



COVID-19 Task Force SV

Boletín informativo Número 18, 4 Agosto 2020.

CONTENIDOS.

- Editorial: Anticiencia en tiempos de COVID-19.
- COVID-19 y compromiso cardíaco: Una revisión a 7 meses de pandemia.
- Imagen de la semana:

EDITORIAL: ANTICIENCIA EN TIEMPOS DE COVID-19.

Editor: Dr. Hugo Villarroel-Ábrego, médico internista, cardiólogo y ecocardiografista.

Vivimos en tiempos de vertiginoso desarrollo tecnológico y es muy difícil, aún para los expertos más subespecializados, mantenerse al compás del ritmo marcado por la avalancha de conocimientos y aplicaciones que están redefiniendo todos los paradigmas clásicos de la adquisición del saber humano. Somos testigos de la emergencia de formas cada vez más sofisticadas de inteligencia artificial, del avance (no siempre ético) de la ingeniería genética y del remodelado del tejido social desde una visión local-nacionalista y humanista hacia un concepto global-universal y suprahumano (entiéndase, la cuasi escandalosa pretensión de dejar de ser *Homo sapiens* para aspirar a *Homo deus*); nuestro mundo parece girar alrededor de los *bytes* y no impulsado por valores sino por las conveniencias de un modelo productivo cada vez menos solidario pero más brutal en su deshumanización. Cuando se desencadenó la pandemia de COVID-19 debíamos, con base en los avances citados, estar mejor dispuestos para enfrentarla... Pero ha acontecido un desastre de proporciones bíblicas porque se derribó la muralla de nuestra autosuficiencia al ceder su punto más débil: el cimiento de barro colapsó por culpa de la heterogeneidad de una sociedad disfuncional y con desigualdades abismales, un mosaico variopinto y alocado de múltiples intereses y necesidades competitivas entre sí y a menudo irreconciliables. La desigualdad, la anisotropía y dispersión funcional de las sociedades quedan al desnudo y ya nadie puede sostener falacias como aquella de que “estamos todos en el mismo barco”: Mentira flagrante que a la luz de los acontecimientos resulta ofensiva, con tanto desabastecimiento de insumos de Salud y una red hospitalaria ruinosa, ya al borde del colapso desde antes que apareciera en el escenario el coronavirus -19.

Cada vez que la humanidad se ve amenazada han sido los hombre de Fe, Ciencia y Conocimiento los que buscan dimensionar el problema, encontrar una salida, implementar soluciones y sentar bases para el manejo de futuras crisis. Hoy, 2020, con tanta ciencia avanzada a nuestro servicio, el comportamiento general no es muy diferente al de la época de la Peste Negra, en el siglo XIV: La búsqueda de nuevos ídolos, la aparición de falsos mesías y profetas apocalípticos, la necesidad de aferrarse a creencias y medicinas mágicas, el esbozo más o menos caótico de teorías de conspiración no son tan diferentes a las respuestas del hombre del medioevo, sus flagelantes y bailes de San Vito... Al menos a muchos de ellos les fortalecía la Fe, algo que ya quisiéramos para los vándalos y pirómanos de hoy, que queman iglesias y derriban monumentos por doquier y a mansalva.

Pero es que hay, contrario al sentido común, una creciente y vigorosa contracorriente de personas con mediocre o deficiente formación intelectual que se han tomado por asalto las redes sociales, los nuevos y muy necesarios medios de comunicación. Opinan (o más bien contaminan el ciberespacio) *youtubers, influencers, gurús, pseudocientíficos, renegados y conspiradores* de todas las calañas, pero con un común denominador: de manera carismática y provocadora, escandalosa, hacengala de su falta de preparación e ignorancia, pontificando sin criterio sobre temas que deben ser manejados con respeto y mesura. Aclaro que hasta personas del mundo de la ciencia han sido atraídos a estos abismos, colaborando con datos a medias, conjeturas revestidas de una delgada capa de barniz científico. Se asume que la libertad de expresión garantiza espacios para todos, pero como también hay libertad para ser estúpido y hasta cínico sin violar la Ley, el sujeto común se ve inundado de noticias fraudulentas y no entra en contacto con la información que de verdad necesita: cómo actuar inteligentemente en tiempos de crisis mundial por COVID-19.

