

Caso Clínico

Bradicardia sinusal temporal y COVID-19. Reporte de un caso y revisión de la bibliografía**Temporary sinus bradycardia and COVID-19 Report of a case and review of the bibliography**

Camila Redondo, Gabriel Tissera, Luciano Citta, Daniel Piskorz

Instituto de Cardiología del Sanatorio Británico SA. Rosario, Santa Fe. Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 21 de Diciembre de 2020

Aceptado después de revisión el

27 de Enero de 2021

www.revistafac.org.arLos autores declaran no tener
conflicto de intereses**Palabras clave:**

Covid 19.

Injuria miocárdica. Arritmias.

Bradicardia sinusal.

RESUMEN

Una tormenta de citoquinas, originada en un desequilibrio en la activación de las células T podría contribuir a la enfermedad cardiovascular en COVID-19. Estudios de cohorte estimaron que 7-80% de los pacientes hospitalizados presentaron injuria miocárdica aguda, con mayor expresión en pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos vs los que no lo hicieron (22.2% vs 2.0%), y en aquellos que fallecieron vs los sobrevivientes (59% vs 1%). Los primeros informes provenientes de China sugirieron una incidencia de arritmias en pacientes hospitalizados del 17%, que aumentaba en cuidados críticos al 44%. Se presenta el caso de un paciente con hisopado positivo para infección SARS-CoV-2 con infiltrado parenquimatoso intersticio-alveolar distribuido de manera generalizada en ambos campos pulmonares, que requirió asistencia mecánica respiratoria. Al cuarto día de internación desarrolló bradicardia sinusal, siendo necesario tratamiento con atropina e infusión de isoproterenol, resolviendo el cuadro clínico luego de 24 horas. El mecanismo causal de la bradicardia sinusal no se conoce con exactitud, se cree que podría ser multifactorial, incluyendo hipoxia severa, hipotensión, desequilibrios intrínsecos del sistema nervioso autónomo, alteración en la regulación del receptor de enzima convertidora de angiotensina 2, interacciones medicamentosas y daño inmuno-inflamatorio directo sobre el nódulo sinusal.

Temporary sinus bradycardia and COVID-19 Report of a case and review of the bibliography

ABSTRACT

A cytokine storm, probably due to an imbalance in T-cell activation, could contribute to cardiovascular disease in COVID-19. Cohort studies estimated that 7-80% of hospitalized patients presented acute myocardial injury, with a greater expression in patients admitted to the intensive care unit vs. those who did not (22.2% vs. 2.0%), and in those who died vs. survivors (59% vs 1%). The first reports from China suggested an incidence of arrhythmias in hospitalized patients of 17%, rising in critical care to 44%. We present the case of a patient with a positive swab for SARS-CoV-2 infection with an interstitial-alveolar parenchymal infiltrate distributed in a generalized way in both lung fields, who required respiratory mechanical assistance. On the fourth day of hospitalization, he developed sinus bradycardia, requiring treatment with atropine and infusion of isoproterenol, resolving the clinical picture after 24 hours. The causal mechanism of sinus bradycardia is not exactly known, it is believed that it could be multifactorial, including severe hypoxia, hypotension, intrinsic imbalances of the autonomic nervous system, alteration in the regulation of the angiotensin-converting enzyme 2, drug interactions and immune-inflammatory direct damage on the sinus node.

Keywords:

Covid 19.

Myocardial injury.

Arrhythmias. Bradycardia.

INTRODUCCIÓN

El virus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) causante de la enfermedad COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) ha alcanzado niveles pandémicos desde

marzo de 2020. En ausencia de vacunas y tratamiento médico curativo, COVID-19 ejerce un impacto global sin precedentes en la salud pública y en la prestación de atención médica, manifestándose en forma de un amplio abanico de

presentaciones, desde pacientes asintomáticos hasta comprometer la vida. El primer caso fue el 8 de diciembre de 2019 en Wuhan – China, y actualmente se expandió a más de 180 países del mundo, afectando a más de 60.000.000 de personas, y ocasionando cerca de 1.500.000 muertes.

La fisiopatología de la infección por coronavirus implica la unión del SARS-CoV-2 a una glicoproteína de superficie llamada espiga para acceder a las células huésped, y se ha demostrado que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) es un correceptor para la entrada del coronavirus. Por lo tanto, la densidad de ECA2 en cada tejido puede correlacionarse con la gravedad de la enfermedad en ese tejido¹.

A su vez existen otros receptores involucrados en la entrada celular del SARS-CoV-2: proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2), receptores de ácido siálico, y metaloproteinasas de matriz extracelular (CD147). Estas características del SARS-CoV-2 contribuyen a su rápida propagación, síntomas graves y altas tasas de mortalidad de pacientes infectados.

