

Taquicardia sinusal post-COVID-19: patogenia, identificación y estratificación temprana

Post-COVID-19 sinus tachycardia: pathogenesis, identification and early stratification

Marco A. Hernández-Mercado¹, Verónica Hernández-Tirado¹, Luis A. Tirado-García¹,
Jaime Rivera-Figueroa² y Norma E. Morales Bernal^{1*}

¹Departamento de Cardiología, Centro Médico "Lic. Arturo Montiel Rojas", Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMYM), Estado de México; ²Departamento de Cardiología-Electrofisiología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y la Nutrición, Salvador Zubirán, Ciudad de México. México

Resumen

La COVID-19 ha sido responsable de una alta morbilidad, la cual se caracteriza principalmente por síntomas respiratorios. Su ingreso a la célula está favorecido por la enzima convertidora de angiotensina tipo 2, presente en diversas células del organismo con efectos sistémicos. Los principales síntomas en el sistema cardiovascular son arritmias, insuficiencia cardíaca, choque cardiogénico, síndrome coronario agudo, bradicardia y taquicardia sinusal. Esta enfermedad tiene un pronóstico dependiente de factores genéticos y demográficos, con una evolución a la recuperación, la muerte o secuelas; a esto último diversos autores lo han descrito como «síndrome post-COVID-19». El compromiso cardiovascular se ve reflejado por la alta incidencia de taquicardia, detectada en el seguimiento de pacientes recuperados de la COVID-19 que refieren palpitaciones, y al explorar los signos vitales se comprueba el aumento en la frecuencia cardíaca. Sin embargo, su patogenia es desconocida, motivo por el que se realizó una revisión sistemática con el propósito de proponer hipótesis sobre los mecanismos fisiopatológicos para explicarla, algoritmos para la detección temprana y un tratamiento estratificado, para así contribuir en futuras investigaciones sobre esta asociación de taquicardia como daño cardiovascular posterior a la COVID-19, debido a la escasa evidencia científica sobre el tema.

Palabras clave: Post-COVID. Taquicardia. COVID-19. SARS-CoV-2.

Abstract

COVID-19 has been responsible for a high morbidity-mortality which is characterized by respiratory symptoms; its entrance to the cell is favored by angiotensin-converting enzyme 2, which is found in a variety of cells with systemic effects. The main symptoms in the cardiovascular system are: arrhythmia, heart failure, cardiogenic shock, acute coronary syndrome, bradycardia and sinus tachycardia. This disease has a prognosis that depends on genetic and demographic factors, with a progress whether to recovery, death or aftermath, then latter being described as "post-COVID-19 syndrome". Cardiovascular compromise is reflected by the high incidence in tachycardia detected in tracing of the recovered patients of COVID-19 that refer palpitations and that during exploration of vital signs can be ascertained by an increase in heart frequency. Nevertheless its pathogenic features are still unknown, for this reason a systematic review was made with the purpose of proposing hypotheses about the physiopathological mechanisms to explain it, algorithms for early detection and a stratified treatment, so it would

Correspondencia:

*Norma E. Morales-Bernal
E-mail: elisusumb@hotmail.com

Fecha de recepción: 13-07-2021

Fecha de aceptación: 08-11-2021

DOI: 10.24875/RCCAR.21000087

Disponible en internet: 08-11-2022

Rev Colomb Cardiol. 2022;29(4):485-494

www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2021 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

contribute to future investigations about the association of tachycardia as cardiovascular damage after COVID-19, due to the lack of scientific evidence in this topic.

Keywords: Post-COVID. Tachycardia. COVID-19. SARS-CoV-2.

Introducción

La pandemia causada por la COVID-19 (enfermedad por coronavirus 2019) inició en diciembre de 2019 al confirmar casos de neumonía con una etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China. El 9 de enero de 2020 se reconoció que el patógeno causante era un nuevo tipo de coronavirus, que se nombraría SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*). Este virus es perteneciente a la familia *Coronaviridae*, orden nidovirales y género betacoronavirus, con proteínas S (*spike* o espícula) en su membrana y capacidad infectante al unirse, entre otros, con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), permitiendo su entrada a ciertas células del organismo¹. Aunque la mayoría de las manifestaciones son de origen respiratorio, existe afectación de otros sistemas, como el sistema cardiovascular, en el cual el signo más común es la taquicardia, y en estudios de seguimiento a pacientes recuperados de infección por SARS-CoV-2 se ha encontrado que el 44% tenían anomalías cardiovasculares.

Dani et al.² mencionan «COVID postaguda», conocido coloquialmente como «COVID prolongada», surgiendo como un nuevo síndrome que comprende un grupo de síntomas que incluyen disnea, dolor precordial, intolerancia ortostática y palpitaciones que pueden durar semanas o meses, incluso después de una enfermedad leve. Herrera et al.³ han propuesto el término europeo de «COVID crónica o de largo plazo».

La intolerancia ortostática y la taquicardia sinusal en reposo están catalogadas dentro del síndrome de intolerancia ortostática transitoria de la denominada infección «COVID prolongada»². En el síndrome de COVID prolongada se ha documentado que las manifestaciones cardiovasculares son frecuentes, y dentro de ellas, los trastornos de la frecuencia cardíaca (FC), como taquicardia/bradicardia, en una relación 8:2⁴.

Por ello, los intereses de este artículo son explicar las causas y los mecanismos fisiopatológicos propuestos de la taquicardia sinusal post-COVID-19, su persistencia como signo aislado y no asociado a enfermedades coexistentes en la COVID-19, así como proponer un algoritmo para identificación, estratificación y estrategias terapéuticas.

