

-

# ***CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19***

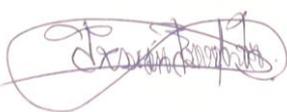
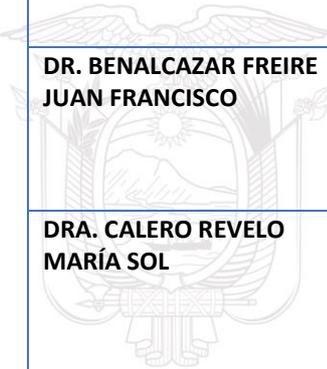
**MTT2-PRT-0014-001**

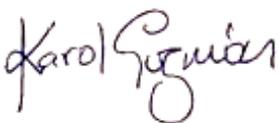
[Versión 1.0]

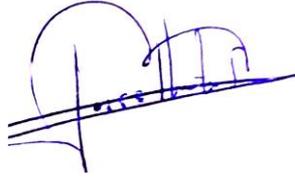
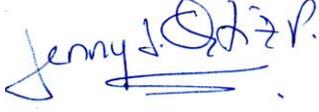
**AÑO 2020**

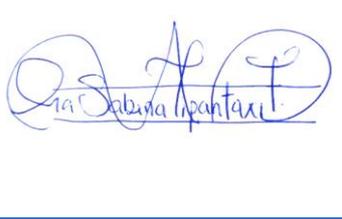


**REGISTRO DE REVISIÓN Y APROBACIÓN DEL DOCUMENTO**

Nombre	Cargo/Institución	Firma
<b>DR. ARREGUI COSTALES ROBERTO ALEJANDRO</b>	Líder del brazo de cardiología del consenso interino multidisciplinario informado en la evidencia sobre el tratamiento de SARS-CoV-2/COVID-19 . Cardiólogo con alta especialidad en ecocardiografía, Hospital General Docente de Calderón, Hospital de Especialidades Axxis, Sociedad Mexicana de Cardiología, Sociedad de Imágenes Cardiovasculares de la Sociedad Interamericana de Cardiología, Sociedad de Médicos Internos y Becarios del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez	
<b>DR. AREQUIPA HERRERA JOFFRE ANTONIO</b>	Cardiólogo clínico. Especialista en insuficiencia cardíaca avanzada y trasplante cardíaco. Hospital Carlos Andrade Marín de Quito.	
<b>DRA.BRAVO AVILA JESSENIA</b>	Especialista en geriatría, Especialista en cardiología clínica, cardióloga Hospital Manuel Ygnacio Montero IESS Loja	
 <b>DR. BENALCAZAR FREIRE JUAN FRANCISCO</b>	Cirujano vascular. Hospital Militar. Miembro de la sociedad de angiología y cirugía vascular del Ecuador.	
<b>DRA. CALERO REVELO MARÍA SOL</b>	Cardiología clínica con subespecialidad en Coronariopatías. Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Hospital Metropolitano. Miembro de la Sociedad Ecuatoriana de Cardiología núcleo Pichincha	
<b>DRA. CARDENAS ALDAZ LILIANA</b>	Cardióloga con subespecialidad en coronariopatías. Encargada de la unidad coronaria Hospital Eugenio Espejo Quito, Hospital Vozandes Quito, profesora postgrado Medicina Interna, terapia intensiva y geriatría PUCE, post grado emergencia y desastres Universidad Central del Ecuador y pregrado Universidad Central del Ecuador, miembro de la Sociedad Ecuatoriana De Cardiología- vocal principal, miembro Internacional Del Colegio Americano De Cardiología	
<b>DRA. CISNEROS C. PAULINA E.</b>	Hemodinamia y cardioangiología general e Intervencionista, investigación clínica Hospital de Especialidades Enrique Garcés, Hospital Los Valles.	

<p><b>DR. EGAS PROAÑO DIEGO RICARDO</b></p>	<p>Cardiólogo electrofisiólogo y marcapasista. Médico activo hospital Metropolitano, Médico Hospital Quito No1 de la Policía Nacional. Miembro de la Sociedad Ecuatoriana de Cardiología, miembro de la Sociedad Europea de Cardiología y miembro de la European Heart Rhythm Association</p>	
<p><b>DR. ENDARA VERA JORGE ISRAEL</b></p>	<p>Cardiólogo clínico y ecocardiografista. Hospital IESS Manta y clínica del Sol. Sociedad Europea de Cardiología. Asociación Europea de Imagen Cardiovascular. Sociedad de Imágenes Cardiovasculares de la Sociedad Interamericana de Cardiología. Sociedad Española de Cardiología. Sociedad Ecuatoriana de Reanimación Cardiopulmonar. Sociedad Ecuatoriana de Cardiología núcleo Manabí</p>	
<p><b>DR. ESCORZA VÉLEZ GIOVANNI ALEJANDRO</b></p>	<p>Cardiólogo Clínico, subespecialidad en imagen cardiaca en tomografía y resonancia magnética. Jefe de la Unidad Técnica de Cardiología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Hospital Metropolitano. Sociedad Europea de Cardiología, European Association of Cardiovascular Imaging, Heart Failure Association, Acute Cardiovascular Care Association, Sociedad de Imágenes Cardiovasculares de la Sociedad Interamericana de Cardiología</p>	
<p><b>DR. ESPINOSA ESPINOSA HERMEL MEDARDO</b></p>	<p>Médico Internista, magister en investigación de la salud, máster en prevención de riesgo laborales. Instructor de ACLS y BLS de la AHA.</p>	
<p><b>DRA. FLORES ANCHUNDIA YADIRA</b></p>	<p>Especialista en cardiología Clínica, son subespecialidad en Hipertensión Arterial, Hospital IESS de Manta.</p>	
<p><b>DR. GUERRERO CEPEDA LUIS MIGUEL</b></p>	<p>Cardiólogo - Especialista en Insuficiencia cardíaca y trasplante cardiaco. Médico tratante del servicio de cirugía Cardiotorácica en el Hospital Carlos Andrade Marín. Miembro de la sociedad ecuatoriana de Cardiología.</p>	
<p><b>DRA. GUZMÁN GUILLÉN KAROL ANDREA</b></p>	<p>Médica Internista, Cardióloga con alta especialidad en Ecocardiografía. Hospital Universitario del Río. Unidad de Ecocardiografía y hemodinamia no invasiva del HUR. Cuenca. Miembro de la Sociedad Ecuatoriana de Cardiología. Board de Ecuador para la Sociedad de Imágenes Cardiovasculares de la Sociedad Interamericana de Cardiología.</p>	

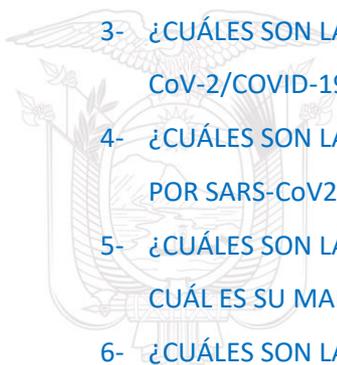
<p><b>DR. JÁTIVA MÉNDEZ JORGE LUIS</b></p>	<p>Cardiólogo ecocardiografista, con master ecocardiografía transesofágica, imagen Cardíaca y resonancia magnética cardíaca. Experto en cardio-onco-hematología. Sociedad Española de Cardiología, Sociedad Europea de Cardiología. Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas. Profesor de posgrado de la Universidad Católica del Ecuador.</p>	
<p><b>DR. LÓPEZ AGUILAR CARLOS ENRIQUE</b></p>	<p>Cardiólogo con alta especialidad en intervencionismo del Hospital de Especialidades Axxis, Hospital Voz Andes, Hospital Metropolitano y Clínica Internacional.</p>	
<p><b>DR. LÓPEZ RONDÓN EDGAR</b></p>	<p>Cardiólogo, ecocardiografista, Hospital Pablo Arturo Suárez.</p>	
<p><b>DR. LLÓRENTE RIVADENEIRA ELIZARDO JOSÉ</b></p>	<p>Cardiólogo electrofisiólogo Clínico. Hospital Teodoro Maldonado Carbo, jefe de electrofisiología del OMNI hospital. Electrofisiólogo del grupo hospitalaria Kennedy. Miembro de la Sociedad Ecuatoriana de Cardiología en la sección de electrofisiología.</p>	
<p><b>DR. NARVÁEZ MEJÍA LUIS</b></p>	<p>Médico tratante de cardiología y rehabilitador cardíaco del Hospital del IESS Quito Sur</p>	
<p><b>DRA. ORTIZ PONCE JENNY LUCIA</b></p>	<p>Especialista en cardiología, y rehabilitación cardíaca. Jefa del área de rehabilitación cardíaca del Hospital Carlos Andrade Marín</p>	
<p><b>DR. REYES QUEZADA FABRICIO</b></p>	<p>Cardiólogo con alta especialidad en Ecocardiografía, Clínica Aguilar de Machala, Sociedad Mexicana de Cardiología</p>	
<p><b>DRA. SANCHEZ ESPINOZA EVELYN PATRICIA</b></p>	<p>Especialista en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias por el HC- FMUSP</p>	

<p><b>DR. SERRANO DIEGO PATRICIO</b></p>	<p><b>PIEDRA</b></p>	<p>Cardiólogo electro fisiólogo marcapasista Presidente de la Sociedad Ecuatoriana de Cardiología. Jefe de la unidad de cardiología del Hospital José Carrasco Arteaga (IESS Cuenca). Cardiólogo electrofisiólogo del Hospital Santa Ines</p>	
<p><b>DRA. TIPANTAXI SABINA SALOMÉ</b></p>	<p><b>FLORES</b></p>	<p>Cirujana vasculav y endovascular, miembro de la Sociedad Ecuatoriana de Angiología y Cirugía Vascular y de la Vascular Access Society of Americas</p>	
<p><b>DR. TORRES CARLOS XAVIER</b></p>	<p><b>FONSECA</b></p>	<p>Cardiólogo electrofisiólogo, Hospital Enrique Garcés, Instituto Cardiovascular de Quito.</p>	
<p><b>DRA. TORRES ZAMBRANO ANGELA JACQUELINE</b></p>	<p><b>FLORES</b></p>	<p>Cardióloga del Centro de Especialidades Simo- Fayt Cia Ltda. Orellana Miembro de Sociedad Española de Imagen Cardiaca. Diplomado de Insuficiencia Cardiaca e Hipertensión Pulmonar.</p>	
<p><b>DR. ULLAURI SOLORZANO VLADIMIR ERNESTO</b></p>	<p><b>FLORES</b></p>	<p>Cardiólogo ecocardiografista, master en ecocardiografía transesofágica. Presidente Sociedad Ecuatoriana de Cardiología- Núcleo Pichincha. Jefe del departamento de Medicina Interna Hospital Metropolitano. Profesor docente de pregrado de medicina de la UIDE. Profesor docente de post grado de Medicina Interna de la UIDE. Miembro activo del Comité de Prevención Cardiovascular de la Sociedad Interamericana de Cardiología</p>	
<p><b>DR. VALLEJO DEEB XAVIER JOSE</b></p>	<p><b>FLORES</b></p>	<p>Cardiólogo y electrofisiológico, Hospital Abel Gilbert de Guayaquil. Profesor cátedra de electrocardiografía posgrado de cardiología Universidad Guayaquil 2018 Profesor cátedra de electrofisiología</p>	
<p><b>DR. ALVARADO AUGUSTO</b></p>	<p><b>ZAMBRANO FABIÁN</b></p>	<p>Cardiólogo intensivista, Hospital Abel Gilbert Pontón HAGP. Recuperación Cardiovascular. Cuidados Intensivos y Medicina Critica. Coordinador Académico Posgrado Cardiología HAGP</p>	

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 6 de 144
--	---	--

## CONTENIDO

OBJETIVO.....	7
ALCANCE .....	7
MARCO LEGAL.....	7
DEFINICIONES Y/O ABREVIATURAS .....	7
A. LINEAMIENTOS GENERALES/METODOLOGÍA.....	9
B. LINEAMIENTOS GENERALES / CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	12
C. LINEAMIENTOS ESPECÍFICOS / RECOMENDACIONES .....	14
1- ¿CUÁL ES LA FISIOPATOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y SU RELACIÓN CON COMPLICACIONES POR SARS-COV-2/COVID-19?.....	14
2- ¿CUÁLES SON LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES ASOCIADOS A COMPLICACIONES POR SARS-CoV2/COVID-19 Y CUAL EL MANEJO?.....	33
3- ¿CUÁLES SON LAS COMPLICACIONES ELÉCTRICAS ASOCIADOS A INFECCIÓN POR SARS-CoV-2/COVID-19 Y CUÁL ES SU MANEJO?.....	41
4- ¿CUÁLES SON LAS COMPLICACIONES ASOCIADAS A LESIÓN MIOCÁRDICA EN INFECCIÓN POR SARS-CoV2/ COVID-19 Y CUÁL ES SU MANEJO?.....	51
5- ¿CUÁLES SON LAS COMPLICACIONES ISQUÉMICAS ASOCIADAS SARS-COV-2/COVID-19 Y CUÁL ES SU MANEJO?.....	68
6- ¿CUÁLES SON LAS COMPLICACIONES TROMBÓTICAS ASOCIADAS SARS-COV-2/COVID-19 Y CUÁL ES SU MANEJO?.....	80
7- ¿CUÁLES SON LAS CONSIDERACIONES PARA REDUCIR INFECCIONES EN EL MANEJO DE PACIENTES CARDIOLÓGICOS CON SARS-CoV-2/COVID-19?.....	106
8- ¿CUÁLES SON LAS COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES Y EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO ACTUAL PARA SARS-CoV2/COVID19?.....	126
9- ¿CUÁL ES LA UTILIDAD DEL ULTRASONIDO PULMONAR EN LA INFECCIÓN POR SARS- CoV-2/COVID-19 Y CUAL ES SU MANEJO?.....	138



	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 7 de 144
--	---	--

## OBJETIVO

Proporcionar recomendaciones consensuadas y actualizadas con un equipo de especialistas en cardiología y ramas afines sobre el diagnóstico, tratamiento de complicaciones cardiovasculares, reducción de infecciones en el manejo de pacientes y efectos adversos cardiovasculares de tratamiento de infección por SARS-COV-2/COVID-19.

## ALCANCE

Trabajadores del área de la salud, especialmente médicos generales y especialistas, enfermeras, que constituyen la primera línea de atención a los pacientes, para estandarizar y mejorar la práctica clínica.

## MARCO LEGAL

- Constitución de la República del Ecuador
- Ley de Seguridad Pública y del Estado
- Ley Orgánica de Salud
- Reglamento Sanitario Internacional
- Reglamento a la Ley de Seguridad Pública y del Estado
- Manual del Comité de Operaciones de Emergencias - COE
- Norma Técnica de Administración por Procesos y Prestación de Servicios de la Secretaría Nacional de la Administración Pública
- Estatuto Orgánico de Gestión Organización por Procesos de la Secretaría de Gestión de Riesgos
- Acuerdo N° 00126-2020-Declaratoria de Estado de Emergencia Sanitaria
- Decreto Ejecutivo 2393 Reglamento de Seguridad y Salud de los Trabajadores y Mejoramiento del Medio Ambiente de Trabajo

## DEFINICIONES Y/O ABREVIATURAS

- ACC: Colegio Americano de Cardiología por sus siglas en inglés
- ACDs: Anticoagulantes directos
- ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea
- AHA: Sociedad Americana del Corazón por sus siglas en inglés
- Ang: angiotensina
- AngII: Angiotensina II
- ARN: ácido ribonucleico
- AINES: Antiinflamatorios no esteroideos
- ARAll: Bloqueadores de los receptores de angiotensina
- AV: auriculo ventricular
- CDC: Centro para la Prevención y Control de Enfermedades por sus siglas en inglés
- ChC: Choque cardiogénico
- CID: coagulación intravascular diseminada
- CK: creatina quinasa
- CKMB: creatina quinasa isoenzima MB
- COVID-19: es la enfermedad infecciosa causada por SARS-CoV-2 caracterizada fundamentalmente por síntomas respiratorios de gravedad variable que no había sido detectado en humanos hasta la fecha
- CTPA: Angiotomografía pulmonar

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 8 de 144
--	---	--

- DD: dímero D
- DM2: diabetes mellitus tipo 2
- EC: Enfermedad de Chagas
- ECA2: Enzima convertidora de angiotensina dos
- ECG: Electrocardiograma
- ECMO: membrana de oxigenación extracorpórea
- EP: embolia pulmonar
- EPP: equipo de protección personal
- ESC: Sociedad Europea de Cardiología siglas en inglés
- ETE: Ecocardiograma transesofágico
- ETT: ecocardiograma transtorácico
- ETV: enfermedad tromboembólica venosa
- FA: Fibrilación auricular
- FC: frecuencia cardiaca
- FDA: Agencia Americana de Administración de Alimentos y Medicamentos siglas en inglés
- FV: fibrilación ventricular
- FvW: Factor de Von Willebrand
- FNT: factor de necrosis tumoral
- HBPM: Heparina de bajo peso molecular
- HIT: trombocitopenia inducida por heparina
- HTA: hipertensión arterial
- IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del ST
- IAMSEST: infarto agudo de miocardio sin elevación del ST
- IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- IC: Insuficiencia cardiaca
- IC95%: intervalo de confianza de 95 por ciento
- ICAM-1: molécula de adhesión intercelular-1
- LPM: latidos por minuto
- MERS- Cov: síndrome Respiratorio Agudo Grave del Medio Oriente por sus siglas en inglés
- MAPK: proteinkininas activadas por mitógenos
- NO: oxido nítrico
- NYHA: New York Heart Association por sus siglas en inglés
- CUS: ecografía de compresión bilateral de las piernas por sus siglas en inglés
- OR: odd ratio, razón de momios
- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: se trata de un cociente que mide indirectamente la lesión pulmonar, en la etapa pediátrica su aplicación más comprobada es como factor pronóstico de mortalidad.
- PCR: proteína C reactiva
- POCUS: ecografía en el punto de atención
- q-SOFA o SOFAq: acrónimo en inglés de Quick Sequential Organ Failure Assessment score. Incluye criterios de fácil y rápido cálculo como lo son el nivel de conciencia, frecuencia respiratoria y tensión arterial. Con 2 criterios del q-SOFA se identifica el riesgo de sepsis y se toman conductas como vigilancia estricta de constantes vitales y de parámetros de laboratorio.
- RITAC: Respuesta Inmune Trombótica Asociada a SARS-CoV-2/COVID-19
- RMC: Resonancia Magnética Cardiaca
- S1: subunidad 1
- SARS-CoV-2: Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave por sus siglas en inglés
- SARS: Síndrome Respiratorio Agudo Grave, hace referencia al virus pandémico del 2002-2003
- SCA: Síndrome Coronario Agudo
- SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 9 de 144
--	---	--

- SEC: Sociedad Ecuatoriana de Cardiología
- SIC: coagulopatía inducida por sepsis pos sus siglas en inglés
- TCC: tomografía computarizada de corazón
- TdT: Torsión de Puntas
- TAC: Tomografía axial computarizada
- TGF: Factor de crecimiento tumoral por sus siglas en inglés
- TMPRSS2: proteasa transmembranosa serina 2
- TP: tiempo de Protrombina
- TTPa: Tiempo de Tromboplastina Parcial activada
- TV: taquicardia Ventricular
- TVP: Trombosis Venosa Profunda
- TVPC: taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica
- UCI: unidad de cuidados intensivos
- VCAM-1: molécula de adhesión vascular-1 pos sus siglas en inglés

## A. LINEAMIENTOS GENERALES/METODOLOGÍA

Médicos ecuatorianos de diferentes especialidades médicas, se reunieron del 25 al 30 de marzo de 2020, con el objetivo de generar mediante consenso, recomendaciones informadas en evidencia para la atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en establecimientos de salud. A partir de entonces y desde la publicación de las diferentes versiones del consenso multidisciplinario informado en la evidencia sobre el tratamiento de SARS-CoV-2/COVID-19 surgió la necesidad de ampliar un brazo de trabajo de cardiología para el desarrollo del complicaciones cardiovasculares y manejo específico en esta especialidad.

Médicos de la especialidad de cardiología y otras ramas afines se reunieron del 20 de abril al 9 de mayo de 2020, con el objetivo de generar mediante consenso, recomendaciones informadas en evidencia para la atención, diagnóstico, manejo de complicaciones cardiovasculares y reducción de infecciones por SARS-CoV-2/COVID 19. Dicha estructura se fue actualizado a medida que surge nueva evidencia.

El grupo de cardiólogos priorizó once temas que representaban las necesidades urgentes para el país en términos de atención de pacientes cardiovasculares durante la pandemia por SARS-CoV-2/COVID 19, que llegó al país a finales de febrero de 2020

Todos los tópicos fueron discutidos por cada especialista en cardiología y cada una de sus subespecialidades o subgrupos afines, donde se analizaron las respuestas a las preguntas, generando recomendaciones preliminares que acordaron en consensos grupales en una sesión inicial. Se seleccionó a un coordinador de los integrantes en un consenso general y luego las recomendaciones preliminares a estas preguntas fueron discutidas por el grupo para desarrollo de la justificación y diagramas de flujo correspondientes a las recomendaciones de estas preguntas. A su vez cada coordinador presentó su trabajo al panel de especialistas antes de llegar a un consenso.

Para la creación de la evidencia y emisión de recomendaciones cada integrante fue cegado dentro del equipo y a la vez revisó la evidencia presentada por los otros miembros del comité. Cada integrante calificó tomando en cuenta los siguientes aspectos:

1. Balance riesgo/beneficio.

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19	<b>MTT2- NACIONAL</b>
	MTT2-PRT-0014-001	Página 10 de 144

2. Calidad de la evidencia\*.
3. Recursos requeridos para su aplicación.
4. Valores y preferencias de los profesionales de la salud.

\* La Calidad de la evidencia se otorgó valorando los documentos y estudios remitidos por los expertos de acuerdo

- a) Diseño del estudio (experimentos clínicos y metaanálisis de experimentos clínicos vs estudios observacionales clínicos y de ciencias básicas).
- b) La calidad metodológica de los estudios evaluados.

Para realizar la apreciación crítica de la calidad de los estudios se realizaron evaluaciones en base las escalas propuestas por la Sociedad Americana de Cardiología (AHA). Otras herramientas empleadas en la discusión de la evidencia fueron:

- Guías de práctica Clínica: AGREE II
- Revisiones sistemáticas de la literatura: AMSTAR
- Ensayos clínicos: Riesgo de sesgo de Cochrane (RoB)
- Estudios observacionales (cohortes o casos y controles): New Castle, Ottawa
- Series de casos o reportes de caso: The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools

El documento a su vez fue presentado a un grupo de revisores externo-afines a la subespecialidad correspondiente con cada pregunta con el fin de evaluar de manera cualitativa las recomendaciones contenidas en el documento, basados en los aspectos señalados previamente para la discusión de la evidencia.

### Escala de Evaluación

1. Cada tema se discute con base en las respuestas que se dieron a las preguntas, generando recomendaciones preliminares. Luego, las recomendaciones preliminares se presentan en un grupo afín a esta pregunta y tras un consenso se emiten recomendaciones definitivas, las que se discuten por todo el panel de especialistas antes de llegar a un consenso.
2. Las recomendaciones se evalúan en base al nivel de evidencia propuesto por las guías de la AHA.
3. Luego de cada pregunta es sometida a la evaluación de un par externo para describir la conformidad o no con el documento con el fin de establecer un consenso.

**Tabla 1 Nivel de la evidencia**

<b>Nivel A</b>	Múltiples poblaciones evaluadas, datos derivados de múltiples ensayos clínicos con asignación aleatoria o revisión sistemática (metaanálisis).
<b>Nivel B</b>	Poblaciones limitadas evaluadas. Datos derivados de ensayos clínicos simples o estudios sin aleatorización.
<b>Nivel C</b>	Poblaciones muy limitadas evaluadas, sólo consensos de opiniones de expertos, estudios de casos o de cuidados estándar.

**Tabla 2 Temas Priorizados por el grupo Desarrollador**

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19	<b>MTT2- NACIONAL</b>
	MTT2-PRT-0014-001	Página 11 de 144

<b>Temas Priorizados por el Consenso</b>
I. Fisiopatología de las complicaciones cardiovasculares en SARS-CoV-2/COVID-19
II. Factores de riesgo cardiovasculares asociados a complicaciones por SARS-CoV-2/COVID-19
III. Complicaciones eléctricas asociadas a SARS-CoV-2/COVID-19
IV. Lesión miocárdica y sus consecuencias en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19
V. Complicaciones isquémicas en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19
VI. Complicaciones tromboticas en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19
VII. Prevención de infecciones en el manejo de pacientes cardiovasculares con SARS-CoV-2/COVID-19
VIII. Reanimación cardiopulmonar en SARS-CoV-2/COVID-19
IX. Complicaciones cardiovasculares del tratamiento propuesto para SARS-CoV-2/COVID-19
X. Rol del ultrasonido pulmonar en SARS-CoV-2/COVID-19
XI. Rehabilitación cardiaca y estratificación del riesgo cardiovascular al alta y su manejo

**De estos temas se desprenden las siguientes preguntas:**

- 1- ¿Cuál es la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares y su relación con complicaciones por SARS-CoV-2/COVID-19?
- 2- ¿Cuáles son los factores de riesgo cardiovasculares asociados a complicaciones por SARS-CoV-2/COVID-19 y cual el manejo?
- 3- ¿Cuáles son las complicaciones eléctricas asociados a infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y cuál es su manejo?
- 4- ¿Cuáles son las complicaciones asociadas a lesión miocárdica en infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y cuál es su manejo?
- 5- ¿Cuáles son las complicaciones isquémicas asociadas SARS-CoV-2/COVID-19 y cuál es su manejo?
- 6- ¿Cuáles son las complicaciones tromboticas asociadas SARS-CoV-2/COVID-19 y cuál es su manejo?
- 7- ¿Cuáles son las consideraciones para reducir infecciones en el manejo de pacientes cardiológicos con SARS-CoV-2/COVID-19?
- 8- ¿Cuáles son las complicaciones cardiovasculares y efectos adversos del tratamiento actual para SARS-COV-2/COVID-19?

**Declaración de conflictos de interés**

Todos los miembros del grupo desarrollador y participantes de este consenso realizaron la declaración de intereses al inicio del proceso. Estos incluyeron expertos temáticos y expertos metodológicos.

**B. LINEAMIENTOS GENERALES / CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Tras la emisión de Consenso Multidisciplinario Informado en la Evidencia sobre el tratamiento de SARS CoV-2/ COVID-19, surgió la necesidad de puntualizar aspectos específicos en relación con las complicaciones cardiovasculares en pacientes con esta patología, con la intención de

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 12 de 144
--	---	---

recaltar ciertas consideraciones acerca de la evidencia empleada para la elaboración de recomendaciones con respecto a el manejo de estas complicaciones.

Tomando en cuenta esta enfermedad emergente no existe a nivel nacional lineamientos para la identificación y manejo de las complicaciones cardiovasculares.

El proceso de emisión de lineamientos implica múltiples consideraciones éticas y técnicas dentro de las cuales se encuentran aspectos como la organización, evaluación del beneficio y seguridad para grupos específicos de pacientes, así como la población en general y la responsabilidad del personal de salud en el uso y la prescripción del nuevo tratamiento. Considerando la emergencia esto no es posible por la mortalidad que limita la capacidad de respuesta coordinada de los servicios de salud y de investigación.

Es importante mencionar que al respecto la Declaración de Helsinki Acerca de los Principios Éticos para la Investigación Médica que Involucra Seres Humanos en su artículo 37 estipula que *“en el tratamiento de un paciente individual, donde no existen intervenciones comprobadas u otras intervenciones conocidas han sido ineficaces, el médico, después de buscar asesoramiento con expertos, con el consentimiento informado del paciente o un representante legalmente autorizado, puede utilizar una intervención no probada si, a juicio del médico, ofrece la esperanza de salvar vidas, restablecer la salud o aliviar el sufrimiento”*(5).

Otro aspecto importante que se toma desde las consideraciones generales del Consenso Multidisciplinario al cual está adherido este documento menciona: *“En el estado de una pandemia representa la adecuada distribución de los recursos médicos, los cuales en la gran mayoría de situaciones son insuficientes para cubrir las necesidades de los pacientes afectados, que desbordan la demanda de atención de los servicios de salud. Por definición, la escasez de recursos de salud significa que algunos individuos que normalmente se beneficiarían del acceso a la atención de salud serán incapaces de obtener los recursos necesarios para su cuidado de forma oportuna e igualitaria. <sup>E</sup> Esto ocasiona que los proveedores de la salud se planteen interrogantes que normalmente no son necesarias en lo que respecta al tipo y calidad de cuidados que deben recibir ciertos pacientes. Esto puede generar una visión utilitarista para la asignación de recursos y tratamientos, prefiriéndose dirigirlos hacia aquellos pacientes con mejor pronóstico funcional a corto plazo en desmedro de pacientes con enfermedades crónicas o en estado paliativo que tengan un pobre pronóstico funcional”* (1).

Es necesario elaborar un consenso de manejo de complicaciones cardiovasculares que utilice los principios definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Varios criterios han sido definidos como el Uso Monitorizado por Emergencia de Intervenciones no Registradas y Experimentales (MEURI por sus siglas en inglés) (2). Esta metodología prevé el uso ético de medicación no aprobada o experimental dentro de las siguientes consideraciones:

1. Ausencia de un tratamiento específico aprobado.
2. La imposibilidad de iniciar estudios clínicos inmediatamente.
3. Datos preliminares proveen soporte de la eficacia de la intervención y existe evidencia acerca de la seguridad de la intervención, por lo menos en estudios de laboratorio o animales y el uso de la intervención fuera de ensayos clínicos ha sido evaluada por un comité científico adecuadamente calificado con base en un análisis adecuado de riesgo-beneficio.
4. Las autoridades competentes de cada país, así como un comité calificado de ética han validado su uso.

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 13 de 144
--	---	---

5. Existen recursos adecuados y disponibles para la minimización de los eventuales riesgos del uso de tratamientos.
6. Se obtenga consentimiento informado del paciente para uso del tratamiento.
7. Los resultados del uso de la intervención deben ser monitorizados y deberán ser compartidos de forma oportuna con la comunidad médica y científica en general.

Este marco cuenta con un amplio respaldo ético basándose primariamente en los principios de autonomía y beneficencia, así como un amplio análisis científico de la evidencia existente para poder determinar adecuadamente cuáles intervenciones constituirán alternativas terapéuticas aceptables, considerando su seguridad y potencial eficacia con base en la evidencia actualmente disponible. Este procedimiento es congruente con el pronunciamiento de la OMS del 25 de marzo del 2020 (3). Haciendo énfasis en la necesidad de la monitorización y recolección de información para posterior uso en estudios clínicos formales (1).

En conclusión, se considera que es éticamente necesaria la emisión de un consenso de diagnóstico y manejo de complicaciones cardiovasculares acorde a la evidencia disponible, que respeten los principios éticos de beneficencia, no maleficencia y autonomía de los enfermos por SARS CoV-2/ COVID-19.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Consenso multidisciplinario informado en la evidencia sobre el tratamiento de COVID19. <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/05/CONSENSO-MULTIDISCIPLINARIO-INFORMADO-EN-LA-EVIDENCIA-SOBRE-EL-TRATAMIENTO-DE-COVID19-VERSION-4.pdf>
2. Organización Mundial de la Salud. Guidance for Managing Ethical Issues in Infectious Disease Outbreaks. España, 2016. ISBN 978 92 4 154983 7
3. Organización Mundial de la Salud. Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19) Rolling updates on coronavirus disease (COVID-19). Visto el 25 de marzo del 20 en <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>
4. Christian Lenk, Gunnar Duttge. Ethical and Legal Framework and Regulation for Off-Label Use: European Perspective. Ther Clin Risk Manag, 10, 537-46 2014 Jul 12 eCollection 2014
5. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2013 nov 27;310(20):2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
6. Mark A. Rothstein. Should Health Care Providers Get Treatment Priority in an Influenza Pandemic? J Law Med Ethics. 2010; 38(2): 412–419. doi:10.1111/j.1748-720X.2010.00499. x.
7. Greenland P, Alpert J S, Beller G A, Benjamin E J, Budoff M J, Fayad Z A, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2010; 122: 2748-64

### C. LINEAMIENTOS ESPECÍFICOS / RECOMENDACIONES

#### 1. ¿CÚAL ES LA FISIOPATOLOGÍA DE LOS MECANISMOS DEL SARS-CoV-2/COVID-19 EN RELACIÓN CON LAS COMPLICACIONES DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR?

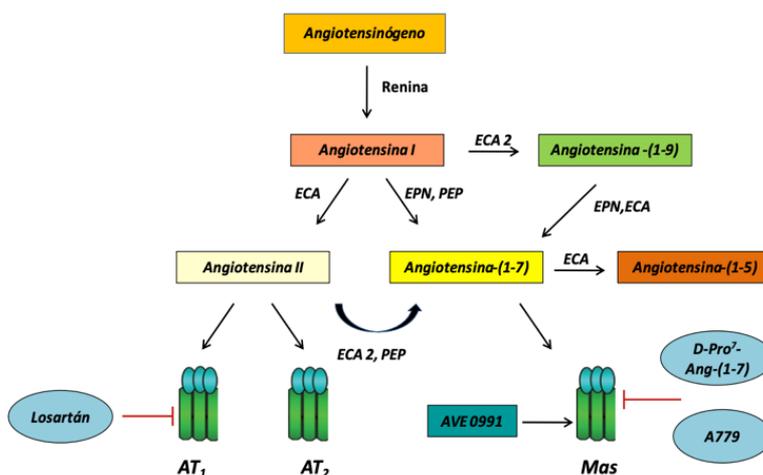
El nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, causante de *Corona Virus Disease 2019* (COVID-19) que afecta a los humanos; fue detectado por primera vez en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China (1,5) desde entonces se ha expandido globalmente infectando hasta el 27 de abril a 3.035.177 personas y se han reportado 210.611 muertes por SARS-CoV-2/ COVID-19.

#### Mecanismos de ingreso del SARS CoV-2 a las células huésped

El SARS-CoV-2 es un virus de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario envuelto con proyecciones de superficie que corresponden a las glucoproteínas spike (proteína S) con dos subunidades S1 y S2 que le dan la apariencia de corona (2,3,17); el S1 contiene el receptor de dominio de unión que se unirá con la peptidasa de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) y el S2 es el responsable de la fusión de la membrana (3). El primer paso en la entrada viral es la unión de la proteína S del coronavirus a la proteína trimérica ECA2 del huésped (3).

La ECA2 es una proteína multifuncional. Su función principal es la conversión enzimática de angiotensina 2 (AngII) a angiotensina (Ang)-(1-7) y Ang I a Ang-(1-9), los cuales son protectores cardiovasculares (1,4). La Ang-(1-7) es vasodilatadora, se acopla a los receptores AT1 compitiendo con la AngII, por ello se puede inferir que la ECA 2 previene el efecto vasoconstrictor de la ATII actuando como un regulador negativo sobre el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) (4).

El eje Ang-(1-7)/receptor MAS; posee propiedades antiinflamatorias y anti senescentes que contrarrestan no sólo la acción de la AngII sino de otras moléculas independientes del SRAA con un papel importante en el daño vascular, Figura 1.

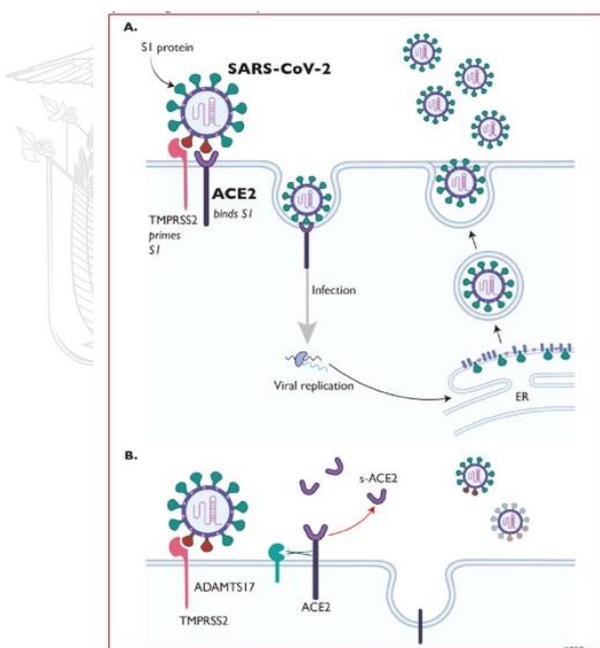


**Fig. 1. Esquema del Sistema Renina Angiotensina.** Abreviaturas, ECA2: enzima convertidora de angiotensina tipo 2, ECA: enzima convertidora de angiotensina, PEP: proil-peptidasa, EPN: endopeptidasa neutra, AT<sub>1</sub>: receptor de angiotensina tipo 1, AT<sub>2</sub>: receptor de angiotensina tipo 2 (Modificado de Lavoie y Sigmund, 2003; Santos, 2005a).

La Ang-(1-7) circula en el plasma en concentraciones similares a las de la Ang II después de la inhibición de la ECA, por lo cual se ha sugerido que dicha enzima puede constituir un importante punto de inactivación de la Ang-(1-7) circulante y en los tejidos (19). En tanto que el uso de IECAs y ARAlI pueden incrementar la actividad de la ECA2 y / o en 25 veces los niveles de Ang-(1-7) (20), en varios estudios se ha determinado que el incremento de los niveles endógenos de Ang-(1-7) se relacionan con los efectos benéficos de dichos fármacos como la disminución de la presión sanguínea (21), el mejoramiento del baroreflejo y el efecto antitrombótico (22). Los efectos de los IECAs están mediados por un incremento de la BK, PGI2 y aumento de la disponibilidad de NO que, a su vez, están relacionados con las acciones de la Ang-(1-7) (23).

La unión de la S1 del SARS-CoV-2 a la ECA2 facilita la entrada del virus en las células epiteliales alveolares pulmonares en donde está muy expresada a través de procesos que involucran la proteasa transmembranosa serina 2 (TMPRSS2) (5,6). Figura 2 (7).

**Figura 2. Rol de la ECA2 en la regulación de la invasión viral en células que expresan ECA2**



Incluye neumocitos tipo 2, cardiomiocitos, pericitos, endotelio y posiblemente otros tipos de células.

- A. Proteína de punta (S1) del SARS-CoV-2 se une al ECA2, la TMPRSS2, facilita la entrada celular a través de la proteína S, requerido para internalización de virus y la subsecuente replicación. Las proteínas estructurales se sintetizan, lo que lleva a la finalización del ensamblaje y la liberación de partículas virales.
- B. En estados de estrés o afecciones proinflamatorias la ADAMTS17 (desintegrina y metaloproteína 17) puede eliminar el ECA2 unido a la membrana celular, produciendo ECA2 soluble. Este mecanismo puede limitar la invasión viral.

Después de la endocitosis, la superficie ECA2 se regula a la baja, lo que resulta en una acumulación de angiotensina II cuyos efectos incluyen inflamación aumentada, vasoconstricción, fibrosis, permeabilidad vascular y propensión a trombosis (1-8,25). Dentro del citoplasma de la célula huésped se libera el ARN del genoma viral y se replica, lo que conduce a ARN genómico recién formado, que se procesa en vesículas que contienen viriones que se fusionan con la membrana celular para liberar el virus. El SARS-CoV-2 se transmite principalmente a través del tracto respiratorio a través de gotitas, secreciones respiratorias y contacto directo (7).

	<p>CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19</p> <p>MTT2-PRT-0014-001</p>	<p><b>MTT2- NACIONAL</b></p> <p>Página 16 de 144</p>
--	---	--

Además de los pulmones, la TMPRSS2 y la ECA2 se coexpresan en el corazón, músculo liso intestinal, hígado, riñón, neuronas y células inmunes (13). El SARS CoV-2 parece no solo obtener la entrada inicial a través de la ECA2, también subsecuentemente disminuye la expresión de la ECA2 de manera tal que la enzima no puede ejercer efectos protectores en los órganos (1).

Los niveles circulantes de ECA2 parecen ser sexo dependiente, siendo 50% más alto en hombres que en las mujeres con insuficiencia cardíaca (5). El gen de la ECA2 se encuentra en el cromosoma X, de modo que las mujeres tienen dos copias del gen ECA2, en comparación con una sola copia en los hombres. Se desconoce si este polimorfismo del gen ECA2 es funcionalmente relevante (5).

### **Relación entre hipertensión arterial y SARS-CoV-2/COVID-19**

Según la OMS, la tasa de mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 con afecciones preexistentes como enfermedad cardiovascular es del 10.5% e hipertensión arterial (HTA) es del 6% frente al 0.9% sin ninguna condición preexistente (5). Esta estimación parece ser inferior a la observada con otras infecciones virales (13).

En los pacientes hipertensos se piensa que existe una desregulación entre el sistema SRAA/ECA2. El ECA2 en su forma completa es una enzima unida a la membrana, mientras que su forma más corta (soluble) circula en la sangre a niveles muy bajos. Como monoxipeptidasa, la ECA2 contribuye a la degradación de varios sustratos, incluidas las angiotensinas I y II. Los inhibidores de la ECA (IECA) no inhiben la ECA2 porque la ECA y la ECA2 son enzimas diferentes.

Modelos experimentales en ratones han sugerido que la desregulación de la ECA2 puede mediar la lesión pulmonar aguda que es secundaria a cepas virulentas de influenza y virus sincitial respiratorio (1). En un pequeño estudio, los pacientes con SARS CoV-2/ COVID-19 parecían tener niveles elevados de Ang II en plasma, que a su vez se correlacionaban con la carga viral total y el grado de lesión pulmonar (15).

Es importante enfatizar que no hay evidencia clara de que el uso de inhibidores de la IECA o bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARAI) conduzca a regulación de ECA2 en los tejidos humanos; en modelos experimentales, los ARAII pueden tener una influencia potencialmente protectora (1).

Aunque se ha observado que los bloqueadores de los receptores de Ang II aumentan la regulación de la ECA2 en animales experimentales, la evidencia no siempre es consistente y difiere entre los diversos bloqueadores de receptores de angiotensina II (18).

Debido a que los IECA y los ARAII tienen diferentes efectos sobre la angiotensina II, los inhibidores de la ECA en uso clínico no afectan directamente la actividad de la ECA2 (1). Además, se están llevando a cabo ensayos emparejados de losartán como tratamiento para SARS-CoV-2/COVID-19 entre pacientes que no han recibido previamente tratamiento con un inhibidor de renina angiotensina en hospitalizados (NCT043120010) y no hospitalizados (NCT04311177).

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 17 de 144
--	---	---

### Relación entre insuficiencia cardíaca y SARS-CoV-2/COVID-19

Existen varios mecanismos que podrían explicar la aparición de insuficiencia cardíaca (IC) entre ellos la lesión miocárdica aguda, isquemia / infarto de miocardio o miocarditis (5). La lesión miocárdica que ocurre entre el 8 – 28% de las infecciones severas por SARS-CoV-2/COVID-19 se define como elevación de troponina de alta sensibilidad (hs-cTn I) > percentil 99 del valor en individuos sanos, alteraciones electrocardiográficas y ecocardiográficas (5,7,10).

Un metaanálisis de cuatro estudios (n = 341) sugirió que en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 severo la hs-cTn I fue significativamente mayor al ingreso (diferencia estandarizada promedio 25.6 ng / L) en comparación con aquellos con curso no severo (14).

La troponina se mantiene alta durante el curso clínico y aumenta con el deterioro de la enfermedad (8) principalmente en aquellos con IC preexistente versus los pacientes sin lesión aguda del miocardio (14.6% vs. 1.5%) (15). La lesión aguda del miocardio también se asoció con mayor frecuencia con niveles significativamente elevados de NT-proBNP (mediana 16810 pg / mL) (15).

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), la hipoxemia, el daño renal agudo, la hipervolemia, la miocardiopatía inducida por estrés y una profunda activación inflamatoria sistémica ('tormenta de citocinas'), característica de la infección severa y disfunción multiorgánica, también podría contribuir a la aparición de IC aguda o exacerbación de la IC crónica en SARS-CoV-2/COVID-19 (7).

La arritmia cardíaca sostenida / repetitiva también puede conducir al deterioro de la función cardíaca. La arritmia cardíaca se ha descrito en el 16,7% de todos los pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2/COVID-19 y en el 44,4% de los pacientes que requieren ingreso en cuidados intensivos (5).

### Relación entre miocarditis y SARS-CoV-2/COVID-19

La miocarditis aparece en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 varios días después del inicio de la fiebre. Esto indica daño miocárdico causado por infección viral. Los mecanismos inflamatorios y la activación de las respuestas inmunes pueden tener diferentes grados. El clúster de diferenciación (CD209) es otro receptor a través del cual el SARS CoV-2 puede ingresar a las células (7). El CD209 se expresa en los macrófagos, promueven la invasión del virus en las células inmunes en los tejidos cardíacos y vasculares (7).

En casos severos de SARS-CoV-2/COVID-19 se han observado aumentos sistémicos de numerosas citocinas, incluyendo IL-6, IL-2, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, quimiocina C-X-C 10 (CXCL10), quimiocina (C-C) ligando 2, y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  que corresponde a las características de la tormenta de citocinas un síndrome de liberación de citocinas o (SLC) (9,11).

La permeabilidad vascular alterada secundaria a varios mecanismos como la liberación de Ang II puede provocar edema pulmonar no cardiogénico y promueve el SDRA, así como la

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 18 de 144
--	---	---

disfunción multiorgánica. La IL-6 es un predictor clínico de mortalidad en SARS-CoV-2/COVID-19 (11). Se ha visto que en pacientes hipertensos se asocia con disfunción de las células T CD8 con desarrollo de enfermedad cardiovascular (12). Las células T CD8 son un pilar de la inmunidad antiviral, por lo que su disfunción puede hacer que el organismo se dirija de manera ineficiente a las células infectadas por virus.

### **Relación entre trastornos de la coagulación, trombosis y SARS-CoV-2/COVID-19**

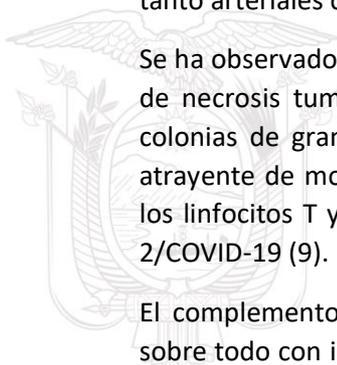
El músculo liso vascular tiene el receptor ECA2 y la TMPRSS2 que facilitan la entrada y proliferación del SARS-CoV-2 disminuyendo los efectos de regulación sobre el eje AngII/Ang-(1-7)/TAT1/receptor MAS (4,16). Los receptores MAS se expresan en las plaquetas; la estimulación de los receptores MAS por Ang-(1-7) aumentan la liberación de prostaciclina y óxido nítrico (NO) (27). La Ang II a través del receptor AT1 induce la síntesis de selectinas, integrinas y miembros de la superfamilia de inmunoglobulinas como la molécula de adhesión vascular-1 (VCAM-1) y la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), MCP-1 y NFB, IL6, IL8 y FNTa (26).

La evaluación del tejido pulmonar y otros órganos afectados como: corazón, hígado y riñón han mostrado evidencia de inflamación microvascular junto con trombos microvasculares tanto arteriales como venosos.

Se ha observado que las citocinas y las quimiocinas proinflamatorias que incluyen el factor de necrosis tumoral (FNT)  $\alpha$ , interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL 18; factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína 10 inducida por interferón gamma, proteína quimio-atrayente de monocitos y las proteínas inflamatorias de macrófagos 1- $\alpha$  sintetizadas por los linfocitos T y macrófagos; se elevaron significativamente en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 (9).

El complemento es un sistema mediador de la respuesta inmune innata que se activa sobre todo con infecciones bacterianas y se activa menos frecuentemente con infecciones virales. La cascada del complemento puede ser activada por la vía clásica activando complejos antígeno-anticuerpo, y la vía alternativa se estimula por antígenos de superficie específicos, la vía de la lectina iniciada por la unión de residuos de manosa en la superficie del patógeno. Todas estas vías convergen en una vía común que incluye la producción de C3 y C5 activado como mediadores inflamatorios. La opsonización del patógeno iniciado por C3 y finalizada en la formación del ataque del complejo de membrana C5b9 (MAC) que lisa las células resultando en muerte celular (26).

En humanos la excesiva activación del complemento provoca microangiopatía trombótica y disfunción multiorgánica (27). El síndrome hemolítico urémico atípico es un desorden raro caracterizado por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, insuficiencia renal aguda, a veces evoluciona con problema cardíaco es mediado por activación no controlada del complemento; estos pacientes tienen predisposición genética con variantes en la cascada de complemento. Situaciones como el embarazo, infecciones, ciertos medicamentos y enfermedades autoinmunes pueden activar auto anticuerpos que activan el complemento. Otra entidad la microangiopatía asociada a trasplante también está



	<p>CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19</p> <p>MTT2-PRT-0014-001</p>	<p><b>MTT2- NACIONAL</b></p> <p>Página 19 de 144</p>
--	---	--

asociada a hiperactivación del complemento. Los inhibidores del complemento ayudan a la supervivencia de estos pacientes y pueden revertir el daño renal y cardíaco (26).

Los inhibidores del complemento han dado buenos resultados en estudios en ratones con SARS-CoV y MERS-CoV revertiendo el daño cardíaco muy semejantes a los ocasionados por el SARS-CoV-2/COVID-19 y su asociación en pacientes que evolucionan con trombosis sistémica puede mejorar su evolución (26).

En pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 los macrófagos activados liberan citocinas, incluidas IL-1 $\beta$  e IL-6, que promoverán la expresión de moléculas de adhesión para la activación endotelial, la infiltración de células inflamatorias y la inflamación vascular. Las células endoteliales liberan citocinas proinflamatorias que contribuyen a la propagación de las lesiones microcirculatorias. El endotelio disfuncional se vuelve pro-adhesivo y procoagulante lo que conlleva a mayor mortalidad (5).

El FNT  $\alpha$  induce trombosis intravascular por supresión de trombomodulina y activa el factor tisular (F3) de la coagulación; además de su acción en la supresión del tono vascular y efecto inotrópico negativo. De ahí que la mortalidad de SARS-CoV-2/COVID-19 podría deberse a un “Síndrome de tormenta de citoquinas” o síndrome de activación de macrófagos a causa del virus; que degeneran en eventos trombóticos difusos que hace que se considere la terapia anticoagulante desde un inicio del cuadro (14).

El parámetro de laboratorio para reconocer el estado trombofílico es el aumento del dímero D (DD), producto de degradación de fibrina, tiempo de protrombina (TP), tiempo de trombolastina parcial activada (TTPa) y actividad antitrombina (AT), parámetros que estuvieron alterados en el 70% de los pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 no sobrevivientes frente a sobrevivientes.

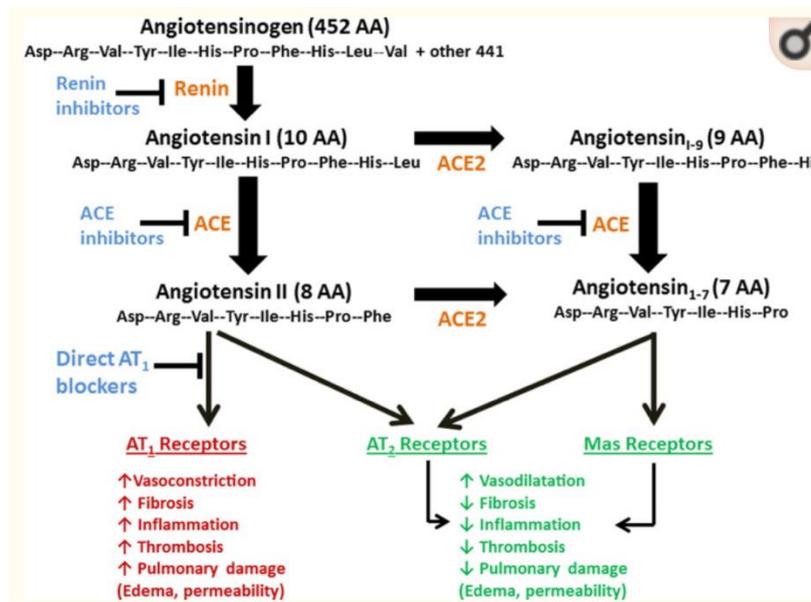
En 191 pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 atendidos en dos hospitales en Wuhan, se observó que los niveles de dímero D superiores a 1 $\mu$ g/mL al ingreso predijo un aumento de 18 veces en las probabilidades de morir antes del alta. Así como valores de dímero D superiores a 1.5  $\mu$ g/mL predicen enfermedad tromboembólica venosa con sensibilidad del 85% y especificidad de 88,5% y con un VPN 94,7% (8).

