

COVID-19 y enfermedad cardiovascular: ¿un vínculo subestimado?

COVID-19 and cardiovascular disease: An underestimated link?

 Jorge Vecilla Chancay, MD^{1,2},  Iván Moya Guerrero, MD^{1,2},  Elena Filian Quelal, MD²,  Daniela Pozo Gualpa MD^{1,2,3},  Tania Bastidas Haro, MD^{1,2},  Liliana Morales Torres, MD^{1,2},  Luis Tapia Monar, MD^{1,2},  Vicky Cúñez Uvidia, MD^{1,2}

¹Técnico Académico Asociado. Consejo Regional de Fisiología Humana "Bernardo Alberto Houssay". Subregión Andina.

²Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". Proyecto latinoamericano de investigación científico académico SARS-CoV-2 y Covid-19.

³Maestrando en Salud Ocupacional. Universidad Autónoma Gabriel Rene Moreno. Estado Plurinacional de Bolivia.

*Autor de correspondencia: Jorge Vecilla Chancay. Técnico Académico Asociado. Consejo Regional de Fisiología Humana "Bernardo Alberto Houssay".

Subregión Andina. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". Proyecto latinoamericano de investigación científico académico SARS-CoV-2 y Covid-19. República del Ecuador. Teléfono: +593 99 648 8321 correo electrónico: avecillacs5@gmail.com

Recibido: 09/10/2020

Aceptado: 10/15/2020

Publicado: 11/10/2020

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.4526112>

RESUMEN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se ha convertido en una pandemia emergente, dominando el panorama de la salud pública en la actualidad. El cuadro clínico típico de la COVID-19 engloba síntomas similares a la gripe, entre los cuales se encuentran fiebre, tos predominantemente seca, disnea, astenia, odinofagia, rinorrea y cefalea. Sin embargo, en algunos pacientes podrían añadirse manifestaciones cardiovasculares, como lesión cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca, shock y arritmias, entre otras. La patogenia subyacente a este vínculo no ha sido clarificada; sin embargo, se ha observado que el SARS-CoV-2 puede penetrar en las células por medio de la enzima convertidora de angiotensina 2, un participante importante en el sistema renina angiotensina aldosterona y la modulación del sistema cardiovascular. El uso de fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II podría causar un aumento de ACE2 y facilitar la entrada del virus. La COVID-19 también se ha relacionado con distintas formas de coagulopatías, con una tendencia a favorecer los estados pro-trombóticos, incrementando el riesgo cardiovascular. El objetivo de este artículo es explorar el vínculo entre la COVID-19 y la enfermedad cardiovascular, y sus repercusiones en el manejo clínico.

Palabras clave: COVID-19, coronavirus, enfermedad cardiovascular, enzima convertidora de angiotensina 2, coagulopatías.

ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has become an emerging pandemic, dominating the current outlook in public health. The typical clinical picture of COVID-19 encompasses flu-like symptoms; including fever predominantly dry cough, dyspnea, asthenia, odynophagia, rhinorrhea, and headache. However, some patients may also develop cardiovascular manifestations, such as acute cardiac injury, heart failure, shock, and arrhythmias, among others. The pathogeny underlying this link has not been clarified; however, SARS-CoV-2 has been observed to penetrate cells via the angiotensin-converting enzyme 2, an important participant in the renin-angiotensin-aldosterone system and the regulation of the cardiovascular system. The use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists may cause upregulation of ACE2 and facilitate viral entry. COVID-19 has also been related to various forms of coagulopathy, with a tendency to favor pro-thrombotic states, increasing cardiovascular risk. The objective of this article is to explore the link between COVID-19 and cardiovascular disease, and its repercussions in clinical management.

Keywords: COVID-19, coronavirus, cardiovascular disease, angiotensin converting enzyme 2, coagulopathies.

INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son un grupo de virus de ARN monocatenario positivo provenientes de la familia Coronaviridae, responsables de infecciones zoonóticas de interés clínico¹. En diciembre de 2019, se reportó un grupo de pacientes con neumonía de causa desconocida conectados epidemiológicamente con un mercado popular en Wuhan, China, descubriéndose el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) causante de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)². Para mayo de 2020, los casos reportados por la Organización Mundial de la Salud superan los 4.500.000 en los cinco continentes, con una tasa de mortalidad del 2%; aunque esta puede ascender a 10,5% en personas de edad avanzada y con comorbilidades preexistentes, especialmente enfermedad cardiovascular³.

El cuadro clínico típico de la COVID-19 engloba síntomas similares a la gripe, entre los cuales se encuentran fiebre, tos predominantemente seca, disnea, astenia, odinofagia, rinorrea y cefalea. Ocasionalmente, involucra manifestaciones gastrointestinales, como diarrea y vómitos^{4,5,6}. La presentación clínica es altamente variable, desde cursar de manera asintomática o síntomas respiratorios leves, hasta neumonía grave asociada a síndrome de dificultad respiratoria aguda y un estado crítico⁷. A pesar de que el cuadro es predominantemente respiratorio, algunos pacientes pueden presentar afectación cardiovascular, con aumento de los niveles de troponina I y la prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral, o anomalías electrocardiográficas. Esto sugiere un posible enlace entre el SARS-CoV-2 y el sistema cardiovascular⁸. Por lo tanto, el objetivo de este artículo es explorar el vínculo entre la COVID-19 y la enfermedad cardiovascular (ECV), y sus repercusiones en el manejo clínico.

