

TRABAJO FIN DE MASTER
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE MANIFESTACIONES ARRITMICAS POR
SARS-COV2 (COVID 19).

Autor:

Dra. Kelly C. García de Suárez.

Tutor:

Dr. Manuel Patete Ayala.

INDICE.

I.	Portada.	1
II.	Resumen del trabajo.	2
III.	Introducción.	3
IV.	Objetivos.	8
V.	Cuerpo del trabajo.	8
VI.	Discusión.	43
VII.	Beneficios y aplicabilidad.	45
VIII.	Conclusiones.	46
IX.	Anexos.	47
X.	Bibliografía.	56

II.- RESUMEN.

Importancia: la infección por el virus se ha descrito ampliamente como una de las causas más comunes de miocarditis. Sin embargo, se sabe menos sobre la afectación cardíaca y los cambios electrocardiográficos que esta ocasiona como complicación de la infección por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) del síndrome respiratorio agudo severo.

Objetivo: Describir la presentación de inflamación aguda del miocardio por la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y los cambios electrocardiográficos así como su desenlace en arritmias que este ocasiona.

Diseño: Revisión sistemática de artículos científicos consultando las bases de datos MedLine, PubMed y The Cochranre Library Plus, sin restricción de fecha desde Dic 2019 hasta la actualidad, en los idiomas español e inglés. Se incluyó literatura gris mediante búsqueda manual. No se hicieron restricciones respecto al tipo de estudio. Se revisaron los abstracts y los artículos completos, teniéndose en cuenta finalmente todos los artículos que incluían SARS-COV y COVID -19, haciendo énfasis en manifestaciones arrítmicas.

Discusión: las arritmias auriculares fueron más comunes entre los pacientes con COVID-19 que requerían ventilación mecánica. Dado que la respuesta inflamatoria exagerada juega un papel importante en las complicaciones del COVID-19. A pesar del creciente número de informes de casos que demuestran arritmias en pacientes con COVID-19, se carece de evidencia que establezca a COVID-19 como la causa directa. Con base en esta revisión de arritmias en pacientes con COVID-19, es necesario realizar más investigaciones para determinar si la infección por COVID-19 es un factor causal de arritmias y establecer cuáles son las consecuencias a largo plazo de esta complicación específica.

Conclusiones: La literatura actual carece de estudios primarios detallados sobre arritmias y posibles mecanismos. Esto hace que sea difícil distinguir entre arritmias causadas por hipoxemia, anomalías metabólicas, síndrome inflamatorio, comorbilidades y medicamentos en contraposición a los efectos virales directos sobre el corazón.

III.- INTRODUCCIÓN.

Desde el pasado 31 de diciembre de 2019 que fue notificado por primera vez en wuhan (China) el primer brote de enfermedad por Coronavirus, el mundo se enfrenta a una nueva pandemia, el síndrome respiratorio agudo severo-coronavirus 2 (SARS-CoV-2). A medida que la enfermedad se propaga, una ola masiva de información se apodera de las revistas científicas y los medios de comunicación.

Este nuevo virus pertenece a la misma familia de síndrome respiratorio agudo grave-coronavirus (SARS-CoV) y síndrome respiratorio de Oriente Medio-coronavirus (MERS-CoV). Aunque las manifestaciones clínicas de COVID-19 son principalmente respiratorias, con el número creciente de pacientes infectados se han informado complicaciones sistémicas, con afectación cardíaca importante en un número considerable de pacientes. ^{1,2,3}

El brote actual de COVID-19 ha progresado rápidamente. Al 1ero de Octubre de 2020 se contabilizan 35 millones de personas en todo el mundo según la Organización mundial de la salud.⁴

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN, un miembro de la familia de virus coronavirus, similar al SARS-CoV. ³ Al igual que el SARS-CoV, el SARS-CoV-2 infecta a los humanos al unirse al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en la superficie de la célula a través de su dominio de espiga. ³ Los pacientes infectados se presentan con una variedad de manifestaciones. El síntoma clínico más común es la fiebre (88,7%). Otros síntomas incluyen tos (67,8%), dificultad para respirar (18,7%), mialgia o artralgia (14,9%), dolor de cabeza (13,6%), diarrea (3,8%), dolor de garganta (13,9%), producción de esputo (33,7%) y fatiga (38,1%). ⁴ Los estudios han demostrado que, si bien la gran mayoría de los pacientes tienen síntomas menores, también es posible que los casos infectados se enfermen críticamente, especialmente las personas mayores (mayores de 60 años) o los pacientes con comorbilidades. Los pacientes gravemente afectados pueden presentar dificultad respiratoria aguda (15,6%), que requiere ventilación mecánica invasiva (14,5%) y oxigenación por membrana extracorpórea (2,9%). ⁴

Además, se han reportado complicaciones cardíacas del COVID-19 en pacientes con y sin enfermedad cardiovascular previa. Las complicaciones cardíacas incluyen miocarditis, insuficiencia cardíaca y síndrome coronario agudo⁵. Estudios recientes han sugerido que la lesión del miocardio es común, especialmente en pacientes críticamente enfermos infectados por COVID-19 a través de diferentes mecanismos, principalmente debido al daño directo de los cardiomiocitos y la inflamación sistémica.⁵ Existe una creciente evidencia que muestra que las arritmias son también una de las principales complicaciones,

Liu y col. informó que alrededor del 7% de los pacientes informan palpitaciones como síntoma de presentación⁶. En un informe reciente de Wuhan, China, el 16,7% de los pacientes hospitalizados y el 44,4% de los pacientes de la UCI con COVID-19 tenían arritmias cardíacas⁷.

Los mecanismos propuestos para la arritmogenicidad en las infecciones virales en general son a través de la interacción entre los factores del huésped y las características virales. Estos mecanismos incluyen acoplamiento intercelular alterado, edema intersticial y fibrosis cardíaca que conducen a conducción anormal además de manejo anormal de Ca^{2+} y regulación a la baja de los canales de K^+ que resulta en anomalías de repolarización y de conducción del potencial de acción⁹. Gaaloul y col. informaron que la inflamación del miocardio causada por una infección viral conduce a la disfunción del canal iónico o remodelación electrofisiológica y estructural como un mecanismo de arritmia⁸.

Según los datos actuales, aproximadamente un 20-36% de los pacientes con infección por COVID-19 padecen una lesión miocárdica aguda con una tasa de mortalidad más alta en comparación con aquellos sin lesión cardíaca, y que es proporcional al grado de elevación de la troponina cardíaca (cTn)^{10,11,12}. Además, 6 a 17% de los pacientes desarrollan arritmias cardíacas (tabla 1), incluidas las arritmias ventriculares malignas (AV)^{13,14}, con una mayor prevalencia (~ 44%) en los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI)¹⁴. Es importante destacar que los pacientes clínicamente estables pueden tener una baja prevalencia de arritmias cardíacas¹⁵, sin embargo, los pacientes críticamente enfermos tienen un riesgo mucho mayor¹⁶.

Los estudios in vivo en ratones y conejos infectados con SARS-CoV demostraron la inclusión directa de ARN viral en cardiomiocitos y enfermedades del sistema de conducción¹⁰. Además, se ha informado que los pacientes con infección por SARS-CoV experimentan diferentes manifestaciones cardíacas, incluidas arritmias y muerte súbita¹¹.

Las arritmias cardíacas, incluidos los bloqueos auriculo-ventriculares (BAV) potencialmente mortales, pueden ser consecuencia de los efectos directos de la infección por COVID-19, pero también de los efectos sistémicos de la enfermedad y de las reacciones adversas a los fármacos empleados en el tratamiento. ([Tabla 2](#), [Figura 1](#))^{5,6,7}. Un estudio reciente indicó que entre 700 pacientes con COVID-19 (edad media 50 ± 18 años, 45% hombres, 71% afroamericanos, 11% recibiendo atención en la UCI), hubo 9 paradas cardíacas, 25 casos con episodios de fibrilación auricular (FA), 9 casos con bradiarritmias y 10 con taquicardias ventriculares no sostenidas (TVNS)⁸. Las arritmias que ocurrieron en pacientes ingresados en la UCI incluyeron los 9 eventos de parada cardíaca, FA (razón de probabilidades (OR) 4,68 frente a los que no estaban en

la UCI) y TVNS (OR 8,92). Las paradas cardíacas se asociaron con mortalidad hospitalaria aguda.

Una encuesta en línea de Heart Rhythm Society (HRS) a profesionales de la electrofisiología ($n= 1197$) indicaron que la FA era la taquiarritmia notificada con más frecuencia (21%), mientras que la bradicardia sinusal grave (8%) y el bloqueo cardíaco completo (8%) eran las bradiarritmia más frecuentes en pacientes hospitalizados con COVID-19¹⁷. El 4,8% y el 5,6% de los encuestados reportaron taquicardia ventricular y parada cardíaca secundaria a FV y actividad eléctrica sin pulso, respectivamente. Un metaanálisis de 17 estudios de cohortes retrospectivos que incluyeron a 5.815 pacientes con COVID-19 mostró que la incidencia combinada fue del 9,3% para arritmias cardíacas (5,7% para parada cardíaca)¹⁸.

En esta revisión, presentamos datos actuales sobre todo el espectro de arritmias cardíacas encontradas en pacientes con infección por COVID-19, ya sea atribuibles al efecto del propio virus sobre el sistema cardiovascular (CV) y respiratorio y/o los efectos de los tratamientos que reciben estos pacientes en combinación con el desequilibrio autonómico (fig. 1 y 2).

tabla 1

Arritmias cardíacas que ocurren en pacientes con infección por COVID-19.

Taquicardia sinusal
Bradicardia sinusal
Trastornos de la conducción (AVB / BBB)
Complejos auriculares prematuros
Fibrilación auricular
Taquicardia supraventricular
Complejos ventriculares prematuros
Taquicardia ventricular no sostenida
Taquicardia ventricular polimórfica (Torsade des pointes)
Taquicardia ventricular sostenida
La fibrilación ventricular
Actividad eléctrica sin pulso

AVB = bloqueo auriculoventricular; BBB = bloqueo de rama.

Tabla 2

Mecanismos de arritmogenicidad en pacientes con infección por COVID-19.

Lesión miocárdica aguda / miocarditis
Hipoxia
Inflamación sistémica
Desequilibrio autónomo (hiperactividad del SNS / lesión del nervio vago inducida por virus)
Anomalías electrolíticas
Fármacos que prolongan el intervalo QT (farmacoterapias anti-COVID / AAD / otros agentes)
Interacciones farmacológicas
Comorbilidades cardiovasculares (hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias, miocardiopatía)

DAA = fármacos antiarrítmicos; SNS = sistema nervioso simpático.

IV. HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVO

- 1.- Revisión centrada en las manifestaciones cardíacas de COVID - 19.
- 2.- Describir la presentación como inflamación aguda del miocardio por la enfermedad ocasionada por coronavirus 2019 (COVID-19) así como su desenlace en arritmias que este ocasiona.

V. CUERPO DEL TRABAJO.

1.1. Lección de epidemias anteriores.

Gran parte de nuestro conocimiento actual sobre el SARS - CoV - 2 proviene de epidemias históricas anteriores que precedieron al brote actual, como los síndromes de influenza SARS - CoV, MERS - CoV y H1N1. Se observó, durante estos brotes, una asociación significativa entre enfermedad cardiovascular subyacente, lesión miocárdica y peores resultados.¹⁹

La primera infección humana por una nueva cepa de coronavirus, el SARS-CoV, se informó en 2002. En ese momento se sabía que, al menos en los conejos, las infecciones por coronavirus podían inducir una miocardiopatía que produjera dilatación de las cámaras cardíacas y deterioro de la función sistólica, simulando otras miocardiopatías dilatadas.²⁰

En los seres humanos, la hipotensión, las arritmias cardíacas e incluso la muerte cardíaca súbita (MSC) se describieron como posibles manifestaciones del SARS-CoV.¹⁵ En una cohorte de 121 pacientes, Yu et al demostraron que la taquicardia sinusal era el hallazgo cardiovascular de SARS - CoV más común con una incidencia general del 72%. La duración media de la taquicardia persistente fue de 12,7 días con una frecuencia cardíaca media de 117 latidos / min (rango: 102-150 latidos / min) y la taquicardia permaneció persistente en casi el 40% de los pacientes dentro de los 30 días posteriores al alta hospitalaria. La incidencia de taquicardia durante la tercera semana de hospitalización, cuando la mayoría de los pacientes estaban afebriles, podría estar relacionada con el tratamiento farmacológico, como corticosteroides y ribavirina. Sin embargo, el tratamiento con corticosteroides no se asoció con taquicardia persistente durante el seguimiento. Por tanto, la taquicardia de larga duración podría deberse eventualmente a un cambio de tono autónomo. O alternativamente,⁷ además de estos hallazgos, se observó bradicardia sinusal significativa en 18 (14,9%) pacientes. A diferencia de la taquicardia, que era persistente, la bradicardia fue algo transitoria con una frecuencia cardíaca media de 43 latidos / min (rango: 38-49 latidos / min) y una duración media de 2,6 días. También se notificó cardiomegalia reversible en 13 (10,7%), sin evidencia clínica de insuficiencia cardíaca (IC). Se observó fibrilación auricular transitoria en un paciente.⁷

Lau et al, describieron además que se observaron palpitaciones, en forma de taquicardia en reposo o esfuerzo leve, entre los pacientes que se recuperaban del SARS. Las posibles causas, según ellos, eran el desacondicionamiento, la función pulmonar deteriorada, la función cardíaca deteriorada, la arritmia cardíaca, la disfunción tiroidea, la anemia, la disfunción autonómica y el estado de ansiedad.⁸

Al tratar de explicar la ocurrencia de paro cardíaco en 15 pacientes con SARS, Pan et al, sugirieron algunos mecanismos posibles:

- (a) lesión pulmonar causada por el virus del SARS que conduce a hipoxemia y un estado inestable en la electricidad miocárdica;
- (b) SARS directo que causa daño a las células miocárdicas y / o daño al sistema de conducción;
- (c) Infección por SARS que agrava condiciones miocárdicas preexistentes o alteraciones de la conducción; y
- (d) Ansiedad extrema que conduce a una mayor liberación de catecolaminas endógenas, lo que causa inestabilidad eléctrica del miocardio (ver Figura 3).⁹

En el contexto del síndrome MERS - CoV de 2012, a pesar de algunas similitudes con el SARS - CoV, la tasa de mortalidad temprana para el primero alcanzó el 60%,¹⁰ permaneciendo por encima del 35% durante el período general del brote, mientras que para el SARS - CoV la tasa de mortalidad fue alrededor del 10%.¹¹ Un metanálisis sugirió que la infección por MERS - CoV era más probable que ocurriera en pacientes con enfermedades cardiovasculares subyacentes.¹² En términos de complicaciones generales, la insuficiencia renal (40,9%), las arritmias cardíacas (15,7%), la disfunción hepática (31,4%)¹³, además de la pericarditis y la hipotensión fueron las más comúnmente reportadas.¹⁴ En un informe de caso publicado por Alhogbani, describe una miocarditis aguda causada por MERS - CoV; un paciente de 60 años que presenta síntomas respiratorios, dolor torácico y taquicardia persistente (120 lpm). El ecocardiograma demostró deterioro grave de la función del ventrículo izquierdo, la resonancia magnética cardíaca mostró hallazgos típicos de miocarditis aguda y el esputo fue positivo para MERS - CoV. El paciente fue intubado y requirió hemodiálisis. Después de 6 semanas en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y 1 mes de internación en la sala, fue dado de alta en condición estable.¹⁵

Por último, pero no menos importante, se sabe que la infección por el virus de la influenza agrava muchos trastornos cardiovasculares y se asocia con miocarditis, infarto de miocardio y exacerbación de la insuficiencia cardíaca (IC).¹⁶

Una interesante encuesta realizada por Madjid et al., probó el posible efecto de la influenza estacional sobre la aparición de arritmias ventriculares (AV) que requieren un tratamiento de choque o estimulación antitaquicardia (ATP) en pacientes con desfibrilador cardíaco implantable o desfibrilador con terapia de resincronización cardíaca. Los resultados indicaron que se administraron más descargas durante la temporada de influenza que durante otros períodos del año, lo que sugiere una correlación entre una mayor carga de arritmias y la temporada de influenza. El modelo lineal generalizado multivariado mostró que durante una alta actividad de la influenza, los pacientes tenían más probabilidades de tener un BAV tratado con shock (razón de probabilidades [OR]: 1,06; $P < 0,001$) o ATP (OR: 1,06; $P < 0,0001$).¹⁷

Se han propuesto múltiples mecanismos para explicar las arritmias desencadenantes de la influenza, entre ellos la reacción inflamatoria sistémica, arterial y miocárdica grave parece ser una de las más plausibles. Además, se sabe que la influenza exacerba la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y aumenta los ingresos hospitalarios relacionados con la ICC.¹⁸ La ICC descompensada, además de conducir a la hospitalización, está relacionada con el deterioro de la homeostasis miocárdica eléctrica, lo que provoca taquicardias ventriculares (TV) tratadas con shock o terapia ATP. En pacientes con miocardiopatía isquémica subyacente, el empeoramiento de la isquemia por el aumento de la demanda de oxígeno y los posibles síndromes coronarios agudos provocados por la influenza también pueden tener un papel en el aumento de eventos arrítmicos.¹⁷

Estos conceptos fueron reforzados por un estudio nacional de Dinamarca, que mostró una fuerte relación entre la vacunación anual contra la influenza y la mortalidad en pacientes con IC. En este estudio, la vacunación anual contra la influenza se asoció con una reducción del 18% en el riesgo ajustado de muerte por todas las causas y una reducción del 18% en el riesgo ajustado de muerte cardiovascular ($p < 0,001$, para ambos). Sorprendentemente, aquellos que recibieron más de una vacuna estacional también tuvieron una reducción más pronunciada en la incidencia de fibrilación auricular (índice de riesgo [HR]: 0,94; $P = .009$). Según este estudio, la infección por influenza puede resultar en un aumento de la demanda metabólica, hipoxia y oleadas adrenérgicas, que pueden conducir a una descompensación aguda o exacerbación de la insuficiencia cardíaca. Además, la infección puede inducir un estado de hipercoagulabilidad y desencadenar síndromes coronarios agudos, lo que da como resultado un mayor deterioro de la función ventricular izquierda, o podría causar una depresión miocárdica directa. Con base en estos resultados, los autores abogaron por que la vacunación contra la influenza puede ser una estrategia de tratamiento valiosa para mejorar la supervivencia de los pacientes con IC.¹⁹

1.2. Arritmias en Infecciones Virales.

Se ha demostrado que la enfermedad del sistema de conducción cardíaca que afecta al nódulo sinoauricular (SA) y al nódulo auriculoventricular (NAV) puede ser causada por diversas infecciones, incluida la miocarditis viral⁹. Según Liu y col., el proceso de la miocarditis tiene tres fases: la primera, la infección viral, entrada del virus y proliferación en el miocardio que puede conducir a la segunda fase (fase autoinmune) con activación de linfocitos T, producción de citocinas y formación de anticuerpos de reacción cruzada y, en última instancia, conduce a la fase 3, remodelación cardíaca y dilatación cardíaca progresiva¹⁰. La miocarditis viral aguda y la pericarditis aguda son enfermedades autolimitadas que normalmente tienen un curso benigno con síntomas mínimos. Sin embargo, la arritmia ventricular es una complicación frecuente en la miocarditis viral¹¹. Los informes de casos han demostrado la aparición de arritmias en asociación con muchas infecciones virales, incluido el virus de la influenza, el virus de Epstein-Barr (VEB), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y otros¹²⁻¹⁷. En un estudio de Sardana y col., Más de 17 millones de personas con VIH fueron seguidas durante un período medio de 4,7 años y encontraron que las personas con VIH tenían un mayor riesgo de desarrollar fibrilación auricular con un índice de riesgo de 1,46 después de ajustar por raza, edad, sexo, situación socioeconómica, obesidad, etc.¹⁸. Un caso de un varón de 45 años con taquicardia ventricular transitoria no sostenida informado por Andrea Frustaci y col., indicó miositis focal por el virus de la influenza con infiltración inflamatoria del tejido de conducción en muestras de biopsia endomiocárdica del ventrículo izquierdo¹². Otro informe de caso de una mujer de 18 años que presentó insuficiencia respiratoria secundaria a la infección por H1N1 y que posteriormente desarrolló un bloqueo auriculoventricular (BAV) de alto grado destaca el impacto potencial del virus de la influenza H1N1 en el sistema de conducción cardíaca¹³. Abdalla y col. informaron un caso de fibrilación auricular en una persona con infección aguda por Zika, encontrando que los niveles de CCL5, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , IL-9, G-CSF y GM-CSF estaban elevados en el paciente con Zika con fibrilación auricular, en comparación con otros pacientes con Zika¹⁴. El aumento de los niveles de estas citocinas puede justificar la inflamación del tejido de conducción y las arritmias posteriores. La afectación cardíaca en pacientes inmunocompetentes sanos no es común en la infección por Virus de Epstein Barr (VEB) aunque Watanabe y col., informaron el caso de una mujer joven con infección aguda por VEB y miocarditis que tuvo un paro cardíaco y arritmia ventricular maligna¹⁵. En un estudio de Stulova y col., 75 pacientes que tenían infecciones respiratorias agudas y/u otras enfermedades virales (influenza, parainfluenza y adenovirus) que se complicaron con miocarditis fueron seguidos de 3 a 26 años (media 14,6 años), observando que el 42,3% de los pacientes presentaron extrasístoles ventriculares frecuentes en el electrocardiograma (ECG) de reposo durante muchos años y el 89% de ellos

presentaba lesiones fibrosas del pericardio que indicaban afectación del pericardio además de afectación miocárdica¹⁶.