Fisiopatología de la infección y manifestaciones cardiovasculares

De acuerdo con las características, el virión SARS-CoV-2 interacciona con las células mediante la proteasa transmembranal serina 2 (TMPRSS2), que escinde la proteína S del virus, internalizándose por medio de la ECA2, con una afinidad de 10 a 20 veces mayor que el SARS-CoV, inducida por la subunidad S2^{1,5,6}. El virus SARS-CoV-2 se presenta clínicamente como un cuadro neumónico bilateral y difuso con potencial afectación en la mucosa oral, gastrointestinal, hepática, renal y cardíaca, por la presencia de estos receptores^{1,5,6}. La infección del SARS-CoV-2 interactúa con el sistema renina-angiotensina-aldosterona cuando el virión SARS-CoV-2 se internaliza a las células de varios tejidos, principalmente en el pulmón a través de los neumocitos tipo 2 uniéndose a la ECA2, la cual transforma la angiotensina 2 a angiotensina 1-7, que cuenta con efectos vasodilatadores, antiproliferativos y antiinflamatorios^{1,5,6}.

El SARS-CoV-2 induce la producción de daño cardíaco agudo e insuficiencia cardíaca, con un aumento en los niveles de troponina asociados a mayor mortalidad, relacionada con la respuesta inflamatoria sistémica y la activación de la respuesta inmunitaria excesiva propiciada por una «tormenta de citocinas», cuyo efecto es un extenso daño tisular con disfunción de la coagulación. Aunado a una placa coronaria preexistente, causa una lesión endotelial, la consecuente oclusión del vaso afectado y un riesgo elevado de infarto agudo de miocardio^{1,7}.

Los niveles séricos de interleucina (IL) 6 y de proteína C reactiva (inducida por IL-6) persisten elevados incluso 45 días después de la infección, asociados a la progresión y la gravedad de la enfermedad⁸. Con la inflamación sistémica existente y la alteración pulmonar hipóxica se promueven la agregación plaquetaria, la trombosis pulmonar y el daño de las células endoteliales; estos desencadenan un estado de hipercoagulabilidad y daño miocárdico con alteraciones orgánicas y falla sistémica^{1,5,6}. La afectación del aparato cardiovascular también puede ocurrir por diseminación hemática y linfática desde las vías respiratorias. La unión del SARS-CoV-2 con la ECA2 expresada en los cardiomiocitos, los fibroblastos cardíacos y las células del endotelio coronario se asocia con la entrada del virus a las

células, alteración de las vías de señalización, replicación del virus dentro de la célula afectada, salida del virus de la célula (por lisis celular) y alteración de la membrana del sarcolema para infectar otras células cardíacas, lo que explicaría la alta incidencia de manifestaciones en el sistema cardiovascular^{1,7}.

Normalmente la respuesta inmunitaria innata y adaptativa limita la replicación del virus dentro de la célula; sin embargo, el virus puede persistir dentro del miocardio. En un estudio⁹, los pacientes recuperados de la infección por la COVID-19 (78%) tenían compromiso cardiovascular detectado por resonancia magnética estandarizada, independientemente de las condiciones preexistentes, la gravedad, el tiempo desde el diagnóstico y la presencia de síntomas cardíacos.

Hipotensión

Se asocia con disfunción sistólica ventricular izquierda en el contexto de choque por la acción directa del virus o el aumento de citocinas proinflamatorias, como la IL-1 y el factor de necrosis tumoral alfa y en hospitalización representa un 50.9 % de los casos^{1,7,10}.

Arritmias

Tiene una prevalencia del 16.7 a 19.6% en hospitalización y 44.44% en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Es una consecuencia de la toxicidad sobre el tejido miocárdico, incluso en fase de convalecencia. El daño miocárdico es sinérgico con la hipoxia, el estrés neurohormonal, la liberación de citocinas y las alteraciones hidroelectrolíticas^{1,7}. Hay una mayor incidencia de taquicardia ventricular y fibrilación ventricular en pacientes con lesión miocárdica que en aquellos sin lesión miocárdica, lo que sugiere una fuerte relación entre compromiso cardíaco y arritmia en los pacientes con COVID-19⁵. Chen et al.¹¹ encontraron que la hipopotasemia en el paciente con COVID-19 es frecuente y se asoció a elevación de K⁺ urinario ($\mu\text{mol/g}$ de creatinina), y en casos graves persiste a pesar de la sustitución exógena de K⁺, al no conseguir su normalización sérica. Menores niveles de K⁺ urinario se correlacionan con el equilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la función de la ECA2 vuelve a su estado basal.

Fibrilación auricular

El metaanálisis realizado por Liao et al.¹², que incluyó 56 estudios, reportó una incidencia general de

arritmias posterior a la COVID-19 del 16.8%, de las cuales se demostró una incidencia del 8.2% para fibrilación auricular/*flutter* auricular/taquicardia auricular. Yu et al.⁴ encontraron un caso de fibrilación auricular paroxística transitoria en un estudio que incluyó a 121 sujetos; ocurrió 8 días después de la hospitalización, con una duración de 1 día y remitió espontáneamente sin tratamiento.

Daño miocárdico asociado a isquemia miocárdica

Los pacientes con factores de riesgo para enfermedades coronarias presentan un riesgo elevado de síndrome coronario agudo (SCA), por el aumento de la demanda miocárdica de oxígeno debido al proceso infeccioso o al efecto de las citocinas circulantes asociadas al proceso inflamatorio⁷. El infarto agudo de miocardio se puede clasificar en tipo I, debido a la rotura de una placa de ateroma, y tipo II, por alteración en el aporte/demanda de oxígeno y frecuentemente secundario a una enfermedad grave. La trombosis microvascular en los vasos coronarios por el proceso de coagulación intravascular diseminada contribuye a la lesión del miocardio⁵. El daño miocárdico se relaciona con la gravedad del proceso inflamatorio y la disfunción ventricular; favorece la aparición de daño renal agudo, coagulopatías agudas y arritmias ventriculares malignas^{5,7}.

Taquicardia

En un estudio realizado por Yu et al.⁴ se observó que la manifestación más frecuente fue la taquicardia sinusal, particularmente en pacientes afebriles entre la segunda y la tercera semana de hospitalización, que no se explicaba por la coexistencia de hipotensión arterial.

