAMPs	Patrones moleculares asociados a patógenos
Rh ECA-2	Enzima de conversión de la angiotensina II recombinante humana
ROS	Especies reactivas de oxígeno
SARS-CoV	Coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave
SARS-CoV-2	Coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2
SDRA	Síndrome de distrés respiratorio agudo
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TMPRSS2	Serina proteasa transmembrana 2
TNF-α	Factor de necrosis tumoral α



INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

El coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2), agente etiológico de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), fue aislado por primera vez en la ciudad china de Wuhan a finales de diciembre de 2019¹. Desde entonces, el nuevo coronavirus se propagó a un ritmo vertiginoso por todo el planeta, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró, el 11 de marzo de 2020, el estado de pandemia global por la COVID-19².

A día 2 de enero de 2022, con la pandemia iniciando su tercer año, el SARS-CoV-2 ha infectado a más de 280 millones de personas y ha causado más de 5,4 millones de muertes en todo el mundo³.

A pesar de su tropismo por el parénquima pulmonar, donde causa típicamente neumonía intersticial, el SARS-CoV-2 ejerce importantes efectos sistémicos que involucran, entre otros, al sistema cardiovascular. Se ha observado una elevada prevalencia de comorbilidades cardiovasculares preexistentes entre los pacientes con COVID-19 y esta condición se ha asociado con un peor pronóstico de la enfermedad. Asimismo, la infección por el SARS-CoV-2 favorece el desarrollo de nuevas enfermedades cardiovasculares (ECV) que también repercuten sobre la morbimortalidad^{4,5}.

Existe, por tanto, una estrecha relación bidireccional entre la COVID-19 y las ECV, aunque los mecanismos que subyacen a dicha interacción resulten difíciles de determinar en la actualidad. En el presente documento se revisan los fundamentos fisiopatológicos del impacto del SARS-CoV-2 sobre el sistema cardiovascular y su implicación en el manejo clínico de la enfermedad.



DESARROLLO DE LA REVISIÓN

CORONAVIRUS DEL SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO GRAVE DE TIPO 2

Propiedades de los *Orthocoronavirinae*

Los *Orthocoronavirinae*, comúnmente conocidos como coronavirus, son una amplia subfamilia de virus envueltos cuyo genoma consiste en una única molécula de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario de polaridad positiva, que pertenecen a la familia *Coronaviridae*^{4,5}. Existen, a su vez, cuatro géneros dentro de la subfamilia *Orthocoronavirinae*: los alfacoronavirus y betacoronavirus, que infectan a los mamíferos; y los gammacoronavirus y deltacoronavirus, que son propios de las aves⁶.

El SARS-CoV-2, agente etiológico de la COVID-19, pertenece al género betacoronavirus, al igual que los otros dos coronavirus que han causado enfermedades pandémicas en el ser humano: el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV)⁵. Una comparación de las principales infecciones por coronavirus que afectan al ser humano se expone en la **Tabla 1 (anexo)**.

Por otra parte, se ha observado una concordancia del 96% entre el genoma del SARS-CoV-2 y el de un coronavirus de murciélago similar al SARS-CoV, lo que orienta hacia el origen zoonótico de la infección⁶. La elevada homología hallada entre las secuencias genómicas del SARS-CoV-2 y el SARS-CoV sugiere que ambos virus comparten sendas características biológicas, lo que permite aplicar, al menos en parte, el rico conocimiento sobre el SARS-CoV para entender la biología y la patogénesis del SARS-CoV-2⁵.

Estructura y ciclo viral del SARS-CoV-2

Dos tercios del material genético del SARS-CoV-2 traducen 16 proteínas no estructurales y el tercio restante corresponde a cuatro proteínas estructurales (**Figura 1**): la proteína S, responsable de la adhesión y entrada viral; la proteína M, que permite la liberación del ARN a la célula infectada; y las proteínas N y E, encargadas de interactuar con la inmunidad innata del huésped^{5,7}.

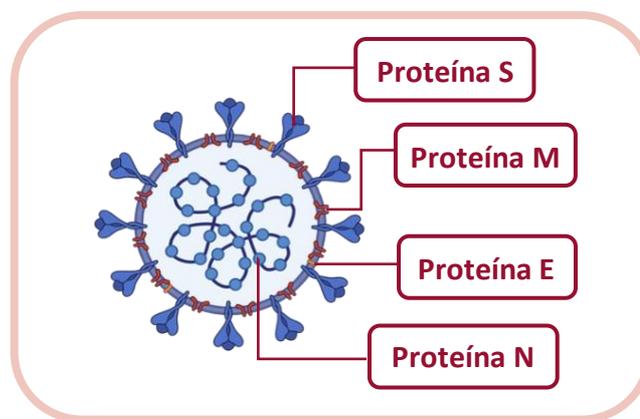


Figura 1. Estructura del SARS-CoV-2. Figura de elaboración propia. El genoma del SARS-CoV-2 codifica 4 proteínas estructurales: la proteína de la espiga (S), la proteína de la envoltura (E) y la proteína de la membrana (M), que conforman la envuelta viral; y la proteína de la nucleocápside (N), que se encuentra asociada al ARN.

El SARS-CoV-2 entra en el organismo a través de las mucosas⁶. La unión del coronavirus al receptor se produce a través de la proteína viral S, la cual se compone de dos subunidades: la subunidad S1, que media la unión con la célula susceptible, y la subunidad S2, responsable de la fusión⁴. Análisis comparativos entre las proteínas S del SARS-CoV-2 y el SARS-CoV muestran una concordancia del 80%, lo que sugiere que ambos virus utilizan el mismo receptor para entrar y reproducirse en la célula: la enzima de conversión de la angiotensina II (ECA-2)^{5,6}.

El ciclo viral que desarrolla el SARS-CoV-2 dentro de la célula infectada se describe en la **Figura 2**.

