

Repercusión cardiovascular de la infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19)

Cardiovascular effects of new coronavirus infection SARS-CoV-2 (COVID-19)

Dr. Francisco L. Moreno-Martínez¹ , Lic. Frank L. Moreno-López²  y Dr. Ricardo Oroz Moreno³ 

¹ CorSalud, Cardiocentro Ernesto Che Guevara. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

² Facultad de Química y Farmacia, Universidad Central Marta Abreu de Las Villas. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

³ Clínica Guimón. Bilbao, Bizkaia. Egresado de la Universidad de Navarra. España.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave: COVID-19, Enfermedades Cardiovasculares, Riesgo, Tratamiento, Pronóstico
Keywords: COVID-19, Cardiovascular Diseases, Risk, Treatment, Prognosis

ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS 2 (COVID-19)

Inicios de una pandemia

El 7 de enero de 2020, el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) fue oficialmente reconocido por las autoridades chinas como el agente causal de una serie de casos de neumonía diagnosticados en Wuhan, China, durante el mes previo (diciembre/2019)¹. La enfermedad que produce este virus ha sido nombrada, en su idioma original, *Novel Coronavirus Infectious Disease 2019*, de donde surge su conocido acrónimo COVID-19; fue declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una emergencia de salud pública internacional el 30 de enero de 2020², y como una pandemia el 11 de marzo siguiente³.

El virus de la COVID-19 se replica de forma eficiente en el tracto respiratorio superior y tiene características epidemiológicas diferentes de los coro-

navirus humanos convencionales, que son los que producen muchos de los resfriados comunes que aparecen en las temporadas de invierno⁴. El inicio de sus síntomas es más lento, por lo que las personas infectadas tienen un período de incubación más prolongado (hasta 2 semanas) y, mientras permanecen asintomáticos u oligosintomáticos, mantienen su movilidad y sus actividades habituales, lo que contribuye a la propagación de la infección; que también tiene afinidad por las células del tracto respiratorio inferior, donde se continúa replicando y puede producir manifestaciones radiológicas de condensación inflamatoria sin que el paciente tenga síntomas propios de una neumonía⁵.

Al momento del cierre de este artículo habían en el mundo 1.840.093 casos confirmados, según el Panel COVID-19 del Centro de Ciencia e Ingeniería de Sistemas (CSSE) de la Universidad Johns Hopkins (JHU)⁶ y el mapa de casos de la OMS (**Figura 1**)⁷; y en Cuba, 669 casos con 18 fallecidos^{6,7}.

Origen filogenético

Se sabe que siete especies de estos beta-coronavirus causan infecciones en humanos, cuatro provocan principalmente síntomas leves parecidos a la gripe, y las tres restantes producen enfermedades poten-

✉ FL Moreno-Martínez
Cardiocentro Ernesto Che Guevara
Calle Cuba N° 610 e/ Barcelona y Capitán Velasco.
Santa Clara, CP 50200, Villa Clara, Cuba.
Correo electrónico: revista.corsalud@gmail.com

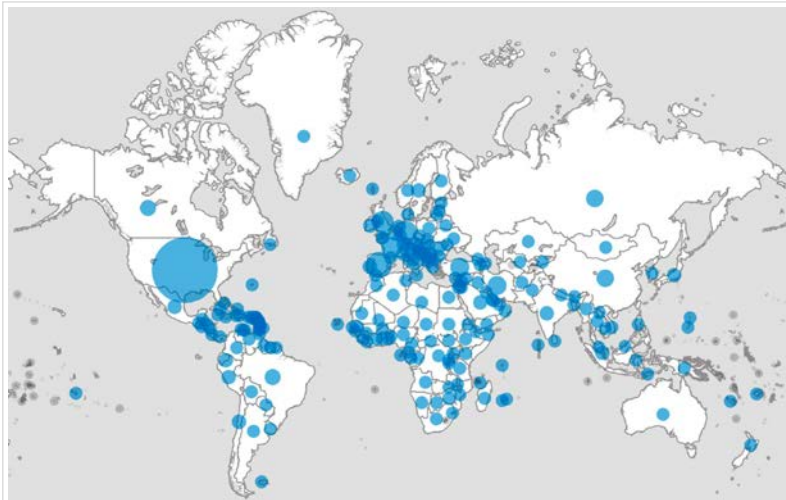


Figura 1. Mapa de casos confirmados de la Organización Mundial de la Salud. Tomado de World Health Organization. Coronavirus (COVID-19) – WHO Health Emergency Dashboard⁷.

cialmente fatales (SARS [*severe acute respiratory syndrome*], MERS [*Middle East Respiratory Syndrome*] y COVID-19)⁸.

El análisis evolutivo y la secuenciación genética del SARS-CoV-2 muestra más del 80% de identidad con el SARS-CoV y el 50% con el MERS-CoV; por lo tanto, la evidencia del análisis filogenético indica que el SARS-CoV-2 de la COVID-19 pertenece al género beta-coronavirus^{1,9,10}; y el murciélago, reservorio de una amplia variedad de coronavirus, es su huésped natural, y podría transmitirse al humano a través de hospederos intermedios desconocidos, entre los que podrían estar los animales domésticos^{8,11,12}. El contacto directo con estos hospederos intermedios o el consumo de animales salvajes pudo ser la vía principal de la transmisión interespecie del SARS-CoV-2; pero su origen y forma de transmisión reales continúan sin dilucidar¹².

Transmisión

Independientemente a la alta probabilidad de origen zoonótico del SARS-CoV-2, se ha demostrado que tiene una transmisión efectiva de persona a persona, principalmente a través de secreciones respiratorias, pero también se puede aerosolizar (microgotas de Flügge) o detectar en las heces¹³. Huang *et al*¹⁴, en 16 pacientes con COVID-19 ingresados en terapia intensiva, detectaron el ARN (ácido ribonucleico) del virus en muestras de vías respiratorias inferiores (esputo o aspiración endotraqueal) en el 100% de los casos, mucosa nasal (81%), heces fecales (69%), orofaringe (63%), contenido gástrico (46%), mucosa anal

(25%), conjuntiva (6,7%) y orina (6,2%). De lo que se deduce que la transmisión del virus va más allá de la vía respiratoria.

El SARS-CoV-2 puede permanecer viable hasta 3 horas (h) en forma de aerosol, y en ciertas superficies hasta 72h: monedas de cobre (4h), guantes de latex (8h), cartón (24h), ropa –incluidas las mascarillas o nasobucos– (48h) y acero inoxidable o plástico –donde se incluyen las pantallas de los dispositivos electrónicos– (48-72h)¹³.

La transmisión puede ocurrir en pacientes sintomáticos y asintomáticos, con tasas de infección secundaria variables; el tiempo medio de incubación, también variable, oscila entre 2-5 días (hasta 14) y el 97,5% de los casos experimenta síntomas dentro de los 11-12

días de exposición^{15,16}.

Estudios recientes en mujeres embarazadas infectadas con COVID-19 revelan que la gravidez no implica un mayor riesgo de complicaciones o mal pronóstico en comparación con la población general, y hasta el momento no hay evidencia de transmisión vertical del virus de la madre al feto o recién nacido durante el parto o la lactancia. Actualmente, no existe clara evidencia sobre el momento óptimo del parto, ni sobre su seguridad por vía vaginal o si mediante cesárea se previene la transmisión vertical; por lo tanto, la ruta y el momento del parto deben individualizarse en función de las indicaciones obstétricas y el estado materno-fetal¹⁷⁻²⁰. No obstante, tras el nacimiento, puede producirse la transmisión de la madre al recién nacido por las vías habituales; por lo que deben adoptarse las medidas más acertadas, que incluyen el aislamiento²¹.

Síntomas

Las manifestaciones clínicas comunes, encontradas en varios estudios, incluyen fiebre (88,7%), tos predominantemente seca (67,8%), fatiga/astenia (38,1%), tos con expectoración (33,4%), disnea (18,6%), odinofagia (13,9%) y cefalea (13,6%); además, una parte de los pacientes han manifestado síntomas gastrointestinales, como diarrea (3,8%) y vómitos (5,0%), así como rinorrea (4,8%), dolores musculares, confusión mental, anosmia y ageusia^{1,12,15,22}. La fiebre y la tos son los síntomas dominantes. La anosmia aparece frecuentemente junto a otros síntomas bien conocidos de la COVID-19, pero entre 10-20% de los pacien-

tes aparece de forma aislada, lo que ayudaría a identificar a enfermos hasta ese momento asintomáticos²³. Son más vulnerables los ancianos y los pacientes con comorbilidades^{1,22,23}.

Según Clerkin *et al*¹⁵, los informes de China revelan que la gran mayoría de los pacientes (81%) presentan síntomas leves, sin neumonía o con afectación parenquimatosa benigna. Entre los restantes, un 14% presentó síntomas graves (disnea, polipnea ≥ 30 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno $\leq 93\%$, relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$, con o sin aparición de infiltrados pulmonares $> 50\%$ en 24-48 horas), y en un 5% se consideraron críticos (síndrome de insuficiencia respiratoria aguda o *distress* respiratorio [*ARDS*, por sus siglas en inglés], *shock* séptico y disfunción o fallo múltiple de órganos).

Formas clínicas

Se reconocen, en principio, tres formas clínicas prin-

cipales de la enfermedad (A, B y C)^{4,5,24}, a las que se han sumado posteriormente otras cuatro (D-G) que son resultado de la mayor gravedad de la enfermedad^{15,25-27}:

- A. Enfermedad respiratoria alta con síntomas leves.
- B. Enfermedad respiratoria baja (neumonía) no complicada.
- C. Neumonía grave que comienza con síntomas leves durante 7 a 8 días y luego progresa a un rápido deterioro con aparición de un síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (*ARDS*) grave que requiere soporte vital avanzado.
- D. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: tormenta de citocinas y síndrome de activación macrofágica.
- E. Coagulopatía/Trombogenicidad.
- F. *Shock* séptico/cardiogénico.
- G. Fallo múltiple de órganos.

Tabla 1. Fases o estadios de la COVID-19, propuestos por Siddiqi y Mehra²⁶.

Fases	Síntomas	Diagnóstico	Tratamiento
Estadio I (leve): Infección temprana	Síntomas leves y, a menudo, inespecíficos como malestar general, fiebre y tos seca	Incluye PCR de muestra respiratoria, pruebas serológicas de IgG e IgM de SARS-CoV-2, junto con estudios radiológicos de tórax, pruebas de función hepática y hemograma completo que puede revelar linfopenia y neutrofilia, sin otras alteraciones significativas. Radiografía o TAC de tórax revelan infiltrados bilaterales u opacidades en forma de vidrio esmerilado.	Dirigido al alivio de los síntomas. Si se demuestra que una terapia antiviral (como el remdesivir) es beneficiosa, debe dirigirse a pacientes seleccionados para reducir la duración de los síntomas, minimizar el contagio y prevenir la progresión de la enfermedad.
Estadio II (moderado): - Ila: Con afectación pulmonar, sin hipoxia - Ilb: Con afectación pulmonar e hipoxia	Los pacientes desarrollan una neumonía viral, con tos, fiebre y posiblemente hipoxia (definida como una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg)	Los análisis de sangre muestran mayor linfopenia y elevación de las transaminasas. Puede haber elevación no significativa de los marcadores de inflamación sistémica. Además, la procalcitonina sérica es normal o baja en la mayoría de los casos con neumonía.	En las etapas iniciales (sin hipoxia importante) se debe evitar el uso de corticoides; pero si hay hipoxia, es probable que los pacientes requieran ventilación mecánica y, en esa situación, sí pueden ser útiles, aunque deben emplearse con prudencia.
Estadio III (grave): Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	Es la etapa más grave de la enfermedad y, además de la insuficiencia respiratoria, se manifiesta como un síndrome de hiperinflamación sistémica extrapulmonar. Hay afectación de órganos sistémicos y pueden aparecer miocarditis, <i>shock</i> , vasoplejia y colapso cardiopulmonar.	Disminución de células T auxiliares, supresoras y reguladoras, con elevación de los marcadores de inflamación sistémica: IL-2, IL-6, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína inflamatoria de macrófagos 1- α , factor de necrosis tumoral- α , proteína C reactiva, ferritina y dímero D. Además, hay elevación de troponinas y NT-proBNP, y puede aparecer un síndrome similar a la linfohistiocitosis hemofagocítica	Es personalizado y depende del uso de inmunomoduladores para reducir la inflamación sistémica antes de que produzca disfunción multiorgánica. Pueden utilizarse corticosteroides junto con inhibidores de citocinas como el tocilizumab (inhibidor de IL-6) o anakinra (antagonista del receptor de IL-1), e Ig intravenosa para modular un sistema inmune que está en un estado hiperinflamatorio.

FiO_2 , fracción inspirada de oxígeno; Ig, inmunoglobulina; IL, interleucina; NT-proBNP, siglas en inglés de fracción amino-terminal del péptido natriurético tipo B; PaO_2 , presión parcial de oxígeno arterial; PCR, siglas en inglés de reacción en cadena de la polimerasa; TAC, tomografía axial computarizada.

Siddiqi y Mehra²⁶ han propuesto tres fases de la COVID-19 (**Tabla 1**), donde se resumen los aportes de otros varios autores²⁸⁻³⁰, que ayudan a orientar el diagnóstico y la conducta terapéutica.

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES DE LA COVID-19

Aspectos generales

La enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA-2), receptor crucial del SARS-CoV-2, también se expresa en el corazón, por lo que proporciona el enlace entre los coronavirus y el sistema cardiovascular²⁷. La COVID-19, como la influenza estacional, causa una enfermedad leve y autolimitada en la mayoría de las personas infectadas; pero puede ser grave, sobre todo en pacientes mayores o con comorbilidades como: diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva y renal crónicas, entre otras afecciones, donde se incluyen las enfermedades cardiovasculares⁵. Estas pueden volverse inestables en el contexto de la infección viral como consecuencia del desequilibrio entre el aumento de la demanda metabólica inducida por la infección y la reducción de la reserva cardíaca²⁷.

