

PRESENTE Y FUTURO

REVISIÓN DE ACTUALIZACIÓN DE JACC

Consideraciones cardiovasculares respecto a pacientes, profesionales de la salud y sistemas de salud durante la pandemia de la COVID-19



Elissa Driggin, MD,^{a,*} Mahesh V. Madhavan, MD,^{a,b,*} Behnood Bikdeli, MD, MS,^{a,b,c} Taylor Chuich, PHARM,^d Justin Laracy, MD,^a Giuseppe Biondi-Zoccai, MD, MSTAT,^{d,e} Tyler S. Brown, MD,^f Caroline Der Nigoghossian, PHARM,^a David A. Zidar, MD, PHD,^g Jennifer Haythe, MD,^a Daniel Brodie, MD,^a Joshua A. Beckman, MD,^h Ajay J. Kirtane, MD, SM,^{a,b} Gregg W. Stone, MD,^{b,i} Harlan M. Krumholz, MD SM,^{c,j,k} Sahil A. Parikh, MD^{a,b}

RESUMEN

La enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19) es una enfermedad infecciosa causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (de tipo) 2, que tiene importantes repercusiones en la asistencia cardiovascular de los pacientes. En primer lugar, los pacientes con la COVID-19 y una enfermedad cardiovascular preexistente presentan un aumento del riesgo de enfermedad grave y muerte. En segundo lugar, la infección se ha asociado a múltiples complicaciones cardiovasculares directas e indirectas, como la lesión miocárdica aguda, la miocarditis, las arritmias y el tromboembolismo venoso. En tercer lugar, los tratamientos que se están investigando para la COVID-19 pueden tener efectos secundarios cardiovasculares. En cuarto lugar, la respuesta a la COVID-19 puede comprometer el triaje rápido de los pacientes sin la COVID-19 que presentan trastornos cardiovasculares. Por último, la prestación de la asistencia cardiovascular puede poner a los profesionales de la salud en una situación de vulnerabilidad, ya que pueden pasar a ser huéspedes o vectores de la transmisión del virus. En este artículo presentamos una revisión de los trabajos publicados y de aquellos hechos públicos en fase de preimpresión relativos a consideraciones cardiovasculares relacionadas con la COVID-19 y resaltamos las lagunas existentes en los conocimientos, que requerirán nuevos estudios respecto a los pacientes, los profesionales de la salud y los sistemas de salud. (J Am Coll Cardiol 2020;75:2352-71) © 2020 American College of Cardiology Foundation.

De ^aNew York–Presbyterian Hospital/Columbia University Irving Medical Center, Nueva York, Nueva York; ^bClinical Trials Center, Cardiovascular Research Foundation, Nueva York, Nueva York; ^cCenter for Outcomes Research and Evaluation, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut; ^dDepartment of Medical-Surgical Sciences and Biotechnologies, Sapienza University of Rome, Latina, Italia; ^eMediterranea Cardiocentro, Nápoles, Italia; ^fMassachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts; ^gCase Western Reserve School of Medicine, Louis Stokes Cleveland Veterans Affairs Medical Center, Cleveland, Ohio; ^hVanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee; ⁱCahn School of Medicine at Mount Sinai, Nueva York, Nueva York; ^jSection of Cardiovascular Medicine, Department of Internal Medicine, Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut; y ^kDepartment of Health Policy and Administration, Yale School of Public Health, New Haven, Connecticut. * Los Drs. Driggin y Madhavan contribuyeron por igual en este trabajo. El Dr. Madhavan ha recibido apoyo de una subvención institucional de los National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute al Columbia University Irving Medical Center (T32 HL007854). El Dr. Bikdeli ha actuado como perito experto, designado por el demandante, en litigios relativos a un tipo específico de filtros de vena cava inferior. El Dr. Brodie ha recibido apoyo para investigación de ALung Technologies; y ha formado parte de consejos asesores médicos de ALung Technologies, Baxter, BREEHE, Xenios y Hemovent. El Dr. Kirtane ha recibido apoyo de financiación institucional a la Columbia University y/o la Cardiovascular Research Foundation por parte de Medtronic, Boston Scientific, Abbott Vascular, Abiomed, CSI, Philips y ReCor Medical. El Dr. Stone ha recibido honorarios por conferencias y de otro tipo de Cook, Terumo, Qool Therapeutics y Orchestra Biomed; ha actuado como consultor de Valfix, TherOx, Vascular Dynamics, Robocath, HeartFlow, Gore, Ablative Solutions, Miracor, Neovasc, V-Wave, Abiomed, Ancora, MAIA Pharmaceuticals, Vectorious, Reva y Matrizyme; y ha recibido acciones/opciones de compra



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****ACE2** = enzima de conversión de la angiotensina 2**ARA** = antagonista de receptores de angiotensina**ARN** = ácido ribonucleico**COVID-19** = enfermedad coronavírica de 2019**CV** = cardiovascular**EPI** = equipo de protección personal**ECMO** = oxigenador extracorpóreo de membrana**ECV** = enfermedad cardiovascular**IC** = intervalo de confianza**IM** = infarto de miocardio**SARS-CoV-2** = coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (de tipo) 2**SDRA** = síndrome de dificultad respiratoria aguda**UCI** = unidad de cuidados intensivos

La enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19), aparecida por primera vez en Wuhan (China), es causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (de tipo) 2 (SARS-CoV-2) (1,2). Dada la rápida diseminación del virus con consecuencias a escala internacional, la COVID-19 fue declarada una pandemia por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo de 2020 (2). Es imprescindible que los profesionales de la salud y los investigadores de todas las disciplinas conozcan las posibles repercusiones que puede tener esta enfermedad en sus respectivos campos y en la comunidad médica en general (3).

A la vista de los patrones de la enfermedad observados actualmente, los especialistas cardiovasculares (CV) intervendrán de forma activa en la asistencia de los pacientes con COVID-19. La infección puede afectar directamente a la enfermedad cardiovascular (ECV).

La ECV preexistente puede predisponer a la infección de la COVID-19. En los pacientes con una ECV que sufren una infección por el virus hay un riesgo elevado de mala evolución, y la infección se asocia de por sí a complicaciones CV (4-6). Además, la infección de la COVID-19 puede tener numerosos efectos indirectos de interés para la salud CV. El elevado número de personas infectadas que requieren asistencia puede afectar a la aplicación óptima del tratamiento en los pacientes con trastornos CV agudos. El tratamiento de la COVID-19 tiene un potencial de causar efectos adversos CV y los clínicos que prestan la

asistencia CV tienen riesgo de sufrir la enfermedad o pasar a ser vectores de la infección. Esta revisión tiene como objetivo caracterizar las repercusiones CV de la COVID-19, sus posibles consecuencias en los pacientes que tienen una ECV ya establecida, así como las consideraciones a tener en cuenta para los pacientes individuales (con y sin la COVID-19), los profesionales de la salud y los sistemas de salud, ya que el hecho de conocer y abordar estas cuestiones será crucial para optimizar los resultados tanto durante el período crítico actual como después de él.

CONSIDERACIONES METODOLÓGICAS

Dado que el tiempo desempeña un papel importante en los retos asociados a este brote, hemos examinado los trabajos publicados (con el empleo de múltiples estrategias de búsqueda en MEDLINE, utilizando la interfase de PubMed) y hemos evaluado de forma crítica los primeros trabajos aparecidos en medRxiv, un servidor de preimpresión (fecha de la última búsqueda: 16 de marzo de 2020). Dado que el epicentro inicial del brote se produjo en China, la mayoría de los datos sobre pacientes con la COVID-19 proceden de esta zona geográfica. Aunque se intentó incluir de manera sistemática todos los trabajos y puntos de vista de otros países intensamente afectados, los datos relativos a la forma de presentación o los factores de riesgo CV fueron limitados. Esto es importante, ya que las estrategias de realización de pruebas, la conducta de solicitud de asistencia y los umbrales utilizados para la hospitalización difieren en distintos contextos y ello puede provocar un sesgo en los numeradores y denominadores que influya

de Ancora, Qool Therapeutics, Cagent, Applied Therapeutics, la familia de fondos Biostar, SpectraWave, Orchestra Biomed, Aria, Cardiac Success, la familia de fondos de MedFocus y Valfix. El Dr. Krumholz ha trabajado bajo contrato con los Centers for Medicare and Medicaid Services para respaldar programas de medida de la calidad; ha recibido una subvención de investigación, a través de Yale, de Medtronic y de la Food and Drug Administration de Estados Unidos para elaborar métodos de vigilancia poscomercialización de dispositivos médicos; ha recibido subvenciones de investigación de Medtronic; y ha recibido una subvención de investigación de Johnson & Johnson, a través de la Yale University, para respaldar la disponibilidad pública de los datos de ensayos clínicos; ha suscrito un contrato de investigación, a través de la Yale University, con el Shenzhen Center for Health Information para un trabajo destinado al progreso de la prevención inteligente de la enfermedad y la promoción de salud; ha colaborado con el National Center for Cardiovascular Diseases de Beijing; ha recibido pagos de Arnold & Porter Law Firm por trabajos relacionados con el litigio respecto al clopidogrel de Sanofi; ha recibido pagos de Ben C. Martin Law Firm por trabajos relacionados con litigios respecto al filtro de vena capa inferior de CELECT de Cook; ha recibido pagos de Siegfried and Jensen Law Firm por trabajos relativos al litigio de Vioxx; ha presidido el Consejo Asesor Científico Cardíaco de United Health; ha sido participante/representante participante del IBM Watson Health Life Sciences Board; ha formado parte de consejos asesores de Element Science y Facebook; ha formado parte del consejo asesor de médicos de Aetna; y es cofundador de HugoHealth, una plataforma de información de salud personal, y de Refactor Health, una empresa de inteligencia artificial-potenciación de datos en asistencia sanitaria. El Dr. Parikh ha recibido subvenciones institucionales/apoyo para investigación de Abbott Vascular, Shockwave Medical, TriReme Medical, Sumodics, Silk Road Medical y los National Institutes of Health; ha recibido pagos por consultoría de Terumo y Abiomed; y ha formado parte de consejos asesores de Abbott, Medtronic, Boston Scientific, CSI y Philips. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en la página de instrucciones para autores de JACC.

Original recibido el 17 de marzo de 2020; aceptado el 17 de marzo de 2020.

en las estimaciones de las repercusiones del virus. Este sesgo de selección en la realización de pruebas, la asistencia y la notificación puede dar lugar a diferencias en las estimaciones de la prevalencia de los factores de riesgo preexistentes y la forma de presentación de los pacientes entre los estudios publicados por distintos países. Además, la mayoría de los análisis existentes, incluidos los relativos a las complicaciones CV de la COVID-19, se basan en series retrospectivas y a menudo de un solo centro. En consecuencia, los elementos de datos se han presentado generalmente mediante una revisión de historias clínicas, sin una evaluación externa prospectiva. En el momento de realizar esta búsqueda de publicaciones no había ningún estudio de cohortes prospectivo ni ningún ensayo controlado y aleatorizado publicado o finalizado. Estas limitaciones tienen importantes consecuencias a la hora de establecer las prioridades de investigación, así como en las interpretaciones de los resultados que se presentan aquí. Hay una urgente necesidad de investigación de alta calidad en este campo, pero en este momento resulta útil examinar los datos disponibles.

FISIOPATOLOGÍA, EPIDEMIOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA COVID-19

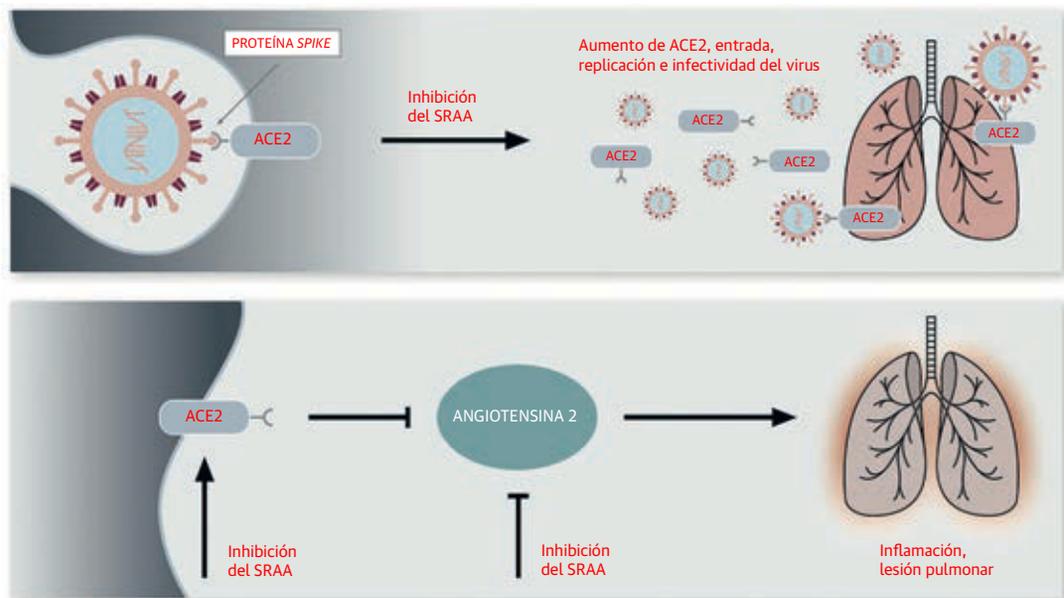
El SARS-CoV-2, como otros miembros de la familia Coronaviridae, es un virus con envoltura (encapsulado), que tiene un genoma de ácido ribonucleico (ARN) de sentido positivo, de una sola hebra y no segmentado (1,7). Se han descubierto varios coronavirus relacionados con el SARS en murciélagos, y una de las teorías propuestas es que estos animales puedan haber sido el huésped zoonótico inicial del SARS-CoV-2 dado que su genoma es idéntico en un 96,2% al de un coronavirus del murciélago (8). Los estudios realizados han puesto de manifiesto que el SARS-CoV-2, al igual que otros coronavirus, puede usar la proteína enzima de conversión de la angiotensina 2 (ACE2) para entrar en la célula. La ACE2 es una proteína integrante de la membrana, de tipo I, que tiene funciones fisiológicas muy importantes. Muestra una expresión elevada en las células alveolares del pulmón, y proporciona el principal lugar de entrada del virus en los huéspedes humanos (8,9). Tras la unión al ligando, el SARS-CoV-2 penetra en las células a través de una endocitosis mediada por receptores, de una manera similar a como lo hace el virus de la inmunodeficiencia humana (10). La ACE2 desempeña también un papel en la protección pulmonar y, por consiguiente, la unión del virus a este receptor causa una disregulación de una vía de protección del pulmón, lo cual contribuye a producir la patogenicidad del virus (11). En la **figura 1** se muestran los posibles mecanismos de la ACE2 por lo que respecta a la patogenicidad del virus y la protección del pulmón, así como los posibles efectos sobre esta inhibición del sistema renina-