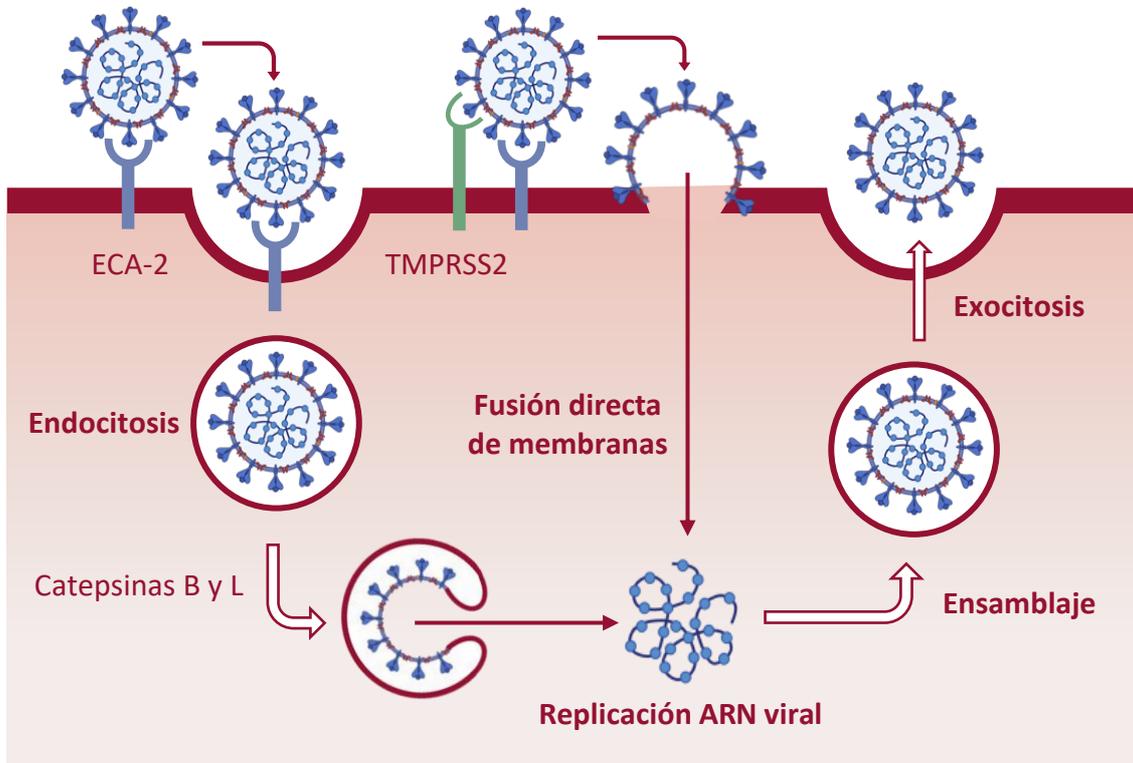


Figura 2. Ciclo viral del SARS-CoV-2. Figura de elaboración propia. La infección por el SARS-CoV-2 se desencadena por la unión de la proteína viral S a la ECA-2 en la superficie de las células susceptibles. Tras la unión, la serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2) lleva a cabo la escisión de la subunidad S2 viral en un proceso conocido como cebado de la proteína S, que facilita la fusión de las membranas y permite la entrada directa del virus al citoplasma. Como alternativa, el complejo virus-receptor formado puede emplear una vía de entrada endosomal con posterior liberación del ARN viral. En este caso, las proteasas de cisteína catepsina B y catepsina L son las responsables de ejecutar el cebado. Tras la replicación del ARN viral en el citoplasma celular, las moléculas de ARN y las proteínas estructurales sintetizadas se ensamblan en nuevas partículas virales, que son finalmente liberadas mediante exocitosis^{5,8}.



Curso clínico de la COVID-19

La progresión aguda de la enfermedad se desarrolla en tres fases sucesivas (**Figura 3**): la fase de infección temprana, la fase pulmonar y la fase de hiperinflamación grave. En la primera, el virus infiltra el parénquima pulmonar y comienza a proliferar. En este momento, la infección cursa con síntomas constitucionales leves, consecuencia de la activación de la inmunidad innata del huésped. A continuación, la enfermedad progresa hacia la fase pulmonar, aparece la hipoxia y el estrés cardiovascular. Por último, la respuesta inmune continúa amplificándose en algunos pacientes hasta alcanzar la fase de hiperinflamación grave, caracterizada por una respuesta inflamatoria sistémica, que puede conducir a fallo multiorgánico y finalmente, a la muerte⁶.

COMORBILIDADES CARDIOVASCULARES Y GRAVEDAD DE LA COVID-19

Las ECV y sus factores de riesgo, como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, son condiciones preexistentes comunes en los pacientes con COVID-19 y su presencia se ha asociado con un peor pronóstico de la enfermedad (**Tabla 2, anexo**)⁵.

Aunque los mecanismos implicados en esta relación no han sido íntegramente esclarecidos en la actualidad, la ECA-2 parece jugar un papel fundamental. La principal hipótesis sugiere que la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante inhibidores de la ECA (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-2), fármacos frecuentemente empleados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y de la hipertensión arterial, podría desencadenar el aumento compensatorio de los niveles tisulares de ECA-2, lo que incrementaría, a su vez, la susceptibilidad de estos pacientes a ser infectados por el SARS-CoV-2⁴.