1.3. Arritmias en MERS y SARS.

La arritmia cardíaca se señaló como una complicación del SARS-COV en el brote de 2003. En un informe chino, 8 de 77 pacientes hospitalizados mostraron arritmia cardíaca durante el curso de la enfermedad¹⁹. En otro estudio de 121 casos, la taquicardia sinusal fue la arritmia más común entre los pacientes. Ochenta y siete de los pacientes tuvieron taquicardia durante la enfermedad y, en particular, este hallazgo fue independiente de la fiebre. Además, se observó bradicardia sinusal en 18 pacientes. Se reportó un episodio de fibrilación auricular autolimitada en un paciente sin ninguna enfermedad cardiovascular⁸. El seguimiento en este estudio reveló taquicardia persistente en el 38,8% de los pacientes y esto fue consistente con otro estudio pequeño en 15 pacientes²⁰. Se propuso que esta arritmia persistente podría deberse a una disfunción autonómica o al desacondicionamiento físico después de un largo tiempo en cama.

El otros reportes de casos de COVID-19, se mostró una incidencia significativa de arritmias cardíacas en un estudio de cohorte. En un total de 70 pacientes, 11 casos experimentaron diferentes tipos de arritmias, incluidas taquiarritmias y bradicardia¹².

2 . Enfermedad cardiovascular comórbida (ECV) y curso de la enfermedad.

¿La ECV comórbida aumenta la probabilidad de desarrollar una enfermedad grave y/o aumenta el riesgo de lesión del miocardio?

Las lecciones de SARS y MERS no están claras con respecto al impacto de las ECV en la gravedad de la enfermedad. Un metaanálisis de 637 casos de MERS identificó que la prevalencia de ECV, hipertensión y diabetes era del 30%, 50% y 50% respectivamente¹⁸. Los autores sugieren que las condiciones relacionadas con el síndrome metabólico, como la ECV, pueden predisponer a los pacientes a un mayor riesgo de infección por MERS a través del aumento de la inflamación sistémica y la desregulación del sistema inmunológico. Si bien es intuitivo que la carga de enfermedad cardiovascular subyacente puede disminuir la reserva del cuerpo para combatir una infección grave, los datos están lejos de ser definitivos.

Muchos estudios recientes han indicado que la ECV es un factor de riesgo de enfermedad grave por COVID-19¹⁹⁻²¹. Un resumen de 44 672 casos de

COVID-19 documentados por el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades demostró una tasa de letalidad del 10,5% con ECV comórbidas en comparación con una tasa global de letalidad del 2,4%². Un metaanálisis de Bo Li y col., de 1527 pacientes en su mayoría en Wuhan, China indicaron que la prevalencia de hipertensión, enfermedades cardíacas y cerebrovasculares y diabetes era del 17,1%, 16,4% y 9,7% respectivamente entre los pacientes con COVID-19. Un análisis de subgrupos mostró que la enfermedad cardíaca y cerebrovascular estaba presente en el 16,7% de los casos que requirieron ingreso en la UCI, mientras que solo el 6,2% de los casos fuera de la UCI²⁰. Un estudio retrospectivo reciente de Guo y col., en un solo centro de Wuhan, China, se examinó la mortalidad asociada con la comorbilidad de las ECV y la elevación de la troponina T (TnT) al ingreso²². En este estudio, la ECV se definió como pacientes con hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias o miocardiopatía. La ECV comórbida y elevada (TnT) se asoció con la mortalidad más alta del 69,4%, la TnT elevada sin ECV subyacente fue del 37,5%, la ECV comórbida sin elevación de TnT fue del 13,3%, en comparación con el 7,6% de los individuos sin ECV o elevaciones de TnT al ingreso. Es importante destacar que los individuos con ECV eran significativamente más propensos a experimentar una TnT elevada al ingreso en comparación con los pacientes sin enfermedad subyacente, lo que indica una mayor susceptibilidad al daño del tejido cardíaco debido a una enfermedad crónica subyacente.

Se han sugerido varios mecanismos para explicar la mayor vulnerabilidad de los pacientes con ECV subyacente a la enfermedad grave por COVID-19. Un mecanismo, la lesión miocárdica directa, se abordará posteriormente en esta revisión.

Otros mecanismos propuestos incluyen:

1) Adaptación ineficaz del sistema cardiovascular al aumento de la demanda de las enfermedades virales graves, junto con una disminución de la oxigenación sistémica durante la neumonía²³⁻²⁵.

2) La desregulación inmunológica, incluidas las células T y la disfunción de la señalización inmunitaria, reconocida como un factor importante en la patogenia de la enfermedad vascular, también puede afectar negativamente la respuesta del organismo a la infección por SARS-CoV-2²⁶⁻²⁹.

3) Los desequilibrios en los electrolitos y los efectos adversos de la medicación pueden desafiar de manera desproporcionada a un corazón enfermo, con especial consideración para el régimen de tratamiento con hidroxiquina y azitromicina debido al potencial de prolongación del QTc⁵⁻³⁰. Se necesitan estudios futuros para dilucidar estos mecanismos y continuar identificando intervenciones dirigidas para pacientes con ECV subyacente.

3 . Lesión del miocardio

La disfunción cardíaca no es una secuela común de la enfermedad COVID-19. Sin embargo, se ha observado lesión miocárdica en un número significativo de pacientes infectados y no sería la primera vez que un coronavirus se asocia con complicaciones cardíacas. Con infecciones previas por SARS, los pacientes han desarrollado disfunción sistólica y diastólica con insuficiencia cardíaca posterior, arritmias y muerte súbita debido a lesión miocárdica^{14,15}. En un estudio de Li y col., los pacientes que experimentaron una infección de fase aguda por SARS demostraron un deterioro del funcionamiento del ventrículo izquierdo observado mediante ecocardiografía¹⁴. Un estudio de Yu y col., demostraron en una cohorte de 121 pacientes infectados por SARS había taquicardia documentada (a pesar de estar afebril y con resolución de la enfermedad), hipotensión, bradicardia y cardiomegalia durante el curso de la enfermedad¹⁵. Si bien muchas de estas complicaciones fueron autolimitadas, demuestra la propensión de la subfamilia del coronavirus del SARS a infectar y modular el tejido cardíaco potenciando el daño miocárdico.

La evidencia que implica al SARS-CoV-2 como una causa de daño miocárdico parece ser más concreta en comparación con sus antepasados del SARS. En un estudio transversal de Chen y col., factores que incluían NT-proBNP elevado, cTnI elevado, hs-CRP elevado, que son marcadores de lesión e inflamación miocárdica respectivamente, se correlacionaron significativamente con enfermedad grave y enfermedad crítica. Además, señalaron que la edad, el sexo masculino, la creatinina sérica elevada, la hipertensión y la enfermedad coronaria son factores adicionales que contribuyen a la gravedad de la enfermedad³¹. En uno de los estudios iniciales en Wuhan, Huang y col., informaron un aumento de los niveles de troponina I de alta sensibilidad (hs-cTnI) (>28 pg/ml) en 5 de 41 pacientes con COVID-19. En su estudio, 4 de cada 5 pacientes con hs-cTnI elevada requirieron ingreso en la UCI³². En una serie de casos similar de un solo centro de 138 pacientes, 36 pacientes requirieron ingreso en la UCI y sus niveles de creatincinasa (CK)-MB y hs-cTnI fueron significativamente más altos³³. De manera similar, en un estudio retrospectivo de serie de casos chinos en 187 pacientes con casos confirmados de COVID-19, casi el 27% demostró un aumento de los niveles de TnT compatible con lesión miocárdica. En *el curso Enfermedades y enfermedades cardiovasculares comórbidas*, este estudio demostró que en pacientes con ECV subyacente, los niveles elevados de TnT se asociaron con una mayor mortalidad en comparación con la ausencia de ECV. Sin embargo, incluso en pacientes sin ECV subyacente, la troponina elevada se asoció con una mayor mortalidad. Además, observaron que la frecuencia de arritmias era mayor en pacientes con TnT elevada. Finalmente, informaron que en los pacientes que murieron por el virus, los niveles de TnT y NT-proBNP aumentaron durante el curso de la hospitalización²².

En un estudio similar en Wuhan, un total de 82 de 416 pacientes hospitalizados mostraron lesión miocárdica a través de los mismos marcadores sustitutos y la tasa de mortalidad fue mayor en este grupo de pacientes incluso después del ajuste por edad y otras comorbilidades³⁴. En otra serie de casos de 419 casos con COVID-19 en Shenzhen, China, los pacientes se dividieron en 36 pacientes de UCI y 383 pacientes que no estaban en UCI, el nivel de hs-cTnI fue significativamente más alto en el grupo de UCI. Los pacientes con enzimas elevadas o síntomas cardíacos se sometieron a una ecocardiografía que mostró un tabique interventricular engrosado en 11 (31%) pacientes con aumento asociado del diámetro diastólico del ventrículo izquierdo, fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida y aumento de la presión arterial pulmonar en 4 (11%) pacientes³⁵. Además, una serie de casos chinos de Ruan y col., en el actual SARS-CoV-2, analizó los datos de mortalidad de 150 pacientes; 5 de 68 pacientes que sucumbieron al virus tuvieron daño miocárdico que condujo a insuficiencia circulatoria reportada como la causa de muerte. Además, 22 de los 68 pacientes fallecidos mostraron insuficiencia respiratoria acompañada de daño miocárdico. De acuerdo con los estudios mencionados anteriormente, los niveles de troponina cardíaca y mioglobina en el grupo de muerte fueron significativamente más altos que en el grupo de alta³⁶. Dados los datos clínicos, el grupo sospechó que la evolución de la muerte en algunos de estos pacientes se debía a una miocarditis fulminante.

La miocarditis es una secuela clínica específica del daño miocárdico y puede diagnosticarse histológicamente o clínicamente. El diagnóstico clínico puede realizarse, por ejemplo, a través de la declaración de posición de la Sociedad Europea de Cardiología de 2013, que requiere una presentación clínica como dolor torácico, por ejemplo, así como un criterio de diagnóstico como TnT o TnI elevados³⁷. Sin embargo, cabe señalar que algunos médicos pueden utilizar diferentes criterios para el diagnóstico y esto puede afectar la incidencia entre los estudios. Independientemente, se ha observado que la infección viral es una de las causas más comunes de miocarditis³⁸. Además, la miocarditis fulminante define un episodio de miocarditis aguda, a diferencia de la miocarditis crónica, en el que el paciente experimenta un shock cardiogénico potencialmente mortal. Dado que Ruan y col., En el estudio, varios médicos han publicado informes de casos sobre pacientes diagnosticados con miocarditis que son COVID-19 positivos. En dos casos, los pacientes se presentaron solo con síntomas cardíacos y no se sospechó inicialmente que tuvieran la enfermedad COVID-19. Por ejemplo, en el informe de Incardi et al. una mujer de 53 años presentó fatiga e hipotensión con elevación difusa del ST y troponinas elevadas, por lo que se realizó coronariografía negativa. Dados sus síntomas y el brote actual, el equipo sospechó de miocarditis y su hipótesis se reforzó cuando se descubrió que era COVID-19 positivo³⁹. De manera similar, en una serie de cuatro informes de casos de Fried et al. uno de los pacientes no tenía otros

síntomas además de la presión torácica, pero finalmente se encontró que era COVID-19 positivo y se le volvió a diagnosticar miocarditis⁴⁰.

Desde entonces, también se han publicado estudios más formales sobre la incidencia de miocarditis. En un estudio multicéntrico de 84 pacientes, se observó que 13 (15,48%) tenían ECG y niveles de enzimas cardíacas anormales; sin embargo, solo 4 (4,8%) fueron diagnosticados clínicamente con miocarditis. La incidencia de miocarditis en este estudio es más baja que la mayoría de los otros informes, probablemente debido a la confirmación del diagnóstico basado en los criterios clínicos de miocarditis mencionados anteriormente⁴¹.

Finalmente, en una serie de casos de Chen y col., informaron niveles aumentados de péptido natriurético N-terminal pro tipo B y cTnI en el 27,5% y el 10% de los pacientes, respectivamente. Curiosamente, se observó que los niveles de IL-6 y otras citocinas inflamatorias estaban elevados, especialmente en pacientes que experimentaron un curso de enfermedad más grave que requirió ingreso en la UCI. El grupo planteó la hipótesis de que las citocinas elevadas se debían a una tormenta de citocinas, que atribuyeron como la causa de la miocarditis fulminante en estos pacientes⁷.

4 . Mecanismos de lesión del miocardio.

Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la lesión miocárdica causada por COVID-19 no se conocen bien hasta ahora y se necesitan más estudios para delinear aún más los mecanismos. Como se discutió anteriormente, se sabe que la infección del miocardio por SARS-CoV humano depende de los receptores ECA-2. La interrupción de la ECA-2 conduce a una miocardiopatía dependiente de la edad, disfunción cardíaca e insuficiencia cardíaca^{42,43}. Oudit y col., Plantearon la hipótesis de que la interacción entre el SARS-CoV y el ECA-2 en el corazón podría contribuir a la inflamación y el daño del miocardio mediado por el SARS. Informaron que se detectó el ARN viral del SARS-CoV en muestras de corazón humano sometidas a autopsia, lo que sugiere una invasión directa del virus por miocitos. Además, indicaron una marcada regulación a la baja de ECA-2 y reducciones en la proteína ECA-2 en las muestras de corazón. Además, informaron una infiltración significativa de macrófagos miocárdicos en muestras de corazón post-mortem¹³. El efecto perjudicial de la regulación a la baja de ECA-2 impediría los efectos cardioprotectores de la angiotensina 1-7, lo que conduciría a un aumento de la producción de FNT α ^{42,44}. El FNT α es una citoquina inflamatoria común y muchos investigadores han demostrado que la respuesta inflamatoria puede ser al menos parcialmente responsable del daño miocárdico. Por ejemplo, Guo y col., reportaron un aumento del marcador inflamatorio, proteína C reactiva, junto con niveles elevados de TnT en pacientes con ECV subyacente y malos

resultados, apoyando la idea de una respuesta inflamatoria severa como un posible mediador del daño de los cardiomiocitos²².

Además de TNF α , Zhao et al. descubrió cómo el virus del SARS activa la señalización de TGF- β a través de la vía Smad para inducir fibrosis pulmonar. Ésta es también una vía común de desarrollo de fibrosis intersticial en el miocardio y podría potencialmente ser un modo de daño cardíaco⁴⁵. También se ha propuesto que en pacientes con SARS, las fuertes respuestas mediadas por interferón podrían contribuir a la disfunción miocárdica. Específicamente, con respecto a los interferones que hacen el cambio de la inmunidad innata hiperactiva a la inmunidad adaptativa protectora^{46,47}. Finalmente, otro mecanismo propuesto es la respuesta de citocinas exagerada por las células T colaboradoras de tipo 1 y 2⁴⁸.

En conjunto, debido a la semejanza significativa de la infección por SARS-CoV con COVID-19, los posibles mecanismos de lesión miocárdica en COVID-19 podrían ser daño directo a los cardiomiocitos, inflamación sistémica, fibrosis intersticial miocárdica, respuesta inmune mediada por interferón, respuesta exagerada de citocinas por Células T auxiliares tipo 1 y 2, además de desestabilización de la placa coronaria e hipoxia.

5. Posibles efectos cardíacos del SARS-COV-2.

Un registro de 1099 casos con COVID-19 informó una mayor prevalencia de hipertensión (23,7% frente a 13,4%) y enfermedad de las arterias coronarias (5,8% frente a 1,8%) en pacientes gravemente afectados frente a pacientes no gravemente afectados.⁴ Otro estudio de 138 pacientes hospitalizados con COVID-19 comparó a los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y los no ingresados en la UCI. Se observaron tasas más altas de hipertensión (el 58,3 frente al 21,6%; $p < 0,001$) y de enfermedad cardiovascular (el 25,0 frente al 10,8%; $p = 0,04$) en los pacientes ingresados en la UCI.¹ Esto indica que los pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente pueden tener un peor pronóstico que otros, aunque la edad podría ser uno de los factores de confusión. Además, es fundamental entender que aunque la mayoría de las presentaciones clínicas se relacionan con el sistema respiratorio, la enfermedad también puede afectar al sistema cardiovascular.⁵ Además del sistema respiratorio, la ECA2 se expresa en el sistema cardiovascular humano, incluido el corazón⁶ y se han propuesto varios mecanismos mediante los cuales el SARS-CoV-2 puede causar daño al miocardio.

Estos incluyen mecanismos que implican trastorno de las vías de señal de ECA2 (estudios en animales han demostrado que los niveles de ECA2 celulares

disminuyen tras la infección por SARS-CoV),⁶ tormenta de citocinas, y miocarditis.^{7,8} La aparición de afectación miocárdica y la gravedad de la misma varía entre los individuos afectados. Si bien el daño miocárdico evidenciado por altos marcadores cardíacos tales como de alta sensibilidad de troponina I cardíaca ha sido reconocida⁹ y miocarditis fulminante se ha informado,⁸ si complicaciones cardiovasculares incluyen arritmias malignas todavía no se conoce. En el estudio antes mencionado de 138 pacientes hospitalizados con COVID-19, se notificó arritmia (no especificada) en el 17% del total de pacientes y en 16 de 36 pacientes ingresados en la UCI.¹

Por lo tanto, podría esperarse un efecto arritmogénico de COVID-19, que podría contribuir al resultado de la enfermedad. Esto puede ser importante para los pacientes con un mayor riesgo de arritmias cardíacas, ya sea como consecuencia de enfermedades adquiridas o comorbilidades o como consecuencia de síndromes hereditarios. El tratamiento de pacientes con síndromes de arritmia hereditaria como el síndrome de QT largo, el síndrome de Brugada, el síndrome de QT corto y la taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica en el contexto de la pandemia de COVID-19 puede resultar particularmente desafiante. Dependiendo del defecto hereditario involucrado, estos pacientes pueden ser susceptibles a los efectos proarrítmicos de los problemas relacionados con COVID-19, como fiebre, estrés, alteraciones electrolíticas y uso de medicamentos antivirales. Por lo tanto, se recomiendan precauciones y medidas preventivas adicionales.¹⁰

6. Enfermedad del coronavirus.

A pesar de no ser particularmente letal, el SARS-CoV-2 es muy contagioso. En una cohorte clínica publicada de pacientes con COVID-19, observaron que la lesión cardíaca aguda, el shock y las arritmias estaban presentes en el 7,2%, el 8,7% y el 16,7% de los pacientes, respectivamente, con una mayor prevalencia entre los pacientes que requerían cuidados intensivos.² En este informe, los niveles de biomarcadores de lesión miocárdica fueron significativamente más altos en los pacientes que requirieron ingreso en la UCI que en los no tratados en la UCI (nivel medio de creatina quinasa-MB 18 U/l frente a 14 U/l; $p < 0,001$; y alto sensibilidad cardíaca troponina I [hs-cTnI] nivel 11,0 pg/ml frente a 5,1 pg/ml; $P = 0,004$), lo que sugiere que los pacientes con síntomas graves a menudo tienen complicaciones que involucran lesión aguda del miocardio.² En general, la tasa de arritmias también fue más frecuente en los pacientes de la UCI (el 44,4 frente al 6,9%; $p < 0,001$). A pesar de la relevancia de estos datos iniciales, los autores no proporcionaron ninguna clasificación o definición de arritmias (Tabla 1).

