

# Alteraciones cardiovasculares agudas y síndrome post COVID-19

## Acute cardiovascular alterations and post-COVID-19 syndrome

## Distúrbios cardiovasculares agudos e síndrome pós-COVID-19

 <https://doi.org/10.35954/SM2021.40.2.4.e401>

Zuly Cortellezzi<sup>a</sup>  <https://orcid.org/0000-0003-0123-8101>

Verónica González<sup>b</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-8578-1517>

(a) Doctora en medicina. Departamento de Cardiología, Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

(b) Doctora en medicina. Departamento de Cardiología, Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

### RESUMEN

La enfermedad por el virus SARS-CoV-2, COVID-19, desde su reconocimiento en diciembre de 2019 hasta la actualidad ha generado múltiples desafíos a la comunidad científica. Se conocen aspectos del virus, su transmisión y su patogenia pero todavía hay elementos que son sometidos a permanente revisión y desafían la capacidad de adaptación del sistema sanitario. La mayoría de los pacientes cursa la enfermedad con síntomas leves pero un porcentaje evoluciona a un cuadro de insuficiencia respiratoria severa llamado síndrome de distres respiratorio agudo que puede culminar en shock séptico o cardiogénico y muerte. Los pacientes con comorbilidades cardiovasculares subyacentes, como hipertensión arterial, diabetes y enfermedad arterial coronaria, son más propensos a sufrir una infección grave por coronavirus, que requiere ingreso a unidades de cuidados intensivos y se asocia con mayor mortalidad. Además de esto, los pacientes que atravesaron la enfermedad pueden presentar síntomas persistentes que a menudo requieren un abordaje particular y aún multidisciplinario por la afectación que provocan en la calidad de vida. El objetivo de esta revisión es aportar evidencia disponible sobre la enfermedad COVID-19 y sus consecuencias a corto y largo plazo a nivel cardiovascular teniendo en cuenta que nuestra comprensión de su impacto está en constante evolución.

**PALABRAS CLAVE:** COVID-19; Enfermedades Cardiovasculares; Factores de Riesgo de Enfermedad Cardíaca; Miocardio; SARS-CoV-2; Troponina.

### ABSTRACT

The SARS-CoV-2 virus disease, COVID-19, since its recognition in December 2019 until today has generated multiple challenges to the scientific community. Aspects of the virus, its transmission and pathogenesis are known but there are still elements that are under permanent review and challenge the adaptive capacity of the healthcare system. Most patients have mild symptoms, but a percentage evolve to severe

Recibido para evaluación: Junio 2021

Aceptado para publicación: Octubre 2021

Correspondencia: 8 de octubre 3060. C.P.11600. Montevideo, Uruguay. Tel.: (+598) 24876666 int.1810.

E-mail de contacto: zulycortellezzi@gmail.com



respiratory failure called acute respiratory distress syndrome, which can culminate in septic or cardiogenic shock and death. Patients with underlying cardiovascular comorbidities, such as hypertension, diabetes and coronary artery disease, are more prone to severe coronavirus infection, which requires admission to intensive care units and is associated with increased mortality. In addition, patients who have had the disease may have persistent symptoms that often require a particular and even multidisciplinary approach because of the impact they have on quality of life. The aim of this review is to provide available evidence on COVID-19 disease and its short- and long-term cardiovascular consequences, bearing in mind that our understanding of its impact is constantly evolving.

**KEY WORDS:** COVID-19; Cardiovascular Diseases; Heart Disease Risk Factors; Myocardium SARS-CoV-2; Troponin.

## RESUMO

A doença do vírus SARS-CoV-2, COVID-19, desde seu reconhecimento em dezembro de 2019 até hoje, tem gerado múltiplos desafios para a comunidade científica. Aspectos do vírus, sua transmissão e patogênese são conhecidos, mas ainda há elementos que estão sob constante revisão e desafiam a capacidade de adaptação do sistema de saúde. A maioria dos pacientes tem sintomas leves, mas um progresso percentual para a insuficiência respiratória grave chamada síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), que pode culminar em choque séptico ou cardiogênico e morte. Os pacientes com comorbidades cardiovasculares subjacentes, tais como hipertensão, diabetes e doença arterial coronariana, são mais propensos a infecções coronavírus graves, o que requer admissão em unidades de terapia intensiva e está associado com o aumento da mortalidade. Além disso, os pacientes que tiveram a doença podem ter sintomas persistentes que muitas vezes requerem uma abordagem particular e até multidisciplinar devido ao impacto na qualidade de vida. O objetivo desta revisão é fornecer evidências disponíveis sobre a doença COVID-19 e suas conseqüências cardiovasculares a curto e longo prazo, tendo em mente que nossa compreensão de seu impacto está em constante evolução.

**PALAVRAS CHAVE:** COVID-19; Doenças Cardiovasculares; Fatores de Risco de Doenças Cardíacas; Miocárdio; SARS-CoV-2; Troponina.

## INTRODUCCIÓN

La alta contagiosidad y rápida dispersión a nivel mundial del virus SARS-CoV-2 desde su aparición en Wuhan, China, llevo a que su enfermedad COVID-19 fuera declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020 (1).

A partir de entonces se han registrado más de 211 millones de casos y casi 4 millones y medio de muertos. En nuestro país, desde el primer caso reportado el 13 de marzo de 2020 hasta la fecha,

han padecido la enfermedad 384026 personas de las cuales 6016 fallecieron (2).

Desde el inicio de la pandemia los pacientes con comorbilidades cardiovasculares, como la hipertensión arterial (HTA), diabetes y enfermedad cardiovascular (CV), demostraron ser más vulnerables a la infección severa presentando mayor mortalidad (3,4).

El 20-30% de los pacientes hospitalizados y el 40% de los muertos presentan afectación cardíaca. En los primeros casos de la infección se informó un espectro de manifestaciones cardiovasculares

que incluían miocarditis, cardiomiopatía por estrés, infarto de miocardio (IAM) y arritmias. La elevación de biomarcadores cardíacos es habitual en esta infección y se asocia a mayor morbimortalidad (5-9).