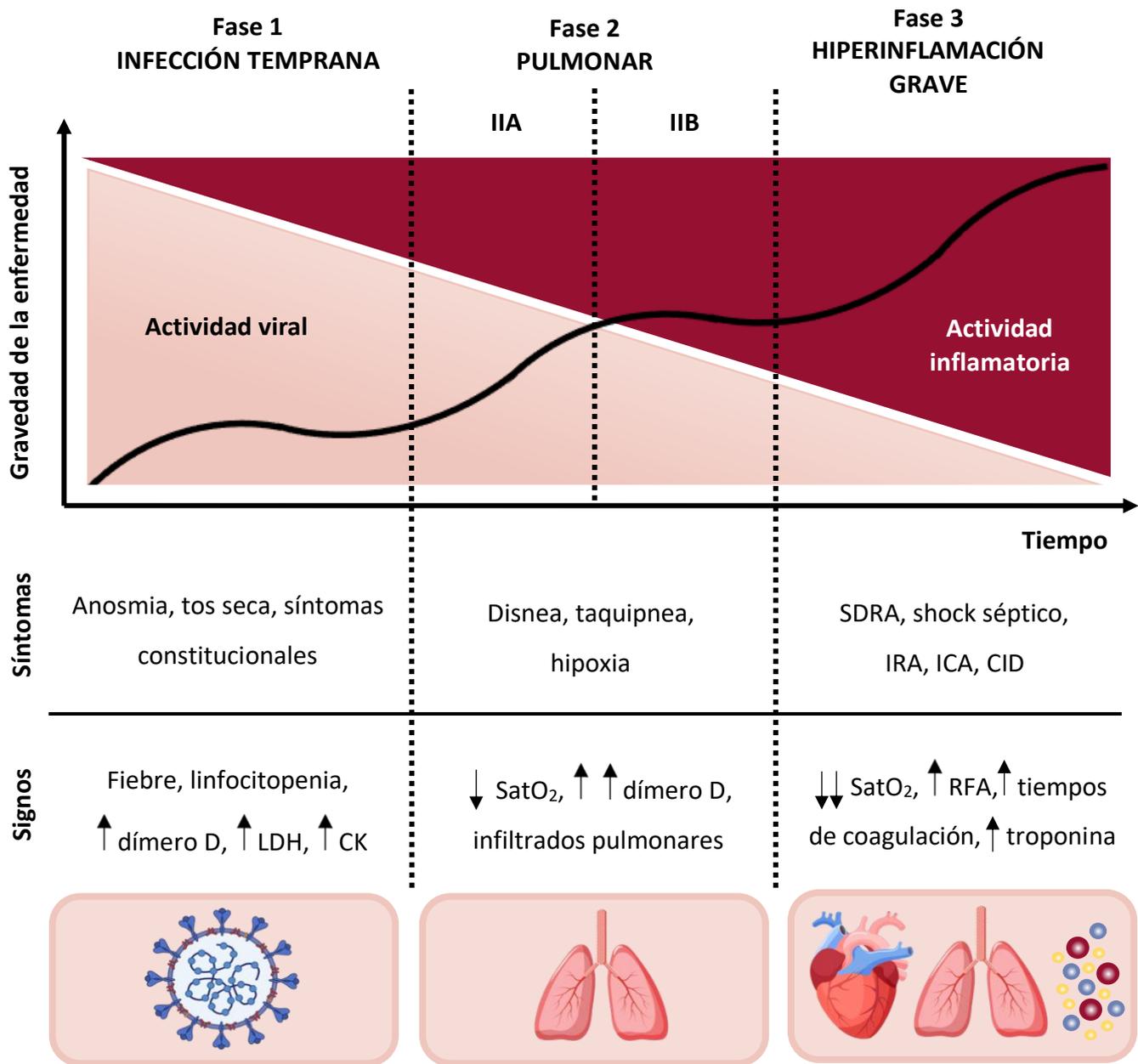


Figura 3. Curso clínico de la COVID-19. Figura de elaboración propia. Se muestran las 3 fases de la infección por el SARS-CoV-2 y su relación con la actividad viral e inflamatoria. CID: coagulación intravascular diseminada; CK: creatinquinasa; ICA: insuficiencia cardiaca aguda; IRA: insuficiencia renal aguda; LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva; RFA: reactantes de fase aguda; SatO₂: saturación arterial de O₂; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.



Sin embargo, no se ha encontrado en la actualidad evidencia suficiente que permita concluir que estos fármacos conlleven un aumento compensatorio de la expresión de ECA-2 en los tejidos humanos ni se ha demostrado una mayor susceptibilidad o gravedad de la COVID-19 en su presencia. Por tanto, no existe a día de hoy ninguna justificación para dejar de prescribirlos en los pacientes de riesgo^{4,5}.

FISIOPATOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN LA COVID-19

A continuación, se describen los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de las ECV en la COVID-19. Cabe destacar que no se trata de procesos excluyentes, sino que sus sinergias e interacciones justifican, en parte, el amplio espectro de complicaciones observadas. El resumen de los mecanismos de acción y su compleja relación se muestra en la **Figura 4**.

Inflamación y daño miocárdico

La lesión miocárdica aguda, definida por la presencia de niveles elevados de biomarcadores cardíacos o anomalías en el electrocardiograma, presenta una elevada prevalencia entre los pacientes con COVID-19 y su aparición constituye un factor de riesgo independiente de mortalidad intrahospitalaria^{5,6}.

En una cohorte de 416 pacientes hospitalizados por COVID-19, la presencia de lesión cardíaca aguda se asoció con un incremento estadísticamente significativo del riesgo de desarrollar eventos adversos intrahospitalarios, entre los que se incluyó la necesidad de ventilación mecánica, el desarrollo del SDRA y la muerte⁹. Los resultados de este estudio publicado por *Shi et al*⁹ se detallan en la **Tabla 3 (anexo)**.

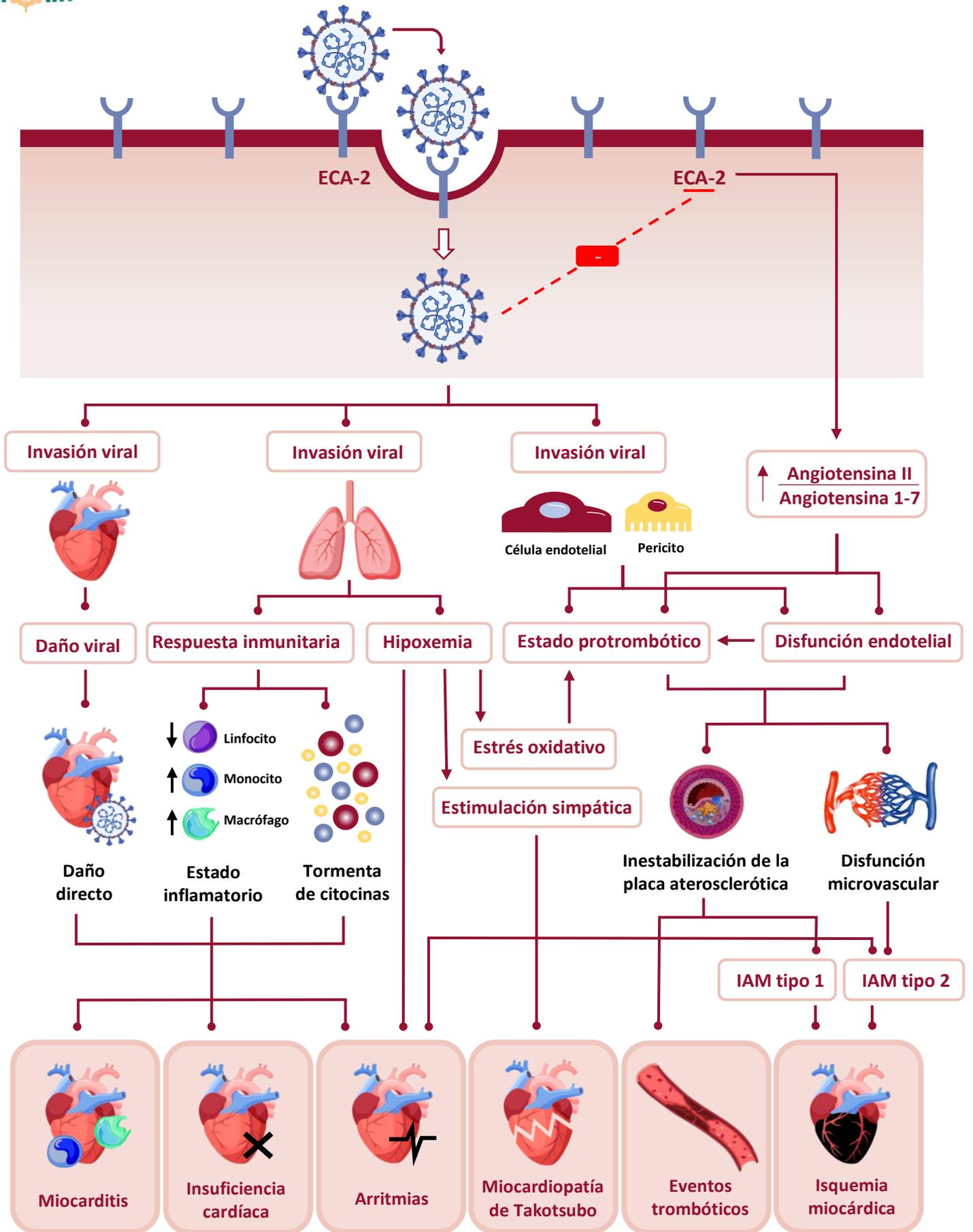


Figura 4. Mecanismos fisiopatológicos de las complicaciones cardiovasculares de la COVID-19.

Figura de elaboración propia. IAM: Infarto agudo de miocardio.



