

# COMPLICACIONES CARDIACAS ASOCIADAS A COVID-19: ARTÍCULO DE REVISIÓN

---

*Parra A. Walther H.*

*Alarcón S,*

*Laura V.*

*Amaya S. Danna G.*

All content in this magazine is licensed under a Creative Commons Attribution License. Attribution-Non-Commercial-Non-Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0).



**Resumen:** **Introducción:** La aparición del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 en diciembre de 2019 desató una emergencia sanitaria en todo el mundo, provocando un cuadro clínico de neumonía atípica, definida actualmente como COVID-19. La literatura científica ha demostrado que los pacientes con comorbilidades presentan mayor riesgo de afectación cardíaca, la cual ha sido dispersamente documentada por cuadros clínicos de miocarditis, arritmias, insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio, entre otras. **Objetivo:** Esta revisión buscar hacer una descripción de las manifestaciones cardíacas asociadas a COVID-19 halladas en la literatura. **Metodología:** Se realizó una revisión narrativa haciendo uso de las bases de datos NEJM, BMJ, Pubmed, SCOPUS, ESC y JAMA. Esta búsqueda se filtró mediante el uso de palabras clave, criterios de inclusión y criterios de exclusión generando una bibliografía de más de 60 documentos bibliográficos. **Resultados:** Históricamente se ha documentado la infección al miocardio por parte de los coronavirus como SARS-CoV y MERS-CoV. Actualmente se ha demostrado que el aumento de las enzimas cardíacas refleja un cuadro clínico con peor pronóstico debido al daño miocárdico como consecuencia de invasión por SARS-CoV-2. La colonización viral principalmente se produce por unión viral con correceptores TMPRSS2 lo que provoca endocitosis, además de esto se ha registrado que el compromiso miocárdico está relacionado con las comorbilidades como DM, enfermedad cardíaca, así como el posible estado hipercoagulable. El compromiso miocárdico se valora mediante patologías de novo como miocarditis aguda, IAM (tipo 1 y 2), disfunción ventricular, entre otros. Por ello se han implementado listas de chequeo para pacientes con COVID-19 con comorbilidades asociadas al conteo linfocitario y su valor predictivo en los siguientes 10-20 días.

**Conclusión:** Se debe valorar los pacientes con COVID-19 y manifestaciones cardiovasculares haciendo énfasis en la identificación de factores de riesgo cardiovasculares, lo que permitirá realizar un manejo integral, previniendo la aparición de complicaciones y patologías de novo, mejorando su valor pronóstico frente al cuadro clínico.

**Palabras clave:** Sars-CoV-2, COVID-19, biomarcadores, miocardio, cardiovascular system, high sensitive troponin, peptide atrial natriuretic, creatine kinase, myocarditis.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿Cuáles son las complicaciones a nivel cardiovascular de la enfermedad causada por SARS-CoV-2?

## OBJETIVO PRINCIPAL

- Documentar las complicaciones cardiovasculares causadas por COVID-19.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las afecciones extrapulmonares cardiovasculares reportadas en la literatura a causa de la infección por SARS-Cov-2.
- Analizar la prevalencia de la elevación de Troponina de alta sensibilidad (TnI), Creatina cinasa (CK-MB) y Péptido cerebral natriurético (BNP) durante el cuadro clínico de COVID-19.
- Interpretar el impacto pronóstico de la elevación de los biomarcadores cardiovasculares en pacientes con infección por SARS-CoV-2.
- Documentar las hipótesis fisiopatológicas de invasión por SARS-CoV-2 en el tejido miocárdico

## INTRODUCCIÓN

La aparición del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 en diciembre de 2019 ha desatado una

emergencia sanitaria a lo largo y ancho del planeta, provocando un cuadro clínico de neumonía atípica complicada en pacientes hospitalizados, que actualmente se define como COVID-19. Esta nueva cepa viral surge de la recombinación y variación genética de los diferentes coronavirus conocidos, dentro de los que logran infectar a los seres humanos destacan: SARS-CoV agente causal el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y MERS-CoV como agente causal del síndrome respiratorio oriente medio (MERS). Es de gran importancia reconocer que, tras la llegada de estas dos cepas de coronavirus, se desarrollaron dos nuevas pandemias en 2003 y 2012, respectivamente [1]. Se sospecha que el hospedero natural de SARS-CoV-2 se ubica en los murciélagos, en tanto que el huésped intermediario se presume que es el Pangolín, un mamífero que se encuentra a nivel en la localidad de Wuhan [2].

Se conoce que los coronavirus afectan en epitelio pulmonar mediante la interacción con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) y su correceptor de serina proteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2) en los neumocitos tipo II, cuya activación está a cargo de la proteína S viral por una unión final con el receptor celular [1]. Además de estar presente en el epitelio pulmonar, se sabe que este receptor se encuentra también en células epiteliales a nivel miocárdico, renal, intestino delgado, endotelio arterial, venoso y en menor proporción en miocitos [3].

A la fecha (20 de abril de 2021) se registran más de 140 millones de casos positivos de COVID-19 alrededor del mundo, siendo Estados Unidos el país más afectado con más de 30 millones de casos confirmados. La tasa de vacunación avanza cada día, sin embargo, al día de hoy solo se cuenta con un 6,61% (515.000 vacunas) de la población mundial vacunada. De la totalidad de los casos confirmados se

registra una mortalidad del 2,13% a nivel mundial (3.071.625 muertes), mientras que los casos recuperados representan más del 85% de la población afectada (122.916.894 recuperados). A nivel local, en Colombia se documentan más de 2,7 millones de infectados, 2,5 millones de recuperados, 100.000 casos activos y finalmente más de 3,8 millones de vacunas administradas [4][5][6].

Actualmente se cuenta con múltiples revisiones bibliográficas sobre COVID-19, además se cuenta con ensayos clínicos que demuestran diferentes manifestaciones extrapulmonares evidenciadas hasta el día de hoy. Esto evidencia el gran avance frente a las indicaciones terapéuticas de las que se benefician los pacientes que cursan con un cuadro clínico moderado y/o severo, sin embargo, actualmente no hay evidencia científica certera sobre los mecanismos patogénicos por los cuales el virus logra generar desbalance en el sistema cardiovascular; frente a esta problemática se han publicado diversos artículos en los que se exponen diferentes procesos fisiopatológicos que desarrollan esta temática, los cuales se expondrán en el presente artículo.

Por otro lado, se ha comprobado que los pacientes con antecedentes patológicos pueden presentar mayor riesgo frente a cuadros complicados de COVID-19, y, en consecuencia, con una afección mayor frente a sus sistemas ya comprometidos. Sin embargo, en este artículo se busca demostrar cuales son las repercusiones cardiovasculares causadas por SARS-CoV-2 a expensas de la predisposición por las comorbilidades que representan un factor de riesgo en cuanto a la morbi-mortalidad frente al cuadro de COVID-19, así como exponer la estrecha relación entre los biomarcadores cardíacos que actualmente se usan como marcadores de mal pronóstico frente al estado cardiovascular actual de los pacientes.