Actualmente, al año y medio desde los primeros casos reportados, con un número de sobrevivientes que supera ampliamente al número de casos activos y la aplicación de las vacunas con un efecto favorable, la comunidad científica encuentra la posibilidad de desviar la atención a los efectos cardiovasculares a largo plazo de COVID-19. No obstante, dado que los nuevos brotes continúan por todo el mundo debido a nuevas variantes y a un retraso en la distribución de vacunas, el médico debe permanecer actualizado con la evidencia de la infección aguda COVID-19.

Se realizó una búsqueda en PubMed/MedLine y Biblioteca Virtual en Salud de BIREME, Brasil, desde diciembre de 2019 a agosto de 2021, utilizando como palabras clave: COVID-19, post-COVID, enfermedades cardiovasculares, factores de riesgo de enfermedad cardíaca, miocardio; SARS-CoV-2 y troponina. Se seleccionaron artículos en inglés y español.

### FACTORES DE RIESGO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Los pacientes con factores de riesgo cardiovascular (edad avanzada, obesidad, HTA y diabetes), así como aquellos con enfermedad CV conocida (arteriopatía coronaria, insuficiencia cardíaca y enfermedad cerebrovascular), tienen mayor propensión a padecer la forma grave de COVID-19 y a presentar, especialmente, complicaciones cardiovasculares (5,6,10,11). Un meta análisis realizado en Wuhan, China, que incluyó a 1576 pacientes infectados, las comorbilidades más prevalentes fueron la HTA (21%), diabetes (9,7%) y enfermedad cardiovascular (8,4%) (12).

Un reporte que incluyó 46248 pacientes infectados informó una mortalidad general del 2,3% que ascendía a 6,3% en los hipertensos, a 7,3% en los

diabéticos y a 10,5% en aquellos con enfermedad CV (13).

Datos de Brasil, publicados al inicio de la pandemia, mostraban que el 90% de los muertos eran mayores de 60 años y que el 84% de las muertes ocurrían en pacientes con al menos una comorbilidad (51% tenían enfermedad CV y el 38% diabetes) (14).

La obesidad es un factor de riesgo CV prevalente y está asociado a resistencia a la insulina y dislipemia. Además de determinar alteraciones cardiometabólicas y trombóticas, la obesidad tiene efectos perjudiciales sobre la función pulmonar. La enfermedad por SARS-CoV-2 reduce la reserva cardiorrespiratoria y aumenta la desregulación inmunitaria que parece mediar la progresión a fallo multiorgánico. Esto se refleja en los resultados de un estudio francés donde el riesgo de ventilación mecánica en pacientes con infección por SARS-CoV-2 ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) fue 7 veces mayor para aquellos con índice de masa corporal (IMC) >35, en comparación con quienes tenían IMC <25 (15). Entre los pacientes hospitalizados por COVID-19 en Nueva York, el 41,7% tenía un IMC  $\geq 30$  y un 19% presentó obesidad mórbida (IMC  $\geq 35$ ) (16). Otro factor de riesgo CV prevalente es el tabaquismo, asociado a enfermedades respiratorias agudas y crónicas. En una revisión realizada en China, los fumadores tenían 2,4 veces más probabilidades de ser admitidos en UCI, necesitar ventilación mecánica o morir, en comparación con los no fumadores (17).

### FISIOPATOLOGÍA

Se plantea que el SARS-CoV-2, así como otros coronavirus, utiliza la proteína de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) para entrar a la célula. La ACE2 es una proteína que integra la membrana celular y se expresa en gran medida en las células alveolares del pulmón, pero también en el miocito y en el endotelio vascular entre otras. Las células del pulmón proporcionan el sitio



principal de entrada al virus que luego de unirse es endocitado. La ACE2 también desempeña un papel en la protección pulmonar y, por lo tanto, la unión viral a este receptor desregula una vía protectora lo que contribuye a la patogenicidad viral (18).

La lesión directa de los tejidos y el proceso inflamatorio que desencadena la infección que conlleva vasodilatación, aumento de la permeabilidad endotelial y reclutamiento de leucocitos entre otros, pueden conducir a un mayor daño pulmonar, hipoxemia y estrés CV. Los mecanismos que se plantean en la afectación CV son: el daño directo por invasión de los cardiomiocitos por el virus, un daño indirecto secundario a una respuesta inflamatoria exagerada y tormenta de citoquinas, y un daño secundario a hipoxemia severa que determina estrés oxidativo y lesiones miocárdicas por aumento de la demanda de oxígeno en presencia de síndrome de distres respiratorio agudo (SDRA) (5).

## COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

### Parte I: Infección Aguda

Las complicaciones observadas más frecuentemente en los pacientes con COVID-19 son el daño miocárdico y las trombosis.

#### • Daño miocárdico:

El aumento de los biomarcadores, tanto de injuria celular (troponinas T e I) como de estrés miocárdico (péptidos natriuréticos), en pacientes con COVID-19 está asociado con un aumento de la morbimortalidad. La elevación de las troponinas cardíacas es altamente específica de lesión miocárdica y se consideran elevadas cuando su valor es superior al percentil 99 del límite de referencia. Se ha establecido que los pacientes con COVID-19 presentan IAM tipo 1 y tipo 2. Como se ha observado anteriormente en otras infecciones virales, el estrés secundario a la respuesta inflamatoria sistémica puede determinar la ruptura o erosión de la placa aterosclerótica con trombosis

e IAM tipo 1. Por otro lado, en el IAM tipo 2 la isquemia es el resultado de un desajuste entre la demanda y suministro de oxígeno, derivado de la hipoxia, hipoperfusión y la taquicardia, lo que ha sido evidenciado también en otras enfermedades críticas (19,20).

Paradójicamente, durante los inicios de la pandemia, hubo una reducción aproximada del 20% en las tasas de IAM con elevación del ST y dado que la incidencia de síndrome coronario agudo es bastante constante, esto parece deberse a la disminución en las consultas a los centros sanitarios. Además del IAM, la elevación de troponinas puede presentarse en otras afectaciones CV del COVID-19 que incluyen miocarditis, lesión cardíaca indirecta secundaria a la tormenta de citoquinas, cardiomiopatía por estrés, insuficiencia cardíaca, embolia pulmonar y arritmias, o reflejar patología coronaria o estructural previa (21).