PUNTOS CLAVE

- Los pacientes con una ECV preexistente parecen tener una peor evolución cuando sufren la COVID-19.
- Las complicaciones CV incluyen elevaciones de biomarcadores, miocarditis, insuficiencia cardíaca y tromboembolismo venoso, que pueden intensificarse si hay un retraso en la asistencia.
- Los tratamientos en investigación para la COVID-19 pueden tener interacciones farmacológicas importantes con medicamentos CV.
- Los profesionales de la salud y los sistemas de salud deben tomar medidas para garantizar su seguridad, al tiempo que prestan una atención de alta calidad a los pacientes con la COVID-19.

angiotensina-aldosterona, tal como se señala en el apartado de Tratamiento farmacológico y COVID-19.

Tras la identificación inicial, la enfermedad se ha propagado a más de 100 países de todo el mundo (1). A fecha de 16 de marzo de 2020, a las 11:53 AM, se han notificado un total de 174.961 casos de COVID-19 en todo el mundo (3813 en los Estados Unidos) que se han asociado hasta el momento a un total de 6705 muertes (69 en los Estados Unidos), con lo que la tasa bruta de letalidad es de un 3,8% (12,13). La Johns Hopkins University proporciona datos actualizados (12,14). La infectividad de la COVID-19 es superior a la de la gripe, con un valor estimado del R_0 (el número de reproducción básico, que es indicativo de la infectividad del virus) de 2,28 (15). Es de destacar que la tasa de mortalidad asociada a la COVID-19 es también considerablemente superior a la indicada por la estimación más reciente de la Organización Mundial de la Salud de la tasa de mortalidad de la gripe estacional, que es de <0,1%, y puede alcanzar cifras mucho más altas en los pacientes ancianos, los que presentan comorbilidades y aquellos en los que no se dispone de un apoyo eficiente de cuidados intensivos (13). Aunque otros coronavirus zoonóticos, incluidos el de la epidemia de SARS-CoV de 2002 a 2003 y el del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), mostraron tasas asociadas de letalidad superiores, de un 9,6% y 34,4%, respectivamente (16), la COVID-19 ha causado muchas más muertes que estos dos brotes previos juntos, y ello se debe en parte a la mayor infectividad y la mayor tasa de infección de este virus, que hacen que haya un mayor número de pacientes infectados (16,17). La detección incierta y poco

FIGURA 1 Relación propuesta entre el SARS-CoV-2 y la ACE2

El coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) se une a la enzima de conversión de la angiotensina 2 (ACE2) a través de la proteína *spike* (punta), y ello facilita su entrada en la célula. Se ha planteado la hipótesis de que la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) pueda provocar un aumento de la expresión de la ACE2, con el consiguiente incremento de la entrada y la replicación del virus (**arriba**). La ACE2 reduce las concentraciones de la angiotensina II, que es un potente factor proinflamatorio en los pulmones y puede contribuir a causar la lesión pulmonar. Los inhibidores del SRAA pueden bloquear la producción o la función de la angiotensina II y es posible que puedan aumentar también los niveles de ACE2, con lo que inhibirían indirectamente la angiotensina II (**abajo**).

uniforme de los casos de enfermedad ha dado lugar a una variabilidad en las tasas de letalidad descritas, por varias razones, entre las que se encuentran las siguientes: 1) la enfermedad puede ser asintomática o levemente sintomática en una gran parte de los pacientes (16); 2) la capacidad de realización de pruebas es insuficiente en la mayor parte de regiones geográficas, y ello comporta un infradiagnóstico frecuente, en especial en los pacientes con una enfermedad menos grave; y 3) es frecuente que las complicaciones y la muerte se produzcan mucho después del contagio (habitualmente entre 2 y 3 semanas después de la infección). Es de destacar que la identificación de la infección por el SARS-CoV-2 puede verse complicada también por la infección asintomática en una parte considerable de las personas, lo cual puede contribuir de manera importante a la mayor propagación de la enfermedad (18).

La forma de presentación clínica de la COVID-19 es muy variable. Un amplio estudio realizado por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de China puso de manifiesto que, en un total de 72.314 pacientes con COVID-19 (44.672 con confirmación analítica de laboratorio, 16.186 con sospecha de la enfermedad y 10.567 con un diagnóstico clínico), la afectación clínica fue leve en un 81,4%, grave en un 13,9% y crítica en un 4,7%

(16). Las características clínicas de la COVID-19 leve parecen incluir síntomas que son comunes a otras infecciones víricas (es decir, fiebre, tos, disnea, mialgias, fatiga y diarrea), así como anomalías analíticas como la linfopenia (19), si bien el conocimiento de las manifestaciones clínicas de la enfermedad es algo que evoluciona de día en día (1,20). En los casos graves, la COVID-19 puede manifestarse por una neumonía, un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), con o sin shock tanto distributivo como cardiogénico, al que las poblaciones ancianas con comorbilidades médicas preexistentes son las más vulnerables (1,6,20,21). Es de destacar que, mientras que las tasas de infecciones concomitantes por otros virus y las sobreinfecciones bacterianas parecen ser bajas en los datos preliminares (16), es probable que los pacientes que presentan las formas de presentación clínica más graves continúen presentando un riesgo de coinfección, y no resulta extraño que se haya observado un peor resultado en estos casos (21,22). Los niños suponen una minoría de los casos de COVID-19 con confirmación analítica de laboratorio en China y parecen ser menos vulnerables a la enfermedad grave, debido posiblemente a una inmunidad innata más potente, un menor número de comorbilidades, diferencias de maduración de los receptores víricos y/o una exposición previa a

TABLA 1 Frecuencia relativa de los factores de riesgo CV o los trastornos CV subyacentes en las cohortes de COVID-19 disponibles y en las poblaciones de origen representativas

Primer autor, año (número de referencia)	ECV	Diabetes	Hipertensión	Tabaquismo	Enfermedad coronaria	Enfermedad cerebrovascular
Guan <i>et al.</i> 2020 (29) (N = 1.099)	–	81 (7,3)	165 (15,0)	158 (14,4)	27 (2,5)	15 (1,4)
Zhou <i>et al.</i> 2020 (6) (N = 191)	–	36 (18,8)	58 (30,4)	11 (5,8)	15 (7,9)	–
Wang <i>et al.</i> 2020 (20) (N = 138)	20 (14,5)	14 (10,1)	43 (31,2)	–	–	7 (5,1)
Huang <i>et al.</i> 2020 (1) (N = 41)	6 (14,6)	8 (19,5)	6 (14,6)	3 (7,3)	–	–
Ruan <i>et al.</i> 2020 (22) (N = 150)	13 (8,7)	25 (16,7)	52 (34,7)	–	–	12 (8,0)
Wu <i>et al.</i> 2020 (28) (N = 201)	8 (4,0)	22 (10,9)	39 (19,4)	–	–	–
Wu <i>et al.</i> 2020 (16)* (N = 44,672)	4.690 (10,5)†	3.261 (7,3)	2.903 (6,5)	–	–	–
Fang <i>et al.</i> 2020 (100)* (N = 2.818)	233 (8,3)†	206 (7,3)	376 (13,3)	–	–	–
Lu <i>et al.</i> 2018 (101)§ (N = 12.654)	1.455 (11,5)	2.125 (16,8)	4.884 (38,6)	4.985 (39,4)	–	278 (2,2)

Los valores se expresan en forma de n (%). Hasta la fecha, no hay ninguna publicación en la que se hayan descrito estas estadísticas en pacientes con COVID-19 de otras zonas geográficas, incluidas las de Corea del Sur, Irán, Italia, España y otras. Por consiguiente, la población de origen utilizada para la comparación se tomó de China. * Estos estudios de Wu *et al.* (16) y de Fang *et al.* (98) incluyen una gran base de datos poblacional y una revisión sistemática, respectivamente, de China, que engloban los demás estudios de cohorte presentados. † Combinación de la ECV y la enfermedad cerebrovascular. § Se incluye la población china previa a la COVID-19 para la comparación. Obsérvese que la determinación de la presencia de la enfermedad en este estudio fue diferente a la de los estudios de pacientes con COVID-19.

COVID-19 = enfermedad coronavírica de 2019; CV = cardiovascular; ECV = enfermedad cardiovascular.

otras especies de coronavirus (23). Sin embargo, la enfermedad moderada o grave se ha descrito también en niños (24). Además, no está claro de qué forma se han realizado las pruebas en los niños.

Dado que se ha diagnosticado la COVID-19 a un número extraordinariamente alto y creciente de pacientes, resulta crucial la identificación de los factores pronósticos asociados a la morbilidad y la mortalidad. Hasta la fecha, no se dispone de ninguna vacuna preventiva autorizada ni de tratamientos autorizados para la COVID-19, aunque hay varios que están siendo activamente estudiados en la actualidad (25).

PREVALENCIA DE LA ECV EN LOS PACIENTES CON COVID-19

La falta de realización de pruebas diagnósticas de manera generalizada, la ausencia de una vigilancia de ámbito nacional y una recogida estandarizada de los datos, así como el posible sesgo de muestreo en las poblaciones de pacientes hospitalizados, más graves y con más comorbilidades como la ECV, ha complicado los esfuerzos realizados para calcular con exactitud la prevalencia de las ECV en los pacientes con COVID-19. Además, existen notables diferencias en las pruebas diagnósticas que se realizan en distintos países. Diversos estudios incluidos en los trabajos existentes sugieren la presencia de una asociación entre la ECV preexistente y la COVID-19 grave, tal como se resume en las **tablas 1 y 2**. En un metanálisis de 6 estudios con la inclusión de 1527 pacientes con COVID-19 se examinó la prevalencia de la ECV y se observó que la prevalencia de la hipertensión, la enfermedad cardíaca y cardiovascular y la diabetes era del 17,1%, 16,4% y 9,7%, respectivamente (4). Los pacientes que necesitaron un ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI) mostraron una mayor probabilidad de sufrir estas comorbili-

dades en comparación con los pacientes que no ingresaron en la UCI. Se observó un aumento de las tasas de letalidad en el análisis antes mencionado de 44.672 casos confirmados de COVID-19 de Wuhan (China) en los pacientes con ECV (10,5%), diabetes (7,3%) e hipertensión (6,0%), que en todos estos casos eran notablemente superiores a la tasa de letalidad global del 2,3% (16). Varios estudios de cohorte más pequeños han proporcionado resultados similares, lo cual sugiere un mayor riesgo de eventos adversos en los pacientes con una ECV que contraen la COVID-19, aunque también en este caso puede haber sesgos relativos a las pruebas diagnósticas y los datos estandarizados (1,20,26-29). Es de destacar que, si bien los estudios presentados de fuera de China son limitados, los datos de Italia sugieren unas tasas de mortalidad similares y un riesgo elevado de muerte en los pacientes con comorbilidades (30). A medida que empieza a disponerse de datos internacionales, el análisis de cohortes multinacionales podría ser útil para informar la estratificación del riesgo de enfermedad grave, en especial en los pacientes con una ECV previa.

RESULTADOS DE LA COVID-19 Y ECV: POSIBLES MECANISMOS DE AUMENTO DEL RIESGO.