Un estudio de Shi y col., evaluó una cohorte de un solo centro de 416 pacientes hospitalizados debido a COVID-19. Observó que la lesión cardíaca,

definida por $hs-cTnI >$ percentil 99 del al ingreso, estaba presente en el 19,7%, con un valor medio de 0,19 (0,08-1,12) $\mu\text{g/L}$ en este grupo. En comparación con aquellos sin lesión cardíaca, los pacientes con lesión cardíaca requirieron más ventilación no invasiva (el 46,3 frente al 3,9%; $p < 0,001$) y ventilación mecánica invasiva (el 22,0 frente al 4,2%; $p < 0,001$), y también tuvieron una mayor mortalidad (El 51,2 frente al 4,5%; $p < 0,001$). Es notable que el grupo de troponina elevada era mayor y estaba significativamente más enfermo, pero después de ajustar todos los posibles factores de confusión, la lesión cardíaca seguía siendo un predictor de mortalidad (HR: 4,26; IC del 95%: 1,92 a 9,49).¹

En otro informe pequeño, Huang y col., demostraron que la lesión miocárdica asociada al SARS-CoV-2 ocurrió en 5 de 41 pacientes y se manifestó como un aumento en los niveles de $hs-cTnI (>28\text{pg/ml})$. Entre estos cinco pacientes, se requirió el manejo de la UCI en cuatro, lo que indica la naturaleza grave de la lesión miocárdica en los pacientes con COVID-19.²⁰

En un estudio de Guo et al, se analizaron 187 pacientes con SRAS-CoV-2 positivo, estratificados por el nivel de troponina, que estaba elevado en un 27,8%. Durante la hospitalización, los pacientes con niveles elevados de troponina T (TnT) desarrollaron con mayor frecuencia complicaciones como síndrome de dificultad respiratoria aguda (57,7% frente a 11,9%), AV malignos (11,5% frente a 5,2%), coagulopatía aguda (65,8% frente a 20,0%) y lesión renal aguda (36,8% vs 4,7%), en comparación con aquellos con niveles normales de TnT. Pero la observación más impresionante es que la mortalidad fue marcadamente mayor en pacientes con niveles elevados de TnT plasmática que en pacientes con niveles normales de TnT (59,6% frente a 8,9%).²¹

A diferencia de los estudios mencionados anteriormente, Zhou y cols. Que compararon supervivientes y no supervivientes en una cohorte de 191 pacientes de dos hospitales de Wuhan, encontraron que, a pesar de ser más frecuentes en los no supervivientes (46% frente a 1%; $p < 0,001$), $hs-cTnI > 28 \text{ pg/mL}$ no se asoció con la mortalidad en el análisis multivariado. Sin embargo, es notable que este estudio no tuvo el poder de sacar conclusiones de este análisis debido al exceso de variable para solo 54 eventos.²²

La miocarditis aguda, así como los AV, podrían representar la primera manifestación clínica de la infección por SARS-CoV-2.^{3,44} En el epicentro de la actual epidemia italiana, la ECV probablemente ocurrió en muchos pacientes no hospitalizados con síntomas leves que fueron encontrados muertos en sus hogares mientras estaban en cuarentena. Los biomarcadores miocárdicos deben evaluarse en todos los pacientes con COVID-19 para la estratificación del riesgo y la pronta intervención. Incluso después del alta hospitalaria, debemos considerar que la lesión miocárdica puede derivar en fibrosis auricular o ventricular, sustrato de posteriores arritmias cardíacas. La extensión de la cicatriz miocárdica, evaluada con resonancia magnética cardíaca, podría ser una

herramienta poderosa para estratificar mejor el riesgo arrítmico en pacientes recuperados de COVID-19 que tenían evidencia de lesión miocárdica en el momento de la infección.

Otro aspecto relevante de la infección por COVID-19 es que el diagnóstico precoz puede confundirse en pacientes con enfermedades cardíacas crónicas, una vez que los síntomas más frecuentes, como fatiga (51%, IC del 95%: 34% - 68%), disnea (30%, IC del 95%: 21% -40%) y tos (67%, IC del 95%: 59% -76%)²² también pueden ser manifestaciones de insuficiencia cardíaca descompensada o síndrome arrítmico. Corroborando esta preocupación, la Comisión Nacional de Salud de China (NHC) informó que entre los casos confirmados de infección por SARS - CoV-2, los síntomas cardiovasculares fueron la primera presentación en algunos pacientes. El problema detrás de estas presentaciones atípicas es que los pacientes que padecían palpitaciones cardíacas y opresión en el pecho en lugar de síntomas respiratorios, como fiebre y tos, tenían un diagnóstico tardío de COVID-19.²⁶ Aún de acuerdo con el NHC, entre las personas que murieron por COVID-19, el 11,8% tuvo daño cardíaco sustancial, con niveles elevados de troponina I o paro cardíaco durante la hospitalización.

Las teorías explicativas sobre la afección cardiovascular de COVID-19 postulan que las enfermedades cardiovasculares crónicas pueden volverse inestables en el contexto de una infección viral como consecuencia del desequilibrio entre el aumento de la demanda metabólica inducido por la infección y la reserva cardíaca reducida.² Este desequilibrio, concurrente con una acentuada respuesta inflamatoria y daño miocárdico, podría aumentar el riesgo de síndromes coronarios agudos, IC y arritmias.

Los efectos miocárdicos deletéreos de la infección por SARS-CoV - 2 también podrían perpetuarse por la regulación a la baja rápida y grave de las vías ACE2 miocárdicas y pulmonares, que median así la inflamación del miocardio, el edema pulmonar y la insuficiencia respiratoria aguda.²² La ECA2 se expresa ampliamente no solo en los pulmones sino también en el sistema cardiovascular y, por lo tanto, las vías de señalización relacionadas con la ECA2 podrían incluso tener un papel en la lesión cardíaca. Otros mecanismos propuestos de lesión miocárdica incluyen una tormenta de citocinas desencadenada por una respuesta desequilibrada de las células T auxiliares tipo 1 y 2,^{20,28} eventos inmunopatológicos fuertes mediados por interferón,²⁹ y disfunción respiratoria e hipoxemia causadas por COVID-19, lo que resulta en daño a las células del miocardio. El uso terapéutico de corticosteroides, en este contexto, aumentaría aún más la posibilidad de eventos cardiovasculares adversos.

En cuanto a la hipoxemia causada por COVID-19, es relevante resaltar que esta condición puede desencadenar fibrilación auricular, que es la arritmia más común entre los ancianos, y que la fibrilación auricular puede volverse

persistente incluso antes de la mejoría pulmonar. Además, la respuesta inflamatoria sistémica haría muy compleja la terapia de anticoagulación para la fibrilación auricular.³⁰

6.1. Arritmias en COVID-19

Nuestra comprensión de las complicaciones arrítmicas en COVID-19 aún está evolucionando. Se han reportado múltiples casos con diferentes complicaciones de arritmia y el número sigue creciendo. Sin embargo, la literatura carece de estudios dirigidos específicamente a las arritmias en pacientes con COVID-19.

Una de las arritmias más comunes discutidas en relación con COVID-19 es la bradicardia sinusal. A pesar de la asociación percibida, hasta ahora, solo los informes de casos han explorado el fenómeno. En un informe de Kir y col., se observó bradicardia y bloqueo AV intermitente de alto grado en un paciente con infección por COVID-19 que tenía ecocardiografía y biomarcadores cardíacos normales²². Peigh y col. reportaron disfunción del nódulo sinusal en dos casos de COVID-19, quienes presentaban bradicardia sinusal seguida de episodios de ritmo idioventricular acelerado. Es importante destacar que los pacientes permanecieron en bradicardia sinusal durante 2 semanas después del inicio de la disfunción del nódulo sinusal²³.

Wang y col. informaron que de 138 pacientes que fueron hospitalizados con neumonía relacionada con COVID-19 en Wuhan, se notificaron arritmias en el 17% de los pacientes y más comúnmente en el 44% de los pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos⁴. En una cohorte de 393 pacientes con COVID-19 en Nueva York, las tasas de arritmias auriculares fueron más altas entre los pacientes que requerían ventilación mecánica, reportando un 17,7% en los pacientes con ventilación mecánica en comparación con un 1,9% en los grupos de ventilación no invasiva²⁴. Asimismo, en un análisis de 115 pacientes (69 ingresados en UCI médica y 46 en sala de medicina general), Colon y col., reportaron episodios de taquiarritmia auricular de nueva aparición, incluida fibrilación auricular, aleteo auricular y taquicardia auricular, en 19 pacientes (16,5%), todos los cuales ingresaron en la UCI (27,5% de los pacientes de la UCI). Sin embargo, no se observaron arritmias auriculares en los pacientes ingresados en el servicio de medicina general^{25,26}.

Finalmente, se han observado arritmias adicionales, incluidas arritmias auriculares y ventriculares, en pacientes con COVID-19, sin antecedentes de arritmia. En una de las primeras cohortes, Gou y col., entre 187 pacientes, 13 (7%) presentaron taquiarritmias ventriculares mientras estaban hospitalizados. Además, informaron que las arritmias malignas, incluida la taquicardia ventricular/fibrilación ventricular, eran más frecuentes en pacientes con niveles elevados de troponina T en comparación con pacientes con niveles

normales de troponina T (6 pacientes [11,5%] frente a 7 pacientes [5,2%])³⁰. También hay informes de arritmias ventriculares y torsade de pointes debido a medicamentos que prolongan el intervalo QT, especialmente azitromicina e hidroxicloroquina³¹⁻³⁴.

6.2. Lesión aguda del miocardio y arritmias.

Como se mencionó, en pacientes con evidencia de lesión miocárdica aguda la prevalencia de arritmias cardíacas es mayor en comparación con los pacientes sin lesión miocárdica¹². En un estudio de cohorte retrospectivo reciente, entre 1284 pacientes con COVID-19 grave, 1159 tenían un nivel de cTnI medido al ingreso al hospital, de los cuales 170 (14,7%) tenían resultados positivos que mostraban lesión cardíaca¹⁵. En los pacientes con lesión cardíaca, la mortalidad fue mayor en comparación con los pacientes sin lesión cardíaca (71,2% frente a 6,6%, $p < 0,001$). Se encontraron arritmias en 44 de los 170 pacientes con lesión cardíaca (25,9%), incluidos 6 pacientes con TV o FV, todos los cuales fallecieron¹⁵. Un metaanálisis reciente de 23 estudios que incluyeron 4.631 pacientes con COVID-19 mostró que los pacientes con lesión cardíaca y arritmias de aparición reciente tenían un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad grave o requerir ingreso en la UCI (riesgo relativo-RR~13, $p < 0,001$)¹⁶.

Se han notificado arritmias cardíacas en el 16,7% de los pacientes con COVID-19, mientras que se han notificado arritmias malignas en el 11,5% de los pacientes^{1,20}. En un estudio reciente de 138 pacientes hospitalizados con COVID-19, las arritmias cardíacas representaron una complicación principal y fueron más comunes entre los pacientes críticamente enfermos²⁰. Otro estudio encontró una mayor incidencia de arritmias en pacientes con enfermedad grave que en aquellos con enfermedad leve (44,4% frente a 6,9%, $p < 0,001$)²¹. También ha habido informes de pacientes críticamente enfermos con COVID-19 que experimentaron un paro cardíaco con actividad eléctrica sin pulso o arritmias ventriculares durante la fase de recuperación de su afección pulmonar²². Entre los 187 pacientes hospitalizados con COVID-19 confirmado, el 5,9% de los pacientes experimentaron arritmias malignas, incluidas taquicardia ventricular y fibrilación¹. Además, se observó que los pacientes con enfermedad grave del COVID-19 con fiebre tenían una frecuencia cardíaca más lenta de lo esperado^{20,23}. La bradicardia prolonga el intervalo QT y podría facilitar la Torsades de Pointes. Además, la prolongación del intervalo QT secundaria a las terapias antivirales también puede predisponer a los pacientes a arritmias ventriculares²⁴. Aunque las arritmias no pueden considerarse un marcador de infección por COVID-19, pueden ser un marcador pronóstico útil. Es de destacar que los pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente ingresados en la unidad de cuidados intensivos por enfermedades relacionadas con COVID-19 pueden tener un pronóstico peor²⁰.

Dada la naturaleza preliminar de la literatura disponible, la diferencia en la incidencia de arritmia entre los pacientes críticos en recuperación y los pacientes con enfermedad leve aún no se ha delineado bien. A medida que se disponga de más datos, una mejor comprensión de la fisiopatología y la importancia de la arritmia en pacientes con COVID-19 guiará las recomendaciones para una posible monitorización adicional del ritmo en un entorno ambulatorio.

El diagnóstico ECG adecuado de la fibrilación auricular es importante para los pacientes con COVID-19. No está claro si la presencia de FA alterará el pronóstico de los pacientes con COVID-19. Sin embargo, ha habido especulaciones sobre el mecanismo de FA en COVID-19. Por ejemplo, la hipoxemia causada por COVID-19 puede provocar FA y podría ser refractaria en caso de deterioro de la función pulmonar. Un mecanismo plausible de reducción de la FA es la inhibición de los canales I_{K1} e I_{KAcH} ²⁵.

6.3. Taquicardia sinusal.

La taquicardia sinusal es la alteración del ritmo más común en pacientes con infección por COVID-19 debido a múltiples razones, como fiebre, insuficiencia respiratoria/hipoxemia, compromiso hemodinámico, miedo/ansiedad, dolor y varios otros síntomas físicos y emocionales¹⁷.

En los seres humanos, la hipotensión, las arritmias cardíacas e incluso la muerte cardíaca súbita se describieron como posibles manifestaciones del SARS-CoV.²¹ En una cohorte de 121 pacientes, Yu y col., demostraron que la taquicardia sinusal era el hallazgo cardiovascular de SARS-CoV más común con una incidencia general del 72%. La duración media de la taquicardia persistente fue de 12,7 días con una frecuencia cardíaca media de 117 latidos/min (rango: 102-150 latidos/min) y la taquicardia permaneció persistente en casi el 40% de los pacientes dentro de los 30 días posteriores al alta hospitalaria. La incidencia de taquicardia durante la tercera semana de hospitalización, cuando la mayoría de los pacientes estaban afebriles, podría estar relacionada con el tratamiento farmacológico, como corticosteroides y ribavirina. Sin embargo, el tratamiento con corticosteroides no se asoció con taquicardia persistente durante el seguimiento. Por tanto, la taquicardia de larga duración podría deberse eventualmente a un cambio de tono autónomo. O alternativamente,²¹ además de estos hallazgos, se observó una bradicardia sinusal significativa en 18 (14,9%) pacientes.

A diferencia de la taquicardia, que era persistente, la bradicardia fue algo transitoria con una frecuencia cardíaca media de 43 latidos/min (rango: 38-49 latidos/min) y una duración media de 2,6 días. También se notificó cardiomegalia reversible en 13 (10,7%), sin evidencia clínica de insuficiencia cardíaca. Se observó fibrilación auricular transitoria en un paciente.²¹ Lau y col., al describieron además que se observaron palpitaciones, en forma de taquicardia en reposo o esfuerzo leve, entre los pacientes que se recuperaban del SARS.

Las posibles causas, según ellos, eran el desacondicionamiento, la función pulmonar deteriorada, la función cardíaca deteriorada, la arritmia cardíaca, la disfunción tiroidea, la anemia, la disfunción autonómica y el estado de ansiedad.²²

6.4. Bradicardia y alteraciones de la conducción cardíaca.

Según una serie retrospectiva de 4 pacientes, la bradicardia sinusal transitoria que dura entre 1 y 14 días es una posible manifestación de COVID-19, por lo que es otra razón para una estrecha vigilancia¹⁸. Puede haber muchas razones para la bradicardia, pero la hipoxia grave, la lesión inflamatoria del nódulo sinusal por citocinas circulantes y la respuesta exagerada a los medicamentos son posibles desencadenantes. Curiosamente, se ha sugerido la bradicardia como una señal de advertencia del inicio de una tormenta de citocinas grave.

Según un estudio de cohorte retrospectivo de 756 pacientes con COVID-19, la regresión logística multivariable indicó que, entre otras anomalías del ECG, la presencia de una o más contracciones auriculares prematuras (CAP) (ods ratio-OR = 2,57, $p = 0,01$), un bloqueo de rama derecha (BRD) o un bloqueo

intraventricular (BIV) (OR = 2,61, $p = 0,002$) aumentaron las probabilidades de muerte ¹⁹.

Otro estudio que analizó los ECG de 75 pacientes con COVID-19 mostró que el comportamiento anormal del intervalo PR (prolongación paradójica o falta de acortamiento) con el aumento de la frecuencia cardíaca se asoció con un mayor riesgo de muerte (29,7% vs 7,9%, $p = 0,019$) y la necesidad de intubación endotraqueal (43,2% frente a 21,1%, $p = 0,05$) en comparación con pacientes con acortamiento del intervalo PR ²⁰.

6.5. Fibrilación auricular

Según una encuesta reciente de profesionales de la electrofisiología, la fibrilación auricular fue la arritmia cardíaca más común observada en pacientes con infección por COVID-19 ¹³. Varios mecanismos podrían estar implicados en la patogenia de la FA en estos pacientes; lesión cardíaca inducida por virus que podría conducir a perimiocarditis, hipoxemia, infección sistémica, ocurrencia común de la infección por COVID-19 en pacientes mayores que ya son susceptibles a FA, y la hiperactividad del sistema nervioso simpático podrían explicar este problema, alta incidencia de esta arritmia en esta población en particular ¹³⁻²¹

Orientación sobre el tratamiento agudo de la FA. En los casos de compromiso hemodinámico asociado a la FA, como se hace en todos los casos de arritmias hemodinámicamente inestables, se debe utilizar la cardioversión sincronizada con corriente continua para restaurar el ritmo sinusal ²². En todos los demás casos, es necesario proceder inicialmente con una estrategia de control de la frecuencia con el uso de un bloqueador beta, cuando no hay contraindicaciones (por ejemplo, broncoespasmo, insuficiencia cardíaca aguda), un bloqueador de los canales de calcio (en ausencia de insuficiencia cardíaca) y/o digoxina. En casos de insuficiencia cardíaca, se puede usar digoxina y/o amiodarona para lograr el control de la frecuencia. Para la FA de nueva aparición en las últimas 48 horas, el siguiente objetivo es restaurar el ritmo sinusal. Esto se puede lograr con el uso de fármacos antiarrítmicos (FAA) de clase IA, IC o III con la selección del agente apropiado según la presencia (donde solo la amiodarona parece ser relativamente segura) o la ausencia de una cardiopatía estructural subyacente, también teniendo en cuenta las interacciones farmacológicas con las farmacoterapias COVID que se están utilizando. Una preocupación importante en el uso de FAA específicos se relaciona con la medición inicial del intervalo QT y la coadministración de fármacos que prolongan el intervalo QT. Lo que es más importante, todos los pacientes con FA deben estar recibiendo terapia anticoagulante profiláctica con heparina intravenosa.