Durante el seguimiento de la recuperación de la COVID-19, según el estudio realizado por Yu et al.⁴ se registró taquicardia sinusal en el 71.9%, definida como una FC > 100 latidos por minuto (lpm). Las formas de presentación de taquicardia sinusal son las siguientes:

- Taquicardia sinusal inapropiada: FC en reposo elevada no paroxística > 100 lpm o una frecuencia promedio > 90 lpm medido con un monitor ambulatorio de 24 horas¹³.
- Taquicardia postural ortostática (TPO): se define como un síndrome clínico de intolerancia ortostática caracterizado por un incremento en la FC $\geq$ 30 lpm, generalmente con FC que supera los 120 lpm en

Tabla 1. Mecanismos fisiopatológicos en la taquicardia sinusal post-COVID

1. Disfunción autonómica	Intrínseca	Taquicardia postural
		Síndrome de Nodo enfermo
	Extrínseca	
1. Cambio a una respuesta linfocítica TH1* y actividad parasimpática hacia una TH2+ y simpática	Sueño	
	Glutación	
	Hipoxia Pulmonar Ventilatoria	
2. Hipopotasemia		
3. Tromboembolia Pulmonar (TEP)		
4. Miocarditis		
5. Medicamento usados como terapia a la infección por COVID-19		

*TH1: T helper 1, +TH2: T helper 2

bipedestación, en un intervalo de 10 minutos en esta posición u obtenido en una prueba de inclinación (*head-up tilt*), y no debe asociarse a hipotensión ortostática (disminución en la presión arterial sistólica ≥ 20 mmHg o disminución ≥ 10 mmHg de la presión arterial diastólica)¹⁴.

- Disfunción del nodo sinusal: según Rizo et al.¹⁵, es «la incapacidad en la adecuada formación de los impulsos sinusales o en su propagación a las aurículas debido a un trastorno intrínseco del nodo sinusal que provoca un conjunto de síntomas, signos y manifestaciones electrocardiográficas características, que forman parte del complejo clínico electrofisiológico denominado disfunción sinusal».

Mecanismos fisiopatológicos propuestos para explicar la taquicardia post-COVID-19

Según Cimino et al.¹⁶, debido a que la mayoría de los coronavirus comparten una estructura viral y una vía de infección similar, los mecanismos de infección propuestos para otros coronavirus también pueden ser aplicables al SARS-CoV-2, por lo que planteamos los siguientes mecanismos fisiopatológicos (Tabla 1):

- 1. Disfunción autónoma:** La amplia expresión de ECA2 en los tejidos nerviosos, como en el centro autonómico a nivel de la médula inferior, y la naturaleza neurotrópica del SARS-CoV-2, podrían convertir a las fibras nerviosas cardíacas en un sitio de alta invasión¹⁷. La variación y la selección natural le

permiten crear nichos, como el sistema nervioso central, con menor amenaza inmunológica para su supervivencia¹⁸.

La hipoxemia, la inflamación y la microtrombosis causan daño a los receptores de estiramiento pulmonar, a las fibras C en la pared alveolar, a los barorreceptores en los senos carotídeos y a los metaborreceptores generalizados, los cuales son fundamentales para integrar el ciclo respiratorio, la FC y la resistencia vascular en los cambios de presión arterial y ventilatoria. Esto compromete la capacidad de respuesta a estímulos locales, la actividad de impulso en las fibras glossofaríngeas, vagales aferentes, y el flujo de salida reflejo¹⁷.

La disfunción autónoma puede ser de dos tipos: intrínseca, cuando la afectación es directa al sistema nervioso autónomo (SNA), y extrínseca, cuando preexisten cardiopatías¹⁹.

A. Disfunción autónoma intrínseca

– Taquicardia postural ortostática

Habitualmente la caída en el retorno venoso, que sucede al tomar la postura erguida, produce un menor estiramiento de estos receptores, disminuyendo la descarga aferente al sistema nervioso e incrementando la descarga simpática, generando vasoconstricción sistémica. Al tomar la posición erguida causa hipotensión que estimula los receptores de alta presión en el seno carotídeo, reduciendo la descarga vagal eferente al nodo sinusal, produciendo un incremento de la FC (de 10 a 15 lpm) y de la presión diastólica (de 10 mmHg), con cambio mínimo o nulo en la presión sistólica. El volumen sanguíneo torácico disminuye en un 30% y con menor gasto cardíaco (aumenta la FC

como mecanismo compensador), y esto activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona; cuanto más bajo sea el volumen, mayor será su grado de activación. Si el proceso no se limita, generará hipotensión y aumento sostenido de la FC, suficientes para producir hipoperfusión cerebral, hipoxia y pérdida de la consciencia²⁰.

Dani et al.²¹ plantearon la hipótesis de que la disfunción autónoma presentada en la COVID-19 podría estar mediada por el propio virus, mediante dos mecanismos:

- El primero, por la tormenta de citocinas proinflamatorias en respuesta al SARS-CoV-2 que resulta de una activación simpática, a diferencia de la estimulación vagal que resulta en una respuesta antiinflamatoria.
- Un segundo mecanismo es el inmunomediado (síndromes neurológicos), por el cual algunos trastornos autonómicos, como los observados en la hipotensión ortostática (OH) y en la TPO, se asocian con anticuerpos, por ejemplo, para los adrenoreceptores α/β y los receptores muscarínicos y nicotínicos. Por lo tanto, se especula sobre un mecanismo inmunomediado por un componente autoinmunitario subyacente al síndrome post-COVID-19 que puede ser la etiología de este trastorno^{19,21}.

Miglis et al.²² reportaron el caso de una paciente que desarrolló TPO varios meses después de la infección confirmada por SARS-CoV-2 (por tomografía computarizada, reacción en cadena de la polimerasa y anticuerpos IgG e IgM). Las pruebas autónomas demostraron características de TPO hiperadrenérgica y una taquicardia postural exagerada; persisten 5.5 meses después del inicio de los síntomas. La infección es un desencadenante bien descrito de TPO, con un 28-41% de los pacientes reportando su inicio después de un pródromo viral²².