Cada vez se identifica más claramente que los mecanismos que conducen a la ECV se solapan con las vías que regulan la función inmunitaria. Por ejemplo, la edad es el factor de riesgo más potente para la ECV y el efecto del envejecimiento en la función inmunitaria puede ser igual de importante para la sensibilidad a la COVID-19 y la gravedad de esta. A modo de ejemplo cabe mencionar que el efecto de la edad en el sistema inmunitario se pone de manifiesto en los títulos protectores bajos que se dan en el 50% de los adultos de más de 65 años a los que se administra la vacuna antigripal (31,32). Otros factores de riesgo tradicionales para la ECV, como son la diabetes y la hiperli-

TABLA 2 Asociación entre los factores de riesgo CV subyacentes, la ECV conocida y los resultados observados en la COVID-19

Variable de valoración		Guan et al. 2020 (29) (N = 1.090)	Zhou et al. 2020 (6) (N = 191)	Wang et al. 2020 (20) (N = 138)	Huang et al. 2020 (1) (N = 41)	Ruan et al. 2020 (5) (N = 150)	Wu et al. 2020 (28)* (N = 201)
Factores de riesgo CV							
Diabetes	UCI frente a no UCI	—	—	8 (22,2) frente a 6 (5,9)	1 (7,7) frente a 7 (25,0)	—	—
	Grave frente a no grave	28 (16,2) frente a 53 (5,7)	—	—	—	—	—
	Muerte frente a supervivencia	—	17 (31,4) frente a 19 (13,9)	—	—	12 (17,6) frente a 13 (15,9)	11 (25,0) frente a 5 (12,5)
Hipertensión	UCI frente a no UCI	—	—	21 (58,3) frente a 22 (21,6)	2 (15,4) frente a 4 (14,3)	—	—
	Grave frente a no grave	41 (23,7) frente a 124 (13,4)	—	—	—	—	—
	Muerte frente a supervivencia	—	26 (48,1) frente a 32 (23,4)	—	—	29 (42,6) frente a 23 (28,0)	16 (36,4) frente a 7 (17,5)
Tabaquismo	UCI frente a no UCI	—	—	—	0 frente a 3 (10,7)	—	—
	Grave frente a no grave	38 (22,0) frente a 130 (14,0)	—	—	—	—	—
	Muerte frente a supervivencia	—	5 (9,3) frente a 6 (4,4)	—	—	—	—
ECV conocida							
Enfermedad coronaria	UCI frente a no UCI	—	—	9 (25,0) frente a 11 (10,8)	—	—	—
	Grave frente a no grave	10 (5,8) frente a 17 (1,8)	—	—	—	—	—
	Muerte frente a supervivencia	—	4 (7,4) frente a 2 (1,5)	—	—	—	—
Enfermedad cerebrovascular	UCI frente a no UCI	—	—	6 (16,7) frente a 1 (1,0)	—	—	—
	Grave frente a no grave	4 (2,3) frente a 11 (1,2)	—	—	—	—	—
	Muerte frente a supervivencia	—	—	—	—	7 (10,3) frente a 5 (6,1)	—
Enfermedad cardiovascular	UCI frente a no UCI	—	—	—	3 (23,0) frente a 3 (10,7)	—	—
	Grave frente a no grave	—	—	—	—	—	—
	Muerte frente a supervivencia	—	—	—	—	13 (19,1) frente a 0	4 (9,1) frente a 4 (10,0)

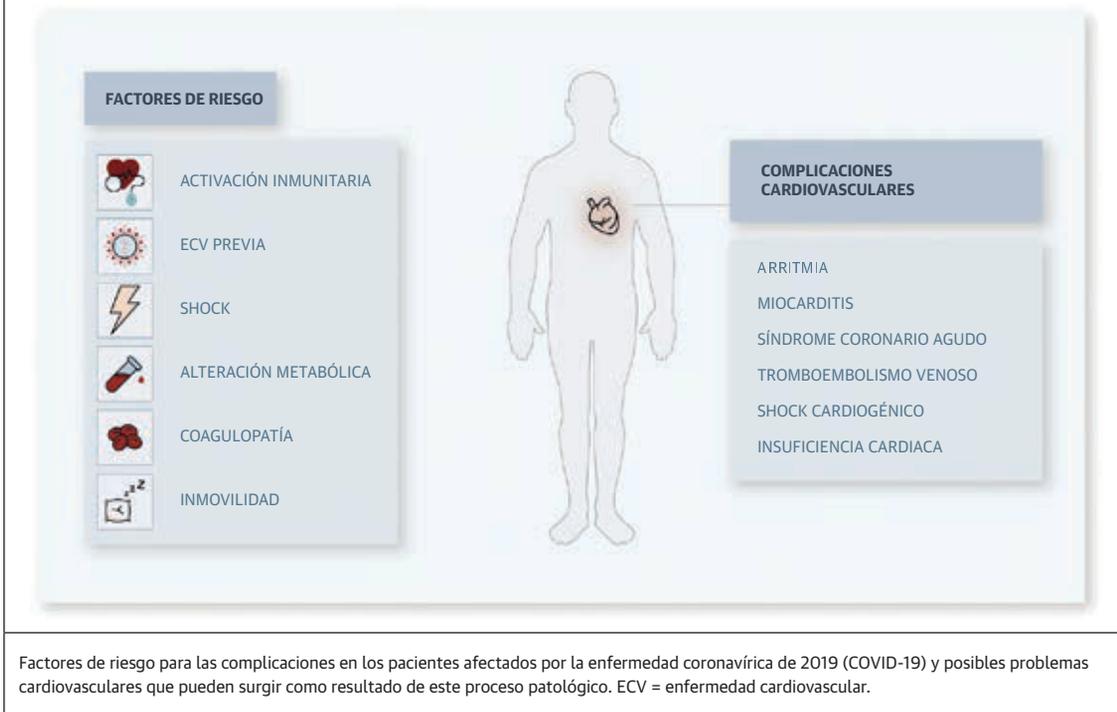
Los valores se expresan en forma de n (%). Tan solo unos pocos estudios basados en experiencias unicéntricas han presentado datos hasta la fecha, lo cual limita la posibilidad de generalización de los resultados y el grado de confianza de las estimaciones puntuales. * En este estudio se utilizaron modelos multivariantes para el resultado de muerte respecto a cada uno de los factores de riesgo CV para la ECV.
UCI = unidad de cuidados intensivos; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

pidemia, afectan a la función inmunitaria, y a la inversa, la disregulación del estado inmunológico se corresponde con un riesgo elevado de nueva aparición de una ECV (33-36). Así pues, la ECV ya existente puede ser un marcador de un envejecimiento/disregulación inmunológica acelerada, y tener una relación indirecta con el pronóstico de la COVID-19. Un aumento de la frecuencia de los eventos adversos de ECV tras la infección de la COVID-19 podría desempeñar también un papel en el pronóstico, de manera similar a lo que ocurre con otras infecciones víricas, como la gripe, con mecanismos subyacentes complejos, multifactoriales y bidireccionales (37,38). Además, la infección de la COVID-19 puede activar vías específicas para este patógeno, que contribuyan a producir los resultados observados en los pacientes con ECV. Por ejemplo, se ha propuesto que una mayor expresión

de la ACE2 en los pacientes con hipertensión y ECV aumenta la susceptibilidad al SARS-CoV-2, aunque los datos existentes son contradictorios y no hay una sugerencia clara respecto al tratamiento (**figura 1**) (5). Serán necesarios más estudios para determinar los mecanismos de las posibles relaciones entre las ECV y los resultados de la COVID-19.

TRASPLANTE DE CORAZÓN. Además de los mecanismos a través de los cuales la COVID-19 puede afectar a los pacientes con factores de riesgo de ECV, es importante tener en cuenta también la COVID-19 en el contexto de un grupo de pacientes especialmente vulnerables, como los que han sido tratados con un trasplante de corazón o están en lista de espera para ello. En la actualidad existen ya presentaciones de casos de infección de COVID-19 en

FIGURA 2 Factores de riesgo para las complicaciones y las secuelas cardiovasculares de la COVID-19



Factores de riesgo para las complicaciones en los pacientes afectados por la enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19) y posibles problemas cardiovasculares que pueden surgir como resultado de este proceso patológico. ECV = enfermedad cardiovascular.

pacientes trasplantados cardiacos (39,40). Dos pacientes trasplantados cardiacos de China, 1 de ellos con una enfermedad leve y 1 con una enfermedad grave, presentaron unos síntomas iniciales típicos de la enfermedad COVID-19. En ambos casos se optó por retirar la pauta de medicación inmunosupresora basal y realizar un tratamiento agresivo con dosis altas de corticoides, inmunoglobulina intravenosa y antibióticos; y ambos pacientes sobrevivieron sin presentar signos de rechazo del aloinjerto. En brotes epidémicos víricos anteriores se ha observado una infección especialmente grave en los pacientes con trasplantes de órganos sólidos tratados con inmunosupresión (41). En este momento no existen guías de tratamiento formales para estos pacientes. Los equipos de asignación de órganos para el trasplante cardíaco deben considerar las estrategias óptimas de detección sistemática para prevenir la infección grave en los receptores, incluida la decisión de si debe realizarse una detección sistemática en todos los donantes de corazón, dada la existencia de la COVID-19 asintomática, o bien limitar los exámenes de detección a los pacientes con antecedentes de síntomas o de exposición a la COVID-19. Durante la pandemia de gripe A subtipo H1N1, para prevenir la infección en los receptores del trasplante o como razón para iniciar la profilaxis si el donante era positivo, se examinó sistemáticamente a los posibles donantes si tenían síntomas o tenían unos antecedentes significativos de exposi-

ción (42). De igual modo, será razonable considerar el examen de detección sistemática en los receptores de posibles antecedentes de síntomas o de exposición a la COVID-19, con objeto de evitar una agudización después del trasplante. Deben aplicarse precauciones máximas de control de infecciones cuando se interactúa con estos pacientes inmunodeprimidos vulnerables.

SECUELAS CARDIOVASCULARES ASOCIADAS A LA COVID-19

En la **figura 2** se resumen algunas de las posibles secuelas CV que pueden aparecer como consecuencia de la infección de COVID-19. A la espera de que aparezcan estudios más grandes, hay varios estudios que sugieren que la infección por el SARS-CoV-2 puede causar complicaciones CV o una agudización de una ECV preexistente (6,16,22).

LESIÓN MIOCÁRDICA, MIOCARDITIS Y SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS. La lesión miocárdica, definida como un aumento de la concentración de troponina, puede producirse a causa de una isquemia miocárdica o procesos miocárdicos no isquémicos incluida la miocarditis (6,43,44). Con una infección respiratoria grave e hipoxia, en especial en el contexto de una infección grave y un SDRA debidos a la COVID-19, es probable que un cierto número de pacientes presenten una lesión de este tipo. Se ha descrito una elevación de las concentraciones séri-

cas de troponina en muchos pacientes con infección de COVID-19, y se han observado diferencias significativas entre los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron hasta el alta (22,45). En un metanálisis de 4 estudios con un total de 341 pacientes, la diferencia media estandarizada de las concentraciones de troponina I cardiaca fue significativamente mayor en los pacientes con una enfermedad grave asociada a la COVID-19 en comparación con los pacientes con una enfermedad no grave (25,6; intervalo de confianza [IC] del 95%: 6,8 a 44,5) (46). Los estudios realizados han sugerido también que la lesión cardiaca aguda (que incluye no solo una elevación de los biomarcadores cardiacos hasta un valor > percentil 99 del límite superior de referencia, sino también anomalías electrocardiográficas y ecocardiográficas) tiene una prevalencia elevada en los pacientes con COVID-19 y se asocia a una enfermedad más grave y a un peor pronóstico. En estudios de cohorte de pacientes hospitalizados en China se ha calculado que esta lesión se produce en un 7% a 17% de los pacientes hospitalizados por la enfermedad (1,6,20) y que es significativamente más frecuente en los pacientes ingresados en la UCI (22,2% frente a 2,0%; $p < 0,001$) y en los que finalmente fallecen (59% frente a 1%; $p < 0,0001$) (6,8). Sin embargo, las concentraciones de troponina pueden aumentar en los pacientes con insuficiencia renal como consecuencia del retraso en la excreción, que es frecuente en pacientes con una enfermedad avanzada. Dado que los datos de alta calidad son limitados, y teniendo en cuenta la heterogeneidad de las definiciones utilizadas en diferentes estudios, se recomienda el empleo de métodos de obtención de datos estandarizados, utilizando la versión más reciente de la Definición Universal del Infarto de Miocardio (IM) (44).

En estudios previos realizados en otras especies de coronavirus (MERS-CoV) se han observado signos de miocarditis aguda con el empleo de cardiioresonancia magnética (47); y se ha descrito una inflamación y daño miocárdico en la infección de COVID-19. De las 68 muertes que se produjeron en una serie de casos de 150 pacientes con COVID-19, un 7% se atribuyeron a miocarditis con fallo circulatorio y un 33% a casos en los que la miocarditis podía haber desempeñado un papel contribuyente a la mala evolución del paciente (22). En otros estudios se ha descrito una miocarditis fulminante en el contexto de una carga vírica elevada, con signos de infiltración mononuclear inflamatoria en el tejido del miocardio en la autopsia (27,48,49). Aunque se ha administrado un tratamiento con glucocorticoides y otros fármacos (50), la estrategia de tratamiento más eficaz para estos pacientes no se ha definido todavía. No se ha descrito todavía una afectación pericárdica, pero son necesarios más estudios al respecto. Además, no está claro cuál es el grado en el que el desequilibrio entre aporte y demanda (IM de tipo 2) en

los pacientes con una ECV subyacente ha contribuido a producir las manifestaciones CV del síndrome.