## METODOLOGÍA

Se realizó una revisión teórica de la literatura dirigido hacia la adquisición y unificación del conocimiento respecto a la invasión extrapulmonar cardiovascular por SARS-CoV-2, haciendo énfasis en la prevalencia de la elevación de los marcadores bioquímicos miocárdicos, comorbilidades asociadas, patologías de novo, fisiopatología y pronóstico del curso de COVID-19 con manifestaciones extrapulmonares cardiovasculares. Se hizo uso de las bases de datos NEJM, BMJ, Pubmed, SCOPUS, ESC, JACC y JAMA. Los artículos de interés fueron seleccionados mediante el uso de palabras claves como: *Sars-CoV-2*, *COVID-19*, *biomarcadores*, *miocardio*, *cardiovascular system*, *high sensitive troponin*, *peptide atrial natriuretic*, *creatine kinase*, *myocarditis*.

Los textos seleccionados se filtraron según los siguientes criterios de inclusión: Categoría del documento como reporte de caso, artículo de revisión, reporte de resultado final o preliminar, metaanálisis y revisión sistemática, fecha de publicación: 01 de diciembre del 2020 a 20 de abril de 2021, disponibilidad de texto completo e idioma en inglés y/o español. De la misma manera se excluyeron documentos de categoría opinión de experto, libro, fecha de publicación anterior a 01 de diciembre de 2020, idioma de publicación diferente a inglés y español, así como documentos con contenido no relevante para el desarrollo de esta revisión narrativa.

La evaluación inicial se dispuso con un total de 81 artículos, de los cuales se consideró de interés para la creación de la revisión un total de artículos de los cuales se tienen 1 metaanálisis, 1 revisión sistemáticas, 18 artículos de revisión, 22 reporte de estudio, 5 reporte de casos (Figura 1).

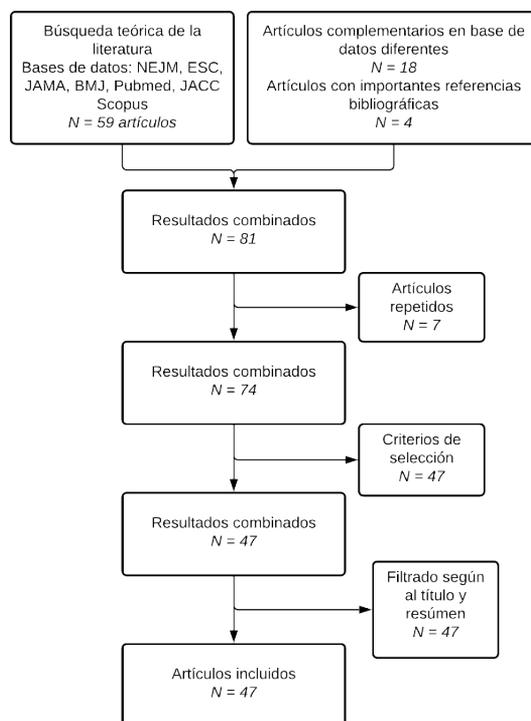


Figura 1. Flujograma de la revisión teórica. Resumen del proceso metodológico para la selección de la literatura.

## RESULTADOS

### MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE INFECCIÓN AL MIOCARDIO

Desde el origen de la pandemia se ha indagado sobre el mecanismo fisiopatológico de la infección por SARS-CoV-2 y sus similitudes con otras infecciones por coronavirus como el SARS-CoV y el MERS-CoV. Corona, es el término que se utiliza para describir este virus debido a su cápside en forma de espiga. El SARS-CoV-2 es está compuesto por 15 proteínas no estructurales, 8 proteínas auxiliares y 4 proteínas estructurales las cuales son la proteína nucleocápside (N), la proteína de la envoltura (E), la proteína de membrana (M) y la glicoproteína en espiga (S), siendo esta última la proteína que se encuentra en la superficie del virus y la encargada de la unión a la ECA-2 generando un cambio estructural en la proteína S y permitiendo así una posterior degradación proteolítica por la TMPRSS2, el cual es el mecanismo de entrada celular por

medio de endocitosis mediado por receptores generando pulmonar directa además de una invasión miocárdica por existencia de receptores ECA-2 a nivel miocárdico, lo que se expone con manifestaciones extrapulmonares [7].

Al describir el mecanismo fisiológico a nivel cardiovascular los receptores de la ECA-2 son de gran importancia puesto que al verse irrumpidos conduce a miocardiopatías, disfunción e insuficiencia cardiacas. Oudit y colaboradores, plantean la hipótesis que la interacción entre el virus SARS-CoV-2 y la ECA-2 puede provocar inflamación y posteriormente daño miocárdico. Existen reportes que indican la presencia del ARN viral del SARS-CoV-2 en muestras histopatológicas de miocardio, obtenidas por medio de autopsia, evidenciando una invasión directa viral a miocitos. Además, se reporta una disminución en la regulación de la ECA-2 en las muestras, que tiene como consecuencia la disminución de la actividad de la angiotensina 1-7 y sus efectos cardioprotectores lo que promueve que se desencadene la activación de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, parcialmente responsable del daño miocárdico. Además de esto, se reportan una infiltración significativa de macrófagos miocárdicos en muestras miocárdicas adicionales [8].

Por su parte, Zhao y colaboradores reportan un descubrimiento a nivel de TNF beta, citoquina responsable de la activación de la vía de señalización celular a través de una vía denominada SMAD que induce fibrosis pulmonar y fibrosis intersticial miocárdica, la cual se considera parte del mecanismo de daño cardiaco [9]. Otra teoría con gran peso es la respuesta intensa mediada por el interferón que hace el cambio de la inmunidad innata hiperactiva a la inmunidad adaptativa protectora que puede contribuir con el daño miocárdico. [3]. El aumento de la demanda

cardio metabólica a causa de fiebre, taquicardia, estado hipercatabólico celular por infección sistémica junto con una disminución en la oxigenación sistémica durante la enfermedad respiratoria aguda genera una alteración la relación oferta/demanda de oxígeno a nivel miocárdico generando un infarto agudo al miocardio (IAM) tipo 1 o tipo 2 [10][11].