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares subyacentes, que son más prevalentes en adultos mayores, tienen mayor riesgo de complicaciones y muerte durante la intensa respuesta inflamatoria a la COVID-19 que las personas más jóvenes y saludables³¹.

Fisiopatología

Pérez²² expone un gráfico muy representativo sobre la fisiopatología de la lesión cardíaca aguda en la COVID-19, que fue publicado por Fernando de la Guía³² -al resumir la información de varias publicaciones, entre ellas las de Chen *et al*³³ y Zheng *et al*³⁴-, el cual hemos modificado para imprimirle una visión más integradora (**Figura 2**)^{8,15,27,28,31,35-39}.

Aunque el mecanismo fisiopatológico exacto de la lesión miocárdica causada por COVID-19 no está totalmente esclarecido, informes previos han mostrado que en el 35% de los pacientes con infección grave por SARS-CoV, el ARN del virus fue detectado en el corazón; y como se ha demostrado que estos dos coronavirus tienen genomas altamente similares (más del 80% de identidad)⁸, podrían compartir iguales mecanismos de infección⁴⁰, por lo que es evidente la elevada posibilidad de que el SARS-CoV-2 produzca un daño directo a los miocardiocitos^{8,22,35}.

En el estudio de Guo *et al*³⁵, los niveles plasmáticos de troponina T se correlacionaron significativamente de forma lineal con los niveles plasmáticos de proteína C reactiva de alta sensibilidad, lo que indica que la lesión miocárdica puede estar estrechamente asociada con la patogénesis inflamatoria durante el progreso de la enfermedad.

Lo cierto es que en su fisiopatología se invocan múltiples factores que engranan el mecanismo de producción de la lesión cardíaca aguda, entre los que destacan el daño miocárdico y vascular directo, la hipoxia, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, la disfunción endotelial y la trombogenicidad. Todos estos factores se resumen en la **figura 2**.

Insuficiencia cardíaca preexistente

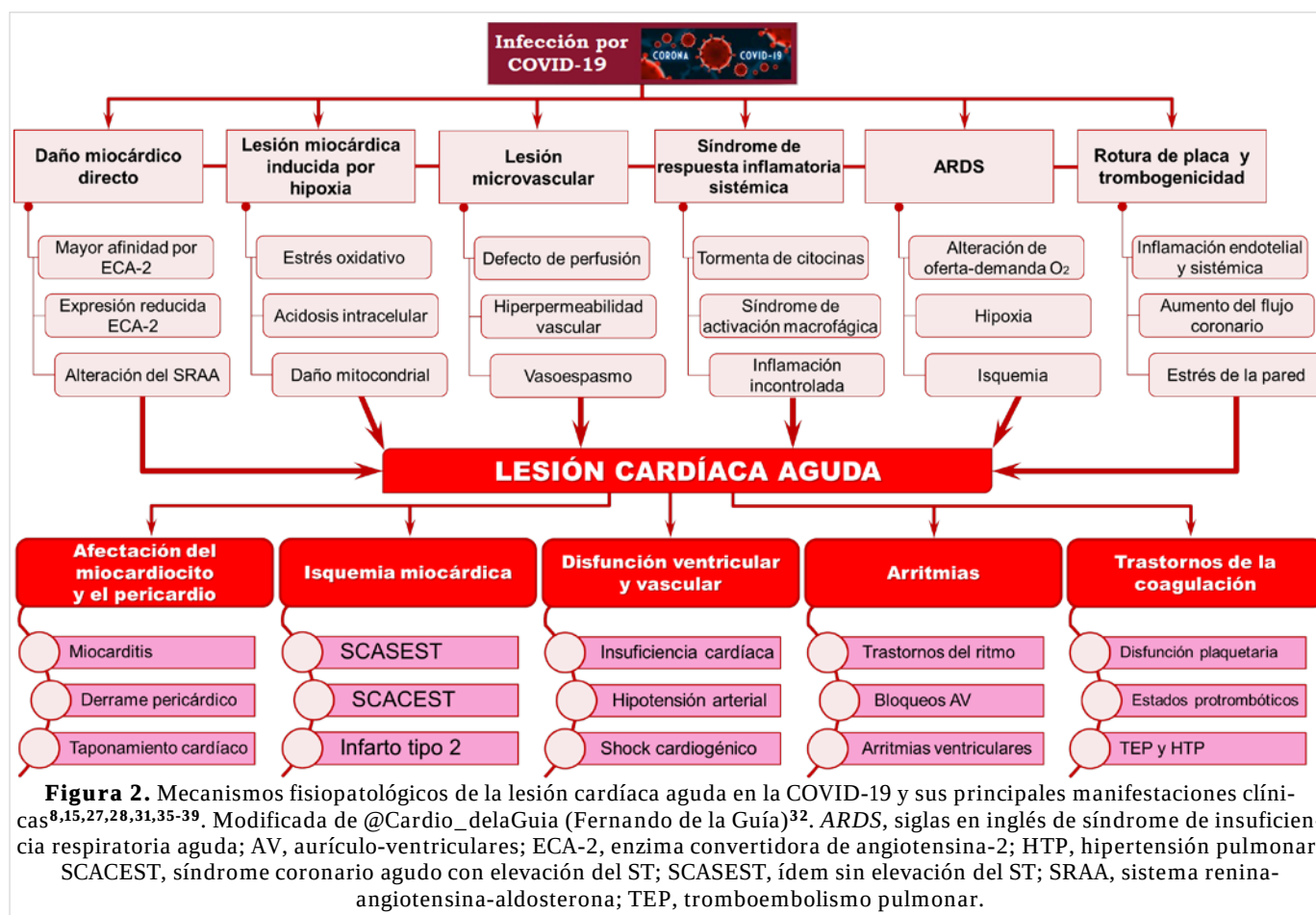
La disnea y la fatiga, síntomas cardinales de la insuficiencia cardíaca, son muy comunes en pacientes con COVID-19, particularmente en sus etapas más avanzadas; por lo tanto, su diagnóstico se hace más difícil en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. Además, tanto la COVID-19 como la insuficiencia cardíaca provocan hipoxemia, que es el mecanismo fisiopatológico básico que conduce a la muerte^{28,29}.

Del mismo modo, los pacientes con insuficiencia cardíaca también son propensos a la descompensación hemodinámica durante el estrés de las enfermedades infecciosas graves³¹.

Miocarditis

Inciardi *et al*²⁵ describen el caso de un paciente sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, que ingresó por COVID-19 con disfunción significativa del ventrículo izquierdo, el cual tenía una miopericarditis aguda grave. Entre sus principales hallazgos destaca que la afectación cardíaca en la COVID-19 puede ocurrir, incluso, sin signos y síntomas de infección respiratoria.

La miocarditis viral tiene un amplio espectro en su presentación clínica, que va desde pasar inadvertida hasta la aparición de arritmias potencialmente mortales o insuficiencia cardíaca avanzada⁴¹. Produce inflamación miocárdica focal o global, con áreas de necrosis, que producen alteraciones electrocardiográficas, ecocardiográficas, y elevación de los marcadores de daño miocárdico que pueden confundirse con un síndrome coronario agudo. La patogénia de la afectación cardíaca asociada al SARS-CoV-2 puede reflejar un proceso de replicación y diseminación del virus a través de la sangre o el sistema linfático procedente del tracto respirato-



rio^{25,31}; no obstante, aunque los mecanismos ultraestructurales no se conocen completamente, una posible unión a un receptor viral del miocito puede favorecer la internalización y posterior replicación de las proteínas de la cápside y el genoma viral^{25,42}.

Insuficiencia cardíaca aguda

La miocarditis viral aguda, en este caso por el SARS-CoV-2, no es la única causa de insuficiencia cardíaca aguda –que puede llegar a ser grave–. El enorme engranaje de los mecanismos moleculares y celulares que se imbrican en la fisiopatología de la COVID-19, en sus etapas más avanzadas, explican por qué se produce la disfunción ventricular, independientemente a la afectación directa del miocardiocito por el virus. La hipoxia producida por el *distress* respiratorio disminuye el aporte de oxígeno al miocardio, el que –a su vez– tiene elevadas las demandas de este gas por la estimulación simpática secundaria a la infección^{8,15,27}; por otra parte, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica favorece al aumento

de las citosinas que tienen un conocido efecto depresor del miocardio. Además la inflamación y la estimulación simpática aumentan el riesgo de arritmias y la posibilidad de isquemia miocárdica aguda^{28,31,35,36,43}.

Arritmias

La hipoxemia puede desencadenar fibrilación auricular, que es la arritmia más común entre las personas de edad avanzada^{28,43}, la cual podría ser refractaria al tratamiento antes de que mejore la función pulmonar; por otra parte, la respuesta inflamatoria sistémica y los trastornos de la coagulación presentes en la COVID-19 hacen muy complejo su tratamiento anticoagulante²⁸⁻³⁰.

La taquicardia sinusal es frecuente en pacientes graves, incluso sin afectación cardíaca, por el aumento de las demandas periféricas y la estimulación simpática; la aparición de arritmias malignas está más asociada a la presencia de miocarditis, síndrome coronario agudo e insuficiencia cardíaca.

Síndrome coronario agudo

Los pacientes con cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca previas tienen un mayor riesgo debido a que la respuesta inflamatoria sistémica puede desencadenar rotura o erosión de las placas de ateroma en pacientes con enfermedad coronaria subyacente o sin ella^{28-30,43}; pues las placas no significativas, que no producen síntomas, pueden ser especialmente vulnerables por su alto contenido lipídico y la debilidad de su cápsula.

El efecto procoagulante de la inflamación sistémica puede aumentar la probabilidad de trombosis del *stent*, por lo que la evaluación de la función plaquetaria y su adecuado tratamiento antiagregante deben considerarse en aquellos con antecedentes de intervención coronaria percutánea²⁷.

Según Bonow *et al*³¹, en su editorial de JAMA (*Journal of the American Medical Association*), estos eventos coronarios agudos podrían resultar del aumento en las demandas miocárdicas desencadenadas por la infección, y producen la lesión o el infarto de miocardio, como ocurre en el infarto tipo 2⁴⁴; además, las citocinas circulantes, liberadas por una respuesta inflamatoria sistémica grave, podrían conducir a la inestabilidad y ruptura de la placa aterosclerótica.

Trastornos de la coagulación y tormenta de citocinas

La respuesta a la infección viral produce un estado de hipercoagulabilidad que, unido a la inflamación de las células endoteliales, puede generar disfunción plaquetaria y predisposición a la formación de trombos que, aunque son más frecuentemente venosos, también pueden aparecer en el sistema arterial y producir infartos a cualquier nivel; así como tromboembolia e hipertensión pulmonares. La expresión máxima de este trastorno es la presencia de una coagulopatía similar al síndrome antifosfolípido o el establecimiento de una coagulación intravascular diseminada^{24,27}.

Zhang *et al*⁴⁵, describen el caso de un hombre de 69 años con antecedentes de hipertensión, diabetes y accidente cerebrovascular que ingresó en terapia intensiva por empeoramiento de los síntomas (*ARDS* con necesidad de ventilación mecánica) y se encontraron signos de isquemia bilateral en miembros inferiores y en dos dedos de la mano izquierda, así como infartos cerebrales bilaterales múltiples en la tomografía. El paciente tenía leucocitosis, trombocitopenia, tiempo de protrombina prolongado y elevación de fibrinógeno y dímero D; además poste-

riormente se demostró la presencia de anticuerpos anticardiolipina IgA y anticuerpos anti- β 2-glucoproteína I, IgA e IgG.

Por su parte, Gauna y Bernava⁴⁶, en un artículo publicado en este número de CorSalud, plantean la existencia de una respuesta inmune trombótica asociada a la COVID-19 (RITAC) donde, lejos de la posibilidad de que aparezca en individuos inmunodeprimidos, se presenta en inmunocompetentes, debido a la aparición de un síndrome de activación macrofágica acompañado de una activación patológica de la trombina, con la consecuente producción de múltiples episodios trombóticos. Razón por la que son muy útiles las determinaciones de ferritina y dímero D. Los criterios diagnósticos de la RITAC se muestran en el **recuadro 1**.

Recuadro 1. Criterios diagnósticos de RITAC⁴⁶.

Paciente con infección confirmada de COVID-19 con síntomas respiratorios, que presente uno o más de los siguientes criterios:

1. Dímero D > 1000 ng/mL
2. Ferritina > 500 ng/mL
3. Disnea de rápida progresión
4. Hipoxemia refractaria
5. Fenómenos trombóticos
6. Shock

El síndrome de activación macrofágica, que es una reacción patológica inflamatoria sistémica, frecuentemente fatal, –y que se puede desencadenar por enfermedades infecciosas, reumáticas y neoplásicas (**Figura 3**)^{47,48}–, forma parte de la denominada tormenta de citocinas que aparece en los pacientes con COVID-19, que es un estado hiperinflamatorio que asemeja una linfocitosis hemofagocítica secundaria (LHHFs), caracterizada por una liberación exagerada de citocinas que puede terminar en un fallo múltiple de órganos^{24,49,50}. Según Mehta *et al*²⁴, la LHHFs es comúnmente desencadenada por infecciones virales, aparece en 3,7-4,3% de los pacientes con sepsis y clínicamente produce fiebre persistente, citopenias e hiperferritinemia; además, en la mitad de los enfermos, provoca afectación pulmonar, incluido el *ARDS*.

Esta tormenta de citocinas unida a los trastornos de la coagulación relacionados con la trombogenicidad⁴⁵, principalmente a nivel de los pequeños vasos,

tiene claras implicaciones cardiovasculares que, evidentemente, repercuten en el pronóstico de los pacientes con COVID-19 (**Figura 2**).

