



REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Publicación oficial de la Federación Argentina de Cardiología

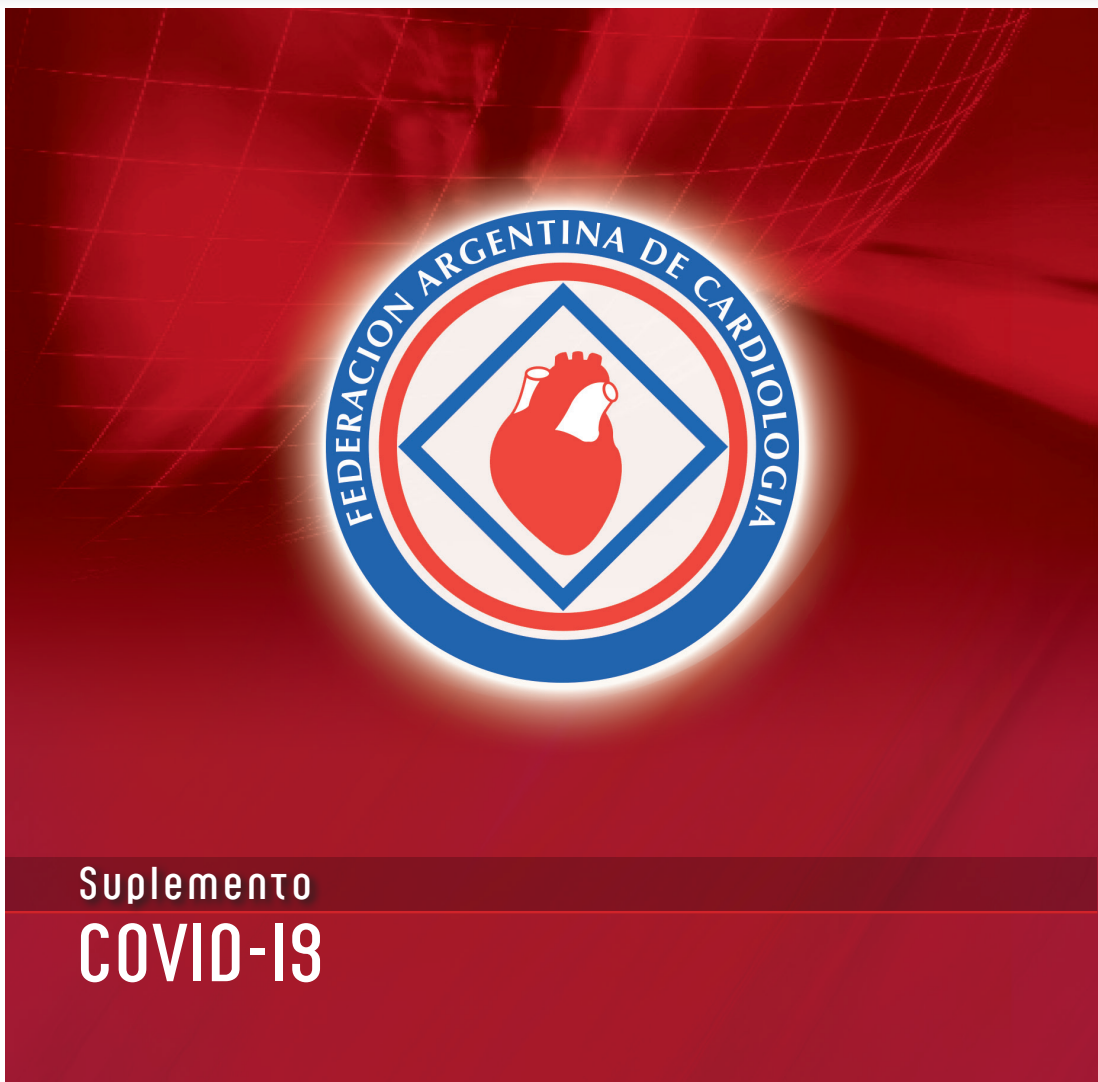
Vol 49. 2020
COVID-19
Suplemento

Versión electrónica:
ISSN 1666-5694
www.revistafac.org.ar

Versión impresa:
ISSN 0326-646X

Indizada en

- Free Medical Journals
- IMBIOMED
- Latindex
- Lilacs
- Periódica UNAM
- Scopus



La Revista de la
Federación Argentina
de Cardiología, adhiere
a los principios éticos
del Grupo Heart.

Prevención del colapso del sistema de salud en pacientes cardiovasculares con COVID-19:
El rol del cardiólogo en la reducción de la sobrecarga de las unidades de cuidados intensivos
con el advenimiento del frío en América del Sur
Alejandro Barbagelata y cols.

Prevención del colapso del sistema de salud en pacientes cardiovasculares con COVID-19: El rol del cardiólogo en la reducción de la sobrecarga de las unidades de cuidados intensivos con el advenimiento del frío en América del Sur.

• Reporte de la Federación Argentina de Cardiología (FAC).

Prevention of collapse of the health system in cardiovascular patients with COVID-19. The role of the cardiologist in reducing the overload of intensive care units with the advent of cold in South America.

• Report of the Argentine Federation of Cardiology (FAC).

Alejandro Barbagelata¹, Eduardo R. Perna², Daniel Piskorz³, Alberto Lorenzatti⁴.

¹ Universidad Católica Argentina / Duke University School of Medicine - ² Instituto de Cardiología JF Cabral, Corrientes, Argentina / ³ Instituto de Cardiología del Sanatorio Británico Rosario, Argentina / ⁴ Hospital Córdoba – Instituto DAMIC / Fundación Rusculleda de Investigación en Medicina, Córdoba, Argentina. En representación de la Federación Argentina de Cardiología (FAC).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 21 de marzo de 2020

Aceptado el 28 de marzo de 2020

www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:

Covid 19. Pandemia.

Miocarditis fulminante.

Estrategias de prevención.

Keywords:

Covid 19. Pandemic.

Fulminant myocarditis.

Prevention strategies.