Es *cool* ir en contra de la corriente, sobre todo si tus créditos científicos y culturales son escasos... Tienen multitud de fieles discípulos y seguidores los antivacunas, los que afirman que el SARS-CoV-2 ya está malévolamente inoculado en el algodón de los hisopos, aquellos que reniegan del uso de mascarillas, los bebedores de plata o dióxido de cloro, los defensores de la libre exposición a un virus que ha probado ser letal y con un potencial infeccioso nunca visto... Todos causan un impacto demoledor comparado con el de los tímidos y asépticos empujes de los expertos, muchos de bajo perfil mediático, a menudo intimidados por la turba que arremete contra todo aquello que no está en consonancia con su pueril visión del mundo.

Ha llegado el momento de explicar a la gente que no son los anticencia ni los terraplanistas los que se han ganado el derecho de marcar las pautas de manejo de esta pandemia. Son los auténticos líderes de opinión, muchos de ellos en laboratorios, otros en hospitales y universidades; desde los púlpitos y estrados se erigen verdaderos gigantes morales que alzan la voz tratando de hacerse escuchar en esta cacofonía del absurdo y del culto al tremendismo que martiriza nuestros tímpanos. Escuchemos sin prejuicios y hagamos todas las preguntas pertinentes, pero aceptemos que la conducción del destino del mundo debe quedar en manos de los más aptos, los mejor entrenados. Cada uno, según sus talentos y potenciales fortalezas puede colaborar, día a día, para que estas directrices sean exitosas, inspiradas en ciencia de verdad y no en fábulas, mitología o terrores ancestrales. Dejo el reto abierto para todos: ¿Somos parte de la solución o parte del problema? ¿Somos mujeres y hombres de ciencia y criterio sólido o tan solo estaciones repetidoras de fraude y escándalo? Como médicos, por amor a esta profesión, vale la pena estar del lado correcto: de la ciencia honesta (otra quimera, quizás) y de la búsqueda del bienestar y de la educación y el acceso irrestricto a la Salud de todas las personas... aún de los anticencia.

COVID-19 Y COMPROMISO CARDÍACO: UNA REVISIÓN A 7 MESES DE PANDEMIA.

Colaboración: Dr. Hugo Villarroel-Ábrego, médico internista, cardiólogo y ecocardiografista.

INTRODUCCIÓN Y GENERALIDADES.

En el Boletín #4 del Task Force (11 de mayo, 2020) se publicó una reseña sobre el impacto de COVID-19 sobre el corazón. Grandes avances han sido hechos en las últimas semanas, se ha colectado información valiosa sobre evolución clínica, fisiopatología, estudios de imágenes y aspectos anatomopatológicos; trataremos de resumir lo más relevante del tema a la fecha.

Cada vez hay más datos que confirman el frecuente compromiso cardíaco en pacientes con COVID-19, así como sobre el incremento del quintuple de la tasa de mortalidad entre cardiopatas (10.5%) versus no cardiopatas (2.3%) que cursan con la enfermedad. Hay dos preocupaciones concretas al respecto:

1. Daño agudo (citotoxicidad) inducido directa o indirectamente por el SARS-CoV-2, con complicaciones mecánicas y eléctricas: síndromes coronarios, valvulopatía, falla ventricular, compromiso pericárdico y/o trastornos del ritmo.
2. La posibilidad de ulterior desarrollo de cardiomiopatía y falla cardíaca, en pacientes aparentemente recuperados que nunca presentaron signos de miocarditis pero con presencia viral en miocardio, sometido por tanto a inflamación e injuria persistentes (subaguda, crónica).

Diferentes tipos de afectación han sido descritos en pacientes hospitalizados:

- Trastornos de contractilidad, miocarditis aguda (7-17%) e insuficiencia cardíaca congestiva 24%;
- Arritmias cardíacas (17%), incluyendo paro cardíaco;
- Enfermedad pericárdica;
- Insuficiencia vascular, incluyendo síndrome coronario agudo y otras complicaciones trombóticas (31%).

FISIOPATOLOGÍA.

El receptor hospedero para el coronavirus 19 es la enzima convertasa de angiotensina tipo 2 (ECA-2), altamente expresada, además de otros muchos tejidos, en los miocitos cardíacos y el endotelio vascular. El SARS-CoV-2 induce internalización y regulación a la baja de la expresión de ECA-2 en la superficie celular, lo cual podría potenciar daño cardíaco por deficiencia en la síntesis de la cardioprotectora angiotensina 1-7/1-9 (ya defectuosa en diabéticos y pacientes con ateromatosis); en contraposición se aumenta la expresión de angiotensina II y del receptor tipo 1 para angiotensina II. Todo esto genera disfunción endotelial, inflamación y trombosis. La disfunción del sistema renina-angiotensina-aldosterona está implicada en la inducción subsecuente de liberación de citokinas. El efecto final es la exacerbación de enfermedad cardiovascular subyacente o aparición de nuevos síntomas cardíacos. En la Figura 1 se esquematiza en detalle todo el complejo proceso que se explicará en los siguientes párrafos. Los eventos cardíacos se clasifican, de manera muy general, en causantes de disfunción eléctrica o mecánica.