6.6. Arritmias ventriculares.

En el contexto de lesión miocárdica aguda y miocarditis aguda en pacientes con infección por COVID-19, pueden producirse arritmias ventriculares diversas y graves ¹⁵. Otros factores desencadenantes importantes incluyen la insuficiencia respiratoria grave y la inflamación sistémica provocada por la infección por COVID-19, así como los efectos proarrítmicos de las terapias COVID y otras interacciones farmacológicas y también el desequilibrio autonómico superpuesto en los pacientes afectados por la enfermedad ^{5,9}. Además, la hipoxemia, que es común en estos pacientes, y las alteraciones electrolíticas que ocurren por diversas razones en este grupo de pacientes pueden agravar la arritmogenicidad. Dependiendo de la ECV preexistente o emergente actualmente, se pueden encontrar varios AV, incluidos los complejos ventriculares prematuros (CVP), TV no sostenida (TVNS) y TV/FV sostenida. Se requiere especial atención para el desarrollo de TV polimórfica en forma de torsade de pointes (TdP) en el contexto de la prolongación del QT, ya sea preexistente o adquirida e inducida por fármacos, especialmente cuando se emplean terapias combinadas que son potencialmente proarrítmicas²⁴. La lesión miocárdica aguda observada en ~ 15-30% de los pacientes con COVID-19 puede ser el factor desencadenante de varias AV ^{1,25}. Entre 187 pacientes con COVID-19 confirmado, se desarrollaron AV malignas (TVFV) en 11 (5,9%) pacientes; durante la hospitalización, los pacientes con niveles elevados de cTn tenían arritmias malignas más frecuentes (el 17,3 frente al 1,5%) ¹². Un estudio de cohorte retrospectivo reciente de 1284 pacientes con COVID-19 grave indicó que entre 1159 que tenían un nivel de cTn medido al ingreso, con 170 (14,7%) que mostraban lesión cardíaca, se desarrollaron arritmias en 44 de los 170 (25,9%) pacientes, incluidos 6 pacientes con TV o FV, en donde todos murieron ¹⁵.

Los pacientes con COVID-19 críticamente enfermos a menudo tienen comorbilidades que pueden aumentar el riesgo de AV malignas. Estos incluyen anomalías electrolíticas (hipopotasemia, hipomagnesemia), fiebre, un estado inflamatorio y, lo que es más importante, farmacoterapias de COVID-19 que son potencialmente proarrítmicas ya que prolongan el intervalo QT y, por lo tanto, pueden desencadenar TdP y muerte cardíaca súbita (MCS)²⁶. Por otro lado, la lesión aguda del miocardio inducida por el virus también podría prolongar de forma independiente el intervalo QT. Según un informe reciente de un síndrome similar a Kawasaki asociado temporalmente con la infección por COVID-19 en 21 niños, entre los cuales se diagnosticó miocarditis en 16 (76%) pacientes (fracción de eyección del ventrículo izquierdo-rango de FEVI 10-57%), 2 de estos 16 pacientes mostraron cambios ECG importantes que incluían prolongación del intervalo QT y AV ocasionales no atribuibles a ningún fármaco que prolongue el intervalo QT ²⁷.

Parada cardíaca intrahospitalaria. Entre 700 pacientes hospitalizados con infección por COVID-19, ocurrieron 9 (1.3%) episodios de parada cardíaca en pacientes ingresados en la UCI ⁵. En un estudio de cohorte retrospectivo, se produjo TV/FV intrahospitalaria en 6 de 170 (3,5%) pacientes con lesión cardíaca, todos los cuales murieron ¹⁵.

Parada cardíaca extrahospitalaria. Un estudio italiano reciente comparó todos las paradas cardíacas extrahospitalarias consecutivos en los 2 meses posteriores al primer caso documentado de COVID-19 en la región con los que ocurrieron en el mismo período de tiempo en 2019 ²⁸. La incidencia acumulada de COVID-19 del 21 de febrero al 20 de abril de 2020 en el territorio de estudio fue de 956 COVID-19/100.000 habitantes y la incidencia acumulada de OOHCA fue de 21 casos por 100.000 habitantes, con un aumento del 52% respecto a 2019. (490 OOHCA en 2020 frente a 321 en 2019) ($p < 0,001$). Los autores concluyeron que el aumento de OOHCA en 2020 se correlaciona significativamente con la pandemia de COVID-19 y se combina con una reducción en el resultado a corto plazo.

Un estudio francés que comparó los 521 OOHCA del período pandémico con la media del total de 3052 durante 6 semanas en el período no pandémico indicó que la incidencia máxima semanal de OOHCA aumentó de 13,42 a 26,64 por millón de habitantes ($p < 0,0001$), antes de regresar a la normalidad en las últimas semanas del período pandémico ²⁹. Hubo una mayor tasa de OOHCA en el hogar (90,2% vs 76,8%; $p < 0,0001$), menos reanimación cardiopulmonar en presencia (47,8% vs 63,9%; $p < 0,0001$) y ritmo desfibrilable (9,2% vs 19,1%; $p < 0,0001$) y retrasos más prolongados en la intervención (mediana 10,4 min vs 9,4 min; $p < 0,0001$). La proporción de pacientes OOHCA admitidos vivos disminuyó del 22,8% al 12,8% ($p < 0,0001$) en el período pandémico. Después del ajuste de los factores de confusión, el período de la pandemia se mantuvo significativamente asociado con una menor tasa de supervivencia al ingreso hospitalario (razón de probabilidades 0,36; $p < 0,0001$). La infección por COVID-19 representó aproximadamente un tercio del aumento en la incidencia de OOHCA durante la pandemia.

6.7 Prolongación del intervalo QTc inducida por fármacos y torsade de pointes.

Varios fármacos empleados para tratar la infección por COVID-19 pueden prolongar el intervalo QT y provocar TV polimórfica en forma de TdP ([Tabla 3](#)). La cloroquina/hidroxicloroquina y la azitromicina, que se han utilizado recientemente para una posible profilaxis o tratamiento de la infección por COVID-19, se enumeran como causas definidas de TdP en crediblemeds.org ^[26]. Según la FDA, la azitromicina, otros macrólidos y las fluoroquinolonas pueden causar arritmias letales como consecuencia potencial de la prolongación del intervalo QT³⁰.

6.8 Efectos secundarios de la cloroquina y la hidroxicloroquina en el sistema cardiovascular.

El riesgo de arritmia en pacientes con COVID 19 es alto debido a las consecuencias metabólicas y fisiopatológicas de su enfermedad y es probable que tengan un QTc basal más prolongado. Sin embargo, estos pacientes en estado crítico de alto riesgo pueden obtener el mayor beneficio de fármacos potencialmente eficaces. Los estudios *in vitro* han establecido que la cloroquina tiene propiedades antivirales y tiene algún efecto sobre la replicación del SARS-CoV. La cloroquina a través de la inhibición de la MAP-quinasa interfiere con la diafonía molecular del SARS-CoV-2, altera el ensamblaje del virión, la gemación e interfiere con el procesamiento proteolítico de la proteína M e interfiere con la glicosilación del receptor ECA 2, por lo que previene la unión del SARS-CoV-2 a las células objetivo.

En un estudio de China, la cloroquina fue muy eficaz *in vitro* para reducir la replicación viral en dosis estándar, ya que se concentra en los pulmones.¹ Ha habido pocos estudios pequeños en humanos que muestren resultados positivos en COVID19.²

Actualmente, muchos organismos y organizaciones nacionales e internacionales los recomiendan para el tratamiento y la profilaxis y, al mismo tiempo, se plantean preocupaciones sobre su seguridad y la actitud dudosa hacia su uso. Tanto la cloroquina como la hidroxicloroquina prolongan el intervalo QT mediante la inhibición de i_{Kr} y, por tanto, un riesgo potencial de muerte arrítmica. Se sabe que varios factores contribuyen a un mayor riesgo de TdP inducida por fármacos, que incluyen alteraciones electrolíticas, sexo femenino, insuficiencia hepática/renal, cardiopatía estructural, síndromes congénitos de QT largo y medicamentos concomitantes que prolongan el intervalo QT. El seguimiento y la optimización de estos factores pueden reducir el riesgo. Tisdale y col., obtuvieron y validaron una puntuación de riesgo para la predicción de la prolongación del QT asociada a fármacos en pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados cardíacos. Sin embargo, se presenta un algoritmo simple basado en opiniones actuales para iniciar los fármacos en tales pacientes en la figura 4. Está bien informado que el uso de cloroquina a largo plazo puede aumentar la duración de la despolarización y el período refractario de la fibra de Purkinje,³¹⁻³⁴ lo que en última instancia conduce a un mal funcionamiento del nódulo auriculoventricular y/o del sistema de His. Como fármaco antipalúdico, tanto la cloroquina como la hidroxicloroquina (HCQ) se acumulan en los lisosomas, inhibiendo directamente la actividad de la fosfolipasa, induciendo la formación de cuerpos de inclusión citoplasmáticos, aumentando el pH lisosómico y provocando inactividad proteica. Debido a estas propiedades, las AV y auriculares inducidos por fármacos se han asociado con su uso.³¹⁻³⁵ La alteración electrocardiográfica más habitual es el bloqueo fascicular, que puede dar lugar a tipos avanzados de bloqueo auriculoventricular, generalmente asociado a síncope.³⁶ La HCQ también puede inducir la prolongación del intervalo QT, un efecto secundario extremadamente raro pero potencialmente fatal, debido al riesgo de TV polimórfica inducida y MSC. El mecanismo propuesto por el cual la HCQ provoca la prolongación del intervalo QT no se comprende bien. En 2015, Capel y col., demostraron, en miocitos del nódulo sinoauricular de cobaya, un efecto inhibitorio de la HCQ sobre los canales iónicos de corriente activada por hiperpolarización (también conocidos como canales I_f por sus siglas en inglés “funny”), junto con corrientes de potasio rectificadoras lentas.³⁷ Se demostró que los efectos inhibitorios sobre las células marcapasos provocan retrasos en la despolarización que conducen a una disminución de la frecuencia cardíaca. Estos hallazgos pueden correlacionarse con un mecanismo propuesto por el cual los potenciales de acción refractarios en los miocitos cardíacos pueden conducir a la prolongación del intervalo QT debido a la despolarización y repolarización retardadas por corrientes iónicas anormales. La prolongación del intervalo QT en la terapia médica individual no siempre es predecible, en algunos casos pueden ser apropiados ajustes de dosis y/o monitoreo adicional con electrocardiogramas. Se debe controlar el riesgo proarrítmico de HCQ en pacientes con trastornos cardiovasculares o renales

subyacentes, y se debe tener mucha precaución en el caso de desequilibrio electrolítico, arritmias o uso concomitante de fármacos que prolongan el intervalo QTc.³⁸

Al tratar de explicar la ocurrencia de paro cardíaco en 15 pacientes con SARS, Pan y col., sugirieron algunos mecanismos posibles: (a) lesión pulmonar causada por el virus del SARS que conduce a hipoxemia y un estado inestable en la electricidad miocárdica; (b) SARS que causa daño directo a las nuevas células miocárdicas y/o daño al sistema de conducción; (c) Infección por SARS que agrava condiciones miocárdicas preexistentes o alteraciones de la conducción; y (d) ansiedad extrema que conduce a una mayor liberación de catecolaminas endógenas, lo que causa inestabilidad eléctrica del miocardio (ver Figura 1).²³

6.9. Arritmias Hereditarias.

a. Síndrome de QT largo (SQTL). El SQTL se caracteriza por una repolarización ventricular anormalmente prolongada y un mayor riesgo de arritmia maligna en *torsades de pointes* y fibrilación ventricular que puede conducir a muerte súbita. El SQTL es una enfermedad hereditaria causada por variantes patógenas en genes que codifican canales iónicos (principalmente *KCNQ1*, *KCNH2* y *SCN5A*). Sin embargo, una situación clínica frecuente es la prolongación del QT adquirida, que se produce, por ejemplo, durante la isquemia miocárdica, la hipotermia, la hipopotasemia, la sepsis o como resultado del tratamiento con una amplia gama de fármacos. La prolongación severa del intervalo QT corregido (QTc) debido a estas condiciones podría resultar de manera similar en arritmias malignas. Con bastante frecuencia, los pacientes que tienen formas graves de prolongación del QT adquirida también tienen una predisposición genética a la prolongación del QTc,^{11, 12} pero sin una provocación tan extrema, estos pacientes generalmente tienen intervalos QT normales. De hecho, muchos pacientes con SQTL también pueden tener intervalos QT dentro de los límites normales en condiciones de reposo,¹³ aunque esto aún los pone en mayor riesgo de arritmias malignas,¹⁴ especialmente durante provocaciones como el uso de fármacos que prolongan el intervalo QTc.¹⁵ Mientras que las formas graves de SQTL heredado a menudo surgen durante la niñez (temprana) (desde bebés hasta adolescentes),¹⁴ la prolongación del QT adquirida generalmente ocurre en pacientes mayores.

El determinante más importante del riesgo de arritmias malignas en pacientes con SQTL o con prolongación QT adquirida es el uso de fármacos que prolongan el intervalo QTc ≥ 1 en el contexto de manifestaciones graves de COVID-19. Muchos fármacos (con indicaciones cardíacas o no cardíacas) tienen la capacidad de bloquear las corrientes cardíacas de potasio, alterando la repolarización ventricular con la consiguiente prolongación del intervalo QT y un mayor riesgo de arritmias malignas.¹⁵ Además, muchos fármacos pueden alterar el metabolismo de los fármacos, por ejemplo, debido a la inhibición del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que puede aumentar aún más los niveles plasmáticos de fármacos que prolongan el intervalo QT y el riesgo de arritmias malignas. De especial interés en COVID-19 es que hay indicios de que la cloroquina y la hidroxiclороquina podrían ser valiosas.¹⁷

La cloroquina es uno de los fármacos antipalúdicos más utilizados en todo el mundo, pero también se ha investigado como posible fármaco antivírico de amplio espectro.¹⁸ Entre sus mecanismos, la cloroquina parece interferir con la glicosilación terminal de CEA2 y, por lo tanto, puede influir negativamente en la unión del virus al receptor y anular la infección.^{19, 20, 21} Sin embargo, la cloroquina está estrechamente relacionada con la quinidina, y aunque esta última se utiliza como fármaco antiarrítmico en el Síndrome de Brugada (SBr) y en las formas idiopáticas de fibrilación ventricular, también es bien conocida por sus efectos de prolongación del intervalo QT y se ha asociado con arritmias malignas relacionadas con el intervalo QT. Afortunadamente, el efecto de prolongación del intervalo QT de la cloroquina es modesto y, en general, no produce una prolongación del intervalo QT clínicamente significativa en pacientes sin SQTL.²²

El sulfato de hidroxiclороquina, un derivado menos tóxico de la cloroquina, se usa ampliamente en el tratamiento crónico de enfermedades autoinmunes sin efectos significativos sobre los parámetros del ECG²³ y recientemente se demostró que también inhibe eficazmente la infección por SARS-CoV-2 in vitro.²⁴ Sin embargo, tanto la cloroquina como la hidroxiclороquina son metabolizadas por CYP3A4, y el tratamiento con COVID-19 con (hidroxi) cloroquina se puede combinar con tratamientos antivirales adicionales como ritonavir más lopinavir (ambos potentes fármacos inhibidores de CYP3A4; su combinación se asocia con la prolongación del intervalo QT). Azitromicina, además de ser un antibiótico macrólido, se investiga por sus propiedades antivirales, con inhibición también (débil) del CYP3A4 y asociado a prolongación del QT,^{25, 26} o remdesivir (un fármaco en investigación para el que todavía no se han resuelto el metabolismo y los posibles efectos prolongadores del intervalo QT. La combinación de (hidroxi) cloroquina con estos fármacos podría, por tanto, dar como resultado niveles plasmáticos más altos y una prolongación significativa del intervalo QT. Por lo tanto, recomendamos monitorear los intervalos QT y el ritmo cardíaco si se inician estos medicamentos dado el mayor riesgo de arritmias malignas (figura 5).

Además, los médicos deben conocer los efectos de bloqueo α de la (hidroxi) cloroquina, que pueden provocar hipotensión. Otro problema es la fiebre. El efecto de la fiebre es mucho menos evidente en pacientes con SQTL en contraste con pacientes con, por ejemplo SBr. Una posible excepción son los pacientes con SQTL tipo 2 con mutaciones específicas que presentan arritmias desencadenadas por fiebre, que se basan en canales mutantes sensibles a la temperatura (es decir, menos corriente con temperatura más alta).²⁷ Como la mayoría de los pacientes hospitalizados por COVID-19 tienen fiebre,⁴ pacientes con SQTL conocido generalmente no estarán en mayor riesgo. La contribución separada de la fiebre en la prolongación del QT adquirida no es bien conocida, pero la sepsis es un denominador del riesgo de prolongación del QT adquirida²⁸ y el shock séptico es uno de los escenarios clínicos en COVID-19.⁴

Si bien los pacientes con COVID-19 ingresados en la UCI a menudo tendrán disponible una monitorización continua de ECG, la monitorización de ECG de los pacientes hospitalizados que están siendo tratados en una sala de aislamiento de infecciones transmitidas por el aire puede ser un desafío. No obstante, si es posible, aconsejamos (Figura 1) **para monitorizar los intervalos QT al inicio y 4 horas después de la administración** de (hidroxi) cloroquina y/o terapia antiviral en pacientes con SQTL congénito o adquirido, pacientes que ya toman otros fármacos que prolongan el QT y pacientes con cardiopatía estructural o bradicardia. Se recomienda un segundo ECG después de 1-3 días. En todos los demás pacientes, la monitorización del intervalo QTc debe realizarse 24 horas después del inicio del tratamiento. Durante el curso de la terapia con (hidroxi) cloroquina y/o antiviral, la monitorización del intervalo QTc está además indicada en caso de empeoramiento de la función renal/hepática y trastornos electrolíticos (en particular, K^+ , Ca^{2+} y Mg^{2+}), especialmente en pacientes con SQTL o pacientes con intervalos QT anormales al inicio del estudio. De particular preocupación es la diarrea asociada a COVID-19, que puede provocar hipopotasemia con efectos adversos en el intervalo QTc. Además, se debe considerar el tratamiento con bloqueadores beta si el paciente aún no ha recibido tratamiento. Cardiólogos de Europa, Canadá y Estados Unidos han iniciado un registro del intervalo QT para pacientes con COVID-19 tratados con cloroquina, hidroxiclороquina y/o medicamentos antivirales y la contribución está abierta a todos.

En resumen, se debe (figura 5)

1. Monitoreo del intervalo QTc cuando se usa (hidroxi) cloroquina en pacientes con COVID-19.
2. Monitoreo del intervalo QTc cuando se usan o combinan medicamentos antivirales en pacientes con COVID-19.
3. Monitoreo del intervalo QTc en pacientes con SQTL conocido, prolongación del QT adquirido o afecciones asociadas con la prolongación del QT adquirido (p. Ej., uso de otros fármacos que prolongan el QT, cardiopatía estructural, bradicardia [<50 latidos / min] y enfermedad hepática y renal).
4. Cuando el intervalo QTc es > 500 ms, recomendamos consultar con un cardiólogo ("especialista en QT") para obtener orientación (lo que podría, por ejemplo, resultar en una monitorización intensificada, aumento de los niveles de potasio y / o suspensión de ≥ 1 fármacos que prolongan el intervalo QT).

5. Los pacientes con LQTS adquirido o los pacientes que utilizan una combinación de fármacos que prolongan el intervalo QT deben tener un nivel alto de potasio sérico. Evitar la hipopotasemia no es suficiente, y el *adagium* debe ser "un potasio sérico de 5 es mejor que 4".³⁰

b. Síndrome de Brugada (SBr).