Función diastólica

Yang y Jin²⁹ plantean que el deterioro temporal de la función diastólica, detectado por ecocardiografía, puede atribuirse al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica ante la infección viral, pues está demostrado que varias citocinas como el factor de necrosis tumoral y la familia de interleucina-6, tienen una influencia inotrópica negativa clínicamente significativa; lo que podría contribuir también a la aparición de insuficiencia cardíaca o al deterioro de una preexistente.

Cardiopatías congénitas

Aunque no hay publicaciones de pacientes con cardiopatías congénitas afectados por la COVID-19 y no se puede asegurar que tengan mayor riesgo de contagio, sí existe el consenso de que aquellos con cardiopatías congénitas complejas deben ser considerados como enfermos de alto riesgo de complicaciones y mortalidad, debido a su conocida disminución de la reserva funcional⁵¹; por eso, la prevención es primordial, y ante la presencia de síntomas o la sospecha de infección, debe priorizarse la realización de pruebas diagnósticas para garantizar las estrategias terapéuticas más oportunas⁵².

Procedimientos de Cardiología Intervencionista

Existe el consenso unánime de las diferentes sociedades científicas (Sociedades Española^{53,54} y Europea de Cardiología, *American College of Cardiology's Interventional Council*⁵⁵ y de la *Society of Cardiovascular Angiography and Intervention*⁵⁵) de suspender todos los procedimientos electivos (**Recuadro 2**) durante la pandemia de COVID-19 y realizar solamente, bajo estrictas condiciones de protección y control, los urgentes; donde es imprescindible la adecuada utilización de los medios de protección⁵⁶.

Caso muy especial es el de Cuba donde existen pocos centros que realizan este tipo de procedi-

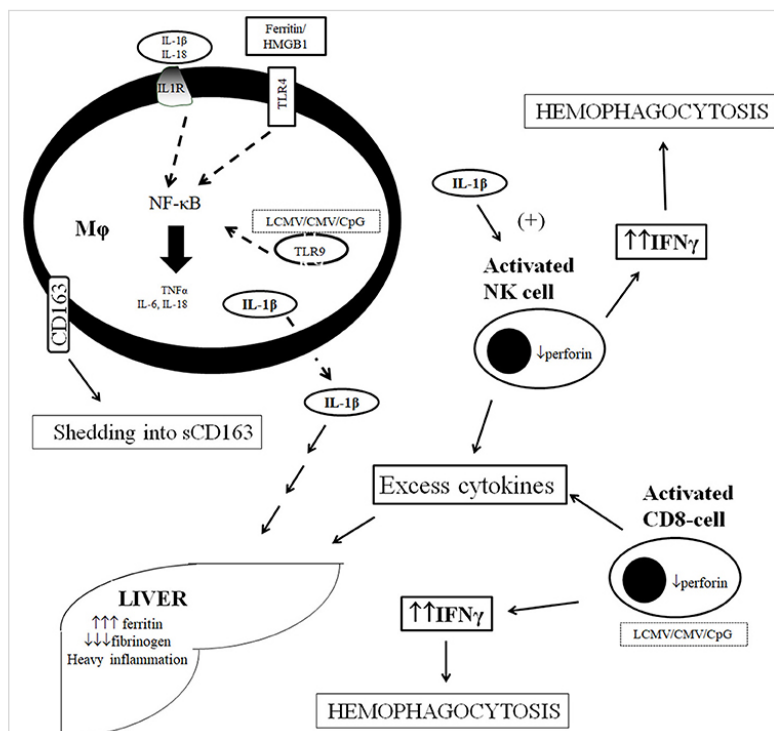


Figura 3. Conceptos actuales en la fisiopatología del síndrome de activación macrofágica en la sepsis. La sobreproducción de IL-1β se efectúa mediante la estimulación de TLR por ferritina y HMGB1, y por el efecto autocrino *per se* de IL-1β sobre IL-1R a nivel de los macrófagos. Esta estimulación conduce a una tormenta de citocinas y la liberación de CD163 de la membrana celular de los macrófagos. Las citocinas sobreproducidas estimulan una mayor producción de ferritina por el hígado y la disfunción hepática, mientras que IL-1β conduce a la sobreproducción de IFNγ por las células NK, lo que conduce a la hemofagocitosis. La producción excesiva de citocinas puede ocurrir de manera independiente por alteraciones en la función de las células NK y CD, lo que conduce a su sobreactivación. CMV, citomegalovirus; CpG, oligonucleótidos bacterianos; IFNγ, interferón gamma; IL, interleucina; IL-1R, receptor de IL-1; LCMV, coriomeningovirus linfocítico; Mφ, macrófago; NF-κB, factor nuclear kappa B; NK, células *natural killer*; TLR, receptor tipo Toll; TNFα, factor de necrosis tumoral alfa. Tomada de Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ. *Front Immunol.* 2019⁴⁸ (Licencia CC BY-NC-ND 4.0). Se mantiene el idioma original al respetar la licencia de reproducción.

mientos, con un limitado número de especialistas entrenados, por lo que estos profesionales (cardiólogos y enfermeros) que laboran en las Unidades de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de nuestro país deben mantenerse al margen de la atención ambulatoria de pacientes sospechosos o confirmados de COVID-19; pues, si se contagian, podrían poner en riesgo al resto del personal entrenado y, en consecuencia, la adecuada atención de aquellos que –con o sin esta infección viral– presentan un síndrome coronario agudo con indicación de cateterismo cardíaco urgente.

Recuadro 2. Procedimientos a diferir durante la fase de alarma de la COVID-19^{53-55,58,59}.

Intervencionismo coronario percutáneo en:
- Pacientes con angina estable
- Pacientes con SCACEST con fibrinólisis efectiva y signos clínicos y eléctricos de reperfusión
- Pacientes con SCASEST estable y de bajo riesgo (GRACE < 110)
Intervenciones endovasculares para la enfermedad arterial periférica de miembros inferiores
Intervencionismo estructural:
- Cierres de foramen oval permeable, persistencia del conducto arterioso (PCA), y comunicaciones interauricular (CIA) e interventricular (CIV)
- Cierre de orejuela izquierda
- Valvuloplastias, incluye implantación de válvula aórtica transcáteter (TAVI) y MitraClip
Embolectomía en pacientes estables con tromboembolismo pulmonar
Estudios electrofisiológicos diagnósticos y terapéuticos en pacientes estables
Implantación no urgente de dispositivos de estimulación eléctrica programada

SCACEST/SCASEST, síndrome coronario agudo con/sin elevación del segmento ST.

Welt *et al*⁵⁵ plantean claramente que se debe evitar la presencia simultánea de dos cardiólogos intervencionistas o dos equipos de trabajo con iguales habilidades en una misma área, para evitar el contagio; por lo que en muchos hospitales se han habilitado turnos especiales, con diferentes horarios, pues si alguno se infecta no se suspendería el servicio.

Todos los responsables de Unidades de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista deben coordinar la capacitación adecuada del equipo de trabajo con el Departamento de Epidemiología y Control de Infecciones para garantizar la disponibilidad del material necesario y su apropiado uso para la protección individual y colectiva^{54,55}; además, por precaución, a todos los pacientes que entren al recinto se les debe colocar una mascarilla quirúrgica (nasobuco) para evitar la diseminación de microgotas de Flügge potencialmente infectadas.

Se mantiene la indicación precisa de intervencionismo coronario percutáneo en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST), o sin elevación del ST (SCASEST), pero con criterios de alto y muy alto riesgo^{25,57-59}, especialmente cuando presenten inestabilidad hemodinámica (disfunción ventricular moderada-grave o *shock* cardiogénico), isquemia recurrente, alta sospecha de enfermedad de tronco coronario izquierdo o arritmias ventriculares malignas.

En este número de CorSalud se publica un trabajo donde Gómez Guindal⁵⁸ expone el protocolo de atención a pacientes con síndrome coronario agudo en el Hospital de Fuerteventura (Islas Canarias, España). Este protocolo se puede extrapolar a Cuba,

porque es el de un territorio insular con características similares a la mayoría de las provincias de nuestro país, que no cuentan con las posibilidades de realizar estudios hemodinámicos y procedimientos de cardiología intervencionista, y tienen que remitir sus casos a un centro de referencia.

Es muy importante conocer que puede existir lesión miocárdica aguda (infarto tipo 2 o miocarditis) en cerca del 7% de los pacientes con COVID-19^{44,55,58}, por lo que el diagnóstico diferencial con los síndromes coronarios agudos “primarios” o tipo 1, es imprescindible para definir la conducta a seguir: en el infarto tipo 2, si el paciente tiene estabilidad hemodinámica, se debe aplazar o diferir el procedimiento invasivo.

TRATAMIENTO

Fármacos para la COVID-19

Es importante recalcar que, como en casi todas las enfermedades, el tratamiento debe ser personalizado y en concordancia con la gravedad (estadios) de la infección (**Tabla 1**), porque en las fases avanzadas el pronóstico es sombrío y la recuperación, escasa; por lo que su rápido reconocimiento, antes de que se instaure la disfunción multiorgánica, unido al inicio precoz del tratamiento adecuado puede lograr mejores resultados. En estos casos está indicado el uso de inmunomoduladores para reducir la inflamación sistémica²⁶ y anticoagulantes (heparina de bajo peso molecular) en caso de manifestaciones tromboembólicas^{24,45,46}.

En las etapas iniciales se ha difundido el uso de hidroxiquina y azitromicina. En este número de CorSalud se publica un importante artículo de Barja *et al*⁶⁰, que trata sobre el riesgo de muerte súbita relacionada con el uso de estos fármacos, debido al efecto que tienen sobre el intervalo QTc. Los autores explican detalladamente cuándo suspender o mantener estos medicamentos, en base a criterios electrocardiográficos; por lo que sus indicaciones deben ser de consulta obligada para quienes se responsabilizan con el tratamiento de los pacientes con COVID-19.

Fármacos cardiovasculares

La COVID-19 tiene importante repercusión sobre los pacientes con enfermedad cardiovascular, quienes alcanzan mayor riesgo de eventos adversos, porque la propia infección se asocia a complicaciones cardiovasculares, y en su tratamiento se utilizan fármacos que pueden interactuar con los de la enfermedad cardíaca subyacente^{22,61,62} o tener efectos secundarios directos como la peligrosa prolongación del intervalo QT (**Tabla 2**)^{60,62}.

El SARS-CoV-2 alcanza las células humanas mediante su unión a la enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA-2), que se encuentra en altas concentraciones en los tejidos cardíaco y pulmonar. Esta enzima tiene importantes funciones en la regulación

neurohumoral, por lo que su unión con el virus puede producir alteraciones en las vías de señalización relacionadas con la ECA-2 y conllevar lesiones agudas en ambos órganos^{8,61}.

Tal vez por eso ha existido preocupación respecto al riesgo de usar sus inhibidores (IECA) o los antagonistas de los receptores de angiotensina-2 (ARA-2), pues el aumento de la expresión de la ECA-2 inducida por estos fármacos (IECA y ARA-2) –hipotéticamente– agravaría la lesión pulmonar de los pacientes con COVID-19⁶³; sin embargo, es todo lo contrario. Henry *et al*⁶⁴ encontraron efectos beneficiosos de estos medicamentos en pacientes ingresados con neumonía viral, ya que IECA y ARA-2 redujeron significativamente la respuesta inflamatoria pulmonar y la liberación de citocinas causadas por la infección viral; probablemente relacionado con un aumento compensatorio de la ECA-2⁶⁵⁻⁶⁷. De hecho, Kuba *et al*⁶⁸ plantean que la regulación negativa de esta enzima, mediada por el SARS-CoV, contribuye a la gravedad de las patologías pulmonares, pues la ECA-2 es clave para reducir la gravedad del edema y la insuficiencia pulmonares agudos.

Por estas razones, hasta el momento, no existe ninguna evidencia que avale la suspensión de IECA y ARA-2 en pacientes con COVID-19^{35,69}, y mucho menos para prevenir el contagio, o por temor a enfermar y tener mayor riesgo de complicaciones.

Tabla 2. Medicamentos utilizados para la COVID-19, según sus interacciones y efectos adversos cardiovasculares. Modificada de Vetta *et al.* J Cardiol Cardiovasc Res. 2020;1(2):1-12⁶².

Fármaco	Interacciones	Efectos adversos
Lopinavir/Ritonavir	Antiarrítmicos, anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, estatinas	Prolongación del QTc, trastornos de conducción, bloqueos AV de alto grado y <i>torsades de pointes</i>
Remdesivir	Desconocidas	Hipotensión arterial (probable)
Ribavirina	Warfarina	Hipo/hipertensión arterial, arritmias, síndrome coronario agudo
Bevacizumab	Desconocidas	Cardiotoxicidad, HTA, episodios tromboembólicos
Cloroquina e hidroxiquina	Antiarrítmicos, otros fármacos que prolonguen el intervalo QT	Cardiotoxicidad, trastornos de conducción, bloqueos AV y de ramas, <i>torsades de pointes</i> y taquicardia/fibrilación ventriculares
Fingolimod	Antiarrítmicos, Ivabradina	HTA, bloqueos AV de I y II grados, bradicardia, prolongación del QTc. Contraindicado en enfermedad del nodo, bloqueos AV, QTc ≥ 500 ms, y enfermedad cardio/cerebrovascular aguda
Interferón	Desconocidas	Cardiotoxicidad, hipotensión arterial, arritmias, miocardiopatías y síndrome coronario agudo
Tocilizumab	Desconocidas	Hipertensión arterial, hipercolesterolemia

AV, aurículo-ventricular; HTA, hipertensión arterial; QTc, intervalo QT corregido

Aunque en el estudio de Guo *et al*³⁵, también citado por Madjid *et al*⁴³, hubo más pacientes que tomaban estos fármacos en el grupo de troponina T elevada, su uso no se asoció con la tasa de mortalidad.