1. Disfunción eléctrica.

En COVID-19 puede haber arritmia secundaria a desbalance electrolítico (hipokalemia, hipomagnesemia, por pérdidas digestivas y urinarias), disfunción del SRAA (activación de PKC, NADPH oxidasa, aumento de especies reactivas de oxígeno [ROS], aumento de calcio sarcoplásmico), hipoxemia por neumopatía, medicamentos (antimaláricos, azitromicina,

lopinavir/ritonavir: Todos ellos prolongan intervalo QT). Otras causas incluyen disfunción de canales iónicos y activación de inflamomas por proteínas virales (esto último vinculado a fibrilación atrial).

2. Disfunción mecánica.

• Pericardio.

La elevación de la angiotensina II facilita una cascada inflamatoria vía el factor de transcripción nuclear kappa-beta (NF-KB), incrementando niveles de interleucina 6 (IL-6), TGF- β y factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Estas citokinas promueven serositis y fibrosis, que se expresan clínicamente como pericarditis, que puede evolucionar a derrame. La perimicarditis ha sido también reportada, presentándose con fiebre, dolor torácico e hipotensión severa. El diagnóstico se sospecha por clínica y se confirma con estudios de imágenes porque puede traslaparse fácilmente con los síntomas típicos del COVID-19 sin compromiso cardíaco, al menos clínico.

• Miocarditis, falla cardíaca aguda, cardiomiopatía de estrés (síndrome Takotsubo) y choque cardiogénico.

- El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) es el responsable de la disfunción mecánica, como parte de la respuesta inmune del huésped contra el virus. Las citokinas facilitan la liberación de ROS, óxido nítrico endógeno y aniones superóxido. Proteínas moleculares asociadas a “daño” (DAMP’s) como las “*heat shock*”, *high-mobility group box 1* (HMGB1), histonas, y lipoproteínas oxidadas se liberan del miocardio lesionado, con adicional activación de la respuesta inflamatoria y mayor injuria de los miocitos, un círculo vicioso que lleva a cardiomiopatía COVID-19.
- La ruta de señalización Notch también promueve citokinas, facilita la infección por SARS-CoV-2 y juega un papel importante en el desarrollo de remodelado ventricular.
- Otros mecanismos de lesión incluyen apoptosis, disrupción de mecanismos translacionales de proteínas del huésped, pérdida de homeostasis celular y respuesta inmune desregulada.
- La infiltración de células *natural killer* (NK), macrófagos y linfocitos tiene efecto protector, pero si estos componentes celulares funcionan de modo hiperactivo pueden agravar la cardiomiopatía; las biopsias evidencian infiltrado mononuclear con lesión focal o difusa.
- La hipoxia tisular, con el incremento de calcio citosólico, no solo genera arritmias, sino también compromiso mecánico.
- La infección aumenta la demanda cardiometabólica y, si hay hipoxia por neumopatía se puede generar un desbalance de oferta/demanda; si se agrega el componente inflamatorio pueden desencadenarse hipercoagulación, microtrombosis y ruptura de placas ateromatosas, con isquemia y síndrome coronario agudo; se requiere de troponinas, alteraciones electrocardiográficas y ecocardiográficas para sellar el diagnóstico.
- COVID-19 pueden causar takotsubo por estrés emocional o físico, con aturdimiento miocárdico, en parte por descarga adrenérgica intensa y disfunción microvascular. Como es común que en estos casos haya elevación de biomarcadores y cambios de repolarización indistinguibles de los de obstrucción coronaria aguda, este diagnóstico demanda de demostración de la no existencia de lesiones ateromatosas coronarias potencialmente sospechosas con estudio angiográfico.