El SBr es un síndrome de arritmia familiar caracterizado por el patrón de ECG de Brugada tipo 1 en las derivaciones precordiales derechas del ECG (elevación del segmento ST de tipo cóncavo e inversión de la onda T en la derivación V₁ y/o V₂) y un mayor riesgo de fibrilación ventricular y muerte súbita cardíaca. Hasta un 30% de los pacientes con SBr son portadores de una variante patógena con pérdida de función (mutación) en *SCN5A*, el gen que codifica el canal de sodio cardíaco, como sustrato fisiopatológico de su enfermedad.³¹ Los medicamentos que se usan con más frecuencia en pacientes con SARS-CoV-2 y COVID-19 no están en la lista de medicamentos que deben evitar los pacientes con SBr (la excepción es el propofol).³² Sin embargo, la atención al manejo de los pacientes con SBr es relevante en el contexto del brote de SARS-CoV-2 ya que las manifestaciones ECG del trastorno pueden descubrirse durante la fiebre y dado que la fiebre se ha asociado inequívocamente con eventos arrítmicos potencialmente mortales (LTE) en pacientes con el trastorno.³³

La importancia de la fiebre en pacientes con SBr ahora está bien establecida.³³⁻³⁵ En 24 pacientes con SBr, 3 de los cuales tuvieron una parada cardíaca desencadenado por fiebre, el aumento de la temperatura corporal redujo el intervalo PR en los individuos control, pero aumentó el intervalo PR, el ancho del QRS y el punto J máximo en los pacientes con SBr.³⁴ Otro estudio mostró que el SBr asociado a fiebre parece estar asociado con un mayor riesgo futuro de LTE en comparación con el patrón de ECG de Brugada tipo 1 inducido por fármacos.³⁵ Finalmente, la fiebre parece ser particularmente relevante en los niños.³³ De hecho, en un registro de pacientes sintomáticos con SBr (registro de la Encuesta sobre eventos arrítmicos en el síndrome de Brugada (SABRUS)), ~ 6% de los LTE se asociaron con fiebre y la tasa más alta de LTE desencadenados por fiebre se observó en los muy jóvenes (5 años o menos 65%). En el rango de edad de 16 a 70 años, solo el 4% de los LTE se relacionó con fiebre. En los ancianos (mayores de 70 años), este porcentaje aumentó al 25%.³³

En el contexto de la fiebre, la presencia de una variante patógena en *SCN5A* puede ser particularmente relevante. En una serie unicéntrica de 111 pacientes con SBr, 22 presentaron un paro cardíaco y 4 de estos casos estaban relacionados con fiebre. Tres de estos 4 pacientes albergaban una variante patógena en *SCN5A*.³⁴ En el registro SABRUS, el porcentaje de variantes patogénicas del *SCN5A* fue del 77% en niños y del 27% en adultos con

LTE.³³ Los autores también realizaron un análisis de todos los casos publicados (hasta 2018) con LTE desencadenado por fiebre (40 pacientes en 22 informes) que reveló que la presencia de una variante supuestamente patogénica en *SCN5A* se encontró en 13 de 19 pacientes evaluados (68 %).³³ Además, en una población pediátrica multicéntrica de 106 pacientes, 10 pacientes tuvieron un LTE durante el seguimiento, que fue desencadenado por fiebre en el 27%; los 10 pacientes fueron positivos para una variante patógena de *SCN5A*.³⁶ Finalmente, los datos preliminares en una cohorte pediátrica indicaron que principalmente los niños con una mutación *SCN5A* desarrollaron un patrón ECG Brugada tipo 1 durante la fiebre (el 43,8% de los niños que desarrollaron un patrón ECG Brugada tipo 1 durante la fiebre tenían una mutación *SCN5A* frente al 4,2% de los niños sin patrón ECG de Brugada tipo 1 durante la fiebre) y tuvo eventos durante el seguimiento (7 de 21 frente a 0 de 47).³⁷ Estos estudios indican colectivamente que la función del canal de sodio es sensible a la temperatura. Esta sensibilidad puede deberse a una cinética sensible a la temperatura alterada, en particular la inactivación acelerada,³⁸ y/o la expresión disminuida del canal de sodio a temperaturas más altas.³⁹ También en otras enfermedades mediadas por los canales de sodio, el aumento de la temperatura sensibiliza a los pacientes a los síntomas relacionados con la enfermedad.^{40, 41}

Con base en lo anterior, las siguientes recomendaciones son pertinentes^{40, 41}:

1. Todos los pacientes con SBr deben autotratarse con paracetamol / acetaminofeno inmediatamente si desarrollan signos de fiebre y se autoaislan.
2. Los pacientes sin un desfibrilador automático implantable (DAI) que tienen un mayor riesgo debido a la fiebre que incluyen
 - a. Enfermedad de los canales de sodio con o sin patrón de ECG de Brugada tipo 1, si niños, adultos jóvenes (menores de 26 años) y ancianos (mayores de 70 años) con SBr.
 - b. Todos los pacientes con patrón ECG de Brugada tipo 1 espontáneo y/o síncope cardíaco.
3. Si estos pacientes de mayor riesgo desarrollan fiebre alta (> 38,5 °C) a pesar del tratamiento con paracetamol, deberán acudir al servicio de urgencias. Se debe advertir al departamento de emergencias para que el personal pueda evaluarlo con el equipo de protección adecuado. La evaluación debe incluir un ECG y monitorización de arritmias. Si un ECG muestra el patrón de ECG de Brugada tipo 1, será necesario observar al paciente hasta que se resuelva la fiebre y / o el patrón de ECG. Si todos los ECG no muestran signos del patrón de ECG de Brugada tipo 1, pueden volver a casa para autoaislarse.

4. Los pacientes que no forman parte del grupo de mayor riesgo y tienen un patrón de ECG de Brugada tipo 1 inducido por fármacos, ningún síntoma de síncope y ningún signo de un patrón de ECG de Brugada de tipo 1 espontáneo en cualquier otro momento tienen el menor riesgo y pueden pagar para aislarse en casa. Es probable que el riesgo de visitar el departamento de emergencias y contraer COVID-19 supere el riesgo de un LTE. La asistencia al hospital debería depender de otras características clínicas, como palpitaciones o (pre) síncope. El mismo consejo se aplica a los pacientes con un DAI.

El manejo en el hospital debe incluir el monitoreo de las anomalías del ECG y la arritmia, así como los esfuerzos para reducir la temperatura corporal (con medicamentos antipiréticos, preferiblemente paracetamol/acetaminofeno, o eventualmente ibuprofeno). De manera más general, se recomienda a los pacientes con BrS, en particular aquellos con una variante patógena o probablemente patógena en *SCN5A*, que se autoaislen en su entorno privado.

c. Síndrome de QT corto (SQTC).

El SQTC es un síndrome de arritmia familiar caracterizado por intervalos QT cortos en el ECG y una tasa significativa de arritmias ventriculares.⁴² Es una enfermedad heterogénea causada por variantes patogénicas en al menos 3 genes diferentes del canal de potasio *KCNH2*, *KCNQ1* y *KCNJ2* y el gen del intercambiador de cloruro-bicarbonato cardíaco *SLC4A3*.⁴³ Es una enfermedad extremadamente rara; en una reciente revisión sistemática de la literatura, solo se describieron 110 casos.⁴⁴ No se han descrito desencadenantes específicos de LTE, incluida la fiebre. Por lo tanto, sobre la base del conocimiento actual, los pacientes con SQTC no parecen tener un riesgo particular cuando se ven afectados por COVID-19.

Los fármacos potenciales para pacientes con COVID-19, como la cloroquina, en realidad podrían ser beneficiosos para pacientes con SQTC debido al alargamiento de su intervalo QT, como se ha sugerido mediante los datos de modelos para SQTC tipo 1 (⁴⁵ relacionado con *KCNH2*) y tipo 3 (*KCNJ2* relacionado ^{45, 46}).

d. Taquicardia Ventricular Polimorfica Catecolaminérgica (TVPC).

TVPC es un síndrome de arritmia familiar caracterizado por arritmias ventriculares relacionadas con los adrenérgicos (es decir, durante el ejercicio o el estrés).⁴² Es una enfermedad heterogénea con variantes patogénicas en *RYR2* que codifican el receptor 2 de rianodina humano como el contribuyente más importante.⁴⁷ El tratamiento de primera línea comprende la terapia intensiva con bloqueadores beta. En casos de respuesta insuficiente, se debe agregar

flecainida o se debe realizar una denervación simpática izquierda.^{42, 47} Debe evitarse la terapia con DAI.⁴⁸

Como se mencionó anteriormente, el ejercicio y las circunstancias emocionales constituyen desencadenantes específicos de LTE. Un aumento de la frecuencia cardíaca por sí solo (inducido por estimulación), como síntoma importante la fiebre, no parece ser suficiente para la inducción de arritmias ventriculares.⁴⁹ No se ha descrito la fiebre como desencadenante específico. Solo se puede especular si las circunstancias estresantes en las que se encuentran los pacientes con COVID-19 conducirán a una mayor carga de arritmias.

No se espera que la terapia antiviral propuesta para COVID-19 conduzca a un mayor riesgo. La única interacción farmacológica deletérea potencial en estos pacientes son los fármacos con actividad mimética de los receptores adrenérgicos α o β , que pueden utilizarse en casos que necesiten apoyo hemodinámico. La epinefrina intravenosa se ha utilizado para desenmascarar las arritmias ventriculares, y los datos iniciales sugirieron que la epinefrina era más eficaz que la prueba de esfuerzo para desenmascarar las arritmias ventriculares.⁵⁰ Sin embargo, estudios posteriores revelaron una baja sensibilidad y una alta especificidad (con la prueba de esfuerzo como el estándar de oro⁵¹). No obstante, según su mecanismo de acción fisiopatológico, probablemente deberían evitarse la epinefrina, el isoproterenol y la dobutamina, todos los agonistas de los receptores α y/o B1. La milrinona, el inhibidor de la fosfodiesterasa 3 más utilizado, actúa disminuyendo la degradación del monofosfato de adenosina cíclico. Esto puede estimular potencialmente el receptor RyR2 y, por lo tanto, debe usarse con precaución. Sin embargo, con la continuación de los bloqueadores beta, esto puede no ser tan relevante porque los bloqueadores beta suprimen el aumento de la fuga de Ca^{2+} inducida por milrinona.⁵² Los pacientes con TVPC, en particular aquellos que presentaban síntomas antes del diagnóstico, deben continuar con su tratamiento con bloqueadores beta con o sin flecainida siempre que se tolere hemodinámicamente. La flecainida tiene interacciones con ritonavir/lopinavir y cloroquina, sin embargo, creemos que es una terapia lo suficientemente importante como para no interrumpirla en estas circunstancias particularmente estresantes.

Sobre la base de lo anterior, se sugiere evitar la epinefrina en el contexto de una taquicardia ventricular/parada por fibrilación ventricular, si es posible. Este es probablemente el único entorno de reanimación en el que la epinefrina está contraindicada.⁵³

7.- COVID-19 y marcadores de daño miocárdico.

7.1.- Visión general

La afectación cardíaca en pacientes con COVID-19 se refleja en alteraciones del ECG, como cambios en el ST, prolongación del intervalo QT, alteraciones de la conducción y arritmias ventriculares⁴. Por lo tanto, los pacientes que presenten síntomas cardíacos y cambios en el ECG deben ser evaluados cuidadosamente para diagnosticar complicaciones cardíacas relacionadas con COVID-19, como miocarditis, bradiarritmias y taquiarritmias (figura 6).

En la era de la pandemia de COVID-19, se debe mantener una alta sospecha clínica incluso en pacientes que presentan síntomas o signos atípicos. Además, se ha descubierto que la enfermedad cardiovascular se asocia con un peor pronóstico⁵⁻⁸. Cabe destacar que el virus no debe considerarse la causa de todas las complicaciones cardiovasculares, pero puede exacerbar o revelar condiciones subyacentes^{9, 10}. Sin embargo, se necesitan más estudios para aclarar aún más el papel del sistema cardiovascular en la pandemia de COVID-19¹¹.

7.2.- Anormalidades QRS-T.

Los hallazgos de ECG inespecíficos informados en pacientes con COVID-19 se han atribuido a hipoxia o daño inflamatorio. Esto incluye un paciente con patrón SI, QIII, TIII seguido de un bloqueo auriculoventricular reversible pero casi completo, elevación del segmento ST acompañada de taquicardia ventricular multifocal⁴ y aplanamiento de las ondas T en las derivaciones inferiores con desviación del eje a la derecha.

El patrón SIQIIITIII se observó en otro paciente cuya infección se complicó por embolia pulmonar¹². Cabe señalar que el patrón SIQIIITIII sugiere una sobrecarga aguda del ventrículo derecho. En una serie de casos de pacientes con complicaciones relacionadas con COVID-19, se observaron complejos auriculares prematuros, inversión lateral de la onda T y un intervalo QTc de 528 ms en un paciente que presentó insuficiencia cardíaca descompensada¹³.

En un receptor de trasplante de corazón, se observó ritmo sinusal con nuevas inversiones inespecíficas de onda T en las derivaciones precordiales inferior y lateral¹³. A la luz de estos informes de casos publicados y con la falta de evidencia adicional, proponemos que las anomalías de la onda ST-T, especialmente en el contexto de una presentación clínica relacionada con el corazón, deberían conducir a más investigaciones para excluir las complicaciones cardíacas relacionadas con COVID-19 durante la pandemia actual. Las anomalías de la onda ST-T son útiles especialmente cuando se desarrollan durante el curso de una enfermedad febril y no para excluir sino para demostrar la afectación cardíaca, y especialmente sin un contexto evidente de presentación clínica relacionada con el corazón.

7.3.- Trastornos de conducción.

La exacerbación del bloqueo auriculoventricular de alto grado de reciente aparición o los efectos secundarios bradiarrítmicos de la terapia antiviral es posible en pacientes con COVID-19. Recientemente se informó de un caso de bloqueo cardíaco completo transitorio en un hombre de 54 años con COVID-19 crítico¹⁴. También se notificó taquicardia auricular o aleteo auricular atípico con conducción 2:1 y morfología concomitante de QRS ancho en un paciente positivo para COVID-19¹⁵.

7.4.- Miocarditis y pericarditis

En el caso de la miocarditis fulminante, se observó taquicardia sinusal y patrón de bloqueo de rama derecha sin anomalías significativas de la onda ST-T¹⁶. Otros casos de miocarditis demostraron un retraso inespecífico de la conducción intraventricular y latidos ventriculares prematuros¹⁷, o elevaciones del segmento ST en las derivaciones III y aVF¹⁸. Además, en un paciente con miopericarditis aguda, las derivaciones de las extremidades de bajo voltaje, la elevación difusa del segmento ST (especialmente en las derivaciones inferior y lateral) y la depresión del segmento ST con una inversión de la onda T en las derivaciones V1 y aVR fueron los hallazgos ECG informados¹⁹. En otro paciente con miopericarditis por COVID-19 sin otros síntomas de infección, taquicardia sinusal, complejos QRS de bajo voltaje en las derivaciones de las extremidades, elevaciones del segmento ST en las derivaciones I, II, aVL, V2-V6, elevación de PR y depresiones del ST en la derivación Se observaron aVR¹³.

8.- Medicamentos relacionados con COVID-19

La prolongación del intervalo QT y las arritmias ventriculares posteriores se han asociado con el uso de hidroxiquina / cloroquina (HCQ/CQ), azitromicina (AZ) y antivirales como lopinavir / ritonavir (tabla 1), o en pacientes con COVID-19 con enfermedad hepática preexistente o insuficiencia renal²⁶⁻

²⁸. Aunque se han informado casos de prolongación del QT y TdP debido a HCQ/CQ, los datos sobre la prolongación del QT debida a HCQ/AZ son contradictorios. Chang y col. encontraron que de 117 pacientes con COVID-19, sólo uno experimentó prolongación del intervalo QT, en cuyo caso la medicación se suspendió de inmediato²⁹. Sin embargo, en otra cohorte, el 11% de los pacientes desarrollaron prolongación del intervalo QT, entre los cuales la mitad de esos pacientes tenían un nivel de QT normal al inicio del estudio³⁰. Esta discrepancia puede explicarse por la heterogeneidad de la cohorte de pacientes, como la presencia de comorbilidades y diversa gravedad de la enfermedad. En la cohorte más grande informada de pacientes con COVID-19 hasta la fecha tratados con HCQ/CQ ± AZ, no se informaron casos de TdP o muerte arritmogénica. Aunque el uso de estos medicamentos provocó una prolongación del intervalo QT, los médicos rara vez tuvieron que interrumpir el tratamiento³¹. También se sabe que AZ tiene un mayor riesgo de prolongación del intervalo QT, TdP y muerte cardíaca súbita; sin embargo, el riesgo absoluto es bajo^{32, 33}. (Tabla 2)

Otros fármacos que se están investigando para el tratamiento de COVID-19, incluidos remdesivir, favipiravir, ribavirina, sarilumab y baricitinib, tienen datos limitados disponibles sobre sus efectos sobre la prolongación del intervalo QT y las arritmias cardíacas. Kumagai y col. no encontraron ningún efecto de favipiravir sobre el intervalo QT entre adultos japoneses sanos después de la administración de dosis orales únicas de 1200 y 2400 mg³⁴. Sin embargo, los estudios realizados con el uso prolongado de favipiravir han informado efectos secundarios como aumento de los niveles de ácido úrico, diarrea, recuento reducido de neutrófilos y pruebas de función hepática anormales³⁵.

8.1.- Monitorización de COVID-19 y ECG.

La monitorización del ECG es aconsejable especialmente cuando los pacientes experimentan alteraciones electrolíticas y utilizan concomitante fármacos que prolongan el intervalo QTc⁴⁷. Por lo tanto, la monitorización del ECG desempeña un papel fundamental en la seguridad del paciente durante el ajuste de dosis de los medicamentos utilizados en el tratamiento de COVID-19. En un entorno ambulatorio, los dispositivos móviles como el KardiaMobile 6 L (AliveCor, Mountain View, California) y el Apple Watch ECG (Apple, Cupertino, California) han demostrado ser efectivos para monitorear el intervalo QTc^{48, 49}.

En un estudio reciente, se comparó el intervalo QTc en las derivaciones I y II de un dispositivo de ECG de mano y el ECG de 12 derivaciones en 99 voluntarios sanos y 20 pacientes hospitalizados en ritmo sinusal tratados con dofetilida o sotalol⁵⁰. El dispositivo de ECG portátil fue preciso en la medición del intervalo QTc tanto en pacientes con ritmo sinusal como con prolongación del intervalo QT. En casos con recursos limitados o en cuarentena, el sistema Kardia6L, que ha recibido la autorización expedita de la Administración de

Drogas y Alimentos de los EE. UU., Podría usarse para deducir el estado de riesgo antes de iniciar la terapia con medicamentos⁵⁰.

8.2. Medición del intervalo QT

Se recomiendan los cables II o V5-V6 para la medición del intervalo QT. El intervalo QT siempre debe corregirse de acuerdo con la frecuencia cardíaca; utilice la fórmula de corrección de Bazett si la frecuencia cardíaca es inferior a 90 latidos por minuto o la de Fridericia en el caso de frecuencias cardíacas más altas. El final de la onda T debe tomarse como la intersección entre la tangente extrapolada desde el punto de máxima pendiente descendente y la línea isoeletrica.

Varias sociedades científicas^{22,36-39} y hospitales^{40,41} de todo el mundo han publicado protocolos para la monitorización del intervalo QT en pacientes con COVID-19 (tabla 3). En conjunto, tienen los siguientes puntos en común:

- Antes de considerar cualquier tratamiento, realice una historia clínica centrada en antecedentes de enfermedad cardíaca, síncope, muerte cardíaca súbita, comorbilidades y genere una lista de medicamentos caseros.
- Identificar y corregir factores de riesgo potencialmente modificables para la prolongación del intervalo QT (tabla 4).
- Suspenda los fármacos conflictivos innecesarios relacionados con la prolongación del intervalo QT.

Cabe señalar que estos documentos de orientación varían en sus recomendaciones relacionadas con el ECG. Algunos recomiendan que todos los pacientes reciban un ECG basal y repetido³⁶, mientras que otros han reservado esta recomendación para poblaciones de mayor riesgo^{22,38}.

9.- COVID-19 y orientación de tratamiento

La estratificación del riesgo de los pacientes con COVID-19 debe realizarse en función de sus enfermedades preexistentes, ya que su pronóstico varía mucho en función las comorbilidades subyacentes. Los pacientes de alto riesgo deben ser monitoreados más de cerca, en particular mediante el uso de un ECG, que aquellos que por lo demás están sanos (figura 7).

- *Pacientes con síndrome arrítmico hereditario (QT largo, síndrome de Brugada, ARVC y miocardiopatía hipertrófica):* es bien sabido que algunos pacientes, especialmente aquellos con síndrome de QT largo hereditario, pueden tener un riesgo elevado de arritmia ventricular inducida por fármacos⁴². También se ha informado que COVID-19 desenmascara arritmias hereditarias, como el síndrome de Brugada en el contexto del

síncope⁹. La miocardiopatía hipertrófica, siendo la miocardiopatía hereditaria más común con riesgo de muerte súbita, se requiere especial precaución. Por lo tanto, una opinión experta de un cardiólogo / electrofisiólogo puede ser esencial para determinar la mejor forma de minimizar el riesgo de arritmias malignas en pacientes con síndrome arrítmico hereditario⁴³.

