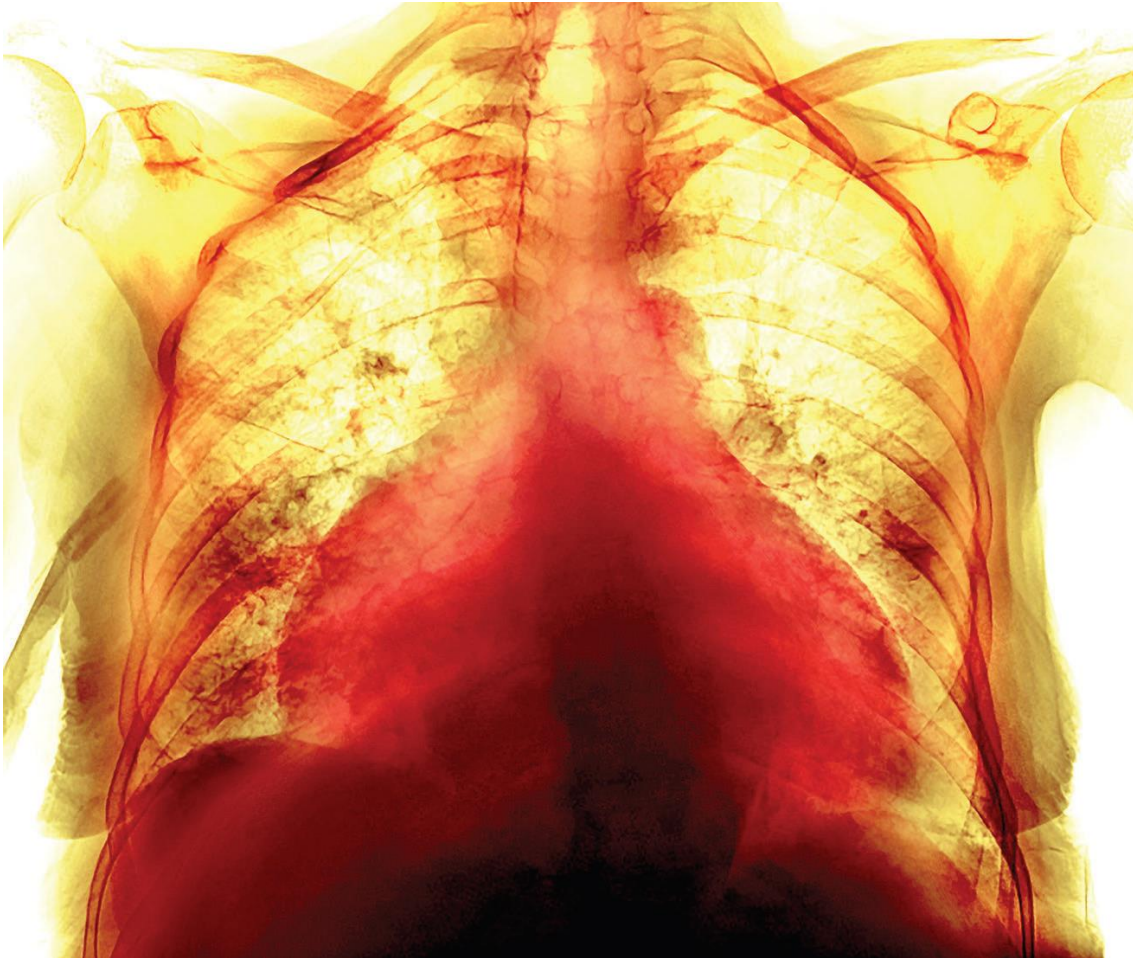


## Los investigadores estudian lo que el COVID-19 le hace al corazón

Jennifer Abbasi

JAMA, 2 de marzo, 2021.