PRONÓSTICO

Factores de mal pronóstico

La edad mayor de 60 años, el sexo masculino y la presencia de comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades cardíaca, cerebrovascular, renal crónica y pulmonar obstructiva cró-

nica preexistentes) son los principales factores clínicos asociados a la gravedad y mortalidad de la COVID-19 (**Recuadro 3**)^{8,9,22,24-27,31-36,43,61}. Aunque exista enfermedad cardíaca previa, los pacientes que no presenten afectación aguda del miocardio (troponinas normales o levemente elevadas), tienen mejor pronóstico; pues se ha demostrado que la elevación del NT-proBNP, la presencia de daño miocárdico (elevación de troponinas > 99 percentil), de *distress* respiratorio (*ARDS*) y la aparición de arritmias malignas, son factores independientes asociados de forma importante con la mortalidad^{8,31,35,36,43,70}.

Recuadro 3. Factores de mal pronóstico en pacientes con COVID-19^{8,9,22,24-27,31-36,43,61,70}.

Menores
- Edad > 60 años
- Sexo masculino
- Comorbilidades: Hipertensión arterial, diabetes mellitus
Mayores
- Clínicos
• Comorbilidades: Cardiopatía isquémica, miocardiopatías, cardiopatías congénitas complejas, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica
• Tratamiento oncológico con posibilidad de cardiotoxicidad
• Disminución del nivel de conciencia
• Fiebre persistente
• Disfunción renal o hepática agudas
• Coagulopatías
• Hipotensión arterial/vasoplejia
• Disfunción cardíaca aguda establecida: Insuficiencia cardíaca, infarto, miocarditis, trastornos de conducción aurículo-ventricular
• Tiempo medio de eliminación del virus mayor de 3 semanas
- Humorales
• Elevación significativa de dímero D al ingreso
• Elevación significativa de NT-proBNP (fracción aminoterminal del péptido natriurético tipo B)
• Elevación significativa de marcadores de daño miocárdico (troponinas y mioglobina), muestra de lesión miocárdica aguda (índice de riesgo [<i>hazard ratio</i>]: 4,26)
• Leucocitosis/leucopenia, linfopenia, pancitopenia
• Elevación significativa de marcadores inflamatorios: interleucina(IL)-6, IL-2, IL-7, factor de necrosis tumoral alfa, proteína quimiotáctica de monocitos 1, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína 10 inducida por interferón gamma, ferritina sérica, proteína C reactiva y procalcitonina
• Respuesta inmune trombótica asociada a la COVID-19 (RITAC)
Críticos (con muy elevada mortalidad demostrada en modelos multivariable)
• <i>Distrés</i> respiratorio (<i>ARDS</i>) (índice de riesgo [<i>hazard ratio</i>]: 7,89)
• Arritmias ventriculares malignas
• <i>Shock</i>
• Fallo múltiple de órganos

Aspectos pendientes

Muchas inferencias clínicas respecto a la evolución de los pacientes se han hecho en relación con las infecciones previas más conocidas por coronavirus (SARS-CoV y MERS-CoV)^{27,34,38}, y todas tienen un fundamento científico establecido sobre las bases de la similitud genómica de estos con el nuevo SARS-CoV-2; además, muchas se han demostrado en los afectados por la COVID-19; pero no es menos cierto que aún quedan muchos aspectos por aclarar en relación a esta pandemia. Uno de ellos es la inmunidad, pues con las pruebas de detección de anticuerpos se logra determinar si una persona ha tenido la infección viral; si resultan positivas se pueden asegurar dos cosas: que la persona ha tenido la enfermedad y que, por lo tanto, tiene cierto grado de inmunidad; lo que es imposible de precisar es «cuánta» inmunidad se tiene y qué tiempo va a durar.

Por su parte Huang *et al*¹⁴, como comentamos al principio, en pacientes con COVID-19 confirmado, ingresados en terapia intensiva, encontraron que las muestras del tracto respiratorio inferior tenían mayor carga viral y una eliminación más lenta del virus, en comparación con las de las vías respiratorias superiores. Además, solo en 13 (81%) pacientes las muestras nasofaríngeas resultaron positivas para SARS-CoV-2 y en 10 (63%), las orofaríngeas; mientras que en todos los pacientes (100%) las muestras de las vías respiratorias inferiores (esputo o aspiración endotraqueal) fueron positivas.

Lo más llamativo de estos datos es que, a pesar de ser pacientes gravemente enfermos por la COVID-19, solo se confirmó la presencia del virus en la totalidad de los casos cuando las muestras se obtenían de las vías respiratorias inferiores. Estos hallazgos tienen implicaciones importantes e invitan a una reflexión: si esto ha ocurrido en pacientes con una reconocida alta carga vírica, ¿qué pasará entonces con aquellos donde la carga viral sea menor? Evidentemente muchos pacientes realmente infectados, con capacidad de contagiar, escapan al diagnóstico; y este es uno de los factores más importantes por lo que la COVID-19 ha alcanzado tales dimensiones.

Evolución cardiovascular a largo plazo

Las experiencias previas han demostrado que en los pacientes con neumonía, el aumento de la actividad inflamatoria sistémica y procoagulante puede persistir mucho después de la resolución de la infección y sus efectos clínicos se han relacionado con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular hasta 10 años después^{27,34,61}; por eso Corrales-Medina *et al*³⁸

plantean que es probable que los casos actualmente infectados por COVID-19 experimenten resultados similares.

El tratamiento con corticosteroides aumenta la posibilidad de eventos cardiovasculares adversos; sin embargo, los datos de seguimiento a largo plazo sobre los sobrevivientes de epidemias de virus respiratorios son escasos^{8,34}. En cambio, Wang *et al*⁷¹, en un estudio con 25 sobrevivientes de SARS, encontró que el metabolismo de los lípidos permaneció alterado hasta 12 años después de la recuperación clínica, mientras que las alteraciones cardiovasculares observadas durante la hospitalización en 8 pacientes con influenza H7N9 se recuperaron totalmente en 1 año.

En realidad es imposible hacer consideraciones a largo plazo, cuando sabemos que es una enfermedad de reciente conocimiento que fue declarada como una emergencia de salud pública internacional el 30 de enero de 2020². Las inferencias actuales se basan en las infecciones previas por virus de similares características^{27,38,71}. Estudios futuros con seguimientos prolongados pondrán en evidencia la repercusión cardiovascular real a largo plazo de la COVID-19.

Como plantea Bansal⁸, la gran expansión y virulencia de la COVID-19 implica que un elevado número de pacientes afectados tengan una enfermedad cardíaca preexistente o la desarrollen en el curso de la infección; pero la repercusión precisa de la coexistencia de ambas enfermedades a largo plazo aún no está bien establecida, debido a la reciente expresión de este virus en los humanos; por lo que se necesitan más investigaciones para conocer específicamente su incidencia, todo el espectro de su presentación clínica y el pronóstico de las diferentes manifestaciones cardiovasculares en estos pacientes. La repercusión aguda la vivimos día a día al atender a nuestros pacientes; la de a largo plazo, aún está por definir.

CONFLICTO DE INTERESES

No se declara ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. Rev Clin Esp [Inter-

- net]. 2020 [En línea 20 Mar 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.03.001>
2. World Health Organization. 2019-nCoV outbreak is an emergency of international concern [Internet, publicado 31 Ene 2020]. World Health Organization, Regional Office for Europe [citado 28 Mar 2020]. Disponible en: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/international-health-regulations/news/news/2020/2/2019-ncov-outbreak-is-an-emergency-of-international-concern>
 3. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet, publicado 11 Mar 2020]. World Health Organization [citado 28 Mar 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>
 4. Heymann DL, Shindo N; WHO Scientific and Technical Advisory Group for Infectious Hazards. COVID-19: what is next for public health? *Lancet*. 2020;395(10224):542-5.
 5. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, *et al*. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-23.
 6. Coronavirus Resource Center. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) [Internet]. Johns Hopkins University of Medicine [citado 12 Abr 2020]; 2020. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
 7. World Health Organization. Coronavirus (COVID-19) – WHO Health Emergency Dashboard [Internet]. 2020 [citado 12 Abr 2020]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
 8. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):247-50.
 9. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. *JAMA*. 2020;323(8):707-8.
 10. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181-92.
 11. Cossarizza A, De Biasi S, Guaraldi G, Girardis M, Mussini C; Modena Covid-19 Working Group (MoCo19)#. SARS-CoV-2, the Virus that Causes COVID-19: Cytometry and the New Challenge for Global Health. *Cytometry A*. 2020;97(4):340-3.
 12. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, *et al*. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res* [Internet]. 2020 [En línea 13 Mar 2020]; 7(1):11. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
 13. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, *et al*. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564-7.
 14. Huang Y, Chen S, Yang Z, Guan W, Liu D, Lin Z, *et al*. SARS-CoV-2 Viral Load in Clinical Samples of Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 [En línea 15 Abr 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0572le>
 15. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, *et al*. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation* [Internet]. 2020 [En línea 21 Mar 2020]. Disponible en: <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>
 16. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, *et al*. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1177-9.
 17. Pérez Assef A, Rivero Martínez HB, Pereda González R, Breto García A, Piloto Padrón M, Oviedo Rodríguez R. Protocolo para el tratamiento de la enfermedad por COVID-19 (SARS-CoV-2) en pacientes obstétricas ingresadas en cuidados intensivos. *Rev Cuban Med Int Emerg* [Internet]. 2020 [10 Abr 2020];19(2):e745. Disponible en: <http://www.revmie.sld.cu/index.php/mie/article/view/745/pdf>
 18. Yang H, Wang C, Poon LC. Novel coronavirus infection and pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(4):435-7.
 19. Chen D, Yang H, Cao Y, Cheng W, Duan T, Fan C, *et al*. Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;149(2):130-6.
 20. Kimberlin DW, Stagno S. Can SARS-CoV-2 Infection Be Acquired In Utero?: More Definitive Evidence Is Needed. *JAMA* [Internet]. 2020 [En línea 26 Mar 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4868>
 21. Liu W, Wang J, Li W, Zhou Z, Liu S, Rong Z. Clini-

- cal characteristics of 19 neonates born to mothers with COVID-19. *Front Med* [Internet]. 2020 [En línea 13 Abr 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0772-y>
22. Pérez G. Coronavirus y su impacto cardiovascular [Internet, publicado 22 Mar 2020]. Sociedad Interamericana de Cardiología [citado 30 Mar 2020]. Disponible en: <http://www.siacardio.com/novedades/covid-19/coronavirus-y-su-impacto-cardiovascular/>
 23. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients [Internet]. *Laryngoscope*. 2020 [En línea 1 Abr 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/lary.28692>
 24. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
 25. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac involvement in a patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020 [En línea 27 Mar 2020]. Disponible en: <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>
 26. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *J Heart Lung Transplant* [Internet]. 2020 [En línea 20 Mar 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
 27. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J* [Internet]. 2020 [En línea 28 Mar 2020]:ehaa231. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa231>
 28. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223):497-506.
 29. Yang C, Jin Z. An Acute Respiratory Infection Runs Into the Most Common Noncommunicable Epidemic-COVID-19 and Cardiovascular Diseases. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020. [En línea 25 Mar 2020]. Disponible en: <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0934>
 30. 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. *Lancet*. 2020; 395(10223):507-513.
 31. Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020 [En línea 27 Mar 2020]. Disponible en: <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105>
 32. @Cardio_delaGuia (Fernando de la Guía). Hipótesis de Lesión Cardíaca Aguda #Covid19 #coronavirus [Internet]. Publicación en Twitter 19 Mar 2020 [citado 11 Abr 2020]. Obtenido de: https://twitter.com/Cardio_delaGuia/status/1240584448241852416
 33. Chen YD, Li YZ, Liu XH, Zhou H. Potential pathophysiological mechanisms underlying COVID-19-induced myocardial injury. *Chin J Pathophysiol*. 2020;36(3):573-6.
 34. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020; 17(5):259-60.
 35. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020 [En línea 27 Mar 2020]:e201017. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
 36. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020 [En línea 25 Mar 2020]:e200950. Disponible en: <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
 37. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, Topkara VK, Clerkin KJ, Horn E, et al. The variety of cardiovascular presentations of COVID-19. *Circulation* [Internet]. 2020. [En línea 3 Abr 2020]. Disponible en: <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164>
 38. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus DC, Chirinos JA, Chang CC, et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA*. 2015;313(3):264-74.
 39. Hulot JS. COVID-19 in patients with cardiovascular diseases. *Arch Cardiovasc Dis*. 2020 Apr; 113(4):225-6.
 40. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*. 2020;63(3):457-60.
 41. Fung G, Luo H, Qiu Y, Yang D, McManus B. Myo-

- carditis. *Circ Res*. 2016;118(3):496-514.
42. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J* [Internet]. 2020 [En línea 16 Mar 2020];ehaa190. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa190>
43. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020 [En línea 27 Mar 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>
44. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231-64.
45. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [En línea 23 Abr 2020];382(17):e38. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmc2007575>
46. Gauna ME, Bernava JL. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas ante la Respuesta Inmune Trombótica Asociada a Covid-19 (RITAC). *CorSalud* [Internet]. 2020 [citado 1 Abr 2020];12(1):60-63. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/615/1110>
47. Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(1):5-17.
48. Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage Activation-Like Syndrome: A distinct entity leading to early death in sepsis. *Front Immunol* [Internet]. 2019 [citado 10 Abr 2020];10:55. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00055>
49. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):517-28.
50. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529-39.
51. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(14):e698-e800.
52. Tan W, Aboulhosn J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease. *Int J Cardiol* [Internet]. 2020 [En línea 28 Mar 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.03.063>
53. Romaguera R, Cruz-González I, Jurado-Román A, Ojeda S, Fernández-Cisnal A, Jorge-Pérez P, et al. Consideraciones sobre el abordaje invasivo de la cardiopatía isquémica y estructural durante el brote de coronavirus COVID-19. Documento de consenso de la Asociación de Cardiología Intervencionista y la Asociación de Cardiopatía Isquémica de la Sociedad Española de Cardiología. *REC Interv Cardiol* [Internet]. 2020 [En línea 25 Mar 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/RECIC.M20000119>
54. Romaguera R, Cruz-González I, Ojeda S, Jiménez-Candil J, Calvo D, García Seara J, et al. Gestión de las salas de procedimientos invasivos cardiológicos durante el brote de coronavirus COVID-19. Documento de consenso de la Asociación de Cardiología Intervencionista y la Asociación del Ritmo Cardíaco de la Sociedad Española de Cardiología. *REC Interv Cardiol* [Internet]. 2020 [En línea 27 Mar 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.24875/RECIC.M20000114>
55. Welt FGP, Shah PB, Aronow HD, Bortnick AE, Henry TD, Sherwood MW, et al. Catheterization laboratory considerations during the Coronavirus (COVID-19) Pandemic: From ACC's Interventional Council and SCAI. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020 [En línea 19 Mar 2020]. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.021>
56. Han Y, Zeng H, Jiang H, Yang Y, Yuan Z, Cheng X, et al. CSC Expert Consensus on Principles of Clinical Management of patients with severe emergent cardiovascular diseases during the COVID-19 Epidemic. *Circulation* [Internet]. 2020. [En línea 27 Mar 2020]. Disponible en: <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047011>
57. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315.
58. Gómez Guindal JA. Protocolo de atención a pacientes con síndrome coronario agudo en el Hos-