Desde que se produjo el brote de neumonía causada por un nuevo coronavirus en Wuhan, China, en diciembre de 2019, la enfermedad se ha extendido rápidamente por todo el mundo¹. Después de la identificación del virus, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la denominó como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ocasionada por el coronavirus 2 asociado al síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) y pronto el brote fue declarado Emergencia de Salud Pública (pandemia). Al 26 de marzo de 2020, se han reportado más de 521.000 casos y 23.600 muertes desde enero de 2020 en todo el mundo (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>), con más de 5000 afectados en América del Sur y en Argentina 502 infectados y 8 óbitos. Las comunidades que viven en lugares más cálidos parecen tener una ventaja comparativa para retrasar la transmisión de la infección por coronavirus, según un análisis realizado por científicos del Instituto de Tecnología de Massachusetts, quienes encontraron que la mayoría de las transmisiones se habían producido en regiones con bajas temperaturas, entre 37,4 y 62,6 grados Fahrenheit (3 y 17 grados Celsius), mientras que las regio-

nes con temperaturas promedio superiores a 64,4 grados Fahrenheit (18 grados Celsius) representaron menos del 6% de los casos globales hasta ahora. Los cuatro tipos de coronavirus que causan el resfriado común cada año también disminuyen en climas más cálidos².

El rápido aumento en los casos confirmados ha sobrecargado rápidamente el sistema de atención médica en diferentes países, lo que hace que la identificación de la población de mayor riesgo que finalmente pudiera requerir la admisión a unidades de cuidados intensivos (UCI) o ventilación asistida sea un objetivo crítico, para evitar el colapso del sistema. Centrarse en esa población puede aislarlos y vigilar el posible curso de la infección así como de sus complicaciones, y quizás esta detección temprana pueda reducir ingresos en la UCI.

Es fundamental que todas las disciplinas tomen en consideración el impacto potencial que esta enfermedad puede tener en sus respectivos campos y en la comunidad médica en general³. Dado que un número extremadamente grande y creciente de pacientes han sido diagnosticados con COVID-19, la identificación de factores pronósticos

asociados con la morbilidad y la mortalidad es crucial⁴. Para llegar a ese objetivo, la biología del virus y la población de mayor riesgo deben describirse claramente.

Si bien la infección por COVID-19 ya alcanzó al hemisferio sur, y en particular América del Sur, se estima que el número de casos aumentará significativamente, por lo que es prioritario utilizar la experiencia de los países que más la han sufrido y de los que aún la sufren, debido a que el sistema de atención médica en nuestra región es probablemente más propenso al colapso. El aislamiento temprano ha sido reconocido como la forma más efectiva de intervención temprana para evitar la difusión del virus, a pesar de la posibilidad de traer aparejada una posible crisis económica posterior difícil de graves consecuencias. Los países debaten entre priorizar la salud de la población versus mantener la maquinaria económica activa. Como ejemplos antagónicos, Argentina aisló el país completo, inicialmente durante 2 semanas y con planes de extensión, con el objetivo de aplanar la curva infecciosa y evitar el colapso de las UCI con los pacientes más enfermos; por otro lado, Brasil optó por medidas no restrictivas en fases tempranas. (FIGURA 1).

Dado que los pacientes con enfermedades cardiovasculares (ECV) presentan el mayor riesgo de complicaciones y de admisiones a UCI, el cardiólogo que generalmente trata a esta población emerge como un actor con un papel significativo en esta pandemia.

La familia coronavirus y el sistema cardiovascular.

Los brotes previos y actuales de coronavirus se han asociado con una carga significativa de comorbilidades y complicaciones cardiovasculares^{5,6,7,8,9,10,11}. En comparación con el síndrome respiratorio agudo severo asociado al coronavirus (SARS-CoV) que causó un brote en 2003, el SARS-CoV-2 tiene mayor capacidad de transmisión. El valor del R₀, el número de reproducción básico que representa la infectividad viral, del COVID-19 se estima en 2,28¹². La tasa de mortalidad asociada con COVID-19 también es considerablemente más alta comparada la estimación más reciente de la OMS de la causada por influenza estacional y causó muchas más muertes que SARS-CoV y el brote del síndrome respiratorio agudo severo del Medio Oriente (MERS-CoV) combinados^{13,14}.

Entre 72.314 pacientes con COVID-19 (44.672 confirmados por laboratorio, 16.186 sospechosos y 10.567 diagnosticados clínicamente) la gravedad clínica fue leve en 81,4%, severa en 13,9% y crítica en 4,7%.⁽¹³⁾ Aunque se están buscando activamente diversas vacunas y tratamientos preventivos para COVID-19, hasta la fecha no hay terapias aprobadas disponibles.

Relación del sistema cardiovascular con SARS-CoV-2.

El COVID-19 invade principalmente las células epiteliales alveolares, lo que resulta en síntomas respiratorios

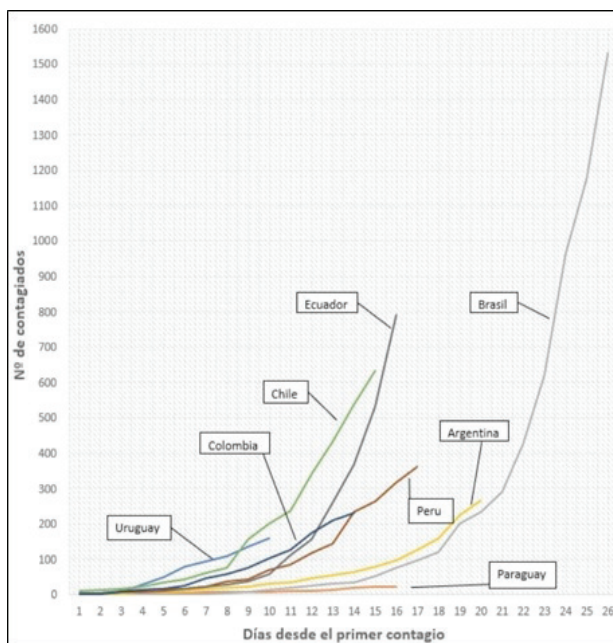


FIGURA 1.

