

COVID-19. Su repercusión cardiovascular. Una revisión

COVID-19. Review on Its Cardiovascular Impact

ALBERTO FERNÁNDEZ¹, JOSÉ LUIS BARISANI², JAVIER GUETTA³, MARTÍN BOSIO⁴, JULIO CHERTCOFF⁴, JAVIER MARINO³, MIRTA DIEZ⁵, ADRIÁN LESCANO⁶, LUCIANO LUCAS⁷, ENRIQUE FAIRMAN^{8,9}, JORGE THIERER³

INTRODUCCIÓN

Desde hace más de seis meses, el mundo sufre una pandemia denominada COVID-19 (*coronavirus disease 19*), que, originada en Wuhan, China, rápidamente se extendió al resto del planeta. Su agente causal, el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), se ha constituido en una grave amenaza a nivel mundial, con una característica distintiva, la velocidad de su transmisión, que ha llevado a un crecimiento exponencial de la enfermedad. Aunque su letalidad es menor que la de otros miembros de la familia, el veloz incremento de los casos, que impacta sobre los sistemas de salud y lleva a un agotamiento precoz de los recursos, hace que este virus haya superado claramente a sus antecesores. (1, 2).

La enfermedad ha avanzado geográficamente de manera escalonada. Tras su presentación en China, con una duración aproximada del período más grave de su evolución de tres meses (desde diciembre de 2019 a principios de marzo de 2020), la epidemia se desplazó a Europa, con epicentro en los países mediterráneos (Italia, España, Francia), pero también llegó a Bélgica y Gran Bretaña. En el último mes y medio, el foco se concentró en América, con EE.UU. y Brasil como los países con mayor cantidad de infectados y víctimas fatales, pero también con una elevada proporción de afectados en México, Chile y Perú. (3)

Con más de 8 millones de infectados y 440 000 muertes, las preguntas se suceden, tratando de encontrar explicación a la situación actual. Una multiplicidad de factores favoreció el contagio masivo en muchos países de Occidente; podemos citar entre ellos la sorpresa o la falta de información inicial adecuada en China, la tardía comprensión por parte de muchos gobiernos acerca de la oportunidad que radicaba en el diagnóstico temprano y el aislamiento social como conductas activas que frenaran la diseminación, la alta tasa de

contagiosidad, el estado deficiente de la salud pública, la edad avanzada de la población en muchos países europeos, con condiciones que favorecen la infección, a lo que se suma el colapso temprano de la cadena hospitalaria, la fragilidad socioeconómica y la falta de protección adecuada de una población con graves desigualdades en las Américas, más, desde ya, la ausencia de tratamiento efectivo o de vacunas.

En nuestro país se implementaron medidas de aislamiento en forma precoz. Ello redundó en un aplanamiento de la curva de contagios, que permitió preparar al sistema hospitalario para los momentos más críticos y definir medidas de control adecuadas. Actualmente asistimos a un incremento importante del número de casos, probablemente debido a un mayor testeo y a la llegada del pico de infección. Al momento de cerrarse la redacción de este artículo, hay más de 35 500 casos confirmados (un 40% de ellos de circulación comunitaria y casi otro tanto, contactos estrechos de casos confirmados) y más de 900 fallecidos; la tasa de letalidad es del 2,6% y la franja etaria de 60 años o más es la de mayor riesgo. (4)

Si bien el órgano blanco de esta enfermedad es el pulmón y el antecedente de enfermedad pulmonar es un factor de riesgo muy importante, asociado claramente con una evolución negativa del COVID-19, la presencia de patologías cardiovasculares o de factores de riesgo cardiovascular comprende una proporción significativa de los pacientes y, fundamentalmente, se asocia a un peor pronóstico. La prevalencia de distintas condiciones cardiovasculares difiere según la fuente, el país y si se estima sobre el total de pacientes o sobre los internados en unidades de cuidados intensivos. (5)

Distintos cuadros cardiovasculares se cuentan entre las complicaciones más frecuentes del COVID-19: eventos coronarios agudos, descompensación de cuadros crónicos de insuficiencia cardíaca o aparición de insuficiencia cardíaca *de novo*, cuadros tromboticos arteriales

REV ARGENT CARDIOL 2020;88:253-274. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v88.i3.18230>

Dirección para separatas: Dr. Alberto Fernández. Rosales 473, Adrogué. 1846. Provincia de Buenos Aires
Dr. Jorge Thierer. Apolinario Figueroa 1460 dto. 8 (1416). CABA

¹ Sanatorio Modelo de Quilmes. Provincia de Buenos Aires.

² Clínica Adventista de Belgrano. CABA

³ CEMIC. CABA

⁴ Hospital Británico. CABA

⁵ Instituto Cardiovascular Buenos Aires

⁶ Sanatorio Trinidad Quilmes Provincia de Buenos Aires.

⁷ Hospital Italiano de Buenos Aires. CABA

⁸ Clínica Bazterrica. CABA

⁹ Clínica Santa Isabel

y venosos. Ello coloca a los cardiólogos ante un gran desafío en cuanto al diagnóstico certero de estos cuadros y al tratamiento, en una situación donde se debe balancear el tratamiento óptimo con la bioseguridad del personal interviniente para evitar la diseminación de la infección en los centros de salud. (6, 7)

Un grave problema que se ha venido poniendo en evidencia, no relacionado con un mecanismo fisiopatológico propio del COVID-19, pero claramente un emergente, es la caída de la consulta habitual por patología cardiovascular. Juegan un rol fundamental distintos factores, entre ellos, la limitación de muchas actividades asistenciales rutinarias, el consejo de permanecer en el domicilio, el temor al contagio o la postergación de procedimientos diagnósticos y terapéuticos considerados no urgentes. Este hecho se repite en la atención de pacientes oncológicos y con otras patologías crónicas, y genera temor la posibilidad de un aumento de la morbimortalidad por estas afecciones durante y luego del pico de la pandemia. (8, 9) Un tema no menor es el cuidado adecuado del personal de salud y las medidas que deben tomarse para preservar su salud física (10) y emocional. (11)

El COVID-19 ha demostrado ser una afección multisistémica. Día a día hay nuevas evidencias de órganos involucrados, que motivan la atención de la comunidad médica toda. Y cada vez es más necesario que, ante la avalancha de información publicada y la velocidad con que esta se genera, se disponga de información muy seria; la posibilidad de datos inciertos, no chequeados adecuadamente, pone a todas las revistas científicas del mundo ante una enorme responsabilidad. (12)

El objetivo de esta revisión encarada por iniciativa de la RAC es hacer llegar a la comunidad cardiológica una actualización de la afectación cardiovascular del SARS-CoV-2, de su tratamiento y repercusión en la terapéutica cardiovascular, así como brindar un breve repaso de las medidas recomendadas en su manejo cotidiano.

EL VIRUS

Los coronavirus (CoV) deben su nombre a la presencia de picos o espigas en su superficie en forma de corona. Pertenecen a la subfamilia Coronavirinae y se clasifican en cuatro grupos: los CoV α , β , γ y δ , de los cuales los α y β causan infección en humanos. (7) Son virus ARN, los de mayor tamaño conocido, y contienen 4 proteínas estructurales principales: la proteína S (por espiga), que media la unión al receptor del huésped y la fusión posterior del virus a la membrana celular; la proteína N (de la nucleocápside); la proteína M (de la membrana) y la proteína E (por envoltura). (13) Hasta 2003, solo habían sido reconocidas 2 especies capaces de infectar a seres humanos. Actualmente se conocen 7 cepas diferentes de CoV que infectan a los humanos, 4 de estas (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 y HCoV-HKU1) generalmente causan infección leve de las vías aéreas superiores o cuadros gastrointestinales

y las otras 3 son responsables de cuadros graves. (14) Estas últimas corresponden al coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) (15), al coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) (16) y al recién identificado SARS-CoV-2, responsable del cuadro de COVID-19. (1) Estos tres virus se destacan por su alta infectividad y tasa de ataque, razón por la cual generan elevada mortalidad, pese a no ser tan letales.

La transmisión de la infección por SARS-CoV-2 se hace fundamentalmente por gotas de saliva aerosolizadas, pero también por contacto con las manos contaminadas y fómites. (17) El virus puede permanecer estable hasta 3 horas en solución aerosolizada, 1 día en cartulina y 3 en acero inoxidable o plástico. (18) La incubación tiene una duración mediana de 4,5 días y el 97% de los afectados presenta síntomas dentro de los 11 días. (19) Existe incerteza sobre la verdadera tasa de mortalidad asociada a la infección, ya que, por falta de testeo universal, no se conoce el número total de infectados y, por ende, la proporción real de asintomáticos. La transmisión de persona a persona ahora está bien establecida para COVID-19, con un R0 estimado (número esperado de casos secundarios producidos por una sola infección típica) cercano a 2,5 al momento de esta revisión. (20, 21) En comparación, la gripe estacional tiene una mediana de R0 reportada de 1,28, mientras que el sarampión, de 12-18. Sin embargo, el R0 se calcula a partir de datos imperfectos y en diferentes poblaciones, y las estimaciones están influidas por las variaciones locales en susceptibilidad, eficiencia de detección de casos y respuestas de control de infecciones.

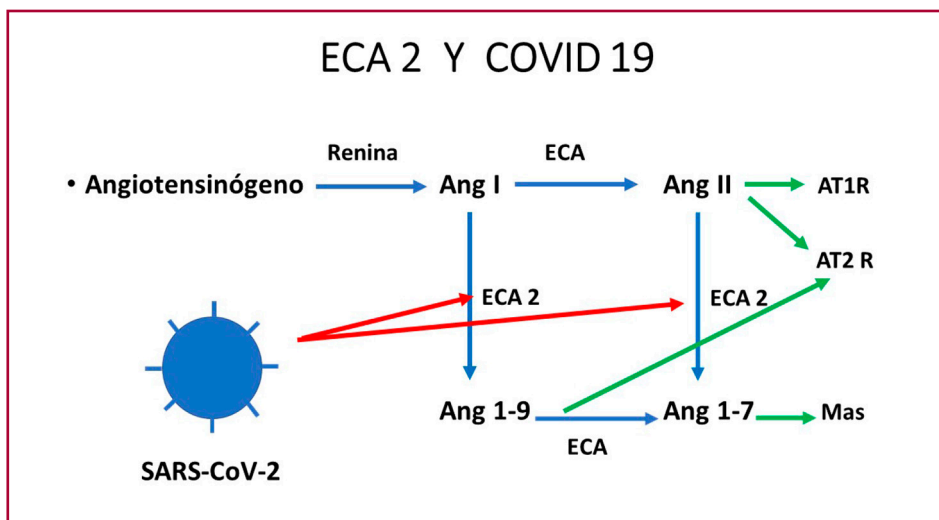
LA PUERTA DE ENTRADA: EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

La puerta de entrada del SARS-CoV-2 en el organismo es la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2). (Figura 1) La infección es causada por la unión de la proteína S del virus, activada por una serina 2 proteasa transmembrana (TMPRSS2), con el receptor de la ECA2. (22)

La ECA es una dipeptidil carboxipeptidasa que actúa sobre la angiotensina I, convirtiéndola en angiotensina II; la ECA2 (una metaloproteínasa que contiene zinc, 42% homóloga con la ECA) es una monocarboxipeptidasa 400 veces más afin por la angiotensina II que por la angiotensina I. (23) La actividad de la ECA 2, no inhibida por los inhibidores de la ECA (IECA) (24), reside en contrarregular el efecto del sistema renina-angiotensina por diferentes mecanismos: a) degradando la angiotensina I a angiotensina-(1-9), que actúa sobre el receptor AT2R, promoviendo la vasodilatación y un efecto antihipertrófico; b) degradando la angiotensina AII a angiotensina-(1-7), que actúa sobre el receptor Mas y genera la activación de la fosfatidil inositol kinasa, con aumento de la formación de óxido nítrico e inhibición de la protein kinasa C y de la expre-

Fig. 1. ECA 2 y COVID 19

Ang I: Angiotensina I Ang II: Angiotensina II
 Ang 1-9: Angiotensina 1-9 Ang 1-7: Angiotensina 1-7
 ECA: Enzima convertidora de angiotensina
 ECA2: Enzima convertidora de angiotensina 2



sión de colágeno. La ECA2, al generar vasodilatación y tener un efecto antifibrótico, ha sido considerada un IECA endógeno. (25) La ECA 2 se expresa en gran variedad de tejidos y órganos. Los sitios de mayor expresión son el intestino delgado y los testículos; luego, en orden decreciente, le siguen el tejido adiposo, la tiroides, el riñón, el corazón, el colon, las mamas, los ovarios y, solo después de otros órganos, finalmente el pulmón. Dentro de las células del corazón y vasos, las que presentan mayor expresión de ECA 2 son los pericitos, luego los cardiomiocitos, y menos aún, los fibroblastos y las células endoteliales. (26)

La unión de la proteína S del virus con el receptor de la ECA2 genera *down-regulation* de aquella, con incremento de los niveles de angiotensina II y reducción de la angiotensina-(1-7), lo que incrementa la permeabilidad vascular pulmonar y favorece la vasoconstricción. La terapia crónica con IECA o bloqueantes de los receptores de angiotensina (BRA) aumenta la expresión de ECA2. Este incremento de ECA2 puede ser visto en forma dual: por una parte, ejerce efecto cardioprotector, vasodilatador y antagonista de la lesión pulmonar aguda, al degradar la angiotensina II y favorecer la formación de angiotensina-(1-7) y angiotensina-(1-9); por la otra, teóricamente, aumenta la puerta de entrada al SARS-CoV-2. (27, 28) Ello ha dado lugar a controversia acerca del uso de estas drogas en el contexto de la pandemia.