No se han publicado todavía presentaciones de casos de síndromes coronarios agudos (IM de tipo 1) en el contexto de la COVID-19. No obstante, la profunda respuesta inflamatoria y las alteraciones hemodinámicas asociadas a la enfermedad grave pueden comportar un riesgo de ruptura de placas ateroscleróticas en los pacientes vulnerables (6). A este respecto, el análisis de Kwong *et al.* (37) puso de manifiesto que los pacientes con infecciones respiratorias agudas tienen un riesgo elevado de presentar posteriormente un IM agudo tras sufrir una gripe (cociente de incidencia: 6,1; IC del 95%: 3,9 a 9,5) y también después de sufrir enfermedades víricas no gripales, incluidas las causadas por otras especies de coronavirus (cociente de incidencia: 2,8; IC del 95%: 1,2 a 6,2). La elaboración de métodos y protocolos de asistencia para los pacientes con COVID-19 que presentan un IM con elevación del segmento ST sugiere que, tanto en China como en otros lugares, esta es una situación clínica sumamente probable (51).

Además, es importante señalar el posible solapamiento que puede darse entre la sintomatología de los síndromes coronarios agudos y la de la COVID-19. A pesar de que los síntomas de presentación predominantes de la COVID-19 son respiratorios, en una presentación de un caso se describió a un paciente de Italia con dolor torácico y alteraciones electrocardiográficas para el que se activó el laboratorio de cateterismo cardiaco. Es de destacar que se comprobó que el paciente no presentaba una coronariopatía obstructiva, sino que finalmente presentó un resultado positivo para la COVID-19 (52). A medida que el virus continúa infectando a pacientes con factores de riesgo CV significativos o con una ECV establecida, es probable que aparezcan casos de síndromes coronarios agudos en el contexto de la COVID-19. Es posible que la prevalencia real en este contexto se haya infravalorado debido a las dificultades logísticas asociadas a la limitación en la realización de pruebas y la disponibilidad del laboratorio de cateterismo cardiaco en el contexto de la epidemia. Pueden consultarse otras recomendaciones para la asistencia y manejo de los pacientes con COVID-19 en el laboratorio de cateterismo cardiaco en la declaración de orientación conjunta del *American College of Cardiology* y la *Society of Cardiovascular Angiography and Intervention* (53).

ARRITMIA CARDIACA Y PARO CARDIACO. Las arritmias cardiacas son otra manifestación CV frecuente que se describe en los pacientes con una infección de COVID-19. Aunque son inespecíficas, las palpitaciones cardiacas formaron parte de los síntomas de presentación en un 7,3% de los pacientes de una cohorte de 137 pacientes ingresados por la enfermedad COVID-19 (27). En pacientes con COVID-19 hospitalizados, se observa-

ron arritmias cardíacas en un 16,7% de un total de 138 pacientes de una cohorte de China, y ello fue más frecuente en los pacientes ingresados en la UCI que en los no ingresados en estas unidades (44,4% frente a 6,9%) (20). Lamentablemente, no se han publicado ni presentado todavía datos específicos sobre los tipos de arritmias que se producen en estos pacientes. La prevalencia elevada de las arritmias podría ser atribuible en parte a la alteración metabólica, la hipoxia o el estrés inflamatorio o neurohormonal en el contexto de la infección vírica en pacientes con o sin una ECV previa. Sin embargo, la aparición de taquiarritmias malignas en el contexto de una elevación de la troponina debe hacer sospechar una miocarditis subyacente (45,54).

MIOCARDIOPATÍA E INSUFICIENCIA CARDIACA. Zhou *et al.* (6) describieron que se observó una insuficiencia cardíaca en un 23,0% de los pacientes con clínica de COVID-19. Es de destacar que la insuficiencia cardíaca se observó con más frecuencia que la lesión renal aguda en esta cohorte, y fue más común en los pacientes que no sobrevivieron a la hospitalización que en los que sí lo hicieron (51,9% frente a 11,7%). Continúa sin estar claro si la insuficiencia cardíaca se debe sobre todo a un agravamiento de una disfunción ventricular izquierda preexistente o a una miocardiopatía de nueva aparición (debida a miocarditis o a una miocardiopatía de estrés) (55). También debe contemplarse la posibilidad de una insuficiencia cardíaca derecha y una hipertensión pulmonar asociada, en especial en el contexto de una enfermedad pulmonar parenquimatosa grave y un SDRA.

SHOCK CARDIOGÉNICO Y SHOCK MIXTO. La forma de presentación clínica predominante de la COVID-19 es una enfermedad respiratoria aguda, que puede conducir a un SDRA que se manifiesta por la presencia de opacidades de aspecto de vidrio esmerilado en las exploraciones de imagen de tórax (56) e hipoxemia. Sin embargo, pueden observarse unas manifestaciones similares en casos de edema pulmonar cardiogénico de nueva aparición o coexistente. En consecuencia, es importante tener en cuenta la posibilidad de un shock cardiogénico o cardiaco mixto más las causas pulmonares primarias de las manifestaciones respiratorias en la COVID-19. Históricamente se había utilizado un cateterismo cardíaco derecho que permitía determinar la presión capilar pulmonar enclavada para facilitar esta distinción, si bien esto ha sido eliminado de los criterios de Berlín empleados para el diagnóstico del SDRA. En vez de ello, los criterios de Berlín utilizan la cronología de los síntomas, las exploraciones de imagen con opacidades pulmonares bilaterales y la ausencia de sobrecarga de volumen, para identificar a los pacientes con un SDRA (57). En muchos casos, los niveles de péptido natriurético cerebral en suero y la ecocardiografía pueden ser útiles para esclarecer el diagnóstico (58,59). Sin embargo,

si estas exploraciones no dan resultados claros y continúa existiendo preocupación respecto a una posible presentación mixta, deberá contemplarse el uso de un cateterismo arterial pulmonar en casos seleccionados, con objeto de determinar las presiones de llenado, el gasto cardíaco y orientar la toma de decisiones clínicas, dado que el abordaje terapéutico en el SDRA es distinto del que se aplica en el shock cardiogénico. Por último, resulta crucial determinar si hay un componente cardiogénico concomitante cuando se plantea la posible conveniencia de un apoyo mecánico respiratorio y circulatorio con un oxigenador extracorpóreo de membrana (ECMO) u otra técnica, ya que ello puede comportar cambios en la elección del dispositivo (por ejemplo, canulación del ECMO venovenosa frente a venoarterial). Con independencia de ello, en las infecciones más graves con SDRA y neumonías necrosantes, el pronóstico del paciente puede ser malo incluso con el apoyo de un ECMO. En una serie de casos de 52 pacientes con COVID-19 en estado crítico, el 83,3% (5 de 6) de los pacientes que fueron tratados con ECMO no sobrevivieron. Serán necesarios nuevos estudios para determinar la utilidad del apoyo de ECMO en la COVID-19 avanzada, incluido el establecimiento de qué pacientes pueden (o no) obtener un beneficio y de si debe utilizarse una descarga del ventrículo izquierdo concomitante (60).

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA. Es probable que los pacientes con infección de COVID-19 tengan un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso, y los datos de Klok *et al.* (61) sugieren que las tasas de complicaciones trombóticas pueden ser de hasta un 31% en los pacientes con COVID-19 en estado crítico. Los estudios existentes sugieren la presencia de anomalías en los parámetros de la coagulación en los pacientes con la enfermedad COVID-19 grave hospitalizados (62,63). En un estudio de cohorte retrospectivo y multicéntrico de China, las concentraciones elevadas de dímero D (>1 g/l) mostraron una asociación intensa con la mortalidad intrahospitalaria, incluso después de aplicar un ajuste multivariable (*odds ratio*: 18,4; IC del 95%: 2,6 a 128,6; $p = 0,003$) (6). En otro estudio en el que se comparó a pacientes que habían sobrevivido a la COVID-19 con otros que habían fallecido por esta causa, los no supervivientes presentaron unas concentraciones significativamente mayores de dímero D y de productos de degradación de la fibrina, y un 71,4% de los no supervivientes cumplieron los criterios clínicos de una coagulación intravascular diseminada durante el curso de su enfermedad (62). Además de la coagulación intravascular diseminada, los pacientes en estado crítico con una inmovilización prolongada presentan de manera inherente a ello un riesgo elevado de tromboembolismo venoso. La inflamación vascular puede contribuir también a producir un estado de hipercoagulabilidad y disfunción endotelial en estos pacientes. En el

TABLA 3 Tratamientos antivirales que se están estudiando actualmente para la COVID-19: posibles interacciones cardiovasculares y toxicidades

Tratamiento antiviral	Identificadores de Clinicaltrials.gov	Mecanismo de acción	Interacciones con clases farmacológicas CV	Efectos adversos CV
Remdesivir	NCT04302766 NCT04280705 NCT04292899 NCT04292730 NCT04315948 NCT04321616	Inhibidor análogo de nucleótido de ARN-polimerasas dependientes de ARN	ND	Desconocidos
Ribavirina	NCT04276688 NCT00578825	Inhibe la replicación de los virus de ARN y de ADN	Anticoagulantes*	Anemia hemolítica inducida por fármacos. Evitar el uso en pacientes con una cardiopatía significativa/inestable
Lopinavir/ritonavir	NCT04252885 NCT04275388 NCT04276688 NCT04286503 NCT04307693 NCT04261907 NCT02845843 NCT04321174 NCT04295551 NCT04315948 NCT04251871 NCT00578825 NCT04328012 NCT04321993	El lopinavir es un inhibidor de la proteasa; el ritonavir inhibe el metabolismo a través del CYP3A, con lo que aumenta las concentraciones de lopinavir	Antiagregantes plaquetarios* Anticoagulantes* Estatinas* Antiarrítmicos*	Alteración de la conducción cardiaca: prolongación del intervalo QTc, bloqueo AV de alto grado, <i>torsade de pointes</i> ; aumento del colesterol en suero

En la **tabla 5** se resumen las recomendaciones específicas en el contexto de las interacciones farmacológicas * Indica interacciones de la clase farmacológica.
AV = auriculoventricular; ADN = ácido desoxirribonucleico; ARN = ácido ribonucleico; otras abreviaturas como en la **tabla 1**.

contexto de los pacientes con COVID-19 en estado crítico que presentan un deterioro del estado clínico evidenciado por la presencia de hipoxia o de inestabilidad hemodinámica, es preciso considerar la posibilidad de una enfermedad tromboembólica. Los datos retrospectivos de 97 pacientes con una COVID-19 grave, la mayor parte de los cuales recibieron una dosis profiláctica de heparina de bajo peso molecular en el contexto de una coagulopatía inducida por sepsis, sugieren que en esos pacientes la anticoagulación puede asociarse a una tasa de mortalidad inferior (64). Sin embargo, no se conoce aún la pauta tromboprolifáctica óptima para los pacientes hospitalizados por una enfermedad relacionada con la COVID-19. En consecuencia, deben observarse las recomendaciones de estrategias avaladas por las guías actuales (65). Dadas las interacciones farmacológicas existentes entre algunos tratamientos antivirales y los anticoagulantes orales directos, es probable que se previera el uso de heparinas de bajo peso molecular o de heparina no fraccionada, con o sin una profilaxis mecánica, en los pacientes hospitalizados con una enfermedad aguda.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y COVID-19: INTERACCIONES Y CONSECUENCIAS CARDIOVASCULARES

Los datos relativos a los tratamientos antivirales y otras estrategias terapéuticas, así como los de sus posibles interacciones con las medicaciones CV y las toxicidades CV, se resumen en las **tablas 3 a 5**. Aunque en la actualidad no

hay ningún tratamiento eficaz específico para la COVID-19, se están investigando activamente varios productos farmacológicos. A la vez que se estudian estos fármacos, es importante examinar los posibles efectos secundarios CV y las interacciones con otros fármacos CV.

TRATAMIENTO ANTIVIRAL. Los antivirales están en primera línea de las medicaciones que se están estudiando para el tratamiento de la COVID-19 y en la **tabla 3** se indican los números de identificación de los ensayos clínicos de cada uno de ellos. La ribavirina y el remdesivir son 2 de estos fármacos que se unen al lugar activo en la ARN-polimerasa dependiente de ARN del SARS-CoV-2 (66), mientras que el lopinavir/ritonavir inhibe la replicación del virus ARN y la evidencia existente indica que hay un efecto sinérgico *in vitro* con la ribavirina (67). La ribavirina y el lopinavir/ritonavir se están investigando en ensayos clínicos en la COVID-19 y se han utilizado desde hace años como componentes del tratamiento de la hepatitis C y del virus de la inmunodeficiencia humana, respectivamente (68,69). Mientras que la ribavirina no tiene una toxicidad CV directa caracterizada, el lopinavir/ritonavir puede causar una prolongación del intervalo QT o del intervalo PR, sobre todo en pacientes que presentan una anomalía (QT largo) en la situación inicial o en los que tienen un riesgo de sufrir anomalías de la conducción cardiaca, incluidos los que toman otros fármacos que prolongan el QT (69). Tanto la ribavirina como el lopinavir/ritonavir tienen potencial de afectar a la posología de los anticoagulantes: la ribavirina tiene unos

efectos variables sobre la posología de la warfarina (70) y el lopinavir/ritonavir puede requerir una reducción de la dosis o evitar los fármacos metabolizados a través del CYP3A como el rivaroxabán y el apixabán (71,72).