Por último, la respuesta descontrolada de citoquinas proinflamatorias como células T ayudadoras 1 y 2 hacen parte de los otros mecanismos de lesión miocárdica. Los niveles séricos de citoquinas están elevados en pacientes con tormenta de citoquinas asociado a COVID-19, entre los cuales están interleucina-1 $\beta$  e interleucina-6 (en niveles elevados se encuentran relacionadas con una mayor mortalidad), TNF, interferón gamma, IP-10, proteína inflamatoria de macrófagos (MIP) 1 $\alpha$  y 1 $\beta$  y factor de crecimiento vascular endotelial, además, se reporta la elevación conjunta del recuento de células TCD4, TCD8 activadas y plasma blastos en pacientes con COVID-19. La tormenta de citoquinas desencadenada por SARS-CoV-2 puede necesitar terapias alternas diferentes a las de otras tormentas de citoquinas debido a que el bloqueo de la señalización de las citoquinas puede afectar la eliminación del virus y con ello generar un aumento en el riesgo de infecciones secundarias, llevando así a una mayor mortalidad. A pesar de todas las investigaciones aún no está esclarecido si la tormenta de citoquinas es impulsor o proceso secundario a COVID-19 [12].

## MARCADORES BIOQUÍMICOS DE DAÑO MIOCÁRDICO

Debido al gran aumento de pacientes con COVID-19 confirmado y a su rápida progresión se ha vuelto de vital importancia el estudio minucioso de este síndrome para identificar aspectos que repercuten en la mortalidad, tales como los factores de

riesgo, dentro de los cuales encontramos la enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 1 y 2, enfermedad pulmonar crónica y cáncer. Sin embargo, de los aspectos más importantes que se deben evaluar son las complicaciones extrapulmonares cardiovasculares, en las que destacamos la lesión reflejada por los biomarcadores cardíacos, en la cual encontraremos niveles elevados de troponina altamente sensible (hs-cTn) y creatinquinasa (CK) por encima del percentil 99, sumándole a estos, el incremento en los niveles de péptido natriurético y dímero-D, importantes a la hora de realizar un acercamiento a un posible pronóstico en el paciente con infección por SARS-CoV-2.

En un estudio en Barcelona España, Calvo y colaboradores evalúan el daño cardíaco en pacientes con COVID-19 y determinar las correlaciones entre las concentraciones de troponina T ultrasensible (TnT-us) y la fracción terminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) con la gravedad del COVID-19. Se definió daño miocárdico como TnT-us >14 ng/l y NT-proBNP > 300 pg/ml. Se encontró que el 34.6% y el 36.2% de los pacientes tenían elevados estos biomarcadores, respectivamente (TnT-us y NT-proBNP). La mortalidad o la ventilación mecánica fueron mayores en pacientes con hs-cTnT >14 ng/l que el resto de los pacientes (39.1% vs 9.1%) así como en los pacientes con NT-proBNP

>300 pg/ml (42.6% vs 6.8%), los pacientes con daño cardíaco eran mayores de edad con factores de riesgo cardiovascular asociado a antecedente de enfermedad cardiovascular (ECV). Estos pacientes presentaron una respuesta inflamatoria más intensa dada por una tormenta de citocinas iniciada por una respuesta desequilibrada de las células T ayudadoras tipo 1 y 2 que causó coagulopatía y microangiopatía, dando paso alteraciones

del flujo sanguíneo y posteriormente daño miocárdico. En el estudio, más del 80% de pacientes que fallecieron, la concentración de hs-TnT se consideró positiva al ingreso y se determinó que los marcadores cardíacos aumentan en función de la gravedad de la infección y se consideró como un buen predictor de muerte hospitalaria no especificado [13].

En pacientes con infección respiratoria severa e infección por SARS-CoV-2 es común encontrar un aumento en los niveles de troponina. La lesión miocárdica se documentó en 5 de los primeros 41 pacientes diagnosticados con COVID-19 en Wuhan que se manifiesta principalmente como un aumento en hs-cTnI (> 28 pg / ml). Los niveles de biomarcadores de lesión miocárdica fueron significativamente más altos en los pacientes tratados en UCI que en los no tratados en UCI, además de que 4 de cada 5 pacientes con hs-cTnI elevada requirieron ingreso en la UCI, lo que sugiere que los pacientes con sintomatología severa a menudo tienen complicaciones que involucran lesión aguda del miocardio [14]. Los niveles de troponina elevados se relacionan directamente con un aumento en la mortalidad sin requerir la presencia de comorbilidades cardiovasculares previas y se relaciona también con aumento en la incidencia de arritmias. En la cohorte de 138 pacientes reportada por Wang y colaboradores, reporta el hallazgo de la elevación de la troponina en el 7.2% de los pacientes que requirieron UCI y en un 22% con aumento de los niveles de creatinquinasa Miocárdica Cerebral (CK-MB) en los pacientes que requirieron UCI, estos hallazgos son de gran importancia a la hora de relacionar la severidad de la infección con grado de compromiso miocárdico [15].

Los biomarcadores de estrés miocárdico se suelen elevar en los pacientes con enfermedades respiratorias agudas severas

sin que exista aparición de síntomas de insuficiencia cardiaca, es por esto por lo que un aumento en los péptidos natriuréticos cerebrales (BNP) y NT-proBNP sugieren un peor pronóstico en la progresión de la enfermedad. En un estudio realizado con 54 pacientes con neumonía severa por COVID-19 se encontró que aquellos que cursaban con valores elevados de NT-proBNP con mayor frecuencia tenían hipertensión arterial y enfermedad coronaria [15], sin embargo, la elevación de NT-proBNP no se considera un marcador específico de ECV causada por la infección del virus sino como un reflejo del deterioro hemodinámico.

Otro aspecto para evaluar es el incremento de dímero D y lactato deshidrogenasa (LDH), los cuales se consideran factores de riesgo o marcadores de mal pronóstico para el desarrollo de SDRA. Se encontró que la LDH tiene una sensibilidad del 81% y una especificidad del 93% para la predicción temprana de curso complicado de la enfermedad en pacientes infectados por SARS-CoV-2. En el estudio realizado por Gallo y colaboradores se encuentra que la  $\alpha$ - hidroxibutirato deshidrogenasa estaba elevada en pacientes enfermos críticos, este es otro de los marcadores de lesión celular que sugiere daño renal, cardíaco y de glóbulos rojos, directamente relacionada con la gravedad de COVID-19 [16]. En el estudio liderado por Wang y colaboradores con 201 pacientes, se determinó que la concentración de dímero-D se relaciona directamente con la mortalidad del paciente y se ha observado que la coagulación intravascular diseminada (CID) se encuentra en el 71.4% en estos pacientes, siendo este uno de los mecanismos de muerte [15].

La Interleucina 6 (IL-6) es un biomarcador inflamatorio importante y sus niveles altos en suero son una característica común en los pacientes que cursan con síndrome de

liberación de citoquinas, complicación del COVID-19. En una investigación con 150 pacientes en Wuhan, China, se indica que los niveles de IL-6 fueron un predictor de mortalidad. [15].