Los mecanismos por los que el SARS-CoV-2 puede ocasionar daño cardíaco incluyen el daño miocárdico directo por la infección viral, el daño miocárdico secundario a hipoxemia por insuficiencia respiratoria y la respuesta inflamatoria derivada de la infección o tormenta de citocinas.

Daño miocárdico directo por la infección viral

Como se ha mencionado en apartados anteriores, el tropismo del SARS-CoV-2 no es exclusivo del parénquima pulmonar, sino que podría afectar de manera potencial a cualquier tejido que exprese ECA-2 en sus membranas celulares, como es el caso de los cardiomiocitos. Estas células presentan una elevada expresión de catepsinas B y L, que ejecutan el cebado de la proteína S viral y promueven la entrada del virus a través de la vía endosomal⁵.

Entre los efectos citopáticos directos del virus se encuentra su capacidad de inducir necrosis, apoptosis y piroptosis en las células infectadas¹⁰. La piroptosis es un tipo de muerte celular atípica que muestra características de necrosis y apoptosis. En la infección por el SARS-CoV, la viroporina 3a desencadena la activación del inflamasoma NLRP3 (proteína 3 del receptor NOD-like) y la posterior secreción de IL-1 β , lo que promueve, a su vez, la liberación de citocinas proinflamatorias. La elevada homología genética hallada entre el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 y la alta concentración sérica de IL-1 β encontrada en los pacientes con COVID-19 sugiere que el SARS-CoV-2 es capaz de inducir la piroptosis celular por un mecanismo similar al del SARS-CoV descrito¹¹.

Sin embargo, no se han identificado partículas virales en las biopsias miocárdicas y, por tanto, este mecanismo hipotético no ha sido demostrado en la actualidad^{6,11}.



Daño miocárdico secundario a hipoxemia por insuficiencia respiratoria

En esta entidad, el aporte miocárdico de oxígeno disminuye como consecuencia de la insuficiencia respiratoria secundaria a la lesión pulmonar por el SARS-CoV-2. Conforme empeora la hipoxia y se agotan las reservas disponibles de adenosin-trifosfato (ATP), las células transforman su metabolismo aeróbico en anaeróbico, lo que promueve la liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y conduce a un estado de acidosis metabólica intracelular con daño mitocondrial, responsable del daño cardíaco¹².

Por otra parte, la hipoxia alveolar promueve la estimulación simpática con vasoconstricción arterial, lo que aumenta las resistencias vasculares pulmonares y contribuye al desarrollo de hipertensión pulmonar y, secundariamente, cor pulmonale¹².

Respuesta inmune e inflamación secundaria a infección (tormenta de citocinas)

La invasión celular por el SARS-CoV-2 desencadena una respuesta inmunitaria ineficaz pero amplificada, con una liberación sistémica de citocinas proinflamatorias que juega un papel fundamental en la fisiopatología y la gravedad de la ECV⁶.

Respuesta inmunitaria innata en la infección por el SARS-CoV-2

Inicialmente, las células responsables de la inmunidad innata del huésped reconocen los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) y a daños (DAMPs) del SARS-CoV-2, lo que conlleva la producción de interferón (IFN) de tipo I, que favorece la eliminación de las células infectadas por parte de los linfocitos T *Natural Killer* y bloquea la replicación viral. Sin embargo, el SARS-CoV-2, a través de su proteína orf3a, ejerce un efecto antagónico de la señalización del IFN, retrasando la respuesta antiviral y favoreciendo su rápida replicación y los efectos citopáticos directos^{10,13}.



Por tanto, la respuesta inmune retrasada de INF- γ , sumado a la liberación de citocinas, quimiocinas y DAMPs por parte de las células infectadas tiene como resultado un infiltrado excesivo de monocitos-macrófagos y neutrófilos en los tejidos dañados. Dichos polimorfonucleares, a su vez, producen más citocinas y quimiocinas, que atraen células inflamatorias adicionales y contribuyen a perpetuar la respuesta inflamatoria¹⁰.

Esta tormenta de citocinas provoca daño cardíaco a través de diferentes mecanismos. Por una parte, las citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la IL-1 β y la IL-6, entre otras, ejercen un efecto inotrópico negativo sobre la contractilidad cardíaca, lo que favorece el desarrollo de taquicardia, hipotensión y disfunción ventricular. En este contexto, la IL-6 constituye un importante predictor de mortalidad asociado a la morbilidad cardiovascular en relación con la aterosclerosis. Por otra parte, la activación continua de la señalización inflamatoria inducida por el TNF- α desencadena la apoptosis de los cardiomiocitos, lo que conlleva una remodelación patológica del ventrículo izquierdo y, en última instancia, insuficiencia cardíaca^{6,14}. Cabe destacar que la existencia de miocarditis sin infiltración viral directa en el tejido cardíaco podría estar justificada por esta reacción inflamatoria sistémica⁶.

Respuesta inmunitaria adaptativa en la infección por SARS-CoV-2

La infección por el SARS-Cov-2 se caracteriza por la presencia de linfocitopenia en sangre periférica con disminución de células T CD4+ y T CD8+ en los ganglios linfáticos, que puede explicarse, en parte, por el efecto citopático directo del virus y la inducción de la apoptosis causada por la excesiva liberación de citocinas proinflamatorias^{6,8}.



Acompañando a la pérdida de linfocitos T se produce un aumento de la activación de macrófagos en los tejidos dañados y una respuesta inmunitaria descontrolada e ineficaz, con un síndrome de liberación sistémica de citocinas^{6,8}. Por tanto, los mecanismos inflamatorios son el resultado de las respuestas inmunitarias tanto innatas como adaptativas¹⁰.

Estado protrombótico

Las complicaciones trombóticas secundarias a la infección por el SARS-CoV-2 tales como la embolia pulmonar, la trombosis venosa profunda y la coagulación intravascular diseminada (CID), documentada hasta en el 71% de los pacientes fallecidos por COVID-19, repercuten de manera significativa en la morbimortalidad de la enfermedad⁶. A continuación, se describen los principales mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de este estado protrombótico.

Daño directo por infección viral a nivel vascular

A nivel vascular, las células endoteliales y musculares lisas coexpresan en su membrana tanto el receptor de ECA-2 como la proteasa TMPRSS2, lo que permite la invasión y la proliferación viral local⁸. El daño celular a este nivel desencadena la activación de macrófagos que liberan factores procoagulantes como el activador del plasminógeno y citocinas proinflamatorias. Estas últimas promueven, a su vez, la expresión de moléculas de adhesión con la consiguiente activación endotelial e infiltración de células inflamatorias, dando lugar a una vasculitis aguda. Además, el endotelio disfuncional se vuelve proadhesivo y procoagulante, lo que favorece la formación de microtrombos y exacerba aún más el daño multiorgánico^{6,8}.

Como dato de interés, se ha descrito la aparición de un síndrome hiperinflamatorio con características de la enfermedad de Kawasaki en una pequeña proporción de pacientes pediátricos con COVID-19, que podría ser explicado por la vasculitis secundaria al mecanismo fisiopatológico descrito^{5,6}.