---



El primer signo de daño cardíaco estaba en su sangre. En los primeros informes de casos de Wuhan, China, donde surgió el nuevo coronavirus, un número inesperado de pacientes hospitalizados con la infección respiratoria tenían niveles elevados de troponinas cardíacas, un marcador de injuria del músculo cardíaco. Luego vinieron los ecocardiogramas que sugirieron anomalías funcionales en el corazón de muchos pacientes. Pronto fue obvio que la lesión del miocardio anunciaba un mal pronóstico para los pacientes hospitalizados con COVID-19.

“Estaba bastante claro que las personas que entraban al hospital enfermas y que tenían lesiones cardíacas eran las que estaban en mayor riesgo de requerir ventilación mecánica y, en última instancia, con el mayor riesgo de morir”, dijo Aaron Baggish, MD, director del Programa de Rendimiento Cardiovascular en el Hospital General de Massachusetts.

No fue sorprendente que, a los pacientes con problemas cardiovasculares preexistentes, como insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, hipertensión, era a los que les iba peor, basado en otras enfermedades respiratorias. Pero también lo era en aquellos sin antecedentes de problemas cardíacos, que habían elevado los niveles de troponina.

Los médicos y científicos se preguntaban entonces, como ahora: ¿Qué tan común es la lesión cardíaca en el espectro de la infección por SARSCoV-2, desde los casos asintomáticos hasta la enfermedad crítica?

Los investigadores también están trabajando para explicar el daño cardíaco, y la atención reciente ha pasado de la miocarditis viral a la inflamación sistémica. Pero los expertos dijeron que la pregunta más importante es la clínica: ¿Qué significará la lesión cardíaca asociada al COVID-19, a corto y largo plazo, para las decenas de millones de personas en todo el mundo, infectadas con el virus?

## **Un sospechoso habitual**

---

Al principio de la pandemia, cuando en los informes documentaron los niveles elevados de troponina en los casos graves de COVID-19, la sospecha se convirtió rápidamente en una miocarditis, una enfermedad inflamatoria del músculo cardíaco. La miocarditis, desencadenada con mayor frecuencia por un virus, suele resolverse por sí sola a medida que la infección disminuye. Pero puede causar complicaciones agudas graves, que incluyen arritmias, insuficiencia cardíaca, paro cardíaco y muerte súbita.

Aunque han aparecido algunos informes de casos de una miocarditis fulminante con shock cardiogénico, la forma más súbita y extrema, durante la infección aguda por SARS-CoV-2, el hallazgo ha sido poco común. Las arritmias, que pueden ser fatales, parecen ser más comunes entre los pacientes hospitalizados, aunque no está claro con qué frecuencia se relacionan con la miocarditis. Algunos informes también incluyeron la insuficiencia cardíaca.

Los efectos de la inflamación cardíaca en el COVID-19 son de amplio alcance y, para algunos, parece ser la característica principal de la infección. En marzo, los médicos en Italia determinaron que la inflamación del músculo cardíaco y del pericardio, conocida como miopericarditis, probablemente estaba detrás de la astenia extrema en una mujer de 53 años con una prueba de SARSCoV-2 positiva que presentó síntomas respiratorios leves y fiebre una semana antes.

Los expertos no han llegado a un consenso sobre cuánto tiempo tarda en resolverse la miocarditis viral, en parte porque las sofisticadas herramientas de imagen y los protocolos para diagnosticarla con precisión son relativamente nuevo; además, la duración de los síntomas clínicos puede no coincidir con los biomarcadores serológicos o de imagen. Este desconocimiento ha hecho difícil interpretar algunos hallazgos en pacientes recuperados.

Un estudio publicado en mayo, por ejemplo, examinó a 26 pacientes dados de alta de un hospital de Wuhan después de recuperarse de un COVID-19 de moderado a grave. Los pacientes tenían síntomas que incluían dolor en el pecho y palpitaciones durante un promedio de 47 días al momento se sometieron a resonancia magnética cardíaca (CMR). Catorce pacientes tenían edema, que es el signo clave de la inflamación activa en la CMR. Muchos de también tenían indicadores de cicatrización y disminución de la función del ventrículo derecho.