COVID-19 y enfermedad cardiovascular

Los mecanismos vinculando la COVID-19 con la ECV aún no han sido determinados con claridad, pero su relación con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) ha atraído especial interés, puesto que actúa como receptor para mediar la penetración del virus a las células del huésped humano⁹. La ACE2 se comporta como una proteína superficial de membrana tipo I y representa un componente central del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Adicionalmente, es expresada altamente en células alveolares pulmonares y el corazón, además del riñón, células vasculares endoteliales, tracto gastrointestinal, testículos, placenta y sistema nervioso central¹⁰. La ACE2 es una carboxipeptidasa que escinde un residuo de la angiotensina I producida en riñón para generar angiotensina 1-9, y un residuo de angiotensina II, produciendo angiotensina 1-7¹¹. La presencia de la ACE2 en tejidos relacionados con la modulación de la función cardiovascular refuerza el posible vínculo entre la COVID-19 y la ECV¹². Ciertamente, la ACE2 juega un papel vital en la función cardíaca y el desarrollo de la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus (DM). En este sentido, la mayor severidad de la COVID-19 observada en los pacientes con estos antecedentes podría ser explicada por la mayor expresión de ACE2 en estos individuos¹³.

En este sentido, Wang y cols. evaluaron 107 pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmado por RT-PCR, donde 38,3 % presentaba alguna afección médica coexistente. Entre estos, se encontró mayor riesgo de mortalidad en los individuos con hipertensión arterial (OR: 5; IC95%: 1,748-14,301; $p < 0,05$); ECV (OR: 7,972; IC95%: 2,290-27,753; $p < 0,05$) y diabetes mellitus (OR: 4,8; IC95%: 1,310-18,184; $p < 0,05$)¹⁴. Asimismo, se ha reportado que los niveles de biomarcadores de lesión miocárdica son significativamente mayores en los pacientes que requieren ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI). Esto sugiere que los pacientes con síntomas severos a menudo tienen complicaciones que involucran lesión miocárdica aguda⁶. Se ha descrito que eventos como la lesión cardíaca aguda, la insuficiencia cardíaca (IC), el shock y las arritmias ocurren en 17%, 23%, 20% y 16,7% de los pacientes con COVID-19, respectivamente, con mayor prevalencia en los pacientes que requieren ingreso a UCI¹⁵. Estos fenómenos se han atribuido al desequilibrio causado en el metabolismo cardíaco debido al incremento en la demanda metabólica y una reducción de la reserva cardíaca durante la infección, favoreciendo la descompensación de los pacientes con enfermedades cardiovasculares crónicas preestablecidas¹⁶.

Además, dado el tropismo del SARS-CoV-2 por los receptores ACE2, es probable que la replicación viral en las células endoteliales cause la infiltración de células inflamatorias, la apoptosis de las mismas y la alteración del estado antitrombótico natural¹⁷. Por otra parte, la infección por patógenos virales es capaz de iniciar respuestas inflamatorias sistémicas complejas como parte de la inmunidad innata por vías procoagulantes que involucran los polifosfatos, las trampas extracelulares de neutrófilos e interacciones intermoleculares en el glicocáliz, resultando en un aumento en la secreción de citocinas proinflamatorias, la activación de la cascada de coagulación y la generación de trombina, en un fenómeno denominado inmunotrombosis¹⁸⁻²⁰. En un estudio realizado por Chen y cols. en 99 pacientes con COVID-19, se encontraron valores elevados de tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT), y niveles elevados de dímero D en el 5%, 6%, 36% de los individuos, respectivamente, mientras que la trombocitopenia ocurrió en el 12% de ellos. De igual manera, los biomarcadores de inflamación se encontraron elevados, incluidos la interleucina-6 (IL-6), la velocidad de sedimentación globular (VSG), la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina²¹. Esto sugiere que los pacientes con la COVID-19 tienen complicaciones que involucran infecciones asociadas, shock séptico y coagulopatías como tromboembolismo venoso (TEV) y coagulación intravascular diseminada (DIC), correspondiendo a estados protrombóticos¹⁵.

Tanto los niveles elevados de dímero D como la trombocitopenia pueden explicarse por la excesiva activación de la cascada de coagulación y las plaquetas. Las infecciones virales pueden provocar una respuesta inflamatoria sistémica exacerbada, causando un desequilibrio entre los mecanismos homeostáticos procoagulantes y anticoagulantes. Esto involucra disfunción endotelial, elevación del factor von Willebrand, activación de receptores tipo Toll, y activación de la vía del factor tisular²².