Regulación negativa de la expresión de la ECA-2 por el SARS-CoV-2

La ECA-2 participa en el SRAA catalizando la conversión de la angiotensina II a angiotensina 1-7. La infección por el SARS-CoV-2 disminuye la concentración tisular de ECA-2, como consecuencia de su unión a la proteína viral S, con la consiguiente sobreexpresión de angiotensina II (**Figura 5**). Esta última, mediante su unión a los receptores AT₁, produce vasoconstricción sistémica, favorece el estrés oxidativo con los fenómenos inflamatorios, protrombóticos y profibróticos consecuentes y aumenta la presión arterial mediante la liberación de aldosterona^{6,13,15}.

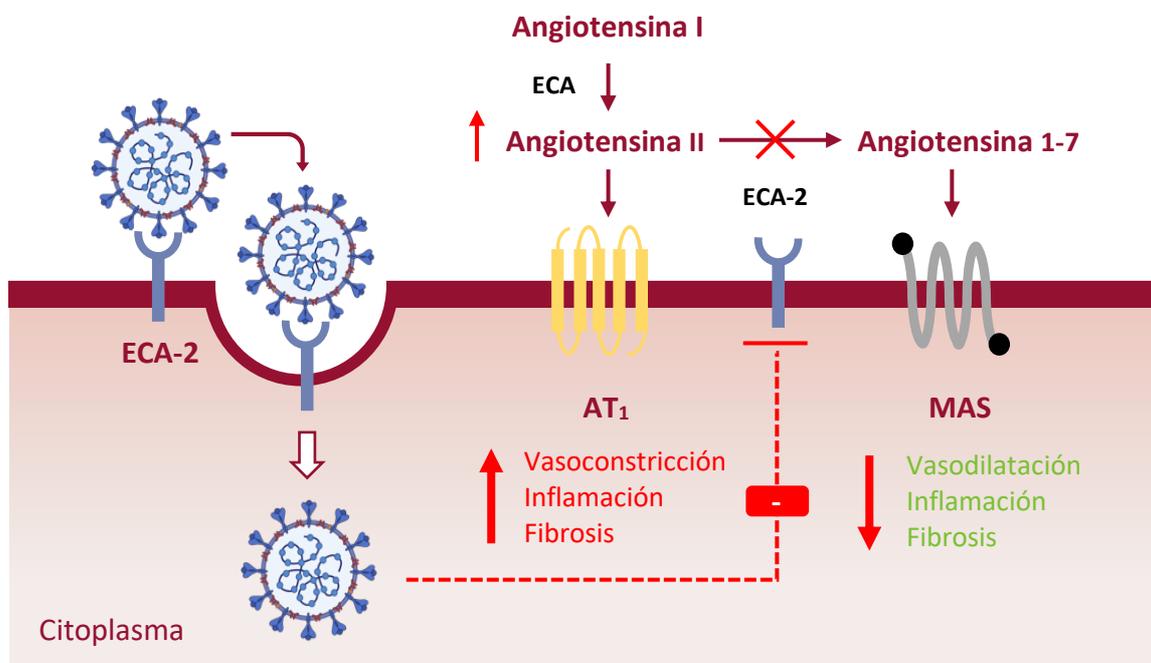


Figura 5. Regulación negativa de la expresión de la ECA-2 por el SARS-CoV-2. Figura de elaboración propia.



Este mecanismo podría explicar, además, el daño valvular observado en ciertos pacientes con COVID-19, ya que los fibroblastos estromales presentes en las válvulas cardíacas, especialmente en la válvula aórtica, expresan elevadas concentraciones del receptor de la ECA-2 en la membrana y su depresión potencia la fibrosis y la esclerosis valvular, además de retroalimentar positivamente la respuesta inflamatoria¹⁰.

Estrés oxidativo

En esta entidad, los radicales libres de oxígeno se producen como consecuencia del metabolismo anaeróbico secundario al estado de hipoxia celular. Estos radicales están implicados tanto en la coagulación como en la activación plaquetaria, reflejada analíticamente como elevación de CD40, P-selectina y tromboxano plaquetario; y actúan como señal promoviendo la generación de trombina y la agregación de las plaquetas, lo que predispone al desarrollo de coagulopatías^{6,13}.

Otros mecanismos

Los pacientes con COVID-19 inmovilizados se encuentran en una situación de estasis venosa que, junto con el estado protrombótico y la disfunción endotelial descritos cumplen los tres criterios que componen la tríada de Virchow, lo que incrementa el riesgo de desarrollar una enfermedad tromboembólica venosa⁶.

Isquemia miocárdica

Los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a los procesos isquémicos son diversos y complejos, con múltiples efectores y vías interrelacionadas, que se ven favorecidos en el contexto proinflamatorio y protrombótico descrito.



Desequilibrio entre la oferta y la demanda miocárdicas de oxígeno (IAM de tipo 2)

Una de las principales causas de isquemia miocárdica en la COVID-19 es el desequilibrio entre el suministro y la demanda miocárdicos de oxígeno. Por una parte, el aporte de oxígeno generalmente disminuye como consecuencia de la insuficiencia respiratoria hipóxica secundaria a la lesión pulmonar por el SARS-CoV-2, si bien en situaciones de gravedad la hipotensión arterial puede influir de manera significativa en el proceso. Por otra parte, mecanismos inherentes a la infección como la fiebre o la taquicardia contribuyen a incrementar la demanda miocárdica de oxígeno. Se produce, entonces, el aumento compensatorio del gasto cardíaco y la perfusión de zonas no ventiladas, donde se reclutan capilares previamente cerrados, con lo que empeora el efecto de cortocircuito y la hipoxemia^{6,10}.

Conforme la enfermedad progresa y este desequilibrio se acentúa, aumentan las posibilidades de desarrollar un infarto agudo de miocardio (IAM) de tipo 2, sobre todo en pacientes con enfermedad coronaria subyacente que ya han agotado la capacidad de reserva miocárdica⁶.

Rotura de la placa aterosclerótica (IAM de tipo 1)

El IAM de tipo 1 se produce como consecuencia de la rotura de una placa aterosclerótica a partir de la cual se forma un trombo intracoronario que ocluye total o parcialmente la luz. En la COVID-19, los macrófagos activados durante la respuesta inflamatoria juegan un papel fundamental en el desarrollo de esta entidad al secretar colagenasas que degradan el colágeno de la cubierta fibrosa de la placa aterosclerótica, favoreciendo de este modo su ruptura^{5,6}.



Asimismo, la regulación negativa de la expresión de la ECA-2 y sus efectos sobre el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y la vasoconstricción, generan el ambiente idóneo para el desarrollo de isquemia, además de contribuir a la inestabilidad y a la rotura de la placa aterosclerótica⁶.

Afectación microvascular coronaria

Los pericitos vasculares expresan elevadas concentraciones de ECA-2 en sus membranas celulares. La disfunción endotelial derivada de la invasión viral local o secundaria a la respuesta inflamatoria sistémica induce un estado protrombótico con hiperactividad plaquetaria que, junto al desarrollo de vasculitis aguda, puede derivar en microangiopatía y microtrombos, también en la vasculatura coronaria^{6,13}.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS CARDIOVASCULARES Y PRONÓSTICO DE LA COVID-19

La existencia de parámetros cardíacos alterados supone un hallazgo frecuente en los pacientes infectados por el SARS-CoV-2 y su presencia constituye un factor pronóstico fundamental en la evolución de la enfermedad¹⁶.