- pital de Fuerteventura durante la pandemia de COVID-19. CorSalud [Internet]. 2020 [citado 1 Abr 2020];12(1):109-113. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/604/1111>
59. Patel MR, Calhoun JH, Dehmer GJ, Grantham JA, Maddox TM, Maron DJ, *et al.* ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2016 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(5):570-91.
 60. Barja LD, Fitz Maurice M, Chávez González E. Hidroxicloroquina y azitromicina: riesgo cardiovascular, prolongación de QTc y muerte súbita en el nuevo escenario de la pandemia por COVID-19. CorSalud [Internet]. 2020 [citado 31 Mar 2020];12(1):54-59. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/601/1108>
 61. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 [En línea 3 Mar 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
 62. Vetta F, Vetta G, Marinaccio L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease: A Vicious Circle. *J Cardiol Cardiovasc Res* [Internet]. 2020 [citado 12 Abr 2020];1(2):1-12. Disponible en: https://maplespub.com/webroot/files/Coronavirus-Disease-2019-covid-19-and-Cardiovascular-Disease-A-Vicious-Circle_1585652470.pdf
 63. Touyz RM, Li H, Delles C. ACE2 the Janus-faced protein - from cardiovascular protection to severe acute respiratory syndrome-coronavirus and COVID-19. *Clin Sci (Lond).* 2020;134(7):747-50.
 64. Henry C, Zaizafoun M, Stock E, Ghamande S, Arroliga AC, White HD. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2018;31(4):419-23.
 65. Guo J, Huang Z, Lin L, Lv J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease: A Viewpoint on the Potential Influence of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers on Onset and Severity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2020 [En línea 1 Abr 2020];9(7):e016219. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/jaha.120.016219>
 66. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;318(5):H1084-90.
 67. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Perez-Quilis C, Henry BM, Lippi G. Angiotensin-Converting Enzyme 2 and antihypertensives (angiotensin receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors) in Coronavirus Disease 2019. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2020 [En línea 30 Mar 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.026>
 68. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, *et al.* A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005;11(8):875-9.
 69. 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* [Internet]. 2020. [En línea 25 Mar 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.15082>
 70. Chapman AR, Bularga A, Mills NL. High-Sensitivity cardiac troponin can be an ally in the fight against COVID-19. *Circulation* [Internet]. 2020. [En línea 6 Abr 2020]. Disponible en: <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047008>
 71. Wang J, Xu H, Yang X, Zhao D, Liu S, Sun X, *et al.* Cardiac complications associated with the influenza viruses A subtype H7N9 or pandemic H1N1 in critically ill patients under intensive care. *Braz J Infect Dis.* 2017;21(1):12-8.

Cardiovascular effects of new coronavirus infection SARS-CoV-2 (COVID-19)

Repercusión cardiovascular de la infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19)

Francisco L. Moreno-Martínez¹✉ , MD; Frank L. Moreno-López² , B.Pharm.; and Ricardo Oroz Moreno³ , MD

¹ CorSalud, Cardiocentro Ernesto Che Guevara. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

² Faculty of Chemistry and Pharmacy, *Universidad Central Marta Abreu de Las Villas*. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

³ *Clínica Guimón*, Bilbao, Bizkaia. Graduate from the *Universidad de Navarra*. Spain.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Keywords: COVID-19, Cardiovascular Diseases, Risk, Treatment, Prognosis

Palabras clave: COVID-19, Enfermedades Cardiovasculares, Riesgo, Tratamiento, Pronóstico

CORONAVIRUS 2 DISEASE (COVID-19)

Beginnings of a pandemic

On 7 January 2020, the new SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) was officially recognized by the Chinese authorities as the causal agent of a series of pneumonia cases diagnosed in Wuhan, China, during the previous month (December/2019)¹. The disease causing the virus has been named Novel Coronavirus Infectious Disease 2019 in its original language giving rise to its well-known acronym COVID-19. The World Health Organization (WHO) declared the outbreak as a public health emergency of international concern on 30 January 2020², and a pandemic on the following 11 March³.

The COVID-19 virus efficiently replicates in the upper respiratory tract and its epidemiological characteristics make it actually different from conventional human coronaviruses, which are those responsible for many of the all too common winter season colds⁴. Since the onset of symptoms is slower, the incubation period in infected people is likely to be longer (up to 2 weeks). As long as individuals remain asymptomatic or oligosymptomatic, they maintain their mobility and usual activities. This contributes to the spread of the infection; which seems to have some affinity for the lower respiratory tract cells. After migrating there, the virus continues to replicate and may produce radiological manifestations of inflammatory condensation without the typical symptoms of pneumonia⁵.

By the time this article was completed, there were a total of 1.840.093 confirmed cases globally, according to the COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU)⁶ and the World Health Organization coronavirus world map (**Figure 1**)⁷; and Cuba was reporting 669 cases with 18 deaths^{6,7}.

✉ FL Moreno-Martínez
Cardiocentro Ernesto Che Guevara
Calle Cuba N° 610 e/ Barcelona y Capitán Velasco.
Santa Clara, CP 50200, Villa Clara, Cuba.
E-mail address: revista.corsalud@gmail.com

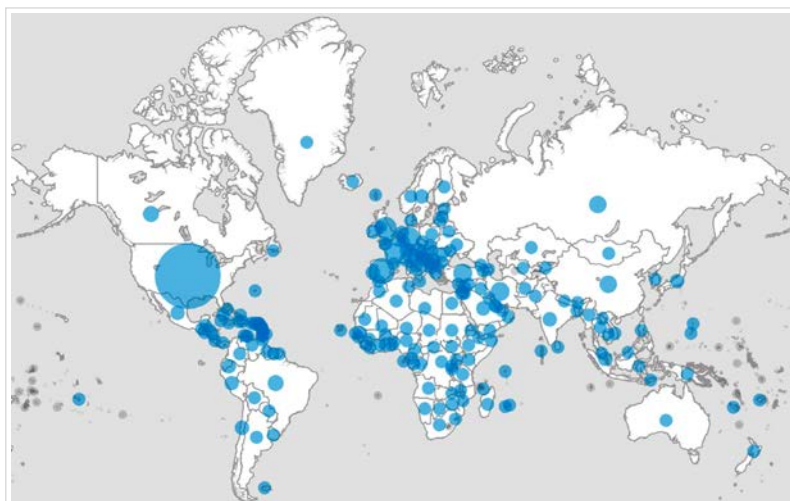


Figure 1. World Health Organization map showing confirmed cases. Taken from World Health Organization. Coronavirus (COVID-19) – WHO Health Emergency Dashboard⁷.

Phylogenetic origin

Seven species of these beta-coronaviruses are known to be responsible for causing infections in humans. Four of them mainly cause mild flu-like symptoms and the remaining three produce potentially fatal diseases (SARS [severe acute respiratory syndrome], MERS [Middle East Respiratory Syndrome] and COVID-19)⁸.

Evolutionary analysis and genetic sequencing of SARS-CoV-2 show more than 80% identity with SARS-CoV and 50% with MERS-CoV. Therefore, evidence from phylogenetic analysis indicates that SARS-CoV-2 from COVID-19 belongs to the beta-coronavirus genus^{1,9,10}. Bats are known to be reservoirs of a wide variety of coronaviruses and so they are in this particular case. The virus could easily be transmitted to humans through unknown intermediate hosts; domestic animals may be among them^{8,11,12}. Direct contact with these intermediate hosts or consumption of wild animals could have been the main route through which SARS-CoV-2 was transmitted between species; but its true origin and transmission mechanisms remain to be elucidated¹².

Transmission

Regardless of the high probability that SARS-CoV-2 may be of zoonotic origin, the virus has been shown to have effective human-to-human transmission, primarily through respiratory secretions, yet it can also be aerosolized (Flügge droplets) or detected in feces¹³. Huang *et al*¹⁴, in 16 patients with COVID-19

admitted to intensive care, detected RNA (ribonucleic acid) of the virus in lower respiratory tract samples (sputum or endotracheal aspiration) in 100% of cases, nasal mucosa (81%), feces (69%), oropharynx (63%), gastric content (46%), anal mucosa (25%), conjunctiva (6.7%) and urine (6.2%). It follows that the virus is transmitted beyond the airway.

SARS-CoV-2 can remain viable up to 3 hours (h) as an aerosol (spray), and up to 72h on certain surfaces: copper coins (4h), latex gloves (8h), cardboard (24h), clothing –including nasobuccal mask– (48h) and stainless steel or plastic –such as electronic device screens– (48-72h)¹³.

Transmission may happen in symptomatic and asymptomatic patients, with varying secondary infection rates; the mean incubation time, also variable, ranges from 2-5 days (up to 14) to 97.5%

of cases experiencing symptoms within 11-12 days of exposure^{15,16}.

Recent studies in pregnant women infected with COVID-19 reveal that pregnancy does not imply an increased risk of complications or poor prognosis compared to the general population. There is no evidence so far of vertical virus transmission from mother to fetus or newborn during delivery or breastfeeding; neither has it been possible to define the optimum time of delivery, nor its safety via the uterus, or whether vertical transmission is prevented by cesarean section. Therefore, the route and time of delivery should be individualized according to obstetric indications and maternal-fetal status¹⁷⁻²⁰. However, after birth, mother-to-child transmission may take place through the usual routes; therefore, the most appropriate measures, including isolation, should be taken²¹.

Symptoms

The typical symptoms, found in several studies, included fever (88.7%), predominantly dry cough (67.8%), fatigue/asthenia (38.1%), cough with expectoration (33.4%), dyspnea (18.6%), odynophagia (13.9%) and headache (13.6%). Furthermore, some of the patients have shown gastrointestinal symptoms, such as diarrhea (3.8%) and vomiting (5.0%), as well as rhinorrhea (4.8%), muscular pain, lightheadedness, anosmia and ageusia^{1,12,15,22}. Fever and cough are the main symptoms. Anosmia often appears alongside other well-known symptoms of COVID-19,

but it occurs isolated in 10-20% of patients, which would help to identify previously asymptomatic individuals²³. The elderly and patients with comorbidities are more vulnerable^{1,22,23}.

According to Clerkin *et al*¹⁵, reports from China reveal that the vast majority of patients (81%) experience mild symptoms, without pneumonia or with benign parenchymal involvement. Among the remaining patients, 14% presented severe symptoms (dyspnea, polypnea ≥ 30 breaths per minute, oxygen saturation $\leq 93\%$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio < 300 , with or without pulmonary infiltrates $> 50\%$ in 24-48 hours), and 5% were considered critical (acute respiratory distress syndrome [ARDS], septic shock and multiple organ dysfunction or failure).

Clinical manifestations

In principle, three main clinical manifestations of the disease have been recognized (A, B and C)^{4,5,24}, to which another four (D-G) as a result of the greater severity of the disease, have been subsequently add-

ed^{15,25-27}:

- A. Upper respiratory disease with mild symptoms.
- B. Uncomplicated lower respiratory disease (pneumonia).
- C. Severe pneumonia beginning with mild symptoms for 7-8 days and then progressing to rapid deterioration with the onset of severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) requiring advanced life support.
- D. Systemic inflammatory response syndrome: cytokine storm and macrophage activation syndrome.
- E. Coagulopathy/thrombogenicity.
- F. Septic/cardiogenic shock.
- G. Multiple organ failure.

Siddiqi and Mehra²⁶ have proposed three distinct phases of COVID-19 (**Table 1**), which briefly outline the contributions of several other authors²⁸⁻³⁰, who provide guidance for diagnosis and treatment management.

Table 1. COVID-19 phases or stages, proposed by Siddiqi and Mehra²⁶.