Casos confirmados de COVID-19 en América del Sur.

predominantes. Se cree que el virus se une a las células que expresan receptores virales apropiados, particularmente la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2)¹¹. La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) es una aminopeptidasa unida a la membrana que se expresa en el pulmón pero también en el corazón, proporcionando un vínculo entre los coronavirus y los sistemas cardiovascular e inmune¹⁵. ACE2 está involucrado en la función cardíaca y el desarrollo de hipertensión arterial y diabetes mellitus. Sin embargo, ACE2 actúa como un regulador negativo del SRAA, debido a que inactiva la angiotensina II, un potente vasoconstrictor producido por la acción de la ACE sobre la angiotensina I, mientras genera angiotensina 1-7, un potente heptapéptido vasodilatador¹⁶. Después de la unión del ligando, el SARS-CoV2 ingresa a las células a través de la endocitosis mediada por el receptor. Los datos de coronavirus previos como SARS-CoV en modelos murinos y muestras de autopsias humanas demuestran que pueden regular negativamente las vías ACE2 miocárdicas y pulmonares, por lo que median la inflamación del miocardio, el edema pulmonar y la insuficiencia respiratoria aguda^{17,18}. Esta interacción podría explicar la mayor gravedad de la afección en pacientes con ECV, probablemente asociados con una mayor secreción de ACE2 en estos pacientes en comparación con individuos sanos. Debido a que ACE2 es un receptor funcional para el SARS-CoV-2 y sus niveles pueden aumentar con el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA) y bloqueantes del receptor de angiotensina (BRA), muy frecuentemente utilizados en diversas afecciones cardiovas-

culares, la seguridad y los posibles efectos de estas drogas en pacientes con COVID-19 han sido cuestionados. Sin embargo, la unión del SARS-CoV-2 a ACE2 produce una regulación negativa de la enzima que se asocia a producción excesiva de angiotensina por la ACE y menor producción del heptapeptido. La estimulación de los receptores AT1R por angiotensina resulta en injuria pulmonar con incremento de la permeabilidad vascular¹⁹. De esta manera, el tratamiento crónico con BRA que provoca mayor expresión de ACE2 puede ser protector de la injuria pulmonar en lugar de incrementar el riesgo^{20,21,22}. A la espera de más evidencia concluyente se debe ser cautos con la información y el manejo de estas drogas.

Teniendo en cuenta por un lado el beneficio probado particularmente en insuficiencia coronaria, hipertensión arterial e insuficiencia cardíaca, además del riesgo adicional que implicaría su suspensión, y por lo otro la falta de evidencia de que la exposición a iECA o BRA se asocie a un mayor riesgo de COVID-19, las sociedades internacionales así como la Federación Argentina de Cardiología y la Sociedad Argentina de Cardiología han recomendado continuar con su prescripción en los casos indicados²³.

Prevalencia de enfermedades cardiovasculares en pacientes con COVID-19.

Basado en el conocimiento de brotes previos de coronavirus, se conoce que la gravedad del síndrome respiratorio primario y el riesgo de resultados adversos aumentan en pacientes con ECV preexistentes y el cardiólogo debe ser particularmente consciente de esta situación en su grupo de pacientes con ECV²⁴.

La variación regional en la proporción de realización de las pruebas de detección para coronavirus, la vigilancia nacional, la recopilación estandarizada de datos y el posible sesgo de muestreo en pacientes hospitalizados con más comorbilidades han complicado los esfuerzos para estimar la prevalencia de ECV en pacientes con COVID-19. Además, la Comisión Nacional de Salud de China (*National Health Commission of China-NHC*) ha reportado que algunos de los pacientes que fueron diagnosticados con COVID-19 consultaron inicialmente debido a síntomas cardiovasculares, tales como palpitaciones y dolor precordial, en lugar de fiebre, tos u otros síntomas respiratorios.

Otros reportes sugieren que hasta el 50% de los sujetos hospitalizados por COVID-19 tienen una enfermedad médica crónica subyacentes, con 40% de ECV o cerebrovascular, y estos casos conllevan un mayor riesgo de complicaciones y mortalidad. La infección con síntomas graves durante el brote previo con MERS-CoV fue más probable que ocurriera en presencia de ECV subyacente: 50% tenía hipertensión y diabetes y hasta el 30% tenía enfermedad cardíaca²⁴.

Un metaanálisis reciente de seis estudios que incluyó a 1.527 pacientes con COVID-19 reportó una prevalencia de hipertensión arterial de 17,1%, enfermedad cardíaca y ce-

rebrovascular de 16,4% y diabetes de 9,7%²⁵. Sin embargo, aquellos que requirieron ingreso a UCI tenían más probabilidades de tener estas comorbilidades en comparación con los que no requirieron UCI^{26,27}. Entre los pacientes con síntomas graves de COVID-19, la presencia de hipertensión arterial fue 58%, enfermedad cardíaca 25% y arritmias 44% tenía arritmia¹. Los enfermos con ECV subyacentes podrían tener un mayor riesgo de muerte²⁸. En un estudio reciente de 191 casos hospitalizados, con una mortalidad del 28%, el 62% eran hombres, solo 6% fueron fumadores actuales y aproximadamente la mitad tenían comorbilidades: 30% hipertensión arterial, 19% diabetes y 8% enfermedad coronaria. En una evaluación multivariada, los predictores más fuertes al ingreso de mortalidad fueron mayor edad ($P = 0,0043$), mayor puntuación SOFA (Evaluación de insuficiencia orgánica secuencial, $P < 0,0001$) y dímero D $> 1 \mu\text{g/L}$ ($P = 0,0033$). Entre las personas que murieron por COVID-19 informadas por el NHC, el 11,8% sin ECV subyacente tenían daño cardíaco sustancial, con niveles elevados de troponina I cardíaca (TnIc) o paro cardíaco durante la hospitalización. Se observaron mayores tasas de mortalidad en 44,672 casos confirmados de COVID-19 de Wuhan, China en pacientes con ECV (10.5%), diabetes (7.3%), hipertensión (6.0%), todos notablemente más altos que la tasa de mortalidad general del 2.3%¹³. Aunque los informes fuera de China son limitados, los datos de Italia sugieren tasas de mortalidad más elevadas, probablemente relacionado a la mayor edad de la población, la presencia de comorbilidades y diferencias en la definición de mortalidad por COVID-19 así como en el testeado de la infección^{29,30}.

Mecanismos potenciales de riesgo aumentado en pacientes con enfermedad cardiovascular.