Se han presentado diferentes estudios observacionales en relación con este tema. Si bien un estudio sugirió que en pacientes internados por COVID-19 habría un posible perjuicio con estos fármacos (tasas de mortalidad para pacientes hipertensos que no tomaban un IECA o un BRA, que tomaban un IECA o que tomaban un BRA de 26,7%; 32,7% y 30,6%, respectivamente), los resultados no fueron ajustados para los factores de confusión conocidos, incluyendo edad, sexo, raza y comorbilidades. (29) La mayor parte de los estudios publicados no demuestran mayor riesgo en los pacientes tratados con estas drogas. En un estudio

italiano con 6272 pacientes internados por COVID-19 y 30 759 controles, el empleo de IECA y BRA fue mayor en los primeros, por mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular, pero no se asoció a un mayor riesgo de contraer la infección. (30) Lo mismo se evidenció en un estudio efectuado en Florida (EE. UU.), en el que de 18 472 pacientes testeados para COVID-19, el 9,4% fue positivo. En un apareamiento por puntaje de propensión, no se evidenció que el uso de IECA o BRA predispusiera a la infección por SARS-CoV-2. (31) Idéntico resultado se obtuvo en el análisis de 12 594 pacientes en Nueva York (EE. UU.), de los cuales casi la mitad eran COVID-19 positivos, y una tercera parte, hipertensos. El empleo de IECA o BRA no aumentó la probabilidad de infección. (32) Una publicación similar, con 8910 pacientes internados por COVID-19 en 169 hospitales de Europa, Asia y Estados Unidos tampoco demostró exceso de riesgo en los tratados con estas drogas, e incluso sugirió, con cautela por el riesgo de confusión residual, un efecto protector de los IECA, con una reducción de riesgo de mortalidad de un 67% (IC95%: 46% a 80%). (33) Las conclusiones de este último estudio han sido cuestionadas al ponerse en duda la calidad de los datos. (34) Diferentes revisiones se han sucedido a lo largo de estos meses (35-38) y han sugerido la no suspensión de la medicación. De idéntica forma se han expresado las principales sociedades de cardiología del mundo (39-41), así como la SAC (42), que ha aconsejado continuar con su uso durante la pandemia

LA VISIÓN DEL NEUMONÓLOGO

El pulmón es el órgano afectado preferentemente por el SARS-CoV-2, dado que su ingreso al organismo es principalmente por vía inhalatoria. Tras unirse a los receptores ECA2 del endotelio capilar y del neumocito tipo 2, afecta la barrera alveolocapilar, lo que deriva en un edema de alta permeabilidad. Este edema es responsable de distintos cuadros, que van desde una simple imagen neumónica en la radiografía de tórax o

la tomografía computarizada de tórax (TAC) hasta un compromiso bilateral extenso, asociado al desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), de acuerdo con las definiciones aceptadas por el consenso de Berlín. (43)

Normalmente, el SDRA se caracteriza por la presencia de edema pulmonar no cardiogénico, hipoxemia relacionada con atelectasias y reducción del tamaño pulmonar aireado (“*baby lung*”), que explica las graves alteraciones del intercambio gaseoso. (44) En ese cuadro, el aumento del tamaño pulmonar mediante el reclutamiento de unidades pulmonares previamente colapsadas a menudo se logra con el uso de altos niveles de presión espiratoria positiva al final de la espiración (PEEP), maniobras de reclutamiento y decúbito adecuado. Debido a que la alta presión transpulmonar induce estrés en todo el pulmón, volúmenes corrientes relativamente bajos, junto con tolerancia a la hipercapnia modesta (permissiva), facilitan el objetivo de minimizar la lesión pulmonar inducida por el ventilador (VILI). Además, en las primeras fases del SDRA, antes que el paciente se haya fatigado o sedado, las altas presiones transpulmonares asociadas con un esfuerzo inspiratorio vigoroso espontáneo pueden contribuir también al daño (la llamada lesión pulmonar autoinducida por el paciente). (45)

Después de la aparición de dificultad respiratoria, los pacientes con COVID conservan, inicialmente, una ventilación relativamente buena, a pesar de una muy mala oxigenación. La ventilación minuto es relativamente alta, los infiltrados a menudo son limitados en extensión e, inicialmente, se caracterizan por un patrón en vidrio esmerilado en la TAC, que significa edema intersticial en lugar de alveolar. Muchos pacientes no parecen presentar dificultad respiratoria exagerada y, aun estando profundamente hipóxicos, su mecánica respiratoria es buena. Estos pacientes con unidades ventilación perfusión (V/Q) altas tendrían un SDRA “tipo L” (según lo enunciado por Gatinoni) (46), caracterizado por baja elastancia pulmonar (alta *compliance*), menor peso pulmonar, según lo estimado por la tomografía computarizada, y baja respuesta a PEEP. Para muchos pacientes, la enfermedad puede estabilizarse en esta etapa sin más deterioro, mientras que otros, ya sea debido a la gravedad de la enfermedad y la respuesta del huésped o al manejo subóptimo, pueden pasar a un cuadro clínico más típico del síndrome. Son los definidos por Gatinoni como “tipo H”, con amplias consolidaciones en la TAC, alta elastancia (baja *compliance*), mayor peso pulmonar y alta respuesta a la PEEP. Claramente, los tipos L y H son los extremos de un espectro que incluye etapas intermedias, en las que sus características pueden superponerse. Otra constante reportada es una cascada de coagulación intensamente activada, con micro- y macrotrombosis generalizadas en el pulmón y en otros órganos, además de niveles séricos muy elevados del dímero D. (47)

Estas observaciones indican el papel fundamental desempeñado por el daño endotelial desproporcionado,

que interrumpe la vasorregulación pulmonar, promueve el desajuste de la ventilación-perfusión (la causa principal de la hipoxemia inicial) y fomenta la trombogénesis. A ello se suma la falta de una comprensión clara de los mecanismos implicados, que podría llevar a conductas contraproducentes y equivocadas, como la falta de atención al aspecto cardiovascular (por ejemplo, la sobrecarga hídrica) y la generación de condiciones adversas (por ejemplo, edema) y daño iatrogénico.

Los pacientes con SRDA de tipo L, con unidades V/Q adecuadas o altas, aceptan volúmenes corrientes mayores (7-8 ml/kg de peso corporal ideal) que los habitualmente indicados para el SDRA tradicional, sin empeorar el riesgo de VILI. En realidad, en un hombre de 70 kg, con una *compliance* del sistema de 50 ml/cm H₂O y PEEP de 10 cm H₂O, un volumen corriente de 8 ml/kg produce una presión de meseta de 21 cm H₂O y una presión de manejo de 11 cm H₂O, ambos muy por debajo de los umbrales actualmente aceptados para la protección de VILI (30 y 15 cm H₂O, respectivamente). Un volumen corriente mayor ayuda a evitar la producción de atelectasias y la hipercapnia debida a la hipoventilación con volúmenes corrientes más bajos.

La clave en esta etapa temprana es la vasorregulación interrumpida, ya que la vasoconstricción pulmonar que normalmente ocurre en respuesta a la hipoxia no se produce debido a la lesión endotelial, la cual desconecta la perfusión de la ventilación y puede conducir a hipoxemia profunda. La primera respuesta del médico, aumentar la fracción inspirada de O₂, puede resultar eficaz desde el principio. El apoyo no invasivo (por ejemplo, O₂ nasal de alto flujo, CPAP, Bi-PAP, que puede administrarse con ciertos cuidados) puede estabilizar el curso clínico en casos leves, siempre que el paciente no ejerza esfuerzos inspiratorios excesivos. Si estos no se reducen por la administración de oxígeno y el apoyo no invasivo, los esfuerzos inspiratorios espontáneos persistentemente intensos aumentan de modo simultáneo las tensiones tisulares y las presiones transvasculares pulmonares, los flujos vasculares y la fuga de líquido. (48, 49) El deterioro progresivo de la función pulmonar puede, entonces, ocurrir rápidamente. La intubación temprana, la sedación efectiva y/o la parálisis pueden interrumpir este ciclo. Apuntar a una PEEP inferior (8-10 cm H₂O) sería apropiado. El aumento de las presiones transpulmonares medias por mayor PEEP o inversión de la relación inspiratoria-espiratoria redirige el flujo sanguíneo lejos de los espacios aéreos abiertos sobredimensionados, acentuando las tensiones en la microvasculatura, aumentando la permeabilidad y comprometiendo el intercambio gaseoso, sin el beneficio del reclutamiento generalizado de unidades pulmonares funcionales.

Si el edema pulmonar aumenta en el paciente de tipo L, por la progresión de la enfermedad, el fenotipo tipo H se desarrolla progresivamente. Con el tiempo, el VILI superpuesto y la enfermedad viral no controlada incitan a la inflamación y el edema, lo que promueve la trombogénesis local y generalizada, la liberación intensa de citoquinas, la sobrecarga ventricular derecha y la

falla multiorgánica. En este estado avanzado, es aconsejable aplicar una estrategia de protección pulmonar más convencional: PEEP más alta (15 cm H₂O), menor volumen corriente (6 ml/kg), y, quizás, posición prona, minimizando el consumo de oxígeno. Cualquiera sea el tipo de compromiso, en caso de mejoría, el destete debe llevarse a cabo con cautela.

FACTORES DE RIESGO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Aunque el SARS-CoV-2 puede afectar casi universalmente a los humanos, su progresión más amenazadora pone en peligro, sobre todo, a los ancianos, en especial a los que presentan enfermedad cardiovascular (ECV), diabetes o hipertensión arterial (HTA). (33) Estudios iniciales informaron una mediana de edad de 42 a 64 años, con edades mayores entre en pacientes gravemente enfermos, ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (64 vs. 51 años). (47, 50-53) En general, el COVID-19 afecta por igual a hombres y mujeres, pero las tasas de mortalidad son más altas en los hombres.

En China, el índice de letalidad fue de 0,32% en pacientes menores de 60 años; de 3,6% en pacientes de 60 a 69 años; de 8% en pacientes de 70 a 79 años y de 14,8% en mayores de 80 años. (54, 55) En Italia, la mortalidad varió del 0% por debajo de los 30 años a un 3,5% entre los 60 y 69 años, y alcanzó un 20% por encima de los 80 años, en especial en quienes presentaban ECV. (56, 57) Justamente, se ha sugerido que el hecho de que la tasa de mortalidad de personas con COVID-19 fuera más alta en la población italiana estaría, en parte, relacionado con las características demográficas de su población, con alta proporción de ancianos. (9) La edad de los pacientes de Estados Unidos también fue más elevada que en China. Entre los pacientes hospitalizados en Nueva York, la edad media fue de 63 años, con una proporción de mujeres más baja (40%). La mortalidad fue del 0% para pacientes menores de 20 años, pero se elevó más para los hombres que para las mujeres en cada intervalo de edad de 10 años mayor de 20 años. (29)

En Argentina, la edad promedio de los afectados por coronavirus es de 36 años y la distribución por género es 1:1. Sin embargo, entre los pacientes fallecidos, la edad promedio es de 75 años y hay predominio de sexo masculino (60% vs. 40%). (58)

Los factores de riesgo y la ECV se correlacionan con el aumento de la edad. La ECV preexistente ha sido común en pacientes con enfermedades por otros coronavirus precursores. En el SARS, la prevalencia de diabetes y ECV había sido del 11% y 8%, respectivamente, y su presencia aumentó el riesgo de muerte en doce veces. (7) En el MERS, diabetes e HTA se asociaron en casi la mitad de los enfermos y la ECV en alrededor de un tercio. (7) Aproximadamente el 80% de los pacientes con la forma grave de COVID-19 tienen una comorbilidad. (50)

Los pacientes con factores de riesgo cardiovascular (edad avanzada, HTA y diabetes), así como aquellos con ECV (arteriopatía coronaria, insuficiencia cardíaca y enfermedad cerebrovascular), tienen mayor propensión a padecer la forma grave de COVID-19 y a presentar, especialmente, complicaciones cardiovasculares. Shi y colaboradores encontraron que, en 416 pacientes, el 30,5% eran hipertensos; 14,4% padecía diabetes; 10,6% tenía enfermedad coronaria y 5,3% enfermedad cerebrovascular. (52) Un metaanálisis de 6 estudios que incluyó 1527 pacientes con COVID-19 evaluó la prevalencia de ECV y reportó HTA en el 17,1%; enfermedad cerebrovascular en el 16,4% y diabetes en el 9,7%. (59) Un gran metaanálisis de ocho estudios de Wuhan, China, que incluyó a 46 248 pacientes infectados, mostró que las comorbilidades más prevalentes fueron HTA (18%), diabetes (8%) y ECV (5%). Asimismo, ese trabajo informó una mortalidad general del 2,3%, pero que ascendió a 6,0% en los hipertensos, a 7,3% en los diabéticos y a 10,5% en aquellos con ECV. (5) Otro metaanálisis de 10 estudios chinos en 79 993 pacientes encontró cifras similares: HTA en 16% (IC95%: 10%-23%), diabetes en 8% (IC95%: 6%-9%) y ECV en 12% (IC95%: 4%-22%). (60) Resultados similares se destacan en Europa y, principalmente, en Italia, uno de los países más afectados. (61) Los datos iniciales de Brasil muestran que el 90% de las muertes ocurren entre individuos mayores de 60 años; el 84% de estas en aquellos con al menos una comorbilidad, el 51% en quienes padecen ECV y el 38% en sujetos con diabetes. (62)

Sin embargo, es difícil saber si la presencia de afecciones comórbidas cardiovasculares representa un riesgo independiente o el mismo está mediado por la edad u otros factores. (7, 47) El mecanismo de estas asociaciones sigue sin estar claro. Las posibles explicaciones incluyen que la ECV es más frecuente en las personas con edad avanzada, la presencia de un sistema inmunitario funcionalmente deteriorado, niveles elevados de ECA 2 o mayor predisposición a COVID-19 en las personas con ECV.