El informe más alarmante que sugería lesión cardíaca persistente apareció en julio en JAMA Cardiology. Investigadores en Alemania examinaron datos de 100 pacientes, que se consideraban recuperados en base a un resultado negativo de un hisopado nasal. De 2 a 3 meses después de su diagnóstico de COVID-19, 60 de los individuos tenían indicios de inflamación del miocardio en la CMR, e incluso más tenían niveles elevados de troponina. Tres individuos con anomalías severas se sometieron a biopsias que confirmaron la inflamación

activa del muscular cardíaco. Comparado con un grupo control, los pacientes recuperados tenían mayor volumen del ventrículo izquierdo y menor eyección inferior, señales de que sus corazones estaban agrandados y bombeando menos eficientemente.

Algunas cosas, además de la frecuencia de las alteraciones, eran motivo de preocupación. a diferencia del estudio publicado en mayo, dos tercios de los pacientes de este informe no requirieron hospitalización y algunos incluso estaban asintomáticos. Es más, los pacientes eran relativamente joven (49 años, en promedio), y la gravedad del COVID-19 que tuvieron, las condiciones de salud preexistente y el tiempo desde el diagnóstico no sugerían la probabilidad de tener una gammagrafía cardíaca anormal.

Los resultados sugirieron que las puntuaciones de personas por lo demás sanas que se recuperaron de COVID-19, incluso aquellos que no estuvieron muy enfermos, podría tener un potencial daño inflamatorio ardiendo en sus corazones meses después.

Las implicaciones para la salud siguen siendo una pregunta abierta. "Esto puede ser clínicamente intrascendente, o podría conducir a efectos crónicos", Anthony Fauci, MD, director del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID), dijo sobre los hallazgos en una conferencia de la Asociación Americana del Corazón (AHA) en noviembre.

Connie Tsao, MD, MPH, quien dirige investigación clínica con CMR en el Beth Israel Deaconess Medical Center en Boston, estuvo de acuerdo. "La detección de hallazgos en las imágenes cardiovasculares no siempre se traduce directamente en síntomas clínicos, ya sea de forma aguda o crónica ", advirtió en un correo electrónico.

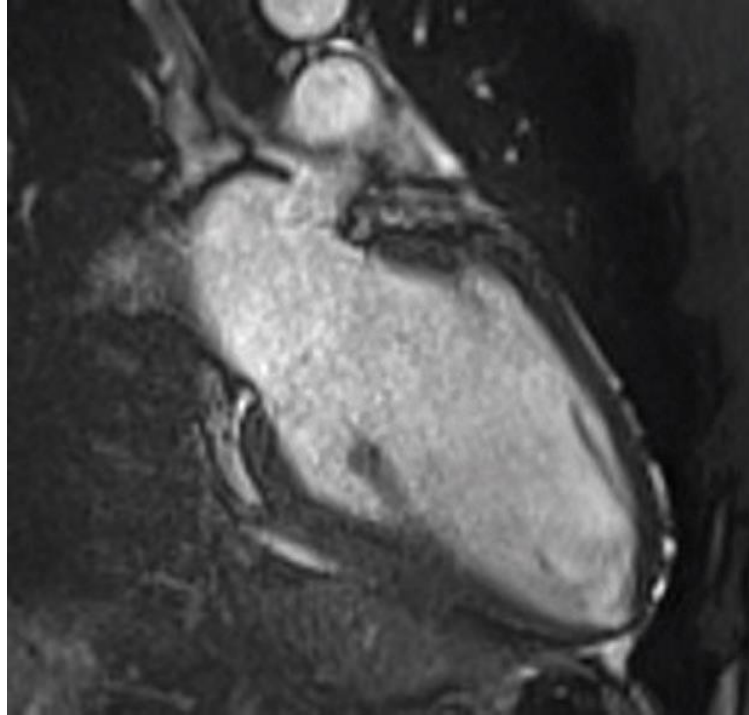
## **Deportes en el centro de la atención**