Se reconoce que las ECV interactúan con vías que regulan la función inmune. La edad es el factor de riesgo más importante para las ECV y el efecto del envejecimiento sobre la función inmune resulta relevante para la susceptibilidad y gravedad de COVID-19, resultando en uno de los principales predictores de mortalidad y morbilidad¹³. Otros factores de riesgo tradicionales como la diabetes y la hipertensión arterial también afectan los mecanismos inmunitarios³¹. Por lo tanto, la ECV prevalente puede ser un marcador de envejecimiento y desregulación inmunológica acelerada y por ello estar relacionada indirectamente con el pronóstico de COVID-19. La incidencia de síntomas cardiovasculares parece estar relacionada con la respuesta inflamatoria sistémica y los trastornos del sistema inmunitario durante la progresión de la enfermedad. Una mayor frecuencia de eventos adversos cardiovasculares después de la infección por COVID-19 también podría desempeñar un papel crucial en el pronóstico, al igual que otras infecciones virales como la influenza, con mecanismo complejos y multifactoriales^{32,33}. Por otro lado, la ECV establecida puede volverse inestable en el contexto de una infección

viral e incrementar el riesgo. Además, el accidente de la placa coronaria, con infarto agudo de miocardio subsiguiente, puede ocurrir como consecuencia de una inflamación sistémica inducida por el virus, como se ha observado con la influenza³⁴. A pesar de que todavía no hay datos precisos con el SARS-CoV-2, resulta de vital importancia recomendar que los pacientes con ECV se vacunen contra influenza y neumococo para evitar la enfermedad combinada del virus³⁵. Los pacientes inmunodeprimidos, como los receptores de trasplantes, requieren atención especial, debido a que los brotes virales previos han señalado una infección particularmente grave en este grupo.

Complicaciones cardíacas agudas del COVID-19.

Los cardiólogos deben estar preparados para ayudar a otras especialidades clínicas en el manejo de complicaciones cardíacas en casos severos de COVID-19. En esta situación clínica, existe un incremento en las citocinas proinflamatorias en pulmón y otros órganos de pacientes con SARS, y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica proporciona un mecanismo potencial para la falla multiorgánica, que puede comprometer la función cardíaca. En casos de SARS-CoV-2 se observa un efecto procoagulante de la inflamación sistémica, lo cual se traduce en el hallazgo frecuente de incremento del dímero-D³⁶. Este estado puede aumentar la probabilidad de trombosis del stent, enfermedad tromboembólica venosa y embolismo sistémico, por lo que se debe considerar la necesidad de ajustar la terapia antiplaquetaria o la anticoagulación.

En un informe reciente, sobre 138 pacientes hospitalizados con COVID-19, la injuria cardíaca aguda, shock y arritmias estuvieron presentes en 7.2%, 8.7% y 16.7%, respectivamente, con una mayor prevalencia entre los pacientes que requieren cuidados intensivos¹. Se han reportado además casos de insuficiencia cardíaca de inicio agudo, infarto de miocardio, miocarditis y paro cardíaco. Al igual que con cualquier enfermedad aguda, una mayor demanda cardiometabólica puede precipitar complicaciones cardíacas y en esta enfermedad son probablemente similares al SARS, MERS e influenza.

Por lo tanto, el manejo interdisciplinario de los casos graves, con prioridad para aquellos con ECV preexistente y el seguimiento clínico prolongado son esenciales, o en presencia de cualquier complicación cardiovascular. Los pacientes que muestran cambios en el ECG, cardiomegalia o cualquier manifestación cardíaca deben realizarse un ecocardiograma. Los equipos de atención crítica y cardiología deben brindar guías y soporte para los casos que requieran asistencia circulatoria extracorpórea con cualquier sistema, incluyendo ECMO (*Extra Corporeal Membrane Oxygenation*).

Injuria miocárdica, miocarditis y síndrome coronario agudo.

Aunque las manifestaciones clínicas de COVID-19 están dominadas por síntomas respiratorios, algunos casos se acompañan de daño cardiovascular severo que a su vez son marcadores de mala evolución. Frecuentemente el compromiso de otros órganos afecta adicionalmente a los enfermos que requieren ingreso hospitalario debido a insuficiencia respiratoria²⁸.

La injuria miocárdica, definida por un aumento en el nivel de troponina, puede ocurrir debido a isquemia miocárdica primaria o a procesos miocárdicos no isquémicos, incluida la miocarditis, y esto se ha observado en algunos pacientes asociado al compromiso respiratorio severo e hipoxia subsiguiente en el contexto de síndrome de distrés respiratorio agudo debido a COVID-19³⁷. El incremento de biomarcadores de injuria miocárdica asociado a anomalías electrocardiográficas y ecocardiográficas es altamente prevalente en pacientes con COVID-19 y se correlaciona con mayor severidad y peor pronóstico. La proporción de elevación de cTnI es de 7-17% de pacientes hospitalizados, y es más común en los admitidos a UCI (22.2% vs. 2.0%, $p < 0.001$) y en los que fallecen (59% vs. 1%, $p < 0.0001$)^{38,39}.

Miocarditis aguda e insuficiencia cardíaca han sido reportadas tanto para MERS-CoV como para SARS-CoV-2. (5-6) Uno de los mecanismos potenciales del daño miocárdico causado por este virus es la interacción entre su proteína espiga y ACE2, la cual se expresa particularmente en el corazón y los pulmones, como se ha discutido previamente¹⁵. Otro mecanismo propuesto es una tormenta de citoquinas gatillada por un desbalance en la respuesta de las células T helpers tipo 1 y 2, que se acompañará de fallo respiratorio e hipoxemia, y provoca daño de células cardíacas⁷. Entre las 68 muertes de una serie de 150 pacientes con COVID-19, 7% fueron atribuidas a miocarditis con fallo circulatorio mientras que en 33% la miocarditis pudo haber contribuido con la mala evolución⁴. También se han reportado casos de miocarditis fulminante en presencia de alta carga viral y con evidencias de infiltrado inflamatorio mononuclear en el miocardio en la necropsia^{40,41,42}. Un meta-análisis demostró que los niveles de TnIc fueron mayores en aquellos con COVID-19 severa comparado con no severos (diferencia media de 25,6 pg/ml; IC95% 6,8-44,5)⁴³.

Los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) tienen más probabilidades de infectarse con el SARS-CoV-2. Por otro lado, el desarrollo de isquemia miocárdica tiene un pronóstico desfavorable, llevando a un deterioro repentino de la condición. La infección por SARS-CoV-2 podría actuar como un factor desencadenante para empeorar la afección y provocar la muerte³⁵.

El desarrollo de vías y protocolos de atención para pacientes con COVID-19 con STEMI sugiere que tanto dentro como fuera de China, este escenario clínico es altamente probable⁴⁴.

Insuficiencia cardíaca y miocardiopatías.