No solo se ha encontrado asociación con mayor mortalidad, sino también con progresión a enfermedad grave. Un informe de 1099 pacientes con infección por COVID-19 confirmó estos datos y subrayó que la presencia de HTA, diabetes, cardiopatía isquémica y ECV fue más común en el subgrupo de pacientes con una forma más grave de la enfermedad (39% vs. 21%). (62)

Los estudios que evalúan solo la población hospitalizada reportan mayor prevalencia de HTA (31,2%), ECV (19,6%) y diabetes (10,1%). (51) En la población hospitalizada por COVID-19 en Nueva York, la puntuación media en el índice de comorbilidad de Charlson fue de 4 puntos (IQR, 2-6), lo que corresponde a una supervivencia estimada del 53% a 10 años. Las personas mayores, los hombres y aquellos con HTA o diabetes preexistentes fueron sumamente prevalentes en esta serie de casos y el patrón fue similar a los datos reportados en China, aunque con mayor mortalidad. (29)

Las ECV preexistentes también podrían aumentar la predisposición a la injuria miocárdica inducida por COVID-19, lo que se asocia a mayor mortalidad. (52) Guo y col. informaron que el 27,8% de los pacientes con COVID-19 presentó injuria miocárdica aguda. (19) Estos pacientes eran mayores (71,4 vs. 53,5 años), predominantemente de sexo masculino (65%) y tuvieron más comorbilidades: ECV (54,5% vs. 13,2%), HTA (63,5% vs. 20,7%), enfermedad coronaria (32,7% vs. 3,0%), miocardiopatía (15,4% vs. 0%), diabetes (30,8% vs. 8,9%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (7,7% vs. 0%) y enfermedad renal crónica (9,6% vs. 0,7%). La mortalidad hospitalaria fue casi 10 veces mayor en los enfermos con ECV subyacente y troponina T (TnT) elevada respecto de los pacientes sin ECV subyacente y niveles normales de TnT (69,4% vs. 7,6%). (63)

La prevalencia de HTA parece ser mayor en pacientes con COVID-19 que desarrollan enfermedad grave. (47) Los informes iniciales de China señalaron que la HTA se asocia frecuentemente con la necesidad de asistencia respiratoria. (5, 50, 51, 62) Los pacientes con HTA representaron el 13% de los casos de COVID-19, pero comprendieron el 32% de las muertes. (5) Estos datos no han sido ajustados por edad, lo cual es una gran limitación porque la prevalencia de HTA aumenta en las poblaciones afeosas. En dos metaanálisis, los pacientes con COVID-19 e HTA tenían una relación de riesgo relativo de 2 a 2,5 de desarrollar enfermedad grave, requerir atención en la UCI o morir. (59, 64) Un análisis de metarregresión sugirió que la HTA puede ser un predictor clínico de la gravedad de COVID-19 en personas mayores de 60 años.

Se desconocen los mecanismos que subyacen a las posibles relaciones entre la HTA y COVID-19, pero se ha especulado que la capacidad del coronavirus para ingresar a las células a través de la ECA 2 tal vez juegue un rol importante. Ya se ha mencionado la controversia respecto del uso de IECA y BRA. Sin embargo, actualmente no existe prueba que demuestre beneficios o riesgos de continuar tales medicamentos antihipertensivos durante la infección respecto de la evolución de COVID-19. (65)

Las personas con diabetes tienen un mayor riesgo de infecciones respiratorias debido a un sistema inmunitario comprometido, especialmente la inmunidad innata. Todavía no se sabe si las personas con diabetes son más propensas a padecer COVID-19, pero varios estudios han informado un mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave o daño renal agudo, así como de requerir atención en UCI o ventilación mecánica invasiva. (29) Un metaanálisis sistemático de 30 estudios con 6452 pacientes con COVID-19 mostró asociación de la diabetes con mayor mortalidad, distrés respiratorio y progresión de la enfermedad. Un análisis adicional basado en metarregresión mostró que la magnitud del riesgo vinculado a diabetes como factor único fue mayor en los estudios con pacientes más jóvenes y no hipertensos. (66)

La obesidad es un factor de riesgo CV, frecuentemente asociado a dislipidemia y resistencia a la insuli-

na, y también se encuentra relacionada con un mayor riesgo de neumonía. Más allá de las consecuencias cardiometabólicas y trombóticas, la obesidad tiene efectos perjudiciales sobre la función pulmonar. La obesidad y el exceso de grasa ectópica podrían ser un factor de riesgo unificador para la infección grave por SARS-CoV-2, al reducir tanto la reserva cardiorrespiratoria como potenciar la desregulación inmunitaria que parece mediar la progresión a fallo multiorgánico. Esto explicaría los resultados de un estudio francés donde el riesgo de ventilación mecánica en pacientes con infección por SARS-CoV-2 ingresados en la UCI fue 7 veces mayor para aquellos con índice de masa corporal (IMC) >35, en comparación con quienes tenían IMC <25. (67)

En Occidente, especialmente en Estados Unidos, la obesidad es un problema creciente. Entre los pacientes hospitalizados por COVID-19 en Nueva York, el 41,7% tenían un IMC ≥ 30 y un 19% presentó obesidad mórbida (IMC ≥ 35). (29) Otro estudio informó que entre los individuos menores de 60 años con COVID-19, aquellos con un IMC >35 tenían 3,6 veces más probabilidades de ser ingresados en UCI y requerir asistencia respiratoria que las personas con un IMC <30. (68) Según estos datos, la obesidad parece ser un factor de riesgo en pacientes jóvenes, hospitalizados y que necesitan de atención crítica. Se requiere más investigación para determinar si este es un factor de riesgo independiente respecto de la sensibilidad a la infección.

El tabaquismo es reconocido como un factor de riesgo CV, pero, además, se encuentra asociado a enfermedades respiratorias agudas y crónicas. En una revisión sistemática de cinco estudios que se realizaron en China, los fumadores tenían 2,4 veces más probabilidades de ser admitidos en UCI, necesitar ventilación mecánica o morir, en comparación con los no fumadores (RR = 2,4; IC95%: 1,43-4,04). (62, 69) En un metaanálisis que incluyó un total de 9025 pacientes con COVID-19, 495 (5,5%) tenían antecedentes de tabaquismo y en ellos se encontró mayor progresión de COVID-19 (OR: 2,25; IC95%: 1,49-3,39; $p = 0,001$). (70) En el único de los 12 estudios que informó OR ajustado mediante análisis multivariado, el efecto del tabaquismo sobre la gravedad de la enfermedad fue mucho mayor (OR: 14,29; IC95%: 1,58-25,0; $p = 0,018$). (71)

En síntesis, los factores de riesgo y las ECV preexistentes están ampliamente representados en los pacientes con COVID-19 y se asocian con un peor pronóstico. Actualmente, no hay evidencia firme que asegure que la HTA y otros factores de riesgo por sí mismos constituyan un factor de riesgo independiente para complicaciones graves o muerte en COVID-19. Al igual que con otras afecciones patológicas comunes en pacientes de edad avanzada, la tasa de mortalidad está directamente relacionada con la edad, la fragilidad y las comorbilidades de los enfermos.

Existe una variación geográfica en la mortalidad informada. En Corea del Sur, China, Estados Unidos e Italia se informan tasas de mortalidad de casos de 0,8%, 2,3%, 5,9% y 7,2%, respectivamente. Para explicar esto

se han citado factores de riesgo regionales, como la prevalencia de tabaquismo, la contaminación, la obesidad o el envejecimiento de la población. (72, 73) Aún no contamos con datos concluyentes en América Latina, pero es esperable que la inequidad social demuestre ser un importante marcador de riesgo de contraer la enfermedad y morir por ella.

ISQUEMIA E INJURIA MIOCÁRDICA

En un 20 a 30% de los casos hospitalizados por COVID-19, puede constatarse la injuria miocárdica, evidenciada por la elevación de troponina. Se ha definido como síndrome cardiovascular agudo por COVID-19 (ACovCS, por sus siglas en inglés) (74) al cuadro de injuria miocárdica aguda asociada a la disfunción ventricular en ausencia de enfermedad coronaria, similar a una miocarditis; aunque en otros casos puede deberse a un síndrome coronario agudo, al aumento de la demanda de oxígeno, al daño isquémico microvascular o a la injuria mediada por la liberación de citoquinas.

Los pacientes con mayor riesgo de injuria miocárdica son aquellos con enfermedades preexistentes o factores de riesgo cardiovascular, y, generalmente, cursan con evidencia de inflamación sistémica más grave, mayor recuento de leucocitos, niveles más altos de proteína C reactiva y procalcitonina, así como también niveles altos de otros biomarcadores de lesión y estrés miocárdico como CPK, mioglobina y NT-proBNP.

Sin embargo, los mecanismos de injuria siguen siendo una incógnita y es muy probable que puedan variar según el individuo, además de haber superposición de causas. Entre los mecanismos postulados, se encuentran los siguientes:

- a) Injuria celular aguda, probablemente debida a la infección de cardiomiocitos, pericitos o fibroblastos por el SARS-CoV-2 a través de la entrada mediada por la ECA2 y la replicación viral posterior. (75)
- b) Otra hipótesis no probada se centra en una tormenta inflamatoria con exceso de citoquinas, como interleuquina-6 (IL-6), así como de dímero D, interferón alfa, ferritina y proteína C reactiva. La elevación de citoquinas puede generar inestabilidad de la placa aterosclerótica y ruptura, con la consiguiente injuria miocárdica y elevación de troponina. (76)
- c) La ruptura de placa o el vasoespasmos son otros mecanismos posibles en este contexto. Dado el estrés hemodinámico y la respuesta inflamatoria exagerada observada en pacientes con COVID-19, el riesgo de síndrome coronario agudo es mayor. Esto ya se ha observado en estudios epidemiológicos y clínicos sobre influenza y otras afecciones inflamatorias agudas. Tales eventos coronarios podrían ser el resultado del marcado aumento de la demanda miocárdica desencadenada por infecciones, que precipitan la injuria o el infarto de miocardio (IAM), similar al IAM tipo 2. (77-79)
- d) La miocardiopatía por estrés y la miocarditis son otros cuadros que pueden cursar con elevación de

troponina; estos se describen con mayor detalle en la sección dedicada a “Insuficiencia cardíaca”.

¿Qué podemos hacer para comprender mejor la injuria miocárdica?

Los biomarcadores, el ecocardiograma y la resonancia magnética nuclear (RMN) cardíaca son las modalidades no invasivas de las que disponemos para poder caracterizar el tipo de injuria e intentar diferenciar las etiologías. Sin embargo, en el caso de la RMN, nos encontramos con la dificultad del traslado del paciente infectado, la exposición del personal y la contaminación del equipo. Con respecto a la ecocardiografía, existen limitaciones similares, pero que pueden ser resueltas con equipos portátiles en las unidades de cuidados críticos. Esto permite evaluar rápidamente la presencia o ausencia de alteraciones segmentarias de la motilidad parietal, lo que, sumado al uso sistemático de biomarcadores cardíacos e inflamatorios y la clínica, nos puede proporcionar información sobre diferentes fenotipos, sin aumentar el riesgo de exposición del personal.

De todos modos, debemos considerar una serie de limitaciones respecto de la información disponible:

- Desconocemos el verdadero número de las personas con COVID-19 y esto sesga las estimaciones que puedan hacerse sobre prevalencia de enfermedad, factores de riesgo y eventos cardiovasculares. (47, 51, 52, 64, 80, 81)
- Existe heterogeneidad en la definición de lesión miocárdica entre los estudios, además de haber diferencias demográficas entre regiones.
- Existe variabilidad en los cuidados y, por otra parte, la recolección de datos no ha sido sistemática. Sin embargo, el hecho de disponer de algunos es, en sí mismo, un triunfo y un reconocimiento de la intención de los médicos tratantes de comunicar las observaciones junto a la cama del paciente, para informar a la comunidad científica.

Actualmente, el tratamiento de la lesión miocárdica aguda en pacientes con COVID-19 es intuitivo. A pesar de nuestros mejores esfuerzos, habrá casos en los que tomemos la decisión clínica equivocada. Necesitamos comprender mejor los mecanismos de lesión; el análisis caso por caso nos orientará en la toma de las decisiones más adecuadas para lograr la recuperación del miocardio.

Respecto de los síndromes coronarios agudos en la era COVID-19, en primer lugar, debemos dejar bien en claro a la población que el mensaje “quédate en casa” no se aplica a aquellos pacientes cuyo motivo de consulta es el dolor precordial. En segundo lugar, debemos tener en cuenta algunas consideraciones a la hora de plantear un enfoque sistemático para la atención de pacientes con un IAM durante la pandemia.

El escenario ideal sería poder determinar rápidamente el diagnóstico de COVID-19, lo que permitiría categorizar el riesgo del paciente, definir el plan de tratamiento (IAM con o sin COVID-19) y determinar el lugar de internación dentro del hospital, si hay o no una sala de hemodinamia específica para COVID-19 y la unidad donde será internado luego del procedimiento.

Se debe garantizar la protección adecuada de todos los trabajadores de la salud en el servicio médico de emergencia, los hospitales de transferencia, el departamento de emergencias del centro con hemodinamia y dentro de la misma sala. (10)

En el momento de llegada, todos los pacientes que requieran la activación de emergencia de la sala de hemodinamia deben ser tratados como posibles portadores de COVID-19. Dado el riesgo potencial de generación de aerosol, todo el personal debe utilizar equipo de protección personal (EPP): camisolín, guantes, máscara facial completa y una máscara respiratoria N95.

La angioplastia primaria es el estándar de atención para pacientes que se presentan en centros con hemodinamia dentro de los 90 minutos del primer contacto médico, aun durante la pandemia de COVID-19, aunque cabe plantear algunas advertencias importantes: (82, 83)

- Cada centro con angioplastia primaria deberá monitorear la capacidad de proporcionarla de manera oportuna en función de la disponibilidad de personal, EPP, sala exclusiva o reacondicionamiento de esta para seguir trabajando. En ausencia de estos recursos, se debe considerar un primer enfoque de fibrinólisis.
- Debemos tener presente que, en casos seleccionados, podrá requerirse mayor tiempo para establecer el diagnóstico de IAM (por ej., la realización de ecocardiograma para evaluar motilidad parietal) o para el manejo específico del paciente con sospecha de COVID-19 que requiere soporte ventilatorio. Por estos motivos, durante la pandemia, puede ser que se prolonguen los tiempos puerta-balón.
- No se recomienda el traslado sistemático de pacientes sin asegurar previamente la logística y la disponibilidad de recursos en el centro que va a recibirlo.
- En los pacientes con confirmación diagnóstica de COVID-19, con ventilación mecánica por síndrome de distrés respiratorio del adulto o neumonía e IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST), con o sin oclusión coronaria aguda, podría considerarse la atención médica compasiva, dada la elevada mortalidad.
- En los casos de síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (SCASEST), los pacientes con COVID-19 positivo o probable deben tratarse médicamente y solo indicarse cinecoronariografía urgente y posible angioplastia en presencia de características clínicas de alto riesgo (score GRACE > 140) o inestabilidad hemodinámica.