– Disfunción del nodo sinusal

Aunque la mayoría de los casos reportados de disfunción del nodo sinusal relacionados a COVID-19 se presentan con bradiarritmias, incluyendo asistolia, algunos pacientes pueden registrar taquicardia sinusal en el seguimiento. Se ha demostrado que algunos coronavirus pueden propagarse al centro cardiorrespiratorio medular a través de quimiorreceptores y mecanorreceptores en el pulmón y las vías respiratorias inferiores. La mortalidad asociada a COVID-19 puede ser el resultado de una disfunción de este centro en el tronco encefálico o de una disfunción autonómica por alteración del sistema nervioso cardíaco intrínseco,

con la subsecuente disfunción del nodo sinusal¹⁶. Las taquiarritmias auriculares inducen la remodelación celular del nodo sinusal, y debido a la elevada frecuencia de taquicardia durante la COVID-19 se explica una taquicardia persistente posterior a esta²³.

B. Disfunción autónoma extrínseca

En la COVID-19, como se mencionó anteriormente, existe un riesgo de presentar un SCA, lo que genera un daño isquémico a los nervios autónomos cardíacos y el SNA cardíaco responde de forma aguda para preservar la homeostasis. Esto implica un aumento de la actividad simpática y una disminución de la actividad parasimpática para mantener la contractilidad cardíaca y el gasto cardíaco. Además, la tormenta de citocinas estimula una señalización aferente alterada y persistente. Esto da lugar a una reorganización funcional del SNA y a alteraciones en el procesamiento neuronal, lo que conduce a una alteración entre el control central (sistema nervioso central) y el periférico (ganglios cardíacos intratorácicos). La disfunción cardíaca puede causar cambios a corto y largo plazo en las redes neuronales, lo que resulta en respuestas reflejas exageradas¹⁹.

2. Cambio de una respuesta linfocítica tipo Th1 y actividad parasimpática hacia una linfocítica tipo Th2 y simpática

Debido a la naturaleza neurotrópica del SARS-CoV-2, proponemos una vía fisiopatológica similar a la infección por otro virus, como el de la inmunodeficiencia humana, el cual muestra neurotropismo, ya que se han reportado altas concentraciones en el hipocampo, los ganglios basales y otras regiones implicadas en la regulación hipotalámica. La activación de la respuesta al estrés del huésped por parte del virus permite el cambio del equilibrio inmunitario del huésped a linfocitos T *helper* (Th) 2, y al alterar la inmunidad del huésped por la modulación del equilibrio simpático-vagal e impulsar el equilibrio autonómico hacia un sesgo simpático puede contribuir a un entorno inmunitario más favorable a los virus y sesgado por Th2¹⁸.

A. Sueño

Al igual que algunos virus respiratorios que interrumpen el sueño del huésped, período que normalmente está dominado por el sistema parasimpático y Th1, se sustituye por una respuesta simpática y Th2. La alteración del sueño perturba el ciclo sueño-vigilia, por modulación directa en el sistema nervioso central e indirectamente sobre los centros del sueño, por modulación endocrina (cortisol, melatonina), desencadenado por accesos de tos nocturna que despiertan al huésped¹⁸.

B. Glutación

La alta expresión de ECA2 en el hígado hace de este un blanco potencial para infección por SARS-CoV-2, tanto en el sujeto sano como en el paciente con enfermedad hepática preexistente. La incidencia de lesión hepática asociada específicamente a COVID-19 varía del 14.8% al 53%. Se ha demostrado lesión hepática en pacientes con SARS, manifestada por elevación leve y moderada de la alanina aminotransferasa y de la aspartato aminotransferasa durante la etapa temprana de la enfermedad, además de disminución de la albúmina sérica y aumento de los niveles séricos de bilirrubina²⁴. Se ha demostrado que al modular la inmunidad del huésped se interrumpe la vía hepática del glutatión, que normalmente promueve la función Th1, y que su depleción desplaza el equilibrio inmunitario hacia el sesgo Th2. El glutatión también ha estado potencialmente implicado en el deterioro de la actividad vagal a través de la pérdida de capacidad de respuesta al estrés oxidativo, con una actividad simpática incrementada¹⁸.

Velarde et al.²⁴ reportan que en las biopsias hepáticas de pacientes con COVID-19 se observó esteatosis microvesicular y actividad inflamatoria portal y lobulillar leves; sin embargo, aún se desconoce si el daño hepático observado es debido al propio virus o a la lesión hepática idiosincrásica por fármacos, sustentada por el uso empírico de múltiples fármacos con gran potencial hepatotóxico, como remdesivir, atazanavir, ritonavir/lopinavir, ribavirina, tocilizumab, cloroquina, estatinas y fingolimod^{24,25}.

C. Hipoxia pulmonar ventilatoria

En el caso del SARS-CoV-2, muchos de los hallazgos tomográficos han mostrado afectación del parénquima pulmonar con densidades en vidrio esmerilado de distribución periférica y bilateral. Dado lo anterior, la tomografía computarizada de tórax se ha considerado fundamental en el proceso diagnóstico de la afectación pulmonar por este virus, debido a su alta sensibilidad en la detección de cambios parenquimatosos compatibles con la enfermedad (hasta el 88%)²⁶.

En regiones con menor ventilación relativa y oxigenación, el reflejo autonómico periférico activa la respuesta vasoconstrictora hipóxico-pulmonar para mantener una hematosis óptima, disminuyendo la perfusión a regiones hipóxicas. Esto significa que en las áreas con menor ventilación ($\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$) se activa una respuesta vasoconstrictora en la microvasculatura, y de esta forma se permite una redistribución del flujo sanguíneo para lograr una relación ventilación/perfusión adecuada. La mayor actividad de la respuesta vasoconstrictora hipóxico-pulmonar en las regiones

periférica y basal del pulmón puede estar asociada con una actividad simpática y Th2 relativamente mayor en estas regiones, siendo estas áreas las de mayor afectación en la infección por SARS-CoV-2¹⁸.