La tormenta de citoquinas, originada por el desequilibrio de la activación de las células T con la liberación de interleucina IL-6, IL-17, y otras citoquinas, podrían contribuir a la enfermedad cardiovascular en pacientes con COVID-19.

No solo se ha observado que los pacientes con comorbilidades cardiovasculares son más vulnerables a este virus, sino que además se ha objetivado injuria cardíaca por SARS-CoV-2, incluyendo la enfermedad tromboembólica venosa, síndromes coronarios agudos, miocarditis e insuficiencia cardíaca. Estudios de cohorte estimaron que entre el 7-80% de los pacientes presentaron injuria miocárdica aguda, con mayor manifestación en pacientes ingresados en unidad de cuidados intensivos (UCI) vs los que no lo hicieron (22.2% vs 2.0%), y en aquellos que fallecieron vs los que sobrevivieron (59% vs 1%)^{2,3,4,5}.

Los primeros informes provenientes de china sugirieron una incidencia de arritmias en pacientes hospitalizados del 17%, que aumentaba en cuidados críticos al 44%. La combinación de historia cardiovascular y elevación de troponinas definió al grupo con mayor mortalidad.

Si bien la mortalidad asociada al COVID-19 se debe generalmente a la presencia del síndrome de distrés respiratorio y la falla multiorgánica, también se ha visto en muchas ocasiones que la segunda causa de muerte es la lesión miocárdica y la aparición de arritmias ventriculares.

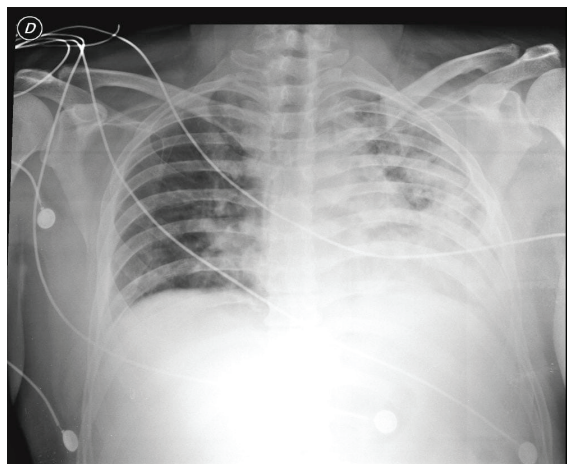


FIGURA 1.

Rx tórax de ingreso. Muestra infiltrado parenquimatoso intersticio-alveolar distribuido de manera generalizada fundamentalmente en campos pulmonares izquierdos.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un varón de 36 años, con antecedente de sobrepeso, que comienza la semana previa a la consulta con fiebre, diarrea y malestar general, motivo por el cual se le realiza hisopado para SARS-CoV-2 que resulta detectable, y comienza tratamiento empírico con Levofloxacina por cinco días. Posteriormente, el paciente comienza con disnea clase funcional III-IV NYHA, por lo que consulta a nuestro nosocomio y se decide su internación en unidad de terapia intensiva.

Al ingreso el paciente se encontraba lucido, con una frecuencia respiratoria de 40 respiraciones por minuto, frecuencia cardíaca de 84 latidos por minuto, normotenso, saturando 95% con máscara reservorio, y T° 37.7°C. Presentaba uso de músculos accesorios de forma generalizada, mala mecánica ventilatoria, con murmullo vesicular disminuido globalmente y rales crepitantes bibasales a la auscultación pulmonar, por lo que se decide vincularlo a asistencia mecánica ventilatoria. Se realiza sedoanalgesia con Propofol, Ramifentanilo, Pancuronio, y comienza tratamiento con Ceftriaxona / Claritromicina posterior a toma de cultivos.

En la radiografía y tomografía de tórax de ingreso se observó infiltrado parenquimatoso intersticio-alveolar distribuido de manera generalizada en ambos campos pulmonares (Figuras 1 y 2). El laboratorio hematológico presentaba

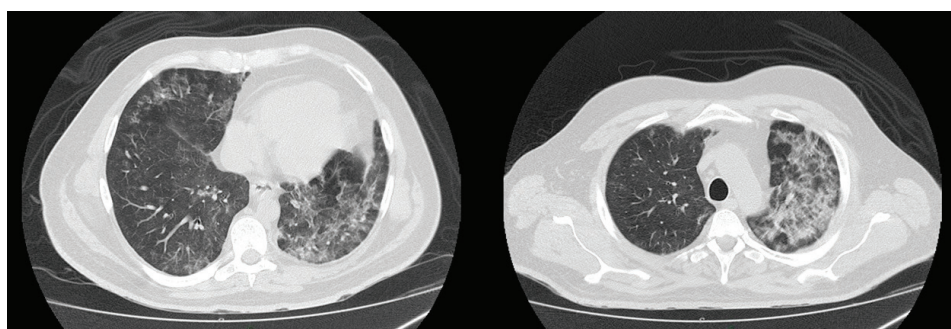


FIGURA 2.