- *Pacientes con intervalos QTc prolongados al inicio:* si la prueba de ECG inicial revela un QTc moderadamente prolongado (por encima del límite superior normal tanto para hombres como para mujeres hasta QTc= 500ms), la optimización de los medicamentos y electrolitos puede permitir la terapia. Si el QTc está notablemente prolongado (QTc por encima de 500 ms), deben evitarse o modificarse los fármacos con posibles efectos de alargamiento del QT, o la consulta con un experto puede permitir la administración con precauciones atenuantes⁴⁴.
- *Pacientes que toman múltiples fármacos que pueden causar prolongación del QT y un mayor riesgo de arritmias malignas:* es importante señalar que se sabe que la combinación de más de un medicamento proarrítmico aumenta el riesgo de prolongación significativa del QT⁴⁵. Por lo tanto, se deben revisar los medicamentos y se deben suspender los medicamentos innecesarios con efectos prolongadores del intervalo QT. Curiosamente, se ha sugerido que la amiodarona, como medicamento que potencialmente puede prolongar el intervalo QT, es un posible inhibidor de la propagación del SARS-CoV-2 debido a su capacidad para interferir con la vía endocítica ⁴⁶. Por tanto, algunos expertos recomiendan la administración de amiodarona intravenosa profiláctica para mitigar el riesgo de paro cardíaco súbito entre los pacientes con COVID-19. Sin embargo, dado el mayor riesgo de taquiarritmia ventricular, recomendamos una monitorización muy estrecha del intervalo QTc en pacientes que reciben amiodarona de forma habitual. Aunque la amiodarona causa prolongación del intervalo QT, rara vez conduce a arritmias ventriculares, específicamente TdP⁴⁷⁻⁴⁸.
- *Pacientes vulnerables con múltiples comorbilidades y un estado de alta fragilidad:* la prolongación del QT inducida por fármacos en pacientes ancianos frágiles puede exacerbarse con afecciones cardíacas preexistentes como cardiomiopatía, isquemia, insuficiencia cardíaca o bradicardia; y por otras afecciones como diabetes, anomalías electrolíticas, hipoglucemia o insuficiencia renal. Es probable que los pacientes con COVID-19 críticamente enfermos tengan un mayor riesgo clínico de arritmia inducida por fármacos, en cuyo caso es más probable que la monitorización del ECG esté indicada para la atención médica de apoyo. Los pacientes con cardiopatía estructural preexistente presentan un alto riesgo de desarrollar arritmia maligna; por lo tanto, el ECG debe evaluarse y monitorearse regularmente antes y durante el inicio de la farmacoterapia relacionada con COVID-19⁴⁷.

VI.- DISCUSIÓN.

Dado que numerosos estudios han demostrado que el SARS-CoV-2 comparte muchas características biológicas con el SARS-CoV, nuestro conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes al SARS se puede utilizar para comprender los procesos patológicos implicados en COVID-19. Mecánicamente, la interacción entre la proteína S y ECA-2 probablemente tenga un papel central en la patogenia de la enfermedad, especialmente en las manifestaciones cardiovasculares de esta enfermedad, y esta interacción es un objetivo potencial para la prevención y el tratamiento de COVID-19⁴⁹⁻⁵¹.

Es necesario superar varios obstáculos en el estudio de los mecanismos subyacentes a COVID-19. En primer lugar, los experimentos biológicos que utilizan SARS-CoV-2 solo se pueden realizar en laboratorios con una clasificación de nivel de bioseguridad 3^{49, 50}. En segundo lugar, el uso de modelos animales para imitar el proceso de la enfermedad se asocia con numerosos retos⁵²⁻⁵⁴. Dado que el tropismo celular o tisular es probable que sea un factor importante que contribuye a los diversos fenotipos de COVID-19 (ref. 4)⁵³, los modelos de ratón o rata no son ideales para estudio tropismo anfitrión, ya que no son tan susceptibles a la infección por SARS-COV-2 como seres humanos debido a diferencias en la secuencia de aminoácidos de ECA-2⁵⁴. Para utilizar ratones o ratas, ECA-2 humano necesita ser introducido artificialmente. Se ha informado que los ratones transgénicos que expresan ECA2 infectados con SARS-CoV-2 muestran signos de neumonía, pero los síntomas generales experimentados por estos ratones son mucho más leves que los de los humanos⁵⁵. Por lo tanto, las plataformas alternativas podrían involucrar modelos de rata o ratón editados por el genoma en los que ECA2 es reemplazado por ECA2 humano, otras especies animales que son naturalmente susceptibles a la infección por SARS-CoV-2 (como hurones, hámsteres y primates no humanos)⁵⁹⁻⁶³ o modelos in vitro como células madre pluripotentes inducidas⁶⁴⁻⁶⁵ y organoides⁵⁶⁻⁵⁸.

La pandemia de COVID-19 está cambiando nuestras vidas de una manera sin precedentes. Dada la falta de vacunas seguras y efectivas o tratamientos probados para COVID-19, nuestra principal estrategia para combatir la pandemia es el distanciamiento social. La capacidad de los sistemas de atención de la salud a nivel mundial ha sido probada severamente (y en algunos países completamente abrumada), y el efecto de esta pandemia en las interacciones sociales, la prestación de atención médica y la economía mundial continúa aumentando. La actividad física reducida debido a las medidas de bloqueo también podría contribuir a un control deficiente de los factores de riesgo cardiovascular.⁵³⁻⁵⁹ Se espera que el desarrollo de la vacuna tarde entre 12 y 18 meses³⁴. Para satisfacer la necesidad urgente de un tratamiento eficaz y estrategias preventivas, los investigadores deben realizar un esfuerzo

concertado a nivel mundial para investigar e integrar los hallazgos biológicos y clínicos relacionados con COVID-19 (Cuadro 1).

Las arritmias y la enfermedad del sistema de conducción no son una manifestación temprana o común de COVID-19, y la mayoría de los síntomas están relacionados con la afectación del sistema respiratorio. Mientras que la taquicardia sinusal es secundaria a la respuesta fisiológica de la infección viral ², el desarrollo de arritmias fuera de la taquicardia sinusal se ha informado a una tasa significativa en pacientes con COVID-19. Las arritmias no son una manifestación infrecuente de las infecciones virales, y parece que suelen iniciarse por una miocarditis viral que afecta el sistema de conducción cardíaca ^{9, 12 - 18}. Específicamente, la infección por SARS y MERS, parientes cercanos del actual virus COVID-19, ha demostrado una propensión a causar arritmias, incluida la bradicardia sinusal ^{8, 21}.

En COVID-19, las arritmias pueden ser secundarias a efectos secundarios de la medicación ³⁵, hipoxia y enfermedad pulmonar, proteína quinasa C activada, actividad de proteína quinasa II dependiente de calmodulina / Ca²⁺ + oxidada directa ³⁶ y miocarditis ^{2, 37}. La bradicardia sinusal es una de las arritmias más comunes observadas en pacientes con COVID-19, y puede ser persistente hasta por 2 semanas ^{22, 23}. Sin embargo, también se han observado otras arritmias auriculares y ventriculares, incluidas las arritmias malignas, como la fibrilación ventricular, en pacientes que no tenían signos previos de arritmia y no estaban tomando medicamentos que prolongan el intervalo QT ³⁰. Dicho esto, ha habido informes sobre pacientes con COVID-19 que reciben medicamentos que prolongan el intervalo QT, como hidroxiclороquina y / o azitromicina, que luego desarrollan arritmias como torsade de pointes (TdP) ³¹.

Se deben realizar más investigaciones para determinar si los pacientes con miocarditis viral secundaria a la infección por COVID-19 tienen un mayor riesgo de desarrollar TdP cuando se les administran medicamentos que prolongan el intervalo QT en comparación con los pacientes que reciben los mismos medicamentos sin evidencia de miocarditis viral⁵⁹⁻⁶¹. Si se considera necesario administrar medicamentos que tienen efectos de prolongación del intervalo QT en un entorno hospitalario, se debe adquirir un ECG de referencia de 12 derivaciones. La monitorización por telemetría es razonable cuando los pacientes tienen múltiples factores de riesgo cardiovascular y/o existe un riesgo de descompensación clínica³⁸. La incidencia de arritmias también se ha asociado con la gravedad de la enfermedad. Se ha informado que los pacientes con niveles elevados de troponina I tienen mayor riesgo de enfermedad grave, ingreso en la UCI y muerte ⁶²⁻⁶⁵. Además, la arritmia de nueva aparición, los biomarcadores elevados que incluyen creatinina quinasa, creatinina quinasa-MB, lactato deshidrogenasa (LDH), biomarcadores inflamatorios que incluyen proteína C reactiva (PCR) y niveles de interleucina-6 se asocian con enfermedad

grave ^{37, 39}. Además, las arritmias auriculares fueron más comunes entre los pacientes con COVID-19 que requerían ventilación mecánica ²⁴. Dado que una respuesta inflamatoria exagerada juega un papel importante en las complicaciones del COVID-19, se han propuesto medicamentos antiinflamatorios como agentes terapéuticos potenciales contra las complicaciones cardiovasculares del COVID-19 ^{35, 40}. A pesar del creciente número de informes de casos que demuestran arritmias en pacientes con COVID-19, se carece de evidencia que establezca a COVID-19 como la causa directa. Además, incluso si el COVID tiene la culpa, no está claro si el desarrollo de arritmias en estos pacientes tiene consecuencias a largo plazo. Con base en esta revisión de arritmias en pacientes con COVID-19, creemos que es necesario realizar más investigaciones para determinar si la infección por COVID-19 es un factor causal de arritmias y establecer cuáles son las consecuencias a largo plazo de esta complicación específica ⁶⁵⁻⁶⁸.

VII. BENEFICIOS Y APLICABILIDAD.

Síntesis y análisis de los últimos trabajos de investigación, casos reportados, experiencias de centros y últimas cifras de la pandemia por lo que esta pasando la humanidad y de la cual se tiene muy poco conocimiento aún; lo que permite acercarnos al tema de forma que podamos tener un conocimiento profundo y preciso sobre la repercusión cardiovascular y sobretodo arritmica de quienes la padecen.

Es importante que los cardiólogos y la comunidad médica en general conozca su impacto a nivel cardiovascular. Debemos saber que la información hasta el día de hoy proviene, en su mayoría de China, de análisis retrospectivos y unicéntricos, o de casos reportados. Por lo tanto, los datos estadísticos probablemente no sean los reales, pero son los que hay disponibles a la fecha; y seguramente alguno de ellos tengan modificaciones al momento en que usted se encuentra leyendo esta revisión.

VIII. CONCLUSIONES

Históricamente, se han observado arritmias con infecciones virales que causan miocarditis viral y la evidencia anecdótica existente sugiere que esto también puede estar en juego en pacientes infectados con COVID-19. La literatura actual carece de estudios primarios detallados sobre arritmias y posibles mecanismos. Esto hace que sea difícil distinguir entre arritmias causadas por hipoxemia, anomalías metabólicas, síndrome inflamatorio, comorbilidades y medicamentos en contraposición a los efectos virales directos sobre el corazón. Para establecer firmemente esta relación y determinar las consecuencias a largo plazo, se requiere más investigación.

La lesión pulmonar aguda es un problema común en los pacientes con COVID-19 y da como resultado una morbilidad y una mortalidad significativas. Sin embargo, la creciente evidencia clínica y epidemiológica sugiere que la infección por COVID-19 está asociada con lesión miocárdica y complicaciones arrítmicas.

Aunque todavía no se ha informado la prevalencia de los efectos arritmogénicos de COVID-19, se recomienda vigilancia cardiovascular estrecha, particularmente en pacientes con una presentación más grave y en aquellos con mayor riesgo inicial debido a comorbilidades cardíacas previas. Dado que muchos medicamentos se están utilizando empíricamente para tratar la infección y/o los síntomas, existe la necesidad de aumentar la conciencia sobre las posibles interacciones medicamentosas y la vigilancia estrecha de la conducción auriculoventricular y el intervalo QT.

En la era de la pandemia de SARS-CoV-2, COVID-19 debe considerarse como un diagnóstico diferencial de anomalías electrocardiográficas nuevas o presuntamente nuevas acompañadas de una presentación clínica indicativa de posible compromiso cardíaco. Sin embargo, se necesitan más estudios con un enfoque sistemático en la medición de los parámetros del ECG para dilucidar el papel potencial del ECG en el diagnóstico de lesiones miocárdicas y la estratificación del riesgo de los pacientes con COVID-19.

ANEXOS.

Figura 1.

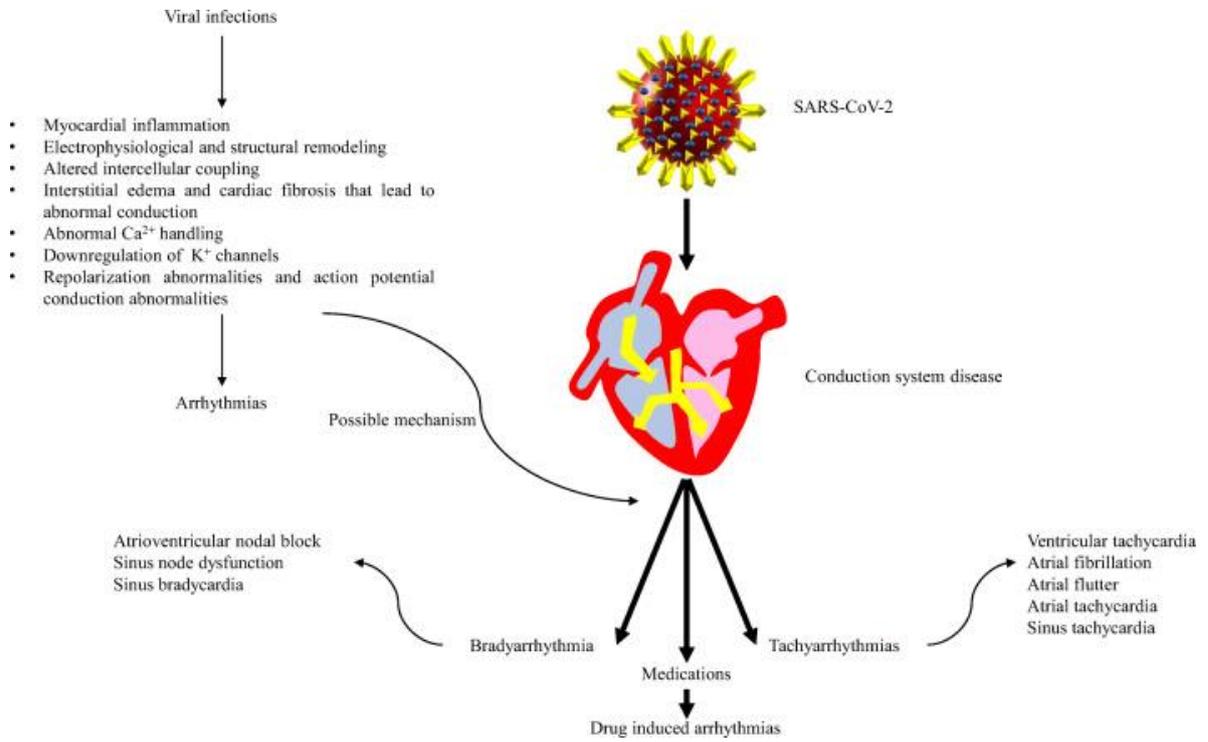


Figura 2.

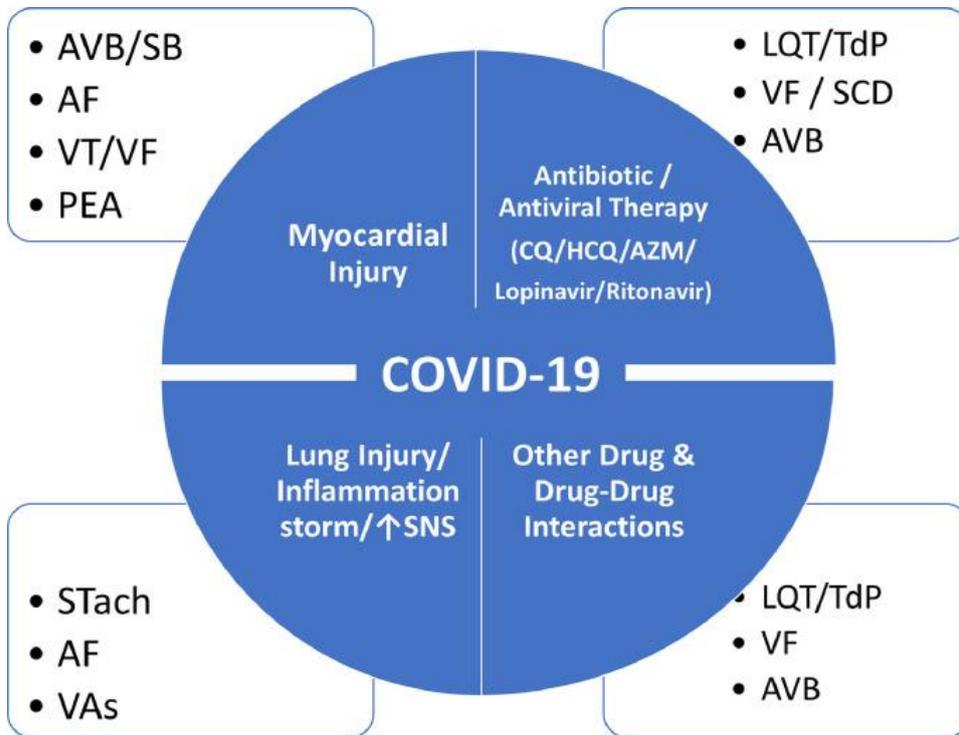


Figura 3.