Adicionalmente, un porcentaje no despreciable de pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 pueden desarrollar coagulación intravascular diseminada (CID), como una respuesta sistémica aguda inflamatoria debido a la disfunción endotelial que altera la permeabilidad microvascular relacionada con mayor mortalidad (10,24,25).

Hay casos de isquemia cerebral y de miembros inferiores asociado a elevación de anticuerpos antifosfolípidicos, la relación con SARS-CoV-2/COVID-19 necesita más estudios para valorar su relación.

Una desregulación inmune, como se ve en el SARS-CoV-2/COVID-19, especialmente en las últimas etapas de la enfermedad, está relacionada con la disfunción endotelial, la trombosis y la permeabilidad microvascular; crucial en las infecciones virales (11,12). Figura 3. Se desconoce si estas alteraciones son debidas a efectos específicos del SARS-CoV-2/COVID-19 o son consecuencia de la tormenta de citocinas que da paso a la respuesta inflamatoria sistémica, tampoco está claro si estos cambios hemostáticos son por disfunción hepática

**Figura 3. Efectos contrareguladores de Angiotensina 1-7 sobre Angiotensina II**



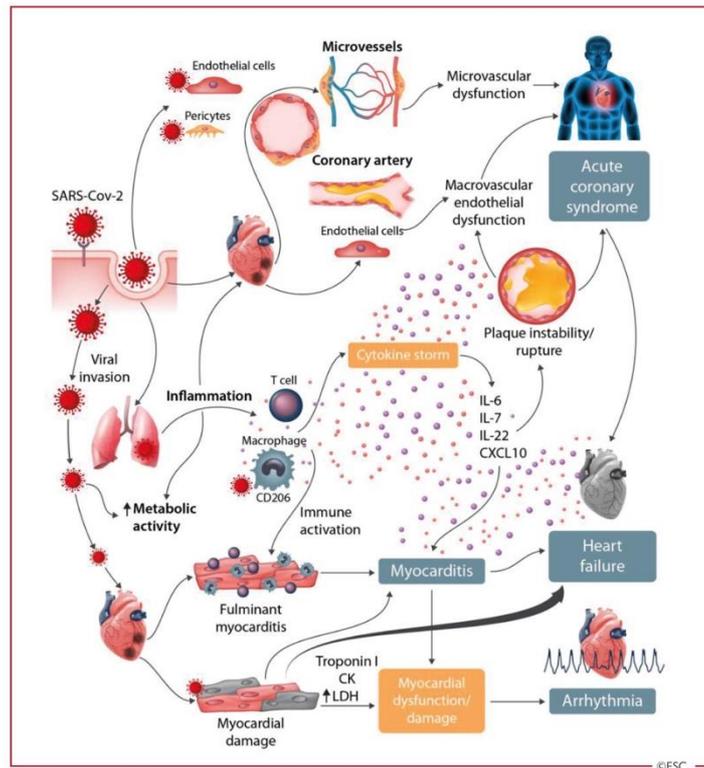
En un hospital del norte de Francia reportaron que 22/107 (20,6%) pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) presentaron embolia pulmonar (EP) siendo dos veces mayor que el control (20.6% vs 6.1%; riesgo de aumento absoluto de 14.4%, IC 95% 6.1 a 22.8%) (16).

Los pacientes con evidencia clínica de vasculitis o indicadores de laboratorio de inflamación como el aumento de los niveles de IL-6 y / o DD, deben considerarse medidas antiinflamatorias. Muchos de estos pacientes también deben considerarse para la anticoagulación completa, como la heparina, dependiendo del riesgo individual versus el beneficio.

Los estudios publicados por los cardiólogos de China y los resultados de las autopsias de los no sobrevivientes demostraron trombosis microvascular difusa, basado en estos hallazgos los médicos de China propusieron el uso de anticoagulación profiláctica pero la evidencia científica disponible no soporta lo suficiente esta indicación (26).

La presencia de microangiopatía y microtrombos también puede predisponer al paciente a microinfartos dentro de múltiples órganos, como el hígado, el corazón o el riñón, lo que exacerba aún más el estado de lesión y falla de múltiples órganos.

Los pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 a menudo muestran trastornos de coagulación, con disfunción orgánica y coagulopatía, resultando en una mayor mortalidad (12). Figura 4 (7).



**Figura 4. Implicaciones cardiovasculares en el SARS-CoV-2/COVID-19. Manifestaciones y mecanismos hipotéticos.**

### Relación con los trastornos de conducción, arritmias y SARS-CoV-2/COVID-19

Los pacientes con enfermedad cardiovascular presentan tres veces mayor probabilidad de requerir UCI; y en los casos con antecedente de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la probabilidad aumenta dos veces (28), lo que incrementa <<per se>> la probabilidad de esta población de presentar trastornos cardiacos relacionados con taquiarritmias y bradiarritmias (29).

Wang, D., y colaboradores (2020); al estudiar a 138 pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19, evidenciaron una prevalencia de HTA 58%, enfermedad cardiaca previa en el 25% y arritmias (no especificadas) en el 17% de pacientes con síntomas severos de infección por SARS-CoV-2 (30). Guo, T., y colaboradores (2020) en un estudio de 187 pacientes SARS-CoV-2/COVID-19 positivo, reportaron una incidencia de arritmias malignas de 11.5% en pacientes con troponinas en aumento (31). De igual manera los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) en el contexto de SARS-CoV-2/COVID-19 tienen un pronóstico desfavorable (32).

Los pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 que presentan afectación sistémica, además de presentar los síntomas respiratorios clásicos, pueden estar taquicárdicos *con o sin* palpitaciones (33); hecho relacionado sobre todo con procesos febriles, falta de aire o dolor. Sin embargo, existen cuadros que predisponen el desarrollo de arritmias, en los que el paciente requiere de *especial atención*; principalmente cuando se encuentran en el contexto de: 1) injuria e isquemia miocárdica; 2) Choque cardiogénico/séptico; 3) hipoxia; 4) trastornos electrolíticos; 5) procesos inflamatorios sistémicos; 6) medicación que

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19	<b>MTT2- NACIONAL</b>
	MTT2-PRT-0014-001	Página 22 de 144

prolonga el intervalo QT; 7) procesos febriles que desenmascaran canalopatías (Síndrome de Brugada); 8) Causas congénitas (Síndrome de QT largo) (33,34).

Dentro de las múltiples manifestaciones clínicas descritas por la infección de SARS-CoV-2, la afectación cardiaca es de vital importancia, debido a que las manifestaciones clínicas de esta suelen presentarse mediante episodios arrítmicos, secundarios a procesos inflamatorios (miocarditis) y/o relacionados con los esquemas de tratamiento planteados (29).

Es necesario tomar en cuenta que la fisiopatología de las arritmias, ha sido estudiada en procesos virales que han producido miocarditis, como la causa subyacente, así como, en el escenario del empleo de fármacos que prolongan el QT (34). Siendo la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 una causa inédita de patología cardiaca.

Para abordar este tema, mencionaremos las principales arritmias y el contexto en que se desarrollan (29).

### **Taquicardia sinusal en infección por SARS-CoV-2/COVID-19**

Es la arritmia más común en esta población (33). La presencia de taquicardia sinusal en reposo, es un <<signo de alerta>> y debe ser evaluada para identificar la causa subyacente. Esta puede estar presente en procesos fisiológicos relacionados con la liberación fisiológica de catecolaminas como en situaciones de estrés, ejercicio, dolor, ansiedad, consumos de fármacos (beta - agonistas). De igual manera está presente en condiciones patológicas por causas cardíacas y no cardíacas como: 1) tromboembolia pulmonar; 2) Hipoxia; 3) Hipoglicemia; 4) Deshidratación; 5) Hiperkalemia; 6) Hipomagnesemia; 7) Hipocalcemia; 8) Sepsis; 9) Choque; 10) Hemorragia; 11) Toxicológicas (por consumo y en abstinencia); 12) Anemia; 13) Embarazo; 14) Hipertiroidismo; 15) Feocromocitoma; 16) Disautonomía y 17) Fiebre (33,36).

### **Fibrilación auricular y flúter auricular en infección por SARS-CoV-2/COVID-19**

Tanto la fibrilación auricular (FA) (paroxística, persistente, permanente, post – ablación, post cardioversión, post quirúrgica) como el flúter auricular son procesos autolimitados desencadenados por procesos inflamatorios (sepsis, autoinmunes, respuesta postintervención) (37). Onder, G. y colaboradores, en un estudio de 355 pacientes, reportaron una prevalencia de 24.5% (87 pacientes) de FA en pacientes con infección de SARS-CoV-2/COVID-19. Además, reporta una prevalencia de 9.6% de accidente cerebrovascular, condición que guarda relación directa con la FA (38).

En lo que respecta a la fisiopatología de la génesis arrítmica, es de carácter multifactorial, hay una gran liberación de citocinas inflamatorias: 1) Interleucinas 1 $\beta$ , 2, 6, 8, 10, 12; 2) proteína C reactiva (PCR); 3) Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF); 4) Factor de crecimiento tumoral (TGF); 5) Factor de von Willebrand (FvW); 6) FNT - $\alpha$ ; y 7) CD40. Estos mediadores de la inflamación ejercen un *feedback positivo*, aumentando el estrés oxidativo preexistente (local y sistémico), produciendo alteraciones a nivel del calcio iónico (37,39).

A esto se suma: 1) la activación local del SRAA; 2) la cascada de activación de las protein – quinasas activadas por mitógenos (MAPK), 3) el efecto de la Ang II en la vía del transductor

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 23 de 144
--	---	---

de señal y activador de transcripción dependiente de quinasas de Janus (receptores de citocinas). Induciendo la generación de fibroblastos (37,40).

Esto genera un aumento del depósito de colágeno y fibronectina entre los miocitos auriculares (individuales), separando las células miocárdicas auriculares, lo que se manifiesta por aumento de la fibrosis y dilatación auricular. Este remodelado anatómico, va de la mano de un remodelado eléctrico (ensanchamiento de la longitud de onda) por alteración de las propiedades biofísicas del tejido auricular, permitiendo la instauración de la arritmia y su perpetuación (37).

Cabe mencionar, que estas alteraciones observadas en estudios post – mortem de pacientes no COVID-19, son compatibles con hallazgos histológicos compatibles con miocarditis (auricular) (37,40).

### **Taquicardia Ventricular**

Este tema debe ser abordado desde dos puntos de vista, miocarditis y prolongación del QT secundaria al uso de fármacos (34).

### **Miocarditis y arritmias ventriculares.**

La miocarditis es una enfermedad inflamatoria severa del músculo cardiaco. Usualmente, está relacionada con infecciones virales o trastornos de desregulación del sistema inmune. Las arritmias supraventriculares son las de mayor prevalencia en este contexto, siendo de carácter autolimitado (41).

Con respecto a las arritmias ventriculares, su manifestación clínica es muy heterogénea e incluye la presencia de taquiarritmias y bradiarritmias, las cuales ponen en peligro la vida del paciente por inestabilidad hemodinámica y la rapidez de su evolución (41).

En la *miocarditis* aguda como en la *miocarditis previa*. Las arritmias ventriculares son la causa de muerte súbita sobre todo en la población masculina joven. Se ha reportado que son secundarias a miocarditis linfocítica, se han observado principalmente en miocarditis de células gigantes (29%) y sarcoidosis cardiaca (55%) [41,42].

Peretto, y col. (2020), reporta que las características y carga arrítmica no eran muy diferentes entre la miocarditis aguda y la miocarditis previa. Y los que se conocían como factores de mal pronóstico (genoma viral en biopsia endomiocárdica y QRS > 120 ms) no demostraron una asociación significativa en eventos arrítmicos mayores. Sin embargo, se registraron arritmias ventriculares letales en cuadros de miocarditis leves con función sistólica preservada; los pacientes con peor pronóstico fueron los que tuvieron alteraciones de la motilidad anteroseptal, hechos que contradicen lo expuesto en artículos incluso de la autoría del mismo grupo (41,42).

Cabe destacar, que el hallazgo más importante en pacientes con miocarditis aguda fue una mayor incidencia de arritmias ventriculares polimórficas e irregulares, en comparación a los pacientes con miocarditis previa; lo que sugiere un origen multifocal como sustrato arritmogénico. Hecho confirmado por resonancia magnética cardiaca (realce tardío de gadolinio) y mapeo electro anatómico (voltajes bajos en el estudio electrofisiológico)

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 24 de 144
--	---	---

observados en zonas baso-apicales (amplias), lo que sugiere la presencia de un <<sustrato caliente>> (41).

En arritmias ventriculares monomórficas (sostenidas y no sostenidas), la presencia de irregularidades en la longitud de ciclo se asocia a un sustrato más profundo y con circuitos de reentrada con salidas endocárdicas y epicárdicas (41-43).

Las taquicardias ventriculares monomórficas con longitudes de ciclo regular fueron más comunes en pacientes con circuitos estables (en relación con la escara). Este hecho guarda relación con procesos tardíos de la miocarditis en resolución y/o resuelta. Incluso posterior a la resolución puede observarse la prevalencia de arritmias ventriculares monomórficas y extrasístoles ventriculares (bigeminadas y trigeminadas), lo que sugiere la presencia de un <<sustrato frío>> (41,42).

La genética juega un rol importante en el desarrollo de arritmias, en ambas fases. Durante la fase aguda, existen alteraciones en la expresión de proteínas del desmosoma. Cabe mencionar que varias hipótesis se han planteado para explicar la arritmogenicidad de la fase aguda de la miocarditis, entre estas se encuentran: 1) un efecto citopático directo que produce inestabilidad eléctrica por lisis de la membrana celular; 2) enfermedad vascular isquémica (macro y microvascular) observada sobre todo en el virus endotelial (parvovirus B19); 3) disfunción de las uniones Gap por alteración de las conexinas (Coxsackie virus B3 en modelos animales); 4) alteraciones relacionadas al calcio intracelular y 5) falla de los canales de calcio (miocardiopatía arritmogénica/ canalopatías) (41,42).

De igual manera se han descrito arritmias ventriculares secundarias a granulomas (miocarditis de células gigantes y sarcoidosis cardiaca), por efecto de masa sobre el sistema de conducción; lo que explica en muchos casos también la presencia de bloqueos auriculo ventriculares (41).

En cuanto a la evidencia sobre la asociación entre miocarditis por SARS-CoV-2, existen dos casos reportados (ANEXO 1), los cuales reportan la presencia de arritmias ventriculares (44,45).

### **Bloqueo aurículo – ventricular e Infección por SARS-CoV-2/COVID-19**

Ammirati y colaboradores (2020), mencionan en su publicación que no hay evidencia de bloqueo auriculo ventricular (AV) de novo (46). Sin embargo, recientemente se publicó un case report, que indica la presencia de bloqueo AV de tercer grado transitorio en un paciente SARS-CoV-2/COVID-19 positivo. Destaca el hecho, que el paciente se encontraba en UCI, con tratamiento antiviral e hidroxiclороquina (47). Con estos datos, no podemos aseverar si fue secundario a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 o al uso de medicamentos (antivirales e hidroxiclороquina), los cuales prolongan el QT y hay casos reportados de bloqueo AV completo mediado por este mecanismo tanto para cloroquina como hidroxiclороquina (48,49).

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 25 de 144
--	---	---

### Síndrome de QT largo e Infección por SARS-CoV-2/COVID-19

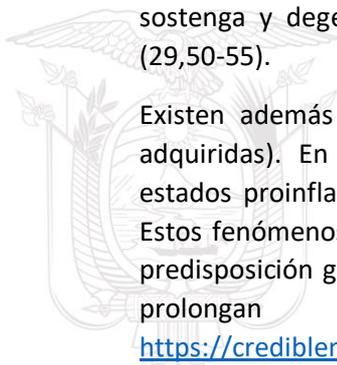
El síndrome de QT largo es una condición genética muy heterogénea, relacionada con la codificación de canales iónicos, principalmente con las corrientes de potasio ( $I_{K_r}$ ). Electrocardiográficamente se caracteriza por un intervalo QT anormalmente prolongado [ $> 470$  ms en Hombres y  $480$  ms en mujeres (33)], esto se da por una prolongación de la fase de repolarización ventricular, lo que aumenta el riesgo de arritmias malignas que deriven en muerte súbita. Los genes implicados (más de 500 mutaciones) son *KCNQ1*, *HERG*, *SCN5A*, *KCNE1*, *KCNE2*, *ANKB*, *KCNJ2*, *CACNA1*, *CAV3* y *SCN4B* (29,50-55).

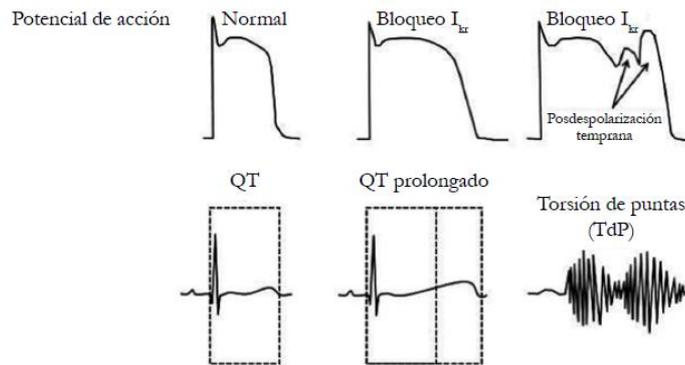
Existen pacientes con síndrome de QT largo, que son portadores asintomáticos, esto es debido a que éste tiene penetrancia incompleta. Sin embargo, existen portadores de mutaciones que pueden manifestar arritmias malignas al recibir alguno de los fármacos que prolongan el QT (29,50-55).

Estos pacientes presentan polimorfismos (frecuentes en la población) que son más susceptibles de desarrollar arritmias malignas. Entre los polimorfismos más comunes se encuentra el R1047L, *KCNH2* (20 polimorfismos asociados a este gen), Nav1.5 (canal de sodio), H558R (presente en el 30% de la población); S1103Y (frecuente en afrodescendientes); todos implicados en el desarrollo de arritmias polimórficas (Torsión de puntas, TdP). Pese a que la TdP es una arritmia autolimitada, existe la posibilidad que se sostenga y degenera en fibrilación ventricular (FV) con la consecuente muerte súbita (29,50-55).

Existen además condiciones que recrean estas alteraciones del intervalo QT (formas adquiridas). En relación con isquemia miocárdica, hipotermia, hipokalemia, sepsis y estados proinflamatorios (51), así como con el uso de medicación que prolonga el QT. Estos fenómenos sugieren que las formas adquiridas del Sd. de QT largo, presentan una predisposición genética para hacerlo. Para más información sobre los medicamentos que prolongan el QT, se recomienda la pagina web <https://crediblemeds.org/pdftemp/pdf/CombinedList.pdf>.

Entre los genes que predisponen a arritmias malignas con el uso de fármacos, se encuentra el gen HERG (derivado de las siglas de su denominación en inglés “human ether-a-go-go-related” gene) relacionado con el canal de potasio (subunidad alfa). El bloqueo del canal de potasio enlentece la repolarización ventricular y la duración del potencial de acción del miocito (fase 3), lo que favorece la reactivación de la entrada de otros iones (principalmente calcio), produciendo corrientes de despolarización, con la consiguiente generación de posdespolarizaciones tempranas, que pueden desencadenar arritmias malignas (mecanismo de reentrada). Condición que se exagera ante cuadros de bradicardia, hipokalemia, así como con el uso de ciertos fármacos, Figura 5.





**Figura 5: Modificación de la duración del potencial de acción de una fibra de Purkinje y su correlato con el electrocardiograma (ECG). Tomado de Keller, G, y col (52).**

En lo que respecta a la infección por SARS-CoV-2, el principal factor de riesgo es el uso de fármacos que prolongan el QT, principalmente por los diversos esquemas de tratamiento que se están empleando (cloroquina/hidroxicloroquina, antivirales, macrólidos). A esto hay que agregar que el esquema de tratamiento sugerido, *per se*, tendría un efecto proarrítmico (34).

<<Afortunadamente, el efecto de la cloroquina en la prolongación del QT es muy modesto y no resulta significativo en pacientes sin Sd. de QT largo>> (29); de igual manera para la hidroxicloroquina, un derivado menos tóxico. Ambos fármacos se metabolizan a través del citocromo P450 (CYP3A4).

El efecto terapéutico y los eventos adversos guardan relación con la concentración del fármaco libre. La misma que está relacionada tanto con la administración de *novo* como con el desplazamiento de un fármaco desde su sitio de unión, por la presencia de un segundo fármaco (inhibidor de CYP3A4 o sus subunidades), teniendo como consecuencia el aumento de los efectos terapéuticos y adversos de la primera droga.

Esta situación ha sido descrita en asociaciones de macrólidos con otros fármacos, entre ellos el Ritonavir; el cual al inhibir el CYP1A2, CYP2C, CYP2D6 (parte del grupo enzimático del citocromo P450), favorecerían la concentración sérica de la Cloroquina/Hidroxicloroquina.

De igual manera, se han planteado asociaciones con fármacos como el Lopinavir (inhibidor potente del CYP3A4), azitromicina (antibiótico de 15 carbonos con propiedades antivirales y antiinflamatorias) (55) con actividad débil en la inhibición del CYP3A4 y actividad conocida de prolongación del QT. Y con respecto al Remdesivir, se desconoce si tiene algún efecto en la prolongación del QT.

Situaciones que favorecen el aumento de la biodisponibilidad de la cloroquina/hidroxicloroquina, sumado a la disminución del metabolismo por la asociación con inhibidores de la enzima CYP3A4; lo que genera un aumento de la concentración plasmática del fármaco y la prolongación significativa del QT.

Cabe mencionar que además del efecto mencionado, posee actividad bloqueante de receptores alfa, por lo que su uso puede asociarse con hipotensión.

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 27 de 144
--	---	---

## Síndrome de Brugada e Infección por SARS-CoV-2/COVID-19

En cuanto a la fisiopatología del Sd. de Brugada, se da por una alteración en los canales iónicos de sodio (Na<sup>+</sup>), calcio (Ca<sup>+</sup>), o potasio (K<sup>+</sup>), lo que causa una disminución en la corriente de entrada de iones (Na<sup>+</sup>) y (Ca<sup>+</sup>) y aumento en las corrientes de salida de (K<sup>+</sup>). Alrededor del 30% de pacientes presentan mutaciones en el gen *SCN5A* (más de 100 mutaciones reportadas), que codifica la subunidad alfa del canal de sodio cardiaco, responsable de la disfunción de este (29). Estos cambios producen una pérdida del potencial de acción a nivel epicárdico del ventrículo derecho, lo que puede desencadenar arritmias ventriculares malignas y muerte súbita (56,57).

En pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 que se acompañan de eventos sincopales debe sospecharse la presencia de Sd. de Brugada, sobre todo durante episodios de fiebre (58).

Con respecto, al tratamiento de la infección SARS-CoV-2/COVID-19 la medicación utilizada no se encuentra en la lista de medicamentos que se deban evitar en Sd. de Brugada (29).

Los medicamentos que se contraindican en Sd de Brugada se detallan en el pagina web <https://www.brugadadrugs.org/upload-dir/Drugs%20in%20Brugada%20syndrome%20letter%20SPANISH.pdf>

## Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica

Es una enfermedad Heterogénea, de origen hereditario, caracterizado por arritmias ventriculares polimórficas en relación con la liberación de catecolaminas (situaciones de estrés y/o ejercicio) [29,59].

En las pruebas genéticas, se han identificado mutaciones hasta en 5 genes de los que destaca el gen del receptor de rianodina (RyR2), siendo el más frecuente el de rianodina 2; La calsecuestrina cardiaca (CASQ2), la triadina de la unión estrecha, calmodulina y KCNJ2 (29,59).

En el contexto de la infección de SARS-CoV-2, no se han descrito episodios de taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (TVPC), desencadenados por fiebre, sin embargo, podemos especular que, ante la *descarga emocional*, propia de la coyuntura actual, pueden presentarse casos de esta patología en pacientes SARS-CoV-2/COVID-19 positivos (29,59).

Así mismo, en pacientes con diagnóstico previo de TVPC e infección SARS-CoV-2/COVID-19, en tratamiento con betabloqueantes y fármacos antiarrítmicos del grupo 1C (Flecainida). El uso de los esquemas de tratamiento más difundidos, estarían contraindicados; ya que al suspender el tratamiento (betabloqueante ± antiarrítmico 1C), aumentaría el riesgo de arritmias, por la patología de base y/o eventos adversos de la medicación para el tratamiento de SARS-CoV-2/COVID-19 (29,59).

Otra consideración para tomar en cuenta, con respecto a la terapéutica, va de la mano del uso de vasoactivos en caso de inestabilidad hemodinámica, los que estarían contraindicados.

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 28 de 144
--	---	---

## CONCLUSIÓN:

Ante la posibilidad de arritmias ventriculares y trastornos de la conducción por infección de SARS-CoV-2, las principales causas probables son 1) alteraciones en la cascada de señal de los receptores de angiotensina; 2) tormenta de citocinas; 3) miocarditis; 4) alteraciones genéticas relacionadas con arritmias ventriculares; 4) El uso de fármacos que prolongan el QT (29,50,52). Por lo que la estratificación del riesgo arrítmico debe ser evaluado previo al inicio de tratamiento; y en pacientes en tratamiento, se sugiere seguimiento de cerca (34).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Vaduganathan M, Vardeny O, Pharm.D., Michel T, McMurray J, Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *nejm.org* April 23, 2020
- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 2020.
- Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* 2020;367(6485):1444-1448.
- Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, Motta-Santos D, Alenina N, Bader M, Campagnole-Santos MJ. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiol Rev* 2018;108(1):505-553.
- Liu P, Blet A, Smyth D, Li H, The Science Underlying COVID-110: Implications for the Cardiovascular System, 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.0475410
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Muller MA, Drosten C, Pohlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020.
- ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. *Ap* 2020.
- Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203(2):631-7.
- Karakike E, Giamarellos-Bourboulis E. Macrophage activation-like syndrome. *Front Immuno.* 20110; 10: p. 55
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 20110 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020;3105(10223):4107-506.
- Youn JC, Yu HT, Lim BJ, Koh MJ, Lee J, Chang DY, Choi YS, Lee SH, Kang SM, Jang Y, Yoo OJ, Shin EC, Park S. Immunosenescent CD8+ T cells and C-X-C chemokine receptor type 3 chemokines are increased in human hypertension. *Hypertension* 2013;62(1):126-33.
- Zhang MD, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W and Jiang W. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *NEJM.* 2020.
- Bertram S, Heurich A, Lavender H, Gierer S, Danisch S, Perin P. Influenza and SARS-Coronavirus Activating Proteases TMPRSS2 and HAT Are Expressed at Multiple Sites in Human Respiratory and Gastrointestinal Tracts. *PLoS One.* 2012; 7(4): e35876.
- Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020.

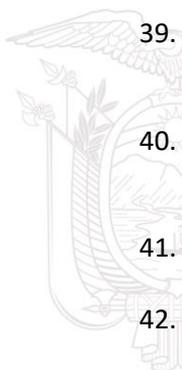
	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 29 de 144
--	---	---

15. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q, Huang H, Yang B, Huang C. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology* 2020.
16. Poissy J; Goutay J; Caplan M; Parmentier E; Duburcq T; Lassalle F. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. *10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430*.
17. Danser AH, Epstein M, Batlle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082> Hypertension. HYPERTENSION. AHA.120.15082
18. Allred A, Diz D, Ferrario C, Chappell M. (2000) Pathways for angiotensin-(1-7) metabolism in pulmonary and renal tissues. *Am J Physiol Renal Physiol*. 279: F841-F850.
19. Fernandes L, Fortes ZB, Casarini DE, Nigro D, Tostes RC, Santos RA, de Carvalho MH. (2005) Role of PGI2 and effects of ACE inhibition on the bradykinin potentiation by angiotensin-(1-7) in resistance vessels of SHR. *Regul. Pept.*, 127:183-189.
20. Kucharewicz I, Chabielska E, Pawlak D, Matys T, Rólkowski R, Buczek W. (2000) The antithrombotic effect of angiotensin-(1-7) closely resembles that of losartan. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 1:268- 272.
21. Höcht C, Gironacci MM, Mayer MA, Schuman M, Bertera FM, Taira CA. Involvement of angiotensin-(1-7) in the hypothalamic hypotensive effect of captopril in sinoaortic denervated rats. *Regul Pept*. 2008 Feb 7;146(1-3):58-66. Epub 2007 Aug 15.
22. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med*. 2020 Apr 20
23. Giancchetti G, Sechi L, Rilli S, Carey R. (2005) The rennin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolims and diabetes. *Trends in Endocrinology and Metabolism*.16(3):120:126.
24. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med*. 2018;378(4):345–53.
25. Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute infection and myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;380(2):171–6.
26. Campbell CM, Kahwash R. Will Complement Inhibition be the New Target in Treating COVID-19 Related Systemic Thrombosis? *Circulation [Internet]*. 2020;1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32271624>
27. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. [Internet]. *Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine*. 2020. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32294809>.
28. Li, Bo, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*, 2020: 1-8.
29. Wu, C. I., Postema, P. G., Arbelo, E., Behr, E. R., Bezzina, C. R., Napolitano, C., ... & Wilde, A. A. (2020). SARS-CoV-2, COVID-19 and inherited arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm*.
30. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. Epub 2020/02/08. doi: 10.1001/jama.2020.1585. PubMed PMID: 32031570.



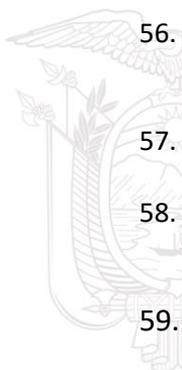
	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 30 de 144
--	---	---

31. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
32. Zheng, Y. Y., Ma, Y. T., Zhang, J. Y., & Xie, X. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*, 17(5), 259-260.
33. Prutkin, J., Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Arrhythmias and conduction system disease. Uptodate, 2020.
34. Torres-Fonseca, X., Oña, F., Arregui, R. (2020). Hidroxicloroquina y Azitromicina, una estrategia terapéutica con alto riesgo de muerte súbita. *Cardiolatina*. Buenos Aires. Argentina. [http://cardiolatina.com/wp-content/uploads/2020/03/hidroxicloroquina\\_azitromicina\\_muerte\\_subita-5.pdf](http://cardiolatina.com/wp-content/uploads/2020/03/hidroxicloroquina_azitromicina_muerte_subita-5.pdf)
35. Henning A, Krawiec C. Sinus Tachycardia. [Updated 2020 Jan 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553128/>
36. Coronavirus & Dysautonomia (2019); Dysautonomia International coronavirus information page. New York, EU.: Dysautonomia International. Recuperado de <https://www.dysautonomiainternational.org/page.php?ID=7>
37. Hadi, H. A., Alsheikh-Ali, A. A., Mahmeed, W. A., & Al Suwaidi, J. M. (2010). Inflammatory cytokines and atrial fibrillation: current and prospective views. *Journal of inflammation research*, 3, 75.
38. Onder, G., Rezza, G., & Brusaferro, S. (2020). Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *Jama*.
39. Galea, R., Cardillo, M. T., Caroli, A., Marini, M. G., Sonnino, C., Narducci, M. L., & Biasucci, L. M. (2014). Inflammation and C-reactive protein in atrial fibrillation: cause or effect?. *Texas Heart Institute Journal*, 41(5), 461-468.
40. Steinberg, I., Brogi, E., Pratali, L., Trunfio, D., Giuliano, G., Bignami, E., & Forfori, F. (2019). Atrial Fibrillation in Patients with Septic Shock: A One-Year Observational Pilot Study. *Turkish Journal of Anaesthesiology and Reanimation*, 47(3), 213.
41. Peretto, G., Sala, S., Rizzo, S., De Luca, G., Campochiaro, C., Sartorelli, S., ... & Thiene, G. (2019). Arrhythmias in myocarditis: state of the art. *Heart rhythm*, 16(5), 793-801.
42. Peretto, G., Sala, S., Rizzo, S., Palmisano, A., Esposito, A., De Cobelli, F., ... & Thiene, G. (2020). Ventricular Arrhythmias in Myocarditis: Characterization and Relationships With Myocardial Inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(9), 1046-1057.
43. Anzini, M., Merlo, M., Artico, J., & Sinagra, G. (2016). Arrhythmic risk prediction of acute myocarditis presenting with life-threatening ventricular tachyarrhythmias. *International Journal of Cardiology*, 212, 169-170.
44. Hu, H., Ma, F., Wei, X., & Fang, Y. (2020). Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *European heart journal*.
45. Zeng, J. H., Liu, Y. X., Yuan, J., Wang, F. X., Wu, W. B., Li, J. X., ... & Li, Y. J. (2020). First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection*, 1.
46. Ammirati, E., & Wang, D. W. (2020). SARS-CoV-2 inflames the heart. The importance of awareness of myocardial injury in COVID-19 patients. *International Journal of Cardiology*.
47. Azarkish, M., Eslami, M., & Mollazadeh, R. (2020). Transient complete heart block in a patient with critical COVID-19. *European Heart Journal*.
48. Reuss-Borst, M., Berner, B., Wulf, G., & Müller, G. A. (1999). Complete heart block as a rare complication of treatment with chloroquine. *The Journal of rheumatology*, 26(6), 1394-1395.



	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 31 de 144
--	---	---

49. FELLAT, R., & BI-ÉZNOMAR, M. (1998). THIRD—DEGREE ATRIOVENTRICULAR BLOCK IN A PATIENT UNDER CHLOROQUINE THERAPY. *Rev. Rhum.[Engl. Ed.]*, 65(1), 58-62.
50. Medeiros-Domingo, A., Iturralde-Torres, P., & Ackerman, M. J. (2007). Clínica y genética en el síndrome de QT largo. *Revista española de cardiología*, 60(7), 739-752.
51. Lazzerini, P. E., Capocchi, P. L., & Laghi-Pasini, F. (2015). Long QT syndrome: an emerging role for inflammation and immunity. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 2, 26.
52. Keller, Guillermo & Villa Etchegoyen, Cecilia & Girolamo, Guillermo. (2016). Prolongación del Intervalo QTc inducida por Fármacos. Manual de Buenas Prácticas en Farmacovigilancia, Edition: Primer Edición, 2016., Chapter: 21, Publisher: Ediciones Farmacológicas, Buenos Aires., Editors: Inés Bignone, Santiago Schiaffino, pp.257-282
53. Bohnen, M. S., Peng, G., Robey, S. H., Terrenoire, C., Iyer, V., Sampson, K. J., & Kass, R. S. (2017). Molecular pathophysiology of congenital long QT syndrome. *Physiological reviews*, 97(1), 89-134.
54. World Health Organization, WHO (2017). The cardiotoxicity of antimalarials Executive summary. Ginebra, Suiza. WHO Evidence Review Group Meeting, 13–14 October 2016 Varembe Conference Centre, Geneva, Switzerland. <https://www.who.int/malaria/mpac/mpac-mar2017-erg-cardiotoxicity-report-session2.pdf>
55. Sevilla-Sánchez, D., Soy-Muner, D., & Soler-Porcar, N. (2010). Utilidad de los macrólidos como antiinflamatorios en las enfermedades respiratorias. *Archivos de Bronconeumología*, 46(5), 244-254.
56. García-Castro, M., García, C., Reguero, J. R., Miar, A., Rubín, J. M., Álvarez, V., ... & Coto, E. (2010). Espectro mutacional del gen SCN5A en pacientes españoles con síndrome de Brugada. *Revista española de cardiología*, 63(7), 856-859.
57. Kabra, N., Gupta, R., Aronow, W. S., & Frishman, W. H. (2019). Sudden Cardiac Death in Brugada Syndrome. *Cardiology in review*.
58. Chang D, Saleh M, Garcia-Bengo Y, Choi E, Epstein L, Willner J, COVID-19 Infection Unmasking Brugada Syndrome, *HeartRhythm Case Reports* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2020.03.012>.
59. López-Pérez, M., Jiménez-Jáimez, J., Gil Jiménez, T., Macías-Ruiz, R., Álvarez-López, M., & Tercedor-Sánchez, L. (2014). Taquicardia ventricular catecolaminérgica polimórfica: una entidad de diagnóstico difícil. *Revista Española de Cardiología*, 67(03), 229-231



## ANEXOS

<b>Anexo 1.- comparación de los <i>case reports</i> sobre miocarditis por SARS-CoV-2/COVID-19.</b>	
<b>Hu, H., (2020) [44]</b>	<b>Zeng, J. H., (2020) [45]</b>
Varón 37 años	Varón de 63 años
Miocarditis fulminante	Miocarditis fulminante
Insuficiencia cardiaca	Insuficiencia cardiaca
Choque cardiogénico	Choque cardiogénico
Alteraciones ecocardiográficas (diámetros)	Alteraciones ecocardiográficas (diámetros)
FEVI: 27% (disfunción ventrículo izquierdo)	FEVI: 32% (disfunción biventricular).
NO hipertensión pulmonar.	Hipertensión Pulmonar: 44 mmHg.
Vasoactivos/Sin ventilador.	Vasoactivos/Ventilador/ECMO
FEVI post miocarditis: 66%	FEVI post miocarditis: 68%
SARS-CoV-2 positivo (resto de marcadores virales negativos).	SARS-CoV-2 positivo; Cándida positivo, herpesvirus ( $\alpha$ y $\beta$ ) positivos y Bacteroides ovalus positivo.
Mejoría de parámetros hemodinámicos.	Choque séptico y coagulación intravascular diseminada.
Mejora de parámetros 7 días después.	Muerte a los 33 días de hospitalización.
<b>SIN REPORTE DE ARRITMIAS VENTRICULARES</b>	<b>SIN REPORTE DE ARRITMIAS VENTRICULARES</b>

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19	<b>MTT2- NACIONAL</b>
	MTT2-PRT-0014-001	Página 33 de 144

## 2. ¿CUÁLES SON LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES PARA PRESENTAR COMPLICACIONES ASOCIADAS A INFECCIÓN POR SARS-CoV-2/COVID-19?

### RECOMENDACIONES

*Las estrategias en prevención primaria y secundaria para enfermedades crónico-degenerativas deberán ser abordadas de forma multidisciplinaria, donde el control óptimo de las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus deberá ser una prioridad (3, 4, 5, 6). La evidencia sugiere que la edad es proporcional al riesgo de complicaciones (3), la enfermedad cardiovascular, la hipertensión, y la diabetes tiene respectivamente el triple, el doble y el doble de riesgo de requerir ingreso a UCI en pacientes con infección por SARS- CoV-2/ COVID-19 (5). La obesidad y tabaquismo se consideran en algunas series como un factor de riesgo de severidad en pacientes con infección por SARS- CoV-2/ COVID-19 (5-14).*

#### Nivel evidencia C

*En pacientes sin infección por SARS- CoV-2/ COVID-19, con esquemas antihipertensivos establecidos y con un adecuado control de la hipertensión arterial, se recomienda mantener el uso de fármacos bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona, al no existir suficiente evidencia para discontinuarlos (5,8, 16).*

#### Nivel de evidencia C

*En pacientes sanos con sospecha o con riesgo de infección de SARS- CoV-2/ COVID-19, no existe evidencia suficiente hasta la actualidad que recomiende el uso profiláctico del bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona (5, 8. 16)*

#### Nivel de evidencia C

*En paciente infectados por SARS- CoV-2/ COVID-19 estables que se encuentren en tratamiento con IECA o ARA2, estos fármacos se deben continuar utilizando (8).*

#### Nivel de evidencia B

*En pacientes con neumonía confirmada por SARS- CoV-2/ COVID-19 hospitalizados que se encuentran en tratamiento vigente con bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona, se debe mantener un monitoreo continuo de la presión arterial y de la función renal; en este contexto la suspensión de este grupo de fármacos se discontinuará en función de la condición hemodinámica de estos pacientes (estados de choque, necesidad de vasopresores o daño renal agudo) (5, 8. 16).*

#### Nivel de evidencia C

### PUNTO DE BUENA PRACTICA MÉDICA

- *Se recomienda implementación de protocolos individualizados por cada rama de las especialidades con la finalidad de establecer un manejo apropiado de enfermedades crónico-degenerativas en pacientes con infección por SARS- CoV-2/COVID-19 con el objetivo de reducir el impacto de las complicaciones y la necesidad de ingreso a unidad de cuidados*

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 34 de 144
--	---	---

**intensivos.**

- Para el paciente con diagnóstico reciente o establecido de Hipertensión Arterial, más infección por COVID-19. Es de suma importancia enfocarnos en el estado y gravedad del paciente, que varía desde asintomático u oligoasintomático a pacientes con criterios de gravedad y UCI, relacionado directamente en la elección del tratamiento para combatir el coronavirus, por lo cual consideramos de utilidad revisar interacciones medicamentosas con tratamientos farmacológicos experimentales utilizados en el tratamiento por la pandemia por SARS CoV-2/ COVID 19, que nos permitan utilizar el antihipertensivo con menor riesgo de reacciones adversas.*

## JUSTIFICACIÓN

Los factores de riesgo asociados a complicaciones por esta enfermedad se han atribuido a la sobreexpresión del receptor de ECA2 principalmente en patologías cardiovasculares (1). La sobreexpresión de la enzima resulta una oferta para la unión con mayor afinidad a la región RBD 2019-nCoV del virus y con esto fomentando su mayor virulencia (2). La principal vía de fijación al epitelio es a través del receptor de ECA2 el mismo que también se expresa en el corazón, contrarrestando los efectos de la angiotensina II en estados con activación excesiva del sistema renina-angiotensina como HTA, IC y aterosclerosis. Además del corazón y el pulmón, los receptores ECA2 se expresan en el epitelio intestinal, el endotelio vascular y los riñones, proporcionando un mecanismo para la disfunción multiorgánica que se puede ver con la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (3).

Los factores que mayor evidencia tienen actualmente para complicaciones por SARS-CoV-2/COVID-19 son los siguientes:

### 1. Edad:

En la mayoría de reportes sobre todo provenientes de China e Italia que han sido los primeros países con más número de casos, los pacientes más afectados son los mayores de 65 años, un reporte de China que fue publicado en la revista New England of Medicine, mostró que la edad media de los pacientes infectados fue de 47 años, y la edad media en la que los pacientes se presentaron con enfermedad más severa fue 52 años seguida por el grupo de los mayores de 65 años (4).

Esto puede ser porque con el aumento de la edad hay menos respuesta inmune, se asocian más comorbilidades sobre todo enfermedades cardiovasculares y enfermedades pulmonares (menor reserva cardiopulmonar) e intolerancia a la tormenta de citoquinas mediada por virus; están en investigación si hay otros factores predisponentes (4).

La mortalidad aumenta con la edad, Clerking et al. Reunió la evidencia de varios países y determinó que el número de muertes en relación con el número de diagnosticados fue de 1% para los menores de 50 años, 1,3% para los de 50 años, 3,6% para los de 60 años, 8% para quien tiene 70 años y 14,8% para los octogenarios (5).

La tasa de eventos fatales de acuerdo con la serie más grande de China que incluyó a 72314 pacientes positivos para SARS-CoV-2/COVID-19 fue de <1% en pacientes entre

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 35 de 144
--	---	---

50- 59 años, 3.6% para pacientes entre 60- 69 años, 8% en pacientes entre 70-79 años, y 14% entre pacientes mayores de 80 años (6). En una serie de 128 pacientes, la media de edad que requirió ingreso a UCI fue de 66 años (57-78), siendo significativamente más alta, comparada contra 51 años (37-62) que no necesitó UCI,  $p < 0,001$  (7).

En un estudio multicéntrico (163 hospitales) de diferentes países principalmente Estados Unidos y Europa el cual incluyó a 8910 pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19, la edad fue un factor de riesgo independientemente para mortalidad hospitalaria. En mayores a 65 años la mortalidad fue de 10.0%, frente a 4.9% entre aquellos menores a 65 años [Odds Ratio (OR): 1.93; IC 95 % 1.60 a 2.41] (8).

## 2. Enfermedades Cardiovasculares:

La tasa de eventos fatales en pacientes con enfermedades cardiovasculares se estimó en 10.5% en una serie China (6). En tanto que la necesidad de UCI fue mayor en pacientes con enfermedad cardiovascular (25.0%) comparados con pacientes que no requirieron de UCI (10.8%) (7). En un metaanálisis la necesidad de UCI por criterios de severidad fue tres veces mayor en pacientes cardiovasculares comparada con aquellos que no requirieron UCI [RR = 3.30, IC95% (2.03, 5.36),  $Z = 4.81$ ,  $P < 0.00001$ ] (9). En el estudio multicéntrico señalado previamente el cual fue publicado en New England Journal of Medicine la enfermedad arterial coronaria (OR: 2.70; IC 95% 2.08 a 3.51), la IC (OR: 2.48 IC95% 1.62–3.79) y las arritmias (OR: 1.95 IC95% 1.33–2.86) constituyeron factores de riesgo independientes de mortalidad (8).

## 3. Hipertensión arterial:

La tasa de eventos fatales en pacientes con hipertensión arterial es de alrededor del 10% (6). En los pacientes que requirieron UCI, la prevalencia de HTA fue de alrededor del 58% comparado con el 21% en el grupo que no requirió ingreso a UCI (10.8%) (7); y en el metaanálisis publicado en base a los artículos chinos, el riesgo relativo de requerir UCI con grado de severidad fue el doble en pacientes con HTA [RR = 2.03, IC95% (1.54, 2.68),  $Z = 5.04$ ,  $P < 0.00001$ ] (9).

## 4. Diabetes

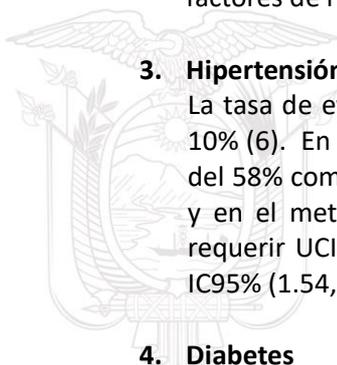
La tasa de eventos en pacientes con DM2 fue alrededor del 6 % (6), donde la necesidad de UCI fue mayor en este grupo, (22%) (7), comparado con aquellos que no requirieron UCI (5.9%) y la incidencia de DM2 fue el doble en pacientes que requirieron UCI con criterios de severidad (11).

## 5. Enfermedad Cerebrovascular.

En una serie de 128 pacientes la prevalencia de enfermedad cerebrovascular fue estadísticamente más alta (16.7%) en pacientes ingresados a UCI  $p = 0.001$  (3).

## 6. EPOC:

De acuerdo con la serie de casos más grande publicada que incluyó 72314 pacientes positivos para SARS-CoV-2/COVID-19 la tasa de eventos fatales en pacientes con EPOC fue del 6 %, (6) Un metaanálisis comparó pacientes con neumonía severa versus neumonía leve los pacientes con EPOC demostraron diferencias. (OR 2.46, IC95%: 1.76-3.44) (9). Sin embargo, en el estudio publicado por Wang, donde investigó las comorbilidades de pacientes en la UCI con antecedente de EPOC, se mostró una tendencia no significativa del 8.3% en pacientes ingresados a UCI versus 1.0% en pacientes que no requirieron UCI,  $p = 0.054$  (5). En el estudio multicéntrico americano y



	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 36 de 144
--	---	---

europeo con más de 8000 pacientes involucrados el EPOC fue un factor de riesgo independiente para mortalidad en pacientes con diagnóstico de SARS-CoV-2/COVID-19 (OR: 2.96 IC95% 2.00–4.40) (8).

#### 7. Enfermedad renal crónica:

En un estudio retrospectivo publicado en Lancet que incluyó 191 pacientes con infección SARS-CoV-2/COVID-19 se comparó los supervivientes contra aquellos que fallecieron. En esta serie 4% de los pacientes de los no sobreviviente presentaba de manera basal enfermedad renal crónica comparado con 0% de los sobrevivientes,  $p=0.0024$ . En el análisis multivariado no se documentó diferencias estadísticamente significativas. (12). Análisis previos en pacientes con enfermedad renal crónica, la neumonía por cualquier patógeno se ha asociado a incremento en hospitalización y eventos cardiovasculares además de una tasa de mortalidad es 14 a 16 veces más alta que la población en general, se debe confirmar si este comportamiento se aplica también para pacientes con infección SARS-CoV-2/COVID-19 (13).

#### 8. Obesidad:

Se ha descrito que el riesgo de exacerbaciones en neumonía viral es mayor en pacientes con obesidad. Sin embargo, no está clara su relación con la gravedad en infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Esta relación podría explicarse fisiopatológicamente por la reducción de la capacidad y volúmenes pulmonares, además de estado crónico de inflamación y la alta prevalencia de otras alteraciones como: apnea del sueño o síndrome de hipoventilación. En el Hospital Third People's de Shenzhen se incluyeron a 383 pacientes con diagnóstico de SARS-CoV-2/COVID-19, de los cuales 32% cumplían criterios de sobrepeso y 10.7% de obesidad. Después del ajuste de variables, se observó que el grupo de sobrepeso y obesidad mostró un 2.42 veces más riesgo de desarrollar neumonía grave (especialmente en hombres), OR 1.96 (0.78-4.98) y 5.7 (1.83 - 17.76) respectivamente (14).

#### 9. Tabaquismo:

A la fecha la relación entre el hábito de fumar y la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 es escasa. Estudios anteriores de infecciones respiratorias virales como la Influenza han demostrado que los fumadores tienen al menos dos veces más probabilidad de tener complicaciones más graves. En el caso del brote por MERS-CoV los fumadores tuvieron una mayor mortalidad que aquellos que no tenían este hábito (15). En un estudio publicado por Guan et al. determinaron que el porcentaje de fumadores actuales y o con antecedente de tabaquismo fue mayor entre los casos graves: 17% y 5%, respectivamente, que entre los casos no graves (12% y 1%, respectivamente. Entre aquellos que presentaron el desenlace primario compuesto (admisión a una unidad de cuidados intensivos, uso de ventilación mecánica o muerte), la proporción de fumadores fue mayor con respecto a aquellos sin el desenlace primario (26% vs 12%. En el estudio multicéntrico que involucró a 169 centros y más de 8000 pacientes de de Estados Unidos y Europa principalmente el antecedente de tabaquismo demostró en el análisis multivariado una relación independiente con la mortalidad (OR: 1.79 IC95% 1.29–2.47) (8).

#### Consideraciones especiales sobre factores de riesgo cardiovasculares y su manejo.

Las recomendaciones en el manejo de enfermedades cardiovasculares serán tratadas más adelante es este documento, en este apartado se hace énfasis en las consideraciones especiales y de manejo de hipertensión arterial.