3. Hipopotasemia

En la COVID-19, la hipopotasemia se desarrolla debido a un aumento drástico en la depleción de K^+ a través de la orina. Este virus, al degradar la ECA2, conduce al sistema renina-angiotensina-aldosterona hacia un eje alterno del receptor de tipo 1 (AT1) de la unión Enzima convertidora de angiotensina-Angiotensina II (ECA-Ang II), que es el principal mecanismo contrarregulador del eje central del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El efecto final de la alteración del sistema renina-angiotensina-aldosterona es el aumento de la liberación distal de Na^+ y agua al túbulo colector del riñón y una mayor secreción de K^+ . Los niveles adecuados de K^+ plasmático previenen la insuficiencia miocárdica mediante el debilitamiento de la hiperpolaridad celular y la despolarización¹¹.

4. Tromboembolia pulmonar

Ya se ha mencionado que la hipercoagulabilidad sanguínea es un hallazgo común en los pacientes hospitalizados por COVID-19. Su efecto sobre la coagulación pulmonar y el desarrollo resultante de tromboembolia pulmonar (TEP) podría deberse a citoquinas proinflamatorias, disfunción endotelial e hipoxia, que condicionan un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos, a lo que se añaden otros factores de riesgo como la hospitalización prolongada, la ventilación mecánica o el ingreso en la UCI^{27,28}.

En algunas UCI, más del 20% de los pacientes con COVID-19 desarrollaron TEP, y hasta el 30% si se cuenta con un evento tromboembólico (trombosis venosa profunda, ictus, infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, etc.); con una edad media de 50-60 años, la mayoría estaban ingresados en la UCI y tenían factores de riesgo cardiovascular (índice de masa muscular $\sim 30 \text{ kg/m}^2$) o alteraciones bioquímicas (linfocitopenia, trombocitopenia, elevación de troponina, proteína C reactiva alta, etc.)²⁷. El diagnóstico de TEP se hizo con una media de 19 días del inicio de los síntomas²⁹.

El *cor pulmonale* agudo es una complicación de los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda, causado por el colapso alveolar, la vasoconstricción pulmonar hipóxica y la ventilación mecánica, factores que aumentan la resistencia vascular pulmonar y la carga del ventrículo derecho. En la COVID-19, el riesgo de insuficiencia del ventrículo derecho se reduce por disminución de la vasoconstricción

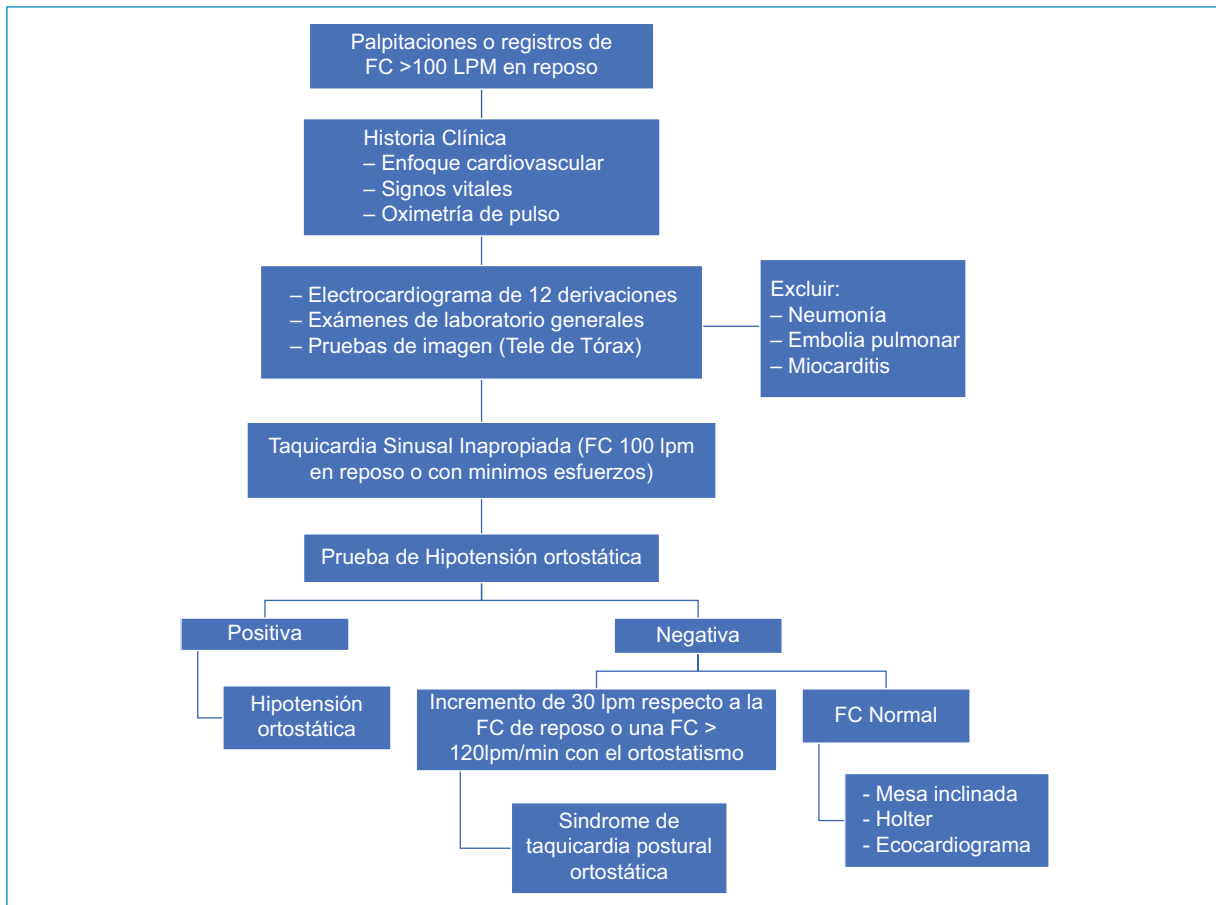


Figura 1. Algoritmo propuesto para la estratificación de Taquicardia sinusal post-COVID-19.

pulmonar hipóxica y mayor distensibilidad pulmonar; sin embargo, la TEP es un diagnóstico probable cuando hay insuficiencia del ventrículo derecho³⁰.