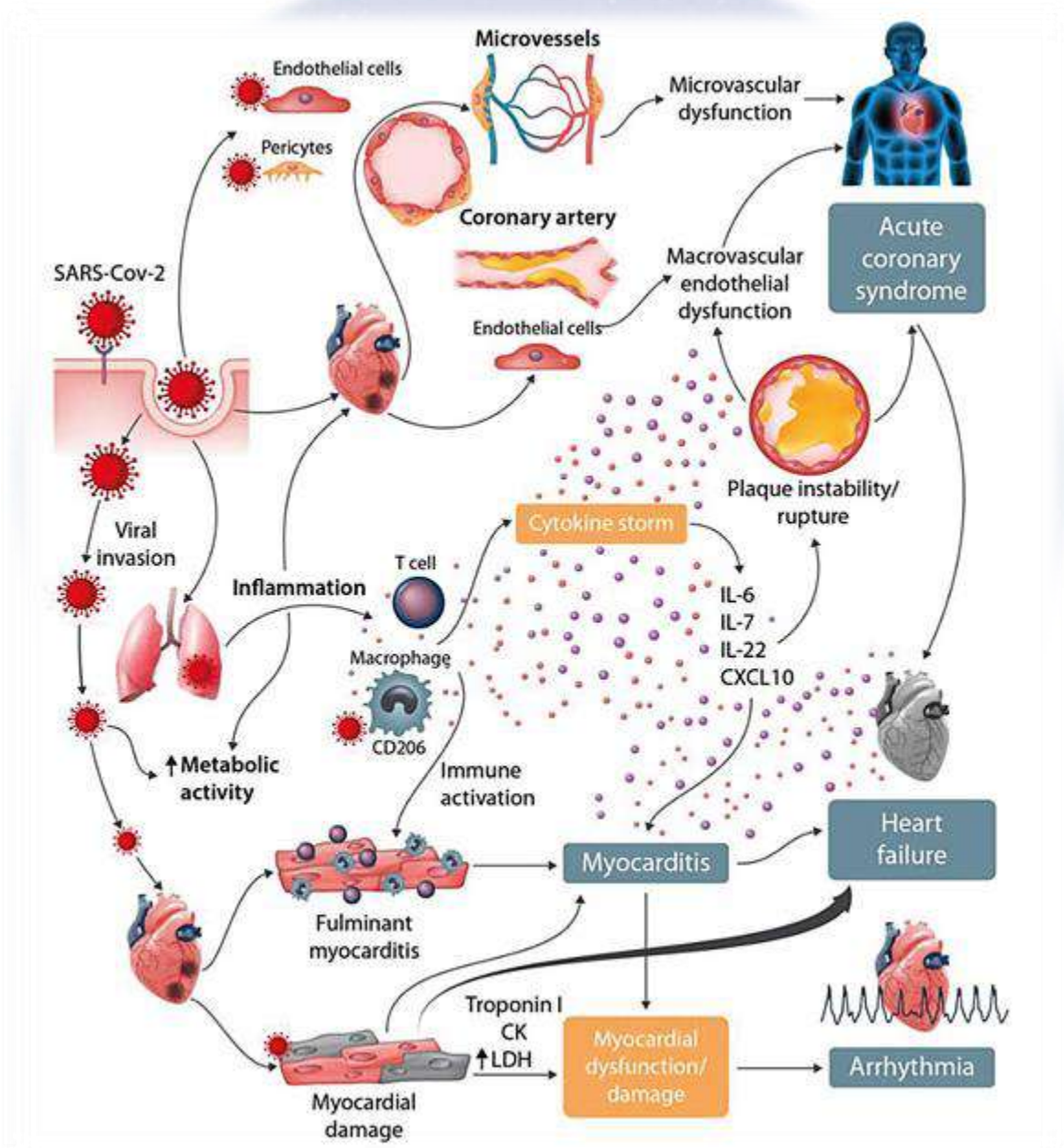
• Válvulas cardíacas.

- ECA-2 se expresa ampliamente en los fibroblastos del estroma valvular, especialmente en el de la válvula aórtica; en COVID-19 también está regulado a la baja; hay sin embargo regulación

al alza del eje angiotensina II-ATR1 induce citocinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α], amplificador de IL-6), reclutamiento de macrófagos y otro ciclo de retroalimentación positiva de inflamación .

- Se esperarían fibrosis y esclerosis valvular pero con ritmo de desarrollo más lento, como suele acontecer en las valvulopatías autoinmunes; por el momento el seguimiento de los casos existentes es demasiado breve como para plantear conclusiones firmes.

Figura 1. Mecanismos de lesión cardíaca en COVID-19: Desde la infección hasta los eventos cardiovasculares mayores. Ver explicación en el texto.



Referencia: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>

EVIDENCIA RECIENTE DE LESIÓN CARDÍACA EN COVID-19.