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 37 de 144
--	---	---

### **Consideraciones especiales sobre manejo de hipertensión arterial en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19**

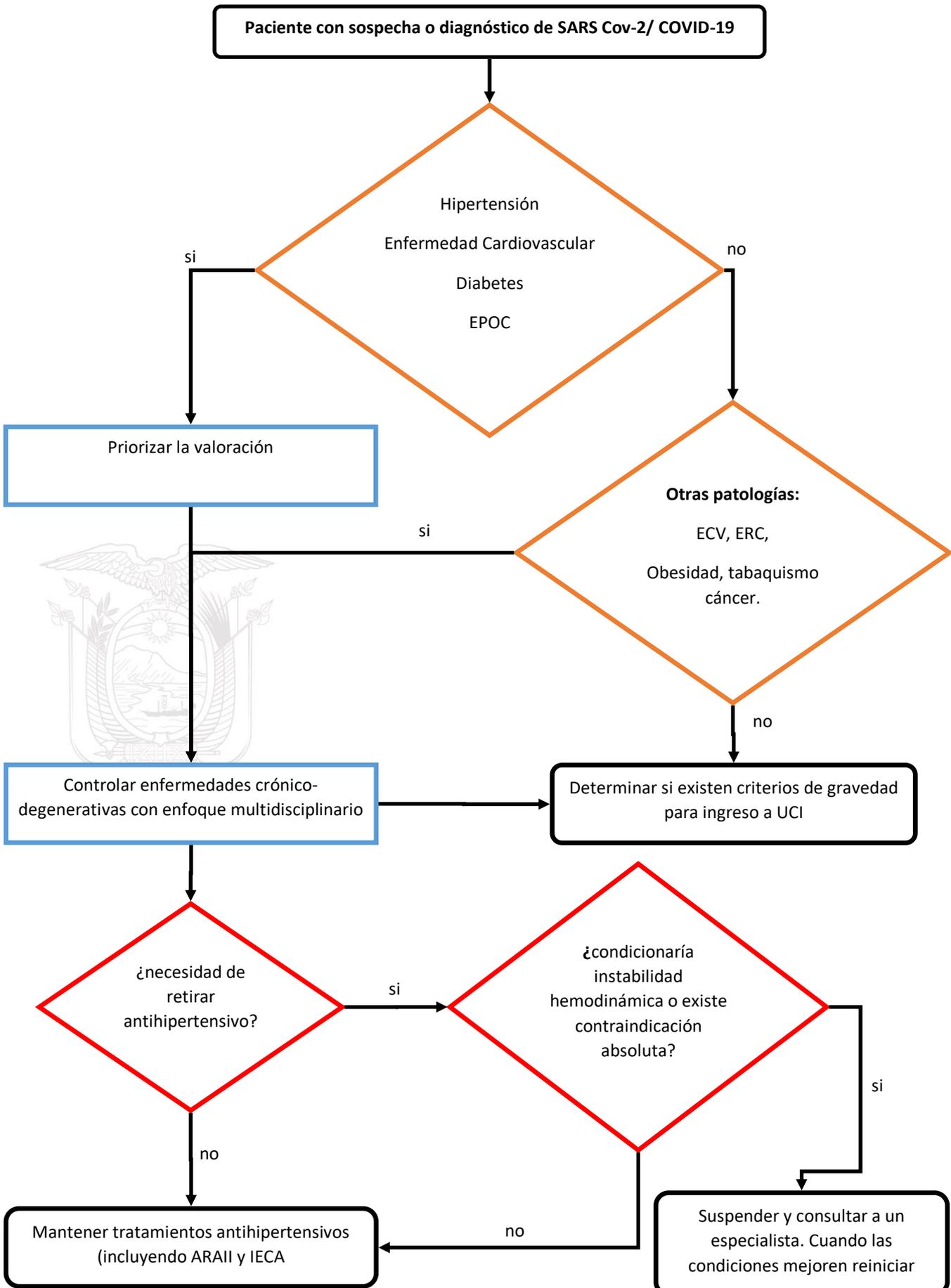
De acuerdo con investigaciones actuales y considerando las patologías que podrían incrementar la sobreexpresión del receptor ECA 2, surgió la interrogante si el suspender los IECAS o ARaII podría reducir el riesgo. Un estudio reciente de Liu et al mostró que los niveles séricos de angiotensina II en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19 fueron significativamente más altos en comparación con individuos sanos y se asociaron linealmente con la carga viral y la lesión pulmonar (10). En base a esto, se postuló que la unión de SARS-CoV-2/COVID-19 a ECA2 puede atenuar la actividad residual de ECA2, y que la actividad elevada de angiotensina II que conduce a vasoconstricción pulmonar y daño a los órganos inflamatorios y oxidativos, lo que aumentaría el riesgo de lesión pulmonar aguda. También se postula que el aumento de los niveles de forma soluble de ECA2 puede actuar como un interceptor competitivo del SARS-CoV-2 y ralentizar la entrada del virus en las células y protegerlo de la lesión pulmonar. Actualmente, hasta donde sabemos, no hay datos clínicos sobre la utilidad de iniciar la terapia IECA / ARaII en el tratamiento de pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 (11).

Tomando estas consideraciones y la fisiopatología de la enfermedad relacionada al receptor ECA 2, las diferentes sociedades de cardiología como el Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la Sociedad Ecuatoriana de Cardiología (SEC) al momento no recomienda suspender el tratamiento antihipertensivo excepto en estados de choque, necesidad de vasopresores o daño renal agudo en pacientes hospitalizados (5, 17). Dentro del campo de la prevención cardiovascular el manejo de la hipertensión arterial en los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 las directrices del manejo se basan en recomendaciones de expertos ya que la evidencia disponible hasta la actualidad constituye principalmente estudios retrospectivos y estudios en modelos de animales (18,19,20,21).

En un estudio observacional de más de 8000 pacientes no se encontró mayor riesgo de muerte hospitalaria asociado con el uso de ARA II (6,8% frente a 5,7%; OR, 1,23; IC95%, 0,87 a 1,74) y por el contrario los IECA (2.1% vs. 6.1%; OR 0.33; IC95%, 0,20 a 0,54) demostraron beneficio en la reducción de complicaciones al igual que las estatinas (OR 0.35 IC95% 0.24–0.52) (8). Con respecto a esta última terapéutica previamente se ha estudiado el posible efecto benéfico del su uso en altas dosis para manejo de infecciones por otros coronavirus (SARS-MERS) y parece razonable su uso debido al efecto pleiotrópico de las estatinas, sobre todo su efecto sobre el metabolismo de ECA (18).

#### **CONCLUSIONES:**

- En pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, la edad fue proporcional al riesgo de complicaciones, siendo el principal factor de mortalidad (3-8).
- Las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión, y la diabetes, incrementaron significativamente el riesgo de requerir ingreso a UCI, con una de la fatalidad del 10,5%, 10%, y 6% respectivamente (4).
- La enfermedad cerebrovascular, el EPOC, el Cáncer (especialmente el de pulmón), la enfermedad renal crónica, obesidad y tabaquismo en algunas revisiones fueron considerados como factores de riesgo de severidad en pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (5-19).



	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 39 de 144
--	---	---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N and Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* March 3, 2020. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9
2. Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol* 2020; 94
3. Zheng, Ying-Ying, et al. "COVID-19 and the cardiovascular system." *Nature Reviews Cardiology* 2020: 1-2.
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of coronavirus disease 2019 in China [published online ahead of print, 2020 Feb 28]. *N Engl J Med.* 2020;10.1056/NEJMoa2002032. doi:10.1056/NEJMoa2002032
5. Clerkin, Kevin J., et al. "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease." *Circulation* 2020. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941
6. Wu Z and McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
7. Wang, Dawei, et al. "Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China." *JAMA*.2020; 323, ( 11): 1061.1069
8. Mehra, Mandeep R., et al. "Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19." *New England Journal of Medicine*. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2007621
9. LI, Bo, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*, 2020: 1-8.
10. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020;63(3):364-374. doi:10.1007/s11427-020-1643-8
11. Bavishi, Chirag, Thomas M. Maddox, and Franz H. Messerli. "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers." *JAMA cardiology*. 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1282
12. Zhou, Fei, et al. "Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study." *The Lancet* 2020, 395: 1054-1061
13. Henry, B.M., Lippi, G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol*, 2020, <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02451-9>
14. Qingxian, Cai, et al. "Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China." China, Qingxian, Cai and Fengjuan, Chen and Fang, Luo and Xiaohui, Liu and Tao, Wang and Qikai, Wu and Qing, He and Zhaoqin, Wang and Yingxia, Liu and Jun, Chen and Lei, Liu and Lin, Xu, Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China (3/13/2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3556658> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3556658>
15. Vardavas, Constantine I., and Katerina Nikitara. "COVID-19 and smoking: A systematic review of the evidence." *Tobacco induced diseases* 18, 2020. doi: [10.18332/tid/119324](https://doi.org/10.18332/tid/119324)

	<p>CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19</p> <p>MTT2-PRT-0014-001</p>	<p><b>MTT2- NACIONAL</b></p> <p>Página 40 de 144</p>
--	---	--

16. Hanna TP. Cancer, COVID-19 and the precautionary principle: prioritizing treatment during a global pandemic. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41571-020-0362-6>
17. Messerli Franz H, Siontis George CM, Rexhaj E. COVID-19 and Renin Angiotensin Blockers: Current Evidence and Recommendations. *Circulation*.2020 <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047022>
18. Akhmerov A, Marban E. COVID-19 and the Heart. *Circulation Research*.0(0), <doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317055>
19. Hemnes AR, Rathinasabapathy A, Austin EA, Brittain EL, Carrier EJ, Chen X, Fessel JP, Fike CD, Fong P, Fortune N, Gerszten RE, Johnson JA, Kaplowitz M, Newman JH, Piana R, Pugh ME, Rice TW, Robbins IM, Wheeler L, Yu C, Loyd JE, West J. A potential therapeutic role for angiotensin- converting enzyme 2 in human pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2018;51.
20. Khan A, Benthin C, Zeno B, Albertson TE, Boyd J, Christie JD, Hall R, Poirier G, Ronco JJ, Tidswell M, HARDS K, Powley WM, Wright TJ, Siederer SK, Fairman DA, Lipson DA, Bayliffe AI, Lazaar AL. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Critical Care*. 2017;21:234.
21. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096.



	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 41 de 144
--	---	---

### 3. ¿CUÁLES SON LAS COMPLICACIONES ELÉCTRICAS ASOCIADOS A INFECCIÓN POR SARS-CoV-2/COVID-19 Y CUÁL ES SU MANEJO?

#### RECOMENDACIONES

##### **Recomendaciones para evaluación y monitoreo de arritmias:**

<b>ECG. Todo paciente con SARS-CoV-2/COVID-19 debe tener un ECG basal, idealmente un electrocardiograma de 12 derivaciones, pero en ausencia de este, se puede considerar el uso de registros de una derivación</b>
<b>Nivel de evidencia C</b>
<b>Telemetría – Monitores. No requerido de rutina si ausencia de arritmias, isquemia o inestabilidad.</b>
<b>Nivel de evidencia C</b>
<b>Ecocardiograma transtorácico. Considerarlo en pacientes con injuria miocárdica, inestabilidad hemodinámica o para diagnóstico diferencial de shock. (27)</b>
<b>Nivel de evidencia C</b>

##### **Recomendaciones para manejo de taquiarritmias:**

<b>Las arritmias supraventriculares y ventriculares crónicas estables se deben manejar conforme guías clínicas vigentes de las Sociedades de Cardiología (28).</b>
<b>Nivel de evidencia A</b>
<b>Las arritmias ventriculares de tipo Tosades de Pointes (TdP) se debe tratar conforme al flujograma 1(27).</b>
<b>Nivel de evidencia A</b>

##### **Recomendaciones para manejo de bradiarritmias:**

<b>Arritmias bradicárdicas (bradicardia sinusal, bloqueos auriculoventriculares de alto grado), se recomienda evaluar y corregir causas primarias como hipo e hiperkalemia, hipomagnesemia, uremia, isquemia miocárdica, uso de medicamentos cronotrópicos negativos (digoxina, betabloqueantes) (31-34).</b>
<b>Nivel de evidencia A</b>
<b>El uso de drogas cronotrópicas positivas como isoproterenol, dobutamina o dopamina puede ser considerado conforme la disponibilidad del centro y la experiencia del médico a cargo (31-34).</b>
<b>Nivel de evidencia A</b>
<b>En pacientes que presentan bradicardia significativamente sintomática o con inestabilidad hemodinámica, se recomienda el implante de marcapasos provisorio (transcutáneo o endovascular) debido al comportamiento de transitorio mientras curse patología. La definición de implante de marcapaso definitivo se decidirá conforme las guías de Sociedades de Cardiología vigentes (31-34).</b>

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19	<b>MTT2- NACIONAL</b>
	MTT2-PRT-0014-001	Página 42 de 144

**Nivel de evidencia A**

**Recomendaciones de tratamiento y prevención de arritmias en pacientes con canalopatías**

*En pacientes con diagnóstico de Síndrome de Brugada con o CDI, se recomienda realizar un ECG diario y evitar con tratamiento antitérmico los episodios de fiebre >38°C a fin de evitar tempestades eléctricas.*

**Nivel de evidencia C**

*En pacientes con diagnóstico de taquicardia ventricular catecolaminérgica que se encuentren en tratamiento con drogas betabloqueantes y/o drogas antiarrítmicas de grupo 1C como flecainida, se recomienda realizar electrocardiograma diario y evaluar en caso de presentarse alteraciones la prioridad del tratamiento COVID propuesto, ya que la suspensión de su tratamiento de base puede aumentar el riesgo de desarrollar arritmias mortales.*

**Nivel de evidencia C**

*En pacientes con QT largo congénito se recomienda evitar uso de fármacos que prolonguen QTc y garantizar niveles adecuados de electrolitos (K, Ca, Mg) (27, 35-37). Clase IIa*

**Nivel de evidencia C**

**Recomendaciones para retiro de dispositivos:**

*Considerando los riesgos para la persona que realiza cremación de personas portadores de marcapasos, desfibriladores o resincronizadores se recomienda las siguientes acciones para retiro de estos:*

- 1. El retiro debe ser un acto médico. El responsable de este será el médico a cargo, médico intensivista, cirujano o electrofisiológico.*
- 2. Para el retiro se debe primero garantizar todas las medidas de bioseguridad para protección de barrera del profesional. La protección personal deberá ser con medios antisalpicadura y antifluido conforme recomendaciones estándar.*
- 3. Antes del retiro se debe inactivar las terapias de shock eléctrico en los dispositivos de alto voltaje. Si no se conoce el tipo de dispositivo, es recomendable contactar al médico electrofisiológico a cargo del caso.*
- 4. Luego del retiro, el material de extracción debe ser limpiado y esterilizado con clara identificación de material contaminado.*
- 5. El sistema extraído (leads y/o generador) deben ser limpiados con desinfectante adecuados, guardados en una bolsa de plástico y encaminados a la entidad responsable para eliminación de este (38).*

**Nivel de evidencia C**

**Recomendaciones para retiro de dispositivos:**

*Se recomienda la realización de procedimientos invasivos estrictamente necesarios a fin de exponer al mínimo posible a los operadores y demás personal de salud, clasificando los procedimientos conforme al anexo 1.*

**Nivel de evidencia C.**

## JUSTIFICACIÓN

La arritmia más común en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 es la taquicardia sinusal. En una de las series más grandes publicadas hasta el momento, 43% de los pacientes tuvieron frecuencia cardíaca (FC) mayor a 100 lpm, sin embargo, las arritmias patológicas más frecuentemente descritas son la fibrilación auricular (FA), aleteo auricular y taquicardia ventricular (TV).

Las arritmias y el compromiso cardiovascular en general en pacientes con SARS CoV-2/COVID 19 varía de una población a otra, de 7 al 44% de acuerdo con las series. Se sabe que de forma general son más frecuentes mientras más severo es el cuadro.

En 137 sujetos de la provincia de Hubei, 10 pacientes (7,3%) notaron palpitaciones como uno de los síntomas iniciales. En un estudio de 138 pacientes de Wuhan que fueron hospitalizados con neumonía relacionada con SARS-CoV-2/COVID-19, se notificaron arritmias en el 17% de la cohorte general y en el 44% de los pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos.

Entre 393 pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 de una cohorte diferente de Nueva York, las arritmias auriculares fueron más comunes entre los pacientes que requieren ventilación mecánica (17.7 versus 1.9%).

La taquicardia peligrosa más frecuentemente encontrada en pacientes portadores de SARS CoV-2/COVID 19 son las TdP, generalmente asociadas al Síndrome de QT largo adquirido.

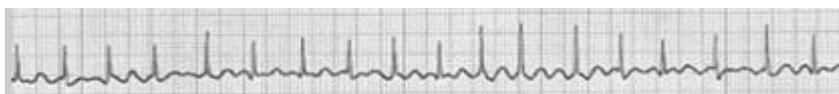
### Taquicardia sinusal

La taquicardia sinusal es uno de los trastornos del ritmo cardíaco que se manifiesta por una aceleración de los latidos del corazón, más de 100 latidos por minuto, causada por ejercicio, por excitación, factores como el miedo, anemia, hipertiroidismo, insuficiencia cardíaca, o debido a consumo de sustancias excitantes como cafeína, cocaína, fiebre.



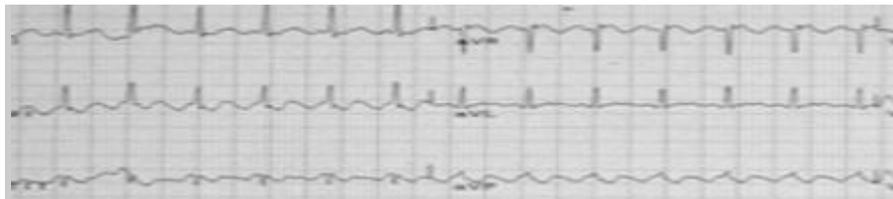
### Fibrilación auricular

Es la pérdida de la actividad eléctrica organizada de la auricular, generada por múltiples circuitos reentrantes. Esto hace que las aurículas tengan una frecuencia de 400 a 600 lpm y que al pasar a través del nódulo AV, ( por su efecto protector de frecuencias altas) induce a frecuencia ventricular irregular y a frecuencia más bajas se refleja en el electrocardiograma como irregularidad en el ritmo y ausencia de una p sinusal.



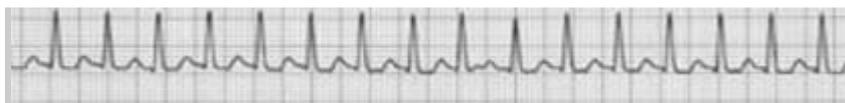
**Flutter auricular o aleteo auricular**

Es una macro reentrada localizada en la auricular derecha en el 90% de los casos. Se caracteriza electrocardiográficamente por la pérdida de la onda p sinusal, la misma que es remplazadas por ondas de flutter o de serrucho a nivel de las derivaciones DII-DIII, AVF y V1. Existe variabilidad de su frecuencia cardiaca, dependiendo el paso a través del nódulo AV.



**Taquicardia supraventricular**

Taquicardia de complejos angostos y regulares, con ondas p retro conducidas, provocadas por un mecanismo de reentrada. La más común es la reentrada del nódulo AV.



**Taquicardia ventricular (TV)**

Arritmia cardiaca que presenta 3 o más latidos consecutivos de complejos anchos originados en la cavidad ventricular con una frecuencia cardiaca mayor a 100 lpm.

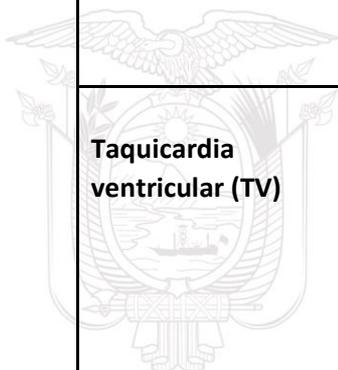


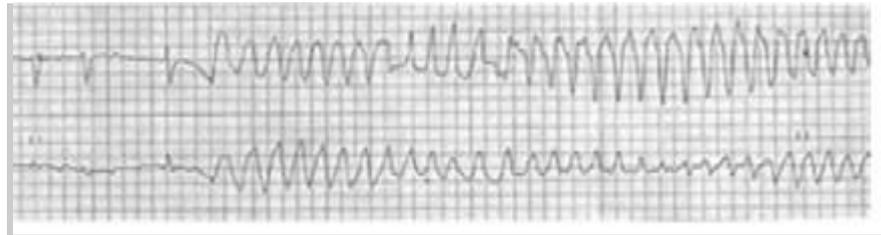
**Torsade de pointes (TdP)**

Es una taquicardia ventricular polimorfa que ocurre por la prolongación del intervalo QT y que se caracteriza por la variación de los complejos QRS en amplitud y dirección del eje eléctrico. Se observa una secuencia de iniciación de complejos ventriculares largo seguidos de complejos cortos durante el desarrollo de la arritmia.

Esta arritmia puede aparecer en salvas o no sostenida. Si se presenta como arritmia sostenida puede desarrollar fibrilación ventricular.

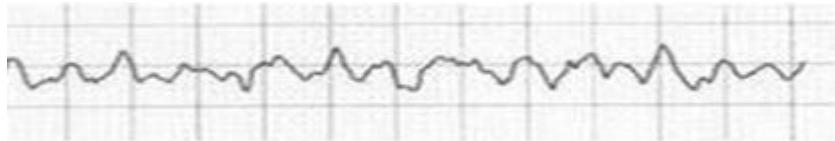
Puede aparecer como consecuencia de prolongación del QT congénito o adquirido o por bradicardias extremas como el bloqueo AV de alto grado.





**Fibrilación ventricular (FV)**

Actividad eléctrica rápida, extremadamente irregular con marcada variabilidad en la forma de onda electrocardiográfica, frecuencia ventricular generalmente > 300 lpm (duración del ciclo: <200 ms)



**Bradicardia Sinusal**

Es la frecuencia cardiaca por debajo de los 60 latidos por minutos pero que siempre esta precedidas por la despolarización auricular antes que la ventricular, por lo general tiene causas primarias como la enfermedad del nodo sinusal o causas secundarias como el uso de drogas ( ej: betabloqueadores ) o procesos infeccioso.



	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19	<b>MTT2- NACIONAL</b>
	MTT2-PRT-0014-001	Página 46 de 144

### **Retiro de dispositivos de estimulación cardíaca artificial en pacientes fallecidos.**

Algunos pacientes con SARSCoV-2/COVID19 que fallecen, son portadores de marcapasos, desfibriladores o resincronizadores, por lo que se debe considerar que en la actualidad muchos pacientes son referidos a cremación y esto puede representar un riesgo alto de explosión por la composición de la batería de los dispositivos. (38)

Por esto se recomienda que en todos los pacientes el retiro de los dispositivos debe hacerse con las siguientes consideraciones:

- a. El retiro debe ser un acto médico. El responsable de este será el médico a cargo, médico intensivista, cirujano o electrofisiológico.
- b. Para el retiro se debe primero garantizar todas las medidas de prevención de infecciones para protección del profesional. La protección personal deberá ser con antisalpicadura y antifluído conforme recomendaciones estándar.
- c. Antes del retiro se debe inactivar las terapias de shock eléctrico en los dispositivos de alto voltaje. Si no se conoce el tipo de dispositivo, es recomendable contactar al médico electrofisiológico a cargo del caso.
- d. Luego del retiro, el material de extracción debe ser limpiado y esterilizado con clara identificación de material contaminado.
- e. El sistema extraído (leads y/o generador) deben ser limpiados con desinfectante adecuados, guardados en una bolsa de plástico y encaminados a la entidad responsable para eliminación de estos (38).

### **Priorización de procedimientos de arritmia.**

En medio de la pandemia se recomienda la realización de procedimientos estrictamente necesarios a fin de exponer al mínimo posible a los operadores y demás personal de salud, clasificando los procedimientos conforme la anexo 1.

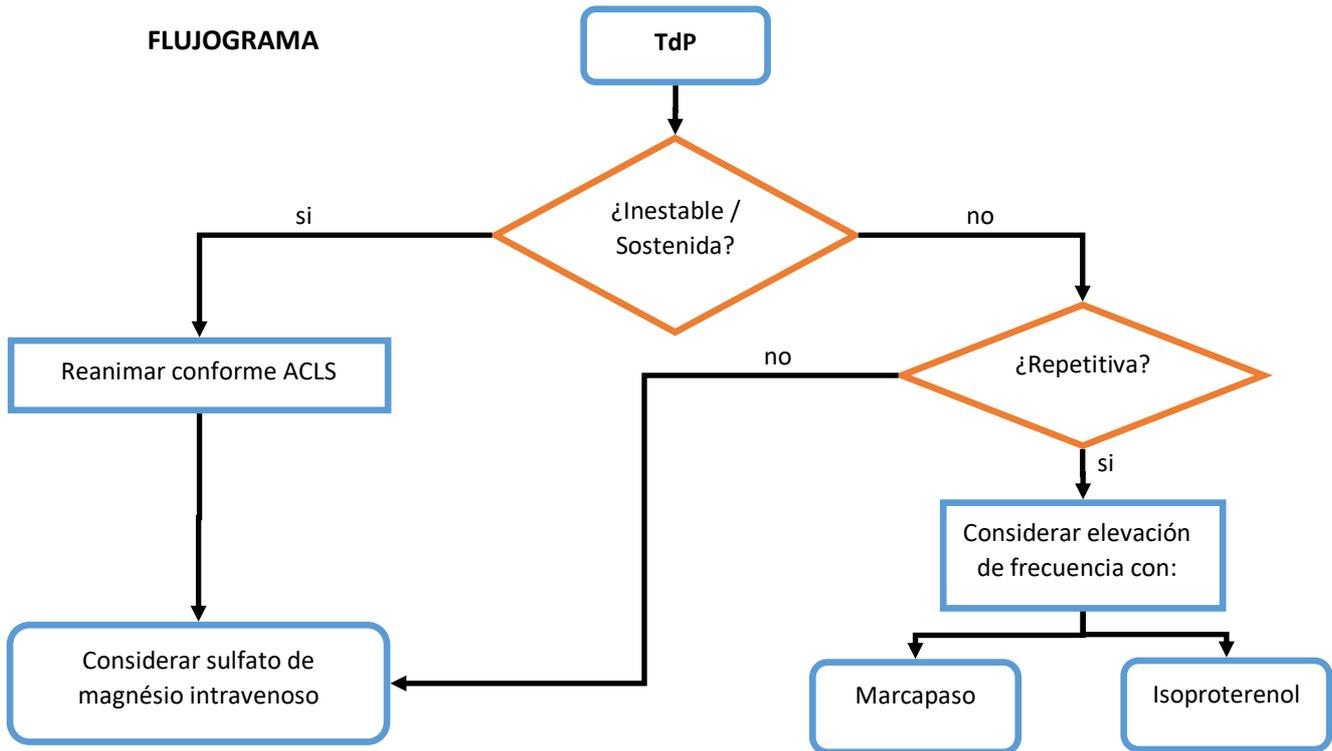
### **Pronóstico.**

Las tasas de mortalidad por arritmia se incrementan proporcionalmente con la edad. Los casos fatales son <1% en menores de 50 años y pueden llegar hasta 15% en población con 80 años o más (27).

Así mismo la severidad clínica determina el peor pronóstico en termino de desenlaces cardiovasculares, llegando en una cohorte china a alcanzar valores de 50% de mortalidad en pacientes críticos SARSCoV-2/COVID19.

Las comorbilidades asociadas juegan un papel importante en la determinación de pronóstico. Los enfermos cardiovasculares e hipertensos en comparación con aquellos sin comorbilidades tienen una mortalidad estimada de 10,5 y 6%, respectivamente comparada contra 0,9% en los aquellos sin comorbilidades (27).

**FLUJOGRAMA**



**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

1. Wu, C. I., Postema, P. G., Arbelo, E., Behr, E. R., Bezzina, C. R., Napolitano, C., ... & Wilde, A. A. (2020). SARS-CoV-2, COVID-19 and inherited arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm*.
2. Prutkin, J., Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Arrhythmias and conduction system disease. Uptodate, 2020.
3. Torres-Fonseca, X., Oña, F., Arregui, R. (2020). Hidroxicloroquina y Azitromicina, una estrategia terapéutica con alto riesgo de muerte súbita. *Cardiolatina*. Buenos Aires, Argentina. [http://cardiolatina.com/wp-content/uploads/2020/03/hidroxicloroquina\\_azitromicina\\_muerte\\_subita-5.pdf](http://cardiolatina.com/wp-content/uploads/2020/03/hidroxicloroquina_azitromicina_muerte_subita-5.pdf)
4. Henning A, Krawiec C. Sinus Tachycardia. [Updated 2020 Jan 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553128/>
5. Coronavirus & Dysautonomia (2019); Dysautonomia International coronavirus information page. New York, EU.: Dysautonomia International. Recuperado de <https://www.dysautonomiainternational.org/page.php?ID=7>
6. Hadi, H. A., Alsheikh-Ali, A. A., Mahmeed, W. A., & Al Suwaidi, J. M. (2010). Inflammatory cytokines and atrial fibrillation: current and prospective views. *Journal of inflammation research*, 3, 75.
7. Onder, G., Rezza, G., & Brusaferro, S. (2020). Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *Jama*.
8. Galea, R., Cardillo, M. T., Caroli, A., Marini, M. G., Sonnino, C., Narducci, M. L., & Biasucci, L. M. (2014). Inflammation and C-reactive protein in atrial fibrillation: cause or effect?. *Texas Heart Institute Journal*, 41(5), 461-468.

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 48 de 144
--	---	---

9. Steinberg, I., Brogi, E., Pratali, L., Trunfio, D., Giuliano, G., Bignami, E., & Forfori, F. (2019). Atrial Fibrillation in Patients with Septic Shock: A One-Year Observational Pilot Study. *Turkish Journal of Anaesthesiology and Reanimation*, 47(3), 213.
10. Medeiros-Domingo, A., Iturralde-Torres, P., & Ackerman, M. J. (2007). Clínica y genética en el síndrome de QT largo. *Revista española de cardiología*, 60(7), 739-752.
11. Keller, Guillermo & Villa Etchegoyen, Cecilia & Girolamo, Guillermo. (2016). Prolongación del Intervalo QTc inducida por Fármacos. *Manual de Buenas Prácticas en Farmacovigilancia*, Edition: Primer Edición, 2016., Chapter: 21, Publisher: Ediciones Farmacológicas, Buenos Aires., Editors: Inés Bignone, Santiago Schiaffino, pp.257-282
12. The Impact of 2019 Novel Coronavirus on Heart Injury: a Systemic Review and Meta-Analysis Jing-Wei Lia,b,c†, Tian-Wen Hanat†, Mark Woodwardb,d,e, Craig S Andersonb,f,g, Hao Zhoua, Yun-Dai Chena\*, Bruce Neal
13. COVID-19 for the Cardiologist: A Current Review of the Virology, Clinical Epidemiology, Cardiac and Other Clinical Manifestations and Potential Therapeutic Strategies Deepak Atri, MD, Hasan K. Siddiqi, MD MSCR, Joshua Lang, MD, Victor Nauffal, MD, David A. Morrow, MD MPH, Erin A. Bohula, MD DPhil
14. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study)
15. Guidance for Cardiac Electrophysiology During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association
16. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Riccardo M. Inciardi, MD1; Laura Lupi, MD1; Gregorio Zaccone, MD1; et al  
doi:10.1001/jamacardio.2020.1096
17. Treating arrhythmias with adjunctive magnesium: identifying future research directions William L. Baker\* Department of Pharmacy Practice, School of Pharmacy, University of Connecticut, 69 N. Eagleville Rd, Unit 3092, Storrs, CT 06268, USA Received 21 August 2016; revised 13 September 2016; accepted 13 September 2016; online publish-ahead-of-print 15 September 2016
18. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHR expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.03.002>
19. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020 Mar;30(3):269-271.
20. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 4:105932. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932. [Epub ahead of print]
21. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X, Zhao L, Dong E, Song C, Zhan S, Lu R, Li H, Tan W, Liu D. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 9. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237. [Epub ahead of print]
22. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020 Mar 16;14(1):72-73



	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 49 de 144
--	---	---

23. Gautret P, Lagier J, Parola P, Hoang V, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. In Press.
24. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020 Mar 10. pii: S0883-9441(20)30390-7. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005. [Epub ahead of print]
25. Zhou D, Dai SMD, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*. 2020 Mar 20 [Online ahead of print]
26. Liverpool Drug Interactions Group, University of Liverpool, Pharmacology Research Labs. Charts updated 20 March 2020. [www.covid19-druginteractions.org](http://www.covid19-druginteractions.org)
27. Prutkin J, Knight B et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Arrhythmias and conduction system disease, UpToDate Mar 2020.
28. Asensio E et al: LAHRS, SAC, SADEC, SOBRAC, SOMEEC, RECOMENDACIONES PARA LA MEDICION DEL INTERVALO QT DURANTE EL USO DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCION POR COVID-19, marzo 2020.
29. Serrano D, Llorente J, Egas D, Vicuña R, Gómez L, Arbaiza J, Andrade J. Recomendaciones de monitorización del QTc en pacientes en uso de Hidroxicloroquina/cloroquina con azitromicina. *Sociedad Ecuatoriana de Cardiología*. Marzo 2020.
30. Giudicessi M et al. QTc Monitoring. *Mayo Clinic Proceedings* 2020 (published online 25/3/2020)
31. Guidance for Cardiac Electrophysiology During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association
32. Treating arrhythmias with adjunctive magnesium: identifying future research directions William L. Baker\* Department of Pharmacy Practice, School of Pharmacy, University of Connecticut, 69 N. Eagleville Rd, Unit 3092, Storrs, CT 06268, USA Received 21 August 2016; revised 13
33. Recomendaciones para la Organización de los Servicios de Electrofisiología y Estimulación Cardíaca durante la pandemia de COVID-19. LAHRS, SADEC, SOBRAC, SOMEEC.
34. Recomendaciones para procedimientos de Electrofisiología Cardíaca en situación de emergencia sanitaria por COVID-19 SADEC.
35. Li, Bo, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*, 2020: 1-8.
36. Wu, C. I., Postema, P. G., Arbelo, E., Behr, E. R., Bezzina, C. R., Napolitano, C., ... & Wilde, A. A. (2020). SARS-CoV-2, COVID-19 and inherited arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm*.
37. Present Status of Brugada Syndrome . Joseph Brugada et al. *JAAC* 2018 72-9 1046-1059
38. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ARRITMIA, ELETROFISIOLOGIA E ESTIMULAÇÃO CARDÍACA ARTIFICIAL – ABEC/DECA. Pandemia de COVID-19 e necessidade de cremação em portadores de dispositivos cardíacos eletrônicos implantáveis. Published online: ABECDECA.org.br, 5 abril 2020.
39. Lakkireddy D, Chung M, et al. Guidance for Cardiac Electrophysiology During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology,



American Heart Association, Heart Rhythm (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.03.028>.

## ANEXOS

### Anexo 1. Clasificación de procedimientos de arritmia conforme su grado de urgencia.

Urgentes / No Electivos	Semi Urgentes	No Urgentes / Electivos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ablaciones por Catéter               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Taquicardia ventricular por tormenta eléctrica refractaria</li> <li>○ FA, FLA o ablación de nódulo AV si paciente inestable, severamente sintomático o refractario a cardioversión</li> <li>○ Síndrome de WPW o FA preexitada con síncope o PCR</li> </ul> </li> <li>• Estimulación Cardíaca Artificial               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Revisión de lead en marcapaso o CDI disfuncionante en paciente dependiente</li> <li>○ Cambio de generador en paciente dependiente en ERI o EOS</li> <li>○ Prevención secundaria con CDI</li> <li>○ Marcapaso para pacientes con bloqueos AV a partir de Mobitz II, alto grado, bloqueo AV total o enfermedad de nódulo sinusal sintomática y con pausas largas</li> <li>○ Extracción de sistemas por infección, incluyendo bacteremia, endocarditis o infección de bolsillo</li> <li>○ Resincronizador para fallas cardíacas severas refractarias</li> </ul> </li> <li>• Cardioversión en pacientes altamente sintomáticos</li> <li>• Ecocardiograma transesofágico para CVE urgente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ablaciones por Catéter               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Taquicardia ventricular refractaria a tratamiento clínico</li> <li>○ TSV refractaria a tratamiento clínico, resultante a reingresos por sala de emergencia</li> </ul> </li> <li>• Estimulación Cardíaca Artificial               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Cambio de generador en ERI</li> <li>○ Prevención primaria con CDI en pacientes con alto riesgo de arritmia ventricular que amenaza la vida</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ablaciones por Catéter               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ EV o ESV en pacientes estables</li> <li>○ TSV en paciente estable</li> <li>○ FA, FLA en paciente estable</li> <li>○ EEF para evaluar taquicardia estable o bradicardia</li> </ul> </li> <li>• Estimulación Cardíaca Artificial               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Prevención primaria con CDI</li> <li>○ Resincronizador en pacientes estables</li> <li>○ Upgrade de dispositivo de estimulación cardíaca</li> <li>○ Marcapaso para pacientes con enfermedad de nódulo sinusal, Bloqueo AV Mobitz I, bloqueo AV estable y no de alto grado o síndrome taqui bradicardia en paciente oligosintomático.</li> <li>○ Cambio de generador en batería &gt; 6 semanas</li> <li>○ Extracción de sistemas sin infección, a menos que mal funcionamiento se corrija con la misma</li> <li>○ CVE electivas en arritmias estables</li> <li>○ Oclusión de orejuela auricular</li> <li>○ Ecocardiograma transesofágico para evaluación rutinaria</li> <li>○ Implante de monitores de eventos</li> <li>○ Tilt test</li> </ul> </li> </ul>

FA: fibrilación auricular, FLA: aleteo auricular, AV: auriculo ventricular, WPW: Wolf Parkinson White, CDI: cardiodesfibrilador implantable, ERI: intervalo de reemplazo electivo, EOS: fin de vida de sistema, CVE: cardioversión eléctrica, TSV: taquicardia supraventricular, EV: extrasístoles ventriculares, ESV: extrasístoles supraventriculares, EEF: estudio electrofisiológico. (39)

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19	<b>MTT2- NACIONAL</b>
	MTT2-PRT-0014-001	Página 51 de 144

#### 4. ¿CUÁLES SON LAS COMPLICACIONES ASOCIADAS A LESIÓN MIOCÁRDICA EN LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2/COVID-19 Y CUÁL ES SU MANEJO?

##### RECOMENDACIONES

*Se recomienda considerar el apareamiento de signos de insuficiencia cardíaca como predictores independientes de gravedad y muerte en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19. Estos pueden presentarse ya sea por descompensación clínica de una Insuficiencia cardíaca previamente diagnosticada, o aparecer en contexto de nueva enfermedad "IC de Novo", pudiendo ser complicación de la enfermedad por lesión indirecta o directa (miocarditis) (2,4).*

##### **Clase de evidencia C**

*Debe sospecharse en miocarditis en pacientes diagnosticados con SARS-CoV-2/COVID-19 y dolor torácico de aparición aguda, cambios en el segmento ST, arritmia cardíaca y signos de insuficiencia cardíaca aguda rápidamente progresiva. Un estudio coronario negativo y alteraciones de motilidad en el estudio de imagen podrán estar presentes (33).*

##### **Clase de evidencia C**

*El análisis de marcadores de lesión miocárdica como troponina ultrasensible y marcadores de estrés como BNP o NT- proBNP, están recomendados para la estratificación de pronóstico (5,6).*

##### **Clase de evidencia C**

*La utilidad de ecocardiograma en pacientes que tengan sospechas de complicaciones cardíacas estructurales debe ser realizada con objetivos puntuales para determinar etiología y guiar el tratamiento específico. Estudios como tomografía y resonancia magnética de corazón, son importantes herramientas en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad, sin embargo, su uso rutinario en el seguimiento no se recomienda (24, 33).*

##### **Clase de evidencia C**

*En pacientes con IC o miocardiopatías tratados previamente IECA o ARA II, no existe evidencia suficiente para su suspensión o cambio de tratamiento (29).*

##### **Clase de evidencia C**

*El tratamiento de soporte hemodinámico debe ser individualizado dependiendo la situación clínica, y plantearse utilización de soporte ventricular avanzado y hasta membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO), dependiendo la capacidad de cada centro (10, 26).*

##### **Clase de evidencia C**

*En falta de evidencia disponible, recomendamos mantener el tratamiento clínico habitual, en comorbilidades específicas como la enfermedad de Chagas.*

##### **Clase de evidencia C**

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 52 de 144
--	---	---

***El uso de cloroquina e hidroxicloroquina en pacientes con insuficiencia cardíaca, deberá restringirse a pacientes seleccionados y evaluar riesgo vs beneficio de su utilización (32).***

***Clase de evidencia C***

## JUSTIFICACIÓN

### Insuficiencia Cardíaca Asociada a Infección por SARS-CoV-2 / COVID-19

La IC es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19. En un estudio retrospectivo que incluyó 191 pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19, Zhou F y colaboradores encontraron que la IC ocurrió en el 23% de los pacientes, evolucionando a muerte en la mitad de ellos (52%), en este mismo estudio se describe que de los pacientes que recibieron el alta hospitalaria, el 12% presentaron el mismo cuadro  $p < 0.0001$  (1).

En pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 la IC puede estar como una situación preexistente o manifestarse de novo junto con la lesión miocárdica (2). En una serie de casos de 150 pacientes, 5/68 (7%) de las muertes se debieron a lesión miocárdica / IC y otras 22/68 (33%) de las muertes se debieron a falla respiratoria y lesión miocárdica / IC (3). De esta manera se ha catalogado a la lesión miocárdica como un factor pronóstico importante siendo un riesgo significativamente mayor de muerte (HR = 5.382, IC 95% 2.404-12.05,  $P < 0.001$ ) (4).

En SARS-CoV-2/COVID-19, la frecuencia y los patrones diferenciales de liberación de troponina en el contexto de una presentación clínica de infarto de miocardio tipo 1 o 2, miocarditis o miocardiopatía relacionada con citocinas / estrés no está bien definida (2).

La elevación de troponina, o su aumento dinámico durante la hospitalización, confiere hasta 5 veces el riesgo de requerir ventilación mecánica, aumentos en arritmias como TV / FV y 5 veces el riesgo de mortalidad (5). La elevación de la troponina y los péptidos natriuréticos, junto con la presencia de enfermedades cardiovasculares subyacentes o factores de riesgo cardiovasculares, determinan un pronóstico alto de admisión, ventilación y muerte en la UCI (5).

En 21 pacientes ingresados en una UCI por SARS-CoV-2/COVID-19 grave, 7 (33,3%) pacientes desarrollaron miocardiopatía dilatada, caracterizada por disminución de la función sistólica del VI, signos clínicos de choque cardiogénico, niveles elevados de creatina quinasa (CK) o troponina I o hipoxemia, sin antecedentes de disfunción sistólica (6).

Dong N y colaboradores, incluyeron retrospectivamente a cuatro pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2/COVID-19 con insuficiencia cardíaca grave conocida. Se observó un ventrículo izquierdo significativamente agrandado y una fracción de eyección ventricular izquierda reducida y los cuatro se encontraban en clase funcional IV de la NYHA, el mecanismo exacto de la lesión miocárdica causada por SARS-CoV-2/COVID-19 no está completamente claro, pero se piensa que puede causar una lesión miocárdica y está estrechamente relacionado con la progresión de la enfermedad ya que estos pacientes elevaron de forma significativa troponina I, proBNP, PCR y manifestaron linfocitopenia (7).

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19	<b>MTT2- NACIONAL</b>
	MTT2-PRT-0014-001	Página 53 de 144

En las series principales de pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 publicadas hasta la fecha, los pacientes con peor pronóstico han mostrado niveles de dímero D más altos que los pacientes con enfermedad menos grave. Zhou y colaboradores en una serie de 191 pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 mostró que un valor de DD mayor que 1,0 mg/L al ingreso fue una de las principales variables predictoras de mortalidad (47). En una serie retrospectiva de pacientes realizada en China en donde fueron analizados 1008 pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 se sospechó de embolia pulmonar en el 2,5% de los casos y solo se hizo una confirmación en la mitad con una angiografía pulmonar por TAC. En pacientes con inestabilidad hemodinámica y dinero D alto debe ser descartada embolia pulmonar como causa de la inestabilidad (48).

### **Miocarditis Asociada a infección por SARS-CoV-2 / COVID-19**

La lesión miocárdica se define por un aumento en el nivel de troponina, y puede ocurrir debido a isquemia miocárdica o en procesos miocárdicos no isquémicos, incluida la miocarditis (1, 8, 9).

Con un cuadro de infección respiratoria severa e hipoxia, especialmente en el contexto de infección grave y SDRA debido a SARS-CoV-2/COVID-19 es probable que varios pacientes desarrollen dicha lesión de manera directa o indirecta. La elevación sérica de troponina se ha descrito en muchos pacientes infectados con SARS-CoV-2/COVID-19 con diferencias significativas observadas entre pacientes quienes murieron y quienes sobrevivieron hasta el alta (3, 10).

En un metaanálisis de 4 estudios que incluye un total de 341 pacientes, la diferencia promedio estandarizada de los niveles de troponina I cardíaca fue significativamente mayor en aquellos con enfermedad grave relacionada con SARS-CoV-2/COVID-19 en comparación con aquellos con enfermedad no grave (25.6, IC 95% 6.8-44.5) (11). Los informes también han sugerido que la lesión cardíaca aguda, incluye elevación de troponinas > 99 percentil del límite superior de referencia, alteraciones en el electrocardiograma y anomalías ecocardiográficas, asociado con enfermedad más severa y peor pronóstico (12).

Los estudios de cohortes de pacientes hospitalizados en China estimaron que dicha lesión ocurre en el 7-17% de los pacientes hospitalizados con la enfermedad y es significativamente más frecuente en pacientes ingresados en la UCI (22.2% vs. 2.0%,  $p < 0.001$ ) y entre los fallecidos (59% vs. 1%,  $p < 0,0001$ ) (11, 13, 12).

Estudios previos en otras especies de coronavirus (MERS-CoV) han demostrado evidencia de miocarditis aguda con resonancia magnética cardíaca (14) e inflamación y daño miocárdico han sido reportados con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (12). Entre 68 muertes en una serie de casos de 150 pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19, el 7% se atribuyó a miocarditis con insuficiencia circulatoria y el 33% de los casos la miocarditis puede haber jugado un papel contribuyente a la muerte del paciente (3, 12).

Otros estudios han descrito miocarditis fulminante en el contexto de alta carga viral con hallazgos en la autopsia de inflamación por infiltrado mononuclear en el tejido miocárdico (15, 13, 16, 12).

Hendren y colaboradores describieron un síndrome similar a la miocarditis que involucra una lesión aguda del miocardio a menudo asociada con una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en ausencia de enfermedad arterial coronaria obstructiva,

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 54 de 144
--	---	---

denominada como Síndrome Cardiovascular Agudo por SARS-CoV-2/COVID-19 (SCACOV-19). Este síndrome puede complicarse por arritmias cardíacas y / o IC con o sin inestabilidad hemodinámica asociada, incluido ChC (2).

La persistencia viral o la inflamación del SARS-CoV-2/COVID-19 podría causar una miocardiopatía crónica dilatada como ocurre después de la miocarditis por el virus Coxsackie B (16), sin embargo, no se dispone de datos al respecto. El compromiso pericárdico aún no se ha informado y se necesitan más estudios.

### **Choque cardiogénico y SARS-CoV-2/COVID-19**

Se desconoce la incidencia exacta de choque cardiogénico (ChC) en estos pacientes. Sin embargo, la duración media entre el inicio de los síntomas y el ingreso a la UCI en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 en estado crítico ha sido de 9 a 10 días, lo que sugiere un deterioro respiratorio gradual en la mayoría de los pacientes (17).

En pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 gravemente enfermos con riesgo de ChC (como aquellos con infarto agudo de miocardio grande, IC aguda descompensada); se debe considerar a la sepsis como posible etiología y tratarse de un choque de tipo mixto (10).

### **Consideraciones generales de la IC e infección por SARS-CoV-2/COVID-19**

Los pacientes con aumentos continuos en la liberación de biomarcadores como troponina y péptidos natriuréticos tienen una respuesta inflamatoria amplificada y peores resultados. Por lo tanto, los pacientes con lesión miocárdica justifican un monitoreo más cuidadoso (5).

Los aumentos continuos de troponina junto con el aumento de las citocinas predicen la necesidad de estadías en la UCI, ventilación y complicaciones vasculares (18, 19, 2, 7, 5, 12, 4).

En pacientes con IC la administración abundante de líquidos para la infección viral debe realizarse con precaución y cuidadosamente monitoreada (20).

El BNP / NT-proBNP debe medirse siempre que se sospeche clínicamente de IC. La mayoría de los pacientes críticos tienen elevaciones de BNP / NT-proBNP (21, 22)

No se recomiendan las mediciones de rutina de troponina T / I cardíaca y / o BNP / NT-proBNP en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 dada la evidencia actual muy limitada de valor incremental para la toma de decisiones clínicas.

Los pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 y lesión miocárdica que son hemodinámicamente y electrofisiológicamente estables con elevaciones leves a moderadas de troponina No deben someterse rutinariamente a un ecocardiograma, angiografía o imágenes cardíacas. Es probable que estos estudios de diagnóstico se puedan evitar por completo o retrasarse hasta la recuperación de SARS-CoV-2/COVID-19 (23).

Se debería realizar un ecocardiograma cuando el paciente presente deterioro clínico o desarrolle inestabilidad hemodinámica, choque, arritmias ventriculares o una troponina severamente elevada o en rápido aumento (2, 23).

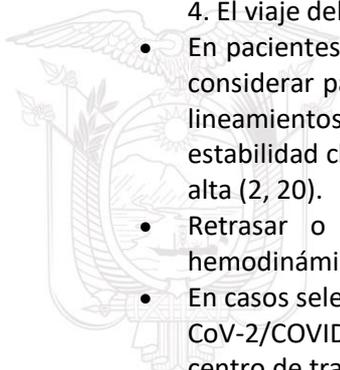
	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 55 de 144
--	---	---

Es razonable revisar la fracción de eyección si el médico tratante tiene la capacidad de realizar una ecografía cardíaca en el punto de atención sin aumentar la exposición a SARS-CoV-2/COVID-19 ya que conocer una fracción de eyección baja permitirá identificar a los pacientes de mayor riesgo y apoyaría el inicio temprano de la guía dirigida terapia médica una vez que el paciente esté estable (2, 23).

Las imágenes innecesarias o repetidas que no son vitales para la toma de decisiones clínicas deben evitarse de acuerdo con la declaración SARS-CoV-2/COVID-19 de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (24).

### **Consideraciones especiales en diagnóstico y manejo de la insuficiencia cardíaca en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19.**

- Para pacientes cardiopatas la federación mundial del corazón sugiere:
  1. Quedarse en casa.
  2. Mantener una distancia de al menos 2 metros de una persona con síntomas respiratorios y no permanecer en la misma habitación con esta persona.
  3. Las personas vulnerables deberían considerar mudarse a las áreas rurales y pasar su tiempo en aislamiento, y recibir suministros de alimentos a través de un vecino o pariente, pero sin contacto.
  4. El viaje debe reducirse al mínimo (25).
- En pacientes con IC, el inicio de la terapia médica dirigida por pautas (TMD) se puede considerar para todos los pacientes con función sistólica reducida de acuerdo con los lineamientos más recientes para el tratamiento de la IC después de un período de estabilidad clínica y mejora, de tal manera que los individuos estén preparados para el alta (2, 20).
- Retrasar o esperar el inicio de la TMD si el paciente presenta alteración hemodinámica, donde la intubación puede conducir a hipotensión (2).
- En casos seleccionados con choque refractario o arritmias ventriculares debido a SARS-CoV-2/COVID-19, se puede considerar el soporte mecánico si está disponible en el centro de tratamiento (2).
- Se pueden evaluar los parámetros que permiten un diagnóstico diferencial entre ChC y choque séptico, como la presencia de vasodilatación y los valores de saturación venosa central de oxígeno. En casos seleccionados, como en pacientes con razones poco claras de deterioro hemodinámico, la monitorización hemodinámica invasiva a través de un catéter de arteria pulmonar puede proporcionar información útil (10).
- El nivel y el tipo de monitorización adecuados, además del estado hemodinámico del paciente, deben depender de los recursos locales disponibles. Es importante destacar que las pruebas de diagnóstico claves en pacientes con sospecha de ChC, deben incluir el electrocardiograma de 12 derivaciones en reposo (ECG), la ecocardiografía de cabecera, y la angiografía coronaria urgente / emergente (individualizando cada caso).
- El tratamiento y manejo del choque cardiogénico incluida la implantación de ECMO-VA (ECMO Venoso-arterial) que previene una estimulación catecolaminérgica excesiva, perjudicial para el miocardio como un puente hacia la recuperación debe considerarse para los pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 con lesión aguda grave del miocardio (26). El ECMO-VA mejora la perfusión de los órganos terminales, reduce los volúmenes de llenado y aumenta la perfusión coronaria. Sin embargo, los resultados de aquellos en ECMO-VA para el choque cardiogénico refractario son pobres con una tasa de



	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 56 de 144
--	---	---

supervivencia global reportada de aproximadamente 40% pero un pronóstico considerablemente mejor en caso de miocarditis fulminante. Se han desarrollado herramientas de predicción como la puntuación de supervivencia después de la ECMO-VA para ayudar a predecir que pacientes con shock cardiogénico pueden tener una mayor probabilidad de supervivencia con la terapia con ECMO (27).

- Según publicaciones en China, al parecer un tratamiento precoz y agresivo con apoyo de corticoides, inmunoglobulinas EV y soporte mecánico de apoyo (ventilación mecánica y soporte ventricular – IABP, Impella o ECMO) pueden reducir la tasa de mortalidad. El uso de estas terapias deberá estar direccionada a la capacidad resolutive de cada centro.