5. Miocarditis

Es la complicación cardiológica más común en pacientes con COVID-19, descrita como una alteración de las concentraciones séricas de biomarcadores cardíacos, especialmente la troponina I por encima del percentil 99, además de anomalías *de novo* en estudios electrocardiográficos (como la prolongación del intervalo QT) y ecocardiográficos (incluida la disminución de la fracción de eyección a < 50%)¹. El cuadro clínico de la miocarditis *per se* presenta signos y síntomas como taquicardia, pulso irregular, dolor torácico, galope e ingurgitación yugular.

En la COVID-19 grave, la miocarditis se asocia a falla cardíaca aguda con un incremento de la mortalidad del 50% al 70%, seguida de cicatriz regional y realce pericárdico en estudios de resonancia magnética. La reducción aguda de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

se explica por los cambios en las propiedades de membrana de los miocitos cardíacos secundarios a la replicación del virus en el miocardio (efecto directo) o, de manera indirecta, a la respuesta sistémica inflamatoria^{7,10}.

En la resonancia magnética, el aumento de las medidas de T1 (tiempo de relajación longitudinal) nativa representa fibrosis miocárdica difusa o edema, mientras que la T2 (tiempo de relajación transversal) nativa es específica para el edema. Ambas están aumentadas en el proceso inflamatorio activo, pero aquellos que han sanado y persisten con un aumento de las medidas nativas T1, pero con niveles de T2 normales, presentan daño miocárdico difuso residual⁹.

6. Medicamentos usados como terapia para la COVID-19

Las interacciones entre medicamentos y enfermedades pueden ser responsables de algunas de las taquiarritmias cardíacas notificadas^{1,5,31}. Algunos fármacos, como la ribavirina, se asocian a alteraciones en la presión arterial (hipertensión o hipotensión),

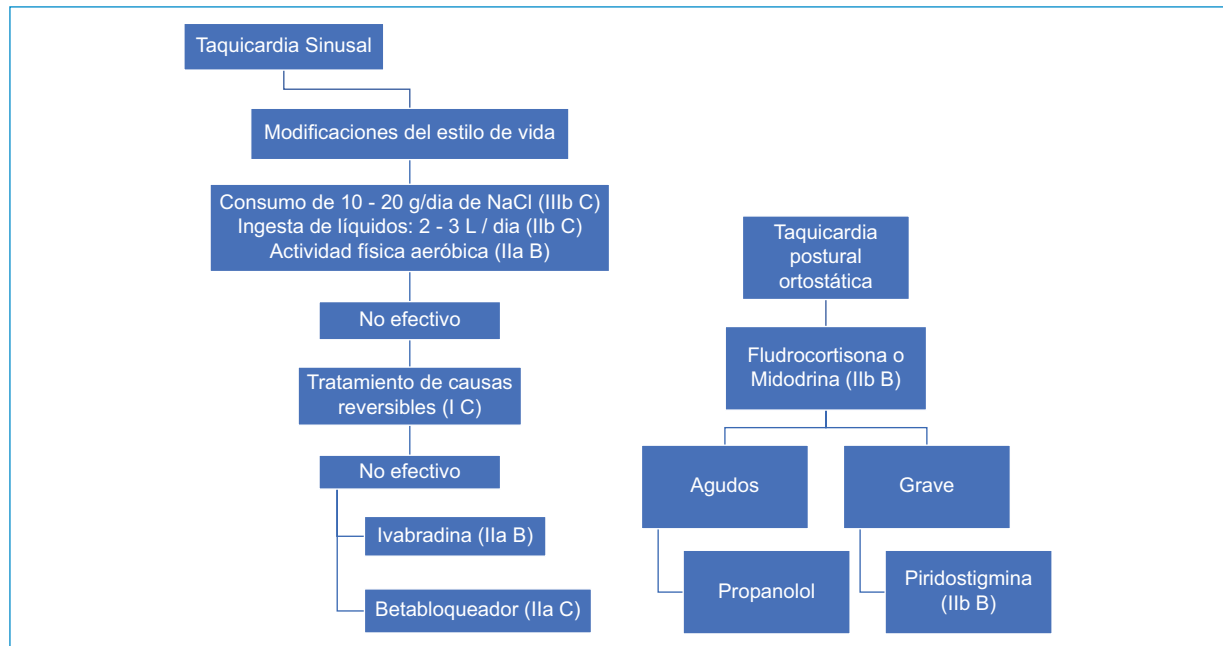


Figura 2. Algoritmo para el tratamiento de la taquicardia sinusal post-COVID.

arritmias y SCA. Ha sido frecuente desde el inicio de la pandemia el uso de corticoides orales e intravenosos en etapas iniciales o avanzadas de la enfermedad, que predisponen a taquicardia sinusal³².

En el paciente con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, el tratamiento es personalizado y depende del uso de inmunomoduladores para reducir la inflamación sistémica antes de que produzca disfunción multiorgánica. Los corticosteroides con inhibidores de citocinas, como tocilizumab (inhibidor de IL-6) o anakinra (antagonista del receptor de IL-1), y la inmunoglobulina intravenosa modulan el sistema inmunitario que está en un estado hiperinflamatorio, pero su uso se asocia a cardiotoxicidad, episodios tromboembólicos, hipertensión arterial e hipercolesterolemia³².

La ivermectina se ha usado debido a la inhibición de la proteína importina α/β 1, encargada del transporte nuclear de proteínas virales y que potencialmente inhibiría la actividad de transporte nuclear del SARS-CoV-2; sin embargo, se asocia a taquicardia, hipotensión ortostática y prolongación del intervalo PR²⁵.

Se sugiere el algoritmo mostrado en la figura 1 para su estratificación.