Finalmente, el National Health Commission (NHC), reporta que el 11,8% de los pacientes sin presencia de comorbilidades cardiovasculares previas tuvieron daño cardíaco con niveles elevados de cTnI y NT-proBNP durante el transcurso de la hospitalización, que continuaron en aumento hasta el día de la muerte mientras que los que sobrevivieron permanecieron sin cambios [14]. La presencia de ECV previa y el aumento en los niveles de troponina se asoció con una mayor mortalidad (69,4%), mientras que el aumento de la troponina sin la enfermedad cardiovascular previa se relacionó con una mortalidad significativamente menor (37.5%). La presencia de ECV sin el aumento en los biomarcadores fue del 13.3% mientras que la mortalidad en pacientes sin ECV y sin elevación de los biomarcadores fue del 7.6% [13][15][17].

## **COMORBILIDADES ASOCIADAS AL CURSO DE COVID-19**

Al día de hoy se conoce que toda infección o enfermedad es más grave en adultos mayores que presentan problemas de salud, es por esto que es necesario definir que los pacientes con edades entre 15 y 64 años que presenten con enfermedades actuales y/o algún antecedente médico y pacientes mayores de 65 años, son quienes están en un mayor riesgo de presentar una infección grave por SARS-CoV-2.

Entre las comorbilidades más frecuentes a nivel general se encuentran la diabetes mellitus tipo 1 y 2, enfermedades cardíacas y pulmonares, además se sabe que la presencia de al menos una patología independientemente de su gravedad se asocia a hospitalización e ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos.

## **AL MOMENTO DEL FALLECIMIENTO**

Se ha reportado que el 11.8% de los pacientes fallecidos por esta etiología viral no contaban con antecedente de ECV sin embargo presentaron daño cardíaco significativos y paro cardíaco [7], además de haber presentado elevación de los niveles séricos troponina durante la hospitalización. Por lo tanto, se considera que la prevalencia de manifestaciones cardiovasculares es alta debido a la respuesta fisiopatológica anteriormente expuesta.

Por otro lado, Long y colaboradores reportan el hallazgo de infiltración miocárdica a través de células inflamatorias mononucleares intersticiales en muestras histopatológicas obtenidas por autopsia, así como la identificación de miocarditis grave con disminución de la función sistólica en pacientes con COVID-19 [10][18].

## **HIPERTENSIÓN**

Los niveles de tensión arterial fueron significativamente más altos en pacientes trasladados a UCI que en pacientes que no fueron que no lo requirieron [19], es por esto que se debe considerar cuidadosamente el tratamiento antihipertensivo con inhibidores de la ECA o bloqueadores de receptores de angiotensina en pacientes con COVID-19, dado que la interacción del virus con el receptor de ECA2 es más compleja que una sobreexpresión inducida de un receptor y una susceptibilidad viral [20].

Otros medicamentos que se vieron involucrados en estudios referenciados por Zheng y colaboradores fueron la cloroquina y la hidroxicloroquina, los cuales demostraron que al bloquear el canal de potasio, prolongaba el segmento QT corregido (QTc) y se vio implicado en arritmias altamente mortales como torsades pointes y muerte cardíaca súbita, además que al ser medicamentos

que afectan el pH intracelular dando paso a anomalías electrolíticas, cardiotoxicidad y arritmias por interacción medicamentosa [18] [20].

## **DISLIPIDEMIA E HIPERGLICEMIA**

Adu-Amankwaah y colaboradores hallaron que la mayoría de los pacientes desarrollaron hiperlipidemia y el 60% experimentó anomalías en el metabolismo de la glucosa, además el análisis metabólico informó que la desregulación del metabolismo lipídico se produjo en pacientes que con antecedente por SARS- CoV-2, en estos pacientes los niveles séricos de ácidos grasos libres se encontraron más elevados en comparación con pacientes sin antecedente de COVID-19 [7][21].

## **SÍNDROME CORONARIO AGUDO**

En un estudio de 75 pacientes hospitalizados por COVID-19 se encontró que el infarto agudo de miocardio era la causa de muerte en 2 de cada 5 casos graves. Peiris y colaboradores justifican que esto es debido al desequilibrio fisiopatológico entre el aporte y la demanda de oxígeno. [7][14].

Los pacientes con Síndrome Coronario Agudo (SCA), que están infectados por este patógeno, a menudo tienen un mal pronóstico dado que la reserva funcional cardíaca disminuye debido a isquemia miocárdica o necrosis. El tratamiento del infarto agudo al miocardio (IAM) es controvertido: El Colegio Americano de Cardiología (ACA) afirma que, para pacientes que cursan con elevación del ST (IAMCEST) se debe considerar la fibrinólisis en pacientes de bajo riesgo, es decir aquellos que no tienen afectación ventricular derecho o IAM lateral sin compromiso hemodinámico [18], sin embargo, el tratamiento de elección sigue siendo la intervención coronaria percutánea bajo las medidas de bioseguridad que este procedimiento implica [22].

Long y colaboradores indican que para

un paciente sospechoso con infarto agudo de miocardio sin elevación del ST (IAMSEST) se recomiendan pruebas específicas antes del cateterismo, sin embargo, la CAC considera que en pacientes con COVID-19 no asociado a ninguna complicación, la terapia conservadora puede ser suficiente, si, por el contrario, el paciente está inestable hemodinámicamente, debe ser manejado de manera similar a IAMCEST [18].

## **INSUFICIENCIA CARDIACA**

Se encontró que la Insuficiencia Cardiaca (IC) era mayor en los pacientes que fallecían que en aquellos que lograban sobrevivir, sin embargo, Bader y colaboradores refieren que los pacientes con IC de base mostraron mayor expresión de ECA-2 asociado a un mayor riesgo de un daño cardiaco el cual puede progresar a condiciones graves después mediadas por la viremia [18][20].

La hipertensión pulmonar asociada a IC derecha es un gran punto de revisión, especialmente si el paciente cursa con SDRA y enfermedad del parénquima pulmonar [20] [23], la cual ha sido estudiada en las epidemias anteriores de coronavirus y gripe, donde se reportó que las infecciones virales pueden exacerbar una IC preexistente, dado que las infecciones agudas resultan de la liberación de citoquinas provenientes de macrófagos y granulocitos, lo que conduce a una tormenta inflamatoria grave que desencadena la lesión inicial, esto aunado al aumento de la demanda metabólica, conlleva a disfunción cardiaca [20][24].

La evidencia de insuficiencia renal en pacientes con sobrecarga de volumen va en aumento, junto con la evidencia de que estos pacientes cursan con una mayor exacerbación de IC preexistente, además de aumento en NT-proBNP, sugieren peor pronóstico en un paciente diagnosticado con COVID-19 y antecedente de IC [7][25][26].