Entre el 7 y el 36% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 presentan valores elevados de troponina T y su incremento, incluso en mínimas cantidades, se ha asociado con un aumento estadísticamente significativo del riesgo de sufrir eventos adversos hospitalarios, entre los que se incluye la necesidad de ventilación mecánica, el desarrollo de arritmias y la muerte^{5,16}. Cabe destacar que la tasa de mortalidad en estos pacientes asciende notablemente si esta condición se acompaña de un aumento adicional en las cifras de péptidos natriuréticos BNP y NT-proBNP^{6,16}.



Asimismo, la proporción de pacientes con dímero D aumentado oscila entre el 14 y el 46% en las series hospitalarias. Sendos metaanálisis defienden la existencia de una relación directa entre el incremento del dímero D y la gravedad de la COVID-19, entendiendo esta última como la necesidad de ventilación mecánica, el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o la muerte^{4,16}. Cabe destacar que esta alteración podría constituir un marcador precoz de gravedad al presentarse desde estadios tempranos de la enfermedad¹⁶.

Respecto al análisis de los parámetros de la coagulación, se ha observado la prolongación del tiempo de protrombina en un 5-18% de los pacientes hospitalizados y su alteración se correlaciona con una mayor gravedad de la COVID-19^{13,16}. Sin embargo, las variaciones descritas en el tiempo de tromboplastina parcial activada son controvertidas y su hallazgo no parece influir de manera directa sobre el pronóstico. También se ha detectado trombocitopenia, generalmente leve, en un 5-18% de estos pacientes y su presencia sugiere un curso clínico desfavorable. La aparición de linfopenia, por su parte, constituye un indicador pronóstico fundamental al coincidir la recuperación del recuento de linfocitos con la mejoría clínica de los afectados^{6,16}.

Cabe destacar que la presencia de biomarcadores de lesión miocárdica elevados junto con anomalías ecocardiográficas asociadas se correlaciona con un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria¹³.

Respecto a los hallazgos electrocardiográficos observados, estos son muy variados y posiblemente sean el resultado de los efectos combinados de la enfermedad aguda y la cardiopatía crónica¹⁶.



OPCIONES TERAPÉUTICAS CONTRA LA COVID-19

En la actualidad, equipos de investigación de todo el mundo tratan de identificar fármacos válidos y efectivos para la prevención y el tratamiento de la COVID-19. En este contexto, el empleo de agentes ya aprobados para otros fines constituye el principal enfoque en la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas. Sin embargo, algunos de los fármacos que se están investigando presentan efectos adversos cardiovasculares y podrían estar implicados en interacciones fármaco-fármaco o fármaco-enfermedad⁵.

Mecanismo de acción de los fármacos contra la COVID-19

Cada segmento del ciclo viral del SARS-CoV-2 constituye una diana terapéutica potencial (**Figura 6, anexo**). A continuación, se describen los principales agentes candidatos y los procesos hacia los que van específicamente dirigidos.

Como se ha descrito previamente, la infección por el SARS-CoV-2 se desencadena por la unión de la proteína S a la ECA-2 en la superficie de las células susceptibles. Una opción terapéutica consiste en neutralizar el virus mediante la activación de la desintegrina y metaloproteasa 17 (ADAM 17), que escinde y libera el dominio extracelular de la ECA-2, manteniendo el complejo virus-receptor en solución. Otras opciones dirigidas al mismo objetivo incluyen el tratamiento con anticuerpos anti-ECA-2, que bloqueen la interacción del virus con el receptor; o la administración de ECA-2 soluble recombinante humana (rhECA-2), que actúa como receptor competitivo del SARS-CoV-2 y favorece las acciones cardiovasculares protectoras de la ECA-2 endógena⁴.



Asimismo, la inhibición de la TMPRSS2 mediante el mesilato de camostat, la bromohexina o el loprazolam, evita la activación proteolítica de la proteína S viral e impide de este modo la fusión de las membranas^{4,13}. Por otra parte, el uso de cloroquina e hidroxicloroquina constituye una opción terapéutica prometedora al bloquear la entrada del virus en las células, en particular a través de la vía endosomal, mediante la inhibición de la glicosilación de los receptores del huésped, el procesamiento proteolítico y la acidificación endosomal. Además, estos agentes pueden mediar efectos inmunomoduladores a través de la atenuación de la producción de citocinas⁵.

Fármacos antivirales como el remdesivir, el lopinavir/ritonavir y la ribavirina también se están administrando en pacientes con COVID-19 grave debido a su potencial beneficio en la inhibición de la síntesis del ARN viral, disminuyendo la traducción protéica y la exocitosis de los nuevos complejos víricos formados^{5,17}.

Otra posible estrategia terapéutica se dirige contra la respuesta inflamatoria sistémica, que constituye un proceso patogénico clave en el desarrollo de complicaciones graves. Los agentes terapéuticos considerados en este caso incluyen tocilizumab, sarilumab y situximab, que bloquean el receptor de la IL-6; anakinra y canakinumab, que inhiben el receptor de la IL-1; anticuerpos monoclonales contra el INF-1 β y terapias inmunosupresoras menos específicas como la dexametasona^{4,5}.

Aunque los fármacos descritos constituyen opciones terapéuticas muy prometedoras en el tratamiento de la COVID-19 grave, cabe destacar la importancia de la oxigenoterapia y las medidas de soporte hemodinámico, que resultan clave en la adecuada evolución de estos pacientes¹⁶.



Efectos adversos cardiovasculares de los fármacos contra la COVID-19

Algunas de las opciones terapéuticas descritas anteriormente para combatir las complicaciones graves de la COVID-19 presentan importantes efectos secundarios y toxicidades cardiovasculares (**Tabla 4**)^{4,8}.

Tabla 4. Efectos adversos cardiovasculares y contraindicaciones de los fármacos empleados en la COVID-19 grave.

Fármaco	Efectos adversos CV	Contraindicaciones
Inhibidores de la endocitosis		
Cloroquina/ hidroxicloroquina	-Alargamiento del intervalo QT -Anemia -Trombocitopenia	-Arritmias -Bloqueos auriculoventriculares -Cardiomiopatía
Inhibición de la síntesis de ARN viral		
Lopinavir/ ritonavir	-Anemia hemolítica -Hiperlipidemia	-Arritmias -IAM
Ribavirina	-Hipertrigliceridemia -Trombocitopenia	
Remdesivir	-Desconocido	-Desconocido
Atenuación de la respuesta inflamatoria sistémica		
Tocilizumab	-Hiperlipidemia -Hipertensión -Trombocitopenia	-Transaminasas elevadas

CV: cardiovasculares; IAM: infarto agudo de miocardio.