Impacto de la COVID-19 en el manejo de la enfermedad cardiovascular

La disfunción del SRAA se encuentra implicada en la HTA, la IC y la DM, por lo cual fármacos moduladores relacionados como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de receptores de angiotensina II (ARAI) son comúnmente utilizados para su tratamiento²³. Se ha teorizado que el uso de estos fármacos regula en alza la expresión de ACE2; y por extensión, esto podría significar un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 y peor pronóstico clínico²⁴. A nivel de los posibles mecanismos, se ha observado que los IECA disminuyen los niveles de angiotensina I, posiblemente provocando retroalimentación negativa que culmina en el aumento de la expresión de ACE2, optimizando la interacción con el sustrato con disponibilidad limitada²⁵.

A nivel preclínico, se ha descrito un aumento en los niveles de ACE2 en los ventrículos izquierdos de ratas Lewis 4,7 veces mayor con el tratamiento con lisinopril, y 2,8 veces mayor con losartán²⁶. Por otro lado, Soro-Paavonen y cols. observaron un aumento de 10-20% en la concentración sérica de ACE2 en mujeres con diabetes mellitus tipo 1 tratadas con IECA²⁷. No obstante, esto podría no ser un efecto universal para todos los IECA y ARAII. Burchill y cols. evaluaron el efecto del ramipril y valsartán en ratas sin identificar un aumento de la expresión de ACE2 en tejido cardíaco²⁶. Por lo tanto, existe controversia notable alrededor de la continuación del tratamiento con IECA y ARAII en los casos de COVID-19, debido a la evidencia contradictoria en este escenario. Las recomendaciones formales indican mantener el uso de los IECA y ARAII aún durante el desarrollo de la COVID-19, a la luz del alto riesgo de complicaciones cardiovasculares relacionadas con su discontinuación²⁸. De igual forma, los efectos potenciales de la terapia antihipertensiva y su manejo clínico en los pacientes con COVID-19 representan objetivos de investigación prioritarios²⁹.

De igual forma, la COVID-19 no sólo afecta al SRAA sino que se relaciona con disfunción de las células endoteliales, promoviendo un estado hipercoagulable con mayor riesgo de coagulopatías en pacientes con infección activa³⁰. En estadios tempranos de la infección, esto suele manifestarse asintóticamente, con anomalías en la evaluación del dímero D, PT, aPTT, fibrinógeno y recuento plaquetario. Estos parámetros parecen tener valor pronóstico en los pacientes con COVID-19³¹. Esto ha llevado a sugerir la implementación del uso temprano de terapia anticoagulante, especialmente tras los hallazgos reportados por Luo y cols. donde la autopsia de pulmones de pacientes con COVID-19 reveló en el examen macroscópico una apariencia congestiva difusa y necrosis hemorrágica, correspondiéndose con fibrosis intersticial pulmonar masiva, grados variables de infarto pulmonar hemorrágico, estenosis de la luz vascular, oclusión y formación de microtrombos, además de infiltración celular abundante^{32,33}.

Con respecto a la terapia trombolítica intrahospitalaria en estos casos, la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) recomienda el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM), la enoxaparina, a dosis profiláctica

para prevenir la DIC y el TEV, cuyo uso refiere complicaciones hemorrágicas inusuales o leves³⁴. Por otra parte, la Sociedad Americana de Hematología sugiere la utilización de fondaparinux o HBPM, a menos que el riesgo de sangrado exceda el de trombosis. En 449 pacientes con COVID-19, Tang y cols. encontraron menor riesgo de mortalidad por coagulopatías con la utilización de HBPM en comparación con los individuos no medicados profilácticamente. Esto podría explicarse por las propiedades antiinflamatorias de la HBPM secundarias al antagonismo de la trombina, con menor lesión endotelial, y menor riesgo de complicaciones³³. De este modo, se ha recomendado terapia antitrombótica profiláctica en pacientes con COVID-19 que requieran hospitalización en la unidad de cuidados intensivos (UCI) o que presenten neumonía, fallo respiratorio o comorbilidades como IC, largos periodos de inmovilidad o cáncer³⁵.

Por otra parte, el estado protrombótico observado en pacientes con COVID-19 juega un papel en la incidencia de ictus y el desarrollo de síntomas neurológicos como cefalea, mareos y anosmia³⁶. En un estudio realizado en 214 casos positivos para el SARS-CoV-2 en Wuhan, China, se reportaron manifestaciones neurológicas en el 36,4% de ellos además de mayores concentraciones de dímero D, proteína C reactiva y trombocitopenia en pacientes con enfermedad grave. Esto se suma al peso de otros factores de riesgo conocidos para ictus, como la edad avanzada, historia previa de HTA, DM, ECV, y elevación de los niveles de dímero D y proteína C reactiva³⁷. En lo que resta al tratamiento, se ha resaltado el uso de activadores tisulares del plasminógeno recombinante, tenecteplasa y alteplasa. Sin embargo, el manejo ideal de los pacientes con la COVID-19 es multidisciplinario y se encuentra en constante evolución, cuestionamiento y discusión. Por lo tanto, se ha subrayado la implementación de tratamientos individualizados respondiendo a las condiciones específicas del paciente y la enfermedad, y sus comorbilidades³⁸.