## **ARRITMIAS**

Long y colaboradores concluyen que las palpitaciones pueden ser el síntoma con el que varios pacientes asisten a consulta y a raíz de esto se han encontrado una serie de disritmias en pacientes diagnosticados con COVID-19. Además de esto, se demostró que las arritmias están mediadas por hipoxia, desorden metabólico, infección viral neurohormonal o inflamación, todo esto en pacientes con o sin antecedente de ECV [18][23]. La taquicardia sinusal fue la prevalente, sin embargo, se reportaron casos de taquiarritmias asociadas a elevación de troponina lo que se asocia con un diagnóstico diferencial que incluya miocarditis aguda o SCA [23].

## **COAGULACIÓN**

Al día de hoy se cuentan con múltiples reportes sobre pacientes diagnosticados con COVID-19, quienes cuentan con mayor riesgo de alteraciones tromboembólicas [18]. La inflamación sistémica, el estado anormal de la coagulación asociado a disfunción multiorgánica y enfermedades crónicas son potenciales factores de riesgo para el desarrollo de émbolos y/o tromboembolismo, es por esto que se recomienda la medición del dímero D donde los valores mayores a 1 µg/ml, se asocian con un mayor riesgo de muerte intrahospitalaria [18][27]. Así mismo los productos de degradación de la fibrina se encontraron presentes en pacientes que padecieron coagulación intravascular diseminada (CID) luego de salir de su enfermedad por COVID-19 [7][23][28].

## **MIOCARDITIS**

Guzik y colaboradores reportan a la miocarditis aguda como un significativo diagnóstico en la era COVID-19 cuando el paciente cursó con dolor torácico, disnea, disritmias y disfunción ventricular izquierda aguda asociado a elevación de troponina y se

cree que es debido al estrés fisiológico cardiaco, hipoxia o lesión cardiaca directa [19][23][29], además de la evidencia histopatológica de afectación miocárdica, es por esto que se debe realizar un monitoreo electrocardiográfico y ecocardiográfico para descartar alteraciones eléctricas o estructurales. [7][18].

La miocardiopatía por estrés también se debe a la respuesta inflamatoria y activación simpática lo que resultará en descompensación aguda de IC con presiones de llenado elevadas y posteriormente edema pulmonar [20]. La miocardiopatía por estrés puede ser una manifestación de la infección por COVID-19 que resultará en shock cardiogénico lo que puede terminar en síndrome de disfunción multiorgánica y posteriormente la muerte.

### **TRASPLANTE CARDIACO**

Si bien no está claro si los pacientes trasplantados de corazón tienen mayor riesgo de contraer la infección por el virus [20]. Ren y colaboradores realizaron un seguimiento en China donde encontraron que de 87 receptores, solamente 4 cursó con infección de vía respiratoria superior no relacionada con COVID-19; sin embargo, si el paciente llegase a infectar, la inmunosupresión puede causar una presentación clínica alternativa de los pacientes, los cuales pueden presentar manifestaciones gastrointestinales o síntomas no específicos [30].

La infección por SARS-CoV-2 puede limitar el rechazo agudo de los injertos; Latif indica que, para los sobrevivientes a la infección, deben contar con dos pruebas negativas 14 días después del diagnóstico para poder considerar el trasplante dependiendo la disponibilidad de órganos. En caso de contar con una prueba positiva o imágenes diagnósticas que sugieren neumonía viral se aplaza el trasplante dado que, en caso de una cirugía donde se dé una complicación y la hemodinamia del paciente se vea

comprometida, se desarrollará insuficiencia ventricular derecha y trombosis de la bomba, llevando a un trasplante fallido [31].

### **PATOLOGÍAS DE NOVO O COMPLICACIONES DE COVID-19**

Los pacientes diagnosticados con COVID-19 asociado a enfermedad cardiovascular (CV) tienden a desarrollar lesión cardiaca aguda, definida como elevación significativa de troponinas durante el transcurso de la enfermedad, es por eso que es importante evaluar el daño miocárdico residual tras la enfermedad asociada a SARS-CoV-2 [11].

Se conoce que el mecanismo fisiopatológico de SARS-CoV-2 es mediante la adhesión a la ECA-2, enzima encargada de la regulación neurohormonal del sistema cardiovascular. Esta unión puede alterar las vías de señalización, conduciendo a lesiones agudas del miocardio [11][32], mientras que la conocida tormenta de citoquinas y la respuesta inflamatoria que promueven y exacerbaban la lesión miocárdica [32]. Además, se debe tener en cuenta el aumento de la demanda metabólica asociada a infección sistémica e hipoxia por neumonía atípica causada por este virus, lo cual afecta la relación de oferta/demanda de oxígeno y conducir a lesiones [11].

Bansal y colaboradores expone que la disidencia de la placa y trombosis coronaria debido al aumento de flujo sanguíneo y la respuesta inflamatoria puede precipitar su ruptura y resultar en infarto agudo de miocardio, sabiendo que el entorno protrombótico descrito anteriormente aumenta el riesgo de SCA [11][27].

En el estudio realizado por Bangalore y colaboradores, reportó que el 44. % de los pacientes tenían como diagnóstico infarto agudo de miocardio y así mismo, niveles de troponina y dímero D más altos que el 66% restante que no demostraron lesión cardiaca

no coronaria [33]. La angiografía se realizó en el 50% de los casos, en los que 2 de cada 3 pacientes cursó con enfermedad coronaria obstructiva, lo que apoya la hipótesis de lesiones miocárdicas causada por la ruptura de la placa o vasoespasmos coronarios en pacientes con COVID-19 [11][33].

En el análisis de 201 pacientes publicado por Wu y colaboradores, la concentración de dímero-D se relaciona directamente con la mortalidad, lo cual sugiere que, posiblemente, la coagulación intravascular diseminada es uno de los mecanismos de muerte en estos pacientes [34].

Se debe tener en cuenta el equilibrio electrolítico ya que puede desequilibrarse en cualquier momento y precipitar arritmias o enfermedades sistémicas en pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular, ya que como Chen y colaboradores proponen, la interacción entre SARS-CoV-2 y el sistema renina angiotensina aldosterona puede causar hipocalemia aumentando la vulnerabilidad de los pacientes a padecer taquiarritmias [11][35], y como bien lo describe Imazio, el riñón puede causar alteración del transporte de sodio, lo que conduce a un aumento del volumen sanguíneo y la tensión, así como lesiones renales [36].

En la práctica clínica, para el diagnóstico diferencial se deben tener en cuenta las causas isquémicas o no isquémicas de la elevación de troponina y la fisiopatología COVID-19. En la IAMCEST clínicamente sospechosa, la angiografía coronaria debe considerarse siempre que sea posible, ya que como describimos anteriormente, hay síndromes coronarios agudos desencadenados por la infección. [11][36].