### **Consideraciones especiales en diagnóstico y manejo de miocarditis asociada a infección por SARS-CoV-2 / COVID-19.**

- La experiencia clínica limitada indica que el SARS-CoV-2/COVID-19 puede conducir a miocarditis fulminante (33).
- Debe sospecharse miocarditis en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 y dolor torácico de aparición aguda, cambios en el segmento ST, arritmia cardíaca e inestabilidad hemodinámica (33).
- Además, la dilatación del VI, la hipocontractilidad global y multisegmentaria del VI (en la ecocardiografía) y el aumento significativo de los niveles de troponina cardíaca y BNP / NT-proBNP, sin enfermedad arterial coronaria significativa también podrían estar presentes (33).
- La sospecha de miocarditis debe elevarse en pacientes con COVID-19 con insuficiencia cardíaca aguda o SCA sin trastorno CV preexistente (33).
- La angiotomografía coronaria debería ser el estudio preferido para descartar enfermedad arterial coronaria concomitante (33).
- La Resonancia Magnética Cardíaca (si está disponible) puede usarse para una evaluación diagnóstica adicional (33).
- La biopsia endomiocárdica no se recomienda en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 con sospecha de miocarditis (33).
- No se puede dar una recomendación clara para el tratamiento de la miocarditis asociada al SARS-CoV-2/COVID-19 (33).

### **Ecocardiograma en IC y miocarditis asociada a infección por SARS-CoV-2/COVID-19**

El ecocardiograma es una herramienta útil para el diagnóstico de las complicaciones cardiovasculares en los pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 y en general. En base a esto, se han establecido recomendaciones de bioseguridad en relación con su uso. En este documento se sugieren recomendaciones para realizar un ecocardiograma transtorácico en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 de acuerdo con diferentes escenarios clínicos. (Anexo 1)

En una serie de 119 casos confirmados de SARS-CoV-2/COVID-19, se evidenció que los hallazgos ecocardiográficos más relevantes en cuadros de mayor severidad fueron: FEVI <50%, TAPSE <16 mm, signos de hipertensión pulmonar, y derrame pericárdico > 5 mm (40).

Así mismo, en otro registro de 36 pacientes admitidos en UCI, los hallazgos ecocardiográficos fueron: ventrículo izquierdo dilatado (11%), engrosamiento del tabique interventricular (31%), fracción de eyección ventricular izquierda reducida (11%), hipertensión arterial pulmonar

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19	<b>MTT2- NACIONAL</b>
	MTT2-PRT-0014-001	Página 57 de 144

(11%), y dilatación del ventrículo derecho en (8%). Sólo 2 pacientes (6%) tuvieron derrame pericárdico y 1 paciente (3%) presentó dilatación de la aurícula izquierda (41).

Hasta la actualidad no existen estudios ecocardiográficos específicos en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19. De todas formas, se conoce ampliamente el papel del ecocardiograma hemodinámico y el monitoreo de la función biventricular durante la sepsis. La mayoría de los estudios en pacientes sépticos en cuidados intensivos y sometidos a ventilación mecánica, mediante ecocardiografía transesofágica, 30-40% desarrollaron reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, y alteración de la función diastólica del ventrículo izquierdo (42) (43).

Los principales objetivos en un ecocardiograma en el paciente crítico con sepsis estarían enmarcados en excluir cardiopatía estructural como causa de inestabilidad hemodinámica, especialmente taponamiento cardíaco, endocarditis infecciosa, y valvulopatía estructural; además de monitorizar la función ventricular derecha e izquierda, y los parámetros dinámicos de precarga y contractilidad (44).

Basados en los registros disponibles, los principales hallazgos y características ecocardiográficas se describen a continuación y se resumen en la (Anexo 1)

1. Hallazgos ecocardiográficos en sospecha de miocarditis: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida (FEVI) (<50%), o anomalía del movimiento de la pared segmentaria, o engrosamiento de la pared ventricular izquierda (> 10 mm) y / o presencia de derrame pericárdico ( $\geq 5$  mm) (45).
2. Hallazgos ecocardiográficos en sospecha de hipertensión pulmonar: La velocidad máxima de regurgitación tricuspídea > 2.8 m/s con signos ecocardiográficos que incluyen los cambios de los ventrículos como: relación del diámetro basal VD/VI > 1.0, o cambios pulmonares como tiempo de aceleración pulmonar <105 mseg; o signos de aumento de la presión auricular derecha como diámetro de cava inferior > 21mm con colapso inspiratorio disminuido (<50% en inspiración profunda o <20% con inspiración tranquila). Al menos dos signos ecocardiográficos diferentes anteriores deben estar presentes para determinar una mayor probabilidad de hipertensión pulmonar (46).
3. Miocardiopatía: presencia de trastornos difusos de la motilidad del ventrículo izquierdo.
4. Cardiopatía isquémica: presencia de trastornos segmentarios de la motilidad en las caras anterior, septal, lateral, inferior, posterior; y segmentos basal, medio y apical del ventrículo izquierdo.
5. Presencia de derrame pericárdico y/o taponamiento cardíaco; espesor del derrame pericárdico > 5 mm.
6. 5.- Hallazgos ecocardiográficos de disfunción sistólica del ventrículo derecho:
7. Fracción de eyección del ventrículo derecho reducida (FEVD) (<40%), TAPSE <16 mm.

### **Consideraciones especiales en el manejo y tratamiento de IC asociada a infección por SARS-CoV-2 / COVID-19.**

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca debe estar complementada con un equipo multidisciplinario que incluya consultas sobre enfermedades infecciosas para ayudar a guiar la selección de la terapia.

	<p>CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19</p> <p>MTT2-PRT-0014-001</p>	<p><b>MTT2- NACIONAL</b></p> <p>Página 58 de 144</p>
--	---	--

Los receptores de angiotensina II, que se usan ampliamente para tratar la hipertensión y la insuficiencia cardíaca, aumentan los niveles de Ang II (28) e, indirectamente, pueden activar la ECA2, en consecuencia, los individuos hipertensos o con falla cardíaca podrían hacer el cambio a otro tipo de drogas, sin embargo, no existe evidencia suficiente que sustente esta teoría. Recientemente se publicó que la administración de sacubitril / valsartán reduce los niveles de proteína C reactiva, aumentando el recuento de linfocitos en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda (29).

Actualmente, no hay terapias con una rigurosa eficacia clínica respaldada para SARS-CoV-2/COVID-19 en general, o específicamente para el Síndrome Cardiovascular Agudo por SARS-CoV-2 / COVID-19 (2).

En un estudio multicéntrico que incluyó 1128 pacientes hipertensos, excluyeron entre otras patologías a los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva Severa y SARS-CoV-2/COVID-19, donde el riesgo de mortalidad en 28 días para todas las causas de mortalidad fue significativamente bajo en el grupo que recibió IECA/ARAII versus los que no recibieron IECA/ARAII (3.7% [7/188] vs. 9.8% [92/940]; P = 0.01) (30). El uso de IECA/ARAII fue asociado con menor riesgo de choque séptico (adjusted HR, 0.36;95% CI, 0.16-0.84; P = 0.01) comparado con el grupo que no recibió IECA/ARAII, sin diferencia con injuria cardíaca aguda 0.89 (0.55,1.44) P = 0.64 ajustado a edad, género, diabetes, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad renal crónica y medicación hipolipemiente y antiviral (30).

Por otro lado, en un estudio realizado en la era pre-COVID, la inmunoglobulina no mejoró la FEVI o la supervivencia libre de eventos en el seguimiento de 1 año (28, 31).

Tanto la hidroxiclороquina como las terapias antivirales pueden aumentar el riesgo de TdP a través de la prolongación QT (32). Este riesgo puede aumentar en SARS-CoV-2/COVID-19 si hay anomalías en la estructura o función cardíaca (por ejemplo, hipertrofia ventricular izquierda o IC con fracción de eyección reducida), arritmias ventriculares concomitantes o un intervalo QT prolongado al inicio del estudio.

## **Otras cardiomiopatías asociadas a infección por SARS-CoV-2/COVID-19**

### **Enfermedad de Chagas y cardiomiopatía Chagásica**

Aún no contamos con suficiente evidencia científica para saber cómo interactúa el SARS-CoV-2/COVID 19 y sus posibles tratamientos a la fecha experimentales con la tripanosomiasis americana o Enfermedad de Chagas (EC, enfermedad parasitaria sistémica de conocido tropismo, múltiples formas de presentación y grado de daño cardíaco (34, 35, 38, 39). Debemos conocer a futuro si en alguna forma modifica la evolución natural de la EC, que ocurre a nivel inmunitario con la coexistencia de estos dos agentes, el tipo de interacciones medicamentosas que pueden darse entre los tripanomicidas y los múltiples fármacos usados para el manejo del SARS-CoV-2/COVID-19 o inclusive si los medicamentos tripanomicidas tienen actividad contra el virus SARS-CoV-2/COVID-19 como se le atribuyen al momento a otros fármacos que incluyen antiparasitarios.

Haremos consideraciones desde el conocimiento de la fisiopatología, formas de presentación, manejo clínico y farmacológico de la EC teniendo como documentos principales las Guía de

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 59 de 144
--	---	---

Manejo y Tratamiento de la Enfermedad de Chagas de la OMS/ OPS, ETMI PLUS, consensos de los países con mayor número de publicaciones, grupos de trabajo dedicados al entendimiento de la Enfermedad de Chagas y enmarcado en la normativa vigente según el Protocolo de Manejo Etiológico de la Enfermedad de Chagas del Ministerio de Salud Pública del Ecuador 1era edición 2017 (34,35,37,38,39).

En la enfermedad de Chagas y SARS-COV- 2 / COVID- 19 sospechoso o confirmado se plantean varios escenarios clínicos. Las medidas de cuarentena, aislamiento social y lavado de manos son de indicación para todo tipo de pacientes y población en general (25).

### **Chagas Agudo**

Los pacientes con Chagas Agudo suelen ser oligosintomáticos en la mayoría de los casos y rara vez acceden al diagnóstico y tratamiento etiológico, en la mayoría de los casos el tratamiento en esta fase suele ser curativo (34, 35, 37, 38, 39). En caso de sospechar y confirmar la coexistencia de SARS-CoV-2/COVID-19 deberá realizarse el tratamiento acorde a la severidad del caso, una vez dado de alta lo antes posible realizar el tratamiento etiológico para EC cumpliendo con la normativa para la administración y seguimiento de este tratamiento (39). En caso de Chagas Agudo por transmisión oral que cursa con cuadros a menudo más severos, en ocasiones cuadros graves con riesgo de vida para los pacientes se evaluará la necesidad de administración concomitante al tratamiento para SARS-CoV-2/COVID-19 y tripanomicidas (34, 35, 37, 38, 39).

### **Chagas Crónico**

Enfermedad de Chagas sin afección orgánica demostrada: estos pacientes tienen igual riesgo que la población general para SARS-CoV-2/COVID-19, de adquirir la virosis debe realizarse tratamiento para SARS-CoV-2/COVID-19 según la gravedad, independientemente si el paciente ha recibido o no tratamiento etiológico para la EC. Teniendo especial precaución con el uso de inmunosupresores por el riesgo de reactivación de la infección por T. Cruzi (34,35,37,38,39).

### **Enfermedad de Chagas con afección demostrada:**

Las personas que presenten afectación cardíaca por EC al igual que los cardiopatas de otras etiologías tienen mayor riesgo de síntomas graves y complicaciones por SARS-CoV-2/COVID-19, debemos recordar además que el curso de la insuficiencia cardíaca por cardiopatía chagásica el pronóstico suele ser peor en estos pacientes que en los pacientes con insuficiencia cardíaca de otras etiologías, aún en ausencia de otras comorbilidades y a pesar de ser en la mayoría de los casos pacientes más jóvenes (4,7,12,33,36).

El tratamiento para la cardiomiopatía chagásica debe ser mantenido en lo posible para evitar su descompensación, haciendo énfasis en recordar que la principal causa de muerte son las arritmias cardíacas en el paciente joven, inclusive, aun en ausencia de alteraciones cardíacas estructurales graves (36, 37, 38), teniendo aún más precaución con el uso de fármacos que pueden prolongar el intervalo QTc (32).

Enfermedad de Chagas tratamiento etiológico y SARS-CoV-2/COVID-19: Los pacientes con EC crónico que no hayan recibido tratamiento para EC y tengan indicación actual para su administración se podrá diferir el inicio del mismo hasta superar la pandemia. En los pacientes que estén siendo tratados con tripanomicidas se deberá evaluar la necesidad de discontinuar el tratamiento etiológico para EC y reiniciarlo una vez que termine la pandemia. Se desconocen los efectos que los tripanosomicidas puedan tener en pacientes con COVID-19, en especial los afectados gravemente y con fallo multiorgánico (34,35,37,38,39).

	<p>CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19</p> <p>MTT2-PRT-0014-001</p>	<p><b>MTT2- NACIONAL</b></p> <p>Página 60 de 144</p>
--	---	--

Enfermedad de Chagas reinfección, reactivación y SARS-CoV-2/COVID-19: los pacientes con EC pueden reinfectarse o reactivar su infección crónica por T. Cruzi por inmunosupresión asociada a fármacos usados como parte del tratamiento de otras comorbilidades: oncológicas, reumatológicas, VIH-SIDA entre otros, estos pacientes deberán recibir tratamiento etiológico para EC de acuerdo a la normativa internacional vigente, en particular si se demostrara fiebre persistente, miocarditis o encefalitis además del tratamiento para SARS-CoV-2/COVID-19 (34,35,37,38,39).

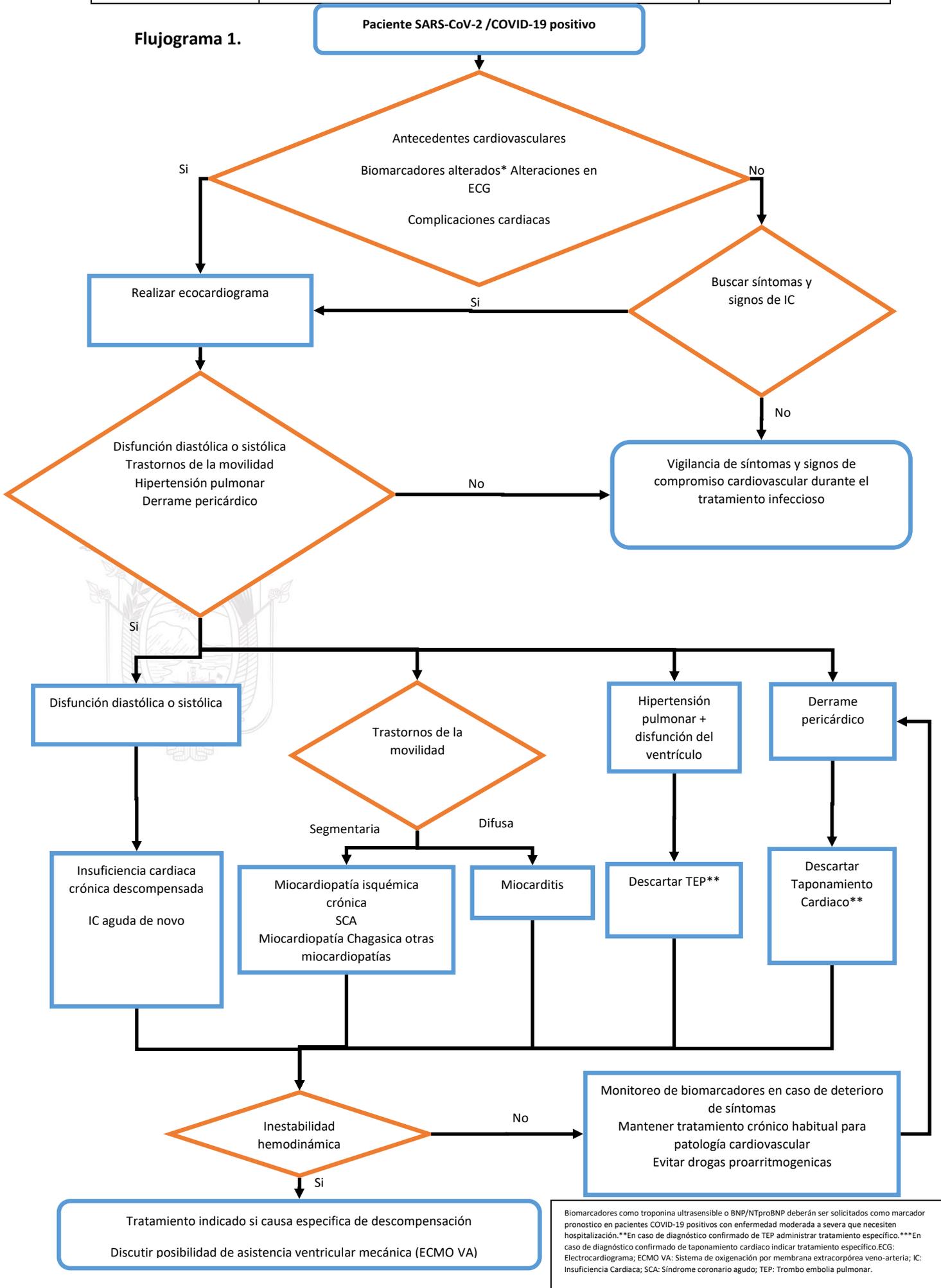
Enfermedad de Chagas en embarazadas y SARS-CoV-2/COVID-19: deberán considerarse las precauciones en relación con la teratogénesis de ciertos fármacos al momento de tratar pacientes con COVID-19. El tratamiento etiológico para Chagas en las gestantes se difiere hasta que sea concluido el período de lactancia materna (34,35,37,38,39).

Enfermedad de Chagas congénito, niños con test positivo para tripanosomiasis al nacer y COVID-19: Debe tratarse en primera instancia el SARS-CoV-2/COVID-19, excepto en los casos graves de Chagas congénito con afección neurológica, falla multiorgánica o miocarditis, en cuyo caso se administrará el tratamiento etiológico para la EC concomitantemente, debiendo observar las normativas y monitoreo estricto de efectos adversos (34,35,37,38,39).

Como consideración importante a la hora de administrar tripanomicidas en los pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19, se requiere llenar con mucha exactitud la hoja de registro de efectos adversos para este tipo de fármacos (34, 35, 37, 38, 39).

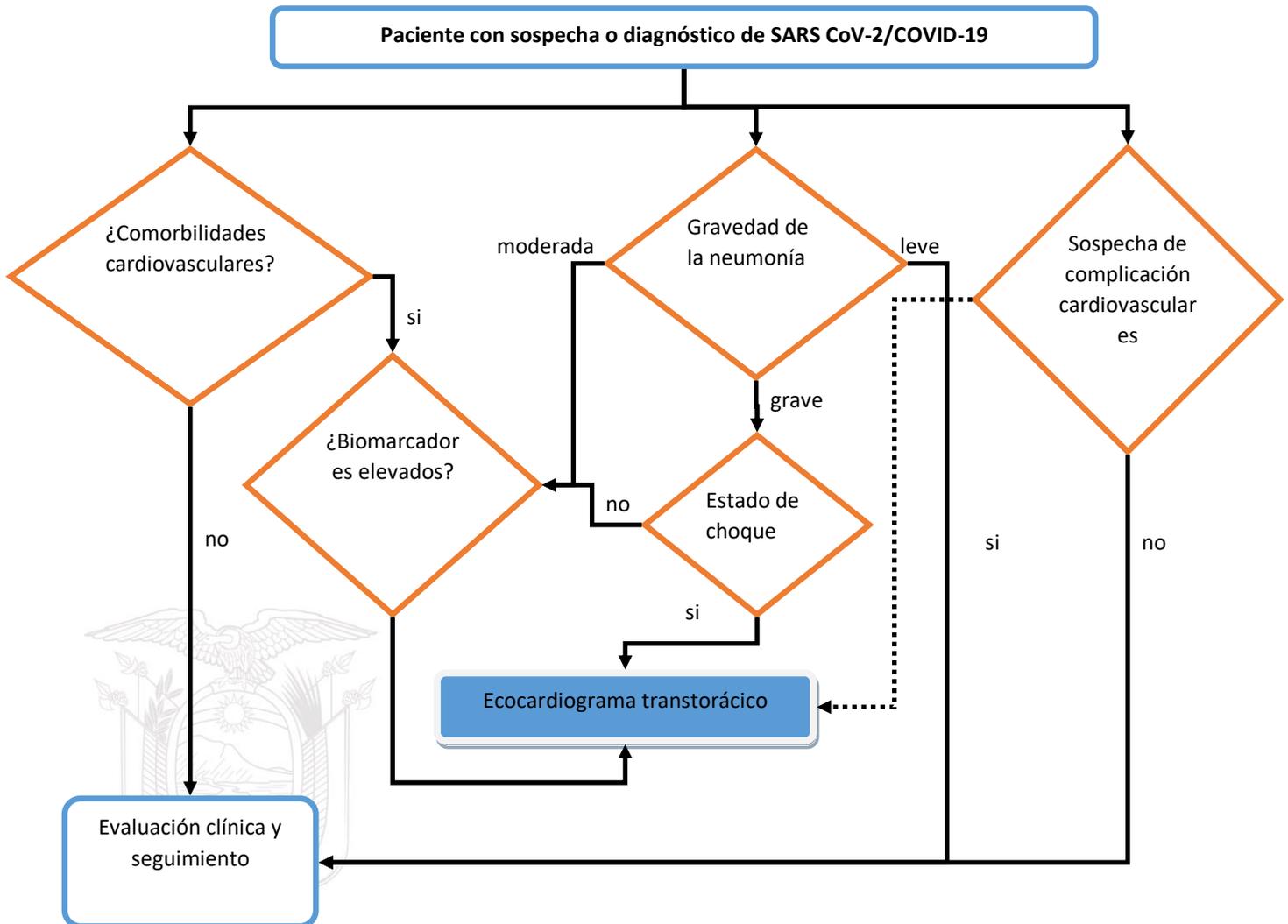


Flujograma 1.



Biomarcadores como troponina ultrasensible o BNP/NTproBNP deberán ser solicitados como marcador pronóstico en pacientes COVID-19 positivos con enfermedad moderada a severa que necesiten hospitalización.\*\*En caso de diagnóstico confirmado de TEP administrar tratamiento específico.\*\*\*En caso de diagnóstico confirmado de taponamiento cardíaco indicar tratamiento específico.ECG: Electrocardiograma; ECMO VA: Sistema de oxigenación por membrana extracorpórea veno-arterial; IC: Insuficiencia Cardíaca; SCA: Síndrome coronario agudo; TEP: Trombo embolia pulmonar.

**Flujograma 2. Indicaciones de ecocardiografía transtorácica en pacientes con sospecha de lesión miocárdica en pacientes con diagnóstico de SARS-CoV-2/COVID-19**



**Biomarcadores elevados ( >99 percentil )**

- Troponina
- CKMB
- BNP
- NT pro BNP

**Comorbilidades cardiovasculares**

- HTA
- Cardiopatía isquémica
- Diabetes Mellitus
- Insuficiencia cardiaca
- Quimioterapia

**Datos de gravedad**

Disnea, FR >30, saturación de O<sub>2</sub> menor a 90%, hemoptisis, 2 criterios qSOFA, trastorno de la coagulación.

**Clasificación de neumonía**

- Leve
- Moderada
- Grave

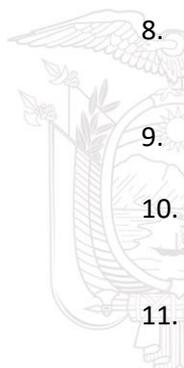
**Complicaciones cardiovasculares**

- Síndrome coronario
- Miocardítis
- Insuficiencia cardiaca
- Tromboembolia pulmonar
- Derrame pericárdico
- Hipertensión arterial pulmonar

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 63 de 144
--	---	---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Fei Zhou TY, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, Jie Xiang, Yeming Wang, Bin Song, Xiaoying Gu, Lulu Guan, Yuan Wei, and Hui Li XW, Jiuyang Xu, Shengjin Tu, Yi Zhang, Hua Chen, Bin Cao. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. March 11, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
2. Hendren N, Drazner M, Bozkurt B, Cooper L. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome, *Circulation*, 16 Apr 2020
3. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L and Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. March 3 2020. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
4. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, Jain SS, Burkhoff D, Kumaraiah D, Rabbani L, Schwartz A and Uriel N. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. *Circ*. 2020 Mar 21. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941
5. Liu P, Blet A, Smyth D, Li H, The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System, 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549
6. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, Lee M. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020.
7. Dong N, Cai J, Zhou Y, Liu J, Li F, End-stage Heart Failure with COVID-19: Strong Evidence of Myocardial Injury by 2019-nCoV, *JACC: Heart Failure* (2020)
8. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Myocardial Infarction, Myocardial Injury, and Nonelevated Troponins. *Am J Med* 2016;129:446 e5-446 e21.
9. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2231-2264.
10. Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020.
11. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020.
12. Elissa Driggin et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020.
13. Xu Z, Shi L, Wang Y et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020.
14. Alhogbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle east respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med* 2016;36:78-80.
15. Liu K, Fang YY, Deng Y et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020.
16. Liu Y, Yang Y, Zhang C et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020;63:364-374.
17. Thiele H, Ohman EM, de Waha-Thiele S, Zeymer U, Desch S. Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update 2019. *Eur Heart J* 2019;40(32):2671-2683.
18. Bonow, Robert O., et al. "Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality." *JAMA cardiology* (2020).



	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 64 de 144
--	---	---

19. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* Published online March 25, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
20. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW and Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017;136:e137-e161
21. Christ-Crain M, Breidthardt T, Stolz D, Zobrist K, Bingisser R, Miedinger D, Leuppi J, Tamm M, Mueller B, Mueller C. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 2008;264(2):166-76.
22. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, Coats AJS, Metra M, Mebazaa A, Ruschitzka F, Lainscak M, Filippatos G, Seferovic PM, Meijers WC, Bayes-Genis A, Mueller T, Richards M, Januzzi JL, Jr., Heart Failure Association of the European Society of C. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019;21(6):715-731.
23. Elkind M, Harrington R, Benjamin I, The Role of the American Heart Association in the Global COVID-19 Pandemic, *Circulation* Volume 141, Issue 15, 14 April 2020;,, Pages e743-e745
24. ASE Statement on Protection of Patients and Echocardiography Service Providers During the 2019 Novel Coronavirus Outbreak.
25. Thienemann F, et al. World Heart Federation Briefing on Prevention: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Low-Income Countries. *Global Heart.* 2020; 15(1):
26. Van Diepen et al, Contemporary Management of Cardiogenic Shock, *Circulation.* 2017;136:e232–e268.
27. Pravda NS, Pravda MS, Kornowski R, Orvin K. Extracorporeal membrane oxygenation therapy in the COVID-19 pandemic. *Future Cardiol.* 2020 Apr 17. doi: 10.2217/fca-2020-0040.
28. Rizzo P, Vieceli Dalla Sega F, Fortini F, Marracino L, Rapezzi C, Ferrari R. COVID-19 in the heart and the lungs: could we "Notch" the inflammatory storm?, *Basic Res Cardiol.* 2020 Apr 9;115(3):31.
29. Acanfora D, Scicchitano P, Acanfora C, Maestri R, Goglia F, Incalzi RA, Bortone AS, Ciccone MM, Uguccioni M, Casucci G. Early initiation of sacubitril/ valsartan in patients with chronic heart failure after acute decompensation: a case series analysis. *Clin Drug Investig* 2020;doi: 10.1007/s40261-020-00908-4.
30. Zhang P; Zhu L; Cai J; Lei F; Qin JJ; Xie J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19 *Circulation,* Ap,2020. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134.
31. McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, Dec GW, Loh E, Torre-Amione G, Gass A, Janosko K, Tokarczyk T, Kessler P, Mann DL and Feldman AM. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2001;103:2254-2259.
32. John R. Giudicessi PAN, Paul A. Friedman, Michael J. Ackerman. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for COVID-19. *Mayo Clinic Proceedings.* April 7, 2020. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.03.024



	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 65 de 144
--	---	---

33. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. Last updated on 21 April 2020
34. Organización Panamericana de la Salud. Guía para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Washington, D.C.: OPS; 2018.<http://iris.paho.org>
35. ETMI-PLUS: marco para la eliminación de la transmisión materno-infantil del VIH, la sífilis, la hepatitis y la enfermedad de Chagas. OPS/OMS; Julio del 2017. <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2017/2017-cha-etmi-plus>
36. Shen et al; Contemporary Characteristics and Outcomes in Chagasic Heart Failure Compared With Other Nonischemic and Ischemic Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2017;10:e004361. DOI:
37. [10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004361](https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004361).
38. Sociedad sudamericana de Cardiología - Consenso Sudamericano de Enfermedad de Chagas. Septiembre 2019.
39. Federación Argentina de Cardiología. Actualización del Consenso de la Enfermedad de Chagas 2019.
40. Ministerio de Salud Pública Manejo etiológico de la enfermedad de Chagas. Protocolo. Primera edición, Quito: Dirección Nacional de Normatización: 2017. Disponible en: <http://salud.gob.ec>
41. Q. Deng, B. Hu, Y. Zhang, et al., Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation..., *International Journal of Cardiology*, <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.03.087>
42. Zeng, Jia-Hui and Yingxia, Liu and Yuan, Jing and Wang, Fuxiang and Wu, Wei-Bo and Li, Jin-Xiu and Wang, Li-Fei and Gao, Hong and Qu, Jiu-Xin and Wang, Yao and Dong, Chang-Feng and Luo, Yong-Fang and Zhou, Dan and Feng, Wen-Xia and Feng, Cheng and Lei, Liu, Clinical Characteristics and Cardiac Injury Description of 419 Cases of COVID-19 in Shenzhen, China (3/13/2020). <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3556659>
43. Furian T, Aguiar C, Prado K, et al. Ventricular dysfunction and dilation in severe sepsis and septic shock: relation to endothelial function and mortality. *J Crit Care* 2012;27:319.e9-15.
44. Parker MM, McCarthy KE, Ognibene FP, Parrillo JE. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest* 1990; 97: 126-31.
45. J.M. Ayuela Azcarate, F. Clau Terré, A. Ochagavía y R. Vicho Pereira; Papel de la ecocardiografía en la monitorización hemodinámica de los pacientes críticos, [doi:10.1016/j.medin.2011.11.025](https://doi.org/10.1016/j.medin.2011.11.025)
46. Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, Moslehi JJ, Pang PS, Sabe MA, Shah RV, Sims DB, Thiene G., Vardeny O., F. American Heart Association Heart, C Transplantation Committee of the Council on Clinical, Recognition and Initial Management of Fulminant Myocarditis: *Circulation.* 2020;141:e69–e92. DOI: [10.1161/CIR.0000000000000745](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000745)
47. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A., Simonneau G., Peacock A., Vonk Noordegraaf A., Beghetti M., Ghofrani A., Gomez Sanchez M.A., Hansmann G., Klepetko W., Lancellotti P., Matucci M., McDonagh T., Pierard L.A., Trindade P.T., Zompatori M., Hoeper M., E.S.C.S.D. Group 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) *Eur. Heart J.* 2016;37:67–119. )
48. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for



	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19	<b>MTT2- NACIONAL</b>
	MTT2-PRT-0014-001	Página 66 de 144

mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

49. Chen J, Wang X, Zhang S, Liu B, Xiaoqing W, Wang Y, Wang X, Yang M, Jianqing S, Yuanliang X. Findings of Acute Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients (3/1/2020). Available at SSRN: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3548771>

## ANEXOS:

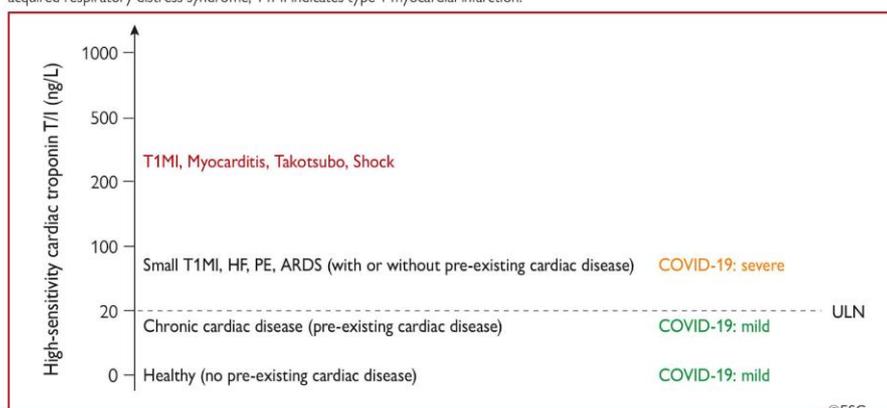
### Anexo 1. Evaluación ecocardiográfica en pacientes con COVID-19 con sospecha de complicación cardíaca estructural

1. Evaluación de función sistólica ventricular: Función sistólica del ventrículo izquierdo reducida (FEVI: <50%), Función sistólica del ventrículo derecho reducida (TAPSE: <16 mm)
2. Evaluación de función ventricular diastólica: patrón de llenado ventricular izquierdo: E/A, E/e', tiempo de desaceleración de onda E
3. Alteraciones del diámetro de cavidades y grosor de paredes: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (>55 mm), grosor de la pared ventricular izquierda (> 10 mm)
4. Trastornos de la motilidad: difusos o segmentarios (Hipocinesia, acinesia, discinesia)
5. Presencia de derrame pericárdico y/o taponamiento (derrame pericárdico > de 5 mm)
6. Monitorización hemodinámica paciente (Gasto Cardíaco, PCP, TAPSE, FEVI, VCI)
7. Evaluación de hipertensión pulmonar
  - a. Velocidad máxima de regurgitación tricuspídea > 2.8 m/s
  - b. Relación ventrículo derecho / ventrículo izquierdo > 1.0
  - c. Tiempo de aceleración pulmonar <105 mseg
  - d. Aumento de la presión auricular derecha: diámetro de cava inferior > 21 mm con colapso inspiratorio disminuido (<50% con inspiración profunda, <20% con inspiración tranquila).

\*Diagnóstico de alta probabilidad de HAP con al menos dos signos

**Figure 11 High-sensitivity cardiac troponin (hs-cTn) T/I concentrations should be interpreted as quantitative variables.**

In non-critically-ill patients with COVID-19, mild elevations (e.g. up to 3-times the ULN) elevations are in general well explained by the combination of possible prior cardiac disease AND the acute cardiomyocyte injury related to COVID-19. Even higher concentrations indicate the presence of specific acute cardiac disease such as T1MI, myocarditis, or takotsubo syndrome. ULN denotes upper limit of normal and is assay-specific, HF denotes heart failure, PE denotes pulmonary embolism, ARDS denotes acquired respiratory distress syndrome, T1MI indicates type 1 myocardial infarction.

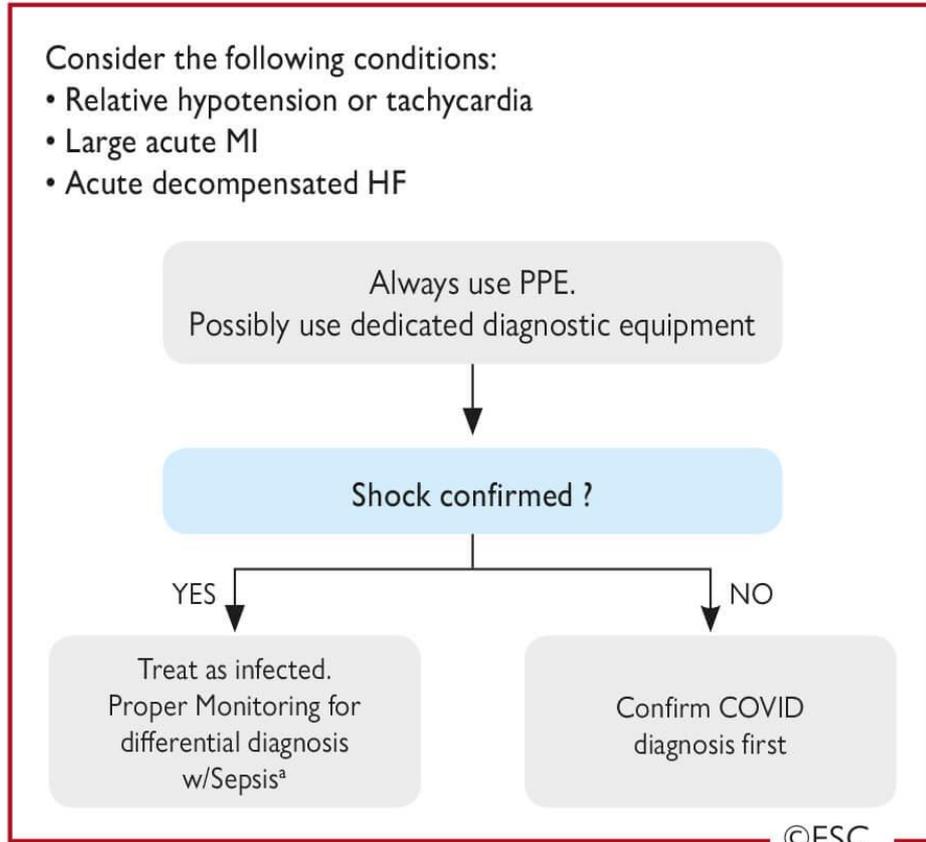


## Anexo 2

**FUENTE:** Concentraciones de Troponina HS (hs-cTn) T/I pueden ser interpretadas como variables cuantitativas. Guía de la Sociedad Europea de Cardiología para el diagnóstico y manejo de la enfermedad CV durante la pandemia de COVID-19. 21 de abril 2020 (33).

Anexo 3

**Figure 9 Considerations in patients with suspected (or at risk for) cardiogenic shock and possible COVID-19 infection**



<sup>a</sup>consider also myocarditis as potential cause.

**FUENTE:** Consideraciones en pacientes con sospecha (o en riesgo) de choque cardiogénico y posible infección por COVID-19. Guía de la Sociedad Europea de Cardiología para el diagnóstico y manejo de la enfermedad CV durante la pandemia de COVID-19. 21 de abril 2020 (33).

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19	<b>MTT2- NACIONAL</b>
	MTT2-PRT-0014-001	Página 68 de 144

## 5. ¿CUALES SON LAS COMPLICACIONES ISQUÉMICAS ASOCIADAS A INFECCIÓN POR SARS-CoV-2/COVID-19?

### RECOMENDACIONES

*Recordar la variabilidad clínica de la presentación del síndrome Coronario, apoyarse en el contexto clínico, electrocardiograma, si es necesario ecocardiograma, tomografía coronaria, y cambios de la troponina para determinar estrategia terapéutica (6,7,8,9,10,16,17).*

#### **Nivel de evidencia A**

*La angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) primaria con stent es el tratamiento ideal para los pacientes con infarto de miocardio con elevación del ST (IAMCEST) con SARS-Cov-2/COVID-19 porque la probabilidad de éxito es mayor, menos riesgo de sangrado, menos probabilidad de complicaciones y menos tiempo de hospitalización (19,20,21,22,23,24,25,26,27).*

#### **Nivel de evidencia A**

*La reperfusión farmacológica es el tratamiento de elección únicamente para los pacientes con IAMCEST con SARS-CoV-2/COVID-19 cuando el centro donde se atiende al paciente no tiene disponibilidad de ACTP y cuando el tiempo de evolución está en las primeras 3 horas de inicio y sin contraindicación para uso de fibrinolítico (19,20,24,25).*

#### **Nivel de evidencia A**

*Los pacientes con SARS-Cov-2/COVID-19 que fueron sometidos a revascularización farmacológica exitosa deben ser transferidos desde la hora 3 hasta la hora 24 de la reperfusión a un centro con posibilidad de realizar coronariografía: ACTP fármaco – invasiva (19,20,24,25).*

#### **nivel de evidencia A**

*En pacientes SARS-Cov-2/COVID-19 IAMCEST muy graves se debe valorar beneficio de la ACTP (19).*

#### **Nivel de evidencia C**

*En pacientes SARS-Cov-2/COVID-19 con infarto agudo de miocardio sin elevación del ST (IAMSEST) la estratificación es invasiva solo cuando se trata de pacientes de alto riesgo (20,21,22,23).*

#### **Nivel de evidencia C**

*El tratamiento antiagregante deberá elegirse en base al riesgo isquémico, riesgo de sangrado y las posibilidades de interacciones del tratamiento para la Infección del SARS-Cov-2/COVID-19 (9).*

#### **Nivel de evidencia C**

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 69 de 144
--	---	---

## JUSTIFICACIÓN

### Consideraciones especiales del síndrome coronario en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19

Desde diciembre del 2019 conocemos el impacto tanto de morbilidad como de mortalidad de la infección causada por el SARS-CoV-2/COVID-19 que ha puesto en emergencia a la salud pública de todos los países del mundo. Tenemos la experiencia de otras infecciones que también han dado repercusión importante en la población mundial: Síndrome respiratorio agudo severo (SARS), Síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS) y la gripe H1N1, entendiendo que existen complicaciones extrapulmonares frecuentes.

La asociación entre infecciones agudas e infarto de miocardio ha sido ya descrita por estudios formales, la repercusión isquémica se da a corto y mediano plazo, estos estudios soportan que las infecciones relacionadas son sobre todo las infecciones en el tórax: infecciones respiratorias tanto virales (incluyendo infecciones con otras especies de coronavirus (OR: 2.8, IC95% 1.2–6.2))(1) como bacterianas, relacionadas por ejemplo con influenza, neumonías, bronquitis aguda, pero también se ha visto relación con infecciones urinarias y con bacteriemia (1-2).

El riesgo de infarto de miocardio es proporcional a la severidad de la infección, inicia cuando la infección comienza y retoma el basal luego de pocos meses en caso de que la infección sea leve, en aquellos pacientes que desarrollan sepsis o neumonía este riesgo declina hasta los 10 años. La vacuna contra la Influenza reduce el riesgo de eventos cardiovasculares en 36% y la del neumococo en 17% (2) por este motivo estas vacunas forman parte del protocolo de manejo en los pacientes con cardiopatía sobre todo en aquellos con insuficiencia cardíaca y enfermedad coronaria.

En un reporte del Centro de Control de Enfermedades y Prevención de China indicó que los pacientes con enfermedad coronaria representaron el 4,2% de todos los casos, siendo el 22,7% de los casos fatales tenía cardiopatía isquémica. La probabilidad de fatalidad para los enfermos coronarios fue 10,5% en relación a 7,3% para los diabéticos y 6% para los hipertensos por ejemplo,(3) en otros reportes esta asociación está entre el 25 a 16 % (4,5).

Las complicaciones cardíacas pueden ser de dos tipos: injuria cardíaca aguda con disfunción en la presentación de la infección y la injuria cardíaca secundaria a la gravedad de la enfermedad (por respuesta inflamatoria) (6).

Debemos tomar en cuenta que los síntomas se pueden sobreponer en estas dos entidades como ya fue ha sido descrito (7,8).

Según el reporte de Shaobo Shi el 19,7% evolucionó con miocarditis con insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico, arritmia y síndrome coronario agudo, estos pacientes tuvieron peor pronóstico en relación a los que no presentaron estas complicaciones (4).

Sabemos que por la clasificación de infarto de miocardio la injuria cardíaca puede ser de 5 tipos dependiendo de la fisiopatología (Cuarta Definición de Infarto 2018), las infecciones pueden ocasionar infartos tipo 1 (provocados por inestabilidad de la placa con formación de trombo blanco y rojo con oclusión de la luz del vaso) y tipo 2 por un desbalance entre la oferta y la demanda.

	<p>CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19</p> <p>MTT2-PRT-0014-001</p>	<p><b>MTT2- NACIONAL</b></p> <p>Página 70 de 144</p>
--	---	--

Las infecciones aumentan el riesgo de la ruptura de la placa por la respuesta inflamatoria sistémica que existe: hay activación de macrófagos, células de músculo liso, expresión del factor tisular dentro de la placa, activación plaquetaria con posterior liberación de mediadores inflamatorios, la inflamación también causa disfunción endotelial e incrementa la actividad procoagulante evidenciado por los altos niveles de DD (4, 8-10).

En relación con el tratamiento tocilizumab y el inhibidor del IL-6 son una opción terapéutica más en estudio, esta elevación de citoquinas puede ser un marcador de severidad únicamente y no un mediador (11).

No hay evidencia que el ácido acetil salicílico y las estatinas puedan estabilizar la placa y evitar un síndrome coronario agudo en este contexto.(2) La infección por SARS-Cov-2/COVID-19, también puede ocasionar infartos tipo 2 por disminución de la perfusión coronaria por incremento de la necesidad metabólica, taquicardia, hipotensión, vaso constricción mediado por toxinas, insuficiencia respiratoria, tormenta de citoquinas y por injuria cardíaca directa. Sin embargo, el mecanismo exacto no se conoce (2).

También hay evidencia en la que el complemento juega un papel en la fisiopatología, su excesiva activación determina microangiopatía trombótica, la hiperactivación del complemento se asocia a disfunción cardíaca y renal (11,12). Los inhibidores del complemento han dado buenos resultados en estudios en ratones con SARS-CoV y MERS-CoV revirtiendo el daño cardíaco muy semejantes a los ocasionados por el SARS-CoV-2/COVID-19. Y su asociación en pacientes que evolucionan con trombosis sistémica puede mejorar su evolución (11):

Entre tanta evidencia, la falta de estudios aleatorizados que determinen las causales y el conocimiento preciso de la fisiopatología de las complicaciones son necesarias para prevenir y establecer el tratamiento para cambiar la mala evolución de estos enfermos.

La injuria miocárdica es establecida por la elevación de la troponina, sobre el percentil 99 en el caso de la troponina ultrasensible; la elevación de la troponina está presente en varias patologías cardíacas y no cardíacas, por tanto, se puede elevar en patologías agudas y crónicas, esto es importante tomar en cuenta en el momento de la interpretación de los resultados. Para poder diferenciar si la elevación es aguda o crónica se debe valorar 2 medidas de troponina con 3 horas de diferencia, si la elevación de la segunda medida sobre pasa el 50% de la primera (por lo menos 20%) se trata de injuria aguda, la diferencia entre infarto tipo 1 y 2 depende del contexto del paciente: síntomas, signos, cambios electrocardiográficos, ecocardiograma y en la mayoría de casos es necesaria la coronariografía para el diagnóstico definitivo, hacer el diagnóstico diferencial puede ser difícil por la variabilidad de presentación clínica de los pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19. La elevación de la troponina es proporcional a la cantidad de miocardio comprometido y siempre va a indicar mal pronóstico sea cual sea el caso (13-15).

En caso de los pacientes que cursan con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se ha visto que la elevación de la troponina I ultrasensible fue detectada en la mayoría y su elevación fue muy significativa en aquellos que murieron. El mecanismo de esta elevación no está del todo explicado, pero como se comentó anteriormente debe ser por todos los mediadores inflamatorios liberados por la infección grave, y/o ruptura de la placa, además de la presencia de gran cantidad de receptores ECA2 en el miocardio que también explica la miocarditis. La

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 71 de 144
--	---	---

mayoría de los casos reportados con injuria cardíaca son con ausencia de enfermedad coronaria obstructiva, cardiomiopatía relacionada al estrés y trombosis microvascular (15).

Una serie de pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST y SARS-CoV-2/COVID-19 describió que la mayoría fueron hombres con edad media de 63 años, de estos apenas 33% tuvieron dolor precordial (la mayoría tuvo precordalgia en el momento de la presentación) cuando se evidenció la elevación del segmento ST, los síntomas más frecuentes fueron fiebre y tos, el restante durante la hospitalización; 67% tuvo enfermedad obstructiva coronaria y más de la mitad tuvo tratamiento percutáneo. El 72% de los pacientes fallecieron durante su hospitalización. Vale recalcar que la forma de presentación del síndrome coronario agudo con COVID-19 es muy variable, la proporción de pacientes sin enfermedad coronaria obstructiva es mayor y el mal pronóstico de estos enfermos es más alto (16).

Toda la situación que desencadena el SARS-CoV-2/COVID-19 nos hace olvidar que la principal causa de muerte incluso en nuestro país es la causa isquémica, en registros de España de 71 hospitales se encontró una reducción de 40% de ACTP primarias y un 57% de procedimientos diagnósticos que pueden involucrar los síndromes coronarios sin elevación del ST (IAMSEST), en Estados Unidos hay una reducción del 38% en este mes de ACTP primarias, hay mayor registro de fibrinólisis probablemente por aumento en tiempos de traslado y menos frecuentemente por confirmación de SARS-Cov-2/COVID-19. Estos autores explican que este fenómeno se puede deber a que muchos pacientes con síntomas leves no acuden por el mensaje: #quédate en casa, por miedo al contagio.

La derivación a centros especializados cambió por la pandemia, muchos centros han optado por tratamiento clínico, inclusive tienen como teoría que el hecho de estar en casa disminuyó la actividad física y el estrés conocidos factores que desencadenan ruptura de la placa. A corto, mediano y largo plazo veremos esta falta de revascularización, probablemente tendremos más pacientes con falla cardíaca, complicaciones eléctricas, necesidad de procedimientos más complejos por falta de tratamiento oportuno que es lo que se ha estado preconizando todos estos años (17,18).

#### **Manejo de síndrome coronario en pacientes con SARSCoV-2 / COVID-19**

Hay pocos casos relacionados a infección con SARS-CoV-2/COVID-19 y ruptura de placa, por tanto la evidencia específica en el tratamiento es nula, el Colegio Americano de Cardiología (ACC), la Sociedad Americana del Corazón (AHA) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) recomiendan el manejo que ya ha sido estandarizado para este tipo de patología (en pacientes sin infección con SARS-Cov-2/COVID-19), la elección de los antiagregantes y anticoagulantes mantiene el principio de balancear el riesgo isquémico y el riesgo de sangrado, recordando las contraindicaciones que tiene cada uno de estos fármacos.

#### **Tratamiento en investigación para SARS-Cov-2/COVID-19 y enfermedad trombótica**

- El tratamiento que aún está bajo investigación para la neumonía provocado por SARS-Cov-2/COVID-19 más usado es la hidroxicloroquina, incluso en un inicio aceptada por la FDA (Agencia Americana de Administración de Alimentos y Medicamento), puede tener propiedades antitrombóticas sobre todo contra anticuerpos antifosfolípidicos (9).

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 72 de 144
--	---	---

### **Tratamiento en investigación para SARS-CoV-2/COVID-19 y terapia antiagregante**

Lopinavir/ritonavir es un inhibidor de la proteasa y puede inhibir el metabolismo de CYP3A4, de forma indirecta puede reducir el efecto del clopidogrel.

En contraste a acción del ticagrelor puede estar aumentada por la inhibición del CYP3A4. No hay datos de interacción con Prasugrel. Entonces el uso de esta combinación debe ser tomada en cuenta si es necesario el uso de uno de estos dos antiagregantes, sin olvidar el balance del riesgo isquémico y de sangrado del enfermo (5,9).

No hay datos de interacción con Inhibidores de la Glicoproteína.

Con el uso de Lopinavir/ritonavir se debe evitar dosis altas de atorvastatina (9).

### **Tratamiento en investigación para SARS-CoV-2/COVID-19 y terapia anticoagulante**

Lopinavir/ritonavir tiene interacción con antagonistas de la vitamina K y apixabán. No hay evidencia de interacción con rivaroxabán.

### **Recomendaciones del consenso americano y europeo de terapia antitrombótica en pacientes con diagnóstico de SARS-Cov-2/COVID-19.**

Para pacientes con Infección SARS-CoV-2/COVID-19 moderada a severa y con indicación de doble terapia antiagregante (ACTP en los últimos 3 meses o Infarto de miocardio reciente) y con sospecha o diagnóstico de CID, con bajo riesgo de sangrado, en ausencia de evidencia; la terapia antiagregante debe ser individualizada. En general es razonable continuar con la doble antiagregación si el conteo de plaquetas es  $> 50.000$ . Si las plaquetas están entre 50.000 y 25.000 se debe dar un solo antiagregante, y si el conteo plaquetario es  $< 25.000$  se debe discontinuar los mismos. Esta indicación puede cambiar dependiendo de la nueva evidencia y las recomendaciones deben ser individualizadas considerando el riesgo de trombosis y sangrado (9).

### **Recomendaciones para la reperfusión de los pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del ST y SARS-CoV-2/COVID-19.**

Los sistemas de salud están saturados por los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19, las personas infectadas con complicación cardíaca tienen alto riesgo de mortalidad, sin embargo en nuestro país la principal causa de muerte sigue siendo la cardiopatía isquémica por este motivo debemos integrar a todos los pacientes en los protocolos de manejo haciendo las debidas diferencias basados en la evidencia actual, varias Sociedades Científicas ya han postulado sus recomendaciones (AHA, ACC y la Sociedad de Angiografía Cardiovascular e Intervencionista), nosotros propondremos las nuestras basadas también en nuestra realidad.