La insuficiencia cardíaca (IC) se observó en 23,0% de los pacientes con COVID-19,(28) y fue más común que el daño renal agudo y se presentó con mayor frecuencia en los que no sobrevivieron a la hospitalización (51,9% vs 11,7%). La ecocardiografía con frecuencia demuestra disfunción diastólica del ventrículo izquierdo subclínica, aunque la probabilidad de ventilación mecánica fue superior en los que presentaban fracción de eyección reducida⁴⁵. No está claro aún si la causa más frecuente de IC es una exacerbación de una disfunción ventricular izquierda preexistente o una nueva miocardiopatía, que pueda estar desencadenada por miocarditis o por estrés⁴⁶. También se debe considerar la IC derecha e hipertensión pulmonar asociada, en el contexto de una enfermedad pulmonar parenquimatosa severa y SDRA.

Por todo esto, el uso de herramientas como ecocardiograma y péptidos natriuréticos, especialmente a la cabecera de la cama, así como la medición de marcadores de injuria miocárdica deben considerarse parte del estándar de cuidado en pacientes admitidos a emergencias y UCI con COVID-19.

Síndrome de distres respiratorio y shock mixto.

En casos severos, COVID-19 puede presentarse como neumonía y síndrome de distrés respiratorio agudo, que se manifiesta como opacidades de vidrio esmerilado en las imágenes torácicas e hipoxemia, con o sin shock distributivo y cardiogénico asociados, al que las poblaciones de ancianos con comorbilidades preexistentes son las más vulnerables⁴⁷. En esta situación, la causa exacta de muerte no es clara, siendo la hipoxemia y disfunción multiorgánica progresiva las causas más probables⁴.

Se pueden observar características similares en el caso de edema pulmonar cardiogénico *de novo* o coexistente. Es importante descartar causas cardiovasculares o mixtas, donde el compromiso cardíaco se superpone a la afección pulmonar primaria por COVID-19. Para el diagnóstico de SDRA se pueden utilizar los criterios de Berlín, basados en el momento del inicio de los síntomas, imágenes con opacidades pulmonares bilaterales y la falta de sobrecarga de volumen⁴⁸. Otras herramientas útiles para el diagnóstico diferencial son los péptidos natriuréticos y el ecocardiograma, que además ayudan a evaluar el estado de volumen y titular la medicación⁴⁹. A pesar que el cateterismo cardíaco derecho ya no se utiliza rutinariamente en estos casos, si las pruebas no son concluyentes y existen dudas acerca de una presentación con compromiso mixto, debe considerarse su realización en estos casos seleccionados para evaluar presiones de llenado, gasto cardíaco y así guiar la toma de decisiones terapéuticas. La correcta identificación del compromiso cardíaco resulta crucial al considerar la asistencia respiratoria mecánica y el soporte circulatorio con ECMO u otras técnicas, ya que va a tener influencia en la selec-

ción del dispositivo. Sin embargo, incluso con el apoyo de ECMO, el pronóstico puede ser malo. En una serie de 52 pacientes críticos con COVID-19, el 83.3% que fue tratado con ECMO no sobrevivió⁵⁰.

Arritmias y paro cardíaco.

Taquicardia, bradicardia, arritmias o incluso la muerte súbita cardíaca son comunes en pacientes con COVID-19. Las palpitaciones inespecíficas fueron parte de la sintomatología de presentación en el 7.3% de una cohorte de 137 pacientes ingresados por enfermedad COVID19⁴⁰. En aquellos hospitalizados, las arritmias se presentaron en 16,7% y fue más común en los admitidos a UCI (44.4% vs. 6.9%)¹. Esta alta prevalencia puede ser atribuible al estrés metabólico, hipoxia, alteraciones neurohormonales o inflamatorias en el contexto de una infección viral, en pacientes con o sin ECV previa. Sin embargo, la aparición de taquiarritmias malignas en el escenario de elevación de troponina debería aumentar la sospecha de miocarditis subyacente⁵¹.

Enfermedad tromboembólica venosa.

Como ocurre en otras infecciones y la inmovilización prolongada, esta población probablemente tenga mayor riesgo de eventos trombóticos. La inflamación vascular también puede contribuir al estado de hipercoagulabilidad y la disfunción endotelial. Si bien no hay datos publicados, existen anomalías en los parámetros de coagulación en individuos hospitalizados con enfermedad grave por COVID-19⁵². Los niveles elevados de dímero D (>1 g/l) se asociaron con la mortalidad intrahospitalaria, incluso después del ajuste multivariable (OR 18,4; IC95% 2,6-128,6; p=0.003)²⁸. Los enfermos que no sobrevivieron a la hospitalización tenían niveles significativamente más altos de dímero D y productos de degradación de fibrina, y el 71.4% de ellos cumplieron con los criterios clínicos para la coagulación intravascular diseminada⁵³. Por ello, en pacientes con COVID-19 gravemente enfermos, con deterioro clínico, hipoxia o inestabilidad hemodinámica, se debe considerar el desarrollo de una enfermedad tromboembólica. Se desconoce el régimen tromboprolifáctico óptimo para estos casos, por lo que deben observarse las estrategias contemporáneas respaldadas por las guías⁵⁴.

Terapia con drogas y COVID-19: Interacciones e implicancias cardiovasculares.

El daño cardíaco relacionado con drogas durante el tratamiento con COVID-19 es una preocupación y debe ser monitoreado. En un estudio de 138 pacientes con COVID-19, el 89.9% recibió medicamentos antivirales como parte del protocolo de investigación o uso compasivo¹. Muchos **medicamentos antivirales** pueden causar insuficiencia cardíaca, arritmias u otros trastornos cardiovascu-

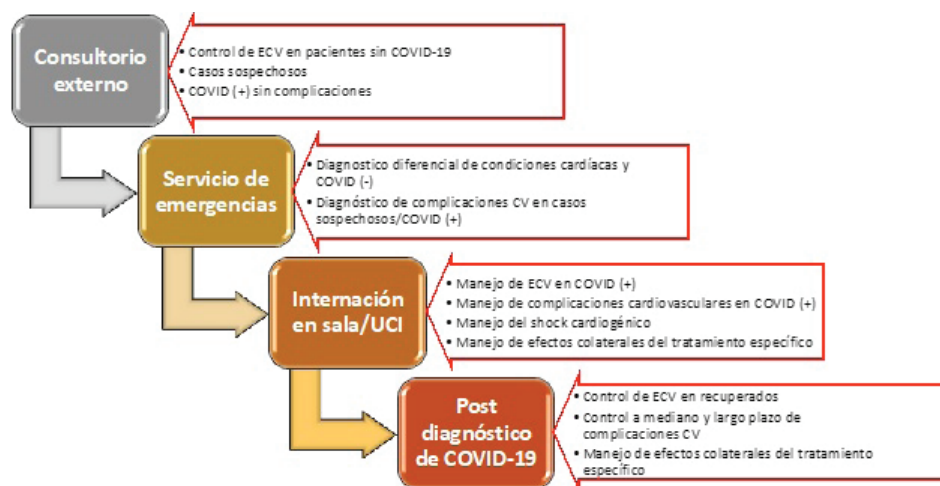


FIGURA 2.