Tratamiento de la taquicardia sinusal post-COVID-19 (Fig. 2)

Modificaciones del estilo de vida

- Aumento en el consumo de NaCl y agua: con el propósito de expandir el volumen plasmático y prevenir la

taquicardia refleja asociada con la deshidratación crónica. Se recomienda un consumo de NaCl de 10-12 g por día y un volumen diario de líquidos de 2-3 litros^{33,34}.

- Medias compresivas al aumentar el retorno venoso.
- El entrenamiento físico es el eje central del tratamiento, basado en un programa de ejercicio regular, graduado y supervisado, con reacondicionamiento aeróbico y con algún entrenamiento de resistencia para los muslos.

Tratamiento farmacológico

1. Se recomienda el uso de betabloqueantes como tratamiento de primera línea en la terapia de la taquicardia sinusal inapropiada cuando se documenta hipersensibilidad beta-adrenérgica durante las pruebas de función autonómica, ya que disminuyen el tono simpático. La selección del tipo de betabloqueante debe ser individualizada. Se recomienda el empleo de betabloqueantes de acción larga, comenzando con dosis bajas (por ejemplo, metoprolol en formulación retardada 25 o 50 mg/día) y titulando posteriormente para así evitar la aparición de efectos secundarios. En algunos casos pueden ser necesarias dosis lo suficientemente altas para ocasionar efectos adversos, como fatiga crónica.

- A. En TPO: los betabloqueantes no selectivos son preferibles porque bloquean adicionalmente la vasodilatación beta-2 mediada por adrenalina^{33,34}.

2. Ivabradina: puede emplearse en monoterapia como primera línea o en combinación con betabloqueantes a dosis de 5 o 7.5 mg/12 h. Es posible evitar los efectos adversos habitualmente asociados con el uso de betabloqueantes. Sin embargo, el bloqueo de los canales If (*current funny*) en el nodo sinusal puede perturbar el circuito de retroalimentación subyacente al control barorreceptor del equilibrio autonómico, lo que aumenta la actividad simpática del corazón; por ello, es posible que su uso prolongado propicie efectos proarrítmicos. Se debe administrar de forma conjunta con un betabloqueante cuando sea posible^{33,34}.
- A. El 60% de los pacientes con TPO tuvieron una mejoría sintomática. Se debe administrar idealmente con betabloqueantes concomitantes para la terapia a largo plazo³⁴.
3. Bloqueadores de los canales de calcio (no dihidropiridinas): han mostrado un beneficio moderado en el control sintomático. La combinación de betabloqueantes y bloqueadores de los canales de calcio es útil en el 65-70% de los casos. Dosis elevadas pueden causar hipotensión arterial.
4. Evidencia de trastornos autonómicos: uso de fludrocortisona y midodrina. Benéfico en pacientes con hipotensión ortostática^{33,34}.
- A. Pacientes con Na⁺ urinario de 24 h < 170 mmol/l: la fludrocortisona asociada con el aumento en la ingesta de agua es bastante efectiva. Debe administrarse con precaución en varones ancianos por sus efectos adversos en el tracto urinario. En el paciente con TPO grave se recomienda la administración de fludrocortisona a dosis de 0.05-0.2 mg/día³³.
- B. La midodrina reduce significativamente la taquicardia ortostática. Tiene un inicio rápido con solo efectos breves y generalmente se administra tres veces al día. El medicamento únicamente debe administrarse durante el día, ya que puede causar hipertensión supina³⁴.
- C. Las dosis bajas de propranolol reducen de forma aguda la FC permanente y mejoran los síntomas en pacientes con TPO, mientras que las dosis más altas no son bien toleradas³³.
5. Agentes simpaticolíticos: clonidina y reserpina. Poca evidencia de sus beneficios a largo plazo³³.
6. Inhibidores de la colinesterasa: el uso de piridostigmina ha demostrado resultados favorables a corto plazo, con limitada información a largo plazo. En los pacientes con TPO grave se recomienda una dosis de 30 mg/día³³.

La duración de la terapia se recomienda en un promedio de 2 años con esquema de dosis-reducción.

Tratamiento invasivo

La ablación con radiofrecuencia es un recurso radical y reservado a pacientes refractarios al esquema de tratamiento, mediante la modificación del nodo sinusal a través de la aplicación de radiofrecuencia en la porción superior de la *crista terminalis*, evitando la ablación completa del nodo sinusal que ocasionaría la aparición de un ritmo de escape nodal, lo que a menudo conlleva la necesidad de implante de un marcapasos. En casos refractarios se ha empleado un abordaje epicárdico. Esta mejoría es limitada y, a pesar de una tasa elevada de disminución de los síntomas a corto plazo, existe recurrencia (10-30%) a largo plazo, con un empeoramiento en los síntomas y un deterioro en la calidad de vida³³. Es de suma importancia la realización de un correcto diagnóstico diferencial con la TPO, ya que en tal caso el procedimiento agravaría los síntomas del paciente³³.

Debe hacerse seguimiento continuo con una visita al menos una vez al año. Sin embargo, esta actitud debe ser individualizada, según las necesidades del paciente, mediante electrocardiograma basal periódico, monitorización Holter de 24 horas (correlacionar la sintomatología con la presentación de taquicardia sinusal y la respuesta al tratamiento) y ecocardiograma bidimensional si hay signos clínicos de cardiopatía aguda o crónica³³.

Conclusiones

La COVID-19 ha impactado al mundo desde su inicio, propagación, manifestaciones y desenlaces, siendo un reto para la atención a la salud. Las enfermedades cardiovasculares forman parte de este amplio espectro, entre ellas la taquicardia sinusal post-COVID, que es frecuente y multifactorial. Este trabajo reúne las teorías fisiopatológicas múltiples que enfocan las vías de posible desarrollo y persistencia en la etapa de COVID-19 prolongada, donde destaca una actividad simpática a una respuesta refleja exagerada, así como la integración de una propuesta para su identificación y atención temprana, teniendo impacto en la clase funcional del paciente y la integración a su vida cotidiana. El reto de futuras investigaciones será identificar las vías de afectación que eviten la progresión y el daño cardiovascular

para prevenir secuelas inmediatas y tardías, como la taquicardia sinusal post-COVID.