---

En septiembre, otro informe de imágenes tomó los titulares. Investigaron la miocarditis entre individuos recuperados más jóvenes. De 26 atletas de alta competencia masculinos y femeninos de la Universidad Estatal de Ohio, 4 tenían en la CMR hallazgos compatibles con miocarditis y 8 otros tenían evidencia de cicatrices en sus corazones, aunque ninguno tenía niveles elevados de troponina. Todos los actores del estudio, que fue publicado en JAMA Cardiology, habían tenido infecciones asintomáticas o no graves por SARS-CoV-2, y se escanearon de 11 a 53 días después de estar en cuarentena durante 2 semanas.

En una publicación en su blog, el director del NIH, Francis Collins, MD, PhD, dijo que los resultados suscitaron preocupación a pesar del tamaño pequeño del estudio. Los hallazgos, anotó, "Agregan más evidencia" al estudio alemán. "Eso sugirió que sutiles consecuencias cardíacas de la infección por SARS-CoV-2 pueden ser común en adultos ".

Esas consecuencias pueden ser fatales durante la actividad física, lo que ejerce presión en el corazón. La miocarditis, aunque no es frecuente, desencadena hasta un 12% de los casos de muerte súbita cardíaca entre los adultos jóvenes y es una causa establecida de muerte para los atletas de competición. Durante el año pasado, cardiólogos deportivos como Baggish, que trabaja con el New England Patriots y varios otros equipos profesionales, universitarios y olímpicos, estaban preocupados sobre los atletas con COVID-19 regresando al juego demasiado pronto. Para proteger a los deportistas, el Colegio Americano de Cardiología (ACC) publicó que las recomendaciones para el regreso al juego después del COVID-19 en mayo, que recomendó imágenes cardíacas y otras pruebas antes de que pudieran reanudar los deportes.



CardioRMN que muestra derrame pericárdico (flecha) en un atleta de alta competencia de la Universidad Estatal de Ohio recuperándose de Covid-19

---

La miocarditis ha dejado a un lado a algunos jugadores durante la pandemia, incluido el lanzador de los Boston Red Sox Eduardo Rodríguez, cuya condición fue descubierta en un escaneo en julio. Pero Baggish dijo que no ha visto muchos perfiles cardíacos preocupantes entre los atletas que habían tenido COVID-19 muy leve.

"Lo que vimos en junio, julio y agosto cuando volvió el deporte profesional, y seguidos de cerca por las universidades, es que estábamos haciendo muchas pruebas y no encontrábamos mucho", dijo.

"Las personas en las que estábamos encontrando cosas ... eran los que estaban realmente enfermos con la infección por COVID, lo suficientemente enfermos como para estar en casa en la cama varios días u hospitalizados". Basado en eso, las pautas de ACC actualizadas, que Baggish ayudó a revisar, reservaron las pruebas cardíacas de regreso al juego para los atletas que tenían infecciones moderadas o graves.

Baggish y colaboradores de la Universidad de Washington, junto con la AHA y la Sociedad de Medicina Deportiva Estadounidense, han lanzado el Registro de Resultados para Condiciones Cardíacas en Atletas, para poder así realizar un seguimiento de la salud cardíaca y el estado físico de los jugadores de la National Collegiate Athletic Association, en su vuelta a los deportes después de un diagnóstico de COVID-19.

"Creo que, en los próximos meses, veremos estudios que realmente nos ayudarán a definir si tenemos o no un problema, o si se trataba de mucho humo y muy poco fuego", dijo.

Los datos recientes de una escuela de la Conferencia Big Ten sugieren lo último. En enero, la Universidad de Wisconsin-Madison informó que solo 2 de sus 145 estudiantes atletas que se recuperaron de COVID-19 asintomático a moderado, tenían miocarditis basada en CMR.