Tomografía de tórax en la que se observa infiltrado parenquimatoso intersticio-alveolar distribuido de manera generalizada en ambos campos pulmonares.



FIGURA 3.

Trazado del ECG en el que se observa la bradicardia sinusal y las alteraciones en la repolarización ventricular.

aumento de leucocitos (11.700mil/mm³, N87%), TGP (89 UI/l), CPK (252 U/I), LDH (683 U/I), VES (100mm PCR (192 ng/l), ferritina (>2000 ng/ml), ácido láctico (13.9 mg/dl), siendo la troponina T y Dímero D negativos.

A las 24 horas del ingreso, se indica plasma de convaleciente y comienza con corticoides.

Al cuarto día de internación intercorre con episodio de bradicardia sinusal a 37 lpm (Figura 3), por lo que se rota sedoanalgesia a Midazolam / Morfina / Pancuronio. En dicho momento se realiza atropina con buena respuesta a la misma, y por persistencia del cuadro se decide comenzar con infusión de Isoproterenol, que es suspendida a las 24hs por episodio de taquicardia sinusal con posterior normalización del ritmo cardíaco.

Se realiza Eco Doppler cardiaco que se encontraba dentro de parámetros normales.

A los 10 días se logra progresar "weaning" exitosamente, no reiterando los episodios de bradicardia.

DISCUSIÓN

Existe en la bibliografía abundante evidencia acerca de la incidencia de taquiarritmias auriculares y ventriculares en pacientes portadores de COVID-19, sugiriéndose que el daño inflamatorio miocárdico podría representar el impulsor principal del aumento del riesgo de los trastornos del ritmo en estos pacientes, sumado al carácter pro-arrítmico que presentan algunas drogas en el tratamiento, ya habiendo sido muy discutido durante los primeros meses de pandemia, por ejemplo, el riesgo de prolongación del intervalo QT y consecuente taquicardia ventricular tipo Torsión de Punta de la cloroquina e hidroxiclороquina, entre otras drogas, cuando se propusieron como fármacos promisorios para el tratamiento del flagelo que nos ocupa. Debiendo, en consecuencia, las diferentes sociedades cardiológicas alrededor del mundo implementar protocolos, estableciendo criterios bien definidos sobre la eventual reconsideración y/o interrupción de terapias farmacológicas ya instituidas ante la aparición de los efectos adversos descriptos precedentemente.

Con respecto a la bradicardia sinusal, aunque el mecanismo causal no se conoce con exactitud, se cree que podría ser multifactorial, incluyendo hipoxia severa, hipotensión, estado hiper-adrenérgico intrínseco, alteración en la regulación del receptor de enzima convertidora de angiotensina 2,

interacciones medicamentosas y daño inflamatorio directo sobre el nódulo sinusal⁶. Se piensa que estos mecanismos sumados a los altos niveles de citoquinas, generan un cambio en la frecuencia cardíaca, o en su capacidad de respuesta a los neurotransmisores durante la inflamación sistémica.

Bradicardia sinusal se objetivó en el 14,9% de los pacientes con SARS-CoV-2, con una prevalencia de 9.1%, 9.1% y 4.4% en la primera, segunda y tercera semana de hospitalización, respectivamente, según algunas series, evidenciándose en estos reportes, además, el carácter transitorio de dicho trastorno y su inicio más frecuente entre el día 4° y 15° de la enfermedad. Se ha planteado la posible asociación a mayor mortalidad de los pacientes que presentan estos episodios.

Los marcadores inflamatorios (ferritina, proteína C reactiva, dímero D, LDH y fibrinógeno) estaban elevados en todo episodio de bradicardia, implicando un posible daño inmunológico que conduciría a la arritmia.

En algunos estudios se ha observado que la bradicardia sinusal a menudo se producía durante el sueño. Por lo tanto, el sueño profundo o la sedación podrían ser factores que favorecerían dicho trastorno del ritmo, encontrándose también alteraciones de la función tiroidea en numerosos pacientes, pudiendo contribuir a la generación de bradicardia sinusal⁷.

También se plantea al sistema autonómico y su rol en la generación de estas arritmias. El desequilibrio autonómico es conocido por sus implicancias en la arritmogénesis. También es sabido que varias condiciones pueden activar el sistema nervioso simpático como alteraciones físicas, estrés emocional, alteraciones metabólicas, enfermedades, procedimientos médicos y ciertos medicamentos⁸.