De todos modos, estos aspectos deberán adaptarse a cada sistema de emergencias, centro hospitalario y región. Además, deberá existir una comunicación estrecha para optimizar el manejo de los pacientes. Estos son tiempos desafiantes y sin precedentes; tal vez no sea posible ofrecer los tratamientos como de costumbre.

INSUFICIENCIA CARDÍACA

La presencia de insuficiencia cardíaca (IC) en los pacientes con COVID-19 es frecuente. Tanto sea esta una comorbilidad presente en el paciente infectado, como un producto del cuadro infeccioso subyacente, en todos los casos, es claramente un factor de peor pronóstico (84). En un estudio reciente se observó una incidencia del 23% de IC en los pacientes con COVID-19, francamente superior en aquellos que tuvieron peor evolución (51,9% vs. 11,7%), pero no se pudo definir si la causa fue la descompensación de un cuadro preexistente o bien una nueva miocardiopatía debida a la agresión directa viral u otras causas. (47). Mehra y col. demostraron en una cohorte de pacientes de Asia, Europa y Estados Unidos un incremento en el riesgo de muerte intrahospitalaria entre aquellos que presentaron IC vs. los que no la presentaron (15,3% vs. 5,6%), con un OR de 2,48 y un IC95% de 1,62-3,79. (33)

Sin duda, el síndrome de IC crónica actúa como el sustrato ideal para definir una población con peor evolución. La IC crónica es “la tormenta perfecta”, donde se asocian una sobreexpresión de ECA2, actividad inflamatoria crónica que se va exacerbando con la progresión de la enfermedad, disfunción endotelial y un estado protrombótico crónico, todas condiciones que predisponen a una mayor agresividad de la infección viral.

La aparición de un cuadro de IC descompensada puede obedecer a distintas causas.

- a) Puede ser secundaria a un cuadro isquémico generado por un evento trombótico agudo, o un desbalance entre la oferta y la demanda de O₂ (IAM tipo 2) en un paciente con enfermedad coronaria previa o no, por inestabilización de placas ateroscleróticas debido al cuadro inflamatorio sistémico, con tormenta de citoquinas o cambios en la polarización de células inmunitarias, lo que genera un fenotipo más inestable. (47, 59, 81)
- b) Otro mecanismo involucrado es la posibilidad de inflamación microvascular debida a la alta expresión de ECA2 a nivel de los pericitos, lo que provoca una disfunción grave en los pequeños vasos y desencadena la aparición de IAM, sin obstrucciones coronarias (MINOCA). (85)
- c) Puede también ser iatrogénica, como consecuencia de una resucitación agresiva con fluidos en pacientes con deterioro hemodinámico importante y disfunción ventricular previa, así como en aquellos con función sistólica preservada con poca tolerancia a la expansión brusca. También se ha observado la generación de disfunción ventricular o exacerbación de un cuadro previo con el uso de algunos antivirales o corticoides sistémicos. (86-88)
- d) La posibilidad de la presencia de miocarditis, ya sea por agresión e infiltración viral directa o secundaria a la intensa inflamación reactiva, como desencadenante de cuadros de IC no debe ser subestimada.

Se han observado casos aislados de esta patología; algunos reportes han descrito cuadros de miocarditis fulminante con evidencia histológica de una gran infiltración inflamatoria mononuclear (33-35). En un reciente estudio sobre 150 pacientes, se reportó como causa directa de muerte en el 7% de los casos, y como cofactor para el deceso en el 34%. (89) El diagnóstico puede hacerse clínicamente por la presencia de dolor precordial y palpitaciones, cambios electrocardiográficos, elevación de biomarcadores de necrosis y arritmias, pero en muchos casos, se ha observado un cuadro grave con descompensación hemodinámica súbita y muerte. La dificultad diagnóstica radica en las pocas posibilidades de llevar a cabo los métodos diagnósticos que definen la presencia de esta patología, como la RMN o la biopsia endomiocárdica (BEM) (90); en BEM realizadas actualmente en Europa, se observó que la etiología viral estuvo presente entre el 37,8% y el 77,4% de los casos. (91)

Un dato interesante es que la mayoría de las veces, la miocarditis es una complicación tardía de la infección sistémica, que aparece entre los 10 y 15 días posteriores al inicio de la enfermedad, lo que apoyaría las teorías de la respuesta inflamatoria exacerbada (generada por la tormenta de citoquinas o derivada de una reacción autoinmunitaria *de novo*). Esto abriría la posibilidad de instaurar tratamientos más específicos con inmunoglobulinas, esteroides y, en caso necesario, asistencia mecánica circulatoria, cuando hay certeza diagnóstica anatomopatológica. (26, 91)

- e) Otra causa de disfunción ventricular aguda que debe ser tenida en cuenta es la miocardiopatía por estrés, o enfermedad de Takotsubo, desencadenada por la intensa actividad catecolaminérgica asociada a estos cuadros. (92, 93)
- f) La disfunción ventricular derecha aislada o asociada a hipertensión pulmonar grave nos debe hacer pensar en distintos diagnósticos diferenciales. Puede ser secundaria a una cardiopatía previa, en el contexto de enfermedad pulmonar grave y distrés respiratorio concomitante, o ser parte de un cuadro de tromboembolismo pulmonar agudo, entidad que cada vez toma más relevancia dada la creciente evidencia de eventos trombóticos, tanto arteriales como venosos, secundarios al proceso inflamatorio subyacente, tal como surge del análisis de las autopsias de pacientes portadores de COVID-19. (94-96) La presencia de arritmias tanto supraventriculares como ventriculares no es patognomónica de los cuadros cardiogénicos. En los adultos mayores, secundariamente a la hipoxia y el estrés, pueden estar presentes, sobre todo, las supraventriculares. En distintas series se ha visto una incidencia del 16,7%, más frecuente en los pacientes hospitalizados en cuidados críticos (44,4% vs. 6,9%) (51, 64). La aparición de arritmia ventricular grave de presentación brusca, acompañada de mayor

deterioro hemodinámico y un aumento importante de troponinas, debe hacer pensar en un probable cuadro de miocarditis aguda. (91)

El aumento de biomarcadores, tanto de injuria celular (troponinas T e I) como de aquellos que marcan la presencia de estrés miocárdico (péptidos natriuréticos), ha demostrado estar asociado con un peor pronóstico. El aumento de troponinas, como marcador de daño microcelular, es uno de los más referidos. En las distintas series se ha mostrado claramente su importancia, con un rango de aumento entre el 7% y 27,8%, asociado a un OR para mortalidad entre 12 y 80. (47, 51, 89) Es importante seguir de cerca la cinética de la concentración de troponinas. Se ha observado que en aquellos pacientes que sufrieron un aumento continuo de este biomarcador, la mortalidad fue mayor, con una media de 18,5 días hasta el deceso, mientras que cuando permaneció estable, la evolución fue más favorable. (97, 98)

En el caso de los péptidos natriuréticos en el contexto del COVID-19, los resultados han sido un poco más controvertidos. Los péptidos están frecuentemente aumentados en pacientes con insuficiencia respiratoria grave, aun en ausencia de presiones de llenado elevadas o IC descompensada. En los pacientes con COVID-19, se ha observado aumentos de estos biomarcadores, vinculados con peor pronóstico, pero que no se deberían en todos los casos a la presencia de IC aguda. (97-99)

La altísima transmisibilidad del virus y la coexistencia de deterioro hemodinámico y respiratorio agudo, la imposibilidad de evaluar la función ventricular, la presencia de alteraciones segmentarias y condiciones de carga, aun con altas concentraciones de troponinas y/o péptidos natriuréticos, ha conducido en muchos casos a diagnósticos y tratamientos erróneos, que podrían haber sido concausa del aumento del riesgo de muerte de estos pacientes. Esto, sumado a la falta de estudios anatomopatológicos, que seguramente hubieran podido redefinir con mayor certeza la etiología de la muerte, han llevado, tal vez, a un subdiagnóstico de la IC en esta población.

MANEJO PRÁCTICO DE LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA

La irrupción de la pandemia por COVID 19 nos ha llevado a priorizar el manejo práctico de los pacientes con IC en este escenario. Los pacientes con enfermedades crónicas, respiratorias, cardiovasculares, diabetes, HTA, enfermedades autoinmunitarias o cáncer son más proclives a sufrir las peores consecuencias de la infección viral. (81). Los que presentan IC pueden padecer una o más de estas enfermedades, y, por lo tanto, corren mayor riesgo de hospitalización y de sufrir complicaciones graves. La vulnerabilidad clínica de esta población genera la puesta en marcha de medidas

preventivas destinadas a evitar el contagio. Sabemos que una de las acciones más efectivas en este sentido es el aislamiento social, por lo que esta recomendación será prioritaria en todo paciente con IC. (100) Una de las decisiones que genera mayor dificultad es el manejo de la consulta presencial, dada la mayor posibilidad de contagio al circular, tanto en los medios de transporte como en los centros asistenciales. Por otro lado, la ausencia de controles médicos periódicos en pacientes con IC es una de las causas más frecuentes de agravamiento de esta enfermedad.

Se han realizado diferentes recomendaciones para el abordaje de esta situación (101). En los pacientes sin sospechas de infección por COVID 19 se sugiere:

- Minimizar visitas hospitalarias
- Realizar consultas mediante telemedicina, video-llamadas o llamadas telefónicas
- Consulta presencial solo en casos considerados imprescindibles
- Hospital de día solo como alternativa a una internación

En pacientes con sospecha de infección por coronavirus, se sugiere:

- Hacer un seguimiento telefónico, para revisar datos de alarma
- Minimizar visitas hospitalarias
- Realizar unidad de diagnóstico rápido
- Hospitalización domiciliaria

En pacientes confirmados de infección por coronavirus:

- Se establecerán zonas específicas de aislamiento
- Circuitos exclusivos de traslados
- Uso de equipos de protección individual
- Vigilancia de interacciones de tratamientos específicos

Estas recomendaciones, que intentan evitar la exposición a un mayor riesgo de infección, deben seguirse de forma equilibrada, para evitar que aquellos pacientes que necesitan una consulta presencial sufran una descompensación por falta de atención. Cabe destacar que en el curso de esta pandemia, se ha registrado una reducción significativa del ingreso en las unidades de cuidados críticos de pacientes con enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular y síndrome coronario agudo. (102) Esta situación puede ser explicada, en parte, por el temor de los pacientes al contagio al concurrir a un centro asistencial, lo que, en muchos casos, deriva en la postergación de la consulta frente a la presencia de síntomas, y a la falta de una respuesta médica alternativa a la consulta presencial. Por tal razón e intentando jerarquizar los motivos para realizar dichas visitas, estas se recomiendan frente a las siguientes situaciones: empeoramiento de los síntomas o signos de IC que no hayan respondido al aumento ambulatorio de diuréticos, un aumento de >1 grado de clase funcional, presencia de signos de bajo gasto o síncope, descargas repetidas de cardiodesfibrilador,

aparición de alarmas graves en la revisión por telemetría, frecuencia cardíaca repetidamente <40 o >100 latidos por minuto, dolor torácico de perfil isquémico y de características inestables, deseo del paciente consensuado con el médico luego de la valoración riesgo/beneficio, entre otras variables a tener en cuenta. (103)

Como alternativa a la consulta presencial aparecen las consultas virtuales a partir de la necesidad de evitar la circulación de pacientes con IC. Surgen, de manera activa, diferentes sistemas de comunicación a distancia que resuelven, por lo menos en muchas ocasiones, la necesidad de las consultas presenciales. Desde hace muchos años, las unidades de IC han permitido mejorar de manera significativa la calidad de la atención en esta población, teniendo como base de su éxito una comunicación activa con el paciente. Estas unidades de trabajo están compuestas por secretarías, enfermeras y especialistas en IC que trabajan de manera estrecha en contacto con el paciente, utilizando distintas vías de comunicación para su control a lo largo del tiempo. (104)

Entre otras estrategias, se realizan seguimientos telefónicos, envío de información escrita sobre prescripción de medicamentos, explicación sobre cuáles signos y síntomas pueden alertar sobre la progresión de enfermedad, cuándo concurrir a una consulta de manera presencial, cuándo planificar internaciones breves en hospital de día, entre otras tantas medidas. El resultado de estas intervenciones ha demostrado reducir en forma significativa las internaciones por progresión de IC, y en el contexto de esta pandemia, ha pasado a ser un modelo de trabajo a reproducir en los distintos centros asistenciales. (105) Se han desarrollado, con esta finalidad, distintas plataformas; algunas de ellas permiten, además del contacto visual entre el médico y el paciente, establecer una interfase que posibilita el acceso a parámetros tales como signos vitales, oximetría o peso, y efectuar un monitoreo electrocardiográfico. (106) La comunicación con el paciente podrá permitir, en primera instancia, realizar un interrogatorio completo que servirá de orientación para desarrollar la consulta. De esta forma, se puede evaluar la orientación témporo-espacial y la estabilidad clínica, tener un control del tratamiento farmacológico, generar interconsultas con otras especialidades y, de ser necesario, indicar la consulta presencial. La visualización del paciente permitirá obtener algunos datos del examen físico: el aspecto general, la coloración de piel y mucosas, la existencia de signos de congestión (edemas, ingurgitación yugular) y la presencia de disnea de reposo. A su vez, el paciente podrá realizar el autocontrol de signos vitales, peso, tensión arterial, frecuencia cardíaca, como así también enviar los informes de los estudios complementarios realizados. (107) Por otra parte, el sistema permite extender indicaciones médicas y recetas, así como solicitar prácticas complementarias.