El lopinavir/ritonavir puede influir también en la actividad de los inhibidores de P2Y₁₂ a través de una inhibición del CYP3A4, lo cual da lugar a una disminución de las concentraciones séricas de metabolitos activos del clopidogrel y el prasugrel y a un aumento de las concentraciones séricas de ticagrelor. El metabolito activo del clopidogrel lo forma en su mayor parte el CYP2C19, pero hay otras varias enzimas del CYP que contribuyen a ello, incluidos el CYP1A2, 2B6 y 3A (73,74). Dado el aumento de las concentraciones de ticagrelor en suero con estos fármacos (75,76), en Estados Unidos y Canadá se desaconseja el empleo concomitante con ticagrelor debido al mayor riesgo de hemorragia. En cambio, la evidencia existente indica que el clopidogrel puede no aportar siempre una inhibición de la agregación plaquetaria suficiente en presencia de una administración concomitante de ritonavir, mientras que esto no sucedió en el caso del prasugrel determinado mediante el análisis VerifyNow P2Y₁₂ (Accumetrics, San Diego, California, Estados Unidos) (73,74). Si es necesaria una inhibición de P2Y₁₂ durante el tratamiento con lopinavir/ritonavir, puede usarse prasugrel; sin embargo, en el caso de que esté contraindicado (es decir, antecedentes de ictus o accidente isquémico transitorio, índice de masa corporal bajo o hemorragia patológica activa), puede considerarse la posible conveniencia de utilizar un enfoque guiado por análisis (por ejemplo, ensayos de la función plaquetaria P2Y₁₂) con el uso de antiagregantes plaquetarios alternados. Se ha presentado una información detallada acerca del cambio de inhibidores de P2Y₁₂ en otra publicación (77). Por último, el metabolismo del cangrelor, un inhibidor de P2Y₁₂ de administración intravenosa, es independiente de la función hepática, por lo que no es de prever que haya interacciones farmacológicas (78).

Los inhibidores de la β -hidroxi- β -metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa (estatinas) tienen también un potencial de interacción con la combinación de lopinavir/ritonavir y pueden causar una miopatía debido a la elevación de las concentraciones de las estatinas cuando se administran junto con esta medicación. En concreto, la lovastatina y la simvastatina están contraindicadas en administración conjunta con lopinavir/ritonavir debido al riesgo de rhabdomiólisis. Otras estatinas, como la atorvastatina y la rosuvastatina, deben administrarse a la dosis más baja posible, pero sin superar la dosis máxima indicada en el prospecto mientras se emplea lopinavir/ritonavir (69).

El remdesivir es un fármaco en fase de investigación que se ha evaluado anteriormente en la epidemia del virus Ébola y que se está estudiando actualmente en pa-

cientes con COVID-19. Este medicamento está siendo proporcionado en la actualidad por Gilead Sciences, Inc. (Foster City, California, Estados Unidos) para su empleo en ensayos clínicos y en uso compasivo. Aunque no se han descrito todavía de forma amplia las toxicidades CV y las interacciones farmacológicas, en la evaluación previa de este fármaco durante el brote epidémico de Ébola se observó la aparición de hipotensión y de un paro cardíaco posterior tras la administración de la dosis de carga en 1 paciente (de un total de 175) (79).

OTROS TRATAMIENTOS. En la **tabla 4** se presenta la información relativa a otros tratamientos que se están estudiando para la COVID-19 (junto con los códigos de identificación en ClinicalTrials.gov). Además de los medicamentos antivirales, en la actualidad se están investigando numerosos fármacos inmunomoduladores y medicaciones secundarias para la prevención de las complicaciones que podrían surgir como consecuencia de la COVID-19. La cloroquina, que se ha empleado como fármaco antimalárico, bloquea la infección vírica al aumentar el pH endosómico necesario para la fusión de virus y célula, y en estudios *in vitro* se ha demostrado que tiene una actividad inhibidora en el SARS-CoV-2 (80,81). La cloroquina y el producto estrechamente relacionado con ella, la hidroxicloroquina, tienen un potencial de causar una toxicidad miocárdica intermedia o tardía. Entre los factores de riesgo se encuentran la exposición de larga duración (> 3 meses), el uso de dosis por peso elevadas, la presencia de una enfermedad cardíaca preexistente y la insuficiencia renal (82). La toxicidad cardíaca de la cloroquina se manifiesta por una miocardiopatía restrictiva o dilatada o por alteraciones de la conducción que se cree que se deben a una inhibición intracelular de las enzimas lisosómicas en el miocito (82,83). Además, como consecuencia de los efectos de la cloroquina en la inhibición de la CYP2D6, los betabloqueantes que son metabolizados a través del CYP2D6 (como metoprolol, carvedilol, propranolol o labetalol) pueden aumentar de concentración y requerir una supervisión cuidadosa de los cambios en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial. Por último, ambos fármacos se asocian a un riesgo condicional de *torsade des pointes* en los pacientes con anomalías electrofisiológicas o con un uso concomitante de fármacos que prolonguen el intervalo QT. La exposición de corta duración a estos fármacos, como la que sería de prever en el tratamiento de la COVID-19, comporta un riesgo inferior de estos efectos secundarios que dependen de la duración de la administración.

La metilprednisolona es otro fármaco que está siendo investigado y que se emplea actualmente para tratar los casos graves de COVID-19 en los que se produce como complicación un SDRA (49). En un análisis retrospectivo realizado en pacientes con COVID-19 que presentaron un

TABLA 4 Otros tratamientos que se están estudiando en la COVID-19: posibles interacciones cardiovasculares y toxicidades

Tratamiento	Identificadores de Clinicaltrials.gov	Mecanismo de acción	Interacciones farmacológicas CV	Efectos adversos CV
Anakinra	NCT04341584 NCT04339712 NCT04330638	Señuelo de IL-1Ra humano recombinante. Bloquea la IL-1 α y la IL-1 β . La sobreproducción de IL-1 β se asocia a la patogenia del síndrome de activación de macrófagos.	Ninguna	Ninguna
Bevacizumab	NCT04275414	Los pacientes con COVID-19 pueden presentar concentraciones elevadas de VEGF. Inhibe el VEGF y reduce la permeabilidad vascular y el edema pulmonar.	Ninguna	Toxicidad miocárdica directa frente a exacerbación de la miocardiopatía subyacente Hipertensión grave Eventos tromboembólicos
Cloroquina/ hidroxicloroquina	NCT04303507 NCT04307693 NCT04318444 NCT04341493 NCT04316377 NCT04333654 NCT04322123 NCT04307693 NCT04261517 NCT04341727 NCT04328961 NCT04321278 NCT04342169 NCT04332835 NCT04332991 NCT04315948 NCT04334967 NCT04321993 NCT04342221 NCT04321616 NCT04338698 NCT04315896 NCT04328012 NCT04330586	Altera el pH endosómico necesario para la fusión de virus y célula e interviene en la glucosilación de los receptores celulares del SARS-CoV-2.	Antiarrítmicos*	Toxicidad miocárdica directa frente a exacerbación de la miocardiopatía subyacente Alteración de la conducción cardiaca: bloqueo AV, bloqueo de rama del haz, prolongación del intervalo QT, <i>torsades de pointes</i> , taquicardia/fibrilación ventricular
Colchicina	NCT04322682 NCT04326790 NCT04322565	Propiedades antiinflamatorias que podrían inhibir el ciclo patogénico del SARS-CoV-2 al contrarrestar el ensamblaje del inflammasoma NLRP3 y (con menor probabilidad) inhibir la endocitosis vírica en las células miocárdicas y respiratorias.	CA no DHP* Estatinas* Antiarrítmicos*	Ninguno
Eculizumab	NCT04288713	Inhibe la activación del complemento e impide la formación del complejo de ataque a la membrana.	Ninguna	Hipertensión o hipotensión, taquicardia, edema periférico
Fingolimod	NCT04280588	Inhibe los linfocitos a través de la regulación de la esfingosina-1 fosfato.	Antiarrítmicos*	Hipertensión, bloqueo AV de primer y segundo grado (contraindicado en el bloqueo AV de alto grado y en el síndrome del nódulo sinusal enfermo), bradicardia, prolongación del intervalo QTc (contraindicado si el intervalo QTc es \geq 500 ms) Contraindicado después de un infarto de miocardio, angina inestable, ACV/AIT, ICAD en los 6 meses previos
Interferón-alfa, beta	NCT04275388 NCT04273763 NCT04276688 NCT04293887 NCT04251871 NCT04320238 NCT02845843 NCT04291729 NCT04315948	Activación inmunitaria.	Warfarina	Toxicidad miocárdica directa frente a exacerbación de la miocardiopatía subyacente Se han descrito casos de: hipotensión, arritmia, miocardiopatía, infarto de miocardio
Pirfenidona	NCT04282902	Capacidad de acción antifibrosa, posible inhibición de la IL-1 β y la IL-4 con objeto de reducir la tormenta de citocinas y la fibrosis pulmonar resultante.	Ninguna	Ninguno

Continúa en la página siguiente.

TABLA 4 Continuación

Tratamiento	Identificadores de Clinicaltrials.gov	Mecanismo de acción	Interacciones farmacológicas CV	Efectos adversos CV
Metilprednisolona	NCT04273321 NCT04244591 NCT04323592	Modifica la expresión génica, con lo que reduce la inflamación.	Warfarina	Retención de líquidos Alteraciones electrolíticas Hipertensión
Sarilumab	NCT04324073 NCT04327388 NCT04322773	Se une a los IL-6R tanto solubles como ligados a la membrana e inhibe la señalización, lo cual podría ayudar a mitigar la tormenta de citocinas.	Antiagregantes plaquetarios* Anticoagulantes* Estatinas* Antiarrítmicos*	Desconocidos
Tocilizumab	NCT04306705 NCT04335071 NCT04331808 NCT04310228 NCT04339712 NCT04330638	Inhibe el receptor de IL-6.	Antiagregantes plaquetarios* Anticoagulantes* Estatinas* Evolocumab Betabloqueantes* Antiarrítmicos*	Hipertensión Aumento del colesterol en suero
Ácido tranexámico	NCT04338126 NCT04338074	La reducción de la conversión del plasminógeno en plasmina podría reducir la infectividad y la virulencia del virus.	Ninguna	Se han descrito casos de trombosis y tromboembolismo venosos y arteriales, incluida la oclusión de arterias/venas retinianas Utilizar con precaución en los pacientes con una enfermedad cardiovascular o cerebrovascular no corregida, debido a las complicaciones de trombosis

En la **tabla 5** se resumen las recomendaciones específicas en el contexto de las interacciones farmacológicas * Indica interacciones de la clase farmacológica.
ICAD = insuficiencia cardíaca aguda descompensada; ACV = accidente cerebrovascular; IL = interleucina; NLRP3 = proteína receptora del tipo del dominio de unión de nucleósidos 3; CA no DHP = calcioantagonista no dihidropiridínico; AIT = accidente isquémico transitorio; VEGF = factor de crecimiento endotelial vascular.

SDRA se demostró que el uso de metilprednisolona se asociaba a una disminución de la mortalidad (28). Se sabe que los corticoides causan retención de líquidos, alteraciones electrolíticas e hipertensión como efectos CV directos, y también que pueden interactuar con la warfarina a través de un mecanismo que no se ha descrito todavía. Se recomienda a los clínicos que mantengan presente estas posibles interacciones farmacológicas.

El ibuprofeno, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, se emplea a menudo como parte del tratamiento de los pacientes con enfermedades víricas. Sin embargo, hay evidencias testimoniales recientes que han hecho aumentar la preocupación por la posibilidad de que el empleo de ibuprofeno pueda contribuir a causar la enfermedad grave en los pacientes con COVID-19 (84). Aunque los datos al respecto son limitados, una de las teorías que se están barajando es que el ibuprofeno pueda interferir en la respuesta inmunitaria del huésped frente a la infección. En consecuencia, al menos de forma preliminar, en este mecanismo conducente a una peor evolución en los pacientes tratados con ibuprofeno no parece intervenir el sistema CV.

Por último, la debilitación del paciente como consecuencia de una COVID-19 grave puede comportar dificultades en la administración de las medicaciones CV ordinarias, que van del tratamiento antiagregante plaquetario a los betabloqueantes, con lo cual se pone en riesgo de sufrir un mayor deterioro del estado clínico a los pacientes que ya presentan una cardiopatía isquémica o una insuficiencia cardíaca o tienen riesgo de sufrirlas.

o una insuficiencia cardíaca o tienen riesgo de sufrirlas.

ACE2 Y POSIBLES CONSECUENCIAS TERAPÉUTICAS.

Dado que el receptor de ACE2 es el mecanismo de entrada del SARS-CoV-2, hay algunos datos que sugieren que los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) pueden producir un aumento de la ACE2 y aumentar con ello la susceptibilidad al virus (**figura 1**) (5). En cambio, otros estudios muestran que los inhibidores de la ECA/ARA pueden potenciar la función protectora pulmonar de la ACE2, reduciendo con ello las concentraciones de angiotensina II a través de su conversión en angiotensina (1-7, 85-87). Así pues, no están claras las consecuencias terapéuticas del uso de un tratamiento con un inhibidor de la ECA/ARA durante la infección de COVID-19. Globalmente, los datos existentes son insuficientes para sugerir cualquier posible conexión de mecanismo de acción en la que intervenga el tratamiento con inhibidores de la ECA/ARA en relación con el hecho de contraer la COVID-19 o con la gravedad de la enfermedad una vez contraída la infección.