Inicialmente se planteó que la interacción del virus con la proteína ACE2 presente en los cardiomiocitos explicaba la fisiopatología de la lesión viral cardíaca, pero posteriormente estudios histopatológicos han demostrado que la prevalencia de miocarditis y toxicidad viral directa son extremadamente raros. Un estudio de autopsias cardíacas demostró que el ARN viral aislado en el tejido cardíaco no provenía de los cardiomiocitos, sino más bien el intersticio e infiltrado de macrófagos (22-24).

En un trabajo de Metkus y colaboradores que incluyó 250 pacientes ventilados por SDRA divididos en 2 grupos, con y sin COVID-19, se encontró que el SDRA relacionado con COVID-19 tenía menos probabilidades de lesión miocárdica en comparación con el SDRA sin COVID-19. La lesión miocárdica en el COVID-19 grave se relaciona con comorbilidades basales, edad avanzada y la disfunción multiorgánica, similar al SDRA tradicional. Por lo tanto, el pronóstico adverso de la lesión miocárdica en COVID-19 es proporcional a la gravedad de la enfermedad y la afectación multisistémica (25).

Por lo antedicho, aunque la miocarditis, la miocardiopatía por estrés y en IAM tipo 1 se han descrito en el COVID-19 y no pueden descartarse, los mecanismos más prevalentes en la lesión miocárdica por COVID-19 son la hipoxia y el compromiso hemodinámico (hipotensión, taquicardia, arritmias, tromboembolismo pulmonar y falla multiorgánica). El grado de enfermedad crítica que puede causar el virus habla de sus atributos patogénicos únicos y está relacionado con la respuesta inflamatoria que desencadena. La elevación de las troponinas se asocia a la elevación de marcadores inflamatorios, incluyendo Proteína C Reactiva (PCR), dímeros D, ferritina y fibrinógeno. Las citoquinas alteran el endotelio vascular promoviendo la cascada inflamatoria y el desarrollo de endotelitis, microtrombos y lesiones microvasculares que se han descrito en COVID-19 (25-26).

Es frecuente la presencia de insuficiencia cardíaca (IC) en los pacientes con COVID-19. La misma puede ser preexistente o secundaria a la enfermedad y en ambos casos se asocia a mayor morbimortalidad. El síndrome de IC crónica define una población de mayor riesgo, ya que reúne condiciones favorecedoras como son: sobreexpresión de ECA2, actividad inflamatoria crónica (que se exacerba con la infección viral), disfunción endotelial y un estado protrombótico crónico, todas condiciones que predisponen a una mayor agresividad de la infección viral por COVID-19. Cuando se observa miocarditis es una complicación tardía de la infección sistémica, que aparece entre los 10 y 15 días posteriores al inicio del cuadro, lo que apoyaría la teoría de la respuesta inflamatoria exacerbada como factor determinante y no la infección directa (27).

Los péptidos natriuréticos en el contexto del COVID-19 han sido menos estudiados. Se encuentran frecuentemente aumentados en pacientes con insuficiencia respiratoria grave y su elevación se vincula a mayor morbimortalidad. Son indicadores sensibles de estrés hemodinámico a nivel cardíaco, secundario a disfunción sistólica

y/o diastólica del ventrículo izquierdo de causa isquémica o inflamatoria, o a sobrecarga cardíaca derecha secundaria a la afectación pulmonar de la enfermedad (embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, vasoconstricción hipoxia o SDRA) (28). Las palpitaciones, como síntoma que motiva la consulta, aparecen en el 7% de los casos. Las arritmias representan una complicación frecuente entre los enfermos con COVID-19 (19,6%), alcanzando una incidencia del 44% entre los pacientes internados en UCI. Las arritmias malignas como taquicardia o fibrilación ventricular se evidencian en un 5,9% de los casos. Como mecanismos desencadenantes se plantea la hipoxia, el daño celular relacionado con la tormenta de citoquinas, alteraciones metabólicas, estrés inflamatorio y neurohumoral. Un dato interesante es que cerca del 50% de los pacientes que presenta arritmias no tiene daño miocárdico por lo que el mecanismo planteado es la prolongación del intervalo QT secundario a fármacos utilizados en el tratamiento, sumado a desequilibrios hidroelectrolíticos del paciente grave. Una consideración especial requiere los pacientes con síndromes arrítmicos heredados (Síndrome de QT largo y corto, Síndrome de Brugada, Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, entre otros) quienes dependiendo del defecto pueden ser más susceptibles a la fiebre, estrés, alteraciones electrolíticas y medicamentos antivirales (16, 29).

### **Implicancias pronósticas de los biomarcadores**

Dejando de lado el mecanismo de la lesión, la elevación de las troponinas tiene valor pronóstico en la infección aguda por COVID-19. Shi y colaboradores fueron de los primeros en informar mayor mortalidad en los pacientes con troponinas elevadas en una cohorte de un solo centro en Wuhan, encontrando un riesgo de muerte de tres a cuatro veces mayor (30). Posteriormente, Lombardi y colaboradores validaron estos hallazgos en una cohorte multicéntrica en Italia con



más de 600 pacientes, aunque con una razón de riesgo más atenuada de 1,7. En una de las más grandes cohortes estudiadas, con más de 2000 pacientes ingresados en un sistema hospitalario de la ciudad de Nueva York, se encontró que el riesgo de muerte era dos veces mayor entre los pacientes con elevación de troponinas y es importante destacar que el grado de elevación está en concordancia con la gravedad de la enfermedad (31).

Un metanálisis reciente mostró que la mortalidad entre los pacientes con COVID-19 y lesión miocárdica aguda fue cuatro veces mayor en comparación con aquellos sin IAM. Además, el tabaquismo, la enfermedad coronaria aguda, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la HTA fueron predictores independientes de lesión miocárdica aguda (5,6,33).