Rol del cardiólogo en el manejo de las ECV en distintos escenarios clínicos de COVID-19. ECV: Enfermedad cardiovascular; CV: cardiovascular; UCI: Unidad de cuidados intensivos.

lares. Remdesivir y ribavirina se unen al sitio activo en la ARN polimerasa dependiente de ARN en SARS-CoV-2: El **Remdesivir** es un fármaco en investigación que ha sido previamente evaluado en la epidemia de Ébola, y ahora esta siendo analizado en pacientes con COVID-19, en ensayos clínicos así como bajo el uso compasivo de Gilead Sciences. La **Ribavirina** se ha utilizado durante años como componentes del tratamiento para la hepatitis C y el VIH y está bajo investigación en ensayos clínicos. **Lopinavir / Ritonavir** inhibe la replicación del virus ARN y también están bajo investigación en ensayos clínicos para COVID19⁵⁵.

Si bien un ensayo clínico randomizados de pacientes hospitalizados con COVID-19 severo, no demostró beneficio con el tratamiento con lopinavir-ritonavir adicionado a la terapia estándar, en el contexto de cuadros respiratorios graves como neumonía y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) e infección por COVID-19, se considera su uso ante la falta de opciones alternativas^{56,57}. Pueden provocar una prolongación del intervalo QT y PR, con potencial riesgo arritmico, y pueden afectar la dosificación de drogas, como los anticoagulantes que requieren reducciones de dosis o medicamentos con efectos mediados por CYP3A y CYP3A4, como rivaroxabán y apixabán e inhibidores de P2Y12⁵⁸.

Numerosos **inmunomoduladores** y medicamentos secundarios están siendo investigados actualmente. La **cloroquina**, que se ha utilizado como agente antipalúdico, bloquea la infección por virus al aumentar el pH endosómico requerido para la fusión virus-célula y tiene actividad inhibitoria en el SARS-CoV2^{59, 60}. Un reciente estudio abierto en casos confirmados con COVID-19 comparó el efecto del tratamiento con 600 mg/día de hidroxcloroquina, con la adición de azitromicina según la presentación clínica con otro grupo no tratado. El tratamiento activo se asoció con reducción / desaparición significativa de la carga viral⁶¹. La cloroquina e hidroxcloroquina tienen potencial toxicidad miocárdica, de intermedia a tardía, que

puede presentarse como miocardiopatía restrictiva o dilatada, o anormalidades de conducción⁶². Además la torsión de puntas es posible con estos medicamentos.

La **metilprednisolona** es otra droga bajo investigación que actualmente se usa para tratar casos severos de COVID-19, complicado son SDRA. La OMS y CDC recomiendan no usar glucocorticoides en las neumonías COVID-19 a menos que hayan otras indicaciones^{63,64}. Su uso se asocia a retención de líquidos, alteración de electrolitos e hipertensión como efectos CV directos, y también puede interactuar con warfarina a través de un mecanismo no descrito⁴².

Las guías de CNHC incluyen al **tocilizumab**, un inhibidor de la IL-6, para el tratamiento de pacientes con formas severas y niveles elevados de IL-6, y esta estrategia esta siendo evaluada en ensayos clínicos⁶⁵.

Como puede el cardiólogo ayudar en esta pandemia.

La intervención del cardiólogo en el manejo de diferentes situaciones cardiovasculares depende del escenario en el cual toma contacto con el paciente. Las recomendaciones generales durante la pandemia son aplicables a todas las personas, independiente de la participación del cardiólogo, incluyendo el aislamiento social, el lavado frecuente de las manos y mantener la distancia entre individuos, así como las recomendaciones para el personal de salud en cuanto al uso de equipos de protección personal. A medida que un individuo transita de un escenario al otro el objetivo es adicionar intervenciones a las utilizadas en la etapa previa. (FIGURA 2).

1- Consultorio externo.

En pacientes ambulatorios resulta de suma importancia optimizar el cuidado de los factores de riesgo así como enfermedades cardiovasculares de todo tipo, desde aquellos con hipertensión arterial, diabetes, obesidad hasta los

que poseen antecedentes de enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca. Esto es aplicable para pacientes sin diagnóstico de COVID-19, como para los casos sospechosos y los confirmados como COVID-19 (+), que cursan su aislamiento en domicilio sin complicaciones, dado que pertenecen a subgrupo de mayor riesgo en particular por encima de 60 años.

- Planear la rápida identificación y aislamiento de los pacientes cardiovasculares, incluso sin síntomas (testeo no selectivo a mayores de 60 años con factores de riesgo o enfermedad cardíaca o vascular establecida).
- Informar adecuadamente sobre el aumento del riesgo y alentar precauciones razonables adicionales de acuerdo con guías internacionales
- Mantener los tratamientos con evidencias demostrada en las diferentes ECV, basados en las recomendaciones de guías nacionales e internacionales
- Recomendar la vacunación al día, incluyendo vacuna antineumocócica dado el mayor riesgo de infección bacteriana secundaria con COVID-19 e influenza de acuerdo con las pautas actuales.
- En la medida de lo posible, en sujetos estables, sustituir las visitas ambulatorias de rutina por contactos virtuales (telefónicas, videollamadas o similares) o de telesalud para evitar contactos nosocomiales.
- Planificación de protocolos de telesalud de emergencia
- Identificar pacientes con COVID-19 (+) que puedan requerir admisión hospitalaria temprana, de acuerdo con la presencia de diabetes, hipertensión arterial, condiciones cardiovasculares y cerebrovasculares, inmunosupresión u otras comorbilidades conocidas, a través del seguimiento domiciliario de temperatura, oximetría de pulso, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y presión arterial, en aquellos con aplicaciones de teléfonos inteligentes u otros dispositivos, asegurando la transmisión diaria. Caso contrario establecer un régimen de contactos que variará según la progresión del cuadro clínico.
- Disponer del aporte de oxígeno, CPAP y atención domiciliaria cuando sea posible

2- Servicio de emergencias.