## ¿Una pista falsa?

---

De hecho, los datos de las biopsias y autopsias endomiocárdicas sugieren que la miocarditis mediada por virus, que requiere una infección en el miocardio para el diagnóstico patológico; puede no ser común en el COVID-19. "Resulta que hay mucha menos miocarditis de lo que pensamos que originalmente habría", dijo en una entrevista el cardiólogo de Northwestern Medicine, Donald Lloyd-Jones, MD, presidente electo de la AHA.

Para confirmar la miocarditis viral en el corazón de un paciente, un patólogo generalmente busca el virus, así como células inmunes específicas y células del músculo cardíaco lesionadas. Aunque se ha detectado ARN de SARS-CoV-2 en el corazón, esta combinación de infección, respuesta inmune y miocitos dañados no ha sido frecuente.

En un informe, una cantidad sustancial de virus se encontró en 16 de 39 corazones en autopsias, aunque 15 de los órganos tenían un aumento de los genes proinflamatorios, ninguno tenía células inmunes indicativas de miocarditis.

"Si los cambios en la expresión genética pueden traducirse en inflamación, necesita ser estudiado más adelante", el autor principal del estudio Dirk Westermann, MD, del Centro Vascular y Cardíaco de la Universidad de Hamburgo, dijo en un correo electrónico.

Incluso algunos casos confirmados por autopsias, probablemente no hayan sido verdaderas miocarditis, según una revisión de los informes publicados. Es posible que algunos patólogos no utilicen criterios suficientemente estrictos porque no existe una definición formal de miocarditis para las autopsias, dijeron los autores. Los estudios clínicos y de imágenes publicados que sugirieron que la miocarditis por SARS-CoV-2 también pueden haber sesgado los hallazgos de los patólogos.

Los expertos han notado que los estudios de CMR en sí mismos han sido pequeños y tal vez no reflejen a la más amplia población de los supervivientes de COVID-19. Sin el beneficio de los datos de los estudios de base, es posible que el entrenamiento intenso, no el COVID-19, explique las cicatrices de los jugadores de Ohio, por ejemplo.

En cuanto al estudio alemán, los participantes no fueron seleccionados al azar. Muchos de ellos experimentaron dificultad para respirar, agotamiento, palpitaciones y dolor de pecho, lo que puede haberlos llevado a ofrecerse como voluntarios para obtener imágenes. Eso significa que el estudio puede haberse inclinado hacia los pacientes con manifestaciones cardíacas.

Una editorial crítica en *Circulation* también señaló una superposición en el rango de valores de imagen relacionados con la inflamación entre los pacientes recuperados de COVID-19 y un grupo de control con factores de riesgo similares en el estudio. Para la mayoría de los pacientes, "estas eran anomalías muy leves", Patricia Bandettini, MD, médica investigadora senior en el National Heart, Lung, and Blood Institute, confirmó. "Pero", agregó, "Eso no significa que no fueran reales".

Tampoco se sabe cómo estos estudios, los hallazgos de troponina y CMR, se comparan con otras infecciones virales o enfermedades agudas, para las cuales tales pruebas no se realizan de forma rutinaria, señalaron los editorialistas. Miguel Sneller, MD, investigador de inmunorregulación del NIAID, dijo que le gustaría usar la CMR para investigar cuántos pacientes que se han recuperado de la influenza tienen signos de inflamación del corazón. "Ojalá pudiera ver si esto es algo específico para este coronavirus o si es algo que puedes ver con cualquier virus", dijo.

Matthias Friedrich, MD, jefe de imágenes cardiovasculares de la Universidad McGill Health Center en Montreal, dijo que hay algo único sobre el nuevo coronavirus: su afinidad por el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2).

La ACE2 se encuentra en las células de los pulmones, el corazón, y otros órganos, y en células endoteliales que recubre los vasos sanguíneos del cuerpo. Cuando el SARS-CoV-2 se une al ACE2 para ganar la entrada a la célula, bloquea muchas de las funciones del receptor, como mantener una adecuada permeabilidad vascular.