La revisión de la evidencia de los pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 muestra que la probabilidad de tener infarto de miocardio con coronarias normales es mayor: miocarditis, vaso espasmo coronaria, cardiomiopatía del estrés, etc., en estos pacientes que no está claro si el contexto clínico está relacionado a un infarto tipo 1 se debe hacer doble estratificación:

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 73 de 144
--	---	---

primero ver la probabilidad de que se trate de isquemia primaria o si la clínica está más relacionada a infección por SARS-CoV-2/COVID-19, en estos casos es necesario el apoyo diagnóstico de otras pruebas complementarias como el ecocardiograma para valorar alteraciones de la contractibilidad para correlacionar con los cambios del ST en el electrocardiograma, la angiotomografía coronaria puede ser útil para confirmar coronarias normales (19, 20).

La angioplastia coronaria trasluminal percutánea (ACTP) primaria seguirá siendo el método de reperfusión de elección ya que el éxito obtenido con la reperfusión farmacológica es más bajo, los pacientes tienen más riesgo de complicaciones como sangrados, mayor estancia hospitalaria y el 50% requerirá ACTP de rescate (19).

Hay controversia en la mejor estrategia de revascularización en el infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCEST). Un grupo en China propone que el tratamiento de primera elección debe ser la fibrinólisis sistémica (20). Por otro lado, la sociedad Italiana de Intervencionismo, la Sociedad Española de Cardiología y el ACC plantean que la ACTP primaria debe seguir siendo el tratamiento de elección durante la pandemia (21-23), apoyado en la amplia evidencia que demuestra su superioridad frente a la trombolisis a corto y largo plazo, con una disminución absoluta de muerte cardiovascular de 4.4% (24). Este beneficio se mantiene incluso en pacientes que requieren ser trasladados hacia un hospital con sala de angiografía disponible (25). La trombolisis se recomienda como una alternativa en pacientes sin contraindicaciones y que no tengan acceso a ACTP primaria en los primeros 120 minutos del diagnóstico (24,25).

Sin embargo, hay ciertos escenarios donde la ACTP primaria no será la mejor opción inicial:

En los pacientes con infección SARS-Cov-2/COVID-19 y síndrome coronario que se encuentran muy graves con mal pronóstico se debe hacer una valoración integral para decidir maniobras invasivas sobre pesando el beneficio de estas.

Para aquellos enfermos que están con shock cardiogénico o tuvieron parada cardíaca fuera del hospital se debe transferir a un centro que cuente con ACTP primaria si hay persistencia de la elevación del segmento ST y se comprueba alteraciones de la contractibilidad en el ecocardiograma, ya que esta forma de presentación también puede ser secundaria a infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

En pacientes post parada cardíaca con diagnóstico de IAMCEST es necesario en primero lugar la valoración de un experto para determinar el beneficio de la estratificación invasiva (26,27).

En los pacientes con IAMCEST con diagnóstico confirmado de SARS-CoV-2/COVID-19 que se encuentre en un hospital sin posibilidad de ACTP primaria se debe valorar de manera adecuada la necesidad de transferencia a otro centro, en estos casos el tratamiento de elección será la reperfusión farmacológica en los primeros 30 minutos del contacto médico y luego planear la transferencia a coronariografía (fármaco – invasiva). Se replanteará la reperfusión farmacológica como primera opción únicamente en los pacientes con 3 horas de dolor sin contraindicación para fibrinolítico cuyo contexto sea claro se trata de un infarto tipo 1, mientras el enfermo permanece en la sala de emergencia se debe establecer si tiene síntomas de infección, estuvo en contacto con personas enfermas y se debe realizar una

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 74 de 144
--	---	---

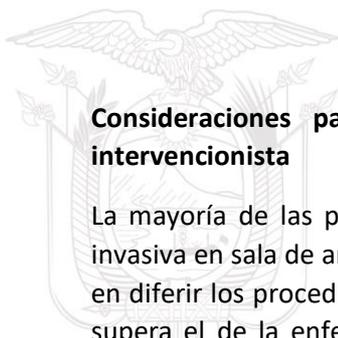
prueba rápida (19-21). En los pacientes con Infarto evolucionado se deberá estratificar el riesgo con una prueba funcional y decidir la necesidad de ACTP a menos que reproduzcan isquemia de forma espontánea durante la hospitalización.

Se han propuesto algoritmos que se basan en la detección precoz de pacientes infectados por SARS-CoV-2/COVID-19. Esta estrategia sería aplicable solo en países que cuentan con pruebas ultra-rápidas, basados en detección de ácido nucleicos (19). En la mayoría de los hospitales de primer mundo, estas pruebas no están disponibles (21). En nuestro medio este abordaje no es factible ni práctico.

Dada la estabilidad de virus y la alta proporción de portadores asintomáticos, es razonable actuar siempre asumiendo que cada paciente es susceptible de contraer o transmitir la enfermedad en sala de angiografía. Esto hace mandatorio que reformemos 3 aspectos básicos en la atención de pacientes en el servicio de Angiografía.

- 1.- Selección de paciente y el tiempo óptimo de atención
- 2.- Disponibilidad y buen uso de los equipos de protección personal (EPP)
- 3.- Organización y adecuación de la sala de angiografía.

*Seleccionar el mejor momento y el paciente que más se beneficia de la intervención en sala de angiografía durante la pandemia.*



### **Consideraciones para prevención de la infección en procedimientos de cardiología intervencionista**

La mayoría de las patologías cardiovasculares son susceptibles de resolución mínimamente invasiva en sala de angiografía. En general, todas las sociedades de intervencionismo coinciden en diferir los procedimientos electivos para preservar recursos y porque el riesgo de contagio supera el de la enfermedad de base. Se indica diferir procedimientos de: revascularización coronaria por angina estable, cardiopatía estructural como cierre de foramen oval permeable (PFO), defectos de tabiques interauriculares (CIA) y ventriculares (CIV, intervenciones aorto-iliacas o de miembros inferiores por claudicación intermitente, angioplastia carotidea, etc. (21-23).

Al contrario, las patologías urgentes deben seguir los criterios previamente establecidos por las guías de manejo vigentes y no sufrir retraso en su manejo. En el síndrome coronario agudo, el riesgo de la enfermedad supera el riesgo de contagio por SARS-CoV-2/COVID-19 si no se ofrece el tratamiento oportuno.

### **Recomendaciones para el manejo de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST y SARS-CoV-2/COVID-19**

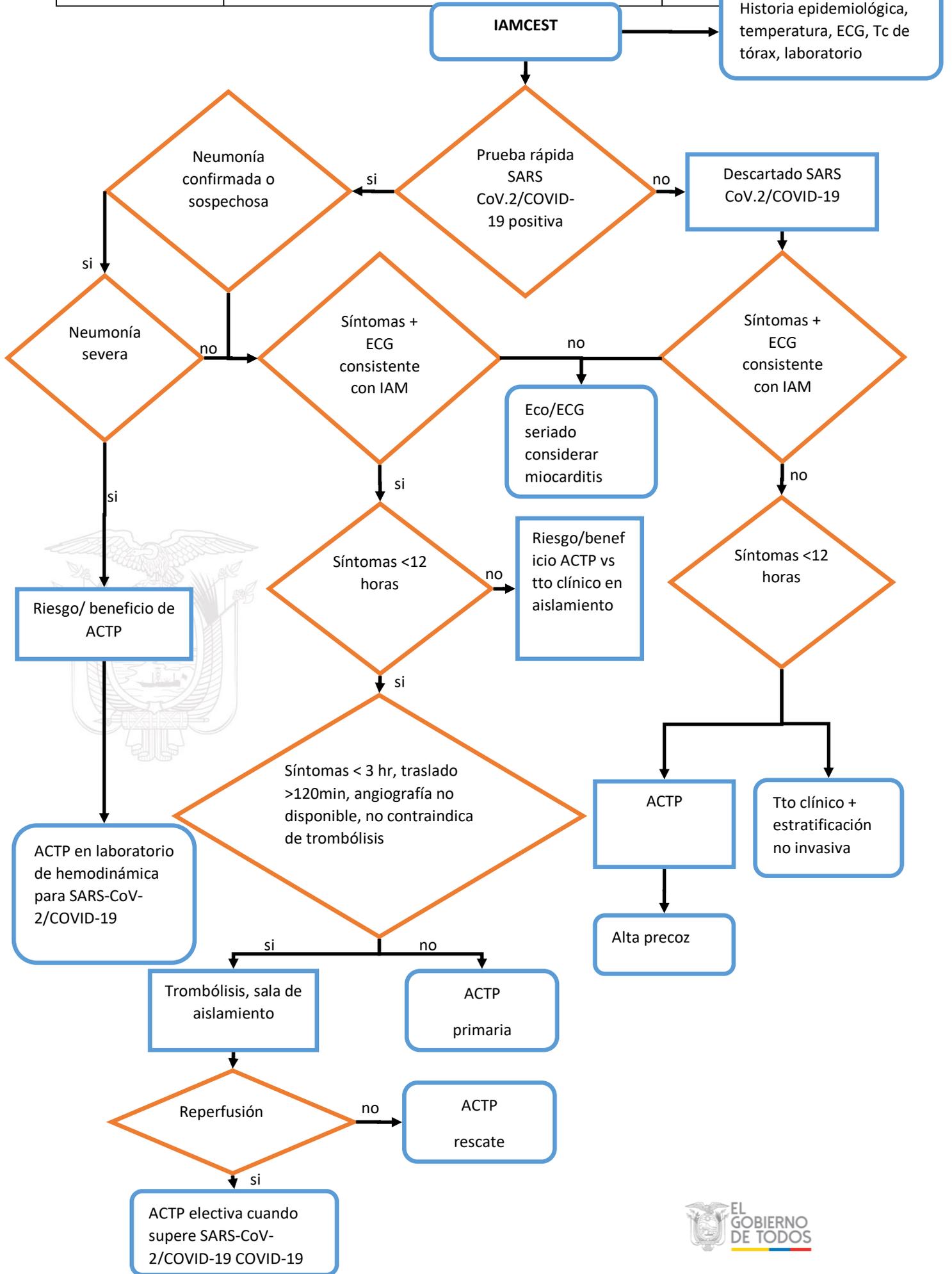
El manejo de estos pacientes es más complejo ya que como hemos revisado la elevación de la troponina no es exclusivo del infarto tipo 1 y su incremento está más relacionado a mal pronóstico. Por tanto, en este grupo de pacientes es importante el criterio clínico para determinar que la clínica del paciente se debe a ruptura de la placa y no es secundaria a la gravedad de la infección, para esto puede ser necesario otras pruebas complementarias como

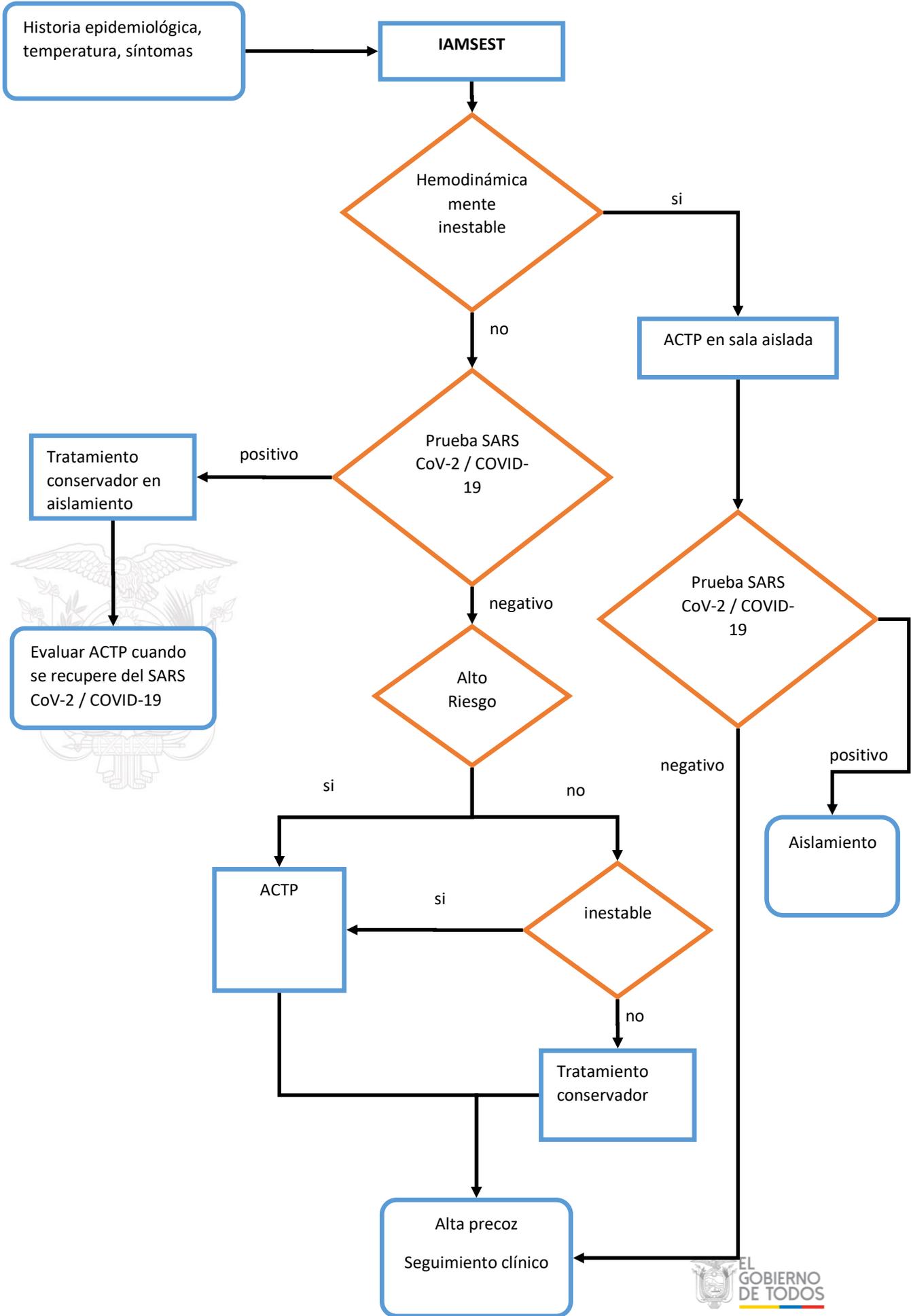
	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19	<b>MTT2- NACIONAL</b>
	MTT2-PRT-0014-001	Página 75 de 144

ecocardiograma para valorar alteraciones de la contractibilidad, angiogramografía coronaria para los pacientes de riesgo bajo y moderado.

En el IAMSEST la indicación de intervención no es emergente y es posible hacer un análisis más detenido en relación con los riesgos y beneficios de un tratamiento invasivo. Habrá que considerar la probabilidad de infección en el paciente y el riesgo de la enfermedad de base y la decisión final deberá ser resultado de un análisis concertado, multidisciplinario y basado en los recursos de cada centro. Los pacientes que tengan características de muy alto riesgo (inestabilidad hemodinámica, arritmias, angina refractaria, cambios dinámicos de ST) se benefician de ACTP en menos de 24 horas. Los pacientes de alto riesgo (elevación de enzimas cardíacas) se benefician de intervención antes de 72 horas. (23). Los pacientes de bajo riesgo pueden ser manejados de forma no invasiva y realizarse una estratificación posterior de forma electiva (23). Los diferentes colegios de cardiología e intervencionismo concuerdan en que los pacientes de alto riesgo se benefician de una intervención precoz en el contexto de la pandemia SARS-CoV-2/COVID-19, porque se disminuye el tiempo de estancia hospitalaria, el grado de exposición al ambiente hospitalario y aumenta la disponibilidad de camas y recursos para manejo de otros pacientes (20-23).







	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 78 de 144
--	---	---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med*. 2018;378(4):345–53.
2. Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute infection and myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;380(2):171–6.
3. Duane S Pinto, MD M. Coronavirus disease 2019 (COVID-19)\_ Coronary artery disease issues - UpToDate. In: Up ToDate [Internet]. 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-coronary-artery-disease-issues>
4. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;1–8.
5. Driggin E, Madhavan M V., Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020;2019. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
6. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020;2019.
7. Title R, Disease C. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19.
8. Akhmerov A, Marban E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res* [Internet]. 2020; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32252591>
9. Bikdeli B, Madhavan M V, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32311448>
10. Zhu H, Rhee J-W, Cheng P, Waliany S, Chang A, Witteles RM, et al. Cardiovascular Complications in Patients with COVID-19: Consequences of Viral Toxicities and Host Immune Response. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2020;22(5):32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32318865>
11. Campbell CM, Kahwash R. Will Complement Inhibition be the New Target in Treating COVID-19 Related Systemic Thrombosis? *Circulation* [Internet]. 2020;1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32271624>
12. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. [Internet]. *Critical care and resuscitation: journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine*. 2020. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32294809>
13. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>
14. Magazine C. Troponin and BNP Use in COVID-19 - American College of Cardiology [Internet]. 2020. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/18/15/25/troponin-and-bnp-use-in-covid19>
15. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation* [Internet]. 2020; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32297796>.



	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 79 de 144
--	---	---

16. Sripal Bangalore, M.D., Atul Sharma, et al., ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 — A Case Series., *The New England Journal of Medicine*, 2020.
17. Editor S, Today M. PCI Down 38 % During COVID-19 Pandemic. In 2020. p. 1–7. Available from: [https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/85922?xid=nl\\_mpt\\_DHE\\_2020-04-13&utm\\_source=Sailthru&utm\\_medium=email&utm\\_campaign=Daily Headlines Top Cat HeC 2020-04-13&utm\\_term=NL\\_Daily\\_DHE\\_dual-gmail-definition](https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/85922?xid=nl_mpt_DHE_2020-04-13&utm_source=Sailthru&utm_medium=email&utm_campaign=Daily Headlines Top Cat HeC 2020-04-13&utm_term=NL_Daily_DHE_dual-gmail-definition)
18. Mamas PM, Data S. What Impact Has COVID-19 Had on ACS Presentations? 2020;3–5. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/928083>
19. Mahmud E, Dauerman HL, Welt FG, Messenger JC, Rao S V, Grines C, et al. Management of Acute Myocardial Infarction During the COVID-19 Pandemic. *Catheter Cardiovasc Interv* [Internet]. 2020;10022(5):32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32320003>.
20. Zhi-Cheng, et al., Recommendations from the Peking Union Medical College Hospital for the management of acute myocardial infarction during the COVID-19 outbreak. *European Heart Journal* (2020) 0, 1–5. doi:10.1093/eurheartj/ehaa258.
21. Welt FGP, Shah PB, Aronow HD, et al. Catheterization laboratory considerations during the coronavirus (COVID-19) pandemic: from ACC's Interventional Council and SCAI. *J Am Coll Cardiol*. 2020;Epub ahead of print.
22. Tarantini G. MD, PhD, FESC, Fraccaro MD, PhD, Chieffo A. MD Italian Society of Interventional Cardiology (GISE) position paper for Cath lab-specific preparedness recommendations for healthcare providers in case of suspected, probable or confirmed cases of COVID-19. *REC Interv Cardiol*. 2020;XX(X):XX-XX
23. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 2, 07 January 2019, Pages 87–165, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>.
24. Pernille G. Thrane et al. *European Heart Journal*. Article in press 16-year follow-up of the Danish Acute Myocardial Infarction 2 (DANAMI-2) trial: primary percutaneous coronary intervention vs. fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction.
25. Daniels MJ, Cohen MG, Bavry AA, Kumbhani DJ. Reperfusion of STEMI in the COVID-19 Era - Business as Usual? *Circulation*. 2020;1–8.
26. Campo G, Rapezzi C, Tavazzi L, Ferrari R. Priorities for Cath labs in the COVID-19 tsunami. *Eur Heart J*. 2020;1–2.
27. Protocolo de la Sociedad Ecuatoriana de Intervencionismo CardioVascular ( SEICAV ) en conjunto con la Sociedad Ecuatoriana de Cardiología ( SEC ) para el manejo de pacientes en salas de Hemodinamia e Intervencionismo en la emergencia sanitaria por. 2019;



	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 80 de 144
--	---	---

## 6. ¿CUÁLES SON LAS COMPLICACIONES TROMBÓTICAS ASOCIADAS A INFECCIÓN POR SARS-CoV-2/COVID-19 Y CUAL ES SU MANEJO?

### RECOMENDACIONES

#### *Recomendaciones de trombopprofilaxis con aislamiento domiciliario en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 leve*

*En el paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado, con aislamiento domiciliario, se deberá evaluar de forma individualizada los riesgos de desarrollo de enfermedad tromboembólica venosa, aplicando la escala de PADUA (anexo 1); así como también, su riesgo de sangrado con la escala IMPROVE (anexo 2) (4,5-11,27).*

*Nivel de evidencia C*

*En caso de ser tributario de trombopprofilaxis farmacológica, se considerará las (Heparina de Bajo peso Molecular) HBPM, como primera línea, debido a que no existe interacción con los fármacos utilizados para el SARS-CoV-2/COVID-19; tomando en cuenta antecedentes alérgicos, el filtrado glomerular del paciente y conteo plaquetario; si existe contraindicación para el uso de HBPM, el fondaparinux, resulta la mejor alternativa (1-4).*

*Nivel de evidencia C*

*Si los riesgos de sangrado sobrepasan el beneficio de la trombopprofilaxis farmacológica, se debe optar por medidas mecánicas: medias de compresión graduada (1,2,4,8).*

*Nivel de evidencia C*

#### *Recomendaciones de trombopprofilaxis hospitalaria en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 moderado- grave*

*En el paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado, con indicación de hospitalización; se recomienda evaluar el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) mediante la aplicación de la escala de PADUA (anexo 1) para pacientes clínicos, CAPRINI (anexo 4) para pacientes quirúrgicos, juntamente con la evaluación respectiva del riesgo de sangrado según IMPROVE (anexo2) (2-4,14).*

*Nivel de evidencia C*

*En pacientes con indicación de trombopprofilaxis farmacológica, las HBPM son la primera opción terapéutica. Se puede considerar al fondaparinux y a la heparina no fraccionada en aquellos pacientes cuyo riesgo de sangrado sobrepasa el beneficio de la trombopprofilaxis farmacológica (2-8,11,12,14).*

*Nivel de evidencia C*

*La bomba de compresión neumática intermitente está recomendada como medida mecánica, si esta no es posible, podría tener beneficio el uso de medias antiembólicas (2-8,11,12,14).*

*Nivel de evidencia C*

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 81 de 144
--	---	---

**Recomendaciones de tromboprofilaxis hospitalaria en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 severo o crítico**

**Se recomienda la tromboprofilaxis en pacientes que se encuentran en la unidad de cuidados intensivos, con infección severa por SARS-CoV-2/COVID-19 con  $\geq 4$  puntos de la escala de coagulopatía inducida por sepsis (SIC)(anexo5) (14-19,20, 12,21,24,27).**

**Nivel de evidencia C**

**Recomendaciones de anticoagulación hospitalaria en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 con sospecha o diagnóstico de ETEV.**

**Se recomienda anticoagulación en pacientes con clínica de probable de ETEV, o en con ETEV confirmada que se encuentran en la unidad de cuidados intensivos, con infección severa por SARS-CoV-2/COVID-19 (1,21,24).**

**Nivel de evidencia C**

**Se recomienda identificar de manera temprana el riesgo de hemorragia con la escala de RIETE (anexo 10) (2,4,12,24).**

**Nivel de evidencia C**

**Se recomienda anticoagulación en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 con diagnóstico de ETEV por al menos 3 meses. Necesario para evitar recurrencias y reducir la mortalidad (1,21-24).**

**Nivel de evidencia C**

**Recomendaciones de tromboprofilaxis al alta en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 con diagnóstico de ETEV**

**En pacientes al alta, tras la estancia hospitalaria, con el objetivo de disminuir el riesgo de recurrencia y hemorragia, se debe individualizar la elección del anticoagulante, considerando el entorno clínico. (1-7,26) La elección del fármaco dependerá de las condiciones y características del paciente, así como también las interacciones medicamentosas del tratamiento elegido; los pacientes sin ETEV confirmada, que reciben tromboprofilaxis, se recomienda mantener el tratamiento durante 15 a 45 días posteriores al alta. Pacientes que requieran anticoagulación, por ETEV confirmada, esta se mantendrá durante 3 meses (1,4,22-25).**

**Nivel de evidencia C**

**Recomendaciones de uso de anticoagulante previo en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19**

**Pacientes con tratamiento anticoagulante previo, el momento del diagnóstico SARS-CoV-2/COVID-19 se deberá cambiar a HBPM (1-4).**

**Nivel de evidencia C**

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 82 de 144
--	---	---

**Recomendaciones de diagnóstico y manejo de embolia pulmonar pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19.**

*Se considerarán pacientes con sospecha clínica de EP a los pacientes que presenten alguna de las siguientes situaciones clínicas: Aparición brusca de hipoxemia con PO<sub>2</sub><90%, que no se justifica por la lesión radiológica, o taquicardia >100 ppm o hipotensión con TAS <100 mmHg) o clínica TVP (28-31).*

**Nivel de evidencia C**

*En el paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado y con sospecha de embolia pulmonar se aplicará criterios de WELLS o el sistema de puntuación de Ginebra (Tabla 9, 11) para establecer la probabilidad pretest (28-31).*

**Nivel de evidencia C**

*Se recomienda la medición del dímero D en plasma, preferiblemente usando un ensayo altamente sensible en pacientes ambulatorios/pacientes de emergencias con probabilidad clínica baja o intermedia, o aquellos que tienen poca probabilidad de EP (28-31).*

**Nivel de evidencia C**

*En pacientes con sospecha de SARS-CoV-2/COVID-19 y con alta sospecha clínica de EP que están hospitalizados, se debe considerar la angiografía pulmonar por TC si el nivel dímero D es elevado. El umbral de dímero D utilizado debe seguir los algoritmos utilizados localmente, es decir, ≥500 mg / L, umbral ajustado por edad o ≥1,000 mg / L cuando no hay criterios ajustado para la edad presente (28-31).*

**Nivel de evidencia C**

*En el paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado con sospecha de embolismo pulmonar y sin disponibilidad de estudios diagnósticos complementarios (angiotomografía pulmonar) CTPA o gammagrafía V / Q por motivos de riesgo de infecciones o inestabilidad, se recomienda la realización de una ecografía de compresión bilateral de las piernas (CUS), ecocardiografía o ecografía en el punto de atención (POCUS) (28-31).*

**Nivel de evidencia C**

*En el paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado una vez se haya establecido la probabilidad pretest adecuada de EP, si el paciente presenta en la radiografía de tórax opacidades pulmonares se recomienda realizar una CTPA (31).*

**Nivel de evidencia C**

*Si no presentara opacidades pulmonares en la radiografía de tórax, de recomienda realizar gammagrafía de perfusión y valorar según el resultado (31).*

**Nivel de evidencia C**

*En el paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado una vez se haya establecido la probabilidad pretest adecuada de EP y exista alta sospecha de EP se puede considerar la*

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 83 de 144
--	---	---

<b><i>anticoagulación terapéutica empírica (31-33).</i></b>
<b><i>Nivel de evidencia C</i></b>
<b><i>Se debe considerar la tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en todos los pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2/COVID-19 confirmados o con sospecha (33-37).</i></b>
<b><i>Nivel de evidencia C</i></b>
<b><i>En pacientes con EP confirmada se debe administrar anticoagulación en dosis terapéutica 33-37).</i></b>
<b><i>Nivel de evidencia C</i></b>
<b><i>En pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (HIT), se recomienda administrar fondaparinux (33-37).</i></b>
<b><i>Nivel de evidencia C</i></b>
<b><i>En pacientes SARS-CoV-2/COVID-19 hospitalizados, se debe considerar la realización de pruebas de rutina con dímero D de manera basal y seriadas durante la estancia hospitalaria y estudios imágenes disponibles localmente para estratificar el riesgo (37).</i></b>
<b><i>Nivel de evidencia C</i></b>
<b><i>En los pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 ingresados en el hospital con sospecha de EP de alto riesgo (inestabilidad hemodinámica) se recomienda la ecocardiografía de cabecera o la TAC de emergencia (33-37).</i></b>
<b><i>Nivel de evidencia C</i></b>
<b><i>Se recomienda que la administración intravenosa de heparina no fraccionada (HNF), incluya una inyección de bolo ajustada por peso y con control de TTPa. Se recomienda iniciar esta medida sin demora en pacientes con sospecha de EP de alto riesgo (33-37).</i></b>
<b><i>Nivel de evidencia C</i></b>
<b><i>En casos de EP masivo se recomienda la trombólisis con TPA con administración de bolo inicial y basado el TTPa continuar con infusión de heparina (33-37).</i></b>
<b><i>Nivel de evidencia C</i></b>
<b><i>En los pacientes diagnosticados de TEP o TVP se recomienda mantener el tratamiento anticoagulante un mínimo de 3 a 6 meses. El tratamiento de elección tras el alta será HBPM a dosis anticoagulante cada 24 h (tabla 3) sin iniciar cumarínicos, para evitar desplazamientos para control de INR (33-37).</i></b>
<b><i>Nivel de evidencia C</i></b>

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 84 de 144
--	---	---

## PUNTO DE BUENA PRACTICA MÉDICA

- ***Antes de iniciar tromboprofilaxis o anticoagulación en pacientes SARS-CoV-2/COVID19 positivo se sugiere la individualización y aplicación de las escalas pertinentes.***
- ***Se debe considerar la aplicación de la tromboprofilaxis de manera temprana en caso de alta sospecha de EP en pacientes SARS-CoV-2/COVID19 positivo, para reducir complicaciones y mortalidad.***

### JUSTIFICACIÓN:

En revisiones retrospectivas, se ha evidenciado que, de los fallecidos por SARS-CoV-2/COVID-19, el 71% presentó coagulación intravascular diseminada (CID); sugiriendo un componente trombotico importante. Posteriormente, considerando la asociación del síndrome de activación macrófaga (proliferación descontrolada de células T, descomunal activación macrófaga, hipersecreción de citocinas proinflamatorias, interleucinas: IL-1 $\beta$ , IL-6, interferón y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ )); y la activación anormal de la trombina; se planteó el término: Respuesta Inmune Trombótica Asociada a SARS-CoV-2/COVID-19 (RITAC); definida como la presencia de infección confirmada asociada a síntomas respiratorios que presente uno o más de los siguientes criterios: dímero D: > 1.000 ng/mL, ferritina >500 ng/mL, disnea de rápida progresión, hipoxemia refractaria, fenómenos tromboticos y shock; la cual podría indicar la necesidad de tromboprofilaxis farmacológica(3,4); quizá esto explica los episodios de microtrombosis en diferentes niveles; no obstante, en cuanto a la ETEV (enfermedad tromboembólica venosa propiamente dicha), es decir: trombosis venosa profunda (TVP) y embolismo pulmonar EP; desde el punto de vista de Virchow, es posible deducir, su potenciación: estasis venoso, por disminución de la movilidad secundaria a astenia marcada, confinamiento o ingreso hospitalario, deshidratación; estado de tromboinflamación e hipercoagulabilidad, por la tormenta de citoquinas, respuesta inflamatoria sistémica, activación patológica de factores de la coagulación; y el daño endotelial provocado por la unión del virus a su receptor ECA2. Además, parecería que los individuos menores de 16 años, presentan menor mortalidad debido a su baja tendencia protrombótica, aun así, no son más que teorías correlacionales, pues, aún no está develada por completo la fisiopatología específica inherente (1,5,6).

Según la clasificación clínica del SARS-CoV-2/COVID-19, existen cuatro estadios a conocer: el estado leve implica: síntomas clínicos leves, sin signos de neumonía en imágenes; moderado: fiebre y síntomas respiratorios, etc., con signos de neumonía en las imágenes; grave: pacientes con cualquiera de las siguientes condiciones: dificultad respiratoria con frecuencia respiratoria >30 respiraciones / min; SPO2 < 93% en reposo; PaO2 / FiO2 <300 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa); enfermo crítico: pacientes con cualquiera de las siguientes condiciones: falla respiratoria que requiere ventilación mecánica; shock; falla de otro órgano que requiere admisión a la UCI (7); estos, junto con los factores de riesgo individuales, son los parámetros que definen el destino del paciente (confinamiento domiciliario, hospitalización, unidad de cuidados intensivos) y su opción de tromboprofilaxis, de requerirla.

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 85 de 144
--	---	---

Recordar además que, en la fisiopatología de una infección, la activación de la coagulación también contribuye a compartimentación de patógenos y reduce su invasión; por ende, el tratamiento anticoagulante, en pacientes sin coagulopatía significativa, tiene un riesgo potencial; lo cual explica, aun sin significancia estadística, la mortalidad relativamente más alta, en estudios retrospectivos, en pacientes anticoagulados con valores de dímero D, inferiores a 1 ug/L (8).

### **Consideraciones en el diagnóstico y manejo de enfermedad tromboembólica venosa (ETE)**

#### **Estadio I-II de SARS-CoV-2/COVID-19 y ETE**

##### **Pacientes SARS-CoV-2/COVID-19 leve: Aislado en domicilio. – Tromboprofilaxis**

En el paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado, tributario de tratamiento en el domicilio; se deberá evaluar de forma individualizada los riesgos de desarrollo de enfermedad tromboembólica venosa, aplicando la escala de PADUA (Anexo 1), si es mayor a 4 puntos, indica necesidad de tromboprofilaxis farmacológica; siempre y cuando los beneficios de la misma sobrepasen al riesgo de sangrado medido con la escala IMPROVE (Anexo 2); sin embargo, en aquellos paciente cuyo riesgo de sangrado calculado sea mayor o igual a 7 puntos, y presenten concomitantemente alto riesgo de evento tromboembólico venoso; se considerará el uso de medios mecánicos, como las medias de compresión graduada de 15mmhg. (2,4)

En caso de ser tributario de tromboprofilaxis farmacológica, se considerará a las HBPM, como primera línea, debido a que no existe interacción con los fármacos utilizados para el SARS-CoV-2/COVID-19; tomando en cuenta antecedentes alérgicos, el filtrado glomerular del paciente y trombocitopenia inducida por heparina; si existe contraindicación para el uso de dicho fármaco, el fondaparinux, resulta la mejor opción (1,4,8). En el anexo 3, se especifica dosis y ajuste según función renal del paciente. Si no es posible la utilización del tratamiento subcutáneo; los anticoagulantes directos (ACDs) podrían considerarse como alternativa, tomando en cuenta sus interacciones farmacológicas y el ajuste de dosis en algunos casos (4).

En cualquier escenario, es importante fomentar en el paciente: la deambulacion en el domicilio, o al menos ejercicios de activación de la plantilla de Lejars y la bomba muscular de la pantorrilla, adecuada hidratación, así como la responsabilidad sobre su adherencia al tratamiento farmacológico, si es el caso (2).

Se recomienda el control y seguimiento de estos pacientes por telemedicina cada 72 horas, a fin de identificar nuevos factores de riesgo asociados, y consulta presencial a los 15 días posteriores a inicio del tratamiento; recalamos la necesidad de individualizar cada caso, priorizando el manejo integral de la enfermedad, con el objetivo de identificar oportunamente el requerimiento de valoraciones con intervalos más cortos de tiempo.

##### **Pacientes SARS-CoV-2/COVID-19 moderado: Hospitalizado. – Tromboprofilaxis**

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 86 de 144
--	---	---

En series de casos reportados hasta el momento, se ha identificado que hasta el 40% de los pacientes SARS-CoV-2/COVID-19, presentaron alto riesgo de desarrollar enfermedad tromboembólica venosa al ingreso(9); a pesar de que el Capítulo Español de Flebología y Linfología, recomienda el uso de trombopprofilaxis farmacológica en todo paciente hospitalizado, independiente de si tiene o no factores de riesgo trombóticos asociados(1); se considera que, en el paciente con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado en estado clínico leve o moderado, con indicación de hospitalización; es esencial evaluar el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, con la aplicación de las escalas pertinentes; PADUA (anexo 1) para pacientes clínicos, CAPRINI (anexo 4) para pacientes quirúrgicos o traumáticos, conjuntamente con la evaluación respectiva del riesgo de sangrado según IMPROVE (anexo 2) (1,2).

En pacientes con indicación de trombopprofilaxis farmacológica, las heparinas de bajo peso molecular son la primera opción, siempre y cuando no exista contraindicación para su uso, la segunda opción terapéutica podría considerarse al fondaparinux, y la heparina no fraccionada (anexo 5); siempre con la tendencia a fármacos de única dosis al día, mientras sea posible, para menor exposición del personal sanitario en su aplicación; en aquellos pacientes cuyo riesgo de sangrado sobrepasan el beneficio de la trombopprofilaxis farmacológica, la bomba de compresión neumática intermitente, está recomendada como medida mecánica; si esta no es posible, y no existe contraindicación, podría tener beneficio el uso de medias antiembólicas (1,4).

Además del IMPROVE, considerar la medicación habitual del paciente como anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, que podrían incrementar el riesgo de sangrado y los procedimientos invasivos: como cirugías, punción lumbar y anestesia neuroaxial se deberán programar 12 horas después de la administración de la última dosis por la posibilidad de producir hemorragia subdural(2).

Tomando en cuenta el comportamiento dinámico y, en algunos casos, la evolución incierta de la enfermedad, se recomienda la aplicación de las diferentes escalas (PADUA O CAPRINI), tan frecuente como su condición cambiante lo amerite, buscando encontrar signos o síntomas de un evento tromboembólico, requiriendo el uso de otras herramientas diagnósticas (Escala de Wells) y la modificación inmediata de la conducta terapéutica de trombopprofilaxis a anticoagulación.

La consideración del riesgo de ETEV en pacientes embarazadas con SARS-CoV-2/COVID-19 merece más atención y estudios; las pacientes embarazadas o posparto con SARS-CoV-2/COVID-19, están en mayor riesgo de ETEV, más aún, cuando se suman factores como: edad mayor de 35 años, antecedentes de ETEV, preeclampsia, retraso del crecimiento intrauterino, trombofilia genética, transfusión de sangre, infección posparto, lupus eritematoso sistémico, cardiopatías conocidas o anemia falciforme, obesidad, embarazos múltiples, hemorragia posparto, etc.(2)

### **ESTADIO III – IV SARS-CoV-2/COVID-19 y ETEV**

La ETEV es muy común en pacientes SARS-CoV-2/COVID-19, visto en hasta un tercio de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI), incluso en pacientes que previamente

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 87 de 144
--	---	---

estuvieron recibiendo tromboprofilaxis. La incidencia acumulada reportada en estas circunstancias es del 25 % a los 7 días y 48 % a los 14 días; la infección por COVID en comparación al SDRA no COVID, demuestra que, la tasa de complicaciones trombóticas principalmente embolia pulmonar es mayor en los pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 (12 versus 2 %); y los embolismos a nivel pulmonar son predominantemente de carácter segmentario y periférico a diferencia de lo que es habitual en la ETEV (13,14).

La fisiopatología del estado de hipercoagulabilidad en estos pacientes se ve reflejada en el incremento en las cifras del Factor VIII y el de von Willebrand, niveles elevados de anticuerpos antifosfolípidos (factores procoagulantes); las anormalidades hemostáticas más consistentes incluyen una trombocitopenia moderada y un aumento de los niveles de dímero D en pacientes de unidades de cuidados intensivos (4,15).

Algunos estudios reportaron que a pesar de la tromboprofilaxis o anticoagulación durante la hospitalización, se presentaron casos de trombosis venosa profunda y/o embolia pulmonar, los mismos estaban relacionadas con el mal estado del paciente, edad avanzada, género masculino, diálisis, cáncer activo, obesidad, cirugía reciente y antecedente de ETEV previa. (14,16) Los reportes de alta mortalidad que provienen del sur de Europa, Medio Oriente y Nueva York; se han relacionado a una mayor prevalencia de factor V de Leiden y mutación genética protrombina G2021A, que predispone a esta población a un mayor riesgo de trombosis, en el contexto de la propuesta pro-trombótica y naturaleza hipercoagulable de SARS-CoV-2/COVID-19 (6).

Un estudio retrospectivo en 2 unidades de cuidados intensivos francesas, donde la ecografía dúplex de compresión se realiza como un estándar de atención desde el muslo hacia el tobillo, los pacientes fueron clasificados en dos grupos como aquellos que recibieron tromboprofilaxis y la otra anticoagulación, la tasa global de ETEV en pacientes fue del 69%. La proporción de ETEV fue significativamente mayor en pacientes con tromboprofilaxis en comparación con el otro grupo (100% frente a 56%, respectivamente)(17).

La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) ha propuesto una nueva categoría de "coagulopatía inducida por sepsis" (SIC) (anexo 5), con el objeto de identificar a los pacientes que se podrían beneficiar de la tromboprofilaxis; según la información disponible hasta el momento, el uso de HBPM se asoció con una menor mortalidad en pacientes con puntaje SIC  $\geq 4$  (40.0% vs 64.2%,  $P = .029$ ), pero no en aquellos con puntaje SIC  $<4$  (29.0% vs 22.6%,  $P = .419$ )(18). Se recomienda para la toma de decisiones se considere usar esta escala (anexo 5).

### **Tromboprofilaxis en UCI**

Todos los pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 en la unidad de cuidados intensivos que tengan puntaje  $\geq 4$  de SIC requieren tromboprofilaxis. La selección del agente farmacológico a emplear requiere la consideración de comorbilidades como la función renal, trombocitopenia y la posible alergia a la heparina o trombocitopenia inducida por heparina, haciendo necesaria la consideración de otros fármacos (ver anexo 6). Es ampliamente conocido que la HBPM reduce el riesgo de ETEV, se ha descrito además propiedades antiinflamatorias; en un estudio retrospectivo de 449 individuos con SARS-CoV-2/COVID-19 grave, la enoxaparina (40 a 60 mg una vez al día), está asociada con un mejor pronóstico en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 88 de 144
--	---	---

grave que cumplen con los criterios de SIC o con dímero D marcadamente elevado (6 veces el valor normal) (2,14).

Es necesario comentar que, sin un escenario SARS-CoV-2/COVID-19, las guías japonesa para el tratamiento de la sepsis no están a favor de la trombopprofilaxis sistemática con heparina o análogos de heparina(19,20).

Un alto porcentaje que fluctúa entre el 25 al 43 % de los pacientes SARS-CoV-2/COVID-19 en la UCI presentan ETEV a pesar de la profilaxis, lo que llevó a muchos expertos a sugerir anticoagulación (ver anexo 7)(14), por lo tanto, su uso es recomendado, a menos que exista una contraindicación absoluta, como por ejemplo: sangrado activo o hemorragia grave en las últimas 24 a 48 horas, o el antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (agente alternativo: fondaparinux); al estar contraindicada la anticoagulación la compresión neumática intermitente o la terapia compresiva con medias elásticas es la alternativa trombopprofiláctica mecánica, hasta que la farmacológica se pueda instaurar sin riesgo de hemorragia mayor y su asociación a la trombopprofilaxis farmacológica, es una recomendación de expertos, por la inocuidad y el posible beneficio en la prevención (2).

#### **Anticoagulación en casos de ETEV confirmada y SARS-CoV-2/COVID-19:**

Los pacientes podrían llegar a UCI, con diagnóstico confirmado (TVP/EP) mediante ecografía de compresión de las extremidades y/o angioTAC pulmonar, se debe continuar con la anticoagulación parenteral (HBPM) establecida. Se podría considerar la ecocardiografía en UCI en pacientes sospechoso de EP con inestabilidad hemodinámica y que probablemente amerite fibrinólisis sistémica de rescate, con opciones dirigidas por catéter, sin embargo, no recomendamos la ecocardiografía se realice de rutina para excluir el diagnóstico de EP; en sospecha de EP tiene una baja precisión, una sensibilidad del 44%, una especificidad del 86, un valor predictivo positivo 58% y un valor predictivo negativo del 77%.(4,21,22) Si estamos frente a la imperiosa necesidad de confirmar EP un ecocardiograma sin signos de disfunción del ventrículo derecho y una ecografía venosa normal excluyen la EP con un valor predictivo negativo alto (96%) (23).

#### **Anticoagulación en casos de ETV no confirmada y SARS-CoV-2/COVID-19:**

Se recomienda identificar los factores de riesgo descritos en la escala de probabilidad de Wells (anexos 8 y 9) para TVP y/o EP, dicha escala está elaborada para evaluar pacientes en emergencia, reconociendo que la sensibilidad y la especificidad disminuyen en el entorno hospitalario y el rendimiento en el contexto de la neumonía pandémica no se ha validado; para los casos de TVP la presencia de 2 o más puntos y en EP la presencia de más de 4 puntos, determinan una probabilidad de  $\geq 50\%$  y del 30% respectivamente, considerando a estos pacientes como: de alto riesgo para ETEV(14,24).

En pacientes con niveles dímero D menos 1.000 microgr/L al ingreso, y que se mantienen estables, no es necesario realizar ultrasonido doppler. En pacientes con niveles de dímero D menos de 1000 microgr/L al ingreso, pero con un incremento significativo durante el mismo, llegando a niveles de entre 2000 a 4000 microgr/L, acompañado de deterioro clínico, hipoxemia refractaria o de causa desconocida, aparición de taquicardia o hipotensión; sería necesario realizar ecodoppler y/o ecocardiograma para descartar ETEV(5).

Si es factible, se debería realizar imágenes objetivas (ultrasonido doppler color venoso de extremidades, y/o angioTAC) para confirmar o descartar la presencia de ETEV, pero si estas no se pueden realizar por la posición prono de los pacientes, o el riesgo de transmitir la infección

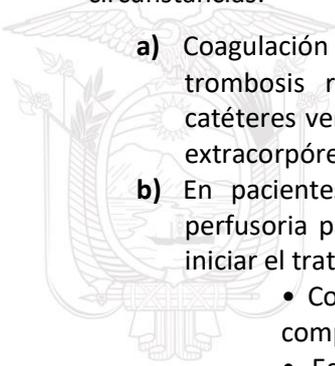
	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 89 de 144
--	---	---

a otros pacientes o trabajadores de la salud, o debido a la inestabilidad del paciente; se recomienda el inicio de la anticoagulación sin demora en pacientes sospechosos de EP mientras el estudio diagnóstico está en progreso (nivel de evidencia IC) (4,24).

Cuando las condiciones del paciente durante su estancia en UCI permitan realizar estos exámenes, y resultaren negativos se recomienda desistir la anticoagulación y continuar con tromboprolifaxis.

La recomendación de la Sociedad Estadounidense de Hematología, ante la anticoagulación empírica sigue siendo controversial, por la débil evidencia que hasta el momento disponemos, algunos de los factores de riesgo para ETEV descritos en Wells, también son factores de riesgo para sangrado como la edad mayor de 75 años, cáncer y la EP; como se ha reportado en el Registro Internacional de ETEV (RIETE) (24); por lo tanto, si se sospecha ETEV, se debe procurar obtener pruebas confirmatorias. Si el riesgo de sangrado es bajo o moderado según RIETE (anexo 10); la posibilidad de sangrado es de menos del 1%, basados en este conocimiento de los sistemas de puntuación clínica y la relación riesgo-beneficio, podemos extrapolar el actual conocimiento y estandarizar reglas prácticas y pragmáticas directas para tratamiento anticoagulante y disminuir la mortalidad.

También se justifica la anticoagulación en casos de ETEV no confirmada, en estas circunstancias:

- 
- a) Coagulación de dispositivos de acceso intravascular: la anticoagulación es necesaria en trombosis recurrente de dispositivos de acceso intravascular (líneas arteriales, catéteres venosos centrales); es apropiada en aquellos con trombosis de los circuitos extracorpóreos [diálisis, oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)].
  - b) En pacientes que no es factible realizar angioTAC o la gamagrafía ventilatoria perfusoria para confirmar embolia pulmonar; lo siguiente puede ser suficiente para iniciar el tratamiento anticoagulante:
    - Confirmación de trombosis venosa profunda mediante ultrasonografía de compresión bilateral realizada desde la ingle hasta el hueco poplíteo.
    - Ecocardiografía transtorácica que demuestra coágulo en tránsito en la arteria pulmonar principal.
  - c) En pacientes para quienes no es posible realizar pruebas confirmatorias, puede ser razonable tratar empíricamente con anticoagulación basada en uno o más de los siguientes:
    - Deterioro repentino del estado respiratorio en un paciente intubado compatible con embolia pulmonar y este no puede atribuirse a causa cardíaca.
    - Falla respiratoria inexplicable
    - Fibrinógeno y / o el dímero D: muy altos. El valor de corte del dímero D es de 1,5 µg / ml para predecir el ETEV (sensibilidad: 85.0%; especificidad: 88.5%; valor predictivo negativo: 94.7%). El incremento del dímero D y de fibrinógeno son factor de alto riesgo para ETEV que justifican un estado de hipercoagulabilidad secundario al síndrome de tormenta de citoquinas, por lo que se justifica anti coagular en estas circunstancias (25).
    - Hallazgos físicos compatibles con trombosis venosa superficial cercana a la unión safeno femoral.

**Tiempo de tratamiento anticoagulante:**

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19	<b>MTT2- NACIONAL</b>
	MTT2-PRT-0014-001	Página 90 de 144

Todos los pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 que comienzan con anticoagulación terapéutica empírica para ETEV presunta o documentada deben recibir tres meses del régimen terapéutico (TVP secundaria con factor de riesgo transitorio). La resolución del trombo puede ocurrir dentro de unos días después de la anticoagulación efectiva, por lo que, los resultados negativos de las pruebas retrasadas NO deben interpretarse como ETEV no presente previamente.

A los 3 meses de tratamiento, la anticoagulación puede detenerse, siempre que el paciente se haya recuperado del SARS-CoV-2/COVID-19 y no tenga coagulopatía conocida (factor V de Leiden, mutación genética protrombina G2021A, síndrome antifosfolípido, déficit de proteína C, s o antitrombina) u otras indicaciones de anticoagulación por ejemplo, fibrilación auricular (4,14).

Si durante la hospitalización estuvo recibiendo HBPM, se realizará el cambio a los anticoagulantes orales directos y se cumplirá los 3 meses de tratamiento; el beneficio radica en la no necesidad de monitoreo, por lo tanto la no necesidad de acudir a los hospitales para su control y cambio de dosis (dosis fija), pero se debe considerar las interacciones con los antivirales; los anti Xa como el apixaban y el betrixaban, precisan de ajuste de dosis con la administración de lopinavir, ritonavir y azitromicina. Rivarobaxan y edoxaban están contraindicados con lopinavir y ritonavir; por lo cual hacemos hincapié en verificar las interacciones de estos fármacos con la medicación que el paciente esté recibiendo, antes de su prescripción (4,26).

Mientras el paciente sea considerado SARS-CoV-2/COVID-19 positivo y no estén negativizados los test, no debería hacerse ningún estudio de imagen ecográfico o tomográfico; ni tampoco si es simplemente de seguimiento; en este contexto se recomienda, consulta por telemedicina (4,27).

#### **Consideraciones en el diagnóstico y manejo de embolia pulmonar (EP)**

Múltiples reportes refieren la presencia de embolia pulmonar (EP) en los pacientes con SARS-CoV-2/COVID19 grave entre un 3%-25%; no se conoce exactamente la incidencia exacta; algunos refieren de hasta 1 de cada 5 pacientes que ingresan a UCI Así también se demostró en un estudio holandés de 184 pacientes; 31% presentaron eventos tromboticos; 27% en el sector venoso (TVE) y 3,7% arteriales. La embolia pulmonar se representó en el 81% de ellos (28,29).

Se considerarán pacientes con sospecha clínica enfermedad tromboembólica a los pacientes que presenten alguna de las siguientes situaciones clínicas:

- Aparición brusca de hipoxemia con  $PO_2 < 90\%$ , que no se justifica por la lesión radiológica, o taquicardia  $> 100$  ppm o hipotensión con TAS  $< 100$  mmHg) o clínica TVP
- Marcadores de sobrecarga ventricular elevados (NT-proBNP, troponina).
- Signos de sobrecarga ventricular derecha (relación VD/VE  $> 1$ ) o de hipertensión pulmonar (velocidad de regurgitación tricúspideas  $> 2,8$  m/s) en ecocardiograma.
- Dímero D persistentemente elevado ( $> 3000$  ng/mL) que aumenta con disociación de la evolución de los restantes reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, ferritina).