La IC de novo se produjo en el 52% de los pacientes con COVID-19 que posteriormente fallecieron y 12% de pacientes que fueron dados de alta según un estudio realizado en China [27]. Además, se logró identificar la

relación entre disfunción ventricular izquierda y shock cardiogénico con la viremia por SARS-CoV-2 [11][27]. Estos datos son comparables a los resultados de los pacientes con infección por SARS-CoV además Lit y colaboradores reportan 68% de pacientes recuperados después del contagio, padecían anomalías en el metabolismo lipídico, incluso después de 10 años de seguimiento, las anomalías cardíacas se describieron en el 40% y la alteración en el metabolismo de la glucosa en el 60% [37][38].

Giudicessi y colaboradores refieren que se debe tener en cuenta los medicamentos que pueden tener interacciones con medicamentos cardiovasculares se debe tener precaución con los medicamentos que prolongan el intervalo QT o se asocian a torsión de puntas, hepatitis, pancreatitis aguda, neutropenia y anafilaxia, además se recomienda la toma de electrocardiograma diario para monitorear el intervalo QT [39][40].

Frente a los pacientes con curso de IAMCEST se recomienda realizar reperfusión en las primeras 12 horas en pacientes diagnosticados con COVID 19 que cursen con IAMCEST, siempre y cuando no esté contraindicada la trombólisis; si el tiempo es mayor de 12 horas, se debe evaluar el riesgo beneficio de realizar ICP de forma individualizada desde que se garantice la seguridad del personal de la sala de cateterismo y se evalúen riesgos de contagio los cuales están resumidos en la página del Colegio Americano de Cardiología [11][38][40].

Finalmente, la miocarditis clínicamente sospechosa, se refiere a una o más manifestaciones clínicas y una o más categorías diagnósticas donde se incluya la toma de ekg, troponina, imágenes cardíacas no invasivas y caracterización tisular por resonancia magnética sin embargo, el diagnóstico definitivo de miocarditis se basa en los hallazgos de autopsia por medio de criterios histológicos e inmunohistoquímicos,

dado que la miocarditis puede ser causada por agentes infecciosos y procesos autoinmunes [10][42][43].

Respecto a la toma de resonancia magnética, Putman realiza un estudio de cohortes en el que incluye a 100 pacientes recuperados de COVID-19, la toma de resonancia magnética reveló que en Putnam el 78% existe afectación cardiaca y en el 60% inflamación miocárdica independiente de condiciones preexistentes. Estos hallazgos demuestran la existencia de miocardiopatía crónica en pacientes recuperados de COVID-19. [11][42][44].

### MARCADORES PRONÓSTICOS

La gravedad del cuadro clínico del paciente ha sido ampliamente estudiada por la comunidad científica y médica alrededor del mundo, con el fin de establecer las metas terapéuticas en cuanto a su manejo, sin embargo, el pronóstico ha sido un tema con poca profundidad investigativa. Dentro de los estudios realizados encontramos el pronóstico respecto a sus valores de hs-cTnT y NT-proBNP [13]. Los resultados otorgados por Calvo-Hernandez y colaboradores, fueron contundentes: el aumento de los biomarcadores cardíacos (hs-cTnT > 14 ng/L y NT-proBNP > 300 pg/mL) se asoció con un mayor tiempo de hospitalización, mayor tiempo de estadía UCI, mayor necesidad de tratamiento farmacológico y eventualmente mayores índices de necesidad de ventilación mecánica y/o muerte. Si bien no se establece una tasa mortalidad a lo largo del tiempo vs valores bioquímicos, se concluyó que aquellos pacientes que llegaban al servicio hospitalario marcadores cardíacos elevados tenían un peor pronóstico que aquellos pacientes que mantenían valores por debajo del mismo. Por otro lado, se publica en la ESC, un metaanálisis con una amplia información respecto al curso clínico de COVID-19 y el sistema cardiovascular [19]. Se demuestra

que el pronóstico de los pacientes con manifestaciones cardiovasculares es menor frente a pacientes sin manifestaciones extrapulmonares por lo que se debe realizar seguimiento de 1 a 3 meses de los pacientes que hayan presentado manifestaciones extrapulmonares para descartar o establecer remanentes patológicos asociados a COVID-19 [19].

Al día de hoy contamos con la certeza de que aquellos pacientes que cuentan con comorbilidades asociadas, así como marcadores bioquímicos de mal pronóstico representan un peor pronóstico frente aquellos que no desarrollan ninguno de ellos. Es de importancia recalcar que se han visto asociados factores demográficos como la raza y el sexo, en donde se examina una posible severidad mayor en los pacientes masculinos asociado a la expresión androgénica del receptor TMPRSS2 [16][46]. En miras de evaluar el riesgo de severidad en el paciente COVID-19, el centro para control y prevención de enfermedades (CDC), ha diseñado una lista de chequeo para aquellos pacientes que sufran de alguna comorbilidad que predisponga a un cuadro severo con un alto riesgo de mortalidad y uso de VMI. [46].

Adicionalmente, se han desarrollado diferentes modelos matemáticos predictivos, dentro de los cuales encontramos un modelo que evalúa el tiempo y el porcentaje linfocitario el cual predice la severidad del cuadro clínico del paciente a partir de su conteo linfocitario [46][47]

- A) Si el 20% del valor cuantitativo inicial de linfocitos disminuye en los primeros 10-20 días posteriores al inicio de síntomas, se predice un grado leve-moderada de COVID-19.
- B) Si el 5-20% del valor cualitativo inicial de linfocitos disminuye en los primeros 10-20 días posteriores al inicio de los síntomas, se predice un grado

severo de COVID-19.

- C) Si menos del 5% del valor cualitativo inicial de linfocitos disminuye entre los primeros 17 a 19 días posteriores al inicio de los síntomas, se predice un alto riesgo de mortalidad por COVID-19.

## DISCUSIÓN

La tormenta de citocinas desencadenada por SARS-CoV-2 puede necesitar terapias alternas diferentes a las de otras tormentas de citoquinas debido a que el bloqueo de la señalización de las citocinas puede afectar la eliminación del virus y con ello generar un aumento en el riesgo de infecciones secundarias, llevando así a una mayor mortalidad. A pesar de todas las investigaciones aún no está esclarecido si la tormenta de citoquinas es impulsor o proceso secundario a COVID-19 por lo que se requieren más estudios que destaquen los mecanismos patológicos a nivel cardiaco y vascular.

En la práctica clínica, para el diagnóstico diferencial se deben tener en cuenta las causas isquémicas o no isquémicas de la elevación de troponina y la fisiopatología de COVID-19. En la IAMCEST clínicamente sospechosa, la angiografía coronaria debe considerarse siempre que sea posible, ya que como describimos anteriormente, hay síndromes coronarios agudos desencadenados por la infección.