Cabe destacar que estos datos proceden de pacientes que emplean los fármacos mencionados para el tratamiento crónico de otras enfermedades y, por tanto, estos resultados deben ser interpretados con cautela⁴.

COMENTARIOS DE INTERÉS PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

Los estudios publicados hasta el momento demuestran la existencia de una estrecha relación bidireccional entre la COVID-19 y las ECV, aunque los mecanismos fisiopatológicos concretos implicados en dicha interacción aún no han sido íntegramente esclarecidos. En este sentido, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y las ECV preexistentes constituyen las comorbilidades más frecuentes entre los pacientes con COVID-19 y su presencia se ha asociado con un peor pronóstico de la enfermedad. Sin embargo, las poblaciones de edad avanzada, que desarrollan complicaciones más graves de la COVID-19, presentan la mayor prevalencia de estas comorbilidades, lo que pone de manifiesto el posible factor de confusión que constituye la edad. Asimismo, la infección por el SARS-CoV-2 favorece el desarrollo de complicaciones cardiovasculares que también repercuten sobre la morbimortalidad.

En este contexto, resulta fundamental prestar atención a los indicadores relacionados con el daño cardiovascular en los pacientes con COVID-19, entre los que se incluyen los biomarcadores cardíacos y las alteraciones en el electrocardiograma; ya que un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado podría contribuir de manera significativa a reducir la morbimortalidad asociada a esta enfermedad.



El conocimiento actual sobre los mecanismos implicados en la fisiopatología de la COVID-19 derivan tanto de la observación clínica de la infección por el SARS-CoV-2 como de estudios previos acerca de otros coronavirus. Se requiere, por tanto, investigar y ampliar la base de información disponible, ya que comprender la fisiopatología que subyace al desarrollo de las complicaciones cardiovasculares descritas permitirá desarrollar marcadores diagnósticos precoces y opciones terapéuticas específicas y más eficaces, que nos permitan superar la pandemia de la COVID-19.



BIBLIOGRAFÍA

1. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. España: Ministerio de Sanidad; 2020 [citado 8 de enero de 2022]. Disponible en:
https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20200317_ITCoronavirus.pdf
2. World Health Organization. Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 [Internet]. 11 marzo 2020 [consultado 31 enero 2022]. Disponible en:
<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
3. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. 2022 [consultado 31 enero 2022]. Disponible en:
<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---6-january-2022>
4. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2020; 116 (10): 1666-1687.
5. Nishiga M, Wang DW, Han Y, et al. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanism to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17: 543-558.



6. Rozado J, Ayesta A, Morís C, Avanzas P. Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en pacientes con COVID-19. Isquemia, trombosis y disfunción cardiaca. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2020; 20: 2-8.
7. Figueroa JF, Salas DA, Cabrera JS, et al. COVID-19 y enfermedad cardiovascular. *Rev Colomb Cardiol.* 2020; 27 (3): 166-174.
8. Liu P, Blet A, Smyth D, et al. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation.* 2020; 142: 68-78.
9. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020; 5: 1-6.
10. Escobar MJ, Escobar DP, Moreno S. Mecanismos fisiopatológicos relacionados con la infección por SARS-CoV-2 en las personas expuestas durante 2019 y 2020. *Univ Med.* 2021; 62 (3).
11. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2 mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virology Sin.* 2020; 35 (3): 266-271.
12. Levett JY, Raparelli V, Mardigyan V, et al. Cardiovascular pathophysiology, epidemiology and treatment considerations of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *CJC Open.* 2020; 3 (1): 28-40.
13. Chung M, Zidar D, Bristow M, et al. COVID-19 and cardiovascular disease: From Bench to Bedside. *Circ Res.* 2021; 128 (8): 1214-1236.



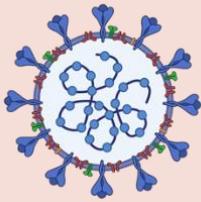
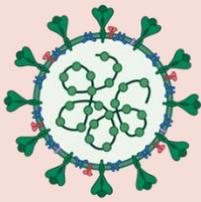
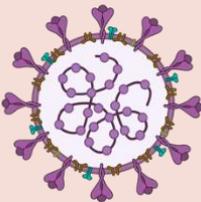
14. Sato K, Sinclair J, Sadeghirad H, et al. Cardiovascular disease in SARS-CoV-2 infection. *Clin Transl Immunology*. 2021; 10 (9): e1343.
15. Caravaca P, Morán L, García-Cosío MD, Delgado J. Sistema renina-angiotensina-aldosterona y COVID-19. Implicaciones clínicas. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2020; 20: 27-32.
16. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from metaanalysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020; 63 (3): 390.
17. Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JV, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *J Hum Hypertens*. 2021; 35: 4-11.
18. Huang C, Wang Y, Li x, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*. 2020; 395 (10223): 497-506.
19. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323 (11): 1061-1069.
20. Xie J, Tong Z, Guan X, et al. Clinical characteristics of patients who died of coronavirus disease 2019 in China. *JAMA Netw Open*. 2020; 3 (4): e205619.
21. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*. 2020; 395 (10229): 1054-1062.



22. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 46 (5): 846-848.
23. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382 (18): 1708-1720.
24. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72.314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020; 323 (13): 1239-1242.
25. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA.* 2020; 323 (16): 1574-1581.
26. Mai F, Del Pinto R, Ferri C. COVID-19 and cardiovascular diseases. *Journal of cardiology.* 2020; 76 (5): 453-458.
27. Goyal P, Choi J, Pinheiro LC, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in New York City. *N Engl J Med.* 2020; 382 (24): 2372–2374.
28. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020; 323 (20): 2052-2059.

ANEXOS: TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Comparación filogenética y epidemiológica de las infecciones respiratorias causadas por coronavirus.

ENFERMEDAD	COVID-19	SARS	MERS
Agente etiológico	 SARS-CoV-2	 SARS-CoV	 MERS-CoV
Reservorio animal	Murciélago	Murciélago	Murciélago
Huésped intermedio	Desconocido	Civeta común	Camello
Receptor celular	ECA-2	ECA-2	DPP-4
R_0	2,0-2,5	2-3	<1
Tasa de mortalidad	~ 3,4%	9,6-11%	34,4
Tasa de hospitalización	~ 19%	La mayoría	La mayoría
Tasa de ataque a la comunidad	30-40%	10-60%	4 – 13%
Período de incubación	4-14 días	2 – 7 días	6 días

Datos obtenidos del artículo publicado por Rozado et al⁶. R_0 o número reproductivo básico es un parámetro teórico que proporciona información sobre la velocidad a la que una enfermedad puede propagarse en una población determinada. ECA-2: enzima de conversión de la angiotensina II; DPP-4: dipeptidil peptidasa 4.

Tabla 2. Prevalencia de comorbilidades cardiovasculares en pacientes hospitalizados por COVID-19.