Dentro de las limitaciones de la telemedicina se encuentran el difícil acceso a la tecnología en ciertas poblaciones, los pacientes con trastornos cognitivos,

la edad avanzada, la limitación de recursos socioeconómicos, la imposibilidad de realizar un examen físico completo, la falta de soporte por parte de los financiadores de salud y el aspecto médico legal, entre otros.

La aparición de la pandemia generó de manera rápida la necesidad de otra forma de respuesta ante las necesidades de los pacientes, cuyo objetivo fundamental es el de evitar contagios. Es probable que luego de finalizada esta crisis en el sistema de salud, las consultas virtuales permanezcan como una herramienta más a la hora de realizar consultas médicas, y se consoliden como una nueva forma de comunicación médico-paciente (108)

TRASPLANTE CARDÍACO

La pandemia ha puesto en evidencia la vulnerabilidad de los servicios de trasplante, que enfrentan dudas sobre cómo testear los donantes, el riesgo de transmisión del donante al receptor, el impacto de la infección en los receptores, cuestiones de seguridad para los equipos intervinientes en el procedimiento y los cambios que generan las cuarentenas y medidas de aislamiento social en la disponibilidad de donantes.

Así como entendemos que un receptor expuesto al SARS-CoV-2 desarrollará la infección, la posibilidad de transmisión del virus del donante al receptor por trasplante de tejidos, órganos o sangre no está definida. Se consideran varios determinantes, como la exposición del donante y la infectividad en el período de incubación y en el período asintomático, el grado y la duración de la viremia y la viabilidad del virus en la sangre o en los órganos. El período de incubación se estima entre 2 a 14 días, y se ha detectado ARN viral en el plasma (15%) y en heces de pacientes con COVID-19, lo que demuestra que otros sitios, además del tracto respiratorio, pueden afectarse.

Para conocer el impacto sobre la actividad de trasplante en EE. UU. y la variación en el nivel de actividad entre los centros, se condujo una encuesta nacional entre el 24 y el 31 de marzo de 2020. La tasa de respuesta fue del 80%, lo que muestra el interés en conocer el impacto del COVID-19. Se vio que el 18% de los programas de trasplante cardíaco continúan operando sin restricciones, pero varios programas limitan los procedimientos a los casos más graves, como los receptores en estado de emergencia. (109)

Datos nacionales muestran que el número de trasplantes cardíacos en receptores mayores de 18 años realizados durante el período del 1 de marzo al 28 de abril de 2019 fue 24. Durante igual período de este año, el número de trasplantes cardíacos fue 13, lo que representa una caída de 46%. (110)

Conocemos pocos datos de las características clínicas, el manejo y la evolución de COVID-19 luego del trasplante de órganos sólidos durante la pandemia. Respecto de los receptores, un estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico mostró los datos iniciales de 87 receptores de trasplante cardíaco de la provincia de Hubei en el período comprendido entre el 20 de diciem-

bre de 2019 y el 25 de febrero de 2020. Se reportaron 4 receptores con infecciones de vía aérea superior, 3 de los cuales fueron COVID-19 negativos y el cuarto no fue testeado. Todos evolucionaron favorablemente y se observó una tasa muy elevada de cumplimiento de las medidas de protección. Los autores concluyen que los receptores de trasplante cardíaco que cumplieron con las medidas de prevención tuvieron una tasa baja de infección por SARS-CoV-2. (111)

Datos menos favorables muestra una experiencia con 18 receptores de trasplantes de órganos sólidos diagnosticados con COVID-19 al 23 de marzo de 2020 en un centro de Madrid. El 44,4% de los casos eran trasplantes renales; el 33,3%, hepáticos y el 22,2%, cardíacos. El intervalo de tiempo entre el trasplante y la infección fue de 9,3 años. La fiebre y las alteraciones pulmonares con consolidaciones multifocales uni- o bilaterales fueron la forma más común de presentación. La combinación lopinavir/ritonavir fue usada en el 50% de los pacientes y debió discontinuarse en 2. Al 4 de abril, la tasa de mortalidad era del 27,8%. Luego de una mediana de seguimiento de 18 días desde el inicio de los síntomas, el 30% de los sobrevivientes desarrollaron insuficiencia respiratoria progresiva y el 61% fueron dados de alta. Estos datos sugieren un compromiso grave de la infección por COVID-19 en los pacientes trasplantados. (112)

Si bien no disponemos de un tratamiento específico, en forma experimental se recomienda el tratamiento con la combinación de lopinavir/ritonavir, con o sin interferón β , o un inhibidor de la ARN polimerasa, remdesivir, no disponible en nuestro país. El Ministerio de Salud recomienda el uso de lopinavir/ritonavir en casos de neumonía asociada a parámetros de gravedad. Es importante recordar que los inhibidores de proteasa interactúan con los inhibidores de calcineurina. La dosis de estos últimos se ajusta según el valor medido en plasma y, generalmente, alcanza con una o dos dosis semanales.

El otro aspecto aún no resuelto es cómo evaluar un donante de órgano intratorácico durante esta exposición al SARS-CoV-2 y el impacto posible de la infección sobre el equipo de ablación, el de implante y el receptor del órgano. En las dos décadas anteriores, hubo infecciones derivadas de donantes para varios virus, como hepatitis B y C, coriomeningitis linfocítica, rabia o HIV, que son poco frecuentes, pero han sido bien documentadas.

Los profundos cambios impuestos por el aislamiento social, las cuarentenas y las restricciones en la movilidad geográfica, sumados a la capacidad del sistema de salud, hoy saturado por la demanda de los pacientes COVID-19, pueden generar cambios en la lista de espera y aumentar el tiempo de espera del órgano, y la mortalidad

El 20 de marzo de este año, el INCUCAI, en conjunto con la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) y la Sociedad Argentina de Trasplante, publicaron un documento de consenso, "Pandemia de coronavirus 2019-2020". En las consideraciones sobre COVID-19 respecto a "Procuración y trasplante de órganos", se

consideran dos escenarios respecto de la circulación local del virus. En las regiones sin circulación local, se recomienda no aceptar el órgano si el donante es un caso confirmado de COVID, visitó un área de riesgo o estuvo en contacto con un caso positivo en los 21 días previos y no se dispone de PCR negativa actual, o presenta neumonía grave sin causa conocida. En las zonas con circulación local, los donantes se clasifican según el riesgo en donante de riesgo alto, de riesgo intermedio o de riesgo bajo, según la presencia de datos epidemiológicos y clínicos (ver Tablas A y B). Se considera donante de riesgo alto frente a la presencia de 1 o más criterios epidemiológicos y 1 o más criterios clínicos. El riesgo intermedio corresponde al donante con 1 o más criterios epidemiológicos sin criterios clínicos, o 1 o más criterios clínicos sin otro diagnóstico alternativo y sin testeo de PCR para COVID-19. El riesgo bajo se da cuando no hay ningún criterio de riesgo epidemiológico o clínico.

No se recomienda considerar al donante si tiene infección activa por COVID-19, si hay test positivos para PCR COVID-19 durante el operativo de donación o si fue clasificado como donante de riesgo alto y no hay posibilidad de realizar el test de PCR.

Con los donantes clasificados de riesgo intermedio, se sugiere realizar test de PCR para COVID-19. En caso de no ser posible, no utilizar pulmón ni intestino. Debe analizarse detenidamente el riesgo/beneficio de aceptar el órgano; se sugiere limitar el empleo del órgano a casos de receptores en situación de emergencia; debe informarse al receptor y a su familia sobre la falta de tratamiento en caso de transmisión y la donación debe estar consentida en forma expresa.

La Sociedad Argentina de Terapia Intensiva, desde el Comité de Trasplante y Procuración de Órganos y Tejidos, con fecha 12 de abril, elaboró una herramienta

para el *screening* de donantes cadavéricos y la toma de decisiones. (Figura 2)

En el trasplante, varios temas competitivos se unen para determinar que una prueba confiable y altamente sensible con un corto tiempo de respuesta para la presencia de SARS-CoV-2, debe estar ampliamente disponible para la prueba universal de donantes de órganos en todas las regiones. Todos los receptores potenciales también deben analizarse para detectar COVID-19 antes del trasplante. Finalmente, la urgencia de la necesidad de aceptar el órgano debe resolverse en el contexto de los recursos disponibles en cuanto a equipos médicos, personal de atención médica, disponibilidad de camas de cuidados intensivos en hospitales y de equipos de protección personal para todo el personal interviniente. (113)

HIPERTENSIÓN PULMONAR

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una entidad compleja, de baja incidencia y prevalencia, con repercusión clínica progresiva secundaria a la obliteración vascular y la disfunción del ventrículo derecho, y con elevada morbimortalidad durante la evolución. Al configurar una entidad con baja sospecha clínica, el diagnóstico se establece en forma tardía, y cuando se confirma el cuadro clínico, la presencia de IC, la clase funcional avanzada y el índice cardíaco disminuido son hallazgos de elevada frecuencia en los diversos registros publicados.

Todas las publicaciones concuerdan en destacar la vulnerabilidad que presentan los pacientes con diagnóstico previo de enfermedades respiratorias y cardiovasculares en la era del COVID-19, y la presencia de HAP distingue a una población de alto riesgo. Recordemos que el COVID-19 puede generar diferentes procesos de

Viaje a o residencia en un área con transmisión local de COVID-19 en los 21 días previos	
Viaje o procedencia de un área de alto riesgo (CDC nivel 2-3)	
Contacto directo con caso sospechoso o confirmado de COVID-19 en los 21 días previos*	
Diagnóstico confirmado de COVID-19 en los últimos 28 días	
Caso de COVID-19 en la Terapia**	

*Contacto a menos de 1.8 m

*Contacto estrecho: cuidar de, vivir con, visitas, compartir sala de espera o una habitación con un caso, o haber tenido contacto con secreciones de un paciente infectado con COVID-19

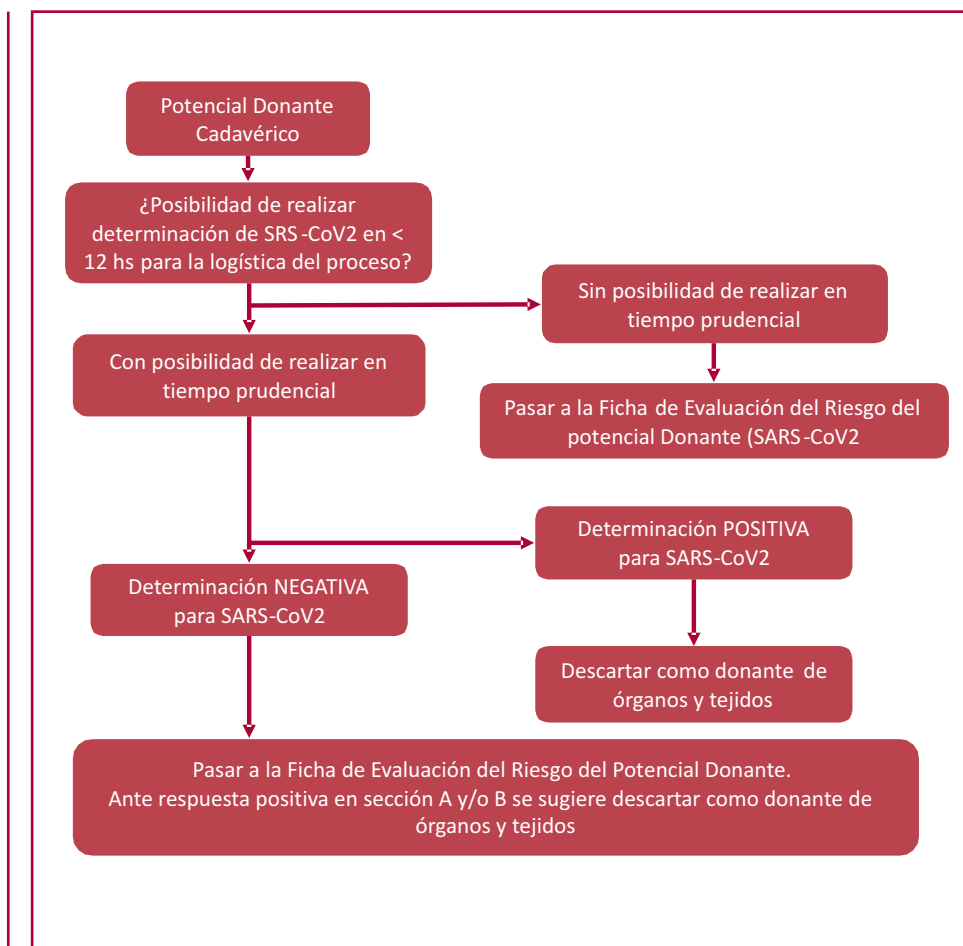
** Si no se puede confirmar que se hayan cumplido todas las medidas recomendadas de Control de Infecciones

Tabla A. Screening epidemiológico (del donante)
Criterios (si-no- no sabe)

Tuvo el donante los siguientes síntomas en los últimos 21 días?	
Fiebre (≥ 38 °C) o fiebre subjetiva	
Astenia o Síntomas gripales, \pm mialgias	
Tos de reciente inicio	
Disnea	
Infiltrado pulmonar	

Tabla B. Screening clínico/
imágenes
Criterios (si-no- no sabe)

Fig. 2. Herramienta para el screening de donantes cadavéricos SARS-2 COV-2. SATI. 12 de abril de 2020



daño pulmonar, que varían entre neumonía, injuria, síndrome de distrés respiratorio del adulto, IC y disfunción del ventrículo derecho. (114, 115) Sin embargo, reportes recientes y revisiones preliminares destacan el predominio de cuadros leves en esta entidad, aunque se requiere mayor casuística y tiempo de seguimiento para refutar o validar dicha información. (116)

Algunas referencias de casos clínicos han demostrado presentaciones leves y se han planteado múltiples hipótesis fisiopatológicas para explicar el mejor pronóstico, como la reducción de los receptores de la ECA2, un efecto protector sobre el remodelado vascular pulmonar, acompañado de mayor secreción de citoquinas y de la actividad de la cascada inflamatoria, que generaría menor daño del virus en su acción local. Asimismo, la anticoagulación podría tener efectos protectores sobre la circulación menor y mayor.