La admisión a un servicio de emergencias puede realizarse por diferentes motivos, y la prevalencia de casos COVID-19 (+) variará según las características del centro y el momento de la pandemia. La colaboración del cardiólogo resulta relevante en el diagnóstico diferencial de condiciones cardíacas en individuos COVID-19 (-) cuando el cuadro sea poco claro, en el diagnóstico de las complicaciones cardiovasculares en casos sospechosos y confirmados de COVID-19 (+).

- Colaborar con los servicios de emergencias hospitalarios durante el ingreso para evitar el mayor colapso del sistema.
- Tener en cuenta que la transmisión rutinaria de CO-

VID-19 a los trabajadores de la salud sugiere que las precauciones diarias de mitigación de enfermedades infecciosas son insuficientes por lo tanto deben estar preparados para adoptar medidas de protección personal. Se deberían diseñar estrategias de detección de infectados, portadores y aquellos con anticuerpos positivos entre los que toman contacto inicial con estos casos.

- Desarrollar en detalle y ensayar protocolos para el diagnóstico, clasificación, aislamiento y manejo de pacientes con COVID-19 con complicaciones cardiovasculares y / o pacientes cardiovasculares con COVID-19. Estos planes específicos cardiovasculares deben estar en consonancia con los de respuesta a enfermedades infecciosas de todo el hospital y en estrecha colaboración con otras especialidades médicas.
- Los miembros del equipo de atención cardiovascular deben recibir capacitación en la colocación, uso y retiro de equipos de protección personal.
- Tomar en consideración que los síntomas clásicos y la presentación de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o IAM pueden verse ensombrecidos en el contexto de COVID-19, lo que resulta en un diagnóstico insuficiente.
- Para los pacientes con insuficiencia cardíaca o condiciones de sobrecarga de volumen, se debe controlar la administración de líquidos.
- Desarrollar protocolos específicos para el manejo de la insuficiencia cardíaca aguda para pacientes con y sin diagnóstico de COVID-19 que incluyan la utilización de herramientas coadyuvantes para diagnósticos diferenciales como por ejemplo biomarcadores (BNP/NT-proBNP, troponinas de alta sensibilidad, dímero D), ecocardiograma, eco pulmonar, angiotomografía, resonancia magnética.
- Desarrollar protocolos específicos para el manejo del síndrome coronario agudo, con y sin elevación del ST, con especial énfasis en la indicación de cinecoronariografía de urgencia basado en la necesidad de tomar un tiempo adicional para descartar otras causas de aumento de biomarcadores, la decisión del tipo de reperfusión a emplear (trombolíticos o angioplastia) o de cirugía de revascularización, considerando protocolos de limitar el personal en el laboratorio de cateterismo y quirófano al mínimo requerido. Algunas entidades científicas han recomendado el empleo de trombolíticos en lugar de angioplastia primaria por un tema de seguridad, pero sin evidencias. La selección del tipo de reperfusión a emplear se debiera tomar en base al caso individual y a las normativas de cada institución.
- Es importante considerar la creación de modelos predictivos, a través de diversos métodos incluyendo inteligencia artificial para identificar aquellos enfermos con mayor riesgo de intubación o admisión a UCI.

3- Internación en sala / UCI.

Durante el curso hospitalario de sujetos COVID (+), la intervención del cardiólogo puede ser requerida según la gravedad del paciente en salas de internación y en las unidades de cuidados intensivos. Es importante colaborar en el manejo de las ECV, de las complicaciones cardiovasculares que puedan desarrollarse, particularmente en casos de shock cardiogénico, mixto y falla multiorgánica. Además, se debe prestar particular atención a los efectos colaterales del tratamiento específico empleado.

- Evaluar la presencia y controlar la evolución de las complicaciones cardiovasculares que complican la evolución en pacientes con múltiples comorbilidades.
- Las arritmias supra y ventriculares y eventos adversos cardíacos por COVID-19, antivirales u otros tratamientos pueden manejarse como una consulta cardíaca en la UCI.
- En pacientes con insuficiencia multiorgánica, incluida la insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico, paro cardíaco, evaluar el componente cardíaco (ecocardiograma, troponinas de alta sensibilidad, péptidos natriuréticos).
- Evaluar en conjunto con el equipo médico la necesidad de transferencia a un área de mayor complejidad.
- Evaluar en conjunto con el equipo médico la conveniencia de soporte adicional (ECMO, balón de contrapulsación, u otro sistema de soporte percutáneo), incluyendo la participación de un equipo con experiencia.

4- Post diagnóstico de COVID-19.

El escenario de un paciente luego del diagnóstico de COVID (+), haya sido o no admitido al hospital representará un desafío para el control médico, incluyendo al cardiólogo. Habrá que prestar atención a las ECV preexistentes y la necesidad de restablecer los tratamientos y las medidas instituidas en el momento apropiado en los casos recuperados. Dos áreas de especial atención son el control a mediano y largo plazo de complicaciones CV relacionadas a la infección viral y el manejo de los efectos colaterales del tratamiento específico.

- Planificar el monitoreo de las ECV preexistentes o desarrolladas posteriormente a la infección en el seguimiento ambulatorio.
- Colaborar con los programas de salud a instituir, medicina ambulatoria, soporte kinésico, rehabilitación necesarios para devolver al paciente al mejor estado de salud.
- Recordar que la eliminación del virus continúa durante un período prolongado.