CONCLUSIONES

Actualmente, la COVID-19 es una enfermedad de preocupación mundial debido a su alta patogenicidad, morbilidad y mortalidad. En paralelo al cuadro clínico respiratorio, se añaden posibles complicaciones relacionadas con la esfera cardiovascular, especialmente en individuos con comorbilidades preexistentes. Si bien la fisiopatología subyacente no ha sido completamente dilucidada, la relación entre el SARS-CoV-2 y la ACE2 podría ocupar un punto central en este escenario; enlazando la COVID-19 con la enfermedad cardiovascular. Esto ha evolucionado a sembrar incertidumbre respecto al tratamiento antihipertensivo por disyuntivas en los niveles de ACE2. De igual forma, se ha sugerido la utilización de antitrombóticos en pacientes con enfermedad grave por el estado procoagulante. Sin embargo, se necesita mayor investigación para concretar el manejo más apropiado de los pacientes con ECV preestablecida, con el objetivo de reducir las complicaciones sistémicas y mejorar el pronóstico clínico.

REFERENCIAS

- Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 19 de mayo de 2020;141(20):1648-55.
- Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun*. diciembre de 2020;11(1):1620.
- World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2020 [citado 21 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
- Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. marzo de 2020;34:101623.
- Xu X, Yu C, Qu J, Zhang L, Jiang S, Huang D, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. mayo de 2020;47(5):1275-80.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 17 de marzo de 2020;323(11):1061-1069.
- Chang D, Lin M, Wei L, Xie L, Zhu G, Dela Cruz CS, et al. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Infections Involving 13 Patients Outside Wuhan, China. *JAMA*. 7 de febrero de 2020;323(11):1092-1093.
- Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 26 de marzo de 2020;368:m1091.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 16 de 2020;181(2):271-280.e8.
- Liu K, Fang Y-Y, Deng Y, Liu W, Wang M-F, Ma J-P, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. 5 de mayo de 2020;133(9):1025-31.
- Burchill LJ, Velkoska E, Dean RG, Griggs K, Patel SK, Burrell LM. Combination renin-angiotensin system blockade and angiotensin-converting enzyme 2 in experimental myocardial infarction: implications for future therapeutic directions. *Clin Sci*. 1 de diciembre de 2012;123(11):649-58.
- Imai Y, Kuba K, Penninger JM. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice: Discovery of ACE2 and its role in acute lung injury. *Exp Physiol*. 1 de mayo de 2008;93(5):543-8.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. abril de 2020;8(4):e21.
- Wang D, Yin Y, Hu C, Liu X, Zhang X, Zhou S, et al. Clinical course and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan, China. *Crit Care*. 2020;24(1):188.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 28 de 2020;395(10229):1054-62.
- Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID 19. *J Cardiovasc Electrophysiol*. mayo de 2020;31(5):1003-8.
- Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19. *J Med Virol*. 17 de marzo de 2020;10.1002/jmv.25770.
- Guo L, Rondina MT. The Era of Thromboinflammation: Platelets Are Dynamic Sensors and Effector Cells During Infectious Diseases. *Front Immunol*. 13 de septiembre de 2019;10:2204.
- Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 24 de abril de 2020;138999.
- Mozzini C, Girelli D. The role of Neutrophil Extracellular Traps in Covid-19: Only an hypothesis or a potential new field of research? *Thromb Res*. julio de 2020;191:26-7.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. febrero de 2020;395(10223):507-13.
- Zhu Z, Cai T, Fan L, Lou K, Hua X, Huang Z, et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis*. junio de 2020;95:332-9.
- Danser AHJ, Epstein M, Battle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. *Hypertension*. junio de 2020;75(6):1382-5.
- Aronson JK, Ferner RE. Drugs and the renin-angiotensin system in covid-19. *BMJ*. 2 de abril de 2020;369:m1313.
- Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands J, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), SARS-CoV-2 and pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*. 17 de mayo de 2020;10.1002/path.5471.
- Sun ML, Yang JM, Sun YP, Su GH. Inhibitors of RAS Might Be a Good Choice for the Therapy of COVID-19 Pneumonia. *Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi Chin J Tuberc Respir Dis*. 12 de marzo de 2020;43(3):219-22.
- Soro-Paavonen A, Gordin D, Forsblom C, Rosengard-Barlund M, Waden J, Thorn L, et al. Circulating ACE2 activity is increased in patients with type 1 diabetes and vascular complications: J Hypertens. febrero de 2012;30(2):375-83.
- Iaccarino G, Borghi C, Cicero AFG, Ferri C, Minuz P, Muesan ML, et al. Renin-Angiotensin System Inhibition in Cardiovascular Patients at the Time of COVID19: Much Ado for Nothing? A Statement of Activity from the Directors of the Board and the Scientific Directors of the Italian Society of Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. abril de 2020;27(2):105-8.
- Talreja H, Tan J, Dawes M, Supershad S, Rabindranath K, Fisher J, et al. A consensus statement on the use of angiotensin receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors in relation to COVID-19 (corona virus disease 2019). *N Z Med J*. 03 de 2020;133(1512):85-7.
- Subramaniam S, Scharrer I. Procoagulant activity during viral infections. *Front Biosci*. 2018;23(3):1060-81.
- Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*. 28 de febrero de 2019;133(9):906-18.