Un estudio llevado a cabo con 651 pacientes en España, donde se midió las troponinas y el NT-proBNP al ingreso hospitalario, se encontró que la proporción de pacientes con daño cardíaco fue del 35% considerando las troponinas y del 36% considerando el NT-proBNP > 300 pg/ml, y las tasas de eventos considerados, muerte o ventilación mecánica (VM), fueron superiores en los pacientes con daño miocárdico (39,1% vs 9,1%). Casi la mitad de los pacientes que requirieron VM sufrían daño cardíaco y en más del 80% de los fallecidos los biomarcadores al ingreso estaban elevados. En cambio, los pacientes con síntomas leves no presentaron marcadores de daño cardíaco, lo que confirma que éstos aumentan en función de la gravedad de la infección. Este trabajo fue el primero en mostrar que las concentraciones de troponinas y NT-proBNP al ingreso hospitalario son predictores independientes y complementarios de la mortalidad o necesidad de VM (34).

Por todo lo mencionado, consideramos que cuantificar las troponinas y NT-proBNP al ingreso hospitalario es una herramienta para estratificar el riesgo del paciente y permitir anticiparnos a la necesidad de tratamientos avanzados. Por el

contrario, valores bajos de troponina T al ingreso, identificaría a pacientes con un pronóstico más favorable (5,6).

#### • **Trombosis**

Como se estudió anteriormente en el virus de la Influenza, el daño endotelial producido por las citoquinas determina la activación de la cascada inflamatoria y de la coagulación con la consiguiente trombosis microvascular, inicialmente a nivel pulmonar y posteriormente a distancia, siendo la hipercoagulabilidad un importante marcador inflamatorio (20).

En la infección por COVID-19 se plantea que la coagulopatía y la trombosis también estarían vinculadas a la liberación de mediadores inflamatorios que determinan activación endotelial y hemostática (aumento del factor tisular y factor de von Willebrand). La respuesta inflamatoria en una infección grave provoca también linfopenia y trombocitopenia y si, además, hay afectación hepática, puede determinar una disminución de la coagulación y de la formación de trombina. Todo esto determina un estado protrombótico que lleva a tromboembolismo (frecuentemente pulmonar), infarto de miocardio y en su máxima expresión, coagulopatía vascular diseminada. Un 25% de los pacientes ingresados en UCI por COVID-19 presentan tromboembolismo pulmonar y un 39% pulmonar o venoso (35).

En una serie de 100 pacientes hospitalizados por COVID-19 estudiados con ecocardiograma, el hallazgo más frecuente fue la dilatación del ventrículo derecho (VD) en el 39% de los casos, mientras que tan solo un 10% tenía disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. La prevalencia de la disfunción del VD indica que el COVID-19 es un patógeno predominantemente respiratorio, determinante de trombosis venosa y embolia pulmonar, todas las cuales pueden comprometer las resistencias vasculares pulmonares y aumentar las condiciones de carga de VD (36).

## Parte II: Síndrome Post COVID-19

Cada vez existe más evidencia respecto a los problemas ocasionados por la enfermedad COVID-19 a mediano y largo plazo. Este comportamiento es similar al observado en otros virus de la familia Coronaviridae como el SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) y MERS (East Respiratory Syndrome) (37).

Crafi junto a otros investigadores publicaron ya en junio de 2020 un seguimiento a 60 días de 147 pacientes en Italia que habían padecido la enfermedad y que cumplían los requisitos solicitados en ese entonces por la OMS para levantar la cuarentena (ausencia de fiebre por tres días, mejoría de los síntomas y dos PCR negativos). En el mismo observaron que a 60 días sólo el 12,6% de los pacientes se encontraba libre de síntomas, 32% presentaba 1 o 2 síntomas y 55% presentaba al menos 3 (38).

Posteriormente, Davis y otros autores publicaron los resultados de una encuesta realizada en 52 países con 3762 pacientes. Los síntomas iniciales más frecuentes fueron fatiga, tos seca, dificultad para respirar, dolores de cabeza, dolores musculares, opresión en el pecho y odinofagia. Los síntomas más frecuentes informados después del mes 6 fueron fatiga, malestar post-esfuerzo y disfunción cognitiva. La mayoría (> 85%) experimentó recaídas con el ejercicio, la actividad física o mental y el estrés como principales desencadenantes. Un 45,2% informaron que requirieron un horario de trabajo reducido y 839 (22,3%) no estaban trabajando en el momento de la encuesta debido a sus condiciones de salud (39).

La vasta información publicada sobre lo que se ha dado a conocer como Síndrome post COVID-19 ha llevado a la publicación de cinco guías internacionales hasta el momento y una pauta nacional. Las primeras fueron las del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) publicadas en diciembre de 2020 en el Reino Unido (40). En febrero de 2021 la OMS (41) y en marzo de 2021 el Center for Diseases Control and Prevention

(CDC) de los Estados Unidos de América (42), publicaron definiciones y consideraciones en lo que ellos denominaron “condiciones post-COVID-19”. En mayo de este año la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG) y la Long-COVID-ACTS (Autonomous Communities Together Spain), publicaron también su guía en conjunto (43). Por último, en junio de este año, un grupo liderado por el Colegio Médico de Barcelona propuso una nueva definición (44).

Si bien no está agotado el nombre ni los subtipos de clasificaciones que componen este síndrome, intentaremos a continuación resumir los aspectos más relevantes del mismo centrándonos en las alteraciones cardiovasculares.

Aunque no existe una asociación lineal entre la gravedad de la enfermedad por COVID-19 y el desarrollo del Síndrome post COVID-19, sí hay algunos factores de riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollarlo. Las comorbilidades que se han visto más asociadas son: edad avanzada, enfermedad CV previa, infección grave o crítica que requirió internación, presencia de más de 5 síntomas durante la enfermedad.