CONSIDERACIONES RELATIVAS A LOS PROFESIONALES DE LA SALUD

EQUIPOS DE PROTECCIÓN PARA LOS PROFESIONALES DE LA SALUD CV. En la **Ilustración central** se indican las consideraciones clave a tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes durante la actual pandemia

TABLA 5 Recomendaciones relativas a la posología y ajustes de dosis en el contexto de las interacciones farmacológicas

Tratamiento	Interacción específica	MDA de la interacción farmacológica y ajustes de dosis específicos	Otras observaciones	
Cloroquina / hidroxicloroquina	Betabloqueantes Metoprolol, carvedilol, propranolol, labetalol	Inhibición del CYP2D6: Puede ser necesaria una reducción de la dosis de los betabloqueantes		
	Antiarrítmicos Prolongación del intervalo QT	Intensificación de la prolongación del intervalo QTc	Supervisar el ECG	
	Digoxina	Inhibición de la glucoproteína P: Puede ser necesaria la reducción de la dosis de digoxina	Supervisar las concentraciones de digoxina	
Colchicina	CA no DHP Verapamilo Diltiazem	Inhibición del CYP3A4 y de la glucoproteína P por los CA: Véanse las recomendaciones de reducción de la dosis según la pauta posológica en el prospecto del medicamento.	Supervisar la posible aparición de signos de toxicidad de la colchicina.	
	Estatinas Simvastatina Atorvastatina Fluvastatina Lovastatina Pravastatina	Posible inhibición del CYP3A4 o deterioro de la excreción: No se recomiendan reducciones de dosis específicas para las estatinas	Supervisar la posible aparición de dolor y/o debilidad muscular con el tratamiento concomitante	
	Antiarrítmicos Digoxina	Inhibición de la glucoproteína P: Puede ser necesaria la reducción de la dosis de digoxina	Supervisar las concentraciones de digoxina	
Fingolimod	Medicaciones que causan bradicardia Betabloqueantes, calcioantagonistas, ivabradina	La inhibición de la esfingosina-1-fosfato en los miocitos auriculares puede reducir la conducción AV; si es necesaria la administración conjunta, se recomienda una monitorización continua del ECG durante una noche tras la administración de la primera dosis	Suspender el uso de medicaciones causantes de un bloqueo del nódulo AV si es posible.	
	Antiarrítmicos que prolongan el intervalo QT Antiarrítmicos de clase Ia Antiarrítmicos de clase III	No utilizarlos conjuntamente	Supervisar el ECG	
Interferón-alfa, beta	Warfarina	Mecanismo de acción desconocido: Puede ser necesaria una reducción de la dosis	Supervisar el INR	
Lopinavir/ritonavir	Anticoagulantes Apixabán Edoxabán Rivaroxabán Warfarina	Inhibición del CYP3A4 y de la glucoproteína P: Apixabán: administrado a un 50% de la dosis (no administrarlo si se requieren 2,5 mg dos veces al día) Rivaroxabán: no debe utilizarse conjuntamente Inhibición de la glucoproteína P: Edoxabán: no debe utilizarse conjuntamente Inducción del CYP2C9 (99): Puede reducir la concentración sérica de warfarina	El dabigatrán y la warfarina pueden administrarse con precaución Supervisar el INR con la warfarina	
	Antiagregantes plaquetarios Clopidogrel Ticagrelor	Inhibición del CYP3A4: Reducción del metabolito activo del clopidogrel. No utilizarlo conjuntamente Aumento del efecto del ticagrelor; no utilizarlo conjuntamente	Según la evidencia limitada existente, recomendar el prasugrel si no hay contraindicaciones	
	Estatinas Atorvastatina Rosuvastatina Lovastatina Simvastatina	Inhibición del OATP1B1 y la BCRP: Rosuvastatina: ajuste de la dosis hasta la dosis máxima de 10 mg/día Inhibición del CYP3A4 o inhibición relacionada con transportador: Atorvastatina: ajustar a la dosis máxima de 20 mg/día Lovastatina y simvastatina: no utilizarlas conjuntamente	Empezar con la dosis más baja posible de rosuvastatina y atorvastatina y ajustar luego la dosis al alza Puede contemplarse el uso de pitavastatina y pravastatina	
	Antiarrítmicos Medicación que prolonga el intervalo QT Digoxina Ranolazina	Intensificación de la prolongación del intervalo QTc Inhibición de la glucoproteína P: Considerar la posible conveniencia de reducir la posología de la digoxina en un 30%-50% Inhibición del CYP3A4 Ranolazina: no utilizarla conjuntamente	Supervisar el ECG Supervisar la concentración de digoxina	
		Ivabradina	Inhibición del CYP3A4: No utilizarlos conjuntamente	
Metilprednisolona	Anticoagulantes Warfarina	Mecanismo desconocido: Puede ser necesaria una reducción de la dosis	Supervisar el INR	
Remdesivir	ND	Posible inductor del CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4 No se recomienda ningún ajuste de la dosis	ND	
Ribavirina	Anticoagulantes Warfarina	Mecanismo de acción desconocido: Puede ser necesario un aumento de la dosis	Supervisar el INR	

Continúa en la página siguiente.

TABLA 5 Continuación

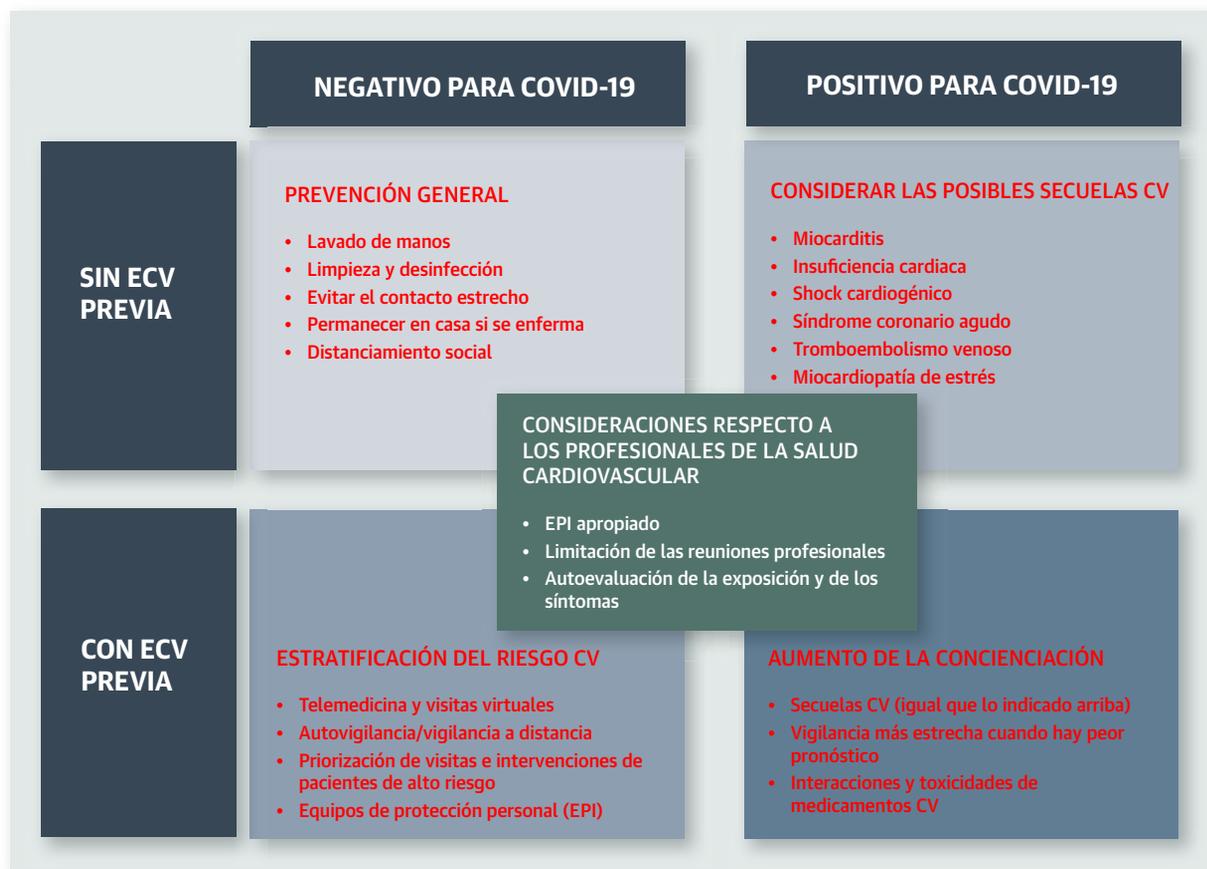
Tratamiento	Interacción específica	MDA de la interacción farmacológica y ajustes de dosis específicos	Otras observaciones
Sarilumab	Anticoagulantes Apixabán Rivaroxabán Warfarina Antiagregantes plaquetarios Ticagrelor Clopidogrel Estatinas Simvastatina Atorvastatina Lovastatina Antiarrítmicos Amiodarona	Aumento de la expresión del CYP3A4: No se recomienda ningún ajuste de la dosis	Supervisar el INR Supervisar el ECG
Tocilizumab	Anticoagulantes Apixabán Rivaroxabán Warfarina Antiagregantes plaquetarios Ticagrelor Clopidogrel Estatinas Simvastatina Atorvastatina Lovastatina Betabloqueantes Metoprolol, carvedilol, propranolol, labetalol Antiarrítmicos Amiodarona	Pueden aumentar la expresión del CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, dando lugar a un incremento del metabolismo. No hay ninguna recomendación de ajuste de la dosis	Supervisar el INR Supervisar el ECG

AV = auriculoventricular; BCRP = proteína de resistencia al cáncer de mama; ECG = electrocardiograma; INR = índice normalizado internacional; MDA = mecanismo de acción; CA no DHP = calcioantagonista no dihidropiridínico; OATP1B1 = polipéptido de transporte de iones orgánicos 1B1.

de COVID-19. Los estudios iniciales del brote epidémico han sugerido que la transmisión se produce la mayor parte de las veces a través de las gotículas respiratorias que se producen cuando una persona infectada tose o estornuda. Estas pequeñas gotas pueden acabar depositándose en las mucosas expuestas o ser inhaladas a los pulmones de las personas que se encuentran en estrecha proximidad, y el virus situado en superficies puede continuar siendo activo durante varios días (88). Aunque los Centros para el Control y la Prevención de la Enfermedad de Estados Unidos habían recomendado anteriormente la aplicación de precauciones para infecciones transmitidas por el aire en la asistencia de pacientes con COVID-19, esta recomendación ha sido modificada recientemente, de manera que tan solo los pacientes a los que se practican intervenciones que generan aerosoles requieren un aislamiento para gérmenes transmitidos por el aire. Las recomendaciones realizadas por la Organización Mundial de la Salud y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades en lo relativo a los equipos de protección personal (EPI) coinciden en que son necesarias las precauciones de contacto estándares, con mascarilla facial, protección ocular, bata y guantes (53). Si se dispone de ellas, se prefiere el uso de mascarillas.

Además, cuando se llevan a cabo ciertas intervenciones que generan aerosoles, como la ecocardiografía trans-

esofágica, la intubación endotraqueal, la reanimación cardiopulmonar y la ventilación con Ambú, puede ser necesario el uso de EPI adicionales, incluidas las máscaras controladas o con purificador de aire. Debe contemplarse la aplicación de medidas completas de prevención y control de infecciones específicas para las especialidades de cardiología intervencionista teniendo en cuenta la presencia de la epidemia de COVID-19. Estas intervenciones se asocian a un riesgo pequeño pero cuantificable de complicaciones y de deterioro del paciente. En caso de paro cardíaco, las medidas de reanimación cardiopulmonar que dan lugar a la presencia de patógenos aerosolizados podrían comportar una amplia diseminación de partículas víricas a los clínicos, los profesionales de la salud y otros pacientes. Una medida que puede ser útil para la protección de los profesionales de la salud en el contexto de un paro cardíaco y la aplicación de compresiones torácicas, es el uso de dispositivos de compresión mecánica externa para reducir al mínimo el contacto directo con los pacientes infectados. Otra consideración importante para el laboratorio de cateterismo es la limpieza apropiada, tras la intervención, de todo el equipo susceptible de haberse contaminado con el SARS-CoV-2. El tiempo de inactividad necesario para la limpieza puede afectar gravemente a la disponibilidad de tratamientos que requieran el uso de un laboratorio de cateterismo para otros pacientes. En consecuencia, muchos

ILUSTRACIÓN CENTRAL Consideraciones a tener en cuenta respecto a los pacientes, los profesionales de la salud y los sistemas de salud durante la pandemia de la COVID-19

Driggin, E. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2352-71.

Consideraciones clave a tener en cuenta respecto a los pacientes con una enfermedad cardiovascular (ECV) establecida, los pacientes sin ECV y los profesionales de la salud y los sistemas de asistencia de salud en el contexto del brote epidémico de enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19). CV = cardiovascular; EPI = equipo de protección personal.

hospitales están reduciendo al mínimo o cancelando las intervenciones electivas durante la fase de crecimiento del brote. Otra consideración a tener en cuenta es el hecho de que los laboratorios de cateterismo y los quirófanos están configurados habitualmente con una ventilación de presión positiva y en centros de China se ha descrito la conversión de estas instalaciones en zonas de aislamiento de presión negativa durante la epidemia de COVID-19 (89). En este ámbito, aportarán próximamente orientación y recomendaciones las comunidades médicas de cardiología intervencionista, como el *American College of Cardiology* y la *Society of Cardiovascular Angiography and Intervention* (53).