Estudio	País	Muestra (N)	Comorbilidades cardiovasculares		
			ECV (%)	HTA (%)	DM (%)
Huang C, et al ¹⁸	China	41	15,0 (23,0)	15,0 (15,0)	20,0 (8,0)
Wang D, et al ¹⁹	China	138	14,5 (25,0)	31,2 (58,3)	10,1 (22,2)
Xie J, et al ²⁰	China	168	NR (18,5) ^{a,b}	NR (50,0) ^b	NR (25,0) ^b
Zhou F, et al ²¹	China	191	8,0 ^a (24,0) ^{a,b}	30,0 (48,0) ^b	19,0 (31,0) ^b
Ruan Q, et al ²²	China	150	8,7 (19,1) ^b	34,7 (42,6) ^b	16,7 (17,6) ^b
Guan WJ, et al ²³	China	1.099	2,5 ^a (5,8) ^a	15,0 (23,7)	7,4 (16,2)
Wu Z, et al ²⁴	China	44.672	4,2 (22,7)	12,8 (39,7)	5,3 (19,7)
Grasselli G, et al ²⁵	Italia	1.591	NR (21,0)	NR (49,0)	NR (17,0)
Mai F, et al ²⁶	Italia	3.335	NR (27,9) ^{a,b}	NR (67,6) ^b	NR (30,3) ^b
Goyal P, et al ²⁷	USA	393	13,7 ^a (19,2) ^a	50,1 (53,8)	25,2 (27,7)
Richardson S, et al ²⁸	USA	5.700	11,1 ^a	56,6	33,8

La prevalencia de CCV en los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) se muestra entre paréntesis. (a) Prevalencia de cardiopatía isquémica específicamente. (b) Prevalencia entre los pacientes fallecidos. ECV: Enfermedad cardiovascular; HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes Mellitus; NR: No recogido.

Tabla 3. Tratamiento, complicaciones y curso clínico de una cohorte de 416 pacientes hospitalizados por COVID-19.

Características	Pacientes, N (%)			
	Todos (N = 416)	Lesión miocárdica aguda		
		Sí (N = 82)	No (N = 334)	Valor p
Tratamiento				
VM no invasiva	51 (12,3)	38 (46,3)	13 (3,9)	< 0,001
VM invasiva	32 (7,7)	18 (22,0)	14 (4,2)	< 0,001
Complicaciones				
SDRA	97 (23,3)	48 (58,5)	49 (14,7)	< 0,001
FRA	8 (1,9)	7 (8,5)	1 (0,3)	< 0,001
Alteraciones hidroelectrolíticas	30 (7,2)	13 (15,9)	17 (5,1)	< 0,003
Alteraciones de la coagulación	12 (2,9)	6 (7,3)	6 (1,8)	< 0,02
Pronóstico				
Hospitalizados	319 (76,7)	38 (46,3)	281 (72,2)	< 0,001
Alta hospitalaria	40 (9,6)	2 (2,4)	38 (23,4)	< 0,001
Fallecidos	57 (13,7)	42 (51,2)	15 (4,5)	< 0,001

Datos obtenidos del estudio publicado por Shi S et al ⁹. Los pacientes con lesión miocárdica aguda requirieron una mayor proporción de VM tanto invasiva como no invasiva, presentaron una incidencia superior de complicaciones y una mayor mortalidad respecto a los pacientes sin lesión cardíaca. FRA: fracaso renal agudo; SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto; VM: ventilación mecánica.

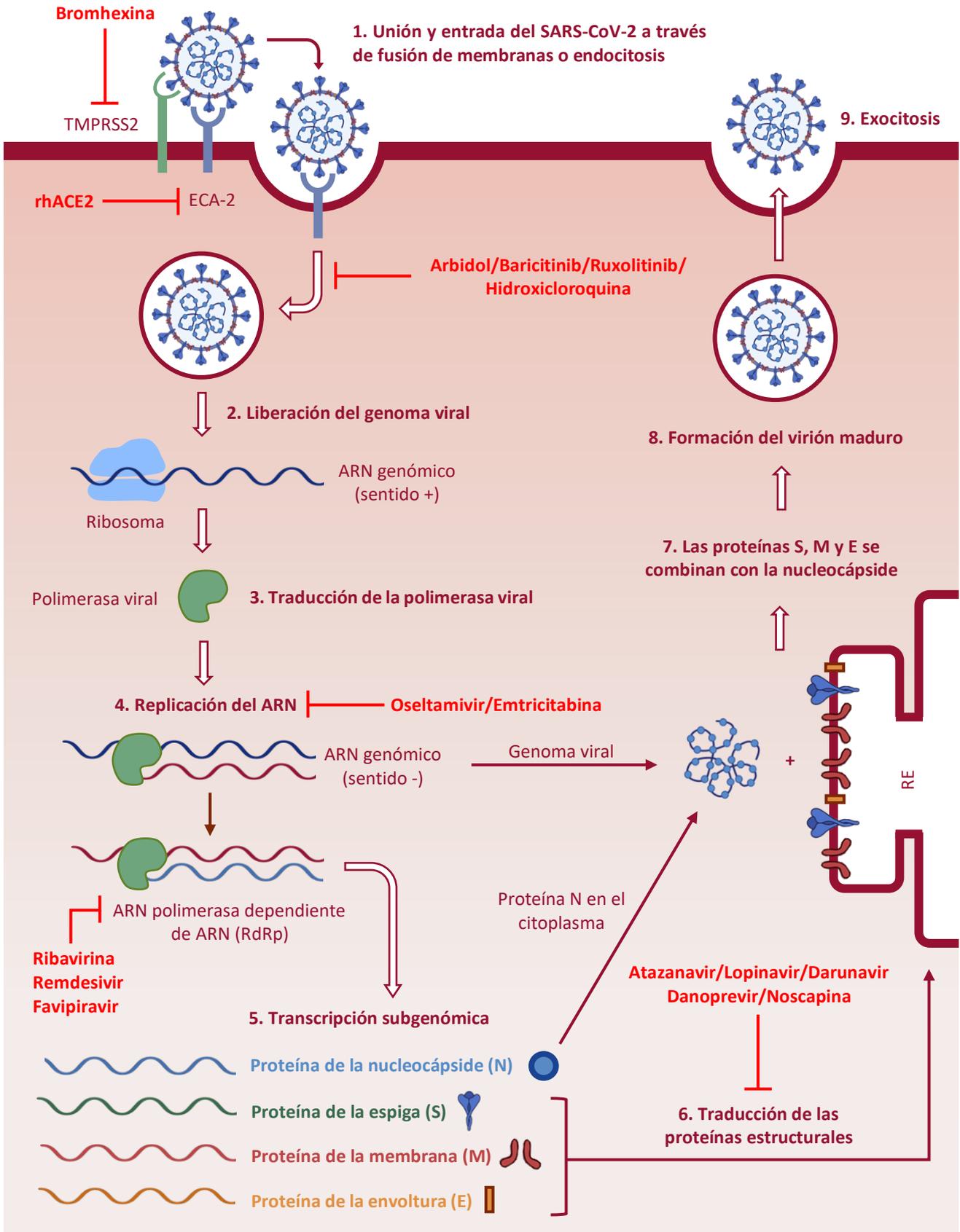


Figura 6. Mecanismo de acción de las principales opciones terapéuticas contra la COVID-19.

Figura de elaboración propia.