32. Luo W, Yu H, Gou J, Li X, Sun Y, Li J, et al. Clinical Pathology of Critical Patient with Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19): Pulmonary Fibrosis and Vascular Changes including Microthrombosis Formation. 2020;2020020407.
33. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost JTH. 2020;18(5):1094-9.
34. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID 19. J Thromb Haemost. mayo de 2020;18(5):1023-6.
35. Mahmoudjafari Z, Alexander M, Roddy J, Shaw R, Shigle TL, Timlin C, et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Pharmacy Special Interest Group Position Statement on Pharmacy Practice Management and Clinical Management for COVID-19 in Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapy Patients in the United States. Biol Blood Marrow Transplant. abril de 2020;S1083-8791(20)30214-7.
36. Bhatia R, Sylaja PN, Srivastava MVP, Khurana D, Pandian J, Suri V, et al. Consensus Statement - Suggested Recommendations for Acute Stroke Management during the COVID-19 Pandemic: Expert Group on Behalf of the Indian Stroke Association. Ann Indian Acad Neurol. 2020;23(Suppl 1):S15-S23.
37. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 10 de abril de 2020;e201127.
38. Markus HS, Brainin M. COVID-19 and stroke—A global World Stroke Organization perspective. Int J Stroke. 29 de abril de 2020;174749302092347.



www.revhipertension.com
www.revdiabetes.com
www.revsindrome.com
www.revistaavft.com

Indices y Bases de Datos:

AVFT está incluida en las bases de datos de publicaciones científicas en salud:

OPEN JOURNAL SYSTEMS

REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

SCOPUS de Excerpta Medica

GOOGLE SCHOLAR

Scielo

BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud)

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (Universidad Nacional Autónoma de México)

LIVECS (Literatura Venezolana de Ciencias de la Salud)

LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias)

REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SABER - UCV

EBSCO Publishing

PROQUEST

INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son un grupo de virus de ARN monocatenario positivo provenientes de la familia Coronaviridae, responsables de infecciones zoonóticas de interés clínico¹. En diciembre de 2019, se reportó un grupo de pacientes con neumonía de causa desconocida conectados epidemiológicamente con un mercado popular en Wuhan, China, descubriéndose el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) causante de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)². Para mayo de 2020, los casos reportados por la Organización Mundial de la Salud superan los 4.500.000 en los cinco continentes, con una tasa de mortalidad del 2%; aunque esta puede ascender a 10,5% en personas de edad avanzada y con comorbilidades preexistentes, especialmente enfermedad cardiovascular³.

El cuadro clínico típico de la COVID-19 engloba síntomas similares a la gripe, entre los cuales se encuentran fiebre, tos predominantemente seca, disnea, astenia, odinofagia, rinorrea y cefalea. Ocasionalmente, involucra manifestaciones gastrointestinales, como diarrea y vómitos^{4,5,6}. La presentación clínica es altamente variable, desde cursar de manera asintomática o síntomas respiratorios leves, hasta neumonía grave asociada a síndrome de dificultad respiratoria aguda y un estado crítico⁷. A pesar de que el cuadro es predominantemente respiratorio, algunos pacientes pueden presentar afectación cardiovascular, con aumento de los niveles de troponina I y la prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral, o anomalías electrocardiográficas. Esto sugiere un posible enlace entre el SARS-CoV-2 y el sistema cardiovascular⁸. Por lo tanto, el objetivo de este artículo es explorar el vínculo entre la COVID-19 y la enfermedad cardiovascular (ECV), y sus repercusiones en el manejo clínico.

COVID-19 Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Los mecanismos vinculando la COVID-19 con la ECV aún no han sido determinados con claridad, pero su relación con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) ha atraído especial interés, puesto que actúa como receptor para mediar la penetración del virus a las células del huésped humano⁹. La ACE2 se comporta como una proteína superficial de membrana tipo I y representa un componente central del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Adicionalmente, es expresada altamente en células alveolares pulmonares y el corazón, además del riñón, células vasculares endoteliales, tracto gastrointestinal, testículos, placenta y sistema nervioso central¹⁰. La ACE2 es una carboxipeptidasa que escinde un residuo de la angiotensina I producida en riñón para generar angiotensina 1-9, y un residuo de angiotensina II, produciendo angiotensina 1-7¹¹. La presencia de la ACE2 en tejidos relacionados con la modulación de la función cardiovascular refuerza el posible vínculo entre la COVID-19 y la ECV¹². Ciertamente, la ACE2 juega un papel vital en la función cardíaca y el desarrollo de la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus (DM). En este sentido, la mayor severidad de la COVID-19 observada en los pacientes con estos antecedentes podría ser explicada por la mayor expresión de ACE2 en estos individuos¹³.