En la **figura 3** se presenta una información clave que resume las consideraciones a tener en cuenta en la prevención de la infección de los profesionales de la salud CV de manera resumida en una infografía. En términos gene-

rales, dado que los profesionales de la salud CV están en primera línea en el tratamiento de pacientes con infección de COVID-19, deben aplicarse todas las medidas posibles para reducir el riesgo de exposición (90). Los profesionales de la salud tienen un riesgo elevado de contraer la infección por este virus, como han puesto de manifiesto Wu *et al.* (16), que señalaron que 1716 de las 44.672 personas infectadas (3,8%) fueron profesionales de la salud. Este hecho resalta la necesidad de una autoprotección con EPI antes de atender a pacientes que puedan haber estado expuestos a la COVID-19 y constituye otro motivo para retrasar las intervenciones electivas. En los hospitales docentes, es imprescindible reducir al mínimo la exposición en las personas en formación y en el personal no esencial (por ejemplo, estudiantes de medicina), no solo por su propia seguridad y la de los pacientes, sino también para la conservación de EPI y para

FIGURA 3 Consideraciones a tener en cuenta respecto a la COVID-19 en los profesionales de la salud cardiovascular según la especialidad



Infografía con consideraciones importantes relativas a la enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19) para los profesionales de la salud cardiovascular según la especialidad. AVCA = apoyo vital cardíaco avanzado; RCP = reanimación cardiopulmonar; ICP = intervención coronaria percutánea; EPI = equipo de protección personal; ETE = ecocardiografía transesofágica.

TABLA 6 Consideraciones a tener en cuenta respecto a los profesionales de la salud cardiovascular y los sistemas de salud en cuanto a la COVID-19 y la ECV

Profesional de la salud	Sistemas de Salud
Visitas virtuales/telemedicina para el triaje y el manejo de los pacientes, cuando ello sea viable	Proporcionar y ampliar el conocimiento y la infraestructura para visitas virtuales/telesalud
Adherencia a lo indicado por las guías para un uso óptimo de los EPI	Preparar EPI suficientes para las familias de los pacientes y para el personal sanitario
Autonotificación de los síntomas, si los hay, y detención de la actividad como profesional de la salud en el caso de que aparezcan síntomas	Mejorar la educación sanitaria de los pacientes y del público general por lo que respecta a las indicaciones para la cuarentena frente a las de acudir al hospital
Limitar las intervenciones electivas (es decir, ecocardiografía, cateterismo cardiaco) si no son de urgencia/emergencia	Mejorar la disponibilidad de las pruebas diagnósticas para poder conseguir una contención apropiada

EPI = equipo de protección personal; otras abreviaturas como en la [tabla 1](#).

evitar un aumento innecesario en el número de vectores asintomáticos. Por último, la transmisión entre los propios profesionales de la salud constituye también una notable preocupación, sobre todo en el contexto de una logística de urgencia o limitada o cuando se llegue a una situación de escasez de los EPI.

TRIAJE DE LOS PACIENTES CV Y VISITAS. Hay numerosas consideraciones específicas respecto a la asistencia de los pacientes CV que deben tenerse en cuenta para reducir

al mínimo el riesgo de transmisión de la COVID-19 a pacientes y profesionales de la salud; dichas consideraciones se presentan en la [tabla 6](#). Un mecanismo importante para facilitar la prevención de la transmisión es el empleo de la telemedicina. Esta tecnología, que es utilizada ya por numerosos sistemas de asistencia sanitaria grandes de todo el mundo, es ideal para las crisis de salud pública puesto que permite realizar un triaje de los pacientes al tiempo que se reduce al mínimo la exposición de estos y de los profesionales de la salud a una posible infección. Además, la telemedicina brinda una oportunidad para que los pacientes sean evaluados por especialistas de los que de otro modo no podría disponerse. Aunque en la actualidad existen obstáculos para una aplicación generalizada de la telemedicina, como son la coordinación de las exploraciones en los pacientes que son considerados de alto riesgo en el triaje, es probable que esta tecnología resulte importante para fomentar la contención del virus (91). Otros principios esenciales son los de reducir al mínimo las interacciones personales no esenciales/no urgentes entre profesionales de la salud y pacientes, en la mayor medida posible (es decir, distanciamiento social) y limitar el uso electivo de técnicas de cateterismo cardiaco, quirófano y ecocardiografía. Si estas técnicas son necesarias, deberá mantenerse en el mínimo posible la cantidad de personal necesario para ellas.

TABLA 7 Consideraciones clave de las guías de sociedades CV respecto a la ECV y la COVID-19

Sociedad/Guía (número de la referencia)	Recomendaciones clave
ACC <i>Clinical Guidance</i> (93)	Establecer protocolos para el diagnóstico, triaje, aislamiento de los pacientes con COVID-19 que presentan ECV o complicaciones CV Elaborar protocolos específicos para el infarto agudo de miocardio (es decir, ICP y CABG) durante el brote de la COVID-19
ESC <i>Council on Hypertension Statement on COVID-19</i> (94)	La evidencia existente es insuficiente por lo que respecta a la preocupación por la seguridad del tratamiento con inhibidores de la ECA o ARA en los pacientes con COVID-19 Las recomendaciones actuales consisten en continuar con el tratamiento de inhibidor de la ECA o ARA puesto que no hay evidencia suficiente para interrumpir este tratamiento a causa de esta infección
European Society of Hypertension (95)	Los pacientes con hipertensión deben recibir tratamiento con inhibidores de la ECA y ARA según lo establecido en la guía de ESC/ESH de 2018 a pesar de que presenten la infección de la COVID-19 (102) En caso de shock, los profesionales de la salud deberán continuar o suspender el tratamiento con los inhibidores de la ECA o los ARA de forma individualizada en cada paciente
Hypertension Canada (96)	Los pacientes con hipertensión deben continuar con su pauta médica domiciliar para el control de la presión arterial
Canadian Cardiovascular Society (97)	Se recomienda claramente continuar con el tratamiento de inhibidores de la ECA, ARA o ARNI en los pacientes con COVID-19
Internal Society of Hypertension (98)	Avala la declaración de la ESC sobre la hipertensión

ACC = American College of Cardiology; ECA = enzima de conversión de la angiotensina; ARA = antagonista de receptores de angiotensina; ARNI = inhibidor de los receptores de angiotensina y de neprilisina; CABG = cirugía de bypass arterial coronario; ESC = European Society of Cardiology; ICP = intervención coronaria percutánea; otras abreviaturas como en la [tabla 1](#).

CONSIDERACIONES RELATIVAS A LOS SISTEMAS DE SALUD Y EL TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CV SIN INFECCIÓN

LIDERAZGO SOCIAL CV. Recientemente, como consecuencia de la posible preocupación por la salud de los profesionales de la salud CV y los investigadores, y con objeto de evitar el agravamiento de la epidemia de COVID-19, el *American College of Cardiology* ha tomado la decisión sin precedentes, pero apropiada, de cancelar el congreso de las Scientific Sessions de 2020. De igual modo, se han cancelado o pospuesto diversos congresos médicos en todo el mundo (92). Además, dadas las claras consecuencias de esta pandemia en la asistencia CV, numerosas sociedades médicas han intervenido ya con documentos de orientación, que se resumen en la [tabla 7](#). El *Clinical Bulletin* del *American College of Cardiology* ha presentado un resumen clínico práctico acerca de las consecuencias clave y recomendaciones para la asistencia CV de pacientes con COVID-19 (93). Los documentos del Consejo de Hipertensión de la *European Society of Cardiology* y la *European Society of Hypertension* reconocen las dudas existentes respecto al tratamiento con inhibidores de la ECA y ARA en el contexto de pacientes con COVID-19 (94,95). Estas sociedades, al igual que otras varias, se muestran de acuerdo en que sería crucial disponer de más datos para informar las decisiones sobre el

ajuste de las pautas de tratamiento con estos fármacos en el contexto de la presente epidemia (96-98). Para continuar avanzando, estas importantes sociedades médicas CV, entre otros grandes grupos de médicos y sistemas de salud, serán aliados cruciales para avanzar en la generación de conocimiento y en la asistencia CV de los pacientes infectados por este virus.

PREPARACIÓN PARA LAS OLEADAS DE PACIENTES EN LOS HOSPITALES Y PRIORIZACIÓN DE LA ASISTENCIA PARA LOS PACIENTES CRÍTICOS.

Es necesario un paquete integral de medidas para que los sistemas hospitalarios se preparen de forma completa para la COVID-19 (tabla 5). Debe preverse un aumento importante de pacientes con COVID-19. Al mismo tiempo, es preciso mantener los medios necesarios para afrontar los servicios de salud general para enfermedades agudas y enfermedades crónicas graves. Concretamente, por lo que respecta a la asistencia CV, a medida que aumente la epidemia, los hospitales pueden dar prioridad al tratamiento de los pacientes graves y de alto riesgo, y aplicar una política para evitar que el sistema de asistencia sanitaria se vea superado por personas "sanas preocupadas". Dada la preocupación existente por la posibilidad de que se supere la capacidad de los hospitales, será necesario elaborar protocolos específicos para la asistencia de los pacientes CV mientras se preservan los recursos de hospitalización limitados y se reduce al mínimo la exposición de los profesionales de la salud y de los pacientes. Se han publicado estudios unicéntricos en los que se han desarrollado vías alternativas para abordar el IM con elevación del segmento ST en el contexto de la crisis de la COVID-19, como el uso de un tratamiento fibrinolítico si se prevén retrasos en la aplicación de la intervención coronaria percutánea primaria cuando la capacidad o el personal disponibles para el laboratorio de cateterismo de los hospitales sean insuficientes (51). Un reciente estudio de China sugiere también retrasos sustanciales en el tiempo puerta-dispositivo en los casos de IAMCEST aparecidos durante el brote de la COVID-19 (99). Además, probablemente será necesaria una reorientación de las UCI cardíacas para convertir las UCI médicas destinadas a atender a pacientes con COVID-19, pero ello puede limitar la calidad de la asistencia de especialidad para los pacientes CV. Dada la necesidad de camas de UCI tras la cirugía cardíaca, puede ser necesario plantear de manera preferente un enfoque de tratamiento médico o de intervención percutánea en situaciones de urgencia que no permiten espera (por ejemplo, intervención coronaria percutánea en vez de cirugía de bypass arterial coronario o soluciones de implante percutáneo de válvulas en vez de intervenciones quirúrgicas para ello) con objeto de reducir al mínimo la utilización de camas de UCI. Por otra parte, como se ha mencionado, el uso apropiado y la selección cuidadosa de

los pacientes en los que es apropiado el uso de ECMO, así como la existencia de protocolos establecidos para el uso de ECMO en pacientes con COVID-19 son estrategias importantes a tener en cuenta (60).

NECESIDAD DE FORMACIÓN. Deberá alcanzarse una amplia difusión y un libre acceso a la información relativa a la evidencia más actualizada existente sobre el manejo y tratamiento de los pacientes con COVID-19, que deberá presentarse en formatos ilustrativos (por ejemplo, infografías) que mejoren el conocimiento y la comprensión del tema por parte del público. La comunicación fluida y sin obstáculos entre los profesionales de la salud y los hospitales es de capital importancia para combatir de manera efectiva la pandemia. La asistencia de los pacientes con COVID-19 requerirá el conocimiento experto de muchos servicios de especialidad, incluidos los de neumología/cuidados críticos, enfermedades infecciosas, cardiología, cirugía, farmacia y administración hospitalaria, entre otros. Se deberán poner en común en toda la comunidad de asistencia sanitaria las estrategias óptimas de control de la infección y de tratamiento para la COVID-19. En consecuencia, será preciso aplicar todas las medidas necesarias para proporcionar una información clara y sin ambigüedades a los pacientes y los encargados de la toma de decisiones, combatiendo los mitos y las falsas noticias que puedan generar pánico o un falso optimismo. A medida que avance, día a día, la base de evidencia existente sobre la COVID-19 y su tratamiento, debe producirse una difusión de información exacta en tiempo real.

RETOS ÉTICOS. El desafío sin precedentes que representa la COVID-19 ha planteado dilemas éticos novedosos y enormes que afectan a cuestiones que van desde las decisiones políticas (por ejemplo, centrarse en la contención o mitigación o hacerlo en la inmunidad poblacional) hasta los dilemas clínicos (por ejemplo, considerar a todos los pacientes por igual o bien realizar un triaje en función de la edad, las comorbilidades y el pronóstico previsto, de manera similar a lo que se hace en otras situaciones de catástrofe). Será esencial una interacción estrecha entre defensores de los pacientes, funcionarios de la administración y políticos, así como grupos de médicos, administradores de hospitales y otros líderes sociales, para afrontar estos retos éticos.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

La pandemia de la COVID-19 ha afectado a centenares de miles de pacientes y comporta una importante amenaza para la salud a escala internacional. La comunidad CV desempeñará un papel clave en el manejo y el tratamiento de los pacientes afectados por esta enfermedad, además de asegurar una continuidad de la asistencia de los

pacientes no infectados que tienen una ECV subyacente. En los próximos meses, los esfuerzos destinados a evaluar nuevos tratamientos serán cruciales para el tratamiento de este virus, y a medida que avance este proceso se podrá apreciar mejor la compleja interrelación entre la COVID-19, la ECV y las diversas partes involucradas, como son los pacientes, los profesionales de la salud y los sistemas de asistencia sanitaria, que serán cruciales para mejorar los resultados obtenidos en los pacientes de riesgo e infectados. Se están llevando a cabo ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados, que serán importantes para facilitar el tratamiento de los pacientes afectados por este virus.