### DEFINICIÓN

La guía NICE (40) lo nombra como COVID Prolongado o Long COVID en inglés, y lo define como “los síntomas que continúan o se desarrollan después de una infección aguda por COVID-19 y que no pueden explicarse mediante un diagnóstico alternativo”. Este término incluye dos subtipos:

- a. COVID-19 sintomático continuo: signos y síntomas de COVID-19 de 4 a 12 semanas y
- b. Síndrome post-COVID-19: los signos y síntomas que se desarrollan durante o después de una infección compatible con COVID-19 y que persisten durante más de 12 semanas

En cambio, tanto las guías de la OMS como la del CDC (41,42) hacen referencia al término “Condiciones post COVID” para referirse a las



manifestaciones clínicas que se presentan 4 o más semanas luego de la enfermedad.

Por su parte, la guía publicada por la SEMG y la Long COVID-ACTS (43) subdividen la enfermedad en tres períodos:

- a. COVID-19 agudo: síntomas y signos que llegan hasta las 4 semanas del diagnóstico.
- b. Secuelas de COVID-19: aquellas manifestaciones que suelen presentarse en pacientes que presentaron una enfermedad grave con internación y que padecen síntomas secundarios al daño estructural. Existe acá un período asintomático entre la enfermedad y el desarrollo de las secuelas.
- c. COVID Persistente o Long COVID: pacientes que persisten con síntomas más allá de las 4 o aún 12 semanas del diagnóstico. En este caso se trata de un continuum de la enfermedad sin que pueda definirse un período en el que paciente se encuentre asintomático.

El Colegio Médico de Barcelona (44) en tanto, en las guías que lideró, define el término síndrome de COVID post agudo como aquel que persiste más allá de las 4 semanas y lo subdivide en:

- a) COVID Prolongado con tres sub clasificaciones:
  - permanente, sin cambios con respecto al inicio de la enfermedad,
  - remisión/recaída,
  - progresivo con lenta mejoría.
- b) Secuelas: daños irreversibles presentes más allá de las 12 semanas del diagnóstico. Es consecuencia de cuatro causas distintas:
  - secundario a la internación en unidad de cuidados intensivos,
  - debido a alteraciones tromboticas o hemorrágicas,
  - secuelas por fenómenos inmunomediados presentes en la fase aguda,
  - síndrome inflamatorio multisistémico

Recientemente, la Sociedad Uruguaya de Medicina Interna publicó una pauta para el diagnóstico y tratamiento del Síndrome post

COVID-19 (45). En la misma define al Síndrome post-COVID-19 como al conjunto manifestaciones clínicas ocurridas durante o luego de la fase aguda de la COVID-19 que persisten luego de 4 semanas del inicio de los síntomas y que no se pueden explicar por un diagnóstico alternativo.

Lo subdivide en dos entidades que no son excluyentes entre sí:

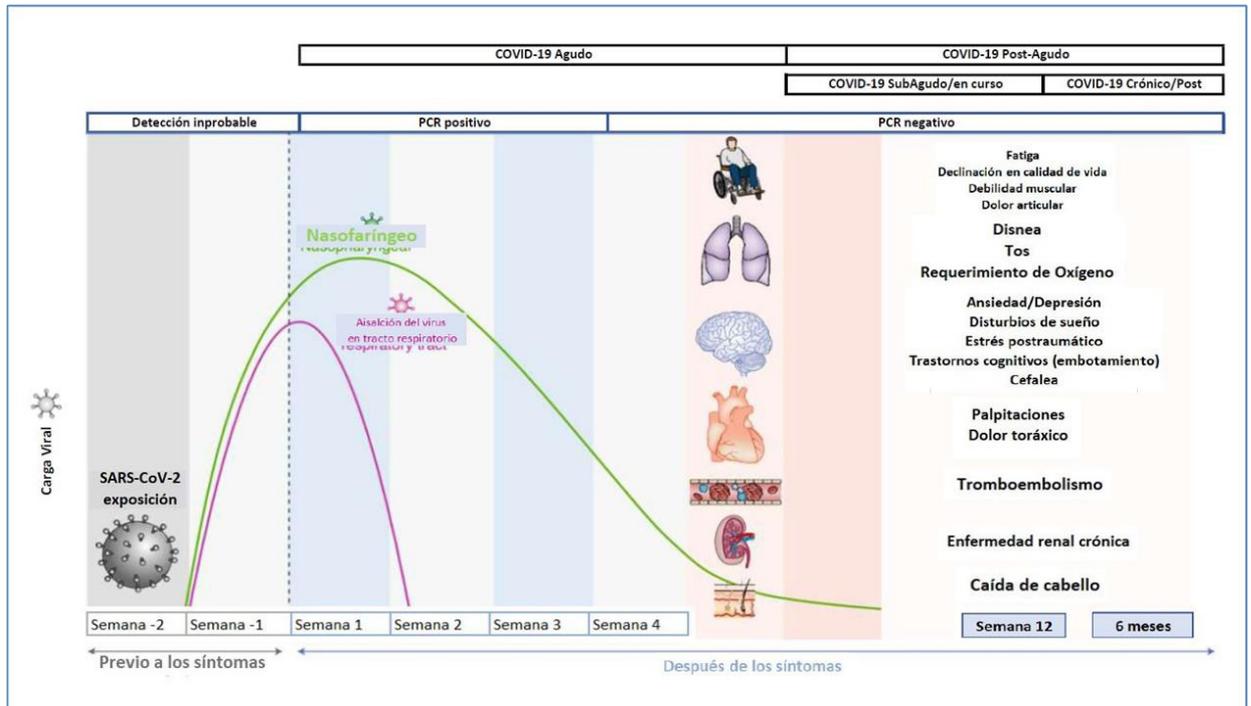
- a) COVID-Prolongado, COVID Persistente o Long-COVID: manifestaciones clínicas ocurridas durante o luego de la fase aguda de la COVID-19, que persisten luego de 4 semanas del inicio de los síntomas, que pueden ser permanentes, fluctuantes o con intervalos asintomáticos y asociadas o no a daño objetivable; siendo los tres términos conceptualmente equivalentes,
- b) secuelas: manifestaciones clínicas ocurridas durante o luego de la fase aguda del COVID-19, que persisten luego de 12 semanas del inicio de los síntomas, asociadas a daño orgánico irreversible objetivable o demostrable.