Durante su pelea con el COVID-19, el ACE2 es regulado negativamente, explicó Friedrich. Los vasos sanguíneos, incluso los cardíacos, se vuelven más permeables, permitiendo un flujo excesivo de líquido hacia el espacio intersticial del miocardio. Según Friedrich, el edema leve es un hallazgo común de RMC en los informes publicados y los entre pacientes ambulatorios de COVID-19 él lo está estudiando. Tanto los vasos sanguíneos con fugas, como la inflamación sistémica, pueden causar el edema, que en algunos casos ha durado tanto tiempo como 12 semanas. "El edema probablemente juega un papel muy importante papel en la lesión cardíaca en COVID", dijo, y podría ayudar a explicar la fatiga continua de algunos pacientes.

Si los vasos sanguíneos con fugas causan edema, la dexametasona, que mantiene la barrera de células endoteliales y se utiliza para reducir la inflamación del cerebro, tiene el potencial de ayudar, dijo Friedrich. En un artículo reciente, él y sus colegas plantearon la hipótesis de que la capacidad de los glucocorticoides para tratar el edema en los tejidos, incluido el miocardio, podría, en parte, explicar cómo redujo la mortalidad entre los pacientes hospitalizados que reciben soporte respiratorio en un ensayo reciente de COVID-19 que cambió la práctica.

## **Muchos culpables**

---

En diciembre, un informe de caso describió troponina elevada, una función sistólica del ventrículo izquierdo severamente deprimida y síntomas de falla cardíaca asociados con la infección por SARSCoV-2 en un bebé de 2 meses, que sobrevivió a la enfermedad. "Creemos que fue una miocarditis viral aguda que causó problemas insuficiencia cardíaca en este bebé", Madhu Sharma, MD, un cardiólogo pediatra asistente que trató al paciente en el Hospital de Niños de Montefiore en el Bronx, dijo en un correo electrónico.

Aunque una infección directa como esta puede ocurrir, muchos expertos ahora creen que la inflamación sistémica que se origina en los pulmones o vasos sanguíneos infectados, no una infección de los miocitos, explica la mayoría de los hallazgos de lesión miocárdica entre los pacientes hospitalizados con COVID-19. Los mensajeros de las células inmunes llamadas citocinas, circulando a través del cuerpo, podrían inducir la inflamación de músculo cardíaco. La inflamación sistémica también podría desencadenar arritmias y desestabilizar las placas coronarias, lo que lleva a la rotura de placa y al infarto de miocardio tipo 1 (MI) o ataque cardíaco, la causa más común de troponinas elevadas.

Un estudio reciente con macacos Rhesus respalda el papel de la inflamación sistémica. Investigadores de la Universidad de Emory, dirigidos por la cardióloga Rebecca Levit, MD, descubrieron una mayor cantidad tejido cicatricial en los corazones de los monos que se infectaron con SARS-CoV-2 dos semanas antes, que en un grupo control no infectado. Sin embargo, no detectaron virus o glóbulos blancos en el tejido infectado de los monos.

"Suponemos que las células de sostén del corazón, los fibroblastos, pueden estar respondiendo a la inflamación sistémica", dijo Levit en un email. "La activación de estas células puede llevar a la fibrosis".

Además, varias otras manifestaciones del COVID-19 pueden dañar el músculo cardíaco, incluido un desequilibrio de suministro y demanda de oxígeno en el corazón (IM tipo 2), coágulos de sangre, sepsis, miocardiopatía inducida por estrés, y el síndrome inflamación multisistémica. Los niveles de troponina también podrían representar la gravedad del COVID-19 porque las enfermedades críticas pueden empeorar a las enfermedades cardiovasculares preexistentes.

La clasificación de la fuente de la lesión miocárdica podría orientar los tratamientos para salvaguardar al corazón. De cara al futuro, herramientas de investigación novedosas, como las células cardiovasculares derivadas de las células madre, podrían utilizarse para modelar cómo la infección por SARS-CoV-2 causa daño cardíaco. Los investigadores han comenzado a infectar estas células cultivadas en laboratorio para comprender los mecanismos precisos de lesión de las células cardíacas.