Financiamiento

Los autores no cuentan con ninguna fuente de financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Clemente A, Sánchez EJ, Enríquez JM. Manifestaciones cardiológicas en pacientes con COVID-19. *Med Int Mex*. 2020;36:357-64.
- Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Torocastro M, Panagopoulos D, Sutton R, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med*. 2020;21:e63-7.
- Herrera JC, Arellano EI, Juárez LI, Contreras RI. Persistencia de síntomas en pacientes después de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) en un hospital de tercer nivel de Puebla, México. *Med Int Mex*. 2020;36:789-93.
- Yu CM, Wong RSM, Wu EB, Kong SL, Wong J, Yip GWK, et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *PMJ*. 2006;82:140-4.
- Matsushita K, Marchandot B, Jesel L, Ohlmann P, Morel O. Impact of COVID-19 on the cardiovascular system: a review. *J Clin Med*. 2020;9:1407.
- Díaz FJ, Toro AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Med Lab*. 2020;24:183-205.
- García RA, Rivero L, Aroche R, Aldama LI, Hernández M. COVID-19: en torno al sistema cardiovascular. *Anales de la ACC*. 2020;10:e782.
- Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020;127:104370.
- Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5:1265-73.
- García MA, Gómez JJ. COVID-19 y afectación cardíaca. *Rev Chil Anest*. 2020;49:397-400.
- Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J, et al. Assessment of hypokalemia and clinical characteristics in patients with coronavirus disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA Network Open*. 2020;3:e2011122.
- Liao SC, Shao CS, Cheng CW, Chen YC, Hung MJ. Incidence rate and clinical impacts of arrhythmia following COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 17,435 patients. *Crit Care*. 2020;24:1-7.
- Sheldon RS, Grubb BP, Olshansky B, Shen WK, Calkins H, Brignole M, et al. 2015 Heart Rhythm Society Expert Consensus Statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *HRS*. 2015;12:e41-e63.
- Bryarly M, Phillips LT, Fu Q, Vernino S, Levine BD. Postural orthostatic tachycardia syndrome: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1207-28.
- Rizo G, Carmona R, Padrón G. Síndrome de nodo sinusal enfermo. ¿Dudas diagnósticas... dudas terapéuticas? *Acta Med Centro*. 2008;2:1-13.
- Cimino G, Pascariello G, Bernardi N, Calvi E, Arabia G, Salghetti F, et al. Sinus node dysfunction in a young patient with COVID-19. *JACC Case Rep*. 2020;2:1240-44.
- Briguglio M, Porta M, Zuffada F, Bona AR, Crespi T, Pino F, et al. SARS-CoV-2 aiming for the heart: a multicenter Italian perspective about cardiovascular issues in COVID-19. *Front Physiol*. 2020;11:571367.
- Yun AJ, Lee PY, Bazar KA. Modulation of autonomic balance by tumors and viruses. *Med Hypotheses*. 2004;63:344-51.
- Goldberger JJ, Arora R, Buckley U, Shivkumar K. Autonomic nervous system dysfunction. *JACC*. 2019;3:1189-206.
- Grubb BP, Vesga BE, Guzmán JC, Silva FA, Morillo CA. Síndromes de disfunción autonómica asociados con intolerancia ortostática. *Biomédica*. 2003;23:103. [file:///Users/permanymexico/Dropbox \(Permanyer\)/Carmen Company/Revisado/RCC/23 https://doi.org/10.7705/biomedica.vi1.1201](https://doi.org/10.7705/biomedica.vi1.1201)
- Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Torocastro M, Panagopoulos D, Sutton R, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021;21:e63-7.
- Miglis MG, Prieto T, Shaik R, Muppidi S, Sinn DI, Jaradeh S. A case report of postural tachycardia syndrome after COVID-19. *Clin Auton Res*. 2020;30:449-51.
- Dakkak W, Doukky R. Sick sinus syndrome. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470599>
- Velarde JA, García ES, Remes JM. Manifestaciones hepáticas y repercusión en el paciente cirrótico de COVID-19. *Rev Gastroenterol Mex*. 2020;85:303-11.
- Yu WL, Toh HS, Liao ChT, Chang WT. A double-edged sword-cardiovascular concerns of potential anti-COVID-19 drugs. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021;35:205-14.
- Juárez F, García MP, Hurtado AM, Rojas R, Fariás JP, Pensado PLE, et al. Hallazgos tomográficos en afectación pulmonar por COVID-19, experiencia inicial en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México. *Neumol Cir Torax*. 2020;79:71-7.
- Jiménez ZG, Feito ID, Blanco SA. Tromboembolismo pulmonar durante la pandemia de la COVID-19 con sospecha diagnóstica desde atención primaria. *FMC*. 2020;27:371-2.
- Cavagna E, Muratore F, Ferrari F. Pulmonary thromboembolism in COVID-19: venous thromboembolism or arterial thrombosis? *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2:e200289.
- Martínez E, Revilla TY, Pérez M, Borruel S, Cruz-Conde C, Ibáñez L. Tromboembolismo pulmonar en pacientes con COVID-19: estudio de prevalencia en un hospital terciario. *Radiol*. 2021;63:13-21.
- Ioan AM, Durante A, Martínez J, Pérez C, Santos A. Tromboembolia pulmonar en la COVID-19. Cuando nada es lo que parece. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:665-7.
- McCutcheon K, Tsaedze N, Vachiat A, Zachariah D, Manga P. COVID-19 and the cardiovascular system: a review. *Wits J Clin Med*. 2020;2:209-16.
- Moreno FL, Moreno FL, Oroz R. Repercusión cardiovascular de la infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19). *CorSalud*. 2020;12:3-17.
- Lozano C, Valverde M, Rodríguez D, Zamorano J. Taquicardia sinusal y taquicardia sinusal inapropiada. *Medicine*. 2017;12:2309-13.
- Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E, Arribas F, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC): Developed in collaboration with the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2019;41:655-720.