Un análisis postmortem de los corazones de 39 pacientes con COVID-19 principalmente severo (Linder *et al*) demostró signos de replicación viral en células intersticiales y/o macrófagos en 24 casos, pero sin necesariamente evidencia de inflamación o de miocarditis fulminante; no se detectó entrada del virus a los miocitos, lo que sugiere mecanismos fisiopatológicos diferentes a los de otras enfermedades virales. De los 24 corazones con presencia de SARS-CoV-2, en 16 la carga viral fue >1000 copias por μg de RNA, un valor calificado como “sustancial”; la expresión de citocinas inflamatorias estaba incrementada pero no se detectaron infiltrados celulares inflamatorios ni alteraciones de los conteos leucocitarios. Las consecuencias a largo plazo de estas elevadas cargas virales en el miocardio de pacientes sobrevivientes de COVID-19 podrían tener consecuencias aún desconocidas por el breve lapso de contacto del coronavirus-19 con el hospedero humano.

Las consecuencias cardíacas de COVID-19 a mediano plazo comienzan a vislumbrarse con los resultados del equipo de Valentina Puntmann, del Hospital Universitario de Hamburgo, Alemania, que estudió recientemente con resonancia magnética cardíaca (RMC) a 100 pacientes adultos, sin historia de cardiomiopatía o falla cardíaca, recientemente recuperados de COVID-19 con diferentes grados de severidad (casos confirmados por test molecular RT-PCR, dos tercios asintomáticos o con síntomas leves a moderados). Edad promedio: 49 años; género: 47% del sexo femenino. Estos casos fueron comparados con 50 voluntarios aparentemente sanos con factores de riesgo ajustados a la población estudiada y otros 50 sujetos ajustados para género y edad. Se detectaron anomalías de laboratorio y RMC en el 78% de pacientes, con diferencia estadísticamente significativa respecto a los controles ($p < 0.001$). En la **Figura 2** se toman imágenes de estudios de RMC de la experiencia de Puntmann, para ilustrar la magnitud de los datos observados.

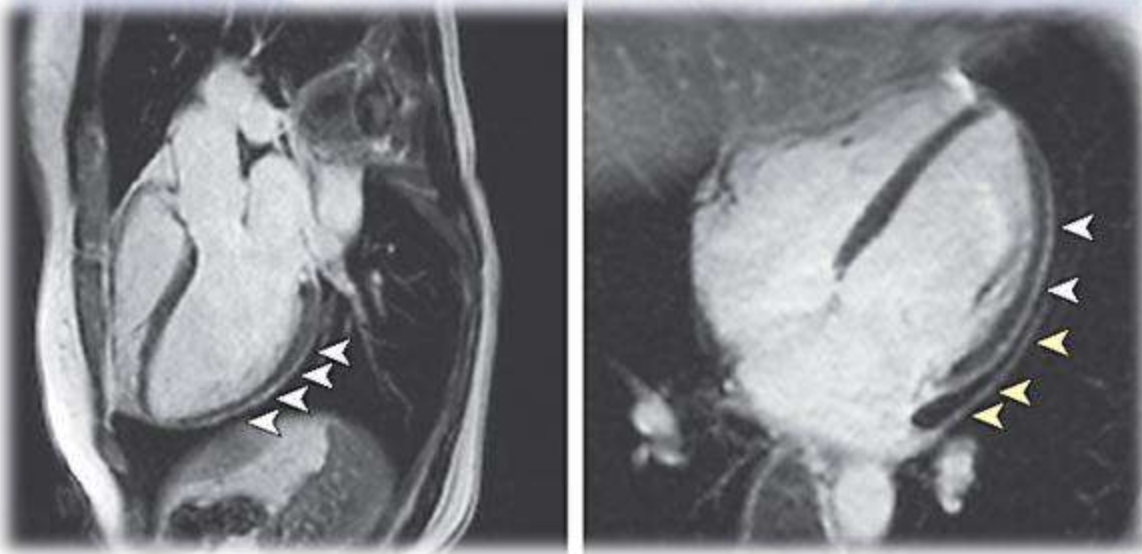


Figura 2. Imágenes de RMC, en eje largo, con gadolinio, paciente recuperado de COVID-19. En el panel de la izquierda se aprecia reforzamiento tardío del gadolinio (evidencia de fibrosis) a nivel subepicárdico del ventrículo izquierdo. Derecha: Efusión pericárdica (cabezas de flecha amarillas) y fibrosis intramiocárdica (cabezas de flecha blancas). Modificado del artículo de Puntmann et al. <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2768916>