Las recomendaciones sobre las estrategias de prevención de infecciones en esta entidad son similares a la de la población general; no hay información disponible sobre una mayor propensión al contagio, por lo cual las medidas deben ser similares. (117)

Los portadores de HAP deben respetar las mismas conductas que el resto de los individuos susceptibles, pero debemos enfatizar que deben continuar con sus actividades cotidianas (respetando las normas de

protección) y mantener el tratamiento específico y general, según las recomendaciones usuales. Las consultas a los profesionales deben optimizarse sobre la sintomatología presente y eventuales complicaciones; las videollamadas o el contacto telefónico por personal entrenado pueden disminuir el desplazamiento y constituir alternativas útiles en este escenario.

Debemos destacar la relevancia que adquiere la evaluación de los pacientes de elevado riesgo o con reciente diagnóstico o progresión clínica (disnea, angina y/o síncope), ya que el daño colateral por el déficit de atención y tratamiento puede superar ampliamente el riesgo de contagio. Asimismo, las unidades especializadas de hipertensión pulmonar HP deben garantizar el cumplimiento de las medidas adecuadas para maximizar la protección de esta población y la factibilidad de realizar los diversos estudios complementarios, incluso un cateterismo cardíaco derecho, de ser necesario. (118)

El tratamiento específico del proceso infeccioso sigue siendo controversial; disponemos de escasa evidencia científica para recomendar un esquema en particular, aunque diversas drogas pueden utilizarse en los pacientes con HAP, en consenso con el médico de cabecera. Sin embargo, debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacción farmacológica de los antivirales con las drogas específicas para el tratamiento de

la HAP. Es de destacar, al respecto, la interacción de la combinación lopinavir/ritonavir con los antagonistas de los receptores de endotelina, los que aumentan su concentración plasmática, y la incidencia de toxicidad hepática (principalmente con bosentán), por lo cual se sugiere suspenderlos previamente. Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil o tadalafil) y el estimulante de la guanilato ciclasa (riociguat) deben administrarse con precaución por el efecto vasodilatador e hipotensor que generan, por lo cual se recomienda un ajuste individualizado de la dosis. (119) Por otro lado, el remdesivir se caracteriza por presentar un mejor perfil de seguridad y menor nivel de interacción. Otras opciones farmacológicas como la ribavirina y el interferón β no han demostrado, hasta la actualidad, interacciones de relevancia, por lo cual pueden utilizarse sin limitaciones.

En aquellos casos de infección por COVID-19, es necesario alcanzar un adecuado nivel de oxigenación, con cánula nasal de alto flujo, si es requerida, con el objetivo de evitar la utilización de la ventilación no invasiva, debido al riesgo de dispersión viral. Por otro lado, la asistencia mecánica ventilatoria debe reservarse para aquellas situaciones en las cuales es indispensable, ya que podemos promover un empeoramiento del cuadro clínico y una mayor disfunción sistólica del ventrículo derecho, además de generar un escenario muy complejo para alcanzar la extubación.

En los cuadros con disfunción sistólica del ventrículo derecho, debemos optimizar sus propiedades: precarga (expansión o diuréticos, según la presión de fin de diástole), poscarga (drogas vasodilatadoras específicas) e inotrópicas, para mejorar el gasto cardíaco (dobutamina, milrinone o levosimendán). Asimismo, es perentorio excluir los factores desencadenantes, como la presencia de tromboembolismo de pulmón, sepsis, SDRA, anemia, etc. (120) En ciertas condiciones donde se observa descompensación hemodinámica, la utilización de epoprostenol endovenoso (prostanoides) y de óxido nítrico se recomienda por sus propiedades vasodilatadoras, aunque se debe remarcar la necesidad de un manejo ajustado y por grupos de expertos.

El adecuado manejo de los fluidos es un desafío complejo de esta entidad, ya que se observan efectos nocivos, tanto con la hipovolemia (disminución de la precarga) como con el incremento de la presión de fin de diástole del VD, que generan disminución del índice cardíaco y, en consecuencia, de la presión arterial y la perfusión tisular. En presencia de sobrecarga hídrica, se deben utilizar diuréticos de asa como drogas de elección y/o la ultrafiltración precoz, para disminuir la presión de la aurícula derecha y mejorar la eficiencia ventricular derecha y la función renal.

Entre las consideraciones generales que hay que destacar, debemos jerarquizar la importancia que asume mantener las actividades diarias, el ejercicio físico rutinario indicado, una adecuada nutrición y cumplir con el plan de inmunización. El soporte psicológico cobra una vital relevancia para el sostén del paciente y su grupo familiar; síntomas como la ansiedad, el miedo

o la depresión requieren de una terapéutica interdisciplinaria y precoz. Sin embargo, debemos resaltar un concepto vital en esta patología: las recomendaciones que indicamos se refieren al aislamiento físico, ya que las actividades sociales a distancia deben continuar.

Queremos, por último, remarcar que, hasta la fecha, la información disponible de la asociación entre HP y COVID-19 es escasa, referida a series de casos, por lo cual debemos interpretar con cautela estas observaciones, ya que la información presenta frecuentes variaciones.

TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN

Se han descrito serias alteraciones de la coagulación en la forma grave de COVID-19. La coagulación es un proceso que requiere equilibrio entre la cantidad y activación de las sustancias procoagulantes y las profibrinolíticas para asegurar una correcta trombosis en los sitios de daño vascular, prevenir la formación de trombo en ausencia de este y restringir el coágulo a los sitios indicados. Patologías como la coagulación intravascular diseminada (CID) o la microangiopatía trombótica (MAT) constituyen una alteración de este equilibrio y son trastornos sistémicos con el potencial de causar trombosis y hemorragias. En el caso de la CID, la activación sin freno del sistema de coagulación puede darse por la exposición a sustancias procoagulantes, como el factor tisular (FT), componentes bacterianos, inflamatorios u oncológicos. En la hemólisis intravascular grave, existe una liberación desmedida de FT desde los monocitos, con la generación de citoquinas, como el factor de necrosis tumoral (FNT) o la interleuquina 1 (IL1), con el potencial de gatillar una CID. (121) En la sepsis, otra patología capaz de desatar una CID, la disfunción endotelial causada por la infección conduce a un exceso de producción de trombina y disminución de la fibrinólisis. Un ejemplo extremo generado por la liberación masiva de citoquinas con la consecuente activación del sistema de coagulación es la linfocitosis hemofagocítica secundaria, frecuentemente vinculada a infecciones virales. (122) Otro activador importante del sistema de coagulación son los productos de degradación del ADN libres (esto es, fuera del citoplasma), que pueden ser generados por inflamación grave. Una marcada activación de la coagulación puede llevar a una coagulopatía por consumo, plaquetopenia y déficit de anticoagulantes endógenos como la proteína S, C o la antitrombina. La CID puede ser aguda o crónica. En la forma aguda, predomina el sangrado debido a que el consumo de los factores no puede ser compensado por su generación y a que los productos de degradación del fibrinógeno comprometen la formación de fibrina y la agregación plaquetaria. La forma crónica tiende más a la tromboembolia debido a que la producción de factores de coagulación continúa y, por ende, el proceso de trombosis es continuo.

En la MAT, se encuentran más comprometidas las plaquetas que el sistema de coagulación y, en ge-

neral, no cursa con un déficit marcado de factores de coagulación o tanto compromiso en los parámetros de laboratorio que los involucran.

En el contexto de una infección, en este caso viral, la activación del sistema de coagulación es esencial junto al sistema inmunitario para contrarrestar la diseminación del virus. Aunque en contraposición existe el riesgo de que la respuesta inflamatoria sea masiva y el estímulo procoagulante eleve el riesgo de trombosis, tanto pulmonar como de otros órganos (123-125), es bien sabido que virus como el Ébola o el citomegalovirus (CMV) pueden inducir CID, y es, en consecuencia, dable pensar que el SARS-CoV-2 pueda hacer lo mismo.

Los parámetros de coagulación alterados que observamos en los laboratorios de algunos pacientes con COVID-19 grave pueden corresponderse, en algunos casos, con una CID o una MAT. En otros, no alcanzan a cumplir todos los criterios diagnósticos necesarios para determinar la presencia de una de estas patologías. Lo que sí parece estar claro, hasta el momento, es que su alteración conlleva peor pronóstico. (126, 127)

Como ya se desarrolló en el apartado respectivo, algunos pacientes con COVID-19 cursan con afectación pulmonar, de tipo del SDRA. La lesión endotelial y la alteración vascular han sido descritas en el SDRA hace años, así como la correlación entre su gravedad y su pronóstico. (128) La hipoxia puede inducir trombosis, no solamente a través del aumento de la viscosidad sanguínea (129), sino también mediante la activación de mediadores que la potencian. (130)

Numerosas publicaciones refieren que el SARS-CoV-2 desencadena, en los casos graves, una tormenta de citoquinas que, finalmente, lleva a la activación del sistema de coagulación y causa trombosis microvascular. (122) En un trabajo publicado recientemente, Tang y colaboradores describen que alrededor del 71% de los fallecidos y el 0,6% de los sobrevivientes presentan evidencia de CID en los estudios de laboratorio. Basado en sus hallazgos, este grupo concluye que la CID es un fenómeno frecuente que indica el empeoramiento del pronóstico de la neumonía vinculada al SARS-CoV-2 y está asociado con la mortalidad. (126) La frecuencia con la que se da este fenómeno no es del todo clara. El dímero D y los productos de degradación del fibrinógeno (PDF) podrían servir como marcadores de riesgo. (126)

Este estado protrombótico genera patología tromboembólica venosa y arterial. Se han reportado, por ejemplo, tasas mayores de isquemia arterial de miembros (131) en pacientes con COVID-19, y de afectación neurológica o renal. De hecho, sus manifestaciones clínicas, en algunos casos, pasaron a ser criterios de sospecha clínica para la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Si bien las alteraciones en la coagulación han sido demostradas, en su mayoría, en pacientes con enfermedad grave, también hay reportes de alteración de parámetros de laboratorio en pacientes con seguimiento ambulatorio, es decir, sin expresión grave de la enfermedad. (95, 132)

Se ha descrito, a su vez, la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos en tres pacientes en estado crítico en la ciudad de Wuhan al comienzo de la pandemia. (133) Aún no se puede afirmar que la generación de estos anticuerpos constituya una condición frecuente en esta patología. La hipótesis de algún fenómeno que involucra autoinmunidad se ha visto reforzada últimamente por los reportes de niños con COVID y enfermedad de Kawasaki. (134)

En numerosos trabajos de anatomía patológica publicados hasta el momento, todos con escaso tamaño de muestra, se describe la presencia de microtrombosis vascular pulmonar en mayor o menor medida. Yao y col., sobre una muestra de tres autopsias mínimamente invasivas, hallaron a nivel pulmonar, además de una inflamación exudativa alveolar, compromiso intersticial y trombos hialinos en los vasos que transcurren por los septos interalveolares. (135) A su vez, un grupo en San Pablo publicó una serie de 10 necropsias guiadas por ecografía, en las que se evidenció la presencia de un número variable de pequeños trombos fibróticos en las arteriolas pulmonares, además de las alteraciones alveolares exudativo-proliferativas. Estos se hallaban tanto en áreas de parénquima pulmonar enfermo como conservado. Se observó, también, tumefacción endotelial y gran número de megacariocitos pulmonares, indicadores de activación de la cascada de coagulación. Por las características de estas biopsias, no se pudo evaluar grandes arterias, como para descartar o confirmar la presencia de embolia de pulmón. (136) En una serie de cuatro necropsias en Nueva Orleans, se observó daño alveolar difuso, con marcado infiltrado intersticial y presencia de microtrombos a nivel capilar. Se observó también importante infiltrado megacariocítico, lo que puede justificar la ausencia de plaquetopenia, a pesar de la probable CID. Existe la duda de si el virus puede infectar los megacariocitos, algo que ya se observó con el SARS-CoV-1. (137)

Tang y colaboradores reconocieron en una cohorte retrospectiva de 450 pacientes con COVID-19 grave a la edad, el tiempo de protrombina, el dímero D y el recuento plaquetario como factores pronósticos para mortalidad a corto plazo (28 días). (138) A su vez, como hipótesis terapéutica, promovieron la utilización de heparina en forma rutinaria. Si bien en el global de pacientes no hubo beneficio, en aquellos con marcadores de CID presentes, como el dímero D elevado en más de 6 veces o la presencia de un puntaje de coagulopatía inducida por sepsis mayor de 4, se observó beneficio con la anticoagulación. Hay que recalcar que la dosis de heparina utilizada fue, mayormente, en rango de profilaxis, y no fue un estudio aleatorizado. (138, 139) Algunas sociedades internacionales han planteado la indicación de heparina de bajo peso molecular en dosis profilácticas para aquellos pacientes hospitalizados por COVID-19 sin riesgo elevado de sangrado. (140) Existen dudas con respecto a la intensidad de la anticoagulación, ya que algunos grupos plantean que las dosis de profilaxis pueden no ser suficientes en estos

pacientes. (141) No obstante, aún no hay recomendaciones para ir más allá en cuanto a anticoagulación si no hay un criterio definido para hacerlo.

Está claro que la coagulopatía y sus indicadores de laboratorio constituyen un marcador pronóstico, pero hasta el momento, no hay una línea de tratamiento generalizada. Si bien numerosos grupos en todo el mundo están planteando la necesidad de anticoagulación, y muchos la han aplicado con buenos y promisorios resultados, aún no hay trabajos con la calidad metodológica necesaria para fundamentar una clara indicación.

La posibilidad de que la combinación y coadyuvancia de drogas antiinflamatorias y anticoagulantes logre cortar el círculo vicioso de inflamación y activación de la coagulación, ya descrito por Marongiu y col. (123), deberá ser evaluada en futuros estudios de intervención.