Existe evidencia de que el SARS-CoV-2 llega a la región del tronco encefálico, posiblemente a través de la vía nasofaríngea, epitelial y/o cruzando la barrera hematoencefálica, o vía hemática. En el tronco encefálico, hay estructuras que pertenecen al complejo vagal dorsal situado en el bulbo raquídeo, la región más baja del tronco encefálico que controla varias actividades autónomas, incluido el corazón y la respiración. Este neurotropismo del virus que se produce a nivel del nervio vago puede producir respuestas bradicárdicas iniciales⁸.

Se ha observado que cuando las pruebas de ácido nucleico viral se tornan gradualmente negativas, la frecuencia cardíaca retorna a la normalidad sin importar la condición

del paciente, por lo que se cree que el efecto inhibitorio del virus en la actividad del nódulo sinusal es la principal causa de bradicardia sinusal en estos pacientes⁷.

Donoghue et al demostraron en animales de experimentación que una sobreexpresión del receptor de enzima convertidora de angiotensina 2, condujo a alteraciones progresivas de la conducción y del ritmo⁹.

Además, estos pacientes pueden manifestar “bradicardia relativa”, situación donde se evidencia una disociación entre el pulso y la temperatura. Se ha observado que durante los episodios de bradicardia las temperaturas corporales de los pacientes tuvieron lecturas superiores a los 37.7 °C. Este es un hallazgo importante de reconocer, ya que proporciona información sobre posibles mecanismos del proceso de la enfermedad. La patogenia de la bradicardia relativa es escasamente conocida, pero se cree que la liberación de citoquinas inflamatorias, aumento del tono vagal y patógenos directos tienen efecto sobre el miocardio.

Un grupo de investigadores planteó la hipótesis de que la bradicardia relativa es el mecanismo central que refleja el efecto patogénico directo sobre el nódulo sinoauricular, por la interferencia entre el sistema nervioso autónomo y el sistema inmunológico¹⁰.

CONCLUSIONES

Si bien existe suficiente bibliografía sobre las manifestaciones cardíacas como complicación de la neumonía por COVID-19, incluyendo los trastornos del ritmo cardíaco, la evidencia acerca del desarrollo de bradicardia sinusal transitoria en estos pacientes es escasa.

Aunque este trastorno, de probable etiología multifactorial, pareciera tener carácter transitorio, existen reportes que la asocian a mal pronóstico en pacientes con COVID-19.

BIBLIOGRAFIA

1. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, et al. Is COVID-19 an Endothelial Disease? Clinical and Basic Evidence **2020**. 2020040204 doi: 10.20944/preprints202004.0204.v1.
2. European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. Disponible en <https://www.escardio.org/static-file/Escardio/Education-General/Topic%20pages/Covid-19/ESC%20Guidance%20Document/ESC-Guidance-COVID-19-Pandemic.pdf> Acceso 26 de Noviembre de **2020**.
3. Barbagelata A, Perna E, Piskorz D, et al. Prevención del colapso del sistema de salud en pacientes cardiovasculares con COVID-19: El rol del cardiólogo en la reducción de la sobrecarga de las unidades de cuidados intensivos con el advenimiento del frío en América del Sur. Reporte de la Federación Argentina de Cardiología (FAC). *Rev Fed Arg Cardiol* **2020**; *49* (Reporte COVID19): 4-12.
4. Topol EJ. COVID-19 can affect the heart. *Science* **2020**. 10.1126/science.abe2813 (2020).
5. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* **2020**; *5*: 1265-73.
6. Amaratunga EA, Corwin D S, Moran L, et al. Bradycardia in Patients with COVID-19: a calm before the storm? *Cureus* **2020**; *12*: e8599.
7. Lijuan L, GongL, Jiang Z, et al. (2020). Clinical analysis of sinus bradycardia in patients with severe COVID-19 pneumonia. *Critical Care* **2020**; *24*: 257.
8. Manolis AS, Manolis AA, Manolis TA, et al., COVID-19 infection and cardiac arrhythmias, *Trends in Cardiovascular Medicine* **2020**; *10*: 257.
9. Donoghue M. Heart block, ventricular tachycardia, and sudden death in ACE 2 transgenic mice with downregulated connexins. *J Mol Cell Cardiol* **2003**; *35*: 1043-53.
10. Babapoor-Farrakhran S, Batnyam U, Wiener PC, et al. Atrioventricular and Sinus Node Dysfunction in Stable COVID-19 patients. *SN Compr Clin Med* **2020** doi: 10.1007/s42399-020-00497-5.