Stages	Symptoms	Diagnosis	Treatment
Stage I (mild): early infection	Mild, often nonspecific symptoms such as malaise, fever, and dry cough	Includes PCR of respiratory sample, IgG and IgM serological SARS-CoV-2 tests, along with radiographic studies of the chest, liver function tests and complete hemogram that may reveal lymphopenia and neutrophilia, with no other significant alterations	Aimed at symptom relief. If antiviral therapy (such as remdesivir) is shown to be beneficial, it should be targeted at selected patients to reduce symptom duration, minimize transmission, and prevent disease progression.
Stage II (moderate): - Ila: With pulmonary involvement, without hypoxia - Ilb: With pulmonary involvement and hypoxia	Patients develop viral pneumonia, with cough, fever, and possibly hypoxia (defined as $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg)	Chest X-ray or CT scan will show bilateral infiltrates or ground-glass opacities. Blood tests show increased lymphopenia and elevated transaminases. There may be non-significant elevation of systemic inflammation markers. In addition, serum procalcitonin is normal or low in most cases of pneumonia.	In the early stages (without significant hypoxia) the use of corticosteroids should be avoided; but if hypoxia is present, patients are likely to require mechanical ventilation and in that context they may indeed be useful, although should be used with caution.
Stage III (Severe): Systemic Inflammatory Response Syndrome	It is the most severe stage of the disease and, in addition to respiratory failure, it presents as an extrapulmonary systemic hyperinflation syndrome. Systemic organs are affected and myocarditis, shock, vasoplegia and cardio-pulmonary collapse may appear.	Decrease of helper, suppressive and regulatory T-cells, with elevation of systemic inflammation markers: IL-2, IL-6, IL-7, granulocyte colony-stimulating factor, macrophage inflammatory protein 1- α , tumor necrosis factor- α , C-reactive protein, ferritin, and D-dimer. In addition, elevated troponins and NT-proBNP is present, and a syndrome similar to hemophagocytic lymphohistiocytosis may occur	It is individualized and relies on the use of immunomodulators to reduce systemic inflammation before it leads to multiorgan dysfunction. Corticosteroids could be used along with cytokine inhibitors such as tocilizumab (IL-6 inhibitor) or anakinra (IL-1 receptor antagonist), and intravenous Ig to modulate an immune system that remains in a hyperinflammatory state.

FiO_2 , inspired oxygen fraction; Ig, immunoglobulin; IL, interleukin; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; PaO_2 , partial pressure of arterial oxygen; PCR, polymerase chain reaction; CT, computed tomography.

CARDIOVASCULAR MANIFESTATIONS OF COVID-19

An overview

Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2), a crucial receptor for SARS-CoV-2, is also expressed in the heart, thus providing the link between coronaviruses and the cardiovascular system²⁷. Just as seasonal influenza COVID-19 causes mild, self-limiting illness in most infected people; but can be severe, most likely in older patients or individuals with comorbidities such as diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease and chronic kidney disease, among other conditions, including cardiovascular disease⁵. These may become unstable in the context of viral infection owing to an imbalance between the infection-induced increase in metabolic demand and decreased cardiac output²⁷.

Patients with underlying cardiovascular disease, which is more prevalent in older adults, are at greater risk of complications and death during the intense inflammatory response to COVID-19 than younger, healthier people³¹.

Pathophysiology

Pérez²² provides a very illustrative graph on the pathophysiology of acute cardiac injury in COVID-19, published by Fernando de la Guía³² –summarizing the information from various publications, including those of Chen *et al*³³ and Zheng *et al*³⁴ – which we have modified to give a more comprehensive view (**Figure 2**)^{8,15,27,28,31,35-39}.

Although the exact pathophysiological mechanism of myocardial injury caused by COVID-19 is not fully elucidated, previous reports have shown that in 35% of patients with severe SARS-CoV infection, the virus' RNA was detected in the heart; and as these two coronaviruses have been shown to have highly similar genomes (over 80% identity)⁸, they could share exactly the same infection mechanisms⁴⁰, so a high possibility of direct damage to myocytes from SARS-CoV-2 is evident^{8,22,35}.

In the Guo *et al*³⁵ study, troponin T plasma levels were significantly correlated linearly with plasma levels of high-sensitivity C-reactive protein, indicating that myocardial injury may be closely associated with inflammatory pathogenesis during disease progression.

Certainly, in its pathophysiology, a wide variety of factors are thought to be part of the mechanism that produces acute myocardial injury. Notable among them are direct myocardial and vascular

damage, hypoxia, systemic inflammatory response syndrome, endothelial dysfunction and thrombogenicity. All these factors are summarized in **Figure 2**.

Pre-existing heart failure

Breathlessness and fatigue, two key symptoms of heart failure, are very common in patients with COVID-19, especially in its more advanced stages; therefore, diagnosis becomes particularly difficult in patients with chronic heart failure. In addition, both COVID-19 and heart failure cause hypoxemia, which is the basic pathophysiological mechanism leading to death^{28,29}.

Similarly, heart failure patients are also prone to hemodynamic decompensation during the severe infectious disease stress³¹.

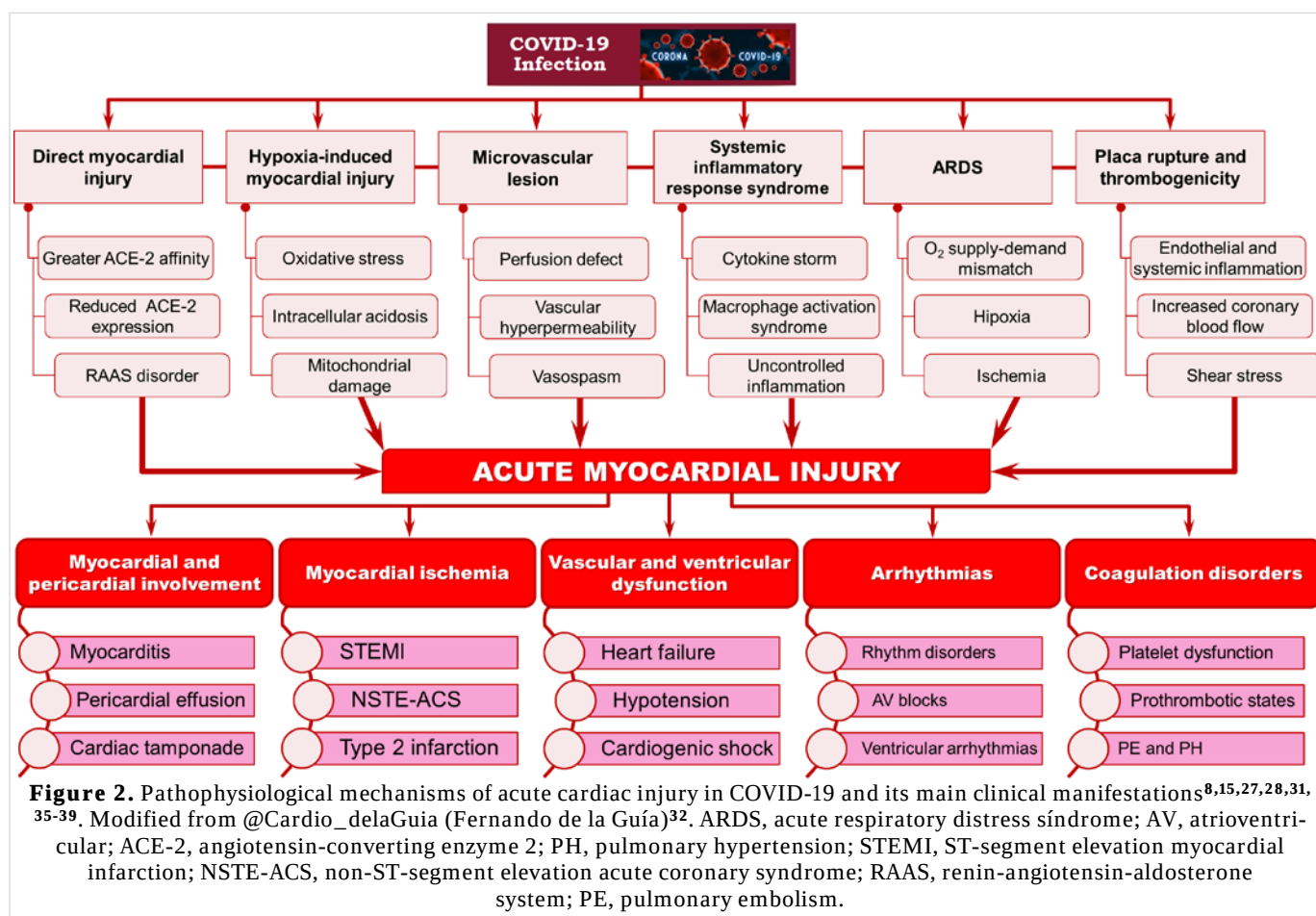
Myocarditis

Inciardi *et al*²⁵ reported the case of a patient with no history of cardiovascular disease, admitted for COVID-19 with significant left ventricular dysfunction, suffering from severe acute myopericarditis. Among their main findings are that cardiac involvement in COVID-19 may occur even without signs and symptoms of respiratory infection.

Viral myocarditis has a remarkably broad spectrum of clinical presentation, ranging from undetected to potentially fatal arrhythmias or advanced heart failure⁴¹. It produces focal or global myocardial inflammation, with areas of necrosis, which produce electrocardiographic and echocardiographic alterations, and elevated markers of myocardial injury that could be interpreted as an acute coronary syndrome. Cardiac pathogenesis associated with SARS-CoV-2 may express a process of virus replication and spread through the blood or lymphatic system from the respiratory tract^{25,31}. However, although the ultrastructural mechanisms are not fully known, possible binding to a viral myocyte receptor may favor the internalization and subsequent replication of capsid proteins and viral genome^{25,42}.

Acute heart failure

Acute viral myocarditis, in this case from SARS-CoV-2, is not the only cause of acute heart failure –which may eventually be severe–. The massive interplay of molecular and cellular mechanisms involved in the physiopathology of COVID-19, in its most advanced stages, explains why ventricular dysfunction takes place, apart from the direct involvement of the myocardium by the virus. Hypoxia, produced by respira-



tory distress decreases oxygen supply to the myocardium, which in turn requires large amounts of this gas by sympathetic stimulation secondary to infection^{8,15,27}. On the other hand, the systemic inflammatory response syndrome favors increased cytokines with a well-known myocardial depressant effect. In addition, inflammation and sympathetic stimulation increase the risk of arrhythmias and the possibility of acute myocardial ischemia^{28,31,35,36,43}.

Arrhythmias

Hypoxemia may trigger atrial fibrillation, which is the most typical arrhythmia among the elderly^{28,43}, which may be refractory to treatment before pulmonary function improves; on the other hand, the systemic inflammatory response and coagulation disorders found in COVID-19 make its anticoagulant treatment extremely challenging²⁸⁻³⁰.

Sinus tachycardia is frequent in severe patients, even without cardiac involvement, due to increased peripheral demands and sympathetic stimulation.

The appearance of malignant arrhythmias is more associated with the presence of myocarditis, acute coronary syndrome and heart failure.

Acute coronary syndrome

Patients with previous ischemic heart disease and heart failure are at increased risk as the systemic inflammatory response may trigger atheroma plaque erosion or rupture in patients with or without underlying coronary disease^{28-30,43}. Since non-significant plaques, which do not produce symptoms, may be especially vulnerable because of their high lipid content and weak capsule.

The systemic inflammation has a procoagulant effect that may increase the likelihood of stent thrombosis, so platelet function assessment and appropriate antiaggregation therapy should be considered in individuals with a history of percutaneous coronary intervention²⁷.

According to Bonow *et al*³¹, in their JAMA (Journal of the American Medical Association) editorial,

these acute coronary events may result from increased myocardial demands triggered by the infection, leading on to injury or myocardial infarction, as it does in type 2 infarction⁴⁴. In addition, circulating cytokines, released by a severe systemic inflammatory response, may lead to atherosclerotic plaque instability and rupture.

Coagulation disorders and cytokine storm

The response to the viral infection leads to a state of hypercoagulability. This, coupled with endothelial cell inflammation, may lead to platelet dysfunction and some predisposition to thrombus formation which, although venous in most cases, may also appear in the arterial system and produce infarctions at any level in addition to pulmonary embolism and hypertension. The ultimate expression of this disorder is the presence of a coagulopathy resembling that of the antiphospholipid syndrome or formation of disseminated intravascular coagulation^{24,27}.

Zhang *et al*⁴⁵, report on a 69-year-old man with a history of hypertension, diabetes and stroke who was admitted to intensive care for worsening symptoms (ARDS requiring mechanical ventilation). They found signs of bilateral ischemia in the lower limbs and in two fingers of the left hand, as well as a number of bilateral cerebral infarctions on the CT scan. The patient had leukocytosis, thrombocytopenia, prolonged prothrombin time, elevated fibrinogen and D-dimer; moreover, the presence of IgA anti-cardiolipin antibodies and anti- β 2-glycoprotein I, IgA and IgG antibodies was subsequently demonstrated.

Gauna and Bernava⁴⁶, in a paper published in this issue of *CorSalud*, suggest the existence of a thrombotic immune response associated with COVID-19 (RITAC, acronym in Spanish) where, rather than appearing in immunosuppressed individuals, it occurs in those who are immunocompetent, due to the appearance of a macrophage activation syndrome combined with a pathological thrombin activation, with the subsequent production of multiple thrombotic events. This is why ferritin and D-dimer determinations are so useful. The diagnostic criteria for RITAC are shown in **Box 1**.

Macrophage activation syndrome, a frequently fatal systemic inflammatory pathological reaction –which can be triggered by infectious, rheumatic and neoplastic diseases (**Figure 3**)^{47,48}– is part of the so-called cytokine storm that occurs in patients with COVID-19. This is a hyperinflammatory state resembling secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), characterized by an excessive re-

lease of cytokines that may lead to multiple organ failure^{24,49,50}. According to Mehta *et al*²⁴, HLH is commonly triggered by viral infections. It occurs in 3.7-4.3% of patients with sepsis and clinically produces persistent fever, cytopenias and hyperferritinemia. It also causes pulmonary involvement, including ARDS, in half of the patients.

Box 1. RITAC diagnostic criteria⁴⁶.

Patients with confirmed COVID-19 infection with respiratory symptoms presenting one or more of the following criteria:

1. D-dimer > 1000 ng/mL
2. Ferritin > 500 ng/mL
3. Rapidly progressive dyspnea
4. Refractory hypoxemia
5. Thrombotic disorders
6. Shock

This cytokine storm, together with clotting disorders related to thrombogenicity⁴⁵, mainly at the level of the small vessels, obviously has cardiovascular implications affecting the prognosis of patients with COVID-19 (**Figure 2**).

Diastolic function

Yang and Jin²⁹ claim that the transient diastolic function deterioration, detected by echocardiography, can be ascribed to the systemic inflammatory syndrome response to viral infection, as several cytokines such as tumor necrosis factor and the interleukin-6 family have been shown to have a clinically significant negative inotropic influence. This may also be a contributing factor to the development of heart failure or the deterioration of pre-existing heart failure.