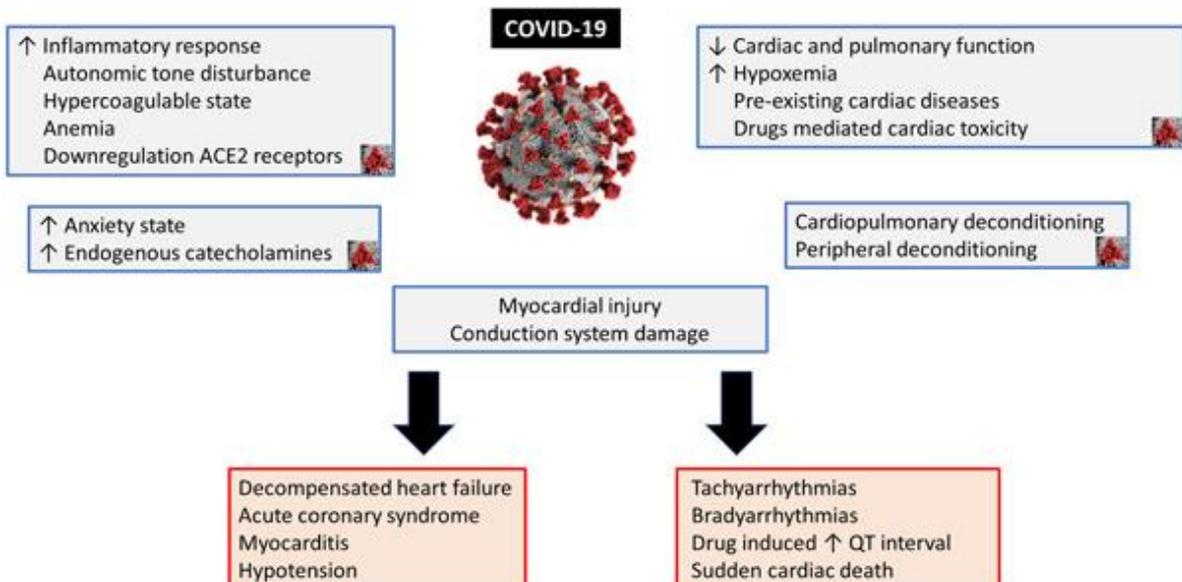


Tabla 1.

tabla 1

Cohortes que evaluaron manifestaciones cardíacas en SARS - CoV, MERS - CoV, H1N1 y SARS - CoV - 2

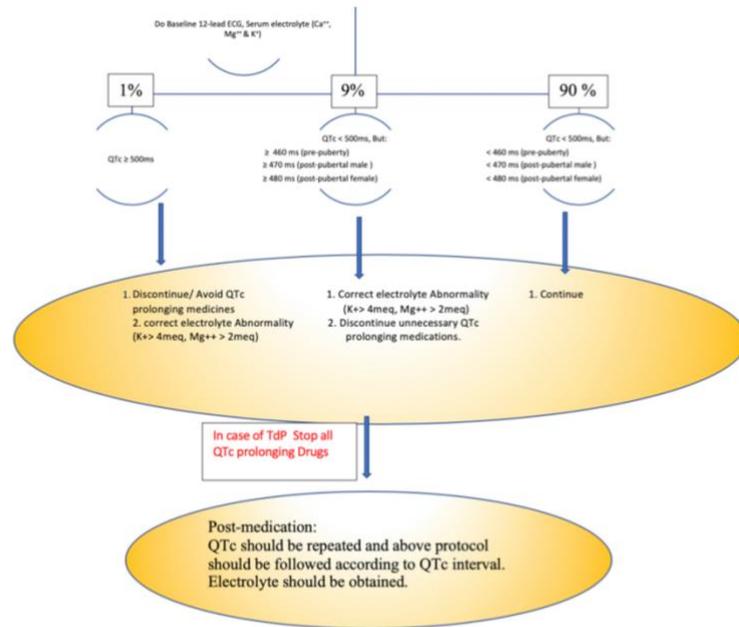
	Primer autor, y	Numero de pacientes	Manifestaciones cardíacas	Troponina	Mortalidad intrahospitalaria
SARS - CoV	Lee y col 39	138	IC aguda (1 pt)	Ninguna	3,6%
	Booth et al 40	144	Pulso> 100 lpm (46%) Dolor de pecho (10,4%)	DAKOTA DEL NORTE	6,5%
	Li et al 23	46	RBBB 15,2% FEVI - IC 1 pt (FE 30,2%) Comparación de la ETT inicial con el control de 30 d: FEVI más baja Menor CO derivado de Doppler	DAKOTA DEL NORTE	13%
	Yu y col. 7	121	Taquicardia (71,9%) Hipotensión (50,4%) Bradicardia (14,9%) Cardiomegalia rev (10,7%)	DAKOTA DEL NORTE	DAKOTA DEL NORTE
MERS - CoV	Saad y col. 13	70	Arritmias (15,7%)	DAKOTA DEL NORTE	60%
	Al - Tawfiq et al 41	17	Cardiomegalia de rayos X (53%) Dolor de pecho (7%)	DAKOTA DEL NORTE	76%
	Assiri y otros 43	47	Dolor de pecho (15%)	DAKOTA DEL NORTE	60%
	Al - Albdallat et al 14	9	Dolor de pecho (44%) Pericarditis (1 punto) VT (1 punto) TSV (1 punto)	DAKOTA DEL NORTE	22%
Influenza H1N1	Schoen et al 42	160	Dolor de pecho (5%)	DAKOTA DEL NORTE	Cero
MERS - CoV	Saad y col. 13	70	Arritmias (15,7%)	DAKOTA DEL NORTE	60%
	Al - Tawfiq et al 41	17	Cardiomegalia de rayos X (53%) Dolor de pecho (7%)	DAKOTA DEL NORTE	76%
	Assiri y otros 43	47	Dolor de pecho (15%)	DAKOTA DEL NORTE	60%
	Al - Albdallat et al 14	9	Dolor de pecho (44%) Pericarditis (1 punto) VT (1 punto) TSV (1 punto)	DAKOTA DEL NORTE	22%
Influenza H1N1	Schoen et al 42	160	Dolor de pecho (5%)	DAKOTA DEL NORTE	Cero
SARS-CoV-2	Huang et al 20	41	Choque (7%)	Elevado en 12,2%	15%
	Wang et al 2	118	Arritmia (16,7%) Choque (8,7%) Lesión cardíaca aguda (7,2%)	Media 6,4 pg / ml	4,3%
SARS-CoV-2	Shi et al 1	416	Dolor de pecho (3,4%) Depresión del ST en el ECG (0,7%)	Elevado en 19,7%	13,7%
	Zhou y col. 22	191	HF (23%) Hipotensión (1%) FC> 125 lpm (1%)	Elevado en 17%	28,2%
	Guo et al 21	187	TV / FV (5,9%)	Elevado en 27,8%	23%

[Abrir en una ventana separada](#)

Abreviaturas: CO, gasto cardíaco; ECG, electrocardiograma; FE, fracción de eyección; IC: insuficiencia cardíaca; FC, frecuencia cardíaca; MERS - CoV, coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio; ND, no divulgado; pt, paciente; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; TTE, ecocardiograma transtorácico; BRD: bloqueo de rama derecha; Rev, reversible; SARS - CoV, síndrome respiratorio agudo severo - coronavirus; TSV, taquicardia supraventricular; FV, fibrilación ventricular; VT, taquicardia ventricular.

Este artículo se encuentra disponible gratuitamente a través de PubMed Central como parte de la respuesta de emergencia de salud pública COVID-19. Se puede utilizar para la reutilización y el análisis de investigación sin restricciones en cualquier forma o por cualquier medio con el reconocimiento de la fuente original, durante la duración de la emergencia de salud pública.

Figura 4.



La vía sugerida para iniciar fármacos que prolongan el intervalo QT en COVID -19.

Figura 5.

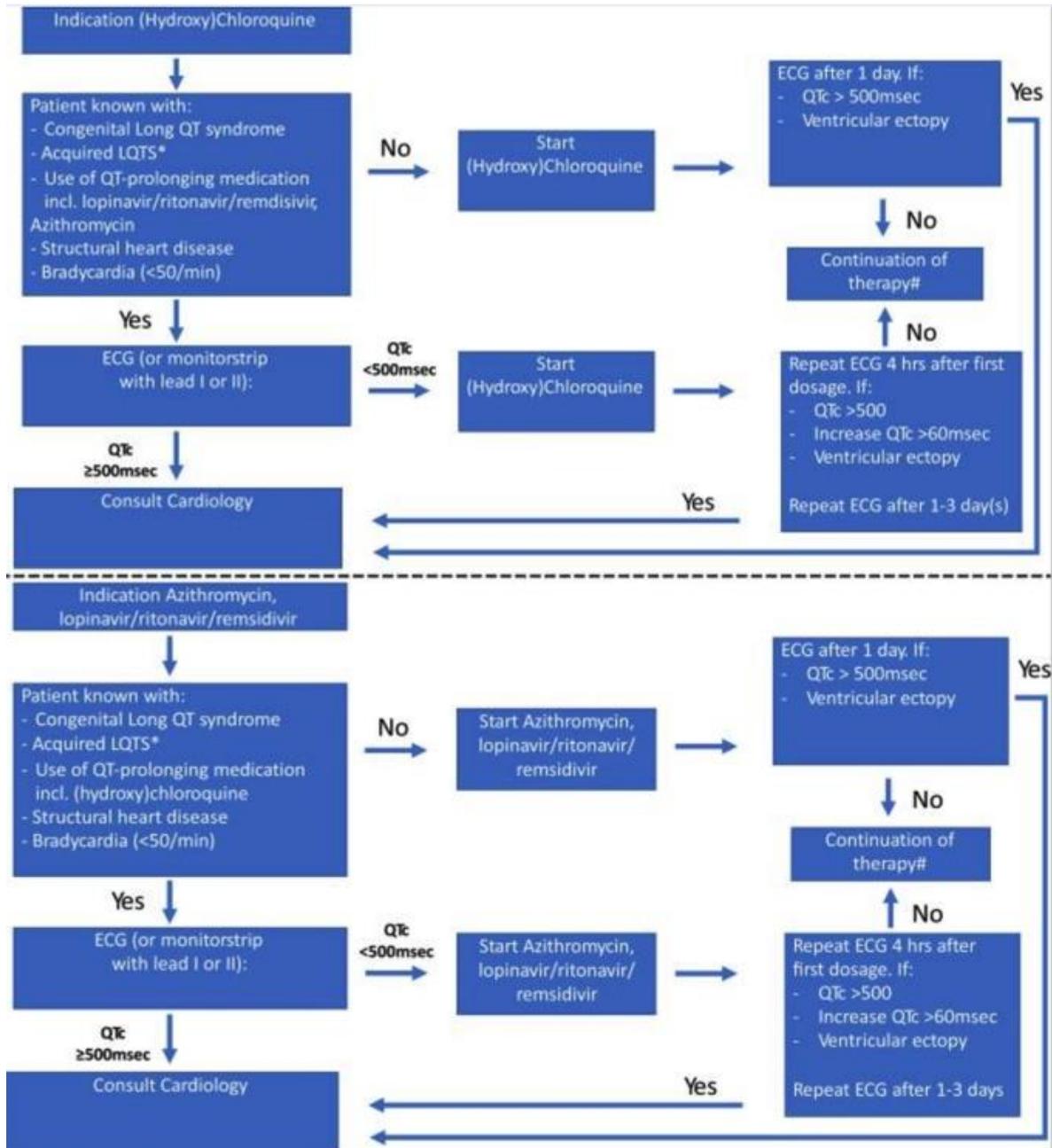


Figura 6. Implicación cardiovascular postulada en COVID-19.

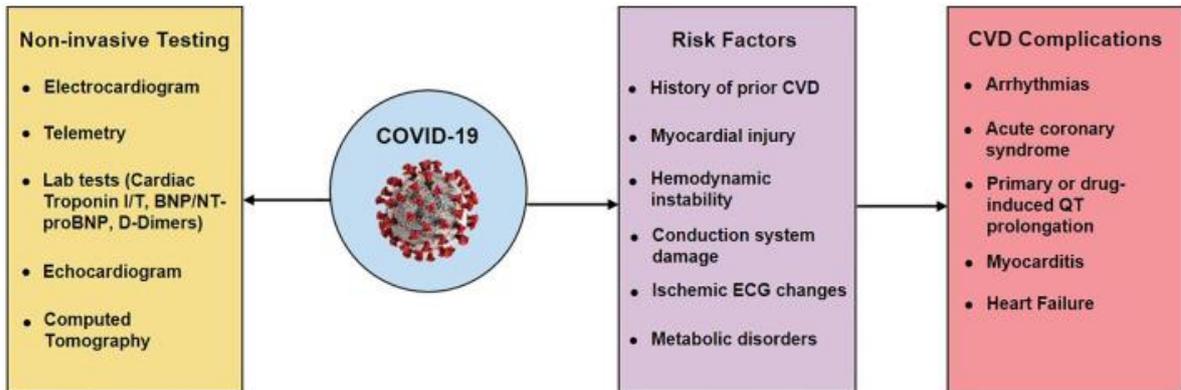


Tabla 2.

tabla 1
Estudios observacionales y aleatorizados que evalúan el riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares con ciclos cortos de posibles tratamientos con COVID-19.

Estudiar	Tamaño de muestra (n)	Ajuste	Diseño del estudio	Edad (años)	Comorbilidades basales	Medicamentos administrados	Duración del tratamiento	Monitorización de ECG	Resultados de ECG	Resultados de la arritmia
Chen y col. [51]	30 pacientes moderados con COVID-19 hospitalizados	Shanghai, China	RCT	48,6	HTN (33,3%); DM (6,7%)	HCQ	7d	No disponible	No disponible	Sin eventos adversos graves
Chorin y col. [30]	84 pacientes COVID-19 hospitalizados	Nueva York, Estados Unidos	Estudio de cohorte	63,0	HTN (65%); DM (20%); CAD (11%); EPOC (8%); ERC (7%); Insuficiencia renal aguda (6%); CHF (2%)	HCQ y AZ	5d	ECG basal diario	- Prolongación de QTc desde el promedio inicial de 435 ± 24 ms hasta un valor promedio máximo de 463 ± 32 ms - QTc > 500 ms en el 11% de los pacientes	Sin arritmias
Gautret y col. [52]	80 pacientes con COVID-19 hospitalizados leves	Marsella, Francia	Estudio de cohorte	52,5	HTN (16,3%); DM (11,2%); Enfermedades respiratorias crónicas (10%); CAD (7,5%); Obesidad (5,0%); inmunosupresión (5%)	HCQ y AZ	3d	ECG basal y el día 2	No disponible	Sin eventos adversos graves
Huang y col. [53]	22 pacientes con COVID-19 hospitalizados moderados y graves	China	RCT	44,0	HTN (10%); DM (10%)	Cloroquina y Lopinavir / Ritonavir (control)	10d	No disponible	No disponible	Sin eventos adversos graves
Molina y col. [54]	11 pacientes COVID-19 hospitalizados	París, Francia	Serie de casos	58,7	Cáncer sólido (27%); cáncer hematológico (18%); Obesidad (18%); VIH (9%)	HCQ y AZ	HCQ: 10d AZ: 500 mg el día 1 y	No disponible	Prolongación excesiva del intervalo QT en 1 paciente (de 405 ms a 460 y 470 ms)	No reportado
Ramireddy y col. [52]	98 pacientes hospitalizados con COVID-19	Los Ángeles, EE. UU.	Serie de casos	62,3	HTN (60%); DM (22%); EPOC (26%); HF (20%); ERC (14%)	HCQ, AZ o combinación	Varios regímenes de dosificación	ECG basal y posmedicación (hasta 24 h)	- Prolongación significativa del intervalo QT observada solo en hombres (18 ± 43 ms frente a $0,2 \pm 28$ ms en mujeres, $p = 0,02$) - Prolongación crítica de QT alcanzada en el 12% de los pacientes - Cambios en QTc más altos con terapia combinada - Prolongación mucho mayor con combinación frente a AZ (17 ± 39 frente a $0,5 \pm 40$ ms, $p = 0,07$)	No se observó TdP
Rosenberg y col. [58]	1438 pacientes hospitalizados con COVID-19	Nueva York, EE. UU.	Estudio de cohorte	63	Obesidad (46,6%); Cáncer (4,0%); alguna enfermedad renal (12,0%); cualquier enfermedad pulmonar crónica (17,6%); diabetes (36,6%); cualquier ECV (29,1%); CHF (6,3%)	HCQ + AZ, HCQ solo, AZ o ninguno	Varios regímenes de dosificación	No disponible	- Prolongación del intervalo QT observada en 11,0% en el grupo HCQ + AZ, 14,4% en el grupo HCQ solo, 7,1% en el grupo AZ solo y 5,9% en ninguno de los grupos de fármacos ($p < 0,006$)	- Arritmias observadas en 20,4% en el grupo HCQ + AZ, 16,2% en el grupo HCQ solo, 10,9% en el grupo AZ solo y 10,4% en ninguno de los grupos de fármacos ($p < 0,001$)

Abreviaturas: FA = fibrilación auricular; AZ = azitromicina; CAD = enfermedad de las arterias coronarias; ERC = enfermedad renal crónica; CHF = insuficiencia cardíaca congestiva; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; COVID-19 = enfermedad por coronavirus 2019; CVD = enfermedad cardiovascular; DM = diabetes mellitus; HCQ = hidroxiquina; VIH = virus de inmunodeficiencia humana; HF = insuficiencia cardíaca; HTN = hipertensión; MCOT = telemetría ambulatoria cardíaca móvil; ECA = ensayo controlado aleatorio; TdP = Torsades de pointes.

Tabla 3.

Recomendaciones de las sociedades cardiovasculares sobre la monitorización del intervalo QT en pacientes con COVID-19.

Sociedad / Directriz	Recomendaciones de monitorización de QT
Colegio Americano de Cardiología [59]	<p>Base:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Suspender y evitar los agentes que prolongan el intervalo QT no críticos - Evaluar ECG basal, función renal, función hepática, K + sérico y Mg²⁺ - Hacer que un electrofisiólogo experimentado mida el QTc siempre que sea posible <p>Contraindicaciones relativas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Historia del síndrome de QT largo - QTc basal > 500 ms (o > 530-550 ms en pacientes con QRS > 120 ms) <p>Monitoreo continuo, ajuste de dosis y suspensión del fármaco:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Colocar en telemetría antes del inicio de la terapia - Adquirir ECG 2-3 h después de la segunda dosis de HCQ y diariamente después - Si el QTc aumenta en > 60 ms o el QTc absoluto > 500 ms (o > 530-550 ms si QRS > 120 ms), suspender AZ si se usa y / o reducir la dosis de HCQ y repetir el ECG diariamente - Si el QTc permanece elevado en la situación anterior, emprender el riesgo-beneficio de la terapia en curso, considere una consulta con el electrofisiólogo y considere la interrupción de HCQ
Sociedad Europea de Cardiología [36]	<ul style="list-style-type: none"> - Durante el tratamiento de COVID-19, se recomienda ECG para descartar una prolongación significativa del QTc (> 500 ms o > 60 ms frente al valor inicial) - Tratamiento de TdP VT compatible con la retirada de todos los fármacos que prolongan el intervalo QT, dirigido a K⁺ > 4,5 mEq / L
Grupo de Trabajo HRS COVID-19, Sección de Electrofisiología del ACC y [77]	<ul style="list-style-type: none"> - Los pacientes con DAA que requieren QT v monitorización de laboratorio pueden aplazar la prueba si los valores anteriores y la condición clínica permanecen estables y si no se han agregado nuevos fármacos que prolongan el QT

Recomendaciones de las sociedades cardiovasculares sobre la monitorización del intervalo QT en pacientes con COVID-19.

Grupo de Trabajo HRS COVID-19, Sección de Electrofisiología del ACC y Comité de Arritmias y EP de la AHA [22]	<ul style="list-style-type: none"> - Los pacientes con DAA que requieren QT y monitorización de laboratorio pueden aplazar la prueba si los valores anteriores y la condición clínica permanecen estables y si no se han agregado nuevos fármacos que prolongan el QT
Sociedad Latinoamericana de Ritmo Cardíaco [38]	<ul style="list-style-type: none"> - ECG de 12 derivaciones para medir el intervalo QTc al inicio y después del inicio de cualquier fármaco que prolongue el intervalo QT - En los pacientes con un QTc inicial > 500 ms y aquellos con una prolongación del QTc > 60 ms después de la exposición a la medicación, se debe realizar un análisis de riesgo-beneficio. - En pacientes con prolongación anormal del QT, corrección de las alteraciones electrolíticas (K⁺ > 4 mEq / L; Mg²⁺ > 2 mEq / L), suspensión de los fármacos prolongadores del QT innecesarios y telemetría continua para la monitorización de las arritmias ventriculares - Suspender los medicamentos que prolongan el intervalo QT si se observa TdP
Sociedad Cardiovascular Canadiense [44]	<ul style="list-style-type: none"> - Revisar y suspender los medicamentos que prolongan el intervalo QT innecesarios - Para los pacientes con antecedentes de TdP o QT largo, el uso de posibles terapias COVID-19 debe realizarse después de una consulta con un experto. - Para los pacientes sin antecedentes previos o factores desencadenantes, puede ser razonable proceder con el fármaco antimicrobiano sin un ECG basal o de seguimiento si aumentaría el riesgo de infección de la población. - Pacientes hospitalizados o que no cumplan con los criterios anteriores: <ul style="list-style-type: none"> - ECG para evaluar el QTc si no se realizó en los últimos 3 meses; - Si QTc ≥ 500 ms, reevaluar después de corregir las anomalías electrolíticas o suspender otros fármacos que prolongan el intervalo QT. Busque la consulta de un experto si el QTc permanece ≥ 500 ms; - Si QTc ≥ 470 ms para hombres o ≥ 480 ms para mujeres por < 500 ms, inicie fármacos antimicrobianos y considere repetir el ECG en 48 h; - En pacientes con enfermedad clínicamente grave o que toman múltiples medicamentos que prolongan el intervalo QT, vuelva a controlar el intervalo QT después de 48 h de iniciar el fármaco antimicrobiano; - Si el QTc de seguimiento aumenta ≥ 60 ms o es ≥ 500 ms, suspender los fármacos antimicrobianos y busque la opinión de un experto

[Abrir en una ventana separada](#)

Abreviaturas: AADs = fármacos antiarrítmicos; AZ = azitromicina; ACC = Colegio Americano de Cardiología; AHA = Asociación Americana del Corazón; COVID-19 = enfermedad por coronavirus 2019; ECG = electrocardiograma; HCQ = hidroxiquina; HRS = Sociedad del Ritmo Cardíaco; TdP = Torsades de Pointes; VT = taquicardia ventricular.