En este sentido, Wang y cols. evaluaron 107 pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmado por RT-PCR, donde 38,3 % presentaba alguna afección médica coexistente. Entre estos, se encontró mayor riesgo de mortalidad en los individuos con hipertensión arterial (OR: 5; IC95%: 1,748-14,301; $p < 0,05$); ECV (OR: 7,972; IC95%: 2,290-27,753; $p < 0,05$) y diabetes mellitus (OR: 4,8; IC95%: 1,310-18,184; $p < 0,05$)¹⁴. Asimismo, se ha reportado que los niveles de biomarcadores de lesión miocárdica son significativamente mayores en los pacientes que requieren ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI). Esto sugiere que los pacientes con síntomas severos a menudo tienen complicaciones que involucran lesión miocárdica aguda⁶. Se ha descrito que eventos como la lesión cardíaca aguda, la insuficiencia cardíaca (IC), el shock y las arritmias ocurren en 17%, 23%, 20% y 16,7% de los pacientes con COVID-19, respectivamente, con mayor prevalencia en los pacientes que requieren ingreso a UCI¹⁵. Estos fenómenos se han atribuido al desequilibrio causado en el metabolismo cardíaco debido al incremento en la demanda metabólica y una reducción de la reserva cardíaca durante la infección, favoreciendo la descompensación de los pacientes con enfermedades cardiovasculares crónicas preestablecidas¹⁶.

Además, dado el tropismo del SARS-CoV-2 por los receptores ACE2, es probable que la replicación viral en las células endoteliales cause la infiltración de células inflamatorias, la apoptosis de las mismas y la alteración del estado antitrombótico natural¹⁷. Por otra parte, la infección por patógenos virales es capaz de iniciar respuestas inflamatorias sistémicas complejas como parte de la inmunidad innata por vías procoagulantes que involucran los polifosfatos, las trampas extracelulares de neutrófilos e interacciones intermoleculares en el glicocáliz, resultando en un aumento en la secreción de citocinas proinflamatorias, la activación de la cascada de coagulación y la generación de trombina, en un fenómeno denominado inmunotrombosis¹⁸⁻²⁰. En un estudio realizado por Chen y cols. en 99 pacientes con COVID-19, se encontraron valores elevados de tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT), y niveles elevados de dímero D en el 5%, 6%, 36% de los individuos, respectivamente, mientras que la trombocitopenia ocurrió en el 12% de ellos. De igual manera, los biomarcadores de inflamación se encontraron elevados, incluidos la interleucina-6 (IL-6), la velocidad de sedimentación globular (VSG), la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina²¹. Esto sugiere que los pacientes con la COVID-19 tienen complicaciones que involucran infecciones asociadas, shock séptico y coagulopatías como tromboembolismo venoso (TEV) y coagulación intravascular diseminada (DIC), correspondiendo a estados protrombóticos¹⁵.

Tanto los niveles elevados de dímero D como la trombocitopenia pueden explicarse por la excesiva activación de la cascada de coagulación y las plaquetas. Las infecciones virales pueden provocar una respuesta inflamatoria sistémica exacerbada, causando un desequilibrio entre los mecanismos homeostáticos procoagulantes y anticoagulantes. Esto involucra disfunción endotelial, elevación del factor von Willebrand, activación de receptores tipo Toll, y activación de la vía del factor tisular²².

Impacto de la COVID-19 en el manejo de la enfermedad cardiovascular

La disfunción del SRAA se encuentra implicada en la HTA, la IC y la DM, por lo cual fármacos moduladores relacionados como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de receptores de angiotensina II (ARAI) son comúnmente utilizados para su tratamiento²³. Se ha teorizado que el uso de estos fármacos regula en alza la expresión de ACE2; y por extensión, esto podría significar un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 y peor pronóstico clínico²⁴. A nivel de los posibles mecanismos, se ha observado que los IECA disminuyen los niveles de angiotensina I, posiblemente provocando retroalimentación negativa que culmina en el aumento de la expresión de ACE2, optimizando la interacción con el sustrato con disponibilidad limitada²⁵.

A nivel preclínico, se ha descrito un aumento en los niveles de ACE2 en los ventrículos izquierdos de ratas Lewis 4,7 veces mayor con el tratamiento con lisinopril, y 2,8 veces mayor con losartán²⁶. Por otro lado, Soro-Paavonen y cols. observaron un aumento de 10-20% en la concentración sérica de ACE2 en mujeres con diabetes mellitus tipo 1 tratadas con IECA²⁷. No obstante, esto podría no ser un efecto universal para todos los IECA y ARAII. Burchill y cols. evaluaron el efecto del ramipril y valsartán en ratas sin identificar un aumento de la expresión de ACE2 en tejido cardíaco²⁶. Por lo tanto, existe controversia notable alrededor de la continuación del tratamiento con IECA y ARAII en los casos de COVID-19, debido a la evidencia contradictoria en este escenario. Las recomendaciones formales indican mantener el uso de los IECA y ARAII aún durante el desarrollo de la COVID-19, a la luz del alto riesgo de complicaciones cardiovasculares relacionadas con su discontinuación²⁸. De igual forma, los efectos potenciales de la terapia antihipertensiva y su manejo clínico en los pacientes con COVID-19 representan objetivos de investigación prioritarios²⁹.