EFFECTOS ADVERSOS CARDIOVASCULARES DERIVADOS DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL COVID-19

Diferentes drogas han sido evaluadas en el tratamiento de COVID-19. Por el momento, los fármacos utilizados no son novedosos, sino que se trata de drogas conocidas aplicadas para otras patologías, de manera que, en general, sus efectos cardiovasculares ya se conocen. Las complicaciones cardiovasculares, propias del COVID-19, exponen a los pacientes a una mayor vulnerabilidad frente a los tratamientos administrados y generan incertidumbre en cuanto a los efectos adversos. Como en todo paciente en estado crítico, el tratamiento cardiológico crónico debe reevaluarse. Naturalmente ante el compromiso hemodinámico, todos los medicamentos se ajustarán a la situación en forma dinámica.

Antivirales

Son las drogas sobre las que se ha depositado mayor expectativa en estos meses. La ribavirina es un antiviral análogo de la guanina, que se une al sitio activo de la ARN polimerasa dependiente del ARN viral. Su uso está indicado en los pacientes con hepatitis C y podría ser útil frente al COVID-19. (142) Los estudios *in vitro* sugieren que es necesaria una alta concentración de esta droga para inhibir al virus; también que su efecto podría potenciarse combinándola con lopinavir o ritonavir. Una revisión sistemática de la evidencia disponible no demostró beneficio. (143) No se han reportado efectos adversos cardiovasculares. Los principales efectos adversos fueron hematológicos y hepáticos. Es importante tener presente que la ribavirina interactúa con la warfarina (144), por lo que debe realizarse un control muy estricto en los pacientes anticoagulados con antagonistas de la vitamina K, para no exponerlos a riesgo hemorrágico.

Lopinavir ritonavir es una combinación de anti-retrovirales inhibidores de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana, utilizada en enfermos VIH positivos, y se encuentra también en fase de evaluación en pacientes con COVID-19. La intolerancia digestiva y la alteración del hepatograma han sido reportados como

efectos adversos frecuentes con una dosis estándar de 400/100 mg, dos veces por día. Las alteraciones en el ritmo cardíaco y la prolongación del intervalo QT son los efectos cardiovasculares más descriptos, por lo que resulta esencial considerar el riesgo basal del paciente y la medicación concomitante que esté recibiendo.

Más allá de las alteraciones en el ECG, es importante considerar que el lopinavir y el ritonavir interactúan con los nuevos anticoagulantes apixabán y rivaroxabán. (10) También estos antivirales impactan sobre los efectos de los antiplaquetarios. Pueden aumentar el efecto del ticagrelor y reducir el del clopidogrel, por lo que el prasugrel podría constituir una opción; tampoco impactan sobre el efecto del cangrelor, que se administra por vía endovenosa. Es conocida también su interacción con las estatinas, aunque es factible el uso de rosuvastatina o atorvastatina.

El remdesivir es un antiviral originalmente desarrollado para combatir el virus Ébola. Por el momento no existe evidencia suficiente para afirmar su efecto beneficioso en pacientes con COVID-19. (145) Pese a haberse testeado en pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad, no ha demostrado efectos adversos cardiovasculares graves; el más reportado fue la hipotensión.

Si bien el oseltamivir no ha demostrado eficacia en los pacientes con COVID-19, muchos pacientes en quienes se sospecha también influenza lo reciben y debe tenerse presente que también prolonga el QT. (146)

Cloroquina, hidroxiclороquina y azitromicina

Una de las primeras alternativas propuestas para el tratamiento de los pacientes ha sido el uso de cloroquina o hidroxiclороquina, muchas veces en combinación con azitromicina. Sin embargo, estos fármacos no han demostrado efectividad hasta el presente. (147, 148) Al igual que otras drogas potencialmente útiles para el COVID-19, también estas prolongan el QT.

En el uso a corto plazo, la cloroquina y la hidroxiclороquina prolongan el QTc, especialmente en ancianos con cardiopatía previa (que son también los pacientes de mayor riesgo por COVID-19). La coadministración con azitromicina, que también prolonga el QTc, incrementa el riesgo. Se han llevado a cabo varios ensayos en los que se testeó en la cloroquina o la hidroxiclороquina en pacientes con COVID-19, aunque, hasta el momento, dichos estudios son de limitada calidad científica (reducido número de pacientes, publicaciones sin revisión por pares, modificación del diseño del estudio por la disminución del periodo de seguimiento o del número de pacientes a incluir). (149, 150) No está aún establecido cuál es la seguridad cardiovascular de estas drogas; es posible que pacientes con formas más graves de COVID-19 tengan también daño directo por acción del virus, miocarditis inmunitaria o daño coronario, con lo cual es probable que su uso entrañe mayor riesgo cardíaco que su administración en fases más precoces de la enfermedad. Es imperativa una evaluación rigurosa del intervalo QT, antes de su ad-

ministración, y también posteriormente, para evaluar los efectos de la droga. Asimismo, es necesario revisar y reevaluar el resto de la medicación que el paciente esté recibiendo para disminuir riesgos.

En aquellos pacientes con diagnóstico conocido de QT largo congénito, o en aquellos con antecedentes de taquicardia ventricular polimorfa inducida por drogas, el uso de estos agentes es mucho más riesgoso y deben sopesarse con mucho detenimiento riesgos y beneficios para definir su indicación. En caso de administrarse, es fundamental un monitoreo estricto. En un ensayo llevado a cabo en Brasil, Borla et al. evaluaron en 81 pacientes la seguridad de la cloroquina en dos esquemas diferentes, dosis alta: 600 mg dos veces diarias durante 10 días, vs. dosis baja; 450 mg/día durante 4 días, con el agregado de azitromicina en la mayoría de estos pacientes. La incidencia de QTc mayor de 500 mseg fue del 11% en el grupo dosis baja y del 19% en el grupo dosis alta. La mortalidad fue mayor en el grupo dosis alta: 39% (16/41) versus 15% (6/40) con dosis baja, aunque se trató de un grupo de mayor riesgo. Los autores no diagnosticaron ninguna taquicardia ventricular polimórfica consecuencia de la prolongación del QT. Se trata de un estudio con muchas limitaciones metodológicas, donde, probablemente, la información más trascendente desde el punto de vista cardiológico sea la incidencia de prolongación del QT, especialmente al utilizar un protocolo con dosis alta. Con resultados similares, Mercurio et al. observaron que en 19% de los pacientes que recibieron hidroxiclороquina, el QTc se prolongó a más de 500 mseg y en el 3% fue mayor de 600 mseg. Cuando además de hidroxiclороquina los pacientes recibieron azitromicina, la incidencia de QTc mayor de 500 mseg fue del 21% y en un 13% fue mayor de 600 mseg. (151)

Tisdale y colaboradores desarrollaron un *score* de riesgo para prolongación del intervalo QT a fin de identificar los pacientes más propensos a presentar este efecto adverso. La edad avanzada, el género femenino, los trastornos hidroelectrolíticos, la isquemia miocárdica o la disfunción ventricular, además del tratamiento con drogas que prolongan el QT, se asociaron con mayor riesgo. (152)

Corticoides

En junio de 2020 y como parte del megaensayo Recovery, la Universidad de Oxford anunció el efecto beneficioso de la dexametasona en pacientes con COVID-19 en fases avanzadas de la enfermedad, con un esquema de tratamiento que consiste en la administración diaria de 6 mg a lo largo de 10 días. Este estudio no ha sido publicado, por lo que la información disponible aún es escasa. La tolerancia y los efectos adversos cardiovasculares pueden ser particularmente diferentes en estos pacientes con enfermedad grave.

La ventaja que tiene la dexametasona en relación con la hidrocortisona es su menor efecto mineralocor-

ticoide, con lo cual la retención hidrosalina, la hipertensión arterial y los trastornos hidroelectrolíticos tenderían a ser menores. Sin embargo, este es un aspecto que no puede ser soslayado, en especial en pacientes vulnerables al desarrollo de insuficiencia cardíaca. En estudios en individuos sanos, la administración aguda de dexametasona se asoció con hiperglucemia, pero también hiperinsulinemia y aumento de peso. (153)

En relación con el uso de corticoides en insuficiencia cardíaca aguda, la evidencia es muy limitada. Miró y col. compararon la evolución de pacientes con insuficiencia cardíaca, con y sin administración de corticoides en la sala de emergencias, y al ajustar por gravedad de la enfermedad y comorbilidades, no observaron diferencias entre ambos grupos. (154)

CONCLUSIÓN

La pandemia COVID 19 ha impuesto al género humano un desafío impensado meses atrás. Como consecuencia de la acción de un enemigo invisible, ampliamente diseminado y que ataca por mecanismos aún no totalmente desentrañados, millones de personas han sido afectadas y cientos de miles han muerto en poco tiempo. Los sistemas de salud han sido desbordados, y hemos asistido a marchas y contramarchas, a teorías efímeras, y opiniones contradictorias. La vida cotidiana y nuestros intercambios están impregnados por el virus, estemos sanos o enfermos. Es mucho lo que todavía no se sabe, pero mucho también lo que hemos aprendido. Denodadamente científicos de todas las ramas del conocimiento, desde las ciencias básicas hasta las sociales han intentado acercarse a la verdad. Difícil tarea cuando se trata de una enfermedad que apenas tiene medio año de vida, con síntomas y signos cuya incidencia se muestra variable a medida que pasa el tiempo, con métodos diagnósticos que distan de ser estándar de oro, y tratamientos que son entronizados y descartados en cuestión de semanas.

La afección cardiovascular en sus diferentes manifestaciones es central a la hora de comprender el modo de acción del virus, y la forma de muerte de muchos de los pacientes. La presente revisión presenta una evaluación exhaustiva del saber disponible hasta ahora, y es esperable que contribuya a la más adecuada toma de decisiones. En este contexto los autores, de cualquier manera, entienden que, seguramente, algunas de sus afirmaciones, basadas todas ellas en referencias concretas, podrán ser rebatidas, no porque impliquen una opinión que merece discutirse, sino porque, veloz, la realidad y nuevos hallazgos vendrán a hacerlo. Como siempre, nueva investigación y el paso del tiempo consolidarán el conocimiento definitivo.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véase formulario de conflicto de intereses de los autores en la web / Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270-3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
2. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:259-60. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
3. Datos epidemiológicos de la OMS. <https://www.who.int/es/>
4. Fuente Ministerio de Salud de la Nación. Disponible en: Argentina. gob.ar/salud/Coronavirus-COVID-19.
5. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020;94:91-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
6. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol* 2020 Mar 27. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>
7. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2020;141:1648-55. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>
8. De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, Calabro MP, Curcio A, Filardi PP, et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J* 2020;41:2083-8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa409>
9. Krumholz H. Where Have All the Heart Attacks Gone? *The New York Times*. Published April 6, 2020 Updated May 14, 2020.
10. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2352-71. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
11. Pappa S, Ntella V, Giannakas T, Giannakoulis VG, Papoutsis E, Katsaounou P. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2020;S0889-1591(20)30845-X. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.026>
12. Fuster V, Varieur Turco J. COVID-19: A Lesson in Humility and an Opportunity for Sagacity and Hope. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2625-6. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.008>
13. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 2020;92:418-23. <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
14. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019;17:181-92. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
15. Chan JW, Ng CK, Chan YH, Mok TY, Lee S, Chu SY, et al. Short term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Thorax* 2003;58:686-9. <https://doi.org/10.1136/thorax.58.8.686>
16. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2016;49:129-33. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.06.015>
17. Cai J, Sun W, Huang J, Gamber M, Wu J, He G. Indirect Virus Transmission in Cluster of COVID-19 Cases, Wenzhou, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020;26:1343-5. <https://doi.org/10.3201/eid2606.200412>
18. 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* 2020;382:1564-7. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
19. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020;172:577-82. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
20. Zhang S, Diao M, Yu W, Pei L, Lin Z, Chen D. Estimation of the reproductive number of novel coronavirus (COVID-19) and the probable outbreak size on the Diamond Princess cruise ship: A data-driven analysis. *Int J Infect Dis* 2020;93:201-4. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.033>
21. Chan JF, Yip CC, To KK, Tang TH, Wong SC, Leung KH, et al. Improved Molecular Diagnosis of COVID-19 by the Novel, Highly Sensitive and Specific COVID-19-RdRp/Hel Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay Validated In Vitro and with Clinical Specimens. *J Clin Microbiol* 2020; 58:e00310-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.00310-20>
22. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020;181:271-80. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
23. Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, Cohen JB, Mohareb AM. Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System—a Call for Epidemiologic Investigations. *Clin Infect Dis* 2020;Mar 26:ciaa329. Online ahead of print. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa329>
24. Turner AJ, Tipnis SR, Guy JL, Rice G, Hooper NM. ACEH/ACE2 is a novel mammalian metallopeptidase and a homologue of angiotensin-converting enzyme insensitive to ACE inhibitors. *Can J Physiol Pharmacol* 2002;80:346-53. <https://doi.org/10.1139/y02-021>
25. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 Axis of the Renin-Angiotensin System in Heart Failure. *Circ Res* 2016;118:1313-26. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.307708>
26. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res* 2020;116:1097-100. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>
27. Vaduganathan M, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Covid-19. *Reply N Engl J Med* 2020;382:1653-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2013707>
28. Brojakowska A, Narula J, Shimony R, Bander J. Clinical Implications of SARS-Cov2 Interaction with Renin Angiotensin System. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75:3085-95. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.028>
29. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020;323:2052-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
30. Mancía G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;282:2431-40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2006923>
31. Mehta N, Kalra A, Nowacki AS, Anjewierden S, Han Z, Bhat P, et al. Association of Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; May 5:e201855. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1855>. Online ahead of print.
32. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2441-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa200875>.
33. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:e102. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007621>. Online ahead of print.
34. Rubin EJ. Expression of Concern: Mehra MR et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2464. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2021225>.
35. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer

- MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1653-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMs2005760>
36. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J* 2020;41:1801-3. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa235>
37. Murray E, Tomaszewski M, Guzik TJ. Binding of SARS-CoV-2 and angiotensin-converting enzyme 2: clinical implications. *Cardiovasc Res* 2020;116:e87-e9. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa096>
38. Chen L, Hao G. The role of angiotensin-converting enzyme 2 in coronaviruses/influenza viruses and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2020. Apr 8;cvaa093. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa093>. Online ahead of print.
39. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>
40. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
41. <https://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19/>
42. <https://www.sac.org.ar/institucional/posicion-de-la-sociedad-argentina-de-cardiologia-sobre-los-pacientes-portadores-de-hipertension-arterial-y-o-insuficiencia-cardiaca-en-tratamiento-con-farmacos-que-actuan-sobre-el-sistema-renina-angio/>
43. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526-33. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>
44. Gattinoni L, Marini JJ, Pesenti A, Quintel M, Mancebo J, Brochard L. The "baby lung" became an adult. *Intensive Care Med* 2016;42:663-73. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4200-8>
45. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:438-42. <https://doi.org/10.1164/rccm.201605-1081CP>
46. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020;46:1099-102. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>
47. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
48. Marini JJ, Rocco PRM, Gattinoni L. Static and Dynamic Contributors to Ventilator-induced Lung Injury in Clinical Practice. Pressure, Energy, and Power. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:767-74. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1545CI>
49. Marini JJ, Hotchkiss JR, Broccard AF. Bench-to-bedside review: microvascular and airspace linkage in ventilator-induced lung injury. *Crit Care* 2003;7:435-44. <https://doi.org/10.1186/cc2392>
50. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020; Feb 19. <https://doi.org/10.1111/all.14238>. Online ahead of print.
51. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323:1061-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
52. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020; Mar 25:e200950. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>. Online ahead of print.
53. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020;Mar 16:ciaa272. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa272>. Online ahead of print.
54. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
55. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* 2020;20:669-77. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7)
56. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020 Mar 23. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>. Online ahead of print.
57. Porcheddu R, Serra C, Kelvin D, Kelvin N, Rubino S. Similarity in Case Fatality Rates (CFR) of COVID-19/SARS-COV-2 in Italy and China. *J Infect Dev Ctries* 2020;14:125-8. <https://doi.org/10.3855/jidc.12600>
58. <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informe-diario/17/06/2020>
59. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020;109:531-8. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>
60. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Acad Emerg Med* 2020;8:e35.
61. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli 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; 323:1574-81. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
62. Costa I, Bittar CS, Rizk SI, Araujo Filho AE, Santos KAQ, Machado TIV, et al. The Heart and COVID-19: What Cardiologists Need to Know. *Arq Bras Cardiol* 2020; 114:805-16. <https://doi.org/10.36660/abc.20200279>
63. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
64. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; Mar 27:e201017. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>. Online ahead of print.
65. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med* 2020;130:304-9. <https://doi.org/10.20452/pamw.15272>
66. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:395-403. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018>
67. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)* 2020; Apr 9. <https://doi.org/10.1002/oby.22831>. Online ahead of print.
68. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation* 2020; Apr 22. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659>. Online ahead of print.
69. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence. *Tob Induc Dis* 2020;18:20. <https://doi.org/10.18332/tid/119324>
70. Patanavanich R, Glantz S. Smoking is Associated with COVID-19 Progression: A Meta-Analysis. *medRxiv* 2020.04.13.20063669. <https://doi.org/10.1101/2020.04.13.20063669>
71. Liu W, Tao ZW, Wang L, Yuan ML, Liu K, Zhou L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)* 2020;133:1032-8. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000775>
72. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois

- F, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis* 2020. Apr 9;ciaa415. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa415>. Online ahead of print.
73. CDC Center for Disease Control and Prevention. Provisional Death Counts for Coronavirus Disease (COVID-19). <https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/covid19/index.htm>
74. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT, Jr. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation* 2020;141:1903-14 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349>
75. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest* 2009;39:618-25. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x>
76. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017;39:529-39. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>
77. Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV, Marinich IG, Kiselev OI, Lobzin YV, et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects. *Eur Heart J* 2007;28:1205-10. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm035>
78. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med* 2018;378:345-53. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702090>
79. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004;351:2611-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041747>
80. Wei JF, Huang FY, Xiong TY, Liu Q, Chen H, Wang H, et al. Acute myocardial injury is common in patients with covid-19 and impairs their prognosis. *Heart* 2020 Apr 30; Apr 30:heartjnl-2020-317007. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317007>. Online ahead of print.
81. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
82. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>.
83. Mahmud E, Dauerman HL, Welt FG, Messenger JC, Rao SV, Grines C, et al. Management of Acute Myocardial Infarction During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020. Apr 21:S0735-1097(20)35026-9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.039>. Online ahead of print.
84. Mehra MR, Ruschitzka F. COVID-19 Illness and Heart Failure: A Missing Link? *JACC Heart Fail* 2020;8:512-4. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.03.004>
85. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliati M, Sciutti F, Botazzi A, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2020;22:911-5. <https://doi.org/10.1002/ehf.1828>
86. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020;133:1025-31. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000744>
87. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020;8:420-2. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
88. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020;63:364-74. <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>
89. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020;46:846-8. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
90. Kuhl U, Pauschinger M, Seeberg B, Lassner D, Noutsias M, Poller W, et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction. *Circulation* 2005;112:1965-70. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.548156>
91. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz* 2020;45:230-2. <https://doi.org/10.1007/s00059-020-04909-z>
92. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, Topkara VK, Clerkin KJ, Horn E, et al. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation* 2020; 141:1930-6. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164>
93. Sala S, Peretto G, Gramegna M, Palmisano A, Villatore A, Vignale D, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J* 2020;41:1861-2. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa286>
94. Shi Z, Fu W. Diagnosis and treatment recommendation for novel coronavirus pneumonia related isolated distal deep vein thrombosis. *Shanghai Medical Journal*, 2020. Available: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1366.R.20200225.1444.004.html>
95. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145-7. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
96. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation* 2020;Apr 24. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430>. Online ahead of print.
97. 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* 2020;Apr 30;cvaa106. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>. Online ahead of print
98. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized with COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol* 2020 Jun 5:S0735-1097(20)35552-2. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.007>. Online ahead of print.
99. Gao L, Jiang D, Wen XS, Cheng XC, Sun M, He B, et al. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. *Respir Res* 2020;21:83.
100. Recomendaciones de la Asociación de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología. Disponible en: <https://secardiologia.es/multimedia/directos-online/11481-implicaciones-de-covid-19-para-el-paciente-con-insuficiencia-cardiaca-trasplante-cardiaco-y-asistencia-ventricular>
101. Ministerio de Sanidad. Procedimiento de actuación frente a casos de infección por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2). Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov>.
102. Garcia S, Albaghdadi MS, Meraj PM, Schmidt C, Garberich R, Jaffer FA, et al. Reduction in ST-Segment Elevation Cardiac Catheterization Laboratory Activations in the United States during COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2871-2. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.011>.
103. deShazo RD, Parker SB. Lessons Learned from Mississippi's Telehealth Approach to Health Disparities. *Am J Med* 2017;130:403-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.11.005>
104. Comin-Colet J, Enjuanes C, Verdu-Rotellar JM, Linas A, Ruiz-Rodriguez P, Gonzalez-Robledo G, et al. Impact on clinical events and healthcare costs of adding telemedicine to multidisciplinary disease management programmes for heart failure: Results of a randomized controlled trial. *J Telemed Telecare* 2016;22:282-95. <https://doi.org/10.1177/1357633X15600583>
105. GESICA Investigators. Randomised trial of telephone intervention in chronic heart failure: DIAL trial. *BMJ* 2005;331:425. <https://doi.org/10.1136/bmj.38516.398067.E0>.

106. Nord G, Rising KL, Band RA, Carr BG, Hollander JE. On-demand synchronous audio video telemedicine visits are cost effective. *Am J Emerg Med* 2019;37:890-4. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.08.017>
107. Gorodeski EZ, Goyal P, Cox ZL, Thibodeau JT, Reay RE, Rasmussen K, et al. Virtual Visits for Care of Patients with Heart Failure in the Era of COVID-19: A Statement from the Heart Failure Society of America. *J Card Fail* 2020 Apr 18;S1071-9164(20)30367-5. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.04.008>. Online ahead of print.
108. Hollander JE, Carr BG. Virtually Perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1679-81. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2003539>.
109. Boyarsky BJ, Po-Yu Chiang T, Werbel WA, Durand CM, Avery RK, Getsin SN, et al. Early impact of COVID-19 on transplant center practices and policies in the United States. *Am J Transplant* 2020;Apr 13:10.1111/ajt.15915. <https://doi.org/10.1111/ajt.15915>. Online ahead of print.
110. <https://cresi.incucai.gov.ar/download/28/04/2020>
111. Ren ZL, Hu R, Wang ZW, Zhang M, Ruan YL, Wu ZY, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of heart transplant recipients during the 2019 coronavirus outbreak in Wuhan, China: A descriptive survey report. *J Heart Lung Transplant* 2020;39:412-7. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.008>
112. Fernandez-Ruiz M, Andres A, Loinaz C, Delgado JF, Lopez-Medrano F, San Juan R, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: A single-center case series from Spain. *Am J Transplant* 2020; Apr 16. <https://doi.org/10.1111/ajt.15929>. Online ahead of print.
113. Woolley AE, Mehra MR. Dilemma of organ donation in transplantation and the COVID-19 pandemic. *J Heart Lung Transplant* 2020;39:410-1. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.017>
114. Price LC, Wort SJ. Pulmonary hypertension in ARDS: inflammation matters! *Thorax* 2017;72:396-7. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209199>
115. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, Zaiman AL, Hummers LK, Boyce D, et al. Outcomes of hospitalisation for right heart failure in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011;38:359-67. <https://doi.org/10.1183/09031936.00148310>
116. Horn EM, Chakinala M, Oudiz R, Joseloff E, Rosenzweig EB. Could pulmonary arterial hypertension patients be at a lower risk from severe COVID-19? *Pulm Circ* 2020;10:2045894020922799. <https://doi.org/10.1177/2045894020922799>
117. Ryan JJ, Melendres-Groves L, Zamanian RT, Oudiz RJ, Chakinala M, Rosenzweig EB, et al. Care of patients with pulmonary arterial hypertension during the coronavirus (COVID-19) pandemic. *Pulm Circ* 2020;10:2045894020920153. <https://doi.org/10.1177/2045894020920153>
118. Farha S. COVID-19 and pulmonary hypertension. *Cleve Clin J Med* 2020;May 11:ccc021. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc021>. Online ahead of print.
119. Liverpool Drug interactions group. Interactions with experimental COVID-19 therapies. University of Liverpool. 9 April 2020
120. Hoepfer MM, Benza RL, Corris P, de Perrot M, Fadel E, Keogh AM, et al. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801906. <https://doi.org/10.1183/13993003.01906-2018>
121. Capon SM, Goldfinger D. Acute hemolytic transfusion reaction, a paradigm of the systemic inflammatory response: new insights into pathophysiology and treatment. *Transfusion* 1995;35:513-20. <https://doi.org/10.1046/j.1537-2995.1995.35695288773.x>
122. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020;395:1033-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
123. Marongiu F, Grandone E, Barcellona D. Pulmonary thrombosis in 2019-nCoV pneumonia? *J Thromb Haemost* 2020;18:1511-3. <https://doi.org/10.1111/jth.14818>
124. Antoniak S. The coagulation system in host defense. *Res Pract Thromb Haemost* 2018;2:549-57. <https://doi.org/10.1002/rth2.12109>
125. Stroo I, Ding C, Novak A, Yang J, Roelofs J, Meijers JCM, et al. Inhibition of the extrinsic or intrinsic coagulation pathway during pneumonia-derived sepsis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2018;315:L799-L809. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00014.2018>
126. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844-7. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
127. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020;506:145-8. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022>
128. Greene R. Pulmonary vascular obstruction in the adult respiratory distress syndrome. *J Thorac Imaging* 1986;1:31-8. <https://doi.org/10.1097/00005382-198607000-00006>
129. Maier CL, Truong AD, Auld SC, Polly DM, Tanksley CL, Duncan A. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? *Lancet*. 2020; 395:1758-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31209-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31209-5)
130. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res* 2019;181:77-83. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.013>
131. Bellosta R, Luzzani L, Natalini G, Pegorer MA, Attisani L, Cossu LG, et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J Vasc Surg* 2020 Apr 29;S0741-5214(20)31080-6. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.04.483>. Online ahead of print.
132. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:1421-4. <https://doi.org/10.1111/jth.14830>
133. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:e38. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2007575>
134. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Segal JB, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr* 2020;10:537-40. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2020-0123>
135. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020;49:411-7. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193>
136. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, Ferraz da Silva LF, Pierre de Oliveira E, Nascimento Saldiva PH, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1517-9. <https://doi.org/10.1111/jth.14844>
137. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med* 2020 May 27;S2213-2600(20)30243-5. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30243-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30243-5). Online ahead of print.
138. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020;18:1094-9. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
139. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1020-2. <https://doi.org/10.1111/jth.14821>
140. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1023-6. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>
141. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020;46:1089-98. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>
142. Elfiky AA. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life Sci* 2020;248:117477. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117477>

143. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006;3:e343. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030343>
144. 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;50:909-17. <https://doi.org/10.1177/1060028016660325>
145. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa200701>
146. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020 Apr 13. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019> Online ahead of print.
147. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2020;3:e208857. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8857>
148. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012410>
149. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
150. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020;14:72-3. <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>
151. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020. May 1:e201834. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1834>
152. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:479-87. May 1:e201834. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1834>
153. Brotman D, Girod J, Garcia M, Patel J, Gupta M, Posch A, et al. Effects of Short-Term Glucocorticoids on Cardiovascular Biomarkers. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3202-8. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2379>
154. Miró O, Takagi K, Gayat E, Llorens P, Martín-Sánchez F, Jacob J et al. CORT-AHF Study Effect on Outcomes of Systemic Corticosteroid Therapy During Early Management Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol HF* 2019;7:834-45. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.04.022>