Congenital heart disease

Although there are no publications on patients with congenital heart diseases affected by COVID-19 and it cannot be assured that they are at greater risk of infection, there is consensus on the fact that those with complex congenital heart disease should be considered as patients at high risk of complications and mortality, due to their known decrease in functional reserve⁵¹. Therefore, prevention is paramount, and in the presence of symptoms or suspected infection, diagnostic tests should be prioritized to ensure

the most appropriate therapeutic strategies⁵².

Interventional Cardiology procedures

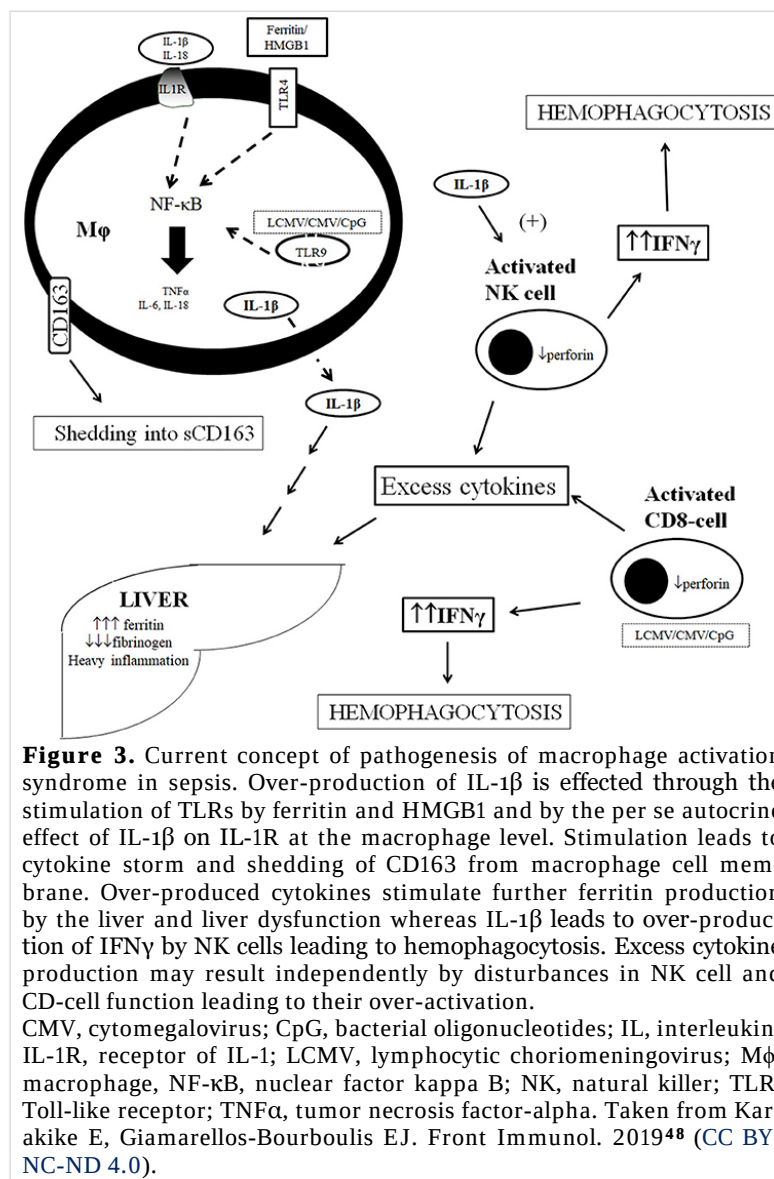
The different scientific societies (Spanish^{53,54} and European Societies of Cardiology, American College of Cardiology's Interventional Council⁵⁵ and the Society of Cardiovascular Angiography and Intervention⁵⁵) agreed to suspend all elective procedures (**Box 2**) during the COVID-19 pandemic and perform only emergency cases, always under strict protection and control conditions⁵⁶.

Cuba is a very special case as it has few medical facilities where this type of procedure is performed. There is a rather small number of trained specialists; hence, these professionals (cardiologists and nurses) currently working in our country's Hemodynamics and Interventional Cardiology Units, should be kept out of outpatient care for patients suspected or confirmed to have COVID-19. Since, if infected, they could put at risk the rest of the trained personnel and, consequently, all the appropriate care of those who –with or without this viral infection– present an acute coronary syndrome with indication for urgent cardiac catheterization.

Welt *et al*⁵⁵ clearly state that, in order to avoid infection, two interventional cardiologists or two teams with the same skills should not be operating in the same area. Many hospitals have therefore set up special shifts with different schedules. This way if one of them gets infected the service will not be suspended.

All of the heads of Hemodynamics and Interventional Cardiology Units must coordinate adequate training for the work team with the Department of Epidemiology and Infection Control to ensure the availability of any required equipment and their appropriate use for individual and collective protection^{54,55}. Moreover, as a precaution, all patients coming into the room should be provided with a surgical (nasobuccal) mask to prevent the spread of potentially infected Flüge droplets.

Strict indications for percutaneous coronary intervention are still maintained for patients with ST-segment elevation myocardial infarction, or non-ST-



segment elevation acute coronary syndromes with high and very high risk criteria^{25,57-59}. Especially when they are hemodynamically unstable (moderate-severe ventricular dysfunction or cardiogenic shock), presenting recurrent ischemia, high suspicion of left main coronary artery disease or malignant ventricular arrhythmias.

CorSalud is publishing in this same issue a paper by Gómez Guindal⁵⁸ setting out the care protocol for patients with acute coronary syndrome in the *Hospital de Fuerteventura*. This protocol can be easily adapted to Cuba as it is that of an island territory with similar characteristics to most of the provinces of our country, which, not having the possibilities of

Box 2. Procedures to be postponed during the COVID-19 alarm phase^{53-55,58,59}.

Percutaneous coronary intervention in:
- Patients with stable angina
- Patients with STEMI and effective fibrinolysis with clinical and electrical signs of reperfusion
- Patients with stable, low-risk NSTEMI-ACS (GRACE < 110)
Endovascular intervention for lower limb peripheral artery disease
Percutaneous structural heart interventions:
- Patent foramen ovale (PFO), patent ductus arteriosus (PDA), and atrial (ASD) and ventricular (VSD) septal defect closures
- Left atrial appendage closure
- Heart valve disease, including transcatheter aortic valve implantation (TAVI) and MitraClip
Embolectomy in stable patients with pulmonary embolism
Diagnostic and therapeutic electrophysiological studies in stable patients
Non-urgent implantation of programmed electrical stimulation devices

NSTEMI-ACS, non-ST-segment elevation acute coronary syndrome; STEMI, ST-segment elevation myocardial infarction.

performing hemodynamic studies and interventional cardiology procedures, have to refer their cases to a reference center.

It is very important to know that acute myocardial injury (type 2 infarction or myocarditis) may be found in about 7% of patients with COVID-19^{44,55,58}. Hence, differential diagnosis to “primary” or type 1 acute coronary syndromes is essential to define the behavior to be followed: in type 2 infarction, if the patient has hemodynamic stability, any invasive procedure must be postponed or deferred.

TREATMENT

Drugs for COVID-19

As with most diseases, it is important to stress that treatment should be personalized and in accordance with the severity (stages) of the infection (**Table 1**); since in the advanced stages the prognosis is gloomy and recovery is scarce. Hence, rapid detection, before the occurrence of multi-organ dysfunction, coupled with early initiation of appropriate treatment will achieve better results. The use of immunomodulators to reduce systemic inflammation²⁶ and anticoagulants (low molecular weight heparin) in the case of thromboembolic manifestations is indicated in these cases^{24,45,46}.

The use of hydroxychloroquine and azithromycin for the initial stages has become widespread. This issue of *CorSalud* features an in-depth article by Barja *et al*⁶⁰, addressing the risk of sudden death related to these drugs, due to the effect they have on

the QTc interval. The authors explain in great detail when to withdraw or maintain these medications, based on electrocardiographic criteria. Their instructions, therefore, should be of obligatory consultation for those who are responsible for the treatment of patients with COVID-19.

Cardiovascular drugs

COVID-19 strongly affects patients with cardiovascular disease. They happen to have a higher risk of adverse events because the very infection is associated with cardiovascular complications and its treatment includes drugs that may interact with those of the underlying heart disease^{22,61,62} or have direct side effects such as dangerously prolonged QT interval (**Table 2**)^{60,62}.

SARS-CoV-2 reaches human cells by binding to the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE-2), widely found in heart and lung tissue. This enzyme has important functions in neurohumoral regulation, so its binding to the virus can produce alterations in ACE2-related signaling pathways and lead to acute lesions in both organs^{8,61}.

Perhaps this is what has raised concern about the risk of using their (ACE) inhibitors or angiotensin-receptor blocker (ARB), as the increased expression of ACE-2 induced by these drugs (ACE inhibitors and ARB) –hypothetically– would aggravate lung injury in patients with COVID-19⁶³; however, it is quite the opposite. Henry *et al*⁶⁴ found these drugs' beneficial effects on patients admitted with viral pneumonia, as ACE and ARB significantly reduced the pulmonary inflammatory response and cytokine release caused

Table 2. Drugs used in COVID-19 according to cardiovascular interactions and adverse effects. Modified from Vetta *et al.* J Cardiol Cardiovasc Res. 2020;1(2):1-12⁶².

Drug	Drugs interaction	Adverse effects
Lopinavir/Ritonavir	Antiarrhythmics, Anti-coagulants, Antiplatelet agents, statins	QTc prolongation, Impaired cardiac conduction, high degree AV block, <i>torsade de pointes</i>
Remdesivir	Unknown	Hypotension?
Ribavirin	Warfarin	Hypotension/Hypertension, arrhythmias, acute coronary syndrome
Bevacizumab	Unknown	Direct myocardial toxicity, hypertension, thromboembolic events
Chloroquine/hydroxychloroquine	Antiarrhythmics drugs and other QT-prolonging agents	Direct myocardial toxicity, altered cardiac conduction: AV block, bundle branch block, <i>torsade de pointes</i> , ventricular tachycardia/fibrillation
Fingolimod	Antiarrhythmics Ivabradine	Hypertension, first and second-degree AV block, bradycardia, QTc prolongation Contraindication: Sick sinus syndrome, AV block, QTc ≥ 500 ms, and acute coronary/cerebrovascular syndromes
Interferon	Unknown	Direct myocardial toxicity, hypotension, arrhythmia, cardiomyopathy, and acute coronary syndrome
Tocilizumab	Unknown	Hypertension, hypercholesterolemia

AV, atrioventricular; QTc, corrected QT interval

by the viral infection; probably related to a compensatory increase in ACE-2⁶⁵⁻⁶⁷. In fact, Kuba *et al*⁶⁸ propose that downregulation of this enzyme, mediated by SARS-CoV, contributes to the severity of pulmonary pathologies, as ACE-2 is key to reducing the severity of acute pulmonary edema and failure.

For the aforementioned reasons, there is no evidence, so far, supporting ACE and ARB cessation in patients with COVID-19^{35,69}; much less to prevent infection or for fearing of getting sick and being at greater risk of complications. Although the study by Guo *et al*³⁵, also cited by Madjid *et al*⁴³, showed more patients taking these drugs in the elevated troponin T group, their use was not associated with mortality rates.

PROGNOSIS

Poor prognosis factors

Age over 60 years, male sex and presence of comorbidities (high blood pressure, diabetes mellitus, pre-existing heart and cerebrovascular diseases, as well as chronic kidney and obstructive pulmonary diseases) are the main clinical factors associated with the severity and mortality of COVID-19 (**Box 3**)^{8,9,22,24-27,31-36,43,61}. Even if there is previous heart disease,

patients who do not have acute myocardial involvement (normal or slightly elevated troponins) have a better prognosis. Elevated NT-proBNP, presence of myocardial injury (elevation of troponins > 99 percentile), respiratory distress (ARDS) and the appearance of malignant arrhythmias have been shown to be independent factors strongly associated with mortality^{8,31,35,36,43,70}.

Pending issues

Many clinical assumptions regarding patient outcome have been made in relation to the better-known previous coronavirus infections (SARS-CoV and MERS-CoV)^{27,34,38}, all with a strong scientific basis relying on the genomic similarity of these with the new SARS-CoV-2. Some have been indeed demonstrated in those affected by COVID-19, yet it is not less true that concerning this pandemic, many aspects still remain to be elucidated. Immunity is one of them, since antibody tests can determine whether a person has had the viral infection. If they are positive, two things can be assured: that the individual has been infected with the disease and therefore has a certain degree of immunity. What is impossible to specify is “how much” immunity is there and just for how long.

For their part, Huang *et al*¹⁴, as we previously

mentioned, in patients with confirmed COVID-19, admitted to intensive care, found that lower respiratory tract samples had higher viral loads and slower virus clearance, compared to those in the upper respiratory tract. Besides, only in 13 (81%) patients the nasopharyngeal samples proved positive for SARS-CoV-2 and the oropharyngeal samples in 10 (63%); while in all patients (100%) the lower airway samples (sputum or endotracheal aspiration) were positive.

The most striking aspect of these findings is that, despite being seriously ill COVID-19 patients, the presence of the virus was only confirmed in all cases when samples were taken from the lower respira-

tory tract. These findings bear crucial implications and are sobering: if this has occurred in patients with a recognized high viral load, what would then happen to those whose viral load is lower? Evidently, many patients who are actually infected and able to spread the disease escape the diagnosis; and this is one of the most important factors why COVID-19 has reached such proportions.

Long-term cardiovascular outcomes

Previous experience has shown that patients with pneumonia show increased systemic and procoagulant inflammatory activity that may persist long after

Box 3. Poor prognostic factors in patients with COVID-19^{8,9,22,24-27,31-36,43,61,70}.