Tabla 4.

Factores de riesgo de prolongación inducible del QT y arritmias.

Factores de riesgo modificables

- Anomalías electrolíticas: hipocalcemia, hipopotasemia, hipomagnesemia
- Fármacos que prolongan el QT: especialmente el uso simultáneo de ≥1 fármaco
- Trastornos alimentarios graves (es decir, anorexia nerviosa)

Factores de riesgo no modificables

• Características personales:

Edad > 65 años

Sexo femenino

Prolongación previa del intervalo QT o muerte súbita inexplicable

• Comorbilidades:

- Patologías cardíacas:

Síndrome coronario agudo, fracción de eyección reducida (más riesgo con peor FE), insuficiencia cardíaca descompensada, bradiarritmia (especialmente frecuencia cardíaca <45 lpm), miocardiopatía hipertrófica, primeras horas después de eventos graves (post paro cardíaco, síncope o convulsión)

- Patologías no cardíacas:

Acontecimientos cerebrovasculares recientes (ictus isquémico o hemorrágico o traumatismo craneal), insuficiencia renal en diálisis, hipoglucemia / diabetes mellitus.

- Condiciones raras:

Síndrome de QT largo congénito (todas las variantes), feocromocitoma

Figura 7. Diagrama de flujo propuesto sobre la vulnerabilidad arrítmica relacionada con la prolongación del QTc por posibles fármacos que prolongan el QTc.

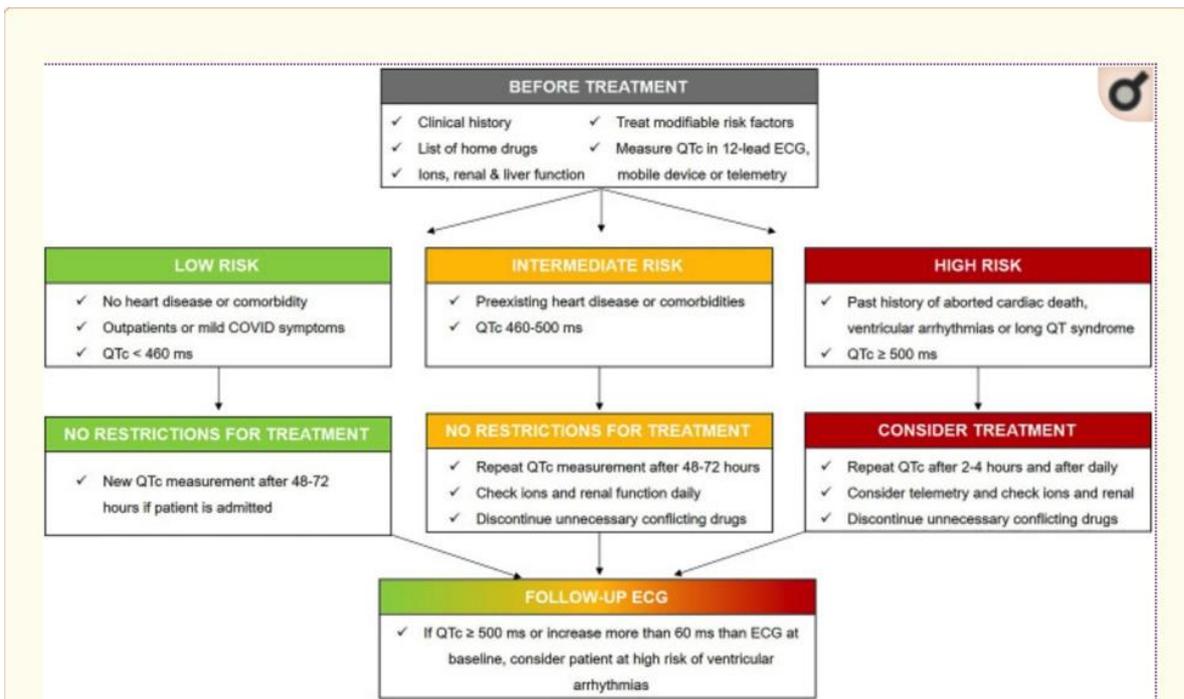


Figura 2

Diagrama de flujo propuesto sobre la vulnerabilidad arrítmica relacionada con la prolongación del QTc por posibles fármacos que prolongan el QTc.

BIBLIOGRAFIA

1. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Asociación de lesión cardíaca con mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID - 19 en Wuhan, China . JAMA . 2020. 10.1001 / jamacardio.2020.0950 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Características clínicas de 138 pacientes hospitalizados con neumonía infectada por el nuevo coronavirus de 2019 en wuhan, China . JAMA . 2020. 10.1001 / jama.2020.1585 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Miocarditis fulminante por coronavirus salvada con glucocorticoide e inmunoglobulina humana . Eur Heart J . 2020. 10.1093 / eurheartj / ehaa190 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Mapa de COVID-19. En: Centro de recursos sobre el coronavirus de Johns Hopkins [Internet]. [citado el 01 de octubre de 2020]. Disponible: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> . Consultado el 03 de octubre de 2020.
5. Organización Mundial de la Salud. Guía de bioseguridad de laboratorio relacionada con la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID19). [https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-(covid-19)) (2020).
6. Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT, Bozorgnia B, Amanullah A. Lesión miocárdica y COVID-19: posibles mecanismos. Life Sci. 2020; 253 : 117723. doi: 10.1016 / j.lfs.2020.117723. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, Xiao W, Wang YN, Zhong MH, Li CH, Li GC, Liu HG. Características clínicas de los casos de nuevos coronavirus en hospitales terciarios de la provincia de Hubei. Chin Med J. 2020; 133 (9): 1025–1031. doi: 10.1097 / CM9.0000000000000744. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Características clínicas de 138 pacientes hospitalizados con neumonía infectada por el nuevo coronavirus de 2019 en Wuhan. China JAMA. 2020; 323 : 1061. doi: 10.1001 / jama.2020.1585. [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

8. Gaaloul I, Riabi S, Harrath R, Evans M, Salem NH, Mlayeh S, Huber S, Aouni M. Muerte súbita inesperada relacionada con miocarditis por enterovirus: diagnóstico de histopatología, inmunohistoquímica y patología molecular en el post-mortem. BMC Infect Dis. 2012; 12 : 212. doi: 10.1186 / 1471-2334-12-212. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Tse G, Yeo JM, Chan YW, Lai ETHL, Yan BP. ¿Cuál es el sustrato arrítmico en la miocarditis viral? Información obtenida de estudios clínicos y en animales. Physiol frontal. 2016; 7 : 308. doi: 10.3389 / fphys.2016.00308. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Manolis AS, Manolis TA. Complicaciones cardiovasculares de la infección por coronavirus (COVID-19). Ritmos. 2020; 15 : 23-28. [[Google Académico](#)]
11. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A. La lesión cardíaca se asocia con un resultado grave y muerte en pacientes con infección por la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): una revisión sistemática y un metanálisis de estudios observacionales. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 21 de junio de 2020 doi: 10.1177 / 2048872620937165. . En línea antes de imprimir. [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
12. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F. Prevalencia e impacto de la lesión miocárdica en pacientes hospitalizados con infección por COVID-19. J Am Coll Cardiol. 2020; 76 (5): 533–546. doi: 10.1016 / jjacc202006007. . Epub 2020 8 de junio. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Yu Y, Xu D, Fu S, Zhang J, Yang X, Xu L. Pacientes con COVID-19 en 19 UCI en Wuhan, China: un estudio transversal. Crit Care. 2020; 24 : 219. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, Hyman MC, Oh E, Tierney A. COVID-19 y arritmias cardíacas. Ritmo cardiaco. 20 de junio de 2020 doi: 10.1016 / j.hrthm.2020.06.016. S1547-5271 (20) 30594-4 En línea antes de la impresión. [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
15. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J. Características clínicas de 138 pacientes hospitalizados con neumonía infectada por el nuevo coronavirus de 2019 en Wuhan, China. Jama. 2020; 323 : 1061–1069. [[Google Académico](#)]
16. Sala S, Peretto G, De Luca G, Farina N, Campochiaro C, Tresoldi M. Baja prevalencia de arritmias en pacientes con COVID-19 clínicamente estables. Estimulación Clin Electrophysiol. 16 de junio de 2020 doi: 10.1111 / pace.13987. En línea antes de imprimir. [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
17. Lazaridis C, Vlachogiannis NI, Bakogiannis C, Spyridopoulos I, Stamatelopoulos K, Kanakakis I. Implicación del sistema cardiovascular como punto crítico en el pronóstico

y recuperación de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Helénico J Cardiol. 10 de junio de 2020 ; S1109-9666 (20) 30093-2 doi: 101016 / jhjc202005004 En línea antes de la impresión. [[Google Académico](#)]

18. Singh AP, Tousif S, Umbarkar P, Lal H. Un estudio de farmacovigilancia del perfil de seguridad cardíaca de la hidroxiclороquina: implicación potencial en la mitigación de COVID-19. J Clin Med. 2020; 9 : E1867. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

19. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA 2nd. La carga oculta de la influenza: una revisión de las complicaciones extrapulmonares de la infección por influenza . Influenza Otros virus Respir . 2017; 11 : 372-393. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

20. Alexander LK, Small JD, Edwards S, Baric RS. Un modelo experimental para la miocardiopatía dilatada después de la infección por coronavirus de conejo . J Infect Dis . 1992; 166 : 978-985. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

21. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronavirus y el sistema cardiovascular: implicaciones agudas y a largo plazo . Eur Heart J . 2020. 10.1093 / eurheartj / ehaa231 [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

22. Yu CM, Wong RS, Wu EB y col. Complicaciones cardiovasculares del síndrome respiratorio agudo severo . Todos los niveles Med J . 2006; 82 : 140-144. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

23. Lau ST, Yu WC, Mok NS, Tsui PT, Tong WL, Cheng SW. Taquicardia en sujetos que se recuperan del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) . Int J Cardiol . 2005; 100 : 167-169. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

24. Pan SF, Zhang HY, Li CS, Wang C. Paro cardíaco en el síndrome respiratorio agudo severo: análisis de 15 casos . Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi . 2003; 26 : 602-605. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]

25. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Actualización: enfermedad respiratoria grave asociada con el síndrome respiratorio de Oriente Medio coronavirus (MERS - CoV) en todo el mundo, 2012-2013 . MMWR Morb Mortal Wkly Rep . 2013; 62 : 480-483. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

26. Maslow JN. Vacunas para enfermedades infecciosas emergentes: lecciones del coronavirus MERS y el virus Zika . Hum Vaccin Immunother . 2017; 13 : 2918-2930. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

27. Badawi A, Ryoo SG. Prevalencia de comorbilidades en el coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS - CoV): una revisión sistemática y un

- metanálisis. *Int J Infect Dis*. 2016; 49 : 129-133. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Saad M, Omrani AS, Baig K, et al. Aspectos clínicos y resultados de 70 pacientes con infección por coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio: una experiencia de un solo centro en Arabia Saudita. *Int J Infect Dis*. 2014; 29 : 301-306. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Naksuk N, Lazar S, Peeraphatdit TB. Seguridad cardíaca de la terapia con medicamentos COVID-19 no aprobados: una revisión y un protocolo de monitoreo propuesto. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020; 9 : 215-221. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Yu WL, Toh HS, Liao CT, Chang WT. Un arma de doble filo: las preocupaciones cardiovasculares de los posibles fármacos anti-COVID-19. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020 17 de junio: 1–10. doi: 10.1007 / s10557-020-07024-7. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T. Implicaciones cardiovasculares de resultados fatales de pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) *JAMA Cardiol*. 2020; 5 (7): 1–8. doi: 10.1001 / jamacardio.2020.1017. . En línea antes de imprimir. [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
32. Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, Etheridge SP, Feigofsky S, Han JK. COVID-19 y arritmias cardíacas: una perspectiva global sobre las características de las arritmias y las estrategias de manejo. *J Electrophysiol de tarjeta de interv*. 2020: 1–8. doi: 10.1007 / s10840-020-00789-9. [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
33. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Complicaciones cardiovasculares en COVID-19: una revisión sistemática y un metanálisis. *J Infect*. 2020; 81 : e139 – ee41. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
34. Alexander LK, Keene BW, Small JD, Yount B, Baric RS. Cambios electrocardiográficos después de miocarditis inducida por coronavirus de conejo y miocardiopatía dilatada. *Adv Exp Med Biol*. 1993; 342 : 365–370. doi: 10.1007 / 978-1-4615-2996-5_56. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Yu CM, Wong RSM, Wu EB, Kong SL, Wong J, Yip GWK, Soo YO, Chiu ML, Chan YS, Hui D, Lee N, Wu A, Leung CB, Sung JJ. Complicaciones cardiovasculares del síndrome respiratorio agudo severo. *Postgrado Med J*. 2006; 82 (964): 140-144. doi: 10.1136 / pgmj.2005.037515. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Al - Abdallat MM, Payne DC, Alqasrawi S, et al. Brote hospitalario de coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio: descripción serológica,

- epidemiológica y clínica . Clin Infect Dis . 2014; 59 : 1225-1233. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Alhogbani T. Miocarditis aguda asociada con el nuevo coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio . Ann Saudi Med . 2016; 36 : 78-80. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].
38. Escayg A., MacDonald BT, Meisler MH Mutaciones de SCN1A, que codifican un canal de sodio neuronal, en dos familias con GEFS + 2. Nat Genet. 2000; 24 : 343–345. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
39. Saenz LC, Miranda A., Speranza R., Texeira RA, Rojel U., Enriquez A. Recomendaciones para la organización de servicios de electrofisiología y estimulación cardíaca durante la pandemia de COVID-19: Sociedad Latinoamericana de Ritmo Cardíaco (LAHRS) en colaboración con: Colegio Colombiano de Electrofisiología, Sociedad Argentina de Electrofisiología Cardíaca (SADEC), Sociedad Brasileña de Arritmias Cardíacas (SOBRAC), Sociedad Mexicana de Electrofisiología Cardíaca (SOMEEC) J Interv Card Electrophysiol. 2020 [antes de la impresión] [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Kapoor A., Pandurangi U., Arora V., Gupta A., Jaswal A., Nabar A. Riesgos cardiovasculares de la hidroxiclороquina en el tratamiento y la profilaxis de pacientes con COVID-19: una declaración científica de la Indian Heart Rhythm Society. Electrophysiol J. 2020 de estimulación india ; 20 : 117-120. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Mitra RL, Greenstein SA, Epstein LM Un algoritmo para controlar la prolongación del intervalo QT en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) tratados con cloroquina o hidroxiclороquina junto con azitromicina: posibles beneficios de la lidocaína intravenosa. Rep. De casos de ritmo cardíaco 2020; 6 (5): 244–248. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Novella SP, Hisama FM, Dib-Hajj SD, Waxman SG Un caso de eritromelalgia hereditaria. Nat Clin Pract Neurol. 2007; 3 : 229-234. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
43. Priori SG, Wilde AAM, Horie M. Declaración de consenso de expertos de HRS / EHRA / APHRS sobre el diagnóstico y tratamiento de pacientes con síndromes de arritmia primaria hereditaria: documento respaldado por HRS, EHRA y APHRS en mayo de 2013 y por ACCF, AHA, PACES y AEPC en junio de 2013. Ritmo cardíaco. 2013; 10 : 1932-1963. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
44. Thorsen K., Dam VS, Kjaer-Sorensen K. La mutación por pérdida de actividad en el intercambiador de cloruro-bicarbonato cardíaco AE3 causa el síndrome de QT corto. Nat Commun. 2017; 8 : 1696. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

44. Raschwitz LS, El-Battrawy I., Schlenrich K. Diferencias en los subtipos de síndrome de QT corto: una revisión sistemática de la literatura y un análisis agrupado. *Front Genet.* 2020; 10 : 1312. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Luo C., Wang K., Liu T., Zhang H. Análisis computacional de la acción de la cloroquina en la variante 1 y la variante 3 del síndrome de QT corto en los ventrículos humanos. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2018; 2018 : 5462–5465. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
46. El Harchi A., McPate MJ, Zhang Yh, Zhang H., Hancox JC Clamp de potencial de acción y sensibilidad a la cloroquina de los canales Kir2.1 mutantes responsables de la variante 3 del síndrome de QT corto. *J Mol Cell Cardiol.* 2009; 47 : 743–747. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Sohaib H., Enes E., y Col. Value of electrocardiography in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Electrocardiol.* 2020; 62: 39-45. [[Artículo gratuito de PMC](#)]
48. Van der Werf C., Wilde AAM Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica: desde el banco hasta la cabecera. *Corazón.* 2013; 99 : 497. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
48. van der Werf C., Lieve KV, Bos JM Desfibriladores automáticos implantables en pacientes previamente no diagnosticados con taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica resucitados de un paro cardíaco repentino. *Eur Heart J.* 2019; 40 : 2953-2961. [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
49. Masataka N., Dao Wen Wang y col. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2020 Jul 20: 1-16. [[artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)]
50. Garabelli P., Stavrakis S., Albert M., Koomson E., Parwani P., Chohan J. Comparison of QT interval readings in Normal sinus rhythm between a smartphone heart monitor and a 12-Lead ECG for healthy volunteers and inpatients receiving Sotalol or Dofetilide. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27:827–832. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
51. World Health Organization. Laboratory biosafety guidance related to coronavirus disease 2019 (COVID-19). [https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/laboratory-biosafety-guidance-related-to-coronavirus-disease-2019-(covid-19)) (2020).
52. McCray PB, Jr., et al. Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J. Virol.* 2007;81:813–821. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Bao L, et al. The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. *Nature.* 2020 doi: 10.1038/s41586-020-2312-y. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

54. Rockx B, et al. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. *Science*. 2020;368:1012–1015. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Shi J, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science*. 2020;368:1016–1020. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Mercurio NJ, et al. Riesgo de prolongación del intervalo QT asociado con el uso de hidroxicloroquina con o sin azitromicina concomitante entre pacientes hospitalizados que dan positivo por coronavirus 2019 (COVID-19) *JAMA Cardiol*. 2020 doi: 10.1001 / jamacardio.2020.1834. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Hancox JC, Hasnain M, Vieweg WV, Crouse EL, Baranchuk A. Azitromicina, riesgos cardiovasculares, prolongación del intervalo QTc, Torsade de Pointes y cuestiones regulatorias: una revisión narrativa basada en el estudio de informes de casos. *El r. Adv. Infectar. Dis*. 2013; 1 : 155-165. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Rosenberg ES, et al. Asociación del tratamiento con hidroxicloroquina o azitromicina con la mortalidad hospitalaria en pacientes con COVID-19 en el estado de Nueva York. *JAMA*. 2020 doi: 10.1001 / jama.2020.8630. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Rockx B, et al. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. *Science*. 2020;368:1012–1015. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Shi J, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science*. 2020;368:1016–1020. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
61. McCray PB, Jr., et al. Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J. Virol*. 2007;81:813–821. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Kim YI, et al. Infection and rapid transmission of SARS-CoV-2 in ferrets. *Cell Host Microbe*. 2020;27:704–709. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Park SJ, et al. Ferret animal model of severe fever with thrombocytopenia syndrome phlebovirus for human lethal infection and pathogenesis. *Nat. Microbiol*. 2019;4:438–446. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Chen IY, Matsa E, Wu JC. Induced pluripotent stem cells: at the heart of cardiovascular precision medicine. *Nat. Rev. Cardiol*. 2016;13:333–349. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

65. Shi Y, Inoue H, Wu JC, Yamanaka S. Induced pluripotent stem cell technology: a decade of progress. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2017;16:115–130. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Sharma, A. et al. Human iPSC-derived cardiomyocytes are susceptible to SARS-CoV-2 infection. *Cell Rep. Med.*10.1016/j.xcrm.2020.100052 (2020). [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
67. McCauley KB, Hawkins F, Kotton DN. Derivation of epithelial-only airway organoids from human pluripotent stem cells. *Curr. Protoc. Stem Cell Biol.* 2018;45:e51. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Grein J, et al. Uso compasivo de remdesivir para pacientes con COVID-19 grave. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 : 2327–2336. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Rockx B, et al. Patogénesis comparativa de COVID-19, MERS y SARS en un modelo de primates no humanos. *Ciencias.* 2020; 368 : 1012–1015. [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]