A modo de resumen podemos decir que el COVID-19 se presenta en diferentes etapas evolutivas con una afectación clínica que abarca desde pacientes asintomáticos u oligo sintomáticos, hasta pacientes con repercusión de varios órganos y sistemas como puede visualizarse en la figura 1.

### **MANIFESTACIONES CLÍNICAS (Figura 2).**

La afectación suele ser multisistémica y las distintas publicaciones las han agrupado en:

1. Síntomas generales: fatiga, astenia, adinamia, fiebre y sudoración.
2. Trastornos neurocognitivos: falta de concentración, pérdida de memoria, embotamiento.
3. Respiratorio: disnea, tos, dolor torácico, desaturación al esfuerzo, pobre capacidad funcional.
4. Alteraciones cardiovasculares: hipotensión ortostática, palpitations, dolor torácico, síndrome de taquicardia ortostática postural, taquicardia de reposo.



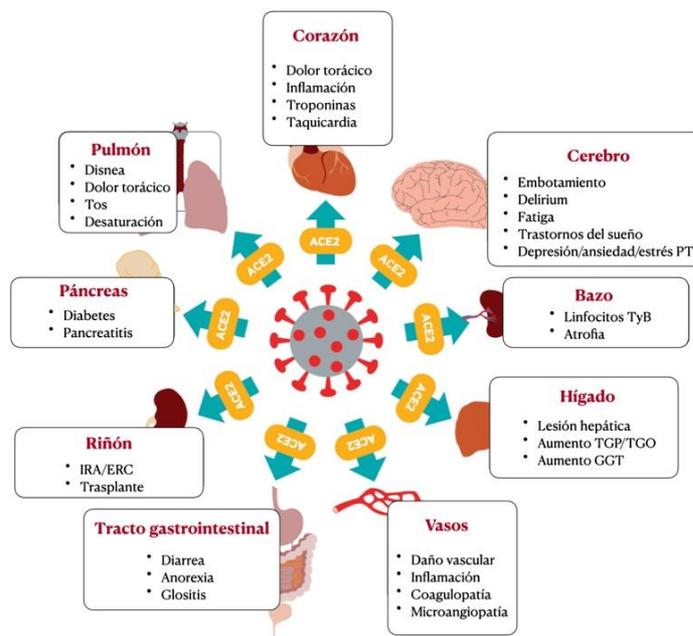
**Figura 1.** Cronología de COVID-19. El COVID-19 agudo suele durar hasta 4 semanas desde el inicio de los síntomas, más allá de la cual no se detecta el virus SARS-CoV-2. El COVID-19 posagudo se define como síntomas persistentes y / o complicaciones tardías o a largo plazo más allá de las 4 semanas desde el inicio de los síntomas. Se resumen los síntomas comunes observados en el COVID-19 posagudo. (Tomado de Nalbandian Ani, 46).

5. Alteraciones de la salud mental: alteraciones del sueño, ansiedad, depresión, estrés postraumático.
6. Neurológico: cefalea, parestesias, temblor, vértigo, inestabilidad en la marcha, tinnitus.
7. Renales: falla renal aguda y/o crónica.
8. Hematológicas: linfopenia, trombosis arterial y venosa.
9. Osteoarticular: artralgias, artritis, rigidez, mialgias, debilidad muscular.
10. Endócrino metabólicas: diabetes, hiperglicemia, alteraciones tiroideas, alteraciones suprarrenales.
11. Digestivas: anorexia, dolor abdominal, diarrea, alteraciones hepáticas.
12. Ojo, oído, boca, nariz, garganta: conjuntivitis, fotofobia, xeroftalmia, anosmia, disgeusia, odinofagia, disfonía.
13. Cutáneas: rash, caída del cabello, prurito.

## FISIOPATOLOGÍA

Muchas de las alteraciones post COVID-19 comparten los mismos mecanismos fisiopatológicos con la etapa aguda de la enfermedad que ya fueron desarrollados. Sin embargo, se postulan mecanismos específicos en el desarrollo de las secuelas. Resumiendo podemos definir cuatro mecanismos fisiopatológicos presentes en cualquier etapa de la enfermedad:

1. Desarrollo y mantenimiento de una respuesta inflamatoria sistémica: la tormenta de citoquinas en respuesta a la infección por SARS-CoV-2 es un elemento que no parece ofrecer discusión en vista de los hallazgos descritos en múltiples publicaciones y que ya fue desarrollado en la fase aguda.
2. Fenómenos contra-regulatorios inmunológicos: mediada por la respuesta inmune celular.
3. Anticuerpos contra sitios del SARS-CoV-2 que presentan semejanzas estructurales con



**Figura 2.** Manifestaciones post COVID-19. Estrés PT: estrés postraumático; TGP: alanino amino transferasa; TGO: transamina oxalacética; IRA: insuficiencia renal aguda; ERC: insuficiencia renal crónica; GGT: gama glutamil transferasa. Adaptado de Crook H. (47).

antígenos del huésped generando una reacción cruzada contra el huésped.

- Persistencia del SARS-CoV-2 o de restos de material genético del virus que no provocan daño, pero sí perpetúan la respuesta inmunológica.

### Alteraciones cardiovasculares post COVID-19

#### • Mecanismos propuestos:

Aproximadamente entre un 10 y un 20% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 presentan alteraciones cardiovasculares post infección. Se han descrito varios mecanismos que explican este daño: la regulación en menos del receptor de la enzima ECA2 que tiene un mecanismo cardioprotector, el daño directo del virus a los miocitos y el sistema de conducción, el IAM tipo 2, la vasculitis, trombosis y la respuesta inflamatoria sistémica (46-48). Si este daño es significativo puede provocar fibrosis focal (potencialmente reversible) o difusa (irreversible).