De igual forma, la COVID-19 no sólo afecta al SRAA sino que se relaciona con disfunción de las células endoteliales, promoviendo un estado hipercoagulable con mayor riesgo de coagulopatías en pacientes con infección activa³⁰. En estadios tempranos de la infección, esto suele manifestarse asintómicamente, con anomalías en la evaluación del dímero D, PT, aPTT, fibrinógeno y recuento plaquetario. Estos parámetros parecen tener valor pronóstico en los pacientes con COVID-19³¹. Esto ha llevado a sugerir la implementación del uso temprano de terapia anticoagulante, especialmente tras los hallazgos reportados por Luo y cols. donde la autopsia de pulmones de pacientes con COVID-19 reveló en el examen macroscópico una apariencia congestiva difusa y necrosis hemorrágica, correspondiéndose con fibrosis intersticial pulmonar masiva, grados variables de infarto pulmonar hemorrágico, estenosis de la luz vascular, oclusión y formación de microtrombos, además de infiltración celular abundante^{32,33}.

Con respecto a la terapia trombolítica intrahospitalaria en estos casos, la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) recomienda el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM), la enoxaparina, a dosis profiláctica

para prevenir la DIC y el TEV, cuyo uso refiere complicaciones hemorrágicas inusuales o leves³⁴. Por otra parte, la Sociedad Americana de Hematología sugiere la utilización de fondaparinux o HBPM, a menos que el riesgo de sangrado exceda el de trombosis. En 449 pacientes con COVID-19, Tang y cols. encontraron menor riesgo de mortalidad por coagulopatías con la utilización de HBPM en comparación con los individuos no medicados profilácticamente. Esto podría explicarse por las propiedades antiinflamatorias de la HBPM secundarias al antagonismo de la trombina, con menor lesión endotelial, y menor riesgo de complicaciones³³. De este modo, se ha recomendado terapia antitrombótica profiláctica en pacientes con COVID-19 que requieran hospitalización en la unidad de cuidados intensivos (UCI) o que presenten neumonía, fallo respiratorio o comorbilidades como IC, largos periodos de inmovilidad o cáncer³⁵.

Por otra parte, el estado protrombótico observado en pacientes con COVID-19 juega un papel en la incidencia de ictus y el desarrollo de síntomas neurológicos como cefalea, mareos y anosmia³⁶. En un estudio realizado en 214 casos positivos para el SARS-CoV-2 en Wuhan, China, se reportaron manifestaciones neurológicas en el 36,4% de ellos además de mayores concentraciones de dímero D, proteína C reactiva y trombocitopenia en pacientes con enfermedad grave. Esto se suma al peso de otros factores de riesgo conocidos para ictus, como la edad avanzada, historia previa de HTA, DM, ECV, y elevación de los niveles de dímero D y proteína C reactiva³⁷. En lo que resta al tratamiento, se ha resaltado el uso de activadores tisulares del plasminógeno recombinante, tenecteplasa y alteplasa. Sin embargo, el manejo ideal de los pacientes con la COVID-19 es multidisciplinario y se encuentra en constante evolución, cuestionamiento y discusión. Por lo tanto, se ha subrayado la implementación de tratamientos individualizados respondiendo a las condiciones específicas del paciente y la enfermedad, y sus comorbilidades³⁸.

CONCLUSIONES

Actualmente, la COVID-19 es una enfermedad de preocupación mundial debido a su alta patogenicidad, morbilidad y mortalidad. En paralelo al cuadro clínico respiratorio, se añaden posibles complicaciones relacionadas con la esfera cardiovascular, especialmente en individuos con comorbilidades preexistentes. Si bien la fisiopatología subyacente no ha sido completamente dilucidada, la relación entre el SARS-CoV-2 y la ACE2 podría ocupar un punto central en este escenario; enlazando la COVID-19 con la enfermedad cardiovascular. Esto ha evolucionado a sembrar incertidumbre respecto al tratamiento antihipertensivo por disyuntivas en los niveles de ACE2. De igual forma, se ha sugerido la utilización de antitrombóticos en pacientes con enfermedad grave por el estado procoagulante. Sin embargo, se necesita mayor investigación para concretar el manejo más apropiado de los pacientes con ECV preestablecida, con el objetivo de reducir las complicaciones sistémicas y mejorar el pronóstico clínico.