Existen diversas teorías respecto al riesgo elevado de eventos adversos en los pacientes con ECV que presentan una COVID-19. Concretamente, un mejor conocimiento de las relaciones con la proteína ACE2, el uso de medicación antihipertensiva y el pronóstico de la COVID-19 tendrá importantes consecuencias para los pacientes que presentan a la vez la COVID-19 y una ECV. Fuera del ámbito de los ensayos clínicos específicos, será necesario el tra-

bajo concertado de todos los profesionales de la salud y un liderazgo incisivo para ayudar a atenuar el riesgo para la salud de la población en general, así como para los profesionales de la salud CV, como ha puesto de manifiesto la difícil decisión de cancelar las *Scientific Sessions* de 2020 del *American College of Cardiology*. Un uso eficiente de los recursos, incluido el aprovechamiento de las capacidades de la telemedicina, y una adherencia óptima a las medidas preventivas de ámbito poblacional y a nivel de los profesionales de la salud, permitirán superar este período crítico hasta que se contenga el brote de la enfermedad.

AGRADECIMIENTOS. Los autores reconocen y agradecen la ayuda de Julie Der Nigoghossian en el diseño gráfico.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Sahil A. Parikh, Columbia University Irving Medical Center, New York-Presbyterian Hospital, 161 Fort Washington Avenue, 6th Floor, New York, New York 10032, Estados Unidos. Correo electrónico: sap2196@cumc.columbia.edu. Twitter: [@sahilparikhmd](https://twitter.com/sahilparikhmd).

BIBLIOGRAFÍA

- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
- World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19—11 March 2020. Available at: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>. Accessed March 12, 2020.
- Biondi-Zoccai G, Landoni G, Carnevale R, Cavarretta E, Sciarretta S, Frati G. SARS-CoV-2 and COVID-19: facing the pandemic together as citizens and cardiovascular practitioners. *Minerva Cardioangiol* 2020 Mar 9 [E-pub ahead of print].
- Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020 Mar 11 [E-pub ahead of print].
- Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020 Mar 5 [E-pub ahead of print].
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020 Mar 11 [E-pub ahead of print].
- Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016;24:490-502.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270-3.
- Ge XY, Li JL, Yang XL, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature* 2013;503:535-8.
- Wang H, Yang P, Liu K, et al. SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin- and caveolae-independent endocytic pathway. *Cell Res* 2008;18:290-301.
- Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020 Mar 3 [E-pub ahead of print].
- Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* 2020 Feb 19 [E-pub ahead of print].
- World Health Organization. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation report—46. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200306-sitrep-46-covid-19.pdf?sfvrsn=96b04adf_2. Accessed March 12, 2020.
- Johns Hopkins University. Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Available at: <https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>. Accessed March 16, 2020.
- 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.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020 Feb 24 [E-pub ahead of print].
- Mahase E. Coronavirus COVID-19 has killed more people than SARS and MERS combined, despite lower case fatality rate. *BMJ* 2020;368: m641.
- Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill* 2020;25:2000180.
- Li LQ, Huang T, Wang YQ, et al. 2019 novel coronavirus patients' clinical characteristics, discharge rate and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol* 2020 Mar 12 [E-pub ahead of print].
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020 Feb 7 [E-pub ahead of print].
- Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for critically ill patients with COVID-19. *JAMA* 2020 Mar 11 [E-pub ahead of print].
- 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 Mar 3 [E-pub ahead of print].
- Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect* 2020 Feb 25 [E-pub ahead of print].
- Liu W, Zhang Q, Chen J, et al. Detection of COVID-19 in children in early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med* 2020 Mar 12 [E-pub ahead of print].
- Chen W-H, Strych U, Hotez PJ, Bottazzi ME. The SARS-CoV-2 vaccine pipeline: an overview. *Curr Trop Med Rep* 2020 Mar 3 [E-pub ahead of print].
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13.

27. Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020 Feb 7 [E-pub ahead of print].
28. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020 Mar 13 [E-pub ahead of print].
29. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al., for the China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 Feb 28 [E-pub ahead of print].
30. 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.
31. Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994; 272:1661-5.
32. Liu WM, van der Zeijst BA, Boog CJ, Soethout EC. Aging and impaired immunity to influenza viruses: implications for vaccine development. *Hum Vaccin* 2011;7 Suppl:94-8.
33. Zidar DA, Al-Kindi SG, Liu Y, et al. Association of lymphopenia with risk of mortality among adults in the US general population. *JAMA Netw Open* 2019;2:e1916526.
34. Libby P, Ridker PM, Hansson GK, Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: 2129-38.
35. Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2015;15:104-16.
36. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 2017;127:1-4.
37. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after laboratory confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 2018;378:345-53.
38. Davis MM, Taubert K, Benin AL, et al. Influenza vaccination as secondary prevention for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association/American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1498-502.
39. Liu R, Ming X, Xu O, et al. First cases of COVID-19 in heart transplantation from China. *J Heart Lung Transplant* 2020. In press.
40. Aslam S, Mehra MR. COVID-19: yet another coronavirus challenge in transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2020. In press.
41. Centers for Disease Control and Prevention. Oseltamivir-resistant novel influenza A (H1N1) virus infection in two immunosuppressed patients— Seattle, Washington, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:893-6.
42. Danziger-Isakov LA, Husain S, Mooney ML, Hannan MM, ISHLT Infectious Disease Council. The novel 2009 H1N1 influenza virus pandemic: unique considerations for programs in cardiothoracic transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28:1341-7.
43. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with myocardial infarction, myocardial injury, and non-elevated troponins. *Am J Med* 2016;129:446. e5-21.
44. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2231-64.
45. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020 Feb 24 [E-pub ahead of print].
46. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020 Mar 10 [E-pub ahead of print].
47. Alhagbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med* 2016;36:78-80.
48. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020 Feb 18 [E-pub ahead of print].
49. Liu Y, Yang Y, Zhang C, 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.
50. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J* 2020 Mar 16 [E-pub ahead of print].
51. Zeng J, Huang J, Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Med* 2020 Mar 11 [E-pub ahead of print].
52. Wood S. COVID-19 and the Heart: Insights from the Front Lines. TCTMD. March 12, 2020. Available at: <https://www.tctmd.com/news/COVID-19-and-heart-insights-front-lines>. Accessed March 15, 2020.
53. Welt FGP, Shah PB, Aronow HD, et al. Catheterization laboratory considerations during the coronavirus (COVID 19) pandemic: from tACC's Interventional Council and SCAI. *J Am Coll Cardiol* 2020 Mar 16 [E-pub ahead of print].
54. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz* 2020 Mar 5 [E-pub ahead of print].
55. Buzon J, Roinot O, Lemoine S, et al. Takotsubo cardiomyopathy triggered by influenza A virus. *Intern Med* 2015;54:2017-9.
56. Zompatori M, Ciccarese F, Fasano L. Overview of current lung imaging in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir Rev* 2014;23:519-30.
57. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012;38:1573-82.
58. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012;307: 2526-33.
59. Karpaliotis D, Kirtane AJ, Ruisi CP, et al. Diagnostic and prognostic utility of brain natriuretic peptide in subjects admitted to the ICU with hypoxic respiratory failure due to noncardiogenic and cardiogenic pulmonary edema. *Chest* 2007; 131:964-71.
60. MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the most critically ill patients with COVID-19: the potential role of extracorporeal membrane oxygenation. *JAMA* 2020 Feb 19 [E-pub ahead of print].
61. Klok FA, Kruij MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research* 2020 Apr 5 [E-pub ahead of print].
62. 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 Feb 19 [Epub ahead of print].
63. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol* 2020 Mar 4 [E-pub ahead of print].
64. 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 Mar 27 [E-pub ahead of print].
65. Witt DM, Nieuwlaar R, Clark NP, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv* 2018;2:3257-91.
66. Elfiky AA. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life Sci* 2020;248: 117477.
67. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al., for the HKU/UCH SARS Study Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004;59:252-6.
68. Byetta. [Package insert]. San Diego, CA: Amylin Pharmaceuticals Inc., 2007.
69. KALETRA(R) Oral Film Coated Tablets, Oral Solution, Lopinavir Ritonavir Oral Film Coated Tablets, Oral Solution. [Package insert]. North Chicago, IL: AbbVie Inc., 2013.
70. 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.
71. Frost CE, Byon W, Song Y, et al. Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:838-46.
72. Mueck W, Kubitzka D, Becka M. Co-administration of rivaroxaban with drugs that share its elimination pathways: pharmacokinetic effects in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76: 455-66.
73. Itkonen MK, Tornio A, Lapatto-Reiniluoto O, et al. Clopidogrel increases dasabuvir exposure with or without ritonavir, and ritonavir inhibits the bioactivation of clopidogrel. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105:219-28.

- 74.** Marsousi N, Daali Y, Fontana P, et al. Impact of boosted antiretroviral therapy on the pharmacokinetics and efficacy of clopidogrel and prasugrel active metabolites. *Clin Pharmacokinet* 2018;57:1347-54.
- 75.** Brilinta (Ticagrelor). [Prescribing information]. Wilmington, DE: AstraZeneca LP, July 2011.
- 76.** Brilinta (Ticagrelor). [Product monograph]. Mississauga, Ontario: AstraZeneca Canada Inc., May 2011.
- 77.** Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, et al. International expert consensus on switching platelet P2Y12 receptor-inhibiting therapies. *Circulation* 2017;136:1955-75.
- 78.** Kengreal. [Package insert]. Cary, NC: Chiesi USA, Inc., 2015.
- 79.** Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr., et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med* 2019;381:2293-303.
- 80.** Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30:269-71.
- 81.** 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.
- 82.** Page RL 2nd., O'Bryant CL, Cheng D, et al. Drugs that may cause or exacerbate heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;134:e32-69.
- 83.** Tonnesmann E, Kandolf R, Lewalter T. Chloroquine cardiomyopathy—a review of the literature. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2013;35:434-42.
- 84.** Day M. COVID-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms, say doctors and scientists. *BMJ* 2020;368:m1086.
- 85.** Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005;436:112-6.
- 86.** Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res* 2020 Mar 4 [E-pub ahead of print].
- 87.** Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005;111:2605-10.
- 88.** van Doremalen N, Bushmaker T, Morris D, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020 Mar 17 [E-pub ahead of print].
- 89.** Chow TT, Kwan A, Lin Z, Bai W. Conversion of operating theatre from positive to negative pressure environment. *J Hosp Infect* 2006;64:371-8.
- 90.** Adams JG, Walls RM. Supporting the health care workforce during the COVID-19 global epidemic. *JAMA* 2020 Mar 12 [E-pub ahead of print].
- 91.** Hollander JE, Carr BG. Virtually perfect? Telemedicine for COVID-19. *N Engl J Med* 2020 Mar 11 [E-pub ahead of print].
- 92.** Rimmer A. COVID-19: medical conferences around the world are cancelled after US cases are linked to Massachusetts meeting. *BMJ* 2020;368:m1054.
- 93.** American College of Cardiology. COVID-19 Clinical Guidance for the Cardiovascular Care Team. Available at: <https://www.acc.org/w/media/Non-Clinical/Files-PDFs-Excel-MS-Word-etc/2020/02/S20028-ACC-Clinical-Bulletin-Coronavirus.pdf>. Accessed March 10, 2020.
- 94.** European Society of Cardiology. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. March 13, 2020. Available at: [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). Accessed March 27, 2020.
- 95.** European Society of Hypertension. Statement of the European Society of Hypertension (ESH) on hypertension. Renin Angiotensin System blockers and COVID-10. Available at: <https://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-COVID-19/>. Accessed on March 12, 2020.
- 96.** Hypertension Canada's Statement on: Hypertension, ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers and COVID-19. March 13, 2020. Available at: <https://hypertension.ca/wp-content/uploads/2020/03/2020-30-15-Hypertension-Canada-Statement-on-COVID-19-ACEi-ARB.pdf>. Accessed March 27, 2020.
- 97.** Canadian Cardiovascular Society. COVID-19 and concerns regarding use of ACEi/ARB/ARNi medications for heart failure or hypertension. Available at: <https://www.conferenceharvester.com/Uploads/Documents/9006/CCSCHFStatementregardingCOVID.pdf>. Accessed March 27, 2020.
- 98.** International Society of Hypertension. A Statement From the International Society of Hypertension on COVID-19. Available at: <https://ish-world.com/news/a/a-statement-from-the-International-Society-of-Hypertension-on-COVID-19/>. Accessed March 27, 2020.
- 99.** Tam CF, Cheung KS, Lam S, et al. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak on ST-segment-elevation myocardial infarction care in Hong Kong, China. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2020;-. CIRCOUTCOMES120006631.
- 100.** Fang Z, Yi F, Wu K, et al. Clinical characteristics of coronavirus pneumonia 2019 (COVID-19): an updated systematic review. March 12, 2020. Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.03.07.20032573>. Accessed March 27, 2020.
- 101.** Lu Y, Wang P, Zhou T, et al. Comparison of prevalence, awareness, treatment, and control of cardiovascular risk factors in China and the United States. *J Am Heart Assoc* 2018;7: e007462.
- 102.** Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:1953-2041.

PALABRAS CLAVE tratamiento cardiovascular, coronavirus, sistema de salud