#### • Diagnóstico:

En el paciente con Síndrome post COVID-19 que haya presentado injuria miocárdica durante la fase aguda de la enfermedad, sea de alto riesgo cardiovascular o presente en la actualidad síntomas que sugieran afectación miocárdica, se sugiere la realización de una valoración básica con un electrocardiograma, una radiografía de tórax, dosificación de biomarcadores (troponinas/péptidos natriuréticos) y un ecocardiograma. La resonancia nuclear magnética por razones de disponibilidad y costo quedará supeditada a los hallazgos de los exámenes mencionados, sabiendo que la determinación de un aumento del volumen extracelular con técnica de T1 Mapping o de realce tardío de gadolinio con resonancia nuclear magnética, son elementos que traducen fibrosis y tienen una importancia fundamental para el tratamiento y el pronóstico. El ecocardiograma con strain longitudinal global es una técnica que se encuentra más disponible y que puede aportar información sobre disfunción sistólica en estadio precoz.

### • Tratamiento

El tratamiento deberá estar orientado a tratar la multiplicidad de trastornos que provoca la infección. De modo que puede abarcar a una diversidad amplia de especialistas y estrategias terapéuticas. Centrándonos en las afecciones CV y, si bien no existe hasta el momento evidencia que sustente un tratamiento específico en este tipo de pacientes, las guías mencionadas sugieren tratar a los pacientes de acuerdo a los hallazgos (ej. isquemia, IC, arritmias), haciendo especial énfasis se en el tratamiento con fármacos que disminuyan la fibrosis o eviten el remodelado como los antagonistas de los mineralocorticoides o los inhibidores de la ECA2.

### CONCLUSIÓN

La pandemia por SARS-CoV-2 desde que fue declarada en diciembre de 2019 ha puesto a trabajar a la ciencia en su conjunto para intentar diagnosticar, tratar y prevenir la infección y sus secuelas. La velocidad vertiginosa del aprendizaje y la evolución del conocimiento son tal, que es al menos arriesgado aseverar algunos conceptos a la fecha. Sin embargo, la evidencia sobre la asociación de factores de riesgo CV, enfermedad CV establecida y marcadores elevados de lesión miocárdica con mayor morbimortalidad y con alteraciones CV persistentes, parecen tener un sustento de evidencia robusto. Por lo tanto, consideramos que los médicos debemos intentar comprender los mecanismos fisiopatológicos y las etapas evolutivas de la patología para poder evitar secuelas y para brindar el mejor tratamiento.

#### DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Las autoras no reportan ningún conflicto de interés. El estudio se realizó con recursos propios de las autoras y/o la Institución a la que representan.

### REFERENCIAS

- (1) Organización Mundial de la Salud. Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> [Consulta 21/08/2021]
- (2) Uruguay. Sistema Nacional de Emergencia SINAIE. Visualizador de casos. Disponible en: <https://www.gub.uy/sistema-nacional-emergencias/> [Consulta 21/08/2021]
- (3) Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, *et al.* COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation* 2020 May 19; 141(20):1648-1655. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941
- (4) 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; 5(7):811-8. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017
- (5) García L, Morell D, Rodríguez O, Morales C, Padilla P, Gutiérrez J, *et al.* Cardiac troponin and COVID-19 severity: Results from BIOCOVID study. *Eur J Clin Invest* 2021; 51:e13532. doi: 10.1111/eci.13532
- (6) De Michieli L, Ola O, Knott J, Akula A, Mehta R, Hodge D, *et al.* High-Sensitivity Cardiac Troponin T for the Detection of Myocardial Injury and Risk Stratification in COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2021 May 11; 77(18):3145. doi: 10.1016/S0735-1097(21)04500-9
- (7) Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circulation Research* 2020; 126(810):1443-1455. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317055
- (8) Minhas AS, Scheel P, Garibaldi B, Liu G, Horton M, Jennings M, *et al.* Takotsubo syndrome in the setting of COVID-19. *JACC Case Rep.* 2020; 2(9):1321–5. doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.04.023



- (9) Castiello T, Georgiopoulos G, Finocchiaro G, Claudia M, Gianatti A, Delialis D, *et al.* COVID-19 and myocarditis: a systematic review and overview of current challenges. *Heart Fail Rev* 2021 Mar 24; 1-11. doi: 10.1007/s10741-021-10087-9
- (10) Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H. Clinical characteristics of patients who died of coronavirus disease 2019 in China. *JAMA Netw Open* 2020; 3(4):e205619. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.5619
- (11) Tomasoni D, Inciardi RM, Lombardi CM, Tedino C, Agostoni P, Ameri P, *et al.* Impact of heart failure on the clinical course and outcomes of patients hospitalized for COVID-19. Results of the Cardio-COVID-Italy multicentre study. *Eur J Heart Fail.*2020; 22(12):2238-2247. doi: 10.1002/ejhf.2052.
- (12) Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, *et al.* Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 94:91-5. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017
- (13) Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020 Apr 7; 323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648
- (14) Costa I, Bittar CS, Rizk SI, Araujo Filho AE, Santos KAQ, Machado TIV, *et al.* The Heart and COVID-19: What Cardiologists Need to Know. *Arq Bras Cardiol* 2020; 114:805-816. doi: 10.36660/abc.20200279.
- (15) Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, *et al.* High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)* 2020 Jul; 28(7):1195-1199. doi: 10.1002/oby.22831
- (16) Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, *et al.* Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA* 2020 May 26; 323(20):2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775
- (17) Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: A system review of the evidence. *Tob Induc Dis* 2020 Mar 20; 18:20. doi: 10.18332/tid/119324. eCollection 2020
- (18) Driggin E, Madhavan MV, 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* 2020 May 12; 75(18):2352-2371. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031
- (19) Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT Jr. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Circulation* 2020; 141(23):1903-1914. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349
- (20) 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 Jan 25; 378(4):345-353. doi: 10.1056/NEJMoa1702090
- (21) Jaffe AS, Cleland JGF, Katus HA. Myocardial injury in severe COVID-19 infection. *Eur Heart J* 2020; 41(22):2080-2082. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa447
- (22) Atri D, Siddiqi HK, Lang JP, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the cardiologist: basic virology, epidemiology, cardiac manifestations, and potential therapeutic strategies. *JACC Basic Transl Sci* 2020 Apr 10; 5(5):518-536. doi:10.1016/j.jacbts.2020.04.002