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 91 de 144
--	---	---

Los datos publicados han demostrado que la mayoría de los pacientes con infección progresiva y grave de SARS-CoV-2/COVID19 con lesión pulmonar aguda / SDRA tienen niveles muy altos de dímero D y fibrinógeno, que respaldan un hipercoagulable estado del síndrome de tormenta de citoquinas. La tasa de falsos negativos de las pruebas de dímero D es desconocida en esta población, se han reportado tasas bajas de 1 a 2% utilizando ensayos de dímero D altamente sensibles en otras poblaciones de riesgo. Por lo tanto, un nivel normal de dímero D proporciona una confianza razonable de que ETV/EP no está presente y la anticoagulación debe continuar a un nivel de profilaxis en lugar de una dosificación terapéutica empírica. Además, la imagen radiológica no es necesaria cuando el nivel de dímero D es normal. Los niveles elevados de dímero D están asociados con un mayor riesgo de requerir ventilación mecánica, ingreso en la UCI o muerte (29).

Existen algunos factores que de mayor riesgo trombótico en los pacientes con SARS-CoV-2/COVID19 los siguientes que se describen en el anexo

Cuando la obtención de imágenes objetivas no es factible para confirmar o refutar un diagnóstico de EP, los médicos deben confiar en la evaluación clínica basada en la historia, los hallazgos físicos y otras pruebas. Los datos de observación muy limitados sugieren que hasta el 5-10% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID19 que requieren ventilación mecánica tienen EP / TVP aguda. La probabilidad de EP es moderada a alta en aquellos con signos o síntomas de TVP, hipotensión o taquicardia inexplicables, empeoramiento inexplicable del estado respiratorio o factores de riesgo tradicionales de trombosis (p. Ej., Antecedentes de trombosis, cáncer, terapia hormonal). Si es posible, considere realizar una ecografía de compresión bilateral (CUS) de las piernas, ecocardiografía o ecografía en el punto de atención (POCUS).

Una editorial, publicada el 1 de abril de 2020 (32), recomienda modificar las pautas habituales para el diagnóstico del TEP en pacientes con COVID-19, reduciendo en la medida de lo posible la gammagrafía de ventilación, para evitar el riesgo de aerosolización (31).

En pacientes inestables, se debe efectuar un ETT para corroborar la disfunción del VD como único exámen complementario (1). En normotensos, se recomienda la utilización simultánea de puntajes validados (PESI y su versión simplificada), la valoración de la función del VD y el dosaje de marcadores de injuria miocárdica, aun cuando el puntaje calculado sea de bajo riesgo; la detección de hipoquinesia o una S tisular baja de la pared libre del VD, así como la disminución de la contractilidad del ápice (signo de McConnell) sugiere TEP. La disminución de la excursión sistólica del plano anular tricuspideo (TAPSE) es un hallazgo sensible pero poco específico, sobre todo en pacientes con HTP previa. La combinación de un tiempo de aceleración pulmonar <60 mseg con un *notch* mesosistólico, asociado a un gradiente pico sistólico de la válvula tricúspide <60 mmHg (signo "60/60") presenta un elevado valor predictivo positivo (VPP), incluso en pacientes con alteraciones estructurales previas del VD o patología pulmonar de base. La presencia en el ETT o en la ATCP de un índice VD/VI mayor a 1 indica afección del VD y peor pronóstico (41).

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 92 de 144
--	---	---

La infección por SARS-CoV-2/COVID19 está asociada con una alta morbilidad y mortalidad en gran parte debido a la insuficiencia respiratoria, y la trombosis pulmonar microvascular quizás desempeña un papel fisiopatológico importante. Tener EP no diagnosticada o no tratada puede empeorar el resultado del paciente. Los efectos antiinflamatorios de la heparina / HBPM pueden ofrecer beneficios y se han demostrado mecanismos antivirales para los inhibidores del factor Xa en estudios con animales. En consecuencia, se ha recomendado el uso de anticoagulación terapéutica empírica en ciertos pacientes con SARS-CoV-2/COVID19 que no tienen EP / TVP. Sin embargo, esto sigue siendo controvertido porque la verdadera incidencia de EP / TVP en pacientes que reciben tromboprolifaxis farmacológica sigue siendo incierta y se carece de datos para mostrar mejores resultados con la anticoagulación terapéutica (29-31).

En los casos en que no hay contraindicaciones para la anticoagulación terapéutica y no hay posibilidad de realizar estudios de imágenes para diagnosticar EP o TVP, se ha propuesto la anticoagulación empírica en diversos escenarios similares a las directrices de la prevención de ETV (Ver casos en que se aplica la anticoagulación empírica en casos de ETEV no confirmada) y todos los pacientes con COVID-19 que comienzan con anticoagulación terapéutica empírica para EP presunta o documentada deben recibir un curso mínimo de 3 meses del régimen terapéutico (29-33).

La bibliografía es controversial al uso de profilaxis o de tratamiento terapéutico para pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 moderado a grave que requieren hospitalización; algunos centros han preferido normar con la anticoagulación terapéutica dada la fisiopatología y las complicaciones de la entidad. Pero aun los datos son escasos que permitan recomendar de manera fuerte; por tanto, se sugiere que se evalúe a través de escalas recomendadas tanto para trombosis como para sangrado para establecer tratamiento profiláctico o terapéutico (34-41). Anexo 1 y 2.

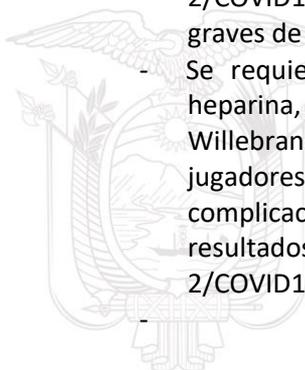
La trombolisis con TPA en casos de EP, masivo se recomienda un bolo más dosificación del TPA para obtener respuesta duradera más goteo de heparina. De todos modos, se necesitan más estudios que establezcan la dosis terapéutica adecuada para el EP en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 (38-40).

## CONCLUSIONES:

- El SARS-CoV-2/COVID-19, debido a su agresiva presentación clínica, determina un riesgo añadido, para el desarrollo de enfermedad tromboembólica venosa; por lo cual, la evaluación temprana del contexto trombótico del paciente determina un impacto positivo en la sobrevida.
- La aplicación de escalas para estratificar a estos pacientes, son de gran utilidad a la hora de seleccionar objetivamente la intervención tromboprolifáctica; o de ser el caso, anticoagulación.
- A pesar de actualmente contar con un colosal número de publicaciones al respecto, la calidad de la evidencia científica no es heterogénea, por lo que, es en extremo probable, cambios en las directrices actuales; no obstante, las presentes recomendaciones, se han realizado, luego de un exhaustivo análisis de los ensayos más relevantes, acompañado del criterio médico aplicado a nuestra realidad.

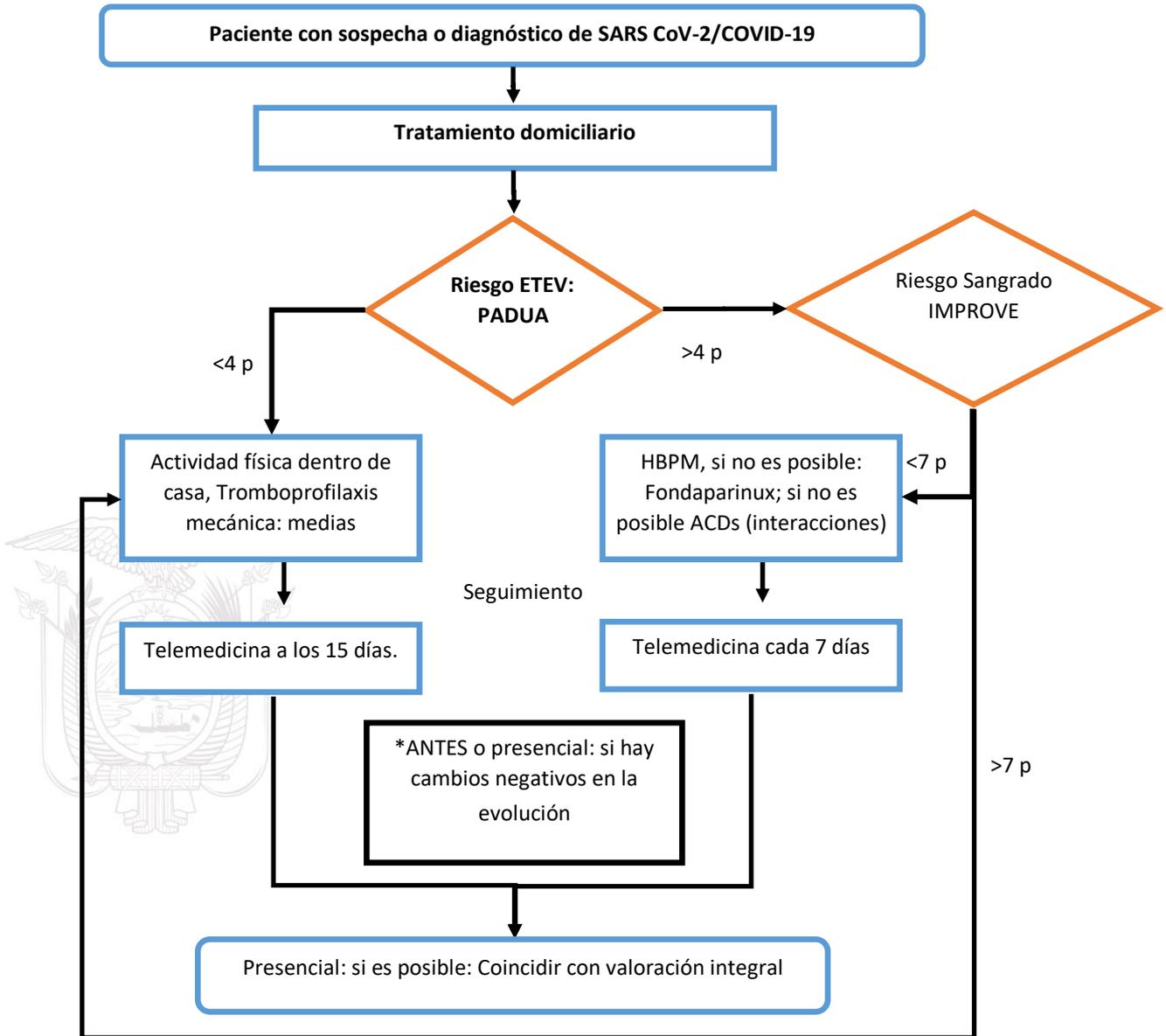
	<p>CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19</p> <p>MTT2-PRT-0014-001</p>	<p><b>MTT2- NACIONAL</b></p> <p>Página 93 de 144</p>
--	---	--

- Existe una falta de datos fiables sobre la incidencia de EP en pacientes con SARS-CoV-2/COVID19.
- Cuando la obtención de imágenes objetivas no es factible para confirmar o refutar un diagnóstico de EP, los médicos deben confiar en la evaluación clínica basada en la historia, los hallazgos físicos y otras pruebas como ecografía de compresión bilateral (CUS) de las piernas, ecocardiografía o ecografía en el punto de atención (POCUS).
- Un nivel normal de dímero D proporciona una confianza razonable de que EP/TVP está presente y la anticoagulación debe continuar a un nivel de profilaxis en lugar de una dosificación terapéutica empírica.
- Las imágenes objetivas para confirmar un diagnóstico de EP/TVP deben, si es posible, hacerse antes de comenzar la anticoagulación terapéutica.
- En los casos en que no hay contraindicaciones para la anticoagulación terapéutica y no hay posibilidad de realizar estudios de imágenes para diagnosticar EP/TVP, se ha propuesto la anticoagulación empírica.
- Aunque las principales sociedades científicas han formulado posicionamientos y consensos relacionados con el diagnóstico de la SARS-CoV-2/COVID19 y el papel de las pruebas como la TC en este procedimiento, no han propuesto aspectos específicos que ayuden a definir las situaciones en las que se puede plantear realizar una exploración con TC para diagnosticar una EP.
- Los trombos locales tanto en los pulmones como en otros órganos, en lugar de los émbolos de las venas periféricas, parecen ser el sello distintivo de SARS-CoV-2/COVID19 grave, que son responsables de las manifestaciones clínicas isquémicas graves de la enfermedad.
- Se requiere ensayos clínicos aleatorizados, que prueben no solo altas dosis de heparina, sino también medicamentos dirigidos a las plaquetas, el factor von Willebrand, el complemento, la fase de contacto de la coagulación y / u otros jugadores en la tromboinflamación, dados los nuevos hallazgos que eviten las complicaciones y la mortalidad por esta entidad; mientras tanto hasta obtener estos resultados la trombopprofilaxis debe intaurarse en todos los casos de SARS-CoV-2/COVID19 confirmados hospitalizados con riesgo de embolia pulmonar.

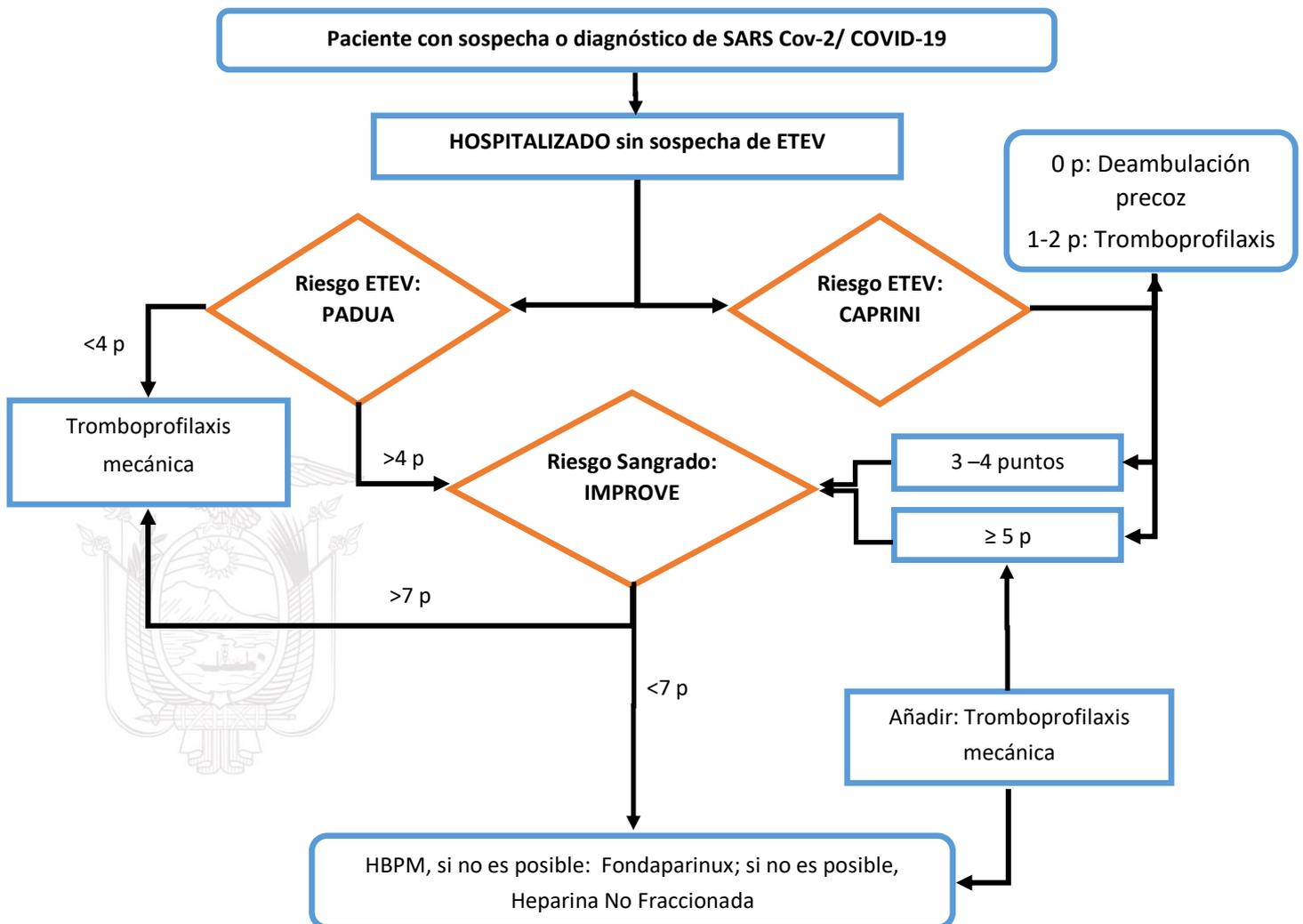


## FLUJOGRAMAS

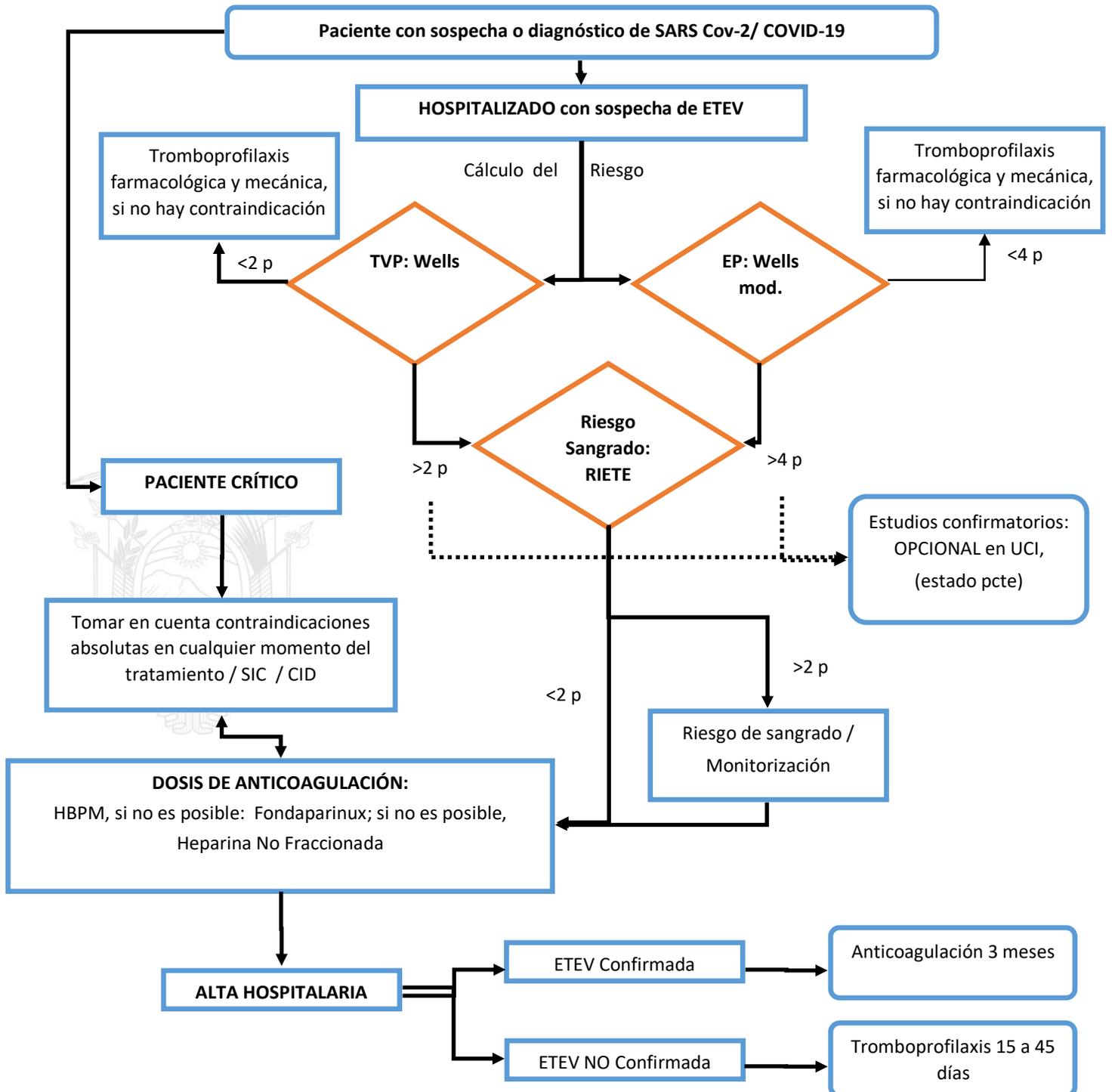
### Flujograma 1.



Flujograma 2.



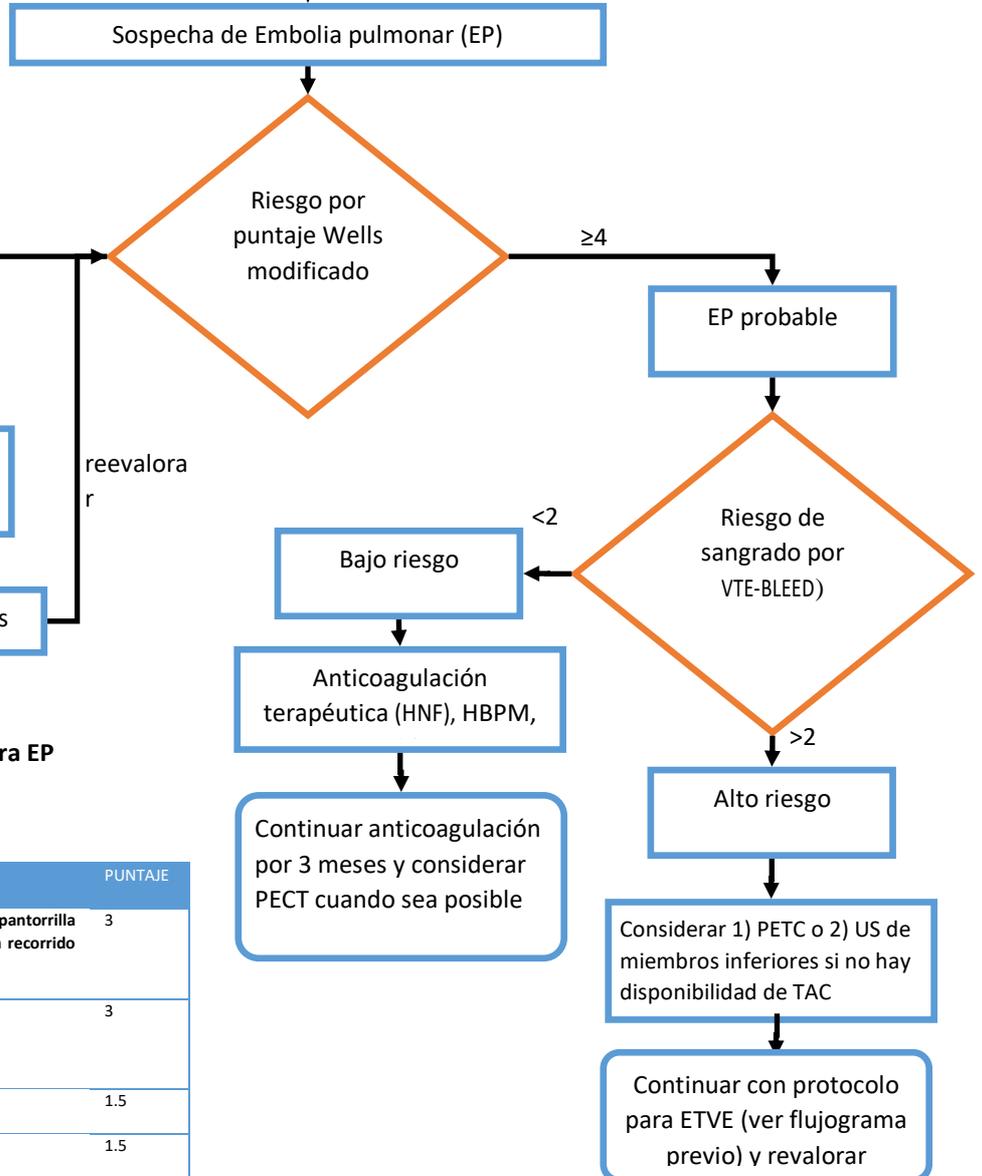
Flujograma 3.



Paciente con diagnóstico o sospecha de SARS Cov-2/ COVID-19 hospitalizado

NO CRITICO

Flujograma 4



Escala de Wells modificada para EP

FACTORES DE RIESGO	PUNTAJE
Signos y síntomas clínicos de TVP (hinchazón de la pantorrilla objetivamente medido y dolor a la palpación en recorrido venoso profundo)	3
Un diagnóstico alternativo es menos probable que EP	3
Frecuencia cardíaca > 100 latidos por minuto	1.5
Inmovilización o cirugía previa a cuatro semanas	1.5
TVP o EP anterior	1.5
Hemoptisis	1
MALIGNIDAD (en tratamiento, tratada en los últimos seis meses o en cuidados paliativos)	1
Puntuación total: > 4 = EP probable, ≤ 4 = EP improbable	

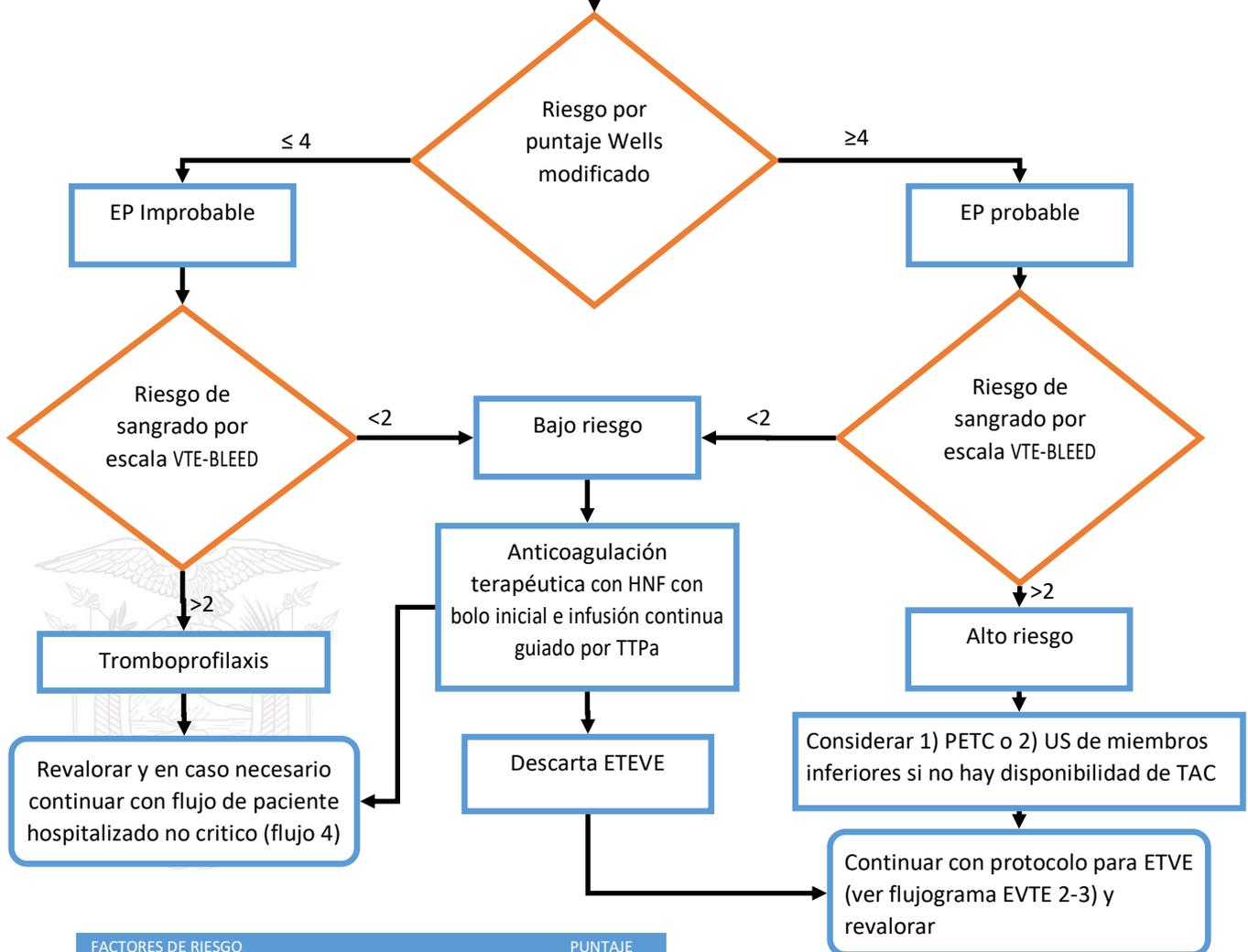
VTE-BLEED Score	
Factor	Score
Cancer activo <sup>a</sup>	2
Masculino con HTA no controlada	1
Anemia <sup>c</sup>	1
Historia de sangrado	1
Edad ≥ 60 años	1
Disfunción Renal <sup>e</sup>	1
Otros factores que contribuyen al sangrado:	
· Trombocitopenia	
· Cirrosis	
· uso de otros anti-tromboticos	

Paciente con diagnóstico o sospecha de SARS CoV-2/COVID-19 hospitalizado

CRITICO

Flujograma 5

Sospecha de Embolia pulmonar (EP)



FACTORES DE RIESGO	PUNTAJE
Signos y síntomas clínicos de TVP (hinchazón de la pantorrilla objetivamente medido y dolor a la palpación en recorrido venoso profundo)	3
Un diagnóstico alternativo es menos probable que EP	3
Frecuencia cardíaca > 100 latidos por minuto	1.5
Inmovilización o cirugía previa a cuatro semanas	1.5
TVP o EP anterior	1.5
Hemoptisis	1
MALIGNIDAD (en tratamiento, tratada en los últimos seis meses o en cuidados paliativos)	1
Puntuación total: > 4 = EP probable, ≤ 4 = EP improbable	

VTE-BLEED Score	
Factor	Score
Cancer activo <sup>a</sup>	2
Masculino con HTA no controlada	1
Anemia <sup>c</sup>	1
Historia de sangrado	1
Edad ≥ 60 años	1
Disfunción Renal <sup>e</sup>	1
Otros factores que contribuyen al sangrado:	
·Trombocitopenia	
·Cirrosis	
· uso de otros anti-tromboticos	

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 99 de 144
--	---	---

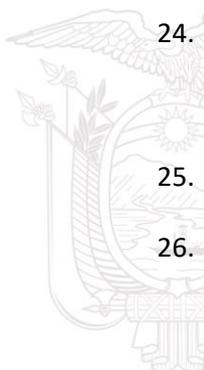
## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Manejo de la ETEV en la era COVID. 2020
2. Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziafas G, Zhang Z, Wan J, et al. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. *Thromb Haemost* [Internet]. 2020; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32316065>
3. Gauna ME, Bernava JL. Respuesta Inmune Trombótica Asociada a Covid-19 (RITAC). 2020;19:1–5.
4. Bikdeli B, Madhavan M V., Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020;
5. Matthijs Oudkerk, Harry R. Büller, Dirkjan Kuijpers, Nick van Es, Sitse F, Oudkerk T, C. McCloud, Diederik Gommers, Jaap van Dissel, Hugo ten Cate EJ. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Photogrammetric Engineering & Remote Sensing*. 2020.
6. Jalali F. COVID19 = “multiorgan thrombotic microvasculopathy” with mild URI symptoms (hypothesis below). *Gastroenterol Calif*. 2020;
7. Version T. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia. *Natl Heal Comm State Adm Tradit Chinese Med*. 2020;1–17.
8. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;(March):1094–9.
9. Lai AL, Millet JK, Daniel S, Freed JH, Whittaker GR. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Elsevier*. 2020;(January):19–20.
10. Martínez-Montalvo CM, Mondragón-Cardona Á, Maluche-Osorio A, Tovar-Medina JP, Salamanca-Muñoz DF, Trujillo-Silva GC, et al. Experiencia en el uso de tromboprolifaxis farmacológica en un hospital colombiano de tercer nivel. *Acta Medica Peru*. 2018;35(2):108–15.
11. José Julián Arias Romero RMRA, Junoyc FN. Uso de tromboprolifaxis en pacientes con patología médica. *Rev Colomb Cardiol*. 2016;23(5).
12. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. *Blood Adv*. 2018;2(22):3198–225.
13. Zotzmann V, Lang CN, Bamberg F, Bode C, Staudacher DL. Are subpleural consolidations indicators for segmental pulmonary embolism in COVID-19? *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;19–20. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06044-z>
14. Anesi AGL. Enfermedad por coronavirus 2019 ( COVID-19 ): problemas de cuidados críticos. *UptoDate*. 2020;2019:1–43.
15. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020;
16. Klok FA, Kruip MJHA, Meer NJM van der, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Elsevier*. 2020;(January).



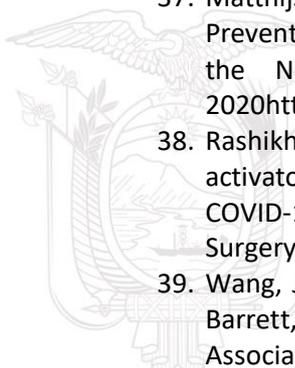
	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 100 de 144
--	---	--

17. Llitjos J, Leclerc M, Chochois C, Monsallier J, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020;
18. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2019;17(11):1989–94.
19. Nishida O, Ogura H, Egi M, Fujishima S, Hayashi Y, Iba T, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). Vol. 6, *Journal of Intensive Care.* *Journal of Intensive Care;* 2018. 1–77 p.
20. Liu XL, Wang XZ, Liu XX, Hao D, Jaladat Y, Lu F, et al. Low-dose heparin as treatment for early disseminated intravascular coagulation during sepsis: A prospective clinical study. *Exp Ther Med.* 2014;7(3):604–8.
21. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10229):1054–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
22. Bikdeli B, Lobo JL, Jiménez D, Green P, Fernández-Capitán C, Bura-Riviere A, et al. Early use of echocardiography in patients with acute pulmonary embolism: Findings from the RIETE registry. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(17):1–7.
23. Nazerian P, Volpicelli G, Gigli C, Lamorte A, Grifoni S, Vanni S. Diagnostic accuracy of focused cardiac and venous ultrasound examinations in patients with shock and suspected pulmonary embolism. *Intern Emerg Med.* 2018;13(4):567–74.
24. Konstantinides S V., Meyer G, Bueno H, Galié N, Gibbs JSR, Agno W, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543–603.
25. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;
26. Gines Escolar Albadalejo1 JG, Frade2, Ma Fernanda Lopez Fernandez3 VRS, Hospital Clinic Barcelona1 HURH, Valladolid2, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña3 H, Murcia4 GUMM. GUÍA SOBRE LOS NUEVOS ANTICOAGULANTES ORALES (SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y HEMOTERAPIA/SOCIEDAD ESPAÑOLA DE TROMBOSIS Y HEMOSTASIA). *Soc Española Hematol Hemoter Soc Española Trombos y Hemost.* 316AD;400.
27. T. Obi, MD, Geoff D. Barnes, MD, Thomas W. Wakefield, MD SB, RVT, Jonathon L. Eliason, MD, Erika Arndt, BA, Peter K. Henke M. Practical diagnosis and treatment of suspected venous thromboembolism during COVID-19 Pandemic. *Ann Oncol.* 2020;(January).
28. Julien Poissy, Sophie Susen, et al. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430>.
29. Agnes Lee, Maria deSancho, Menaka Pai, Menno Huisman, Stephan Moll, Walter Agno. COVID-19 and Pulmonary Embolism: Frequently Asked Questions. Version 2.1; last updated April 17, 2020. American Society of Hematology. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>.
30. Recomendaciones de trombopprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con covid-19 [https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-trombopprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-pacientes-COVID-19\\_2020-04-29.pdf](https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-trombopprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-pacientes-COVID-19_2020-04-29.pdf)



	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 101 de 144
--	---	--

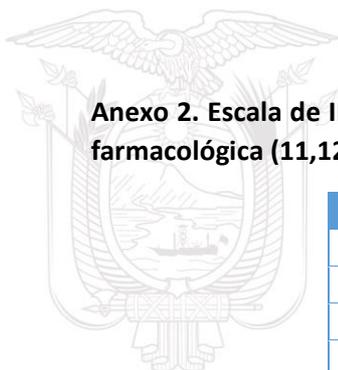
31. Zuckier LS, Moadel RM, Haramati LB, Freeman L. Diagnostic evaluation of pulmonary embolism during the COVID-19 pandemic. *J Nucl Med.* 2020 Apr 1. [DOI 10.2967/jnumed.120.245571] [Consulta: 14/04/2020].
32. Centro Cochrane Iberoamericano. Respuestas COVID-19. En los pacientes con COVID-19 y una sospecha de embolia pulmonar, ¿cuáles son los criterios más útiles para definir su indicación de evaluación con una TC? 6 abril 2020. [<https://es.cochrane.org/es/en-los-pacientes-con-covid-19-y-una-sospecha-de-embolia-pulmonar-%C2%BFcu%C3%A1les-son-los-criterios-m%C3%A1s>] [Consulta: 14/04/2020].
33. Jean M. Connors, MD1 ; Jerrold H. Levy, M.D., FAHA, FCCM. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *American Society of Hematology* APRIL 27, 2020. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006000>.
34. Bikdeli B et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up. *JACC* 2020. [Epub Ahead of Print]
35. Read RJ et al. Flawed Methods in “COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism” *ChemRxiv Preprint* 2020 [Epub Ahead of Print]
36. Dolhnikoff M et al. Pathological Evidence of Pulmonary Thrombotic Phenomena in Severe COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020. [Epub Ahead of Print]
37. Matthijs Oudkerk, Harry R Büller, Dirkjan Kuijpers, Nick van Es, et al. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: Report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. Apr 23 2020 <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201629>.
38. Rashikh Choudhury1 , Christopher D. Barrett. Salvage use of tissue plasminogen activator (tPA) in the setting of acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to COVID-19 in the USA: a Markov decision analysis. *World Journal of Emergency Surgery* (2020) 15:29 <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00305-4>.
39. Wang, J., Hajizadeh, N., Moore, E. E., McIntyre, R. C., Moore, P. K., Veress, L. A., ... Barrett, C. D. (2020). Tissue Plasminogen Activator (tPA) Treatment for COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): A Case Series. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. doi:10.1111/jth.14828.
40. The Chinese Society of Cardiology (CSC) has issued a consensus statement on the management of cardiac emergencies during the COVID-19 pandemic. March 27 in *Circulation*.
41. Kirkpatrick JN, Mitchell C, Taub C, et al. ASE statement on protection of patients and echocardiography service providers during the 2019 novel coronavirus outbreak. *J Am Coll Cardiol.* 2020;Epub ahead of print.



## ANEXOS

Anexo 1. Escala de PADUA para calcular el riesgo de evento tromboembólico venoso en pacientes clínicos (10).

ESCALA DE PADUA	
Neoplasia activa (tratamiento activo en los últimos 6 meses)	3
Antecedentes de trombosis venosa profunda	3
Movilidad reducida (> 3 días)	3
Trombofilia conocida	3
Trauma o cirugía reciente (< 1 mes)	2
Edad (mayor 70 años)	1
Falla cardíaca o respiratoria	1
IAM O ECV	1
Infección aguda o enfermedad reumatológica	1
Obesidad (IMC >30)	1
Tratamiento hormonal en curso	1
<b>&gt;4 puntos = Alto Riesgo</b>	



Anexo 2. Escala de IMPROVE para calcular el riesgo de sangrado durante la tromboprolifaxis farmacológica (11,12).

Escala IMPROVE	
Falla renal (TFG: 30-59)	1
Falla renal (TFG < 30)	2,5
Género masculino	1
Edad mayor a 85 años	3,5
Edad entre 40-84 años	1
Presencia de cáncer activo	2
Presencia de enfermedad reumática	2
Catéter venoso central	2,5
Estar en unidad de cuidados intensivos	2,5
Falla hepática (INR>1,5)	2,5
Valor de plaquetas < 50 000/mm <sup>3</sup>	4
Episodio de sangrado tres meses antes de la admisión	4
Úlcera gastroduodenal activa	4,5
<b>=/&gt; 7 puntos = Alto Riesgo</b>	

### Anexo 3. Fármacos para tromboprofilaxis disponibles en el mercado ecuatoriano (1).

Fármaco	Dosis	Ajuste renal
<b>Enoxaparina</b>	<80kg: 40mg sc/24h 80 – 100 kg: 60mg sc/24h >100kg: 80mg sc/24h Embarazo: 40 mg sc/24h	ClCr<30mL/min: <80kg: 20mg sc/24h >80kg: 40mg sc/24h
<b>Nadroparina</b>	2850 UI sc/24h	ClCr 30 – 50 ml/min: reducir el 25-33% de la dosis <30 ml/min: no se recomienda
<b>Fondaparinux</b>	2.5mg sc/24h	ClCr 20– 50 ml/min: 1.5mg/24h <20 ml/min: no se recomienda
<b>Heparina fraccionada</b>	<b>NO</b> 5.000 UI sc/12 horas	No requiere

### Anexo 4. Escala de CAPRINI para calcular el riesgo de evento tromboembólico venoso en pacientes quirúrgicos (12).

FACTORES DE RIESGO POR EXPOSICIÓN			
1 PUNTO	2 PUNTOS	3 PUNTOS	4 PUNTOS
Cirugía menor	Cirugía mayor	IAM previo	Reemplazo de rodilla o cadera Fractura de cadera pelvis o pierna
	Vendaje de yeso inmovilizado	Falla cardíaca congestiva	Infarto
	Inmovilización más de 72 horas	Sepsis severa	Trauma múltiple
	Acceso venoso central	Aleteo auricular	Lesión aguda de la médula espinal <1mes
FACTORES DE RIESGO PREDISONENTES			
Entorno clínico	Heredados Cualquier desorden genético hipercoagulabilidad =3 p		ADQUIRIDOS
40 – 60 años = 1 p			Anticoagulante lúpico = 3p
>60 años = 2p			Anticuerpos antifosfolipídicos = 3p
Embarazo o post parto inmediato = 1p			Trastornos mieloproliferativos =3 p
Malignidad = 2 p			Trombocitopenia inducida por heparina = 3p
IMC>25 kg/m <sup>2</sup> = 1p			Hiperviscosidad = 3p
Anticonceptivos orales / reemplazo hormonal =1p			Hiperhomocisteinemia = 3p
<b>FACTORES DE RIESGO POR EXPOSICIÓN + FACTORES DE RIESGO PREDISONENTES:</b>			
0 puntos: MUY BAJO RIESGO    1 – 2 puntos: BAJO RIESGO    3 – 4 puntos: MODERADO RIESGO    >5puntos: ALTO RIESGO			

**Anexo 5. Sistema de puntuación de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia e (ISTH) de coagulopatía inducida por sepsis (SIC)(18).**

Parámetro	Puntuación	Rango
<b>Recuento de plaquetas (<math>\times 10^9 / L</math>)</b>	1	100-150
	2	<100
<b>TP-INR</b>	1	1.2-1.4
	2	> 1.4
<b>Puntuación SOFA</b>	1	1
	2	$\geq 2$
<b>Puntaje total para SIC</b>	$\geq 4$	

INR, International Normalized Ratio; SOFA, evaluación secuencial de falla orgánica.

**Anexo 6. Fármacos para tromboprofilaxis en SARS-CoV-2/COVID-19 III-IV, disponibles en el mercado ecuatoriano (1).**

Fármaco	Dosis	Ajuste renal
<b>Enoxaparina</b>	<80kg: 40mg sc/24h 80 – 100kg: 60mg sc/24h >100kg: 80mg sc/24h ó 1mg/kg/24h Embarazo: 40 mg sc/24h	ClCrI 15-30mL/min: 30mg cs /24h <80kg: 20mg sc/24h >80kg: 40mg sc/24h
<b>Nadroparina</b>	$\leq 70$ kg: 3800 o 4000 UI sc/24h > 70 kg: 5700 UI sc/24h Hasta 50 UI / kg cada 12 horas	ClCr 30 – 50 ml/min: reducir el 25-33% de la dosis <30 ml/min: no se recomienda
<b>Fondaparinux</b>	2.5mg sc/24h	ClCr 20– 50 ml/min: 1.5mg/24h <20 ml/min: no se recomienda
<b>Heparina NO fraccionada</b>	5.000 U.I sc/8 horas	Útil en pacientes con insuficiencia renal con CrCl <15 ml/ min o diálisis

Adaptado por: J.Benalcázar, S.Tipantaxi

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19	<b>MTT2- NACIONAL</b>
	MTT2-PRT-0014-001	Página 105 de 144

**Anexo 7. Fármacos para anticoagulación en SARS-CoV-2/COVID-19 III-IV, disponibles en el mercado ecuatoriano(1).**

Fármaco	Dosis	Ajuste renal
<b>Enoxaparina</b>	1.5 mg/Kg/día o 1 mg/Kg/12 horas	CrCl <30 ml / min: 1 mg / kg / 24 h
<b>Nadroparina</b>	85.5 UI/kg sc/12 horas < 50 Kg: 0.4 ml (3.800 UI) 50-59 kg: 0.5 ml (4.750 UI) 60-69 Kg:0.6 ml (5.700 UI) 70-79 Kg: 0.7 ml (6.650 UI) ≥80 Kg: 0.8 ml (7.600 UI)	CrCl 30 a 50 ml / min: reducir la dosis en un 25 a 33% si se justifica clínicamente CrCl <30 ml / min: contraindicado
<b>Fondaparinux</b>	< 50 kg : 5 mg sc /24h 50 y o 100 kg: 7.5 mg sc /24h >100 kg: 10 mg sc /24h	ClCr 20– 50 ml/min: 2.5mg/24h <20 ml/min: no se recomienda

**Anexo 8. Escala de Wells modificada para TVP**



FACTORES DE RIESGO	PUNTAJE
<b>TVP previa (documentada)</b>	1
<b>Cáncer activo</b>	1
<b>Encamamiento &gt; 3 días o cirugía mayor</b>	1
<b>Parálisis o inmovilización reciente de miembros inferiores</b>	1
<b>Edema de todo el miembro inferior</b>	1
<b>Edema con fóvea unilateral</b>	1
<b>Dilatación venosa superficial (no várices)</b>	1
<b>Diagnóstico alternativo al menos tan probable como TVP</b>	< 2
<b>Puntuación total: 2 o más= TVP probable, ≤ 1 = TVP improbable</b>	

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19	<b>MTT2- NACIONAL</b>
	MTT2-PRT-0014-001	Página 106 de 144

### Anexo 9. Escala de Wells modificada para EP

FACTORES DE RIESGO	PUNTAJE
Signos y síntomas clínicos de TVP (hinchazón de la pantorrilla objetivamente medido y dolor a la palpación en recorrido venoso profundo)	3
Un diagnóstico alternativo es menos probable que EP	3
Frecuencia cardíaca > 100 latidos por minuto	1.5
Inmovilización o cirugía previa a cuatro semanas	1.5
TVP o EP anterior	1.5
Hemoptisis	1
Malignidad (en tratamiento, tratada en los últimos seis meses o en cuidados paliativos)	1
<b>Puntuación total: &gt; 4 = EP probable, ≤ 4 = EP improbable</b>	

### Anexo 10. Predicción de hemorragias en pacientes con Tromboembolismo según RIETE Registry

CONDICIÓN CLÍNICA	PUNTAJE
Hemorragia intensa reciente	2
Creatinina mayor de 1.2 mg/dl (110 micromol/l)	1.5
Anemia (Hb menor de 13 g/dl varones; menor de 12 g/dl mujeres):	1.5
Cáncer	1
TEP en curso:	1
Edad mayor de 75 años	1
<b>Puntuación total: 0 bajo riesgo, de 1 a 4 riesgo intermedio y más de 4 alto riesgo</b>	

### Anexo 11. Factores de riesgo para complicación por EP en pacientes SARS- CoV-2/COVID-19

Factores de mal pronóstico para EP	
Proteína C Reactiva (PCR) >150 mg/L	Antecedentes personales de enfermedad trombotica arterial
Dímero D >1500 ng/mL	Trombofilia biológica conocida
Ferritina >1000 ng/mL	Cirugía reciente
Linfocitopenia <800x10 <sup>6</sup> /L	Gestación
IL-6 >40 pg/mL	Terapia hormonal sustitutiva
Dímero-D >3000 ng/ml	Antecedentes personales o familiares de enfermedad trombotica venosa

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19	<b>MTT2- NACIONAL</b>
	MTT2-PRT-0014-001	Página 107 de 144

## 7. ¿CUÁLES SON LAS RECOMENDACIONES PARA PREVENIR LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2/COVID-19 EN ENFERMEDADES CARDIOVASCULAR QUE REQUIEREN MÉTODOS POR INTERVENCIONISMO O IMAGEN?

### RECOMENDACIONES

*Recomendaciones para la prevención de la infección en el manejo en sala de angiografía (cardiología intervencionista y electrofisiología) del paciente con sospecha o infección por SARS-CoV-2/COVID-19.*

*Se recomienda diferir los procedimientos electivos de cardiología intervencionista y electrofisiología. Los criterios de intervención de los pacientes críticos deben ser iguales a los establecidos en las guías de manejo vigentes (1-7).*

*Nivel de evidencia C*

*No se recomienda decidir la estrategia intervencionista en base a las pruebas actualmente disponibles para SARS-CoV-2/COVID-19. Aplicar siempre las medidas de prevención; manejo de sala de angiografía y buen uso de los equipos de protección personal (EPP), ya que todo paciente es susceptible de contraer o transmitir la enfermedad (1-3).*

*Nivel de evidencia C*

*Se deben espaciar los procedimientos en la sala de angiografía con un intervalo mínimo de 2 horas, para permitir una adecuada desinfección terminal luego de cada caso. Se recomienda seguir un protocolo establecido y supervisado en la colocación y retiro de los EPP, de acuerdo con el grado de exposición a la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (1,2,6,7).*

*Nivel de evidencia C*

### PUNTO DE BUENA PRÁCTICA MÉDICA

*Se debe garantizar la disponibilidad, el buen uso y supervisión de EPP en sala de angiografía. La complejidad de los EPP para cada participante será proporcional al riesgo de contagio durante el procedimiento.*

*Recomendaciones para la prevención de la infección en pacientes con sospecha o infección por SARS-CoV-2/COVID-19, que requieren tomografía computarizada de corazón (TCC) o resonancia magnética cardíaca (RMC)*

*La angiotomografía de arterias coronarias es el método de imagen de elección para descartar enfermedad arterial coronaria en pacientes con probabilidad clínica baja a moderada, ya que reduce el tiempo de exposición del pacientes y personal asistencial (8).*

*Se prefiere la TCC al ecocardiograma transesofágico (ETE) para descartar trombos intracardiacos, incluido el apéndice auricular izquierdo, previo a la cardioversión en pacientes con FA o flutter*

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19	<b>MTT2- NACIONAL</b>
	MTT2-PRT-0014-001	Página 108 de 144

<b>auricular (8).</b>
<b>Nivel de evidencia C</b>
<i>Se recomienda usar protocolos acortados de RMR enfocados para abordar el problema clínico (8).</i>
<i>La RMC es el método de elección para realizar el diagnóstico diferencial entre miocarditis e infarto de miocardio en ausencia de enfermedad coronaria obstructiva, cuando los resultados cambian la conducta terapéutica (9).</i>
<b>Nivel de evidencia A</b>

#### PUNTO DE BUENA PRÁCTICA MÉDICA

*Se recomienda el uso eficiente, adecuado y seguro de la TCC y la RMC durante la pandemia SARS-COV-2/COVID19. Dado el riesgo de contaminación, estos estudios deben ser usados en los casos donde el resultado condiciona un cambio al manejo clínico y terapéutico.*

#### *Recomendaciones para la prevención de la infección en pacientes con sospecha o infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en sala de ecocardiografía durante SARS-CoV-2 / COVID-19*

<i>Realizar un ecocardiograma focalizado (10): Evaluar la función biventricular, trastornos de la motilidad, criterios de hipertensión arterial pulmonar, presencia de derrame pericárdico.</i>
<b>Nivel de evidencia C</b>
<i>Los parámetros y las proyecciones ecocardiográficas deben ser “suficientes” como para obtener un diagnóstico conciso y en el menor tiempo posible; podrían obtenerse imágenes para Strain, etc y procesarlas off-line (10,11).</i>
<b>Nivel de evidencia C</b>
<i>Identificar los estudios no electivos, urgentes / emergentes, priorizar a los pacientes en riesgo por significativa morbilidad y mortalidad a corto plazo de no realizar un ecocardiograma (11), recomendamos realizar la prueba de PCR RT, IgM e IgG para SARS-CoV-2 previa la realización de un Eco Estrés o un Eco transesofágico y situar al paciente de acuerdo con el Anexo 9.</i>
<b>Nivel de evidencia C</b>
<i>Determinar que ecocardiogramas son electivos y reprogramarlos (11).</i>
<b>Nivel de evidencia C</b>

#### PUNTO DE BUENA PRÁCTICA MÉDICA

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 109 de 144
--	---	--

**Los miembros del equipo de ecocardiografía deben recibir capacitación sobre el uso y retiro de EPP de acuerdo con la guía de la CDC y protocolos hospitalarios aquí descritos (12).**

## JUSTIFICACIÓN

### Consideraciones generales para prevención de la infección en procedimientos de cardiología intervencionista y electrofisiológicos

En el contexto de la pandemia de SARS-CoV-2/COVID-19, se ha documentado una disminución significativa de pacientes que buscan atención por patologías cardiovasculares, siendo más preocupante el caso particular del IAMCEST, que ha tenido un decremento del 38-40% en Estados Unidos y Europa respectivamente (13,14). Varios son los factores que se atribuyen a esta situación y se calcula graves repercusiones en el sistema de salud, estimando una mortalidad que podría llegar al 40% (15).