BIBLIOGRAFIA

1. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Feb 7]. *JAMA*. **2020**; e201585.
2. Bukhari Q, Jameel Y. Will coronavirus pandemic diminish by summer? (March 17, 2020). Available at SSRN: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3556998>
3. Biondi-Zoccai G, Landoni G, Carnevale R, et al. SARS-CoV-2 and COVID-19: facing the pandemic together as citizens and cardiovascular practitioners. [published online ahead of print, 2020 Mar 9]. *Minerva Cardioangiologia* **2020**; 10.23736/S0026-4725.20.05250-0.
4. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. [published online ahead of print, 2020 Mar 3]. *Intensive Care Med* **2020**; 1-3.
5. Alhagbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle east respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med* **2016**; 36: 78-80.
6. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. [published online ahead of print, 2020 Mar 16]. *Eur Heart J*. **2020**; ehaa190.
7. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* **2020**; 395: 497-506.
8. Li SS, Cheng CW, Fu CL, et al. Left ventricular performance in patients with severe acute respiratory syndrome: a 30-day echocardiographic follow-up study. *Circulation* **2003**; 108: 1798-1803.
9. Pan SF, Zhang HY, Li CS, Wang C. Cardiac arrest in severe acute respiratory syndrome: analysis of 15 cases. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* **2003**; 26: 602-605.
10. Yu CM, Wong RS, Wu EB, et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J* **2006**; 82: 140-144.
11. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* **2016**; 14: 523-534.
12. Zhang S, Diao M, Yu W, et al. Estimation of the reproductive number of novel coronavirus (COVID-19) and the probable outbreak size on the Diamond Princess cruise ship: A data-driven analysis. *Int J Infect Dis* **2020**; 93: 201-204.
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 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. [published online ahead of print, 2020 Feb 24]. *JAMA* **2020**; 10.1001/jama.2020.2648.
14. Mahase E. Coronavirus covid-19 has killed more people than SARS and MERS combined, despite lower case fatality rate. *BMJ* **2020**; 368:m641.
15. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol Sci* **2004**; 25: 291-94.
16. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* **2005**; 111: 2605-10.
17. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest* **2009**; 39: 618-25.
18. Wong CK, Lam CW, Wu AK, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol* **2004**; 136: 95-103.
19. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* **2005**; 11: 875-79.
20. Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* **2005**; 436 (7047): 112-16.
21. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics [published online ahead of print, 2020 Mar 4]. *Drug Dev Res* **2020**; 10.1002/ddr.21656.
22. Bozkurt B, Kovacs R, Harrington B. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>
23. Posición conjunta de las dos Sociedades de Cardiología y de Hipertensión Arterial de la Argentina (SAC/FAC/SAHA) acerca de la utilización de IECA y ARA ante la epidemia de COVID-19. http://www.fac.org.ar/Posición%20Conjunta%20SAC_FAC_SAHA-18-3-2020.pdf
24. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* **2016**; 49: 129-33.

25. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China [published online ahead of print, 2020 Mar 11]. *Clin Res Cardiol.* **2020**; 10.1007/s00392-020-01626-9.
26. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* **2020**; 395: 507-513.
27. 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.
28. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study published online ahead of print, 2020 Mar 11]. *Lancet* **2020**; S0140-6736(20)30566-3.
29. Porcheddu R, Serra C, Kelvin D, et al. Similarity in case fatality rates (CFR) of COVID-19/SARS-COV-2 in Italy and China. *J Infect Dev Ctries* **2020**; 14: 125-28.
30. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* Published online March 23, **2020**. doi:10.1001/jama.2020.4683.
31. Tall AR, Yan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol* **2015**; 15: 104-116.
32. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med* **2018**; 378: 2540-41.
33. Davis MM, Taubert K, Benin AL, et al. Influenza vaccination as secondary prevention for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association/American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* **2006**; 48: 1498-1502.
34. Barnes M, Heywood AE, Mahimbo A, Rahman B, Newall AT, Macintyre CR. Acute myocardial infarction and influenza: a meta-analysis of case-control studies. *Heart* **2015**; 101: 1738-47.
35. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system [published online ahead of print, 2020 Mar 5]. *Nat Rev Cardiol.* **2020**; 10.1038/s41569-020-0360-5.
36. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation* **2001**; 103: 1718-20.
37. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with myocardial infarction, myocardial injury, and non-elevated troponins. *Am J Med* **2016**; 129: 446.e5-446.e21.
38. 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 [published online ahead of print, 2020 Feb 24]. *Lancet Respir Med.* 2020; S2213-2600(20)30079-5.
39. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* **2020**; 579: 270-273.
40. Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province [published online ahead of print, Feb 7]. *Chin Med J (Engl).* **2020**; 10.1097/CM9.0000000000000744
41. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [published online ahead of print, 2020 Feb 18]. *Lancet Respir Med.* **2020**; S2213-2600(20)30076-X.
42. 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.
43. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Mar 10]. *Prog Cardiovasc Dis.* **2020**; S0033-0620(20)30055-4.
44. Zeng J, Huang J, Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Med* [published online ahead of print, 2020 Mar 11]. *Intensive Care Med.* **2020**; 1-3.
45. Harris JE, Shah PJ, Korimilli V, Win H. Frequency of troponin elevations in patients with influenza infection during the 2017-2018 influenza season. *Int J Cardiol Heart Vasc* **2019**; 22: 145-47.
46. Buzon J, Roignot O, Lemoine S, et al. Takotsubo Cardiomyopathy Triggered by Influenza A Virus. *Intern Med* **2015**; 54: 2017-19.
47. Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 11]. *JAMA* **2020**; 10.1001/jama.2020.3633.
48. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* **2012**; 38: 1573-82.
49. Karpaliotis D, Kirtane AJ, Ruisi CP, et al. Diagnostic and prognostic utility of brain natriuretic Peptide in subjects admitted to the ICU with hypoxic respiratory failure due to noncardiogenic and cardiogenic pulmonary edema. *Chest* **2007**; 131: 964-71.
50. MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the most critically ill patients with COVID-19: The potential role of extracorporeal membrane oxygenation [published online ahead of print, 2020 Feb 19]. *JAMA* **2020**; 10.1001/jama.2020.2342.
51. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis [published online ahead of print, 2020 Mar 5]. *Herz.* **2020**; 10.1007/s00059-020-04909-z.
52. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia [published online ahead of print, 2020 Feb 19]. *J Thromb Haemost.* **2020**; 10.1111/jth.14768.
53. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection [published online ahead of print, 2020 Mar 4]. *Am J Hematol.* **2020**; 10.1002/ajh.25774.
54. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv* **2018**; 2: 3257-91.
55. Elfiky AA. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life Sci* **2020**; 248: 117477.
56. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *New Eng J Med* **2020**, March 18 DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
57. Recomendaciones para el abordaje terapéutico de COVID19, en <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico>
58. DeCarolis DD, Chen YC, Westanmo AD. Evaluation of a Potential Interaction Between New Regimens to Treat Hepatitis C and Warfarin: Twelve-Week Post-treatment Follow-up. *Ann Pharmacother* **2017**; 51: 439-40.
59. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* **2020**; 30: 269-71.
60. Gao J, Tian Z, Yang X. Break through: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* **2020**; 14: 72-73.
61. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrobial Agents* 2020. In Press 17 March **2020**. DOI : 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
62. Page RL, 2nd, O'Bryant CL, Cheng D, et al. Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* **2016**; 134: e32-69.
63. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection, Updated February 12, **2020**. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
64. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance: Patient management. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/patient-management>
65. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition). Published by China National Health Commission on March 4, **2020**. Updated