Estamos en una época difícil de la pandemia, y por esto, la mayor recomendación es evitar pruebas diagnósticas injustificadas en pacientes que no tengan sintomatología sugestiva de infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardiaca [38], o incluso si se cree que la toma de este examen no cambiará en nada el manejo ni el pronóstico del paciente, así lo refiere Januzzi et al. en el Colegio Americano de Cardiología en el que incentiva a dejar de tomar muestras aleatorias de biomarcadores cardiacos como

los mencionados anteriormente.

## CONCLUSIONES

La infección por SARS-CoV-2 ha generado uno de los mayores impactos en salud pública a nivel mundial en las últimas décadas, saturando los sistemas de salud, además de generar un gran desequilibrio a nivel económico y demográfico, el cual se asienta en mayor proporción en países en vía de desarrollo.

Los mecanismos fisiopatológicos que se han descrito para la infección extrapulmonar cardiovascular por COVID-19 demuestran el tropismo frente a múltiples órganos, como el corazón. Estos mecanismos han sido demostrados a partir de revisiones teóricas, además de hallazgos histopatológicos de infección viral directa al miocardio. Por ello, es necesario profundizar en estas rutas de infección para lograr desarrollar vías terapéuticas, así como de prevención frente a las manifestaciones cardiovasculares por COVID-19.

La presencia de comorbilidades previas a la infección por SARS-CoV-2 pone en riesgo de complicaciones y de mal pronóstico a los pacientes, demostradas como exacerbación de las mismas patologías, así como la aparición de patologías nuevas las cuales pueden llevar a un escenario fatal al paciente o, por el contrario, generar una secuela crónica. Frente a esta problemática se ha demostrado que el tamizaje cardiovascular en pacientes de riesgo con biomarcadores cardiacos ha generado un gran impacto tanto en el pronóstico como en la mortalidad, así como diferentes marcadores inflamatorios en función del tiempo, por lo que resulta imperativo tener la sospecha clínica frente a pacientes con comorbilidades asociadas a COVID-19. En tanto los pacientes recuperados con secuelas cardiovasculares deben contar con paraclínicos que logren establecer cuál fue el mecanismo de daño

miocárdico, así como la severidad de este, contando con herramientas primordiales como el electrocardiograma de 12 derivaciones, ecocardiograma, sin embargo, es importante que los pacientes cuenten con la posibilidad de someterse a exámenes especializados en caso de ser requerido.

Finalmente, el pronóstico de los pacientes es severamente comprometido por la afectación extrapulmonar, independientemente del

sistema ya que se ha logrado establecer que mediante múltiples mecanismos se puede causar el mismo daño cardíaco como en el sistema renal, además del compromiso pulmonar ya instaurado. Por ello se considera la monitorización de marcadores bioquímicos proinflamatorios que reflejen procesos como la coagulación, perfusión celular, cascada de citoquinas y respuesta inflamatoria frente al virus.

## REFERENCIAS

1. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782–793. doi:10.1001/jama.2020.12839
2. Lam, T. T.-Y., Shum, M. H.-H., Zhu, H.-C., Tong, Y.-G., Ni, X.-B., Liao, Y.-S., ... Guan, (2020). Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. doi:10.1038/s41586-020-2169-0
3. Babapoor-Farrokhran, S., Gill, D., Walker, J., Rasekhi, R. T., Bozorgnia, B., & Amanullah, A. (2020). Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sciences*, 117723. doi:10.1016/j.lfs.2020.117723
4. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. 2021. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
5. Rasskin N. COVID-19 Visualizer. *Covidvisualizer.com*. 2021. Available from: <https://covidvisualizer.com>
6. Rasskin N. Vaccine Visualizer. *Vaccinevisualizer.com*. 2021. Available from: <https://vaccinevisualizer.com>
7. Joseph Adu-Amankwaah , Richard Mprah , Adebayo Oluwafemi Adekunle , Marie Louise Ndzie Noah , Gabriel Komla Adzika , Jeremiah Ong'achwa Machuki & Hong Sun (2021) The cardiovascular aspect of COVID-19, *Annals of Medicine*, 53:1, 227-236, DOI: 10.1080/07853890.2020.1861644
8. Oudit GY, Kassiri Z, Patel MP, Chappell M, Butany J, Backx PH, Tsushima RG, Scholey JW, Khokha R, Penninger JM. Angiotensin II-mediated oxidative stress and inflammation mediate the age- dependent cardiomyopathy in ACE2 null mice. *Cardiovasc Res*. 2007 Jul 1;75(1):29-39. doi: 10.1016/j.cardiores.2007.04.007
9. Zhao X, Nicholls JM, Chen YG. Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus nucleocapsid protein interacts with Smad3 and modulates transforming growth factor-beta signaling. *J Biol Chem*. 2008 Feb 8;283(6):3272-3280. doi: 10.1074/jbc.M708033200
10. Pietsch H, Escher F, Aleshcheva G, Baumeier C, Morawietz L, Elsaesser A, et al. Proof of SARS-CoV-2 genomes in endomyocardial biopsy with latency after acute infection. *Int J Infect Dis* 2021;102:70–2. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.012>.
11. Manish Bansal, Cardiovascular disease and COVID-19, *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, Volume 14, Issue 3, 2020, Pages 247-250, ISSN 1871-4021. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.013>
12. Fajgenbaum, D. C., & June, C. H. (2020). Cytokine Storm. *New England Journal of Medicine*, 383(23), 2255–2273. <https://doi.org/10.1056/nejmra2026131>