Uno de esos estudios encontró que el SARS-CoV-2 es tóxico para los cardiomiocitos derivados de células madre. "Nuestro objetivo es definir molecularmente esta citotoxicidad para desarrollar terapias cardioprotectoras específicas", dijo en un correo electrónico la investigadora Melanie Ott, MD, PhD, directora de Gladstone Instituto de Virología en San Francisco. "Proteger al corazón de los efectos directos o indirectos de la infección parece ser cada vez más importante".

### **Seguimiento de supervivientes**

---

Los investigadores están ansiosos por saber qué significado tienen para los pacientes los niveles elevados de troponina y las imágenes anormales, meses y años después de su aparición.

La insuficiencia cardíaca crónica de nueva aparición es una preocupación. Los problemas de falla de bomba no están muy extendidos entre los pacientes hospitalizados, aunque algunos estudios han identificado disfunción sistólica ventricular en algunos de ellos. También hay evidencia de anomalías del ventrículo derecho y de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, lo que podría aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, entre los supervivientes del COVID19 grave. Un estudio de pacientes hospitalizados con niveles elevados de troponina descubrió una alta tasa de cicatrices, similares a la de la miocarditis, sin edema, aproximadamente un mes después de que fueron dados de alta, un hallazgo que sugiere que las cicatrices pueden ser permanente.

Algunos temen que incluso entre los pacientes con infecciones más leves, la inflamación sostenida pudiera causar problemas futuros como cicatrices, arritmias e insuficiencia cardíaca, pero solo el tiempo dirá. Si se prolonga, como el estudio alemán sugiere que puede ser después de la infección por SARS-CoV-2, el edema podría conducir a una fibrosis irreversible, lo que "se traduce en pacientes con insuficiencia cardíaca, 5, 10, 15, 20 años en el camino a partir de ahora", dijo Friedrich.

Mientras tanto, muchos cardiólogos sospechan que las anomalías cardíacas podrían contribuir a los síntomas persistentes de COVID-19 "transportistas de larga distancia, portadores prolongados o long haulers": astenia, falta de aire, opresión en el pecho y palpitaciones. "Estoy

convencida de que es al menos un componente", dijo en una entrevista Jeanette Schulz-Menger, MD, cardióloga de la Universidad Charité de Medicina y la Clínicas Helios, ambas en Berlín, Alemania.

Levit tiene una mentalidad similar. "Estamos viendo clínicamente que muchos pacientes, incluso meses después de que se recuperan, todavía tienen dificultad para respirar y fatiga, y por supuesto que puede haber una patología pulmonar que contribuya a eso", dijo. "Pero me preocupa que potencialmente haya una toxicidad cardíaca que pudiera estar afectando a estos pacientes durante mucho tiempo. Normalmente, si hay fibrosis en el corazón, no se resuelve".

Las investigaciones en curso en alrededor del mundo podrían empezar a responder estas preguntas. "Ciertamente estamos luchando para comprender cuál es el mecanismo subyacente para estos COVID long haulers"

Dijo Lloyd-Jones. "Creo que queremos entender un poco más sobre si hay una inflamación directa del miocardio en curso o si este es un espectador secundario de ciertos tipos de inflamación que pueden estar contribuyendo a esos síndromes".

Sneller es el investigador principal de un estudio que rastreará la salud de cientos de sobrevivientes de COVID-19 y un grupo de control durante los próximos 3 años. Dijo que espera tener datos de los primeros 100 inscriptos temprano. Esta primavera, Bandettini, un colaborador, está supervisando las imágenes de CMR para detectar inflamación, disminución del flujo sanguíneo y otros cambios en el músculo cardíaco. "¿Esto se traducirá en algo en el futuro? Yo no creo que lo sepamos con certeza", dijo.

**Referencias.** Disponibles en hipervínculos insertos en artículo original.