Durante la pandemia, hay que tener presente que la principal causa de muerte en el mundo sigue siendo la enfermedad cardiovascular. Por eso debemos estar preparados para diagnosticar y tratar de forma eficaz las patologías cardiovasculares, optimizando los recursos sanitarios y al mismo tiempo precautelando la salud del personal sanitario que está expuesto en salas de angiografía y gabinetes de diagnóstico cardiológico; sitios donde coinciden con los pacientes más graves de SARS-CoV-2/COVID-19.

Si bien la mayoría de los contagios son comunitarios, se ha reportado que hasta un 41% corresponde al ambiente hospitalario (16). Son dos las características que hacen del SARS-CoV-2/COVID-19 particularmente virulento: primero, su larga estabilidad en superficies inertes comparado con otros virus respiratorios (17) y segundo la alta proporción de pacientes portadores asintomáticos (17.9%) (18) y en fase presintomática (48-62%) (19) con capacidad de transmisión.

Se han propuesto algoritmos que se basan en la detección precoz de pacientes infectados por SARS-CoV-2/COVID-19. Esta estrategia sería aplicable solo en países que cuentan con pruebas ultra-rápidas, basados en detección de ácido nucleicos (20). En la mayoría de los hospitales de primer mundo, estas pruebas no están disponibles (1). En nuestro medio este abordaje aún no es factible ni práctico.

Dada la estabilidad de virus y la alta proporción de portadores asintomáticos, es razonable actuar siempre asumiendo que cada paciente es susceptible de contraer o transmitir la enfermedad en sala de angiografía. Esto hace mandatorio que reformemos 3 aspectos básicos en la atención de pacientes en el servicio de angiografía y electrofisiología.

1. Seleccionar el mejor momento y el paciente que más se beneficia de la intervención en sala de angiografía (cardiología intervencionista y electrofisiología) durante la pandemia.
2. Disponibilidad y buen uso de los equipos de protección personal (EPP)
3. Organización y adecuación de la sala de Angiografía.

### Consideraciones para prevención de la infección en procedimientos de cardiología intervencionista

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 110 de 144
--	---	--

La mayoría de las patologías cardiovasculares son susceptibles de resolución mínimamente invasiva en sala de angiografía. En general, todas las sociedades de intervencionismo coinciden en diferir los procedimientos electivos para preservar recursos y porque el riesgo de contagio supera el de la enfermedad de base. Se indica diferir procedimientos de: revascularización coronaria por angina estable, cardiopatía estructural como cierre de foramen oval permeable (PFO), defectos de tabiques interauriculares (CIA) y ventriculares (CIV, intervenciones aorto-ílicas o de miembros inferiores por claudicación intermitente, angioplastia carotídea, etc. (1-3).

Al contrario, las patologías urgentes deben seguir los criterios previamente establecidos por las guías de manejo vigentes y no sufrir retraso en su manejo. En el síndrome coronario agudo, el riesgo de la enfermedad supera el riesgo de contagio por SARS-CoV-2/COVID-19 si no se ofrece el tratamiento oportuno. Hay controversia en la mejor estrategia de revascularización en IAMCEST. Un grupo en China propone que el tratamiento de primera elección debe ser la Trombólisis sistémica (20). Por otro lado, la sociedad Italiana de Intervencionismo, la Sociedad Española de Cardiología y el ACC plantean que la ACTP primaria debe seguir siendo el tratamiento de elección durante la pandemia (1-3), apoyado en la amplia evidencia que demuestra su superioridad frente a la trombólisis a corto y largo plazo, con una disminución absoluta de muerte cardiovascular de 4.4% (4). Este beneficio se mantiene incluso en pacientes que requieren ser trasladados hacia un hospital con sala de angiografía disponible. La trombólisis se recomienda como una alternativa en pacientes sin contraindicaciones y que no tengan acceso a ACTP primaria en los primeros 120 minutos del diagnóstico (4,5).

En el IAMSEST la indicación de intervención no es emergente y es posible hacer un análisis más detenido en relación con los riesgos y beneficios de un tratamiento invasivo. Habrá que considerar la probabilidad de infección en el paciente y el riesgo de la enfermedad de base y la decisión final deberá ser resultado de un análisis concertado, multidisciplinario y basado en los recursos de cada centro. Los pacientes que tengan características de muy alto riesgo (inestabilidad hemodinámica, arritmias, angina refractaria, cambios dinámicos de ST) se benefician de la intervención en angiografía en menos de 24 horas. Los pacientes de alto riesgo (elevación de enzimas cardíacas) se benefician de intervención antes de 72 horas. (3, 4). Los pacientes de bajo riesgo pueden ser manejados de forma no invasiva y realizarse una estratificación posterior de forma electiva (1,2,4). Los diferentes colegios de cardiología e intervencionismo concuerdan en que los pacientes de alto riesgo se benefician de una intervención precoz en el contexto de la pandemia SARS-CoV-2/COVID-19, porque se disminuye el tiempo de estancia hospitalaria, el grado de exposición al ambiente hospitalario y aumenta la disponibilidad de camas y recursos para manejo de otros pacientes (1-3).

Otras patologías cardiovasculares menos urgentes, como implante de válvulas aórticas percutáneas (TAVI), embolización de aneurismas intracraneales, embolizaciones por sangrados, filtros de vena cava, etc, deberán ser analizados y su relación riesgo-beneficio establecida luego de un análisis multidisciplinario y ajustado a la particularidad del paciente y el centro (1,2).

**Consideraciones para prevención de la infección en procedimientos electrofisiología no invasivos.**

Los servicios de electrofisiología deberían adoptar la modalidad de teleconferencia o video para las consultas ambulatorias e interconsultas de otros servicios. Los controles de

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19	<b>MTT2- NACIONAL</b>
	MTT2-PRT-0014-001	Página 111 de 144

dispositivos con batería mayor a un 1 año y en pacientes estables se deberían realizar una vez por año y activar las alarmas respecto a estado de: batería en ERI, catéter (ej. Impedancias), arritmias, e insuficiencia cardiaca. Se hará la revisión de las heridas quirúrgicas y accesos vasculares con videoconsulta o fotos. Se deben diferir los exámenes de mesa basculante (tilt test) y restringir los exámenes de monitoreo del ritmo cardiaco (Holter), con excepción de aquellos síncope de origen arritmico sin indicación clara de dispositivo implantable.

Se hará la interrogación de dispositivos implantables cardiacos en pacientes internados solo si existe sospecha de falla de captura o censado en el trazado electrocardiográfico, cuando el paciente recibió alguna terapia por el dispositivo o cuando se sospecha de un síncope de origen arritmogénico. Se realizará desinfección del programador de dispositivo cardiaco entre cada control a pacientes.

### **Consideraciones para prevención de la infección en procedimientos electrofisiología invasivos.**

Mientras duren las restricciones de distanciamiento social, realizar los procedimientos que son considerados urgentes (Anexo 1). Previamente se realizará un interrogatorio dirigido a síntomas sugestivos de COVID-19, al menos 1 prueba de descartar de enfermedad por COVID 19 (Anticuerpos IgG e IgM, TAC de tórax, Rx de Tórax, eco pulmonar) de acuerdo con la disponibilidad y los exámenes prequirúrgicos habituales en cada institución. (ver anexo 1) (14,15)

Queda a consideración del equipo de electrofisiología la realización de los procedimientos no urgentes individualizando la necesidad y premura de cada caso. En el caso que se justifique un procedimiento electivo, deberá procurarse la estancia corta (menos de 24 horas) o hacerlo de forma ambulatoria.

### **Disponibilidad y buen uso del equipo de protección personal.**

En sala de angiografía y electrofisiología invasiva hay 3 niveles de exposición de acuerdo con el rol en el procedimiento y deberán usar EPP de complejidad acorde (6,7,21,22). En orden de riesgo son:

**Grupo A.-** Responsables de vía aérea o manipulación de esta (Anestesiólogos, Terapia Intensiva, Ecocardiografista que realiza eco-transesofágico)

**Grupo B.-** Médico intervencionista, electrofisiólogo, ayudante

**Grupo C.-** Personal circulante, técnico radiólogo, enfermería, personal de limpieza, etc.

En la siguiente tabla se detallan los EPP recomendados de acuerdo con cada grupo:

<b>EPP</b>	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>	<b>Grupo C</b>	<b>Paciente</b>
Botas quirúrgicas	✓	✓	✓	✓
Gorro quirúrgico	✓	✓	✓	✓
Mascarilla quirúrgica	✓	✓	✓	✓
Equipo plomado convencional	✓	✓	✓	-
Bata impermeable de manga larga	✓	✓	✓	-
Respirador N95 o equivalente	✓	✓	✓	-
Guantes de manejo	✓	✓	✓	-
Visor, gafas o pantalla facial	✓	✓	-	-
Guantes estériles (2 pares)	✓	✓	-	-
Respiradores de aire purificado (PAPR) (ver anexo 2)	✓	-	-	-

Tanto o más importante que tener el EPP apropiado es saber usarlo bien. El momento más crítico de contagio, es el momento de colocar y retirar los EPP, momentos en el que se produce la aerolización de partículas. (22,23).

#### **Protocolo de colocación de EPP:**

1. Se debe usar una pijama quirúrgica de tela o descartable por cada procedimiento
2. Vestirse una vez que el paciente esté en sala y preparado. Retira joyas u otros accesorios
3. Colocarse los EPP en una antesala o área de lavado
4. Lavado de manos hasta los codos con jabón antiséptico por 20 segundos
5. El primer EPP en colocarse y el último en retirarse es el respirador N95 o equivalente. Colocar luego una mascarilla quirúrgica convencional sobre la N95
6. Colocarse botas, gorro quirúrgico y pantalla facial (máscara con respirador o goggles son equivalentes). Las gafas plomadas o de aumento convencionales no son suficiente como EPP
7. Colocar los equipos de protección radiológica convencionales. Se observa en la figura 1A y 1B, del anexo 3, dos ejemplos de mal uso de EPP y en la figura 1C, del anexo 3, se observa un adecuado uso de EPP
8. Realizar desinfección de manos y hasta los codos con solución-gel antiséptico
9. Colocarse la bata estéril-descartable en sala de angiografía

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 113 de 144
--	---	--

- a. Bata quirúrgica impermeable.
- b. Dos pares de guantes con técnica estéril. Se prefiere el uso de 2 pares de guantes estériles en lugar de los de manejo, porque estos últimos cubren de forma menos eficaz las muñecas durante los procedimientos.

#### **Protocolo de retiro de EPP:**

1. Retire el primer par de guantes y las botas quirúrgicas antes de salir de sala. Evitar tocar la superficie externa de los guantes internos (primera capa).
2. Desinfectar los guantes internos aun colocados con alcohol.
3. Retirar la máscara facial ( o goggles ) evitando tocar la superficie externa.
4. Desinfectar los guantes internos con alcohol.
5. Retirar la bata estéril desde la superficie interna, enrollar y desechar.
6. Desinfectar los guantes internos con alcohol.
7. Retirar y desechar el gorro quirúrgico evitando tocar la superficie externa.
8. Desinfectar los guantes internos con alcohol, retirar y desechar.
9. Retirar los equipos de protección radiológica.
10. Desinfectar las manos con alcohol.
11. Retirar la mascarilla quirúrgica y respirador N95 desde los elásticos, no tocar la superficie externa.
12. Lavado de manos con agua y jabón.
13. Los equipos de protección radiológica se deben desinfectar con alcohol y lavar con agua y jabón una vez acabada la jornada (Anexo 4 retiro de EPP).

#### **Características y manejo de la sala de angiografía o electrofisiología invasiva**

La mayoría de las salas de angiografía o electrofisiología invasiva en el mundo y en nuestro medio no están diseñadas para aislamiento infeccioso; tiene en el mejor de los casos flujo unidireccional o presión positiva, haciendo mandataria la desinfección terminal luego de cada procedimiento (1,22).

#### **Medidas a tomar pre-procedimiento**

1. Planificar los procedimientos con al menos dos horas de intervalo. En la primera hora se permite que las partículas volátiles se precipiten sobre las superficies. Luego se procede a la limpieza y desinfección terminal.
2. Evitar realizar procedimientos en angiografía si pueden ser realizados de forma segura en la cabecera del paciente. Son ejemplos, cateterismos cardiacos derechos, colocación de catéter de Swan Ganz, marcapasos temporales, balones aórticos de contrapulsación, etc.

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 114 de 144
--	---	--

3. Realizar los procedimientos en pacientes con diagnóstico o alta sospecha de SARS-CoV-2/COVID-19 para el final de la jornada, si la condición clínica lo permite.
4. Si el paciente requiere intubación orotraqueal o tiene altas probabilidades de requerirlo, se aconseja realizar el procedimiento de forma electiva y fuera de sala de Angiografía. Transportar al paciente intubado con circuito cerrado (evitar Bolsa Ambú) y con filtros de partículas de alta eficiencia (HEPA).
5. Definir los roles específicos de cada participante y asignar una persona encargada de controlar que se cumplan las medidas de seguridad y buen uso de EPP.

**Medidas a tomar durante el procedimiento:**

1. Mantener los insumos y equipos necesarios dentro de sala de angiografía para evitar la recirculación del personal de apoyo
2. Mantener la puerta cerrada en todo momento
3. Realizar el procedimiento lo más simple posible (por ejemplo: en caso de infarto de miocardio solo revascularización del vaso culpable, guiar el procedimiento estructural con eco transtorácico en lugar de transesofágico, etc)
4. Evitar duplicar el número de personal según sus funciones (solo un cardiólogo intervencionista en caso de intervencionismo estructural, o implante de marcapaso, etc). Finalmente, esta decisión se debe individualizar según el nivel de complejidad anticipado.

**Medidas pos-procedimiento:**

1. Descartar los EPP según las normas previamente establecidas para material contaminado. Evitar llenar más de 2/3 de la capacidad de los contenedores para facilitar su sellado y traslado al depósito final.
2. Supervisar y retroalimentar en el proceso de colocación y retiro de los EPP.
3. Documentar los miembros de personal en cada procedimiento. Esto ayudará a identificar al personal expuesto en caso de documentarse un caso positivo.
4. El transporte del paciente al área de destino debe ser previamente anticipado, realizado por personal adecuadamente protegido por EPP. Evitar demoras o concurrencia en las vías de traslado.

Estas medidas han logrado prevenir el contagio intrahospitalario durante los días de la pandemia en países mayormente afectados (23).

**Consideraciones para la prevención de la infección en el personal que atiende a pacientes con sospecha o infección por SARS-COV-2/COVID-19, que requieren tomografía computarizada de corazón o resonancia magnética cardíaca**

El objetivo principal es proveer al personal sanitario que está frente a esta epidemia, herramientas que proporcionen el mejor cuidado de nuestros pacientes con un uso eficiente,

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19	<b>MTT2- NACIONAL</b>
	MTT2-PRT-0014-001	Página 115 de 144

adecuado y seguro de la Tomografía Computarizada Cardíaca (TCC) y la Resonancia Magnética Cardíaca (RMC). Es importante recalcar que, por el riesgo de contaminación, estos estudios deben ser usados en los casos donde se asuma un cambio al manejo clínico y terapéutico (24).

### Protección de la transmisión

- a. Es importante tomar la temperatura y analizar los síntomas respiratorios en los pacientes ambulatorios antes de dejarlos entrar a la sala de espera
- b. El distanciamiento en la sala de espera de al menos 2 metros debe ser respetado.
- c. Tanto el paciente como el personal deben utilizar mascarillas, guantes y bata.
- d. En caso de la RMC, es importante asegurarse que las mascarillas no tengan partes metálicas.
- e. Los técnicos que realizan los estudios deben cumplir la higiene manual frecuente, esto incluye el uso de agua y jabón. Si no están disponibles, se puede usar un desinfectante para manos que contenga al menos 60% de alcohol. Adicionalmente, deberán ser instruidos a no trabajar si presentan síntomas respiratorios o fiebre (9).
- f. Los estudios deben realizarse dirigidos a la pregunta clínica, con el fin de disminuir el tiempo del estudio y el tiempo de exposición.
- g. El virus SARS-CoV-2 puede permanecer en superficies por varias horas, por lo tanto, la limpieza de las superficies de contacto en el escáner es muy importante (25).
- h. En pacientes con ventilación mecánica, se considera en general el circuito como cerrado sin producir aerosolización.
- i. En pacientes que reciben procedimientos que pueden producir aerosolización, se debe usar mascarillas N95 y prolongar los cuidados debido a que el virus podría persistir en el aire hasta por 3 horas (26).
- j. Los tiempos entre pacientes deben ser aumentados para proveer el tiempo adecuado para limpiar entre pacientes (en general, 45-90 minutos).
- k. Recomendar a los empleados enfermos a quedarse en casa. Si el personal desarrollara síntomas respiratorios como tos, disnea, o fiebre inexplicable, se le debe indicar que no se presente al trabajo y acuda al Servicio de Medicina Ocupacional o la entidad encargada en cada Institución (9).
- l. recurrir a estaciones de trabajo y tecnología de telemedicina para la lectura e interpretación de estudios en caso de que sea posible, permitiendo así el distanciamiento social para limitar la exposición del personal (9).

### Planificación y reprogramación de estudios.

Con el fin de una utilización óptima de recursos y dependiendo la disponibilidad del tiempo en el escáner, puede ser necesario reprogramar los estudios. El Centro para la Prevención y Control de Enfermedades (CDC) actualmente recomienda la reprogramación de las visitas ambulatorias no urgentes como sea necesario (ver anexo 5) (25).

### Tomografía Computarizada Cardíaca

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 116 de 144
--	---	--

Con el desarrollo tecnológico y la publicación de estudios como el SCOT-HEART y PROMISE, la TCC ha cobrado un rol principal en los últimos años en la evaluación de pacientes con dolor de pecho. Esto llevó a las guías del Reino Unido (Guías del Instituto Nacional para la Salud y el Cuidado de Excelencia, NICE) a recomendar la TCC como la prueba de elección en los pacientes con dolor de pecho. La TCC permite un estudio de breve duración, alta especificidad e información anatómica e inclusive funcional (24).

Adicionalmente, la TCC permite la identificación de las complicaciones pulmonares como la neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19. Las características comúnmente vistas representan opacidades multi-lobulares en vidrio esmerilado con una distribución periférica o posterior principalmente en los lóbulos inferiores (24,27).

La TCC puede ser particularmente útil en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 sospechado o confirmado, con dolor de pecho o troponinas mínimamente elevadas, dado que puede disminuirse más fácilmente la contaminación del entorno comparado con una prueba inductora de isquemia. La selección de pacientes es clave para disminuir la sobrecarga y exposición en la sala de Angiografía, a su vez obteniendo un alto porcentaje de estudios diagnósticos (24).

Dependiendo del tipo de escáner disponible, el control de la frecuencia cardiaca es esencial para la obtención de imágenes de calidad. En pacientes con enfermedad respiratoria aguda esto debe ser balanceado con el riesgo de administración de beta- bloqueantes en los casos de vías aéreas reactivas. La utilización de bloqueantes de los canales de calcio o ivabradina es una alternativa (24).

La utilidad de la prueba, sin embargo, debe sobrepasar los posibles riesgos, entre otros, la posibilidad de precipitar fallo renal agudo causado por exposición a medios de contraste. Estudios realizados en pacientes admitidos al hospital con SARS-CoV-2/COVID-19 han demostrado que el tiempo promedio para la aparición de fallo renal agudo es 7-15 días desde el inicio de los síntomas (28). El riesgo de presentación y la severidad es mayor en pacientes con enfermedad renal crónica (29). Por lo tanto, en caso de uso, se recomienda evitar la exposición en estos pacientes, utilizar protocolos que limiten la cantidad de contraste administrada, y rehidratar al paciente adecuadamente después de la administración.

Se puede preferir la TCC a la ecocardiografía transesofágica (ETE) para descartar trombo en la orejuela auricular izquierda antes de la cardioversión para reducir la tos y aerolización relacionadas con ETE. (9). Adicionalmente, en los pacientes con troponinas mínimamente elevadas para diferenciar miocarditis de infarto agudo de miocardio, probablemente sean los usos más importantes durante la pandemia de SARS-CoV-2/COVID-19 (21).

Hay que tener en cuenta que los pacientes de edad avanzada, con comorbilidades e inmunodeprimidos tienen mayor riesgo de morbilidad/mortalidad por SARS-CoV-2/COVID-19, donde el beneficio y riesgo de la TCC debe evaluarse caso por caso (9).

En pacientes bajo sospecha o con SARS-CoV-2/COVID-19 confirmado, el beneficio de la TCC en la mayoría de los escenarios clínicos probablemente será más bajo que el riesgo de exposición e infección al personal sanitario. Estos casos deberán considerarse caso por caso (9).

### **Rol de la Resonancia Magnética Cardíaca**

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19	<b>MTT2- NACIONAL</b>
	MTT2-PRT-0014-001	Página 117 de 144

La RMC permite la caracterización del edema miocárdico y, mediante la utilización de gadolinio, la diferenciación del infarto de miocardio de la lesión por miocarditis aguda (30). (Anexo 6)

El diagnóstico de la miocarditis aguda se basa en los criterios de Lake Louise modificados en el 2018 (30). Los criterios mayores incluyen: el edema miocárdico mediante secuencias de T2W o mapeo de T2, y un patrón no isquémico mediante T1, volumen extracelular o realce tardío de gadolinio, y criterios sugestivos: la presencia de pericarditis (derrame pericárdico, realce tardío de gadolinio anormal) o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (Anexo 7).

Por otro lado, la RMC permite diagnosticar el infarto agudo de miocardio mediante la visualización de edema y realce tardío de gadolinio en una zona de distribución coronaria desde el endocardio al epicardio (31). Esto permite determinar el área en riesgo y tamaño de necrosis con una muy buena correlación con estudios anatomopatológicos.

Dependiendo de la disponibilidad, el uso de la perfusión miocárdica con dipiridamol, adenosina o regadenoson puede ser necesario para determinar el área de isquemia miocárdica en el caso que no se detecte un patrón de miocarditis.

**Consideraciones para la prevención de la infección en el personal que atiende a pacientes con sospecha o infección por SARS-COV-2/COVID-19, que requieren ecocardiograma.**

#### **Ecocardiograma transtorácico (ETT)**

Los pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 pueden desarrollar complicaciones cardiovasculares, como síndromes coronarios, insuficiencia cardíaca, miocarditis, pericarditis, estados protrombóticos y arritmias cardíacas en pacientes con o sin cardiopatía previa (35,36) empeorando el pronóstico por lo que el ecocardiograma es una herramienta que permite diagnosticar y guiar el tratamiento médico. Sin embargo, se debe reducir el riesgo de contagio en el personal de salud por lo que este estudio será enfocado exclusivamente a resolver la interrogante del médico tratante; en algunas circunstancias puede ser necesario un estudio completo (11). Durante la pandemia se recomienda limitar la participación de ecografistas mayores de 60 años, inmunocomprometidos, crónicamente enfermos y embarazadas (37).

La Sociedad de Imágenes Cardiovasculares de la Sociedad Interamericana de Cardiología y las diferentes sociedades de ecocardiografía han emitido sus recomendaciones sobre el uso de eco en tiempos de SARS-CoV-2/COVID-19. <http://www.sisiac.org>, <http://www.scarioec.org>.

#### **Ecocardiograma transesofágico**

El riesgo de contagio secundario la generación de aerosoles es alto por lo que el ETE debe *postergarse o cancelarse* si la indicación es dudosamente apropiada, si es improbable que cambien el tratamiento clínico y/o si una modalidad alternativa de diagnóstico por imágenes (ejemplos vistas ETT fuera del eje, agentes de contraste con ETT, tomografía cardíaca multicorte) puede proporcionar la información necesaria (10,34-38).

#### **Escenarios en los que se recomienda realizar un Ecocardiograma**

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19	<b>MTT2- NACIONAL</b>
	MTT2-PRT-0014-001	Página 118 de 144

## 1. Paciente sospechoso o confirmado de SARS-CoV-2/COVID-19

- Inestabilidad hemodinámica
- Derrame pericárdico significativo con sospecha de taponamiento cardiaco (se podría valorar la severidad por TAC)
- Incremento significativo de biomarcadores troponina y/o péptidos natriuréticos, con o sin comorbilidades, para investigar complicaciones cardiovasculares
- Insuficiencia cardiaca nueva, asociada a valores elevados y desproporcionados de NT-proBNP, ó cardiomegalia no conocida (valorando estudios previos). En pacientes portadores de previa miocardiopatía con disfunción sistólica o valvulopatías en estadios avanzados, un nuevo estudio tendría valor limitado.
- Angina de pecho con alteraciones en el ECG sugestivas de isquemia, asociadas a valores elevados de troponinas
- Pacientes con arritmias complejas.
- Alta sospecha clínica de endocarditis infecciosa con hemocultivos positivos.

## 2. Paciente internado con otros diagnósticos, sin cuadro respiratorio, y presencia de:

- *Cardiopatía previa descompensada*: sólo deberían realizarse si va a proporcionar algún beneficio clínico o cambio en la conducta terapéutica.
- *Cardiopatía nueva descompensada* (IAMCEST, insuficiencia cardiaca, arritmia, etc.): sólo debería realizarse si van a proporcionar algún beneficio clínico o cambio en la conducta terapéutica
- *Cardiopatía previa compensada*: se deben reprogramar y posponer los estudios

### Consideraciones de bioseguridad para personal de ecocardiografía en pacientes con sospecha o infección por SARS-CoV-2/COVID-19.

La capacidad del virus para proliferar y eliminar en individuos completamente asintomáticos, incluidos niños y adultos jóvenes, y también antes de que se presenten los síntomas (desprendimiento presintomático), aumenta aún más su capacidad de transmisión entre individuos (39). Se describen las recomendaciones sobre los equipos de protección del personal para realizar ecocardiogramas durante la pandemia de SARS-CoV-2/COVID-19 en el Anexo 8. (11)

En algunos laboratorios de ecocardiografía se están implementando medidas de protección extras además del equipo de protección personal, se han acoplado pantallas que separan al paciente y al ecografista, las mismas que pueden ser rígidas o flexibles como el plástico.

### Riesgo de transmisión del SARS-CoV-2/COVID-19 con otros objetos

El riesgo de transmisión también ocurre en las salas de lectura. Los teclados, monitores, ratones, sillas, teléfonos, computadoras de escritorio y perillas de las puertas deben limpiarse con frecuencia, y debe proporcionarse ventilación siempre que sea posible. En algunas instituciones, la sala de lectura del laboratorio de eco es un lugar donde muchos servicios clínicos se reúnen para revisar imágenes, evitar salones con más de cinco personas (10,11,37).

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 119 de 144
--	---	--

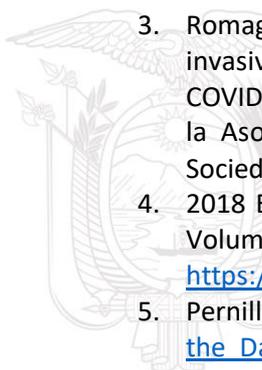
### Cuidados del equipo

La limpieza ordinaria del ecocardiógrafo se puede realizar con paño empapado en soluciones de alcohol al 70%, comúnmente utilizados en un entorno hospitalario. Dado que no todas las soluciones de limpieza son compatibles con los transductores disponibles, se recomienda consultar los manuales de mantenimiento y limpieza de cada equipo (10,11,37).

En conclusión, el ecocardiograma es una herramienta necesaria para el diagnóstico de complicaciones cardiovasculares durante la pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19 por lo que los ecocardiografistas deben entrenarse en el uso y retiro de los EPP para reducir los contagios.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Welt FGP, Shah PB, Aronow HD, et al. [Catheterization laboratory considerations during the coronavirus \(COVID-19\) pandemic: from ACC's Interventional Council and SCAI](#). *J Am Coll Cardiol*. 2020;Epub ahead of print
2. [Tarantini G. MD, PhD, FESC, Fraccaro MD, PhD, Chieffo A. MD](#) Italian Society of Interventional Cardiology (GISE) position paper for Cath lab-specific preparedness recommendations for healthcare providers in case of suspected, probable or confirmed cases of COVID-19
3. Romaguera R, González I, Jurado-Román A. et al. Consideraciones sobre el abordaje invasivo de la cardiopatía isquémica y estructural durante el brote de coronavirus COVID-19. Documento de consenso de la Asociación de Cardiología Intervencionista y la Asociación de Cardiopatía Isquémica y Cuidados Agudos Cardiovasculares de la Sociedad Española de Cardiología. *REC Interv Cardiol*. 2020;XX(X):XX-XX
4. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*, Volume 40, Issue 2, 07 January 2019, Pages 87–165, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
5. Pernille G. Thrane et al. *European Heart Journal*. Article in press [16-year follow-up of the Danish Acute Myocardial Infarction 2 \(DANAMI-2\) trial: primary percutaneous coronary intervention vs. fibrinolysis in ST-segment elevation myocardial infarction](#).
6. Lakkireddy, Chung & Russo et al.; COVID-19 Practice Guidance for Electrophysiologists. 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047063.
7. Saenz L, Miranda A, Speranza R. et al Recomendaciones para la organización de los servicios de electrofisiología y estimulación cardiaca durante la pandemia por COVI-19. SOCIEDAD LATINOAMERICANA DE RITMO CARDIACO (LAHRS).
8. Recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología (Guía de la Sociedad Europea de Cardiología para el diagnóstico y manejo de la enfermedad CV durante la pandemia de COVID-19. 21 de abril 2020.
9. Andrew D., et al. Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidance for Use of Cardiac Computed Tomography Amidst the COVID-19 Pandemic. S1934-5925(20)30125-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.icct.2020.03.002>.
10. Estudio Ecocardiográfico focalizado SISIAC para pacientes portadores o sospechosos de COVID-19. Marzo 2020.
11. Recomendaciones para el laboratorio de ecocardiografía durante la pandemia por COVID-19. Sociedad Ecuatoriana de Cardiología. Abril, 2020 Previo 6
12. Mullen B. COVID-19 Clinical Guidance for the Cardiovascular Care Team. ACC Clinical Bulletin. 2020

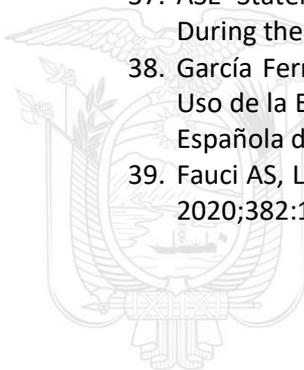


	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 120 de 144
--	---	--

13. [Garcia S, Albaghdadi MS, Meraj PM, et al.](#) Reduction in ST-Segment Elevation Cardiac Catheterization Laboratory Activations in the United States during COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Apr 9. pii: S0735-1097(20)34913-5. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.011. [Epub ahead of print]
14. Rodríguez-Leor O, et al. Impacto de la pandemia de COVID-19 sobre la actividad asistencial en cardiología intervencionista en España. *REC Interv Cardiol.* 2020. <https://doi.org/10.24875/RECIC.M20000120>
15. [Bernhard Metzler, Peter Siostrzonek, Ronald K Binder, Axel Bauer, Sebastian Johannes Reinstadler.](#) Decline of acute coronary syndrome admissions in Austria since the outbreak of COVID-19: the pandemic response causes cardiac collateral damage *European Heart Journal*, ehaa314, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa314>.
16. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>. [Epub ahead of print]
17. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>. [Epub ahead of print].
18. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the diamond princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(10):2000180. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>
19. Ganyani T, Kremer C, Chen D, Torneri A, Faes C, Wallinga J, Hens N. Estimating the generation interval for COVID-19 based on symptom onset data. <https://doi.org/10.1101/2020030520031815>
20. Recommendations from the Peking Union Medical College Hospital for the management of acutemyocardial infarction during the COVID-19 outbreak *European Heart Journal* (2020) 0, 1–5 doi:10.1093/eurheartj/ehaa258
21. [Thadathilankal-Jess John, Karim Hassan, Hellmuth Weich.](#) Donning and doffing of personal protective equipment (PPE) for angiography during the COVID-19 crisis. *European Heart Journal*, ehaa283, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa283> Published: 13 April 2020.
22. Comité Médico de Protocolo de la Sociedad Ecuatoriana de Intervencionismo CardioVascular (SEICAV) en conjunto con la Sociedad Ecuatoriana de Cardiología (SEC) para el manejo de pacientes en salas de Hemodinamia e Intervencionismo en la emergencia sanitaria por COVID-19
23. Xiang Cheng Protecting cardiologists during the COVID-19 epidemic – lessons from Wuhan, China. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/protecting-cardiologists-during-the-covid-19-epidemic-lessons-from-wuhan>
24. Leandro Slipczuk, Alma Arrijo Salazar, Héctor Medina, Luanne Piamo, Ricardo Obregón, Diego Lowenstein, Mario J. García. Recomendaciones para imágenes durante pandemia de COVID-19. Capítulo de Tomografía Computada y Resonancia Magnética. Sociedad de Imágenes Cardiovasculares de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SISIAC). Abril 2020.
25. CDC Environmental infection control guidelines. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/infection-control/index.html>.
26. Van Doremalen N, Bushmaker T and Morris D. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *NEJM* 2020; DOI: 10.1056/NEJMc2004973.
27. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S and Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A systematic review of imaging findings in 919 patients. *AJR* 2020, 1-7: 10.2214/AJR.20.23034.

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 121 de 144
--	---	--

28. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
29. Cheng C, Huang J, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *MedRxiv*, DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>.
30. Ferreira V. T1 Mapping of the Remote Myocardium: When Normal Is Not Normal. *JACC* 2018; 71 (7): 779-81.
31. Marra M, Lima J and Illiceto S. MRI in acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 284-293.
32. Estudio Ecocardiográfico focalizado SISIAC para pacientes portadores o sospechosos de COVID-19. Marzo 2020.
33. Recomendaciones para el laboratorio de ecocardiografía durante la pandemia por COVID-19. Sociedad Ecuatoriana de Cardiología. Abril, 2020 Previo 6
34. Mullen B. COVID-19 Clinical Guidance for the Cardiovascular Care Team. *ACC Clinical Bulletin.* 2020
35. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062
36. Liu P, Blet A, Smyth D, Li H, The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System, 10.1161/CIRCULATIONAHA.1
37. ASE Statement on Protection of Patients and Echocardiography Service Providers During the 2019 Novel Coronavirus Outbreak.
38. García Fernández M. Cabrera Schulmeyer M. Azcárate Agüero P. Documento sobre el Uso de la Ecocardiografía en Pacientes con COVID-19. Recomendaciones de la Sociedad Española de Imagen Cardíaca.
39. Fauci AS, Lane HC and Redfield RR. Covid-19 - Navigating the Uncharted. *N Engl J Med.* 2020;382:1268-1269



## ANEXOS

### Anexo 1

PROCEDIMIENTOS URGENTES/NO ELECTIVOS	PROCEDIMIENTOS SEMIURGENTES	PROCEDIMIENTOS NO URGENTES / ELECTIVOS
<p>Ablación por catéter:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taquicardia ventricular incesante (tormenta eléctrica) refractaria a tratamiento farmacológico</li> <li>- FA, AA, o ablación del NAV por de descompensación hemodinámica y refractaria a tratamiento</li> <li>- Síndrome de WPW o FA preexistada con síncope o parada cardíaca</li> </ul> <p>Dispositivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Revisión de catéter en disfunción de catéter en marcapasos en paciente dependiente o CDI con terapias inapropiadas</li> <li>- Generador de dispositivo en ERI o EOL</li> <li>- CDI en prevención secundaria</li> <li>- MCP en BAVC, BAV Mobits II o alto grado; disfunción de nódulo sinusal severamente sintomática</li> <li>- Extracción en infecciones de bolsillo y endocarditis</li> </ul> <p>Cardioversión eléctrica</p>	<p>Ablación por catéter:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taquicardia Ventricular refractaria a tratamiento farmacológico</li> <li>- TPS refractaria a tratamiento farmacológico</li> </ul> <p>Dispositivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CDI en prevención primaria en paciente de alto riesgo taquicardia ventricular</li> </ul>	<p>Ablación por catéter:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- EV paciente estable</li> <li>- TPS paciente estable</li> <li>- FA/AA paciente estable</li> <li>- EEF</li> </ul> <p>Dispositivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CDI prevención primaria</li> <li>- TRC en pacientes estables</li> <li>- Upgrade de dispositivo</li> <li>- MCP en indicaciones en pacientes medianamente sintomáticos</li> <li>- Reemplazo de MCP o CDI con &gt; 6 semanas de batería</li> </ul> <p>Cardioversión de arritmias estables</p> <p>Cierre de orejuela</p> <p>Implante de monitor de eventos</p> <p>Tilt test</p>

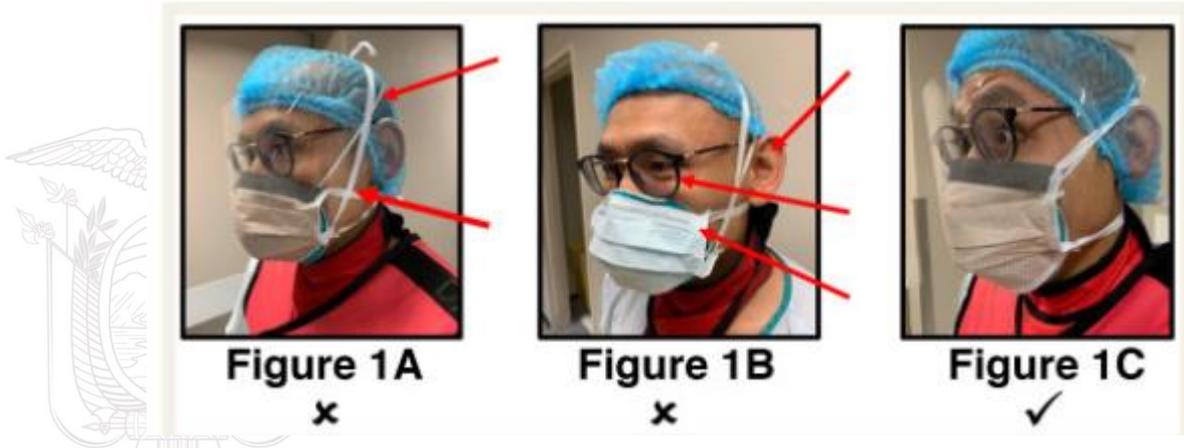
FA: fibrilación auricular; AA: taquicardia auricular; NAV: nódulo aurículo ventricular; WPW; Wolf Oarkinson White; ERI: indicador de sustitución electiva del inglés elective replacement Indicator; EOL: fin de vida del inglés end of life; CDI: cardiodesfibrilador implantable; BAVC: bloqueo AV completo; EV: extrasístole ventricular; TPS: taquicardia paroxística supraventricular; EEF: estudio electrofisiológico, TRC: terapia de resincronización cardíaca.

### Anexo 2

Powered Air Purifying Respirators (PAPR)



### Anexo 3



### Anexo 4



Fuente: de [Thadathilankal, et al.](#) Donning and doffing of personal protective equipment (PPE) for angiography during the COVID-19 crisis. *European Heart Journal*, ehaa283

## Anexo 5

**Los urgentes deben hacerse dentro de horas a un máximo de 2-4 semanas, e incluyen:**

- Dolor de pecho agudo
- Intervención estructural de urgencia
- Evaluación del apéndice auricular izquierdo pre-cardioversión
- Disfunción valvular protésica aguda con síntomas
- Evaluación por complicaciones de la endocarditis infecciosa

**Los semi-urgentes, dentro de 4-8 semanas**

**Los electivos, pueden esperar más de 8 semanas, incluyen:**

- Estudio de calcio coronario
- Planificación de ablación de venas pulmonares
- Dolor de pecho de bajo riesgo, o probabilidad pre-test baja o intermedia para enfermedad arterial coronaria en un paciente estable sin recurrencia
- Evaluación valvular en pacientes estables Estudio de una miocardiopatía estable



**Anexo 6**

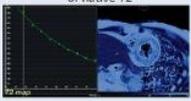
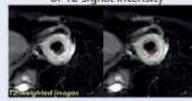
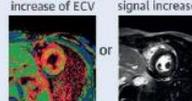
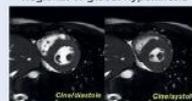
**Usos principales de imágenes avanzadas durante pandemia de COVID-19.**

Tomografía Computada	Resonancia Magnética
<p>1- Exclusión de trombosis del apéndice auricular izquierdo o posible trombosis intracavitaria.</p> <p>2- Exclusión de enfermedad coronaria obstructiva en pacientes con dolor de pecho agudo y troponinas negativas o mínimamente elevadas cuando el diagnóstico es incierto.</p> <p>3- Exclusión de absceso y otras complicaciones de la endocarditis infecciosa de válvula nativa o protésica.</p> <p>4- Disfunción valvular protésica aguda sintomática.</p>	<p>1- Evaluación de la miocarditis aguda en casos donde el estudio modifique el manejo clínico.</p> <p>2- Diagnóstico de infarto agudo del miocardio sin enfermedad coronaria obstructiva.</p>

**Fuente:** Recomendaciones para Imágenes durante pandemia de COVID-19. Capítulo de Tomografía Computada y Resonancia Magnética. Sociedad de Imágenes Cardiovasculares de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SISIAC). Abril 2020.

**Anexo 7**

**CENTRAL ILLUSTRATION: Overview of the Updated Lake Louise Criteria**

	2018 Lake Louise Criteria	CMR Image Examples
<b>Main Criteria</b>	<b>Myocardial Edema</b> (T2-mapping or T2W images)	<p>Regional or global increase of native T2</p>  <p>OR</p> <p>Regional or global increase of T2 signal intensity</p> 
	<b>Non-ischemic Myocardial Injury</b> (Abnormal T1, ECV, or LGE)	<p>Regional or global increase of native T1</p>  <p>OR</p> <p>Regional or global increase of ECV</p>  <p>OR</p> <p>Regional LGE signal increase</p> 
<b>Supportive Criteria</b>	<b>Pericarditis</b> (Effusion in cine images or abnormal LGE, T2, or T1)	<p>Pericardial effusion</p> 
	<b>Systolic LV Dysfunction</b> (Regional or global wall motion abnormality)	<p>Regional or global hypokinesis</p> 

**Fuente:** Ferreira, V.M. et al. J Am Coll Cardiol.2018;72(24):3158-76

### Anexo 8: Equipo de protección personal para personal de ecocardiografía durante la pandemia por COVID-19.

Ubicación del paciente	Transtorácico y Transesofágico	Transtorácico	Transesofágico
	Sin síntomas respiratorios	Con síntomas respiratorios o confirmación de COVID-19	Con síntomas respiratorios o COVID-19
<b>Ambulatorios</b>	-Mascarilla quirúrgica -Bata de manga larga -Guantes desechables	-Mascarilla N95 o N99 - Gorro -Bata de manga larga -Doble par de guantes desechables -Protección ocular ajustada de montura integral -Protector facial completo -Protección de zapatos	Diferir el estudio
<b>Hospitalizados</b>	-Mascarilla quirúrgica -Bata de manga larga -Guantes desechables	-Mascarilla N95 o N99 -Gorro quirúrgico -Bata de manga larga -Doble par de guantes desechables -Protección ocular ajustada de montura integral -Protector facial completo -Protección de zapatos	-Mascarilla N95 o N99 -Gorro quirúrgico -Bata de manga larga -Doble par de guantes desechables -Protección ocular ajustada de montura integral -Protector facial completo -Protección de zapatos

Tomado de las Recomendaciones para el laboratorio de Ecocardiografía de la Sociedad Ecuatoriana de Cardiología (11).

### Anexo 9: Interpretación clínica de los test serológicos IgM/IgG, PCR para SARS-CoV-2

Test results			Clinical Significance
RT-qPCR	IgM	IgG	
+	-	-	Patient may be in the window period of infection.
+	+	-	Patient may be in the early stage of infection.
+	+	+	Patients is in the active phase of infection.
+	-	+	Patient may be in the late or recurrent stage of infection.
-	+	-	Patient may be in the early stage of infection. RT-qPCR result may be false-negative.
-	-	+	Patient may have had a past infection, and has recovered.
-	+	+	Patient may be in the recovery stage of an infection, or the RT-qPCR result may be false-negative.

El Eco Estrés, Eco Transesofágico se debe realizar con las siguientes consideraciones:

1. Sin nexo epidemiológico, PCR negativo, IgM negativo, IgG negativo.
2. Sin nexo epidemiológico, PCR negativo, IgM negativo, IgG positivo.
3. Con nexo epidemiológico o PCR positivo o IgM positivo, después de 14 días de aislamiento o cuarentena.

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 127 de 144
--	--	--

## 8. ¿CUÁLES SON LAS COMPLICACIONES QUE PUEDEN PRESENTARSE EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-CoV-2/COVID-19 CON EL TRATAMIENTO PROPUESTO Y CUÁL ES SU MANEJO?

### RECOMENDACIONES

*En ausencia de evidencia clara con respecto al tratamiento con hidroxiclороquina, cloroquina y/o ritonavir como monoterapia o en combinación con otros fármacos (incluyendo antibióticos para tratar sobreinfección Ej: azitromicina) y considerando las complicaciones cardiovasculares de pacientes con infección por SARS-CoV-2/COVID-19 se deben garantizar las medidas de seguridad para reducir el impacto de los efectos adversos relacionados al uso de los tratamientos propuestos. Para lo cual se recomienda que las unidades que reciben pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 cuenten con un equipo de electrocardiografía o a su vez un método de registro de trazado de ritmo electrocardiográfico (telemetría, impresión de monitor de ritmo, monitores portátiles de eventos) para uso exclusivo de estos pacientes en condición de aislamiento con el fin de realizar las recomendaciones que se citan a continuación medidas (14, 15, 21, 23).*

#### Nivel de evidencia B

*Medir el intervalo QT corregido (fórmula de Bazett preferentemente QT corregido= QT medido en segundos / raíz cuadrada de intervalo RR en segundos) o utilizar aplicaciones móviles (Ej: <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.upbeatlime.qtcalculator>) (ver anexo 1) (25).*

#### Nivel de evidencia C

*Determinar si existe trastornos hidroelectrolíticos (K, Mg) y en caso necesario corregirlos antes de la administración de estos fármacos. Se recomienda mantener niveles de K>4 mEq/L y Mg> 2 mEq/L (20).*

#### Nivel de evidencia C

*Establecer si toma actualmente medicamentos con el potencial de incrementar el intervalo QT o si existe interacciones farmacológicas con la terapia propuesta para la infección por SARS-CoV-2/COVID-19, para lo cual se recomienda valerse de aplicaciones móviles (Ej: <https://play.google.com/store/apps/details?id=org.azcert.crediblemeds> ). No administrar con antiarrítmicos en caso de dudas consultar a un especialista (22).*

#### Nivel de evidencia C

*Obtener el puntaje de Tisdale (ACC) para la predicción de QT prolongado (Ver Anexo 4)(24).*

#### Nivel de evidencia C

*Contraindicar el uso de los fármacos en los siguientes casos.*

- Si el paciente de tiene QTc mayor a 500 ms*
- Si el paciente tiene un Puntaje de Tisdale  $\geq 11$  (ver anexo 2)*
- Si el paciente prolonga en monitoreo electrocardiográfico de control el QTc en una variación  $\geq 60$ ms*
- Si tiene síndrome de QT largo*
- Antecedente de taquicardia ventricular (20- 25).*

#### Nivel de evidencia C

*Si el intervalo QTc: es de 450-500 ms: se individualizará de acuerdo con el perfil clínico del paciente. Se recomienda guiarse en algoritmos propuestos por las Sociedad Ecuatoriana de Cardiología(<http://www.scordioec.org/wp-content/uploads/2020/03/COMUNICADO.pdf> ) o valerse de las recomendaciones del Colegio Americano de Cardiología (ACC) (<https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19> ) (23). Se puede resumir en las siguientes recomendaciones:*

- Si el QTC es mayor a 500 (con QRS  $\leq 120$  ms) y si documenta taquicardia polimórfica se debe contraindicar.*
- Si el QTc en prepuberales es mayor a 460 mseg, mayor a 470 mseg en pospuberales hombres o mayor a 480 mseg en pospuberales mujeres se deberá tomar con precaución*

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 128 de 144
--	---	--

<p><i>y consultar a un especialista antes de inicial tratamiento</i></p> <p><b>c) Si el QTc basal en prepuberales es menor a 460 mseg, menor a 470 mseg en pospuberales hombres o menor a 480 mseg en pospuberales mujeres se podrá indicar el esquema de y se deberá pensar en discontinuar en caso de que la variación del QTc sea mayor o igual a 60 mseg o se prolongue a 500 mseg (25-27).</b></p>
<p><b>Nivel de evidencia C</b></p>
<p><b>Realizar un seguimiento con electrocardiogramas o registros electrocardiográficos durante el tratamiento:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li><b>1. Inicial</b></li> <li><b>2. A las 3-4 horas desde el inicio del tratamiento</b></li> <li><b>3. Cada 48 horas a 72 horas desde el inicio de tratamiento.</b></li> <li><b>4. Al séptimo día de tratamiento</b></li> <li><b>5. Al finalizar el tratamiento (14, 25-28).</b></li> </ol>
<p><b>Nivel de evidencia C</b></p>
<p><b>Se recomienda que la prescripción de Hidroxicloroquina, Cloroquina y/o Ritonavir (en monoterapia o en combinación con otros agentes, incluyendo antibióticos para tratar sobreinfección bacteriana Ej: azitromicina), para casos confirmados de pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 sea única y exclusivamente de manera hospitalaria dentro de protocolos de investigación clínica y en caso de que se administre fuera de un entorno de investigación se debe incorporar el consentimiento informado donde se establezca claramente los beneficios y potenciales riesgos adversos. De manera inicial no se recomienda la asociación de dos o más medicamentos que tengan el potencial de incrementar el QT (incluyendo antibióticos para tratar sobreinfección Ej: azitromicina). En caso ser necesario esta medida debe acompañarse de estricta monitorización electrocardiográfica (14, 21-23)</b></p>
<p><b>Nivel de evidencia B</b></p>
<p><b>En ausencia de evidencia actual no se recomienda profilaxis para infección por SARS-CoV-2/COVID-19 (14, 20-24).</b></p>
<p><b>Nivel de evidencia B</b></p>
<p><b>Se recomienda que las unidades que prescriben hidroxycloroquina / cloroquina y/o Ritonavir (en monoterapia o en combinación con otros agentes, incluyendo antibióticos para tratar sobreinfección bacteriana Ej: azitromicina) cuenten con un equipo de cardiodesfibrilador, marcapasos transdérmico y/o marcapasos temporal transcutáneo, además de equipo de ecocardiografía con el fin de garantizar el diagnóstico y tratamiento de los efectos secundarios asociados a esta terapéutica (14, 23).</b></p>
<p><b>Nivel de evidencia C</b></p>

## PUNTO DE BUENA PRÁCTICA MÉDICA

**En las unidades que reciben pacientes con SARS- CoV 2/ COVID-19 e inician tratamiento con hidroxycloroquina / cloroquina y/o ritonavir (en monoterapia o en combinación con otros agentes, incluyendo antibióticos para tratar sobreinfección bacteriana Ej: azitromicina) se recomienda cuenten con un equipo de telemetría para monitorización electrocardiográfica continua, determinar el intervalo QTc, en caso contrario realizar electrocardiograma con intervalos mencionados en este documento y considerar la estratificación de su riesgo. Se debe garantizar las normas para reducir infecciones y la protección apropiada para el personal que realiza estos estudios.**

**En las unidades que reciben pacientes con SARS- CoV 2/ COVID-19 e inician tratamiento para esta patología se recomienda cuenten con un equipo de Ecocardiografía garantizando adecuadas normas para reducir infecciones y la protección apropiada para el personal que realiza estos estudios.**

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 129 de 144
--	---	--

## JUSTIFICACIÓN

Hasta el momento, todos los fármacos empleados para el tratamiento de SARS-CoV-2/COVID-19 se encuentran en fase de prueba. Por lo tanto, no disponemos en la actualidad de ningún estudio clínico de grandes series que demuestre eficacia y seguridad de los agentes terapéuticos utilizados en este contexto. Datos preliminares del panel de expertos en el diseño de los estudios que actualmente se corren para valorar el tratamiento de cloroquina en China en pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 advierten los potenciales efectos adversos (1).