REFERENCIAS

1. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 19 de mayo de 2020;141(20):1648-55.
2. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun*. diciembre de 2020;11(1):1620.
3. World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2020 [citado 21 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
4. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. marzo de 2020;34:101623.
5. Xu X, Yu C, Qu J, Zhang L, Jiang S, Huang D, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. mayo de 2020;47(5):1275-80.
6. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 17 de marzo de 2020;323(11):1061-1069.
7. Chang D, Lin M, Wei L, Xie L, Zhu G, Dela Cruz CS, et al. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Infections Involving 13 Patients Outside Wuhan, China. *JAMA*. 7 de febrero de 2020;323(11):1092-1093.
8. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 26 de marzo de 2020;368:m1091.
9. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 16 de 2020;181(2):271-280.e8.
10. Liu K, Fang Y-Y, Deng Y, Liu W, Wang M-F, Ma J-P, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. 5 de mayo de 2020;133(9):1025-31.
11. Burchill LJ, Velkoska E, Dean RG, Griggs K, Patel SK, Burrell LM. Combination renin-angiotensin system blockade and angiotensin-converting enzyme 2 in experimental myocardial infarction: implications for future therapeutic directions. *Clin Sci*. 1 de diciembre de 2012;123(11):649-58.
12. Imai Y, Kuba K, Penninger JM. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice: Discovery of ACE2 and its role in acute lung injury. *Exp Physiol*. 1 de mayo de 2008;93(5):543-8.
13. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. abril de 2020;8(4):e21.
14. Wang D, Yin Y, Hu C, Liu X, Zhang X, Zhou S, et al. Clinical course and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan, China. *Crit Care*. 2020;24(1):188.
15. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 28 de 2020;395(10229):1054-62.
16. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID 19. *J Cardiovasc Electrophysiol*. mayo de 2020;31(5):1003-8.
17. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19. *J Med Virol*. 17 de marzo de 2020;10.1002/jmv.25770.
18. Guo L, Rondina MT. The Era of Thromboinflammation: Platelets Are Dynamic Sensors and Effector Cells During Infectious Diseases. *Front Immunol*. 13 de septiembre de 2019;10:2204.
19. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 24 de abril de 2020;138999.
20. Mozzini C, Girelli D. The role of Neutrophil Extracellular Traps in Covid-19: Only an hypothesis or a potential new field of research? *Thromb Res*. julio de 2020;191:26-7.
21. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. febrero de 2020;395(10223):507-13.
22. Zhu Z, Cai T, Fan L, Lou K, Hua X, Huang Z, et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis*. junio de 2020;95:332-9.
23. Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. *Hypertension*. junio de 2020;75(6):1382-5.
24. Aronson JK, Ferner RE. Drugs and the renin-angiotensin system in covid-19. *BMJ*. 2 de abril de 2020;369:m1313.
25. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands J, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), SARS-CoV-2 and pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*. 17 de mayo de 2020;10.1002/path.5471.
26. Sun ML, Yang JM, Sun YP, Su GH. Inhibitors of RAS Might Be a Good Choice for the Therapy of COVID-19 Pneumonia. *Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi Chin J Tuberc Respir Dis*. 12 de marzo de 2020;43(3):219-22.
27. Soro-Paavonen A, Gordin D, Forsblom C, Rosengard-Barlund M, Waden J, Thorn L, et al. Circulating ACE2 activity is increased in patients with type 1 diabetes and vascular complications: J Hypertens. febrero de 2012;30(2):375-83.
28. Iaccarino G, Borghi C, Cicero AFG, Ferri C, Minuz P, Muesan ML, et al. Renin-Angiotensin System Inhibition in Cardiovascular Patients at the Time of COVID19: Much Ado for Nothing? A Statement of Activity from the Directors of the Board and the Scientific Directors of the Italian Society of Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. abril de 2020;27(2):105-8.
29. Talreja H, Tan J, Dawes M, Supershad S, Rabindranath K, Fisher J, et al. A consensus statement on the use of angiotensin receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors in relation to COVID-19 (corona virus disease 2019). *N Z Med J*. 03 de 2020;133(1512):85-7.
30. Subramaniam S, Scharrer I. Procoagulant activity during viral infections. *Front Biosci*. 2018;23(3):1060-81.
31. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*. 28 de febrero de 2019;133(9):906-18.

32. Luo W, Yu H, Gou J, Li X, Sun Y, Li J, et al. Clinical Pathology of Critical Patient with Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19): Pulmonary Fibrosis and Vascular Changes including Microthrombosis Formation. 2020;2020020407.
33. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost JTH. 2020;18(5):1094-9.
34. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID 19. J Thromb Haemost. mayo de 2020;18(5):1023-6.
35. Mahmoudjafari Z, Alexander M, Roddy J, Shaw R, Shigle TL, Timlin C, et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Pharmacy Special Interest Group Position Statement on Pharmacy Practice Management and Clinical Management for COVID-19 in Hematopoietic Cell Transplantation and Cellular Therapy Patients in the United States. Biol Blood Marrow Transplant. abril de 2020;S1083-8791(20)30214-7.
36. Bhatia R, Sylaja PN, Srivastava MVP, Khurana D, Pandian J, Suri V, et al. Consensus Statement - Suggested Recommendations for Acute Stroke Management during the COVID-19 Pandemic: Expert Group on Behalf of the Indian Stroke Association. Ann Indian Acad Neurol. 2020;23(Suppl 1):S15-S23.
37. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 10 de abril de 2020;e201127.
38. Markus HS, Brainin M. COVID-19 and stroke—A global World Stroke Organization perspective. Int J Stroke. 29 de abril de 2020;174749302092347.



www.revhipertension.com
www.revdiabetes.com
www.revsindrome.com
www.revistaavft.com

Indices y Bases de Datos:

AVFT está incluida en las bases de datos de publicaciones científicas en salud:
 OPEN JOURNAL SYSTEMS
 REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)
 SCOPUS de Excerpta Medica
 GOOGLE SCHOLAR
 Scielo
 BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud)
 LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)
 Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (Universidad Nacional Autónoma de México)
 LIVECS (Literatura Venezolana de Ciencias de la Salud)
 LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)
 PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias)
 REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)
 SABER - UCV
 EBSCO Publishing
 PROQUEST