- (23) Lindner D, Fitzek A, Brauninger H, Aleshcheva G, Edler C, Meissner K, *et al.* Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol* 2020; 5(11):1281-1285. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3551
- (24) Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, VanderHeide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med* 2020; 8(7):681-686. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30243-5
- (25) Metkus TS, Sokoll LJ, Barth AS, Czarny MJ, Hays AG, Lowenstein CJ, *et al.* Myocardial injury in severe COVID-19 compared with non-COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Circulation* 2021; 143(6):553-565. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050543
- (26) Bois MC, Boire NA, Layman AJ, Aubry MC, Alexander MP, Roden AC, *et al.* COVID-19 associated non occlusive fibrin microthrombi in the heart. *Circulation* 2021; 143(3):230-243. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050754
- (27) Mehra MR, Ruschitzka F. COVID-19 Illness and Heart Failure: A Missing Link? *JACC Heart Fail* 2020; 8:512-4. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.03.004>
- (28) Mueller C, McDonald K, Boer R, Maisel A, Cleland J, Kozhuharov N, *et al.* Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019 Jun; 21(6):715-731. doi: 10.1002/ejhf.1494
- (29) Lazzerini P, Boutjdir M, Capecchi P. COVID-19, Arrhythmic Risk and Inflammation: Mind the Gap! *Circulation* 2020 Jul 7; 142(1):7-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047293
- (30) 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; 5(7):802-810. doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950
- (31) Lombardi CM, Carubelli V, Iorio A, Inciardi RM, Bellasi A, Canale C, *et al.* Association of troponin levels with mortality in Italian patients hospitalized with coronavirus disease 2019: Results of a Multicenter Study. *JAMA Cardiol* 2020; 5(11):1274-1280. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3538
- (32) Smilowitz NR, Jethani N, Chen J, Aphinyanaphongs Y, Zhang R, Dogra S, *et al.* Myocardial injury in adults hospitalized with COVID-19. *Circulation*. 2020; 142(24):2393-2395. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050434
- (33) Abate SM, Mantefardo B, Nega S, Chekole YA, Basu B, Ali SA, *et al.* Global burden of acute myocardial injury associated with COVID-19: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Ann Med Surg (Lond)* 2021; 68:102594. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102594
- (34) Calvo-Fernández A, Izquierdo A, Subirana I, Farré N, Vila J, Durán X, *et al.* Markers of myocardial injury in the prediction of short-term COVID-19 prognosis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2020; 74(7):576-583. doi: 10.1016/j.rec.2020.09.011
- (35) Bickdeli B, Madhavan M, 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 Jun 16; 75(23):2950-2973. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
- (36) Goerlich E, Minhas AS, Mukherjee M, Sheikh FH, Gilotra NA, Sharma G, *et al.* Multimodality imaging for cardiac evaluation inpatients with COVID-19. *Curr Cardiol Rep* 2021; 23(5):44. doi: 10.1007/s11886-021-01483-6
- (37) Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, Halpin S, Lewthwaite P, Salawu A, *et al.* Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome (sars) and middle east respiratory syndrome (mers) coronavirus outbreaks after hospitalisation or icu admission: a systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med* 2020 May 31; 52(5):jrm00063. doi: 10.2340/16501977-2694



- (38) Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020 Aug 11; 324(6):603-605. doi: 10.1001/jama.2020.12603
- (39) Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, *et al.* Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *E Clinical Medicine* 2021; 38:101019. doi: 10.1016/j.eclim.2021.101019
- (40) COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline. Available from: [www.nice.org.uk/guidance/ng188](http://www.nice.org.uk/guidance/ng188) [Consulted 2018/2021]
- (41) World Health Organization. Expanding our understanding of post COVID-19 condition: report of a WHO webinar - 9 February 2021. [on line] 36 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240025035> [Consulted 20/08/2021]
- (42) Evaluating and Caring for Patients with Post-COVID Conditions: Interim Guidance Available from: [www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions](http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions) [Consulted 20/08/2021]
- (43) Guía clínica para la atención del paciente Long Covid/Covid Persistente.[en línea] 118 p. Disponible en: [https://www.semg.es/images/2021/Documentos/GUIA\\_CLINICA\\_COVID\\_Persistent\\_20210501\\_version\\_final.pdf](https://www.semg.es/images/2021/Documentos/GUIA_CLINICA_COVID_Persistent_20210501_version_final.pdf) [Consulta 26/08/2021]
- (44) Multidisciplinary Collaborative Group for the Scientific Monitoring of COVID-19 (GCMSC). Post-Acute COVID Syndrome (PACS): Definition, Impact and Management.[on line] 52 p. Available from: <https://www.isglobal.org/documents/10179/7860911/Report+Post-Acute+COVID+Syndrome/58bf2369-c977-4c0a-8fbf-054f2d8df719> [Consulted 29/08/2021]
- (45) Uruguay. Sociedad de Medicina Interna del Uruguay. Síndrome post-COVID-19: pautas de diagnóstico y tratamiento.[Sitio web] 56 p. Disponible en: <https://www.medicinainterna.org.uy/wp-content/uploads/2021/08/SIND-POST-COVID19-SMIU.pdf> [Consulta 30/08/2021]
- (46) Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, *et al.* Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021 Apr; 27(4):601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z
- (47) Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* 2021 Jul 26; 374:n1648. doi: 10.1136/bmj.n1648. Erratum in: *BMJ* 2021 Aug 3;374:n1944
- (48) Mitrani RD, Dabas N, Goldberger JJ. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm* 2020 Nov; 17(11):1984-1990. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.06.026

**CONTRIBUCIONES AL MANUSCRITO:**

- a) Concepción, diseño, adquisición de datos, redacción, interpretación y discusión de resultados y aprobación de la versión final.
- b) Concepción, diseño, adquisición de datos, redacción, interpretación y discusión de resultados y aprobación de la versión final.