La cloroquina y la hidroxicloroquina pertenecen a la clase de drogas “anfifílicas”, al igual que la amiodarona. Se caracterizan por una estructura de anillo hidrofóbico y una cadena lateral hidrófila con un grupo de amino. Tienen unión preferencial a los fosfolípidos, por lo que tienen a acumularse en los lisosomas, cambiando el pH y a través de la inhibición de las enzimas lisosomales conducen al deterioro de los procesos de degradación intracelular junto con acumulación de productos metabólicos patológicos (principalmente fosfolípidos y glicógenos (2).

Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinal, neurológico y trastornos dermatológicos, pero estos no resultan en daño permanente (3)(4). Los estudios advierten de la relación proporcional entre la dosis administrada, la toxicidad y por tanto las manifestaciones de eventos adversos (5).

Entre los efectos secundarios irreversibles que más evidencia existe y aceptación por parte la comunidad científica ocurren por el depósito lisosomal como consecuencia de tratamiento a largo plazo, entre esto se encuentra el daño ocular por retinopatía irreversible (6).

La toxicidad cardíaca se manifiesta principalmente en forma de alteraciones en la conducción. Existen diversas series que reportan trastornos en conducción y cardiomiopatía (hipertrófica y a menudo con fisiología restrictiva). Algunas alteraciones se manifiestan con bloqueo AV completo hallazgo que puede ocurrir con frecuencia años antes de las manifestaciones de insuficiencia cardíaca congestiva. Se han publicado 47 casos de pacientes con miocardiopatía, 30 casos con bloqueo AV completo (2).

Muchas agencias de control de medicamentos, incluyendo la FDA, elevan alertas con respecto al uso de antimaláricos como la cloroquina o hidroxicloroquina en relación con la prolongación del intervalo QT y advierten que esto podría derivar en arritmias malignas (7)(8)(9). Los datos muestran que el mecanismo por el cual estos dos fármacos potencialmente prolongan el QT se debe a la inhibición de la corriente I<sub>Kr</sub> en la fase 3 del potencial de acción. A pesar de estos hallazgos la cloroquina es ampliamente utilizada en todo el mundo con buenos márgenes de seguridad. No obstante, la ausencia de un sistema activo de vigilancia de la seguridad de los medicamentos en la mayoría de los países limita la seguridad de estas observaciones y preocupa a los investigadores.

Existe una serie de casos descritos en la literatura donde se reporta este hallazgo (10)(11). El estudio más grande y detallado de los efectos de la cloroquina en el intervalo QT fue un estudio que comparó la cloroquina y un nuevo compuesto de aminoquinolina AQ-13. Cuatro horas después de recibir 600 mg de cloroquina los voluntarios adultos tuvieron una prolongación media de 16 ms (IC 95% 9–23) del intervalo QT corregido de Bazett. Después de la segunda dosis de 600 mg, la prolongación media fue de 12 ms (18-38). Como con muchas drogas, los efectos en el intervalo QT fueron mayores en las mujeres (12). Los organismos de

	<p>CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19</p> <p>MTT2-PRT-0014-001</p>	<p><b>MTT2- NACIONAL</b></p> <p>Página 130 de 144</p>
--	---	---

control realizan advertencia con respecto al uso combinado con otros medicamentos que potencialmente podría incrementar el intervalo QT y advierten de la necesidad de determinar el riesgo - beneficio de manera individual (7) (8) (9).

Un consenso de expertos fue publicado el 20 de febrero de 2020 por un grupo de colaboración multicéntrico del Departamento de Ciencia y Tecnología de la provincia de Guangdong y Comisión de Salud de Guangdong, relacionado específicamente con el uso de cloroquina fosfato, no se proporcionó información sobre el método utilizado para lograr el consenso. Basado en evidencia in vitro y experiencia clínica no publicada, el panel recomendó fosfato de cloroquina a una dosis de 500 mg dos veces al día durante 10 días, para pacientes diagnosticados como casos leves, moderados y graves de neumonía por SARS-CoV-2/COVID-19, siempre que no haya contraindicaciones para el medicamento. El panel recomienda realizar algunas consideraciones de seguridad que incluyen el análisis de sangre para descartar el desarrollo de anemia, trombocitopenia o leucopenia, así como alteraciones hidroelectrolíticas y la función hepática y renal. También se recomendó realizar electrocardiograma de rutina para descartar el desarrollo de la prolongación del intervalo QT o bradicardia y entrevistas con pacientes para buscar la aparición de alteraciones o deterioro visual y / o mental. El panel recomendó evitar la administración simultánea de otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (es decir, las quinolonas, los macrólidos, el ondansetrón), así como varios medicamentos antiarrítmicos, antidepresivos y antipsicóticos (1).

En un estudio aleatorizado, publicado por Chen et al; en el que se incluyó 62 pacientes con diagnóstico de SARS-CoV-2/COVID-19, 22 fueron aleatorizados para recibir 400 mg de Sulfato de Hidroxicloroquina (200 mg cada 12 horas) durante 5 días, y 15 pacientes en el grupo control recibió terapia de soporte. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: 1. Edad  $\geq$  18 años; 2. Laboratorio (RT-PCR) positivo de SARS-CoV-2/COVID-19; 3. TC de tórax con neumonía; 4. SaO<sub>2</sub>/ SPO<sub>2</sub> relación  $>$  93% o PaO<sub>2</sub> mmHg bajo la condición en la habitación del hospital (enfermedad leve); 5. Dispuesto a asignación al azar a cualquier grupo de tratamiento designado y no participar en otro estudio al mismo tiempo. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: 1. Pacientes en condiciones graves o en estado crítico o que no se consideró para beneficio de tratamiento o seguimiento seguro tras una evaluación del médico; 2. Retinopatía y otras enfermedades de la retina; 3. Bloqueo de conducción y otras arritmias 4. Enfermedad hepática grave (p. Ej., Puntuación de Child-Pugh  $\geq$  C o AST  $>$  dos veces sobre límite superior); 5) Embarazada o en periodo de lactancia; 6. Insuficiencia renal grave [tasa de filtración glomerular estimada (TFGe)  $\leq$  30 mL / min / 1.73m<sup>2</sup>] o en terapia de reemplazo renal; 7. Posibilidad de ser transferido a otro hospital dentro de las 72 h; 8. Que hayan recibido cualquier tratamiento de prueba para SARS-CoV-2/COVID-19 dentro de los 30 días anteriores a esta investigación. En comparación con el grupo de control [3.2 días (DS: 1.3)], el tiempo de recuperación de la temperatura corporal se redujo significativamente en el grupo de tratamiento con Hidroxicloroquina [2.2 días (DS:0.4)] p:0.008. En comparación con el grupo control [3.1 (1.5)] la remisión de la tos fue menor en el grupo de hidroxicloroquina 3.1 (1.5) 2.0 (0.2) p= 0.0016. Adicionalmente se observó mejoría en los hallazgos tomográficos El grupo de tratamiento (80,6%, 25 de 31) en comparación con el grupo control (54.8%, 17 de 31). No se reportaron diferencia en los efectos adverso, se menciona únicamente dos pacientes con efectos leves, sin embargo, no especifica. Los investigadores mencionan en la discusión lo siguiente: Aunque la hidroxicloroquina ha demostrado ser eficaz, con ventajas económicas y de fácil acceso, sus posibles efectos perjudiciales en las enfermedades virales también deben tomarse en serio. La retinopatía es una de las principales reacciones adversas de la terapia a largo plazo con hidroxicloroquina. Además, los pacientes con enfermedades reumáticas

	<p>CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19</p> <p>MTT2-PRT-0014-001</p>	<p><b>MTT2- NACIONAL</b></p> <p>Página 131 de 144</p>
--	---	---

tratadas con hidroxiclороquina ocasionalmente experimentan arritmias. Otras reacciones adversas raras causadas por HCQ incluyen reacciones gastrointestinales, calambres, disfunción hepática, picazón, dolor de cabeza, mareos, insomnio, neuropatía periférica. Concluyen que se debe decidir con cautela y con evidencia científica sobre planes de tratamiento de manera individualizada, monitoreando las reacciones adversas a tiempo, para evitar una sobredosis. Los investigadores sugieren que la aplicación a corto plazo de hidroxiclороquina es relativamente seguro. Los autores mencionan que, a pesar del pequeño número de casos, se puede inferir un potencial efecto parcial de hidroxiclороquina. Teniendo en cuenta que actualmente no hay una evidencia clara, es una práctica prometedora bajo un manejo razonable, sin embargo, mencionan que aún se necesita investigación clínica y básica a gran escala para aclarar su mecanismo específico y optimizar el tratamiento (13).

En el estudio CloroCovid-19, una investigación aleatorizada y cegada que comparó la seguridad de la administración de dosis altas de cloroquina (600 mg BID por 10 días con dosis total de 12 g) en 41 pacientes contra 40 pacientes con dosis bajas (450mg BID por 5 días, dosis total de 2.7 gr), advierte de efectos adversos cardiovasculares importantes. Un paciente presentó miositis, aunque no se precisa si fue producto de tratamiento o de la enfermedad. La CK y la CKMB se elevaron en 9 de 25 pacientes (37.5%) y 7 de 22 pacientes (31.8%) respectivamente. En los resultados de seguridad se advierte una prolongación del QT > 500 ms de 15% en todos los participantes, con una tendencia en el grupo de dosis altas (18.9%) comparado con de dosis bajas (11%). Se observó 2 pacientes con taquicardia ventricular en el grupo de dosis alta (2.7%). La letalidad al día 13 fue de 39% en grupo de dosis alta (16 de 41) y 15% en la dosis baja. Las secreciones respiratorias se negativizaron en únicamente 6 de 27 pacientes (22%) (14).

Gautret P. y colaboradores, 2020 (M), estudiaron a 36 pacientes con SARS-CoV-2/COVID-19 para recibir en el grupo intervención sulfato de hidroxiclороquina 200 mg, 3 veces al día por 10 días contra un grupo control. De los pacientes ingresados al estudio, 16.7% permaneció asintomático, 61% tenía síntomas de vía respiratoria alta y 22.2% tenía síntomas de vía respiratoria baja. De los pacientes con sintomatología de vía respiratoria baja, 100% presentó neumonía confirmada por TAC. 6 pacientes fue necesario añadir azitromicina profiláctica (500 mg el primer día seguido de 250 mg/día, los próximos 4 días), para prevenir la sobre-infección bacteriana y se realizaron controles diarios con electrocardiograma. Al sexto día post-inclusión, el 100% de los pacientes tratados con la asociación entre hidroxiclороquina y azitromicina estuvieron virológicamente curados en comparación con el 57.1% de pacientes tratados solamente con hidroxiclороquina y el 12.5% de pacientes del grupo control ( $p < 0.001$ ), siendo estos datos estadísticamente significativos. Sin embargo, no reportan los efectos adversos encontrados y sugieren que el riesgo - beneficio debe ser evaluado de manera individual, ya que se desconoce el riesgo potencial de prolongación del QT con esta asociación (15).

La FDA advierte el riesgo de arritmias potencialmente fatales relacionadas con el uso de azitromicina, en esquemas de 5 días en sujetos con riesgo de eventos cardiovasculares. (16). Los estudios epidemiológicos estiman 47 muertes cardiovasculares presumiblemente por arritmias por cada millón de esquemas completos de tratamientos utilizando azitromicina, aunque estudios recientes sugieren que esto puede estar sobreestimado (17) (18).

Hay datos limitados que evalúan la seguridad de la terapia combinada, sin embargo, los estudios in vivo no han mostrado efectos arrítmicos sinérgicos de azitromicina con o sin cloroquina (19). Dada la ausencia de evidencia clínica con respecto a esta sinergia se

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 132 de 144
--	---	--

recomienda cautela y no utilizar esta estrategia como primera línea de tratamiento. Además de debe considerar la necesidad de un entorno hospitalario con un seguimiento electrocardiográfico estrecho y dentro de protocolos de investigación clínica. En caso de que se administre fuera de un entorno de investigación se debe incorporar el consentimiento informado donde se establezca claramente los beneficios y potenciales riesgos de esta combinación (20).

Recientemente datos preliminares de un estudio que recopila la información de una cohorte retrospectiva de pacientes con enfermedades reumatológicas tratados con hidroxiclороquina o sulfasalacina y que además recibieron azitromicina o amoxicilina durante su tratamiento por diversas razones fueron comparadas para determinar las diferencias de seguridad. Se realizó un análisis por intención a tratar hasta el día 30 para diferenciar los efectos adversos. Los datos preliminares de este metanálisis evidencian que no se observó diferencia de eventos adversos en la comparación de hidroxiclороquina y sulfasalacina a los 30 días. Sin embargo, cuando se agregó azitromicina a la hidroxiclороquina, se observó mayor riesgo de mortalidad cardiovascular a los 30 días [HR calculado 2.19 (1.22-3.94)], angina [(HR calculado 1.15 (IC 95% 1.05-1.26)] e insuficiencia cardiaca [HR calculado 1.22 (IC 95% 1.02-1.45)]. Se espera los resultados definitivos de este estudio (21).

En un estudio de una cohorte prospectiva de 90 pacientes con diagnóstico de SARS CoV-2/ COVID- 19 que recibieron hidroxiclороquina y que fueron hospitalizados por neumonía en un centro de Boston, se comparó las diferencias electrocardiográficas entre aquellos que recibieron adicionalmente azitromicina. La mediana (rango intercuartil) de base del QTc fue 455 (430-474) milisegundos [hidroxiclороquina, 473 (454-487) milisegundos comparada con hidroxiclороquina y azitromicina, 442 (427-461) milisegundos; P <.001)]. En aquellos que recibieron azitromicina de manera inicial la mediana del incremento del QT (rango intercuartil) (23 [10-40] milisegundos) fue mayor que aquellos que recibieron hidroxiclороquina sola [5.5 (-15,5 a 34,25) milisegundos; P = 0,03]. Siete pacientes (19%) que recibieron hidroxiclороquina en monoterapia desarrolló un QTc prolongado de 500 milisegundos o más, y 3 pacientes (3%) presentaron un cambio en el QTc de 60 milisegundos o más. De los que recibieron en conjunto azitromicina, 11 de 53 (21%) tenían un QTc prolongado de 500 milisegundos o más y 7 de 53 (13%) tuvo un cambio en QTc de 60 milisegundos o más. La probabilidad de QTc prolongado fue mayor en aquellos que recibieron diuréticos de asa concomitantes (OR: 3.38 IC 95% 1.03-11.08) o que tenía un QTc basal de 450 milisegundos o más (OR ajustado: 7.11 [95% CI, 1,75-28,87]) (22).

El riesgo de arritmias principalmente de torsión de puntas (TdP) ha preocupado a la comunidad científica principalmente entre asociaciones de fármacos que tiene el potencial de incrementar el QT. Aunque solo una pequeña proporción de pacientes con prolongación de QTc sufre TdP, la prolongación de QT en relación con un fármaco se asocia con un aumento de la mortalidad arritmica y no arritmica y, por lo tanto, sigue siendo una medida necesaria el control de los potenciales efectos adversos relacionado a esta asociación.

Cabe mencionar que una de las terapéuticas que se ha establecido como posibilidad para tratamiento para SARS-CoV-2/COVID-19 es el Ritonavir, el cual al igual que otros antirretrovirales también tiene el potencial de incrementar el intervalo QT. Por lo que la recomendación es tener precaución al usar combinaciones de fármacos con potencial para prolongar el intervalo QT (23).

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19	<b>MTT2- NACIONAL</b>
	MTT2-PRT-0014-001	Página 133 de 144

Existe una serie de factores que contribuyen al incremento de QT y por ende de la probabilidad de arritmias dentro de estos se describe: sexo femenino, cardiopatía estructural, síndromes congénitos de QT largo, alteraciones electrolíticas, insuficiencia hepática / renal y medicamentos concomitantes para prolongar el QT (17). En pacientes con antecedente de uso de fármacos antiarrítmicos (Amiodarona; Propafenona, Flecainida, Sotalol), no debe realizarse la administración de ninguno de estos fármacos. En pacientes que presenten el intervalo QT prolongado (> 450 ms) por causas congénitas, interacción con otros fármacos, arritmias ventriculares documentadas o historia de enfermedad cardiovascular. Se recomienda hospitalización y monitorización. Adicionalmente, se debe evitar de manera general, condiciones de Hipokalemia (potasio sérico bajo), Hipomagnesemia (magnesio sérico bajo). Así como trastornos endocrinos, metabólicos y nutricionales (20).

En un artículo de opinión recientemente publicado por la American Heart Association (AHA) describe algunas recomendaciones en caso de optar por este esquema de tratamiento con el fin de garantizar un seguimiento estrecho y reducir los factores que contribuyen a arritmias en esta asociación (23). Se describe el puntaje de Tisdale et al. para predicción de la prolongación del intervalo QT asociado a un fármaco entre pacientes hospitalizados (Ver tabla de Anexo 4) (25). De igual manera se han descrito algunos algoritmos basados en la progresión de intervalo QT de manera inicial, muchos de ellos tienen evidencia de expertos (26).

Algunos proponen recomendación que se pueden consolidar de la siguiente manera:

- 1) Si el QTc es mayor a 500 (con QRS  $\leq$ 120 ms) y si documenta taquicardia polimórfica se debe contraindicar.
- 2) Si el QTc en prepuberales es mayor a 460 mseg, mayor a 470 mseg en pospuberales hombres o mayor a 480 mseg en pospuberales mujeres se deberá tomar con precaución y consultar a un especialista antes de iniciar tratamiento
- 3) Si el QTc basal en prepuberales es menor a 460 mseg, menor a 470 mseg en pospuberales hombres o menor a 480 mseg en pospuberales mujeres se podrá indicar el esquema de y se deberá pensar en discontinuar en caso de que la variación del QTc sea mayor o igual a 60 mseg o se prolongue a 500 mseg (26)(27) (28).

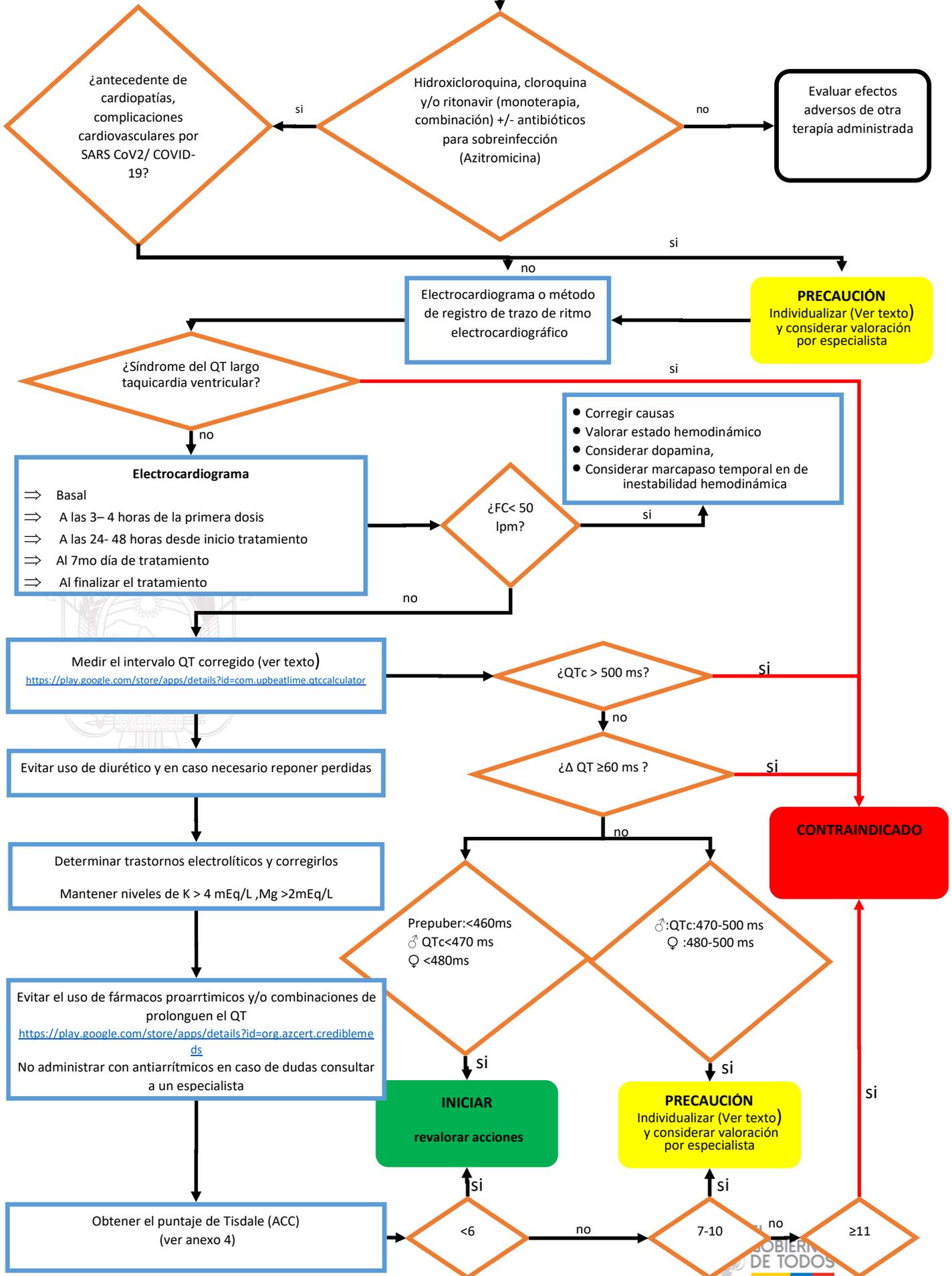
En cuanto al seguimiento se ha propuesto varios intervalos de seguimiento.

- 1) Repetir ECG y medición de dispersión corregida del QT a las 24, 48 horas, 7mo día y al final del tratamiento. Definir monitoreo continuo vs monitoreo periódico basados en el riesgo electrocardiográfico de los pacientes con su basal.
- 2) En los pacientes de alto riesgo considerar monitoreo diario (se puede considerar medidas de monitor cardíaco, monitor de derivación única y telemetría como métodos útiles).

Se debe analizar suspensión de los fármacos que prolongan QT en el caso de que se presente en los electrocardiogramas una prolongación superior a 50ms o QTc>500ms (29).

La AHA por otro lado recomienda la inscripción de pacientes con estos esquemas de tratamiento a protocolos de investigación clínica y sugiere que en caso de que se administre fuera de un entorno de investigación se debe incorporar el consentimiento informado al paciente sobre los beneficios y potenciales riesgos (24)

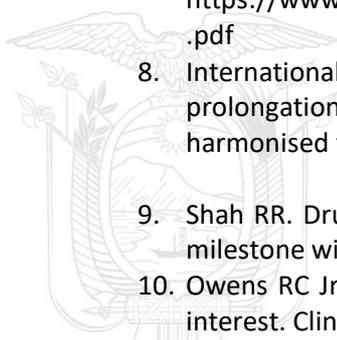
Paciente con diagnóstico de SARS CoV2/ COVID-19 hospitalizado



	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 135 de 144
--	---	--

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020;43 E019–9.
2. Tönnemann, Ernst, Reinhard Kandolf, and Thorsten Lewalter. "Chloroquine cardiomyopathy—a review of the literature." *Immunopharmacology and immunotoxicology* 35.3 (2013): 434-442.
3. Ben-Zvi I, Kivity S, Langevitz P, Shoenfeld Y. Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012;42:145–153. 4.
4. Lee SJ, Silverman E, Bargman M. The role of antimalarial agents in the treatment of SLE and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7:718–729.
5. Jorge AM, Melles RB, Zhang Y, Lu N, Rai SK, Young LH, et al. Hydroxychloroquine prescription trends and predictors for excess dosing per recent ophthalmology guidelines. *Arthritis research & therapy*. 2018;20:133
6. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, et al. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (A Report by the American Academy of Ophthalmology). *Ophthalmology* 2002;109:1377–1382.
7. U.S. Food and Drug Administration (FDA) (2017): plaquenil hydroxychloroquine sulfate tablets,usp. Eu.: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/009768s037s045s0471bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/009768s037s045s0471bl.pdf)
8. International Conference on Harmonization. The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for nonantiarrhythmic drugs. ICH harmonised tripartite guideline, 2005. <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA1476.pdf>
9. Shah RR. Drugs, QTc interval prolongation and final ICH E14 guideline: an important milestone with challenges ahead. *Drug Saf* 2005; 28: 1009–28.
10. Owens RC Jr, Nolin TD. Antimicrobial-associated QT Interval prolongation: points of interest. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1603–11.
11. Chen CY, Wang FL, Lin CC. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia (case report). *Clin Toxicol (Phila.)* 2006;44:173–175.
12. Stas P, Faes D, Noyens P. Conduction disorder and QT prolongation secondary to long-term treatment with chloroquine (letter to the editor). *Int J Cardiol* 2008;127:e80–e82.
13. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, Zhuang R, Hu B, and Zhang Z. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. [Doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758](https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758)
14. Borba, Mayla Gabriela Silva, et al. "Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial." *JAMA Network Open* 3.4. 2020: e208857-e208857.
15. Gautret et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents – In Press* 17 March 2020 – DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
16. U.S. Food and Drug Administration (FDA) (2013): FDA Drug Safety Communication: Azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms. EU.: Drug Safety Communications. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and->



	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 136 de 144
--	---	--

- availability/fda-drug-safety-communication-azithromycin-zithromax-or-zmax-and-risk-potentially-fatal-heart
17. The Cardiotoxicity of Antimalarials." World Health Organization- Malaria Policy Advisory Committee Meeting. 22 Mar, 2017, [www.who.int/malaria/mpac/mpac-mar2017-erg-cardiotoxicity-report-session2.pdf](http://www.who.int/malaria/mpac/mpac-mar2017-erg-cardiotoxicity-report-session2.pdf)
  18. Ray W, Murray K, Hall K, Arbogast P, Stein M. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *New Engl J Med.* 2012;366:1881-1890.
  19. Fossa A, Wisialowski T, Duncan J, et al. Azithromycin/chloroquine combination does not increase cardiac instability despite an increase in monophasic action potential duration in the anesthetized guinea pig. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;77(5): 929-38.
  20. Torres-Fonseca, X., Oña, F., Arregui, R. (2020). Hidroxicloroquina y Azitromicina, una estrategia terapéutica con alto riesgo de muerte súbita. *Cardiolatina.* Buenos Aires, Argentina. [http://cardiolatina.com/wp-content/uploads/2020/03/hidroxicloroquina\\_azitromicina\\_muerte\\_subita-5.pdf](http://cardiolatina.com/wp-content/uploads/2020/03/hidroxicloroquina_azitromicina_muerte_subita-5.pdf)
  21. Lane J, et al. Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for COVID-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. *medRxiv* 2020.04.08.20054551; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20054551>
  22. Mercurio, Nicholas J., et al. "Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)." *JAMA Cardiology*, 2020, doi:10.1001/jamacardio.2020.1834
  23. Charbit, Beny, et al. "Relationship between HIV protease inhibitors and QTc interval duration in HIV-infected patients: a cross-sectional study." *British journal of clinical pharmacology* 67.1 2009: 76-82.
  24. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>
  25. Tisdale JE, Jayes HA, Kingery JR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6:479-487.
  26. Asensio E et al: LAHRS, SAC, SADEC, SOBRAC, SOMEEC, RECOMENDACIONES PARA LA MEDICIÓN DEL INTERVALO QT DURANTE EL USO DE MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIÓN POR COVID-19, marzo 2020.
  27. Mitra RL, Greenstein SA, Epstein LM, An algorithm for managing QT prolongation in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) patients treated with either chloroquine or hydroxychloroquine in conjunction with azithromycin: Possible benefits of intravenous lidocaine, *HeartRhythm Case Reports* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2020.03.016>.
  28. Giudicessi, John R., et al. "Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19)." *Mayo Clinic Proceedings.* Elsevier, 2020.
  29. Serrano D, Llorente J, Egas D, Vicuña R, Gómez L, Arbaiza J, Andrade J. Recomendaciones de monitorización del QTc en pacientes en uso de Hidroxicloroquina/cloroquina con azitromicina. *Sociedad Ecuatoriana de Cardiología.* Marzo 2020.



**ANEXOS.**

**Anexo 1. Cómo medir el QTc.**

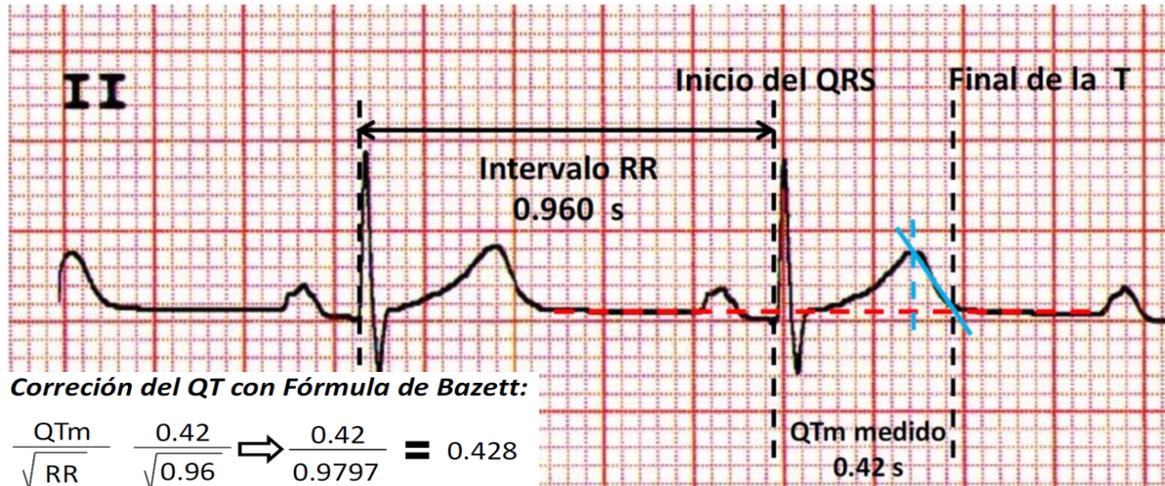


Fig 1. Cálculo de intervalos para QT corregido (25).

**Anexo 5: Puntaje de Tisdale para predecir prolongación del QT (ACC)**

Factor de Riesgo	Puntos
Edad >68 años	1
Sexo femenino	1
Uso de diuréticos	1
Potasio sérico+ ≤3.5 mEq/L	2
Electrocardiograma inicial con QTc ≥450 ms	2
Infarto agudo de Miocardio	2
≥2 fármacos que prolongan el QTc	3
Sepsis	3
Insuficiencia Cardiaca	3
Un fármaco que prolonga el QTc	3
Máximo de la suma de puntos	21

**Interpretación del Puntaje de Tisdale (24).**

- Bajo riesgo: ≤ 6
- Riesgo intermedio: 7-10
- Riesgo alto: ≥ 11

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19	<b>MTT2- NACIONAL</b>
	MTT2-PRT-0014-001	Página 138 de 144

## 9. ¿CUÁL ES LA UTILIDAD DEL ULTRASONIDO PULMONAR EN LA INFECCIÓN POR SARS- CoV-2/COVID-19 Y CUAL ES SU MANEJO?

### RECOMENDACIONES

*En el abordaje del paciente sintomático (respiratorio), confirmado o con sospecha de SARS-Cov-2/COVID-19, en la sala de emergencias, se propone el ultrasonido pulmonar para la realización de cribado o triage y según los tomar las decisiones de ingresar o dar el alta al paciente, con aislamiento y seguimiento ambulatorio (1).*

**Nivel de evidencia C**

*En paciente sin hipoxemia (SaO<sub>2</sub> >90 %) y ecografía pulmonar con patrón de pulmón aireado y seco, se recomienda valorar el alta desde la sala de emergencia con medidas de aislamiento y seguimiento ambulatorio (2).*

**Nivel de evidencia C**

*Paciente con hipoxemia (SaO<sub>2</sub> < 90 %) y ecografía pulmonar, en el cual se visualizan líneas B múltiples o imágenes de consolidaciones, se recomienda ingreso a hospitalización o una unidad de cuidados intensivos respectivamente, ya que tiene alto riesgo de requerir asistencia ventilatoria mecánica (2).*

**Nivel de evidencia C**

*Se sugiere el uso de ultrasonido pulmonar para el seguimiento de los pacientes con SARS-CoV-19/COVID-19 en UCI, el cual permite realizar evolución diaria sin necesidad de traslado a otras áreas para realizar estudios (2)*

**Nivel de evidencia C**

### PUNTO DE BUENA PRACTICA MÉDICA

- *Se recomienda la implementación de estas recomendaciones, ya que la ecografía pulmonar es una técnica sensible, inocua, portátil, sin irradiación, y coste/eficaz, que permite en tiempo real observar la patología in situ, sin necesidad de trasladar a los pacientes al servicio de imagenología. Sin embargo, para su aplicabilidad, se deberá tomar en cuenta, la disponibilidad del equipo necesario y el personal con experiencia en la técnica.*
- *Se recomienda complementar la ecografía pulmonar con ecocardiograma transtorácico (FOCUS) a un subgrupo de pacientes confirmados o con sospecha de SARS-CoV-19/COVID-19, previo al egreso hospitalario, con el objetivo de disminuir el riesgo de mortalidad cardiovascular en el seguimiento*

## JUSTIFICACIÓN

Desde que, en los años 90 del siglo XX, se introdujera el ultrasonido pulmonar como herramienta pionera para el estudio de pacientes en estado crítico en la unidad de terapia intensiva y luego en el año 2004 se combinara con el ecocardiograma transtorácico para detectar congestión pulmonar en pacientes portadores de insuficiencia cardíaca, ha ido permeando en la comunidad cardiológica y en este momento con la presencia de la SARS-CoV-19/COVID-19 se convierte en un instrumento de gran rentabilidad diagnóstica.

Un diagnóstico temprano de los portadores del virus es uno de los puntos clave al tratar de disminuir el contagio, morbilidad y mortalidad de la pandemia. El diagnóstico definitivo se lleva a cabo a través de pruebas específicas, mientras aún está por definirse el papel exacto de las imágenes en la vía de atención del paciente con SARS-CoV-19/COVID-19 sospechado o confirmado (4).

La pandemia que enfrentamos por el SARS-CoV-19/COVID-19, ha provocado millones de casos tiene como complicación principal el síndrome de distrés respiratorio agudo, por lo cual, el enfoque de diagnóstico radiológico del tórax en las salas de emergencia se ha basado tradicionalmente en radiografías de tórax. Sin embargo, se sabe que tiene limitaciones importantes con respecto a la precisión diagnóstica de las enfermedades pleuropulmonares (5). La introducción de la tomografía computarizada de alta resolución resolvió en gran medida este problema, pero con la desventaja de una mayor dosis de radiación y la movilización del paciente hacia la sala de radiología, llevando consigo el riesgo de diseminación de la enfermedad. Por esta razón, el ultrasonido pulmonar se ha propuesto como un método de imagen de primera línea en el screening de pacientes con SARS-CoV-19/COVID-19 en la sala de emergencia, con la ventaja de que, tiene una sensibilidad y un valor predictivo negativo alto, es portable, con lo cual es posible realizarlo al lado de la cama del paciente (6).

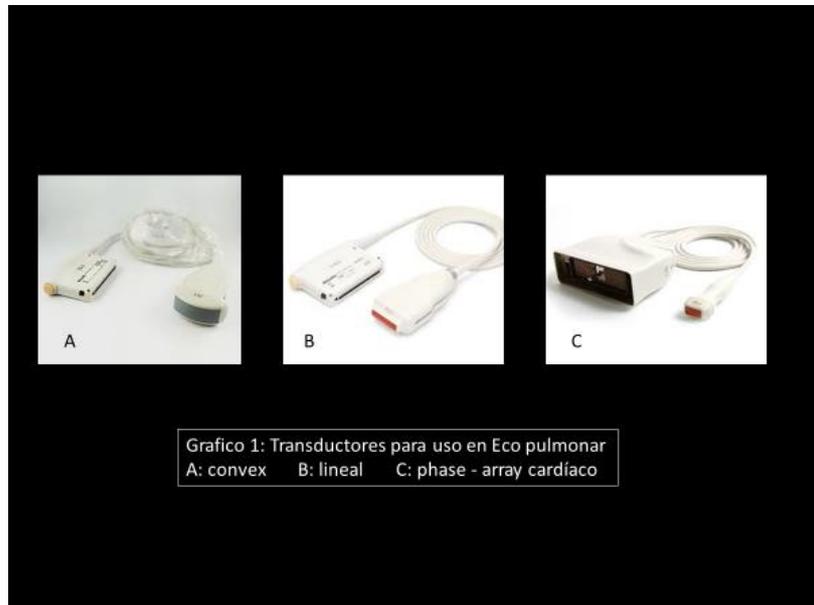
La infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-19/COVID-19 está provocando una crisis sanitaria nunca vivida en nuestro sistema de salud. Estamos sometidos a una situación de incertidumbre que afecta a todos los servicios clínicos y diagnósticos, es por ende que el ultrasonido pulmonar se ha convertido en una herramienta muy importante en los servicios que atienden estos pacientes y que requieren decidir con la mayor rapidez y precisión las posteriores conductas que conlleve los mejores cuidados a ese paciente (7).

Ultrasonido pulmonar "de cabecera" en un contexto clínico como la de la neumonía por SARS-CoV-19/COVID-19 tiene una serie de ventajas innegables, como una mayor facilidad de desinfección, menos área de contacto con los pacientes y la posibilidad de realizar el examen sin mover al paciente en una camilla, lo que reduce por lo tanto, el riesgo de propagar el virus, realizando el correcto uso de los equipos de protección por la incapacidad de mantener una distancia mínima de seguridad médico-paciente lo convierte en uno de los principales exámenes, sin embargo, existe riesgo para los profesionales de la salud (8-9).

El equipo de ultrasonido necesario para la realización de la técnica solo precisa de imagen bidimensional y en modo M, Las sondas de frecuencias entre 3,5–5MHz, utilizadas para la exploración abdominal y cardíaca, proporcionan una adecuada visualización de los planos profundos, y permiten la caracterización de las consolidaciones y el derrame pleural. Para las estructuras más superficiales, es decir, la pleura y los signos y los artefactos que se generan de ella, las sondas de frecuencia superior a 5MHz proporcionan mucha mejor resolución. Para

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19	<b>MTT2- NACIONAL</b>
	MTT2-PRT-0014-001	Página 140 de 144

hacer una ecografía pulmonar se dispone de transductores convexos, lineales y sectoriales como el cardíaco que no limitan la exploración.



Para aumentar significativamente la sensibilidad de la ecografía pulmonar, es necesario un examen completo, adoptando una ventana anteroposterior, tratando de visualizar el pulmón tanto como sea posible en un enfoque de 12 segmentos (cada pulmón está dividido por las líneas axilares anterior y posterior en 3 áreas: anterior, lateral y posterior).

La sonda lineal de alta frecuencia puede ser preferible para obtener imágenes de alta resolución de la línea pleural (la primera línea horizontal encontrada en el escaneo, gruesa 1-2 mm dependiendo de la sonda utilizada), para distinguir entre una línea pleural regular con deslizamiento normal con respecto a una línea pleural engrosada, irregular o interrumpida, o con sin deslizamiento (como ocurre en el neumotórax).

Los principales patrones en la ecografía pulmonar a describir durante su realización se describen a continuación:

### 1. – Patrón normal o pulmón aireado:

Pulmón aireado normal, observamos la línea pleural y líneas A normales, la línea pleural es hiperecogénica, delgada, lisa y homogénea (ambas son líneas horizontales, las líneas A son paralelas a la línea pleural, equidistantes entre sí y al espacio entre la pleura y la piel).

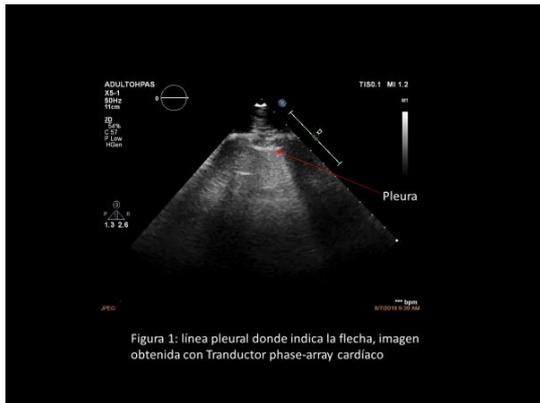


Figura 1: línea pleural donde indica la flecha, imagen obtenida con Transductor phase-array cardíaco

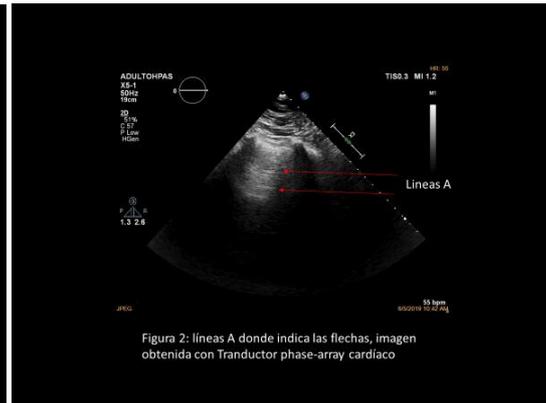


Figura 2: líneas A donde indica las flechas, imagen obtenida con Transductor phase-array cardíaco

**2. -Patrón Intersticial:**

Este patrón se caracteriza por la aparición de líneas B que son hiperecoicas verticales que empiezan en la línea pleural (no desde la piel) y borran las líneas A normales. Además, debemos observar las características de la línea pleural (horizontal que sigue observándose aún en presencia de líneas B). Para evitar falsos positivos, las Líneas B deben: ser 3 o más en cada espacio entre costillas (espacio de Merli), borrar las líneas A y ocupar toda la pantalla con forma de rayo láser. Las líneas B se originan en la pleura y se movilizan con ésta, su presencia indica edemas de los septos interlobares y en los pacientes SARS-CoV-19/COVID-19 + nos informan de afectación intersticial.

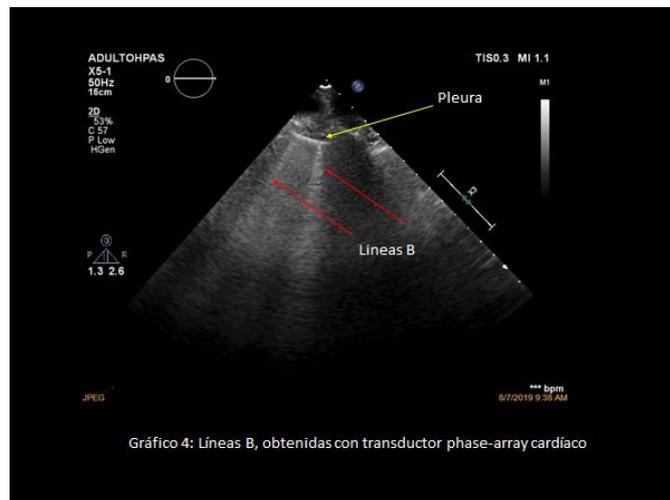


Gráfico 4: Líneas B, obtenidas con transductor phase-array cardíaco

**3. – Patrón de Consolidación:**

En este patrón podemos observar que el parénquima pulmonar adopta características similares al bazo o al hígado, tanto con imágenes nodulares que interrumpen la línea pleural o en ubicaciones más profundas. En pacientes COVID19 + suele observarse en regiones laterales o posteriores basales que es donde suele comenzar la afectación parenquimatosa de consolidación. Lo encontraremos en su mayoría a nivel de la línea axilar posterior en el paciente en supino, debido al efecto gravitatorio, al igual que los derrames pleurales.

**4.- Derrame Pleural:**

Ciertamente la ecografía pulmonar representa el "estándar de oro" en el diagnóstico de derrame pleural. En esta condición, la investigación tiene una sensibilidad y especificidad muy

	CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19  MTT2-PRT-0014-001	<b>MTT2- NACIONAL</b>  Página 142 de 144
--	---	--

altas y permite la evaluación. correctamente el volumen del derrame y la ecogenicidad (transudado vs exudado).

Los resultados de la ecografía pulmonar COVID-19 parecen correlacionarse muy bien con los resultados de la TC de tórax. Con la creciente gravedad de la enfermedad se observó la siguiente evolución:

- Fase presintomática:

Pocas áreas de hiperdensidad en vidrio deslustrado en CT, principalmente en los campos inferior e inferior posterior, relacionado con las líneas de eco B que alternan con áreas con líneas normales A ("parcheadas"). Diafragmas móviles ya desde los primeros días.

- Primera semana de síntomas:

Opacidad de vidrio esmerilado bilateral más confluyente en CT, relacionado con líneas B coalescentes que forman "parches de blanco" ("signo de cascada") y una línea pleural dentellada.

- Segunda semana:

Pequeñas consolidaciones subpleurales periféricas bilaterales con TC y ultrasonido, con evolución en "pulmón húmedo" y líneas B densas y fijas con respecto al deslizamiento pleural. En la forma más severa, el volumen aumenta progresivamente a consolidados que son estructuras hiperecoicas ramificadas (es decir, contienen aire), por lo tanto, hablamos de consolidación bronquiales y posible evolución hacia SDRA.

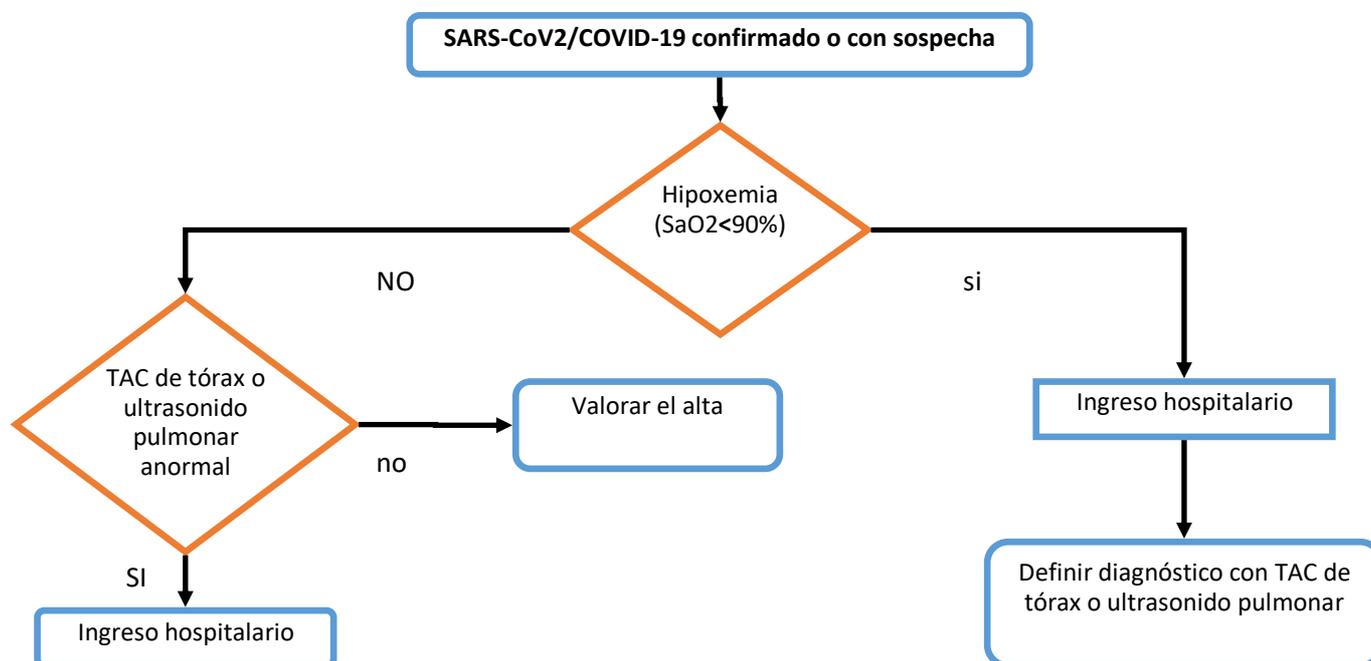
Otras características interesantes son:

- Las anomalías pulmonares periféricas pueden causar interrupción y engrosamiento de la línea pleural;
- se pueden observar áreas de pulmón normal (con un modelo de línea A) al comienzo de la enfermedad o durante recuperación;
- Se pueden observar derrames pleurales pequeños, mientras que los derrames pleurales más grandes son poco frecuentes.

La ecografía de tórax está altamente indicada para la evaluación diaria de la imagen pulmonar y el monitoreo de la terapia y en un sentido pronóstico podemos distinguir dos marcos clave:

- Patrón 1: tejido pulmonar inicial con líneas B difusas también a los campos frontales, generalmente en los "respondedores PEEP".
- Patrón 2: áreas delanteras ventiladas (líneas A), áreas posteriores engrosadas ("pulmón blanco"), sensible a la pronación.

**Flujograma 1. ULTRASONIDO PULMONAR EN LA SALA DE URGENCIAS.**



**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

50. Volpicelli G., Elbarbary M., Blaivas M., et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Medicine*. 2012;38(4):577–591. doi: 10.1007/s00134-012-2513-4
51. Lichtenstein D, Mezière G, Lagoueyte J, Biderman P, Goldstein I, Gepner A. A-Lines and B-Lines. *Chest*. 2009; 136(4):1014-1020
52. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020 Mar 26. doi: 10.1056/NEJMoa2001316 [Epub ahead of print].
53. Wuhan Municipal Health Commission. Wuhan Municipal Health Commission briefing on the pneumonia epidemic situation
54. January 2020 (in Chinese). <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989> [accessed April 2, 2020]
3. World Health Organization (WHO). Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019- nCoV). [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-thesecond-meeting-of-the-internationalhealth-regulations-\(2005\)-emergencycommittee-regarding-the-outbreak-ofnovel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-thesecond-meeting-of-the-internationalhealth-regulations-(2005)-emergencycommittee-regarding-the-outbreak-ofnovel-coronavirus-(2019-ncov)) [ultimo acceso 2 aprile 2020].
55. Consiglio dei Ministri. Delibera del 31 gennaio 2020. Dichiarazione dello stato di emergenza in conseguenza del rischio sanitario connesso all'insorgenza di patologie derivanti da agenti virali trasmissibili. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 26 del 1° febbraio 2020*. <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2020/02/01/20A00737/sg> [ultimo accesso 2 aprile 2020].

	<p>CONSENSO INTERINO DE CARDIOLOGÍA INFORMADO EN LA EVIDENCIA SOBRE COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE SARS-CoV-2/COVID-19</p> <p>MTT2-PRT-0014-001</p>	<p><b>MTT2- NACIONAL</b></p> <p>Página 144 de 144</p>
--	---	---

56. Linee guida cinesi sulla gestione di COVID-19 (7a edizione). [https://www.simfer.it/wp-content/uploads/media\\_eventi/2020-03-01\\_Coronavirus/20200303-Linee-guida-cinesi-sulla-gestione-Covid-19-versione-7-ita.pdf](https://www.simfer.it/wp-content/uploads/media_eventi/2020-03-01_Coronavirus/20200303-Linee-guida-cinesi-sulla-gestione-Covid-19-versione-7-ita.pdf) [ultimo accesso 2 aprile 2020].
57. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020 Feb 22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8 [Epub ahead of print].
58. The Internet Book of Critical Care: COVID 19. <https://emcrit.org/ibcc/covid19> [ultimo accesso 2 aprile 2020].
59. Li LQ, Huang T, Wang YQ, et al. 2019 Novel coronavirus patients' clinical characteristics, discharge rate and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol* 2020 Mar 12. doi: 10.1002/jmv.25757 [Epub ahead of print].
60. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032 [Epub ahead of print].