Entre los hallazgos más relevantes, destacan:

- Disfunción ventricular residual, con reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) versus sujetos control (4-5% menor versus controles).
- Mayores volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo (6-11 ml mayor);
- Aumento de índice de masa ventricular izquierda: (4-6 g/m² mayor);
- Mayores valores de troponina T y mayor prevalencia de niveles ≥ 3 pg/mL (71% versus 11 y 31% en ambos grupos de sujetos control);
- Fibrosis y signos inflamatorios, que correlacionaron con elevaciones de troponina T de alta sensibilidad, aún semanas después de la recuperación clínica: edema, cicatrización, derrame pericárdico, representados por prolongación de los T1 y T2 de miocardio nativo.

Algunos pacientes tenían hipertensión arterial, diabetes o enfermedad coronaria; la mayoría se manejó en su hogar, pero el grado de inflamación tisular fue similar en magnitud y extensión entre pacientes graves que requirieron hospitalización y los casos de manejo en el hogar.

Las preguntas que resultan obvias por el momento son:

- ¿Cuántos pacientes recuperados desarrollarán falla cardíaca u otras complicaciones por cardiomiopatía?
- ¿Cuándo sería el momento ideal para indicar RMC?
- En qué pacientes debería estar indicado el estudio de RMC?
- ¿Podrían utilizarse técnicas de imagen alternativas, por ejemplo ecocardiografía de strain complementada con biomarcadores?
- La detección precoz de la carditis permitiría la administración de alguna terapia específica? Si esto es posible, ¿cuál sería esa terapia cardioprotectora?
- ¿Tendrá algún valor la rehabilitación cardíaca en pacientes que han sufrido de grave compromiso estructural posterior a COVID-19?

PROPUESTAS ESPECÍFICAS:

- Electrocardiografía debería hacerse como parte del seguimiento de los pacientes recuperados de COVID-19 y en todos los pacientes hospitalizados.
- Medición de troponinas, proBNP y dímero D al ingreso y al momento de la desaparición de síntomas, o al alta, si aplica.
- Valorar otros biomarcadores de inflamación, fibrosis o hipercoagulabilidad (ferritina, LDH, IL-6, procalcitonina, proBNP).
- Cada centro hospitalario deberá evaluar sus recursos para definir protocolos propios de manejo en caso de choque cardiogénico o síndrome coronario agudo: desde trombolisis hasta intervención percutánea.
- Evitar fármacos proarrítmicos en caso de que se requiera de soporte inotrópico: epinefrina, dobutamina y milrinone; el inotrópico de escoge es la norepinefrina, pero su uso es riesgoso en takotsubo.
- Estudios de imágenes son mandatorios en caso de biomarcadores anormales, la ecocardiografía es ideal para el momento agudo, por lo portable y versátil; la RMC sería el estándar de oro para el seguimiento a mediano y largo plazo de la morfología y función de ventrículos y tejidos valvulares.

- Es ideal el uso de RMC para la detección de edema y/o fibrosis, pero los estudios de ecocardiografía con strain podrían ser un sustituto aceptable si no se pretende intentar el análisis de caracterización tisular.
- Hay rutas metabólicas relacionadas con la respuesta hiperinmune, que podrían ser moduladas farmacológicamente para frenar el remodelado, la vía de señalización Notch, por ejemplo. Se requerirá mucha investigación al respecto, pero al momento prácticamente todo el manejo del compromiso cardíaco en COVID se limita a soporte hemodinámico, antiagregación plaquetaria, anticoagulación y medidas generales; no hay datos que la terapia inmunomoduladora tenga influencia decisiva en la evolución de COVID-19.

CONCLUSIÓN.

Por el momento todo parece indicar que hay elementos suficientes para sustentar una sospecha de que pueda emerger una cardiomiopatía post-COVID-19 en plazo de algunos meses o años. El estado hiperinflamatorio prolongado de algunos pacientes puede causar, a su vez más daño cardíaco, generando un declive progresivo funcional del miocardio después del insulto inicial. Más grave, no se descarta que en un sustrato de inflamación, pueda incrementarse el riesgo de muerte súbita cardíaca si el miocardio es sometido a estrés adicional, como sería la práctica de deportes competitivos, área en la que todavía no podemos concluir nada definitivo. De todas las preguntas planteadas con anterioridad solo la primera puede tener una respuesta preliminar.

Referencias.

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7359794/pdf/main.pdf>
- <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2768916>
- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32724831/>