13. Calvo-Fernández, A., Izquierdo, A., Subirana, I., Farré, N., Vila, J., Durán, X., ... Vaquerizo, B. (2020). Marcadores de daño miocárdico en la predicción del pronóstico a corto plazo de los pacientes con COVID-19. *Revista Española de Cardiología*. doi:10.1016/j.recesp.2020.09.017
14. Zheng, Y.-Y., Ma, Y.-T., Zhang, J.-Y., & Xie, X. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. doi:10.1038/s41569-020-0360-5
15. Triana, Juan Francisco Figueroa; Márquez, Diego Alfredo Salas; Silva, Juan Sebastián Cabrera; Castro, Cristian Camilo Alvarado; Sandoval, Andrés Felipe Buitrago (2020). COVID-19 y enfermedad cardiovascular. *Revista Colombiana de Cardiología*, (), S0120563320300760 -Doi: 10.1016/j.rccar.2020.04.004
16. Gallo Marin, B., Aghagoli, G., Lavine, K., Yang, L., Siff, E. J., Chiang, S. S., ... Michelow, I. C. (2020). Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Reviews in Medical Virology*. doi:10.1002/rmv.2146
17. Kang, Y., Chen, T., Mui, D., Ferrari, V., Jagasia, D., Scherrer-Crosbie, M., ... Han, Y. (2020). Cardiovascular manifestations and treatment considerations in covid-19. *Heart, heartjnl*–2020–317056. doi:10.1136/heartjnl-2020-317056
18. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. doi:10.1016/s0140-6736(20)30183-5
19. Guzik, T. J., Mohiddin, S. A., Dimarco, A., Patel, V., Savvatis, K., Marelli-Berg, F. M., ... McInnes, I. B. (2020). COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovascular Research*. doi:10.1093/cvr/cvaa106
20. Peiris, J., Chu, C., Cheng, V., Chan, K., Hung, I., Poon, L., Yuen, K. (2003). Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *The Lancet*, 361(9371), 1767–1772. doi:10.1016/s0140-6736(03)13412-5
21. Long, B., Brady, W. J., Koefman, A., & Gottlieb, M. (2020). Cardiovascular complications in COVID-19. *The American Journal of Emergency Medicine*. doi:10.1016/j.ajem.2020.04.048
22. Bader, F., Manla, Y., Atallah, B., & Satrling C., R. (2020). Heart failure and hypertension. *Springler, Cvd*, 11–180. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-10008-2>
23. Driggin, E., Madhavan, M. V., Bikdeli, B., Chuich, T., Laracy, J., Bondi-Zoccai, G., ... Parikh, S. A. (2020). Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.031
24. Welt, F. G. P., Shah, P. B., Aronow, H. D., Bortnick, A. E., Henry, T. D., Sherwood, M. W., Kirtane, A. J. (2020). Catheterization Laboratory Considerations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic: From ACC's Interventional Council and SCAI. *Journal of the American College of Cardiology*. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.021
25. Rojulpote, C., Gonuguntla, K., Patil, S., Bhattaru, A., & Bravo, P. (2020). COVID-19 and the Heart. *Colombia Médica*, 1–5. doi:10.25100/cm.v51i2.4320
26. Shi, S., Qin, M., Shen, B., Cai, Y., Liu, T., Yang, F., ... Huang, C. (2020). Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
27. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
28. Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. doi:10.1111/jth.14768

29. Guo, T., Fan, Y., Chen, M., Wu, X., Zhang, L., He, T., Wang, H., Wan, J., Wang, X., & Lu, Z. (2020). Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*, 5(7), 811– 818. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
30. Ren, Z.-L., Hu, R., Wang, Z.-W., Zhang, M., Ruan, Y.-L., Wu, Z.-Y., ... Cai, X. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of heart transplant recipients during the 2019 coronavirus outbreak in Wuhan, China: a descriptive survey report. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. doi:10.1016/j.healun.2020.03.008
31. Latif, F., Farr, M. A., Clerkin, K. J., Habal, M. V., Takeda, K., Naka, Y., ... Uriel, N. (2020). Characteristics and Outcomes of Recipients of Heart Transplant With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Cardiology*. doi:10.1001/jamacardio.2020.2159
32. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long- term implications. *Eur Heart J*. 2020 May 14;41(19):1798-1800. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa231
33. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, et al. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series. *N Engl J Med* 2020 DOI: 10.1056/NEJMc2009020
34. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Xia, J., Zhou, X., Xu, S., Song, Y. (2020). Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
35. Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J. Hypokalemia and clinical implications in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *medRx* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.27.20028530>
36. Imazio, M., Klingel, K., Kindermann, I., Brucato, A., De Rosa, F. G., Adler, Y., & De Ferrari, G. M. (2020). COVID-19 pandemic and troponin: indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? *Heart*, *heartjnl*–2020–317186. doi:10.1136/heartjnl-2020-317186
37. Li, B., Yang, J., Zhao, F., Zhi, L., Wang, X., Liu, L., ... Zhao, Y. (2020). Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*. doi:10.1007/s00392-020-01626-9
38. Januzzi J. Troponin and BNP Use in COVID-19 - American College of Cardiology. Disponible en <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/18/15/25/troponin-and-bnp-use-in-covid19>
39. Healthcare Workers. Centers for Disease Control and Prevention. 2021 Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>
40. Giudicessi, J. R., Noseworthy, P. A., Friedman, P. A., & Ackerman, M. J. (2020). Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *Mayo Clinic Proceedings*. doi:10.1016/j.mayocp.2020.03.024
41. Zeng, J., Huang, J., & Pan, L. (2020). How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Medicine*. doi:10.1007/s00134-020-05993-9
42. Caforio, A. L. P., Pankuweit, S., Arbustini, E., Basso, C., Gimeno-Blanes, J., Felix, S. B., Elliott, P. M. (2013). Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*, 34(33), 2636–2648. doi:10.1093/eurheartj/ehz210
43. Ozieranski K, Tyminska A, Jonik S, Marcolongo R, Baritussio A, Grabowski M, Filipiak KJ, Opolski G, Caforio ALP. Clinically Suspected Myocarditis in the Course of Severe Acute Respiratory Syndrome Novel Coronavirus-2 Infection: Fact or Fiction? *J Card Fail*. 2021 Jan;27(1):92-96. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.11.002
44. Puntmann, V. O., Carerj, M. L., Wieters, I., Fahim, M., Arendt, C., Hoffmann, J., ... Nagel, E. (2020). Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID- 19). *JAMA Cardiology*. doi:10.1001/jamacardio.2020.3557

45. Guadarrama-Ortiz, P., Choreño-Parra, J. A., Sánchez-Martínez, C. M., Pacheco- Sánchez, F. J., Rodríguez-Nava, A. I., García-Quintero, G. (2020). Neurological Aspects of SARS-CoV-2 Infection: Mechanisms and Manifestations. *Frontiers in Neurology* 1–14. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.01039>
46. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Centers for Disease Control and Prevention. Published June 25, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>
47. Tan, L., Wang, Q., Zhang, D. et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Sig Transduct Target Ther* 5, 33 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0148-4>
48. Triana, J. F. F., Márquez, D. A. S., Silva, J. S. C., Castro, C. C. A., & Sandoval, A. F. B. (2020). COVID-19 y enfermedad cardiovascular. *Revista Colombiana de Cardiología*. doi:10.1016/j.rccar.2020.04.004
49. The Recovery Collaborative Group (2020). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. 1–11. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
50. Marc K. Halushka, Richard S. Vander Heide, Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations, *Cardiovascular Pathology*, Volume 50, 2021, 107300, ISSN 1054-8807, <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107300>
51. Dagan, N., Barda, N., Kepten, E., Miron, O., Perchik, S., Katz, M. A., Hernán, M. A., Lipsitch, M., Reis, B., & Balicer, R. D. (2021). BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *New England Journal of Medicine*, 1412–1423. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2101765>