Minor
- Age > 60 years
- Male
- Comorbidities: High blood pressure, diabetes mellitus
Major
- Clinical
• Comorbidities: Ischemic heart disease, cardiomyopathies, complex congenital heart diseases, cerebrovascular disease, chronic renal failure, chronic obstructive pulmonary disease
• Cancer treatment with possible cardiotoxicity
• Decreased level of consciousness
• Persistent fever
• Acute kidney or liver dysfunction
• Coagulopathies
• Hypotension/Vasoplegia
• Established acute heart dysfunction: heart failure, infarction, myocarditis, atrioventricular conduction disorders
• Average virus removal time greater than 3 weeks
- Humoral
• Significant elevation of D-dimer on admission
• Significant elevation of NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide)
• Significant elevation of markers of myocardial injury (troponins and myoglobin), evidence of acute myocardial injury (hazard ratio: 4.26)
• Leukocytosis/leukopenia, lymphopenia, pancytopenia
• Significant elevation of inflammatory markers: interleukin (IL)-6, IL-2, IL-7, tumor necrosis factor-alpha, monocyte chemotactic protein 1, granulocyte colony-stimulating factor, gamma-interferon-induced protein 10, serum ferritin, C-reactive protein, and procalcitonin
• Thrombotic immune response associated to COVID-19 (RITAC, acronym in Spanish)
Severe (with very high mortality demonstrated in multivariate models)
• Acute respiratory distress syndrome (ARDS) (hazard ratio: 7.89)
• Malignant ventricular arrhythmias
• Shock
• Multiple organ failure

the infection has resolved. Its clinical effects have been associated with an increased risk of cardiovascular disease up to 10 years later^{27,34,61}. This is why Corrales-Medina *et al*³⁸ raise the possibility that the cases currently infected by COVID-19 will experience similar results.

Corticosteroid treatment increases the likelihood of adverse cardiovascular events. However, long-term follow-up data on respiratory virus outbreak survivors are scarce^{8,34}. In contrast, Wang *et al*⁷¹, in a study enrolling 25 SARS survivors, found that lipid metabolism remained altered for up to 12 years after clinical recovery, while the cardiovascular disorders, observed during hospitalization, in 8 patients with H7N9 influenza were fully resolved within 1 year.

Certainly, it is impossible to make any long-term considerations when we know that this is a newly known disease as it was declared an international public health emergency on 30 January 2020². Current assumptions are based on previous infections with viruses of similar characteristics^{27,38,71}. Further prolonged follow-up studies will highlight the real long-term cardiovascular impact of COVID-19.

As stated by Bansal⁸, the great expansion and virulence of COVID-19 means that a large number of affected patients have pre-existing heart disease or develop it during the course of the infection. But the true long-term impact caused by the coexistence of both diseases is not yet well articulated, as the expression of the virus in humans is quite recent. Undoubtedly, more research is required to specifically know their incidence, the whole spectrum of their clinical presentation and the prognosis of different cardiovascular manifestations. We experience the heavy impact on our patients on a daily basis. But that, in the long run, is a pending issue.

CONFLICT OF INTERESTS

None declared.

REFERENCES

1. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2020 [Online 20 Mar 2020]. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.03.001>
2. World Health Organization. 2019-nCoV outbreak is an emergency of international concern [Internet, publicado 31 Ene 2020]. World Health Organization, Regional Office for Europe [cited 28 Mar 2020]. Available at: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/international-health-regulations/news/news/2020/2/2019-ncov-outbreak-is-an-emergency-of-international-concern>
3. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet, publicado 11 Mar 2020]. World Health Organization [cited 28 Mar 2020]. Available at: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19--11-march-2020>
4. Heymann DL, Shindo N; WHO Scientific and Technical Advisory Group for Infectious Hazards. COVID-19: what is next for public health? *Lancet*. 2020;395(10224):542-5.
5. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, *et al*. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-23.
6. Coronavirus Resource Center. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) [Internet]. Johns Hopkins University of Medicine [cited 12 Apr 2020]; 2020. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
7. World Health Organization. Coronavirus (COVID-19) – WHO Health Emergency Dashboard [Internet]. 2020 [cited 12 Apr 2020]. Available at: <https://covid19.who.int/>
8. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):247-50.
9. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. *JAMA*. 2020;323(8):707-8.
10. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019; 17(3):181-92.
11. Cossarizza A, De Biasi S, Guaraldi G, Girardis M, Mussini C; Modena Covid-19 Working Group (MoCo19)#. SARS-CoV-2, the Virus that Causes COVID-19: Cytometry and the New Challenge for Global Health. *Cytometry A*. 2020;97(4):340-3.
12. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, *et al*. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-

- 19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res* [Internet]. 2020 [Online 13 Mar 2020]; 7(1):11. Available at: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
13. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, *et al.* Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020; 382(16):1564-7.
14. Huang Y, Chen S, Yang Z, Guan W, Liu D, Lin Z, *et al.* SARS-CoV-2 Viral Load in Clinical Samples of Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 [Online 15 Apr 2020]. Available at: <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0572le>
15. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation* [Internet]. 2020 [Online 21 Mar 2020]. Available at: <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>
16. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, *et al.* SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1177-9.
17. Pérez Assef A, Rivero Martínez HB, Pereda González R, Breto García A, Piloto Padrón M, Oviedo Rodríguez R. Protocolo para el tratamiento de la enfermedad por COVID-19 (SARS-CoV-2) en pacientes obstétricas ingresadas en cuidados intensivos. *Rev Cuban Med Int Emerg* [Internet]. 2020 [cited 10 Apr 2020];19(2):e745. Available at: <http://www.revmie.sld.cu/index.php/mie/article/view/745/pdf>
18. Yang H, Wang C, Poon LC. Novel coronavirus infection and pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(4):435-7.
19. Chen D, Yang H, Cao Y, Cheng W, Duan T, Fan C, *et al.* Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;149(2):130-6.
20. Kimberlin DW, Stagno S. Can SARS-CoV-2 Infection Be Acquired In Utero?: More Definitive Evidence Is Needed. *JAMA* [Internet]. 2020 [Online 26 Mar 2020]. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4868>
21. Liu W, Wang J, Li W, Zhou Z, Liu S, Rong Z. Clinical characteristics of 19 neonates born to mothers with COVID-19. *Front Med* [Internet]. 2020 [Online 13 Apr 2020]. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0772-y>
22. Pérez G. Coronavirus y su impacto cardiovascular [Internet, publicado 22 Mar 2020]. Sociedad Interamericana de Cardiología [cited 30 Mar 2020]. Available at: <http://www.siacardio.com/novedades/covid-19/coronavirus-y-su-impacto-cardiovascular/>
23. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients [Internet]. *Laryngoscope.* 2020 [Online 1 Apr 2020]. Available at: <https://doi.org/10.1002/lary.28692>
24. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-4.
25. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, *et al.* Cardiac involvement in a patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020 [Online 27 Mar 2020]. Available at: <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>
26. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *J Heart Lung Transplant* [Internet]. 2020 [Online 20 Mar 2020]. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
27. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J* [Internet]. 2020 [Online 28 Mar 2020]:ehaa231. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa231>
28. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223):497-506.
29. Yang C, Jin Z. An Acute Respiratory Infection Runs Into the Most Common Noncommunicable Epidemic-COVID-19 and Cardiovascular Diseases. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020. [Online 25 Mar 2020]. Available at: <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0934>
30. 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. *Lancet.* 2020; 395(10223):507-513.
31. Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. *JAMA*

- Cardiol [Internet]. 2020 [Online 27 Mar 2020]. Available at: <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1105>
32. @Cardio_delaGuia (Fernando de la Guía). Hipótesis de Lesión Cardíaca Aguda #Covid19 #coronavirus [Internet]. Post in Twitter 19 Mar 2020 [cited 11 Abr 2020]. Retrieved from: https://twitter.com/Cardio_delaGuia/status/1240584448241852416
 33. Chen YD, Li YZ, Liu XH, Zhou H. Potential pathophysiological mechanisms underlying COVID-19-induced myocardial injury. *Chin J Pathophysiol*. 2020;36(3):573-6.
 34. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5):259-60.
 35. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020 [Online 27 Mar 2020]:e201017. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>
 36. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020 [Online 25 Mar 2020]:e200950. Available at: <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
 37. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, Topkara VK, Clerkin KJ, Horn E, et al. The variety of cardiovascular presentations of COVID-19. *Circulation* [Internet]. 2020. [Online 3 Apr 2020]. Available at: <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164>
 38. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus DC, Chirinos JA, Chang CC, et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA*. 2015;313(3):264-74.
 39. Hulot JS. COVID-19 in patients with cardiovascular diseases. *Arch Cardiovasc Dis*. 2020 Apr;113(4):225-6.
 40. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*. 2020;63(3):457-60.
 41. Fung G, Luo H, Qiu Y, Yang D, McManus B. Myocarditis. *Circ Res*. 2016;118(3):496-514.
 42. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J* [Internet]. 2020 [Online 16 Mar 2020]:ehaa190. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa190>
 43. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020 [Online 27 Mar 2020]. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>
 44. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231-64.
 45. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [Online 23 Apr 2020];382(17): e38. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejmc2007575>
 46. Gauna ME, Bernava JL. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas ante la Respuesta Inmune Trombótica Asociada a Covid-19 (RITAC). *CorSalud* [Internet]. 2020 [cited 1 Apr 2020];12(1):60-63. Available at: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/615/1110>
 47. Carter SJ, Tattersall RS, Ramanan AV. Macrophage activation syndrome in adults: recent advances in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(1):5-17.
 48. Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage Activation-Like Syndrome: A distinct entity leading to early death in sepsis. *Front Immunol* [Internet]. 2019 [cited 10 Apr 2020];10:55. Available at: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00055>
 49. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):517-28.
 50. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017;39(5):529-39.
 51. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(14):e698-e800.
 52. Tan W, Aboulhosn J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease. *Int J Cardiol* [Internet]. 2020 [Online 28 Mar 2020]. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.03.063>

53. Romaguera R, Cruz-González I, Jurado-Román A, Ojeda S, Fernández-Cisnal A, Jorge-Pérez P, *et al.* Consideraciones sobre el abordaje invasivo de la cardiopatía isquémica y estructural durante el brote de coronavirus COVID-19. Documento de consenso de la Asociación de Cardiología Intervencionista y la Asociación de Cardiopatía Isquémica de la Sociedad Española de Cardiología. REC Interv Cardiol [Internet]. 2020 [Online 25 Mar 2020]. Available at: <https://doi.org/10.24875/RECIC.M20000119>
54. Romaguera R, Cruz-González I, Ojeda S, Jiménez-Candil J, Calvo D, García Seara J, *et al.* Gestión de las salas de procedimientos invasivos cardiológicos durante el brote de coronavirus COVID-19. Documento de consenso de la Asociación de Cardiología Intervencionista y la Asociación del Ritmo Cardíaco de la Sociedad Española de Cardiología. REC Interv Cardiol [Internet]. 2020 [Online 27 Mar 2020]. Available at: <https://doi.org/10.24875/RECIC.M20000114>
55. Welt FGP, Shah PB, Aronow HD, Bortnick AE, Henry TD, Sherwood MW, *et al.* Catheterization laboratory considerations during the Coronavirus (COVID-19) Pandemic: From ACC's Interventional Council and SCAI. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2020 [Online 19 Mar 2020]. Available at: <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.021>
56. Han Y, Zeng H, Jiang H, Yang Y, Yuan Z, Cheng X, *et al.* CSC Expert Consensus on Principles of Clinical Management of patients with severe emergent cardiovascular diseases during the COVID-19 Epidemic. Circulation [Internet]. 2020. [Online 27 Mar 2020]. Available at: <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047011>
57. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2016;37(3):267-315.
58. Gómez Guindal JA. Protocolo de atención a pacientes con síndrome coronario agudo en el Hospital de Fuerteventura durante la pandemia de COVID-19. CorSalud [Internet]. 2020 [cited 1 Apr 2020];12(1):109-113. Available at: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/604/1111>
59. Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, Grantham JA, Maddox TM, Maron DJ, *et al.* ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2016 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol. 2017;69(5):570-91.
60. Barja LD, Fitz Maurice M, Chávez González E. Hidroxicloroquina y azitromicina: riesgo cardiovascular, prolongación de QTc y muerte súbita en el nuevo escenario de la pandemia por COVID-19. CorSalud [Internet]. 2020 [cited 31 Mar 2020];12(1):54-59. Available at: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/601/1108>
61. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med [Internet]. 2020 [Online 3 Mar 2020]. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>
62. Vetta F, Vetta G, Marinaccio L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease: A Vicious Circle. J Cardiol Cardiovasc Res [Internet]. 2020 [cited 12 Apr 2020];1(2):1-12. Available at: https://maplespub.com/webroot/files/Coronavirus-Disease-2019-covid-19-and-Cardiovascular-Disease-A-Vicious-Circle_1585652470.pdf
63. Touyz RM, Li H, Delles C. ACE2 the Janus-faced protein - from cardiovascular protection to severe acute respiratory syndrome-coronavirus and COVID-19. Clin Sci (Lond). 2020;134(7):747-50.
64. Henry C, Zaizafoun M, Stock E, Ghamande S, Arroliga AC, White HD. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2018;31(4):419-23.
65. Guo J, Huang Z, Lin L, Lv J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease: A Viewpoint on the Potential Influence of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers on Onset and Severity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. J Am Heart Assoc [Internet]. 2020 [Online 1

- Apr 2020];9(7):e016219. Available at:
<https://doi.org/10.1161/jaha.120.016219>
66. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(5):H1084-90.
 67. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Perez-Quilis C, Henry BM, Lippi G. Angiotensin-Converting Enzyme 2 and antihypertensives (angiotensin receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors) in Coronavirus Disease 2019. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2020 [Online 30 Mar 2020]. Available at:
<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.026>
 68. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, *et al*. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875-9.
 69. 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* [Internet]. 2020. [Online 25 Mar 2020]. Available at:
<https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.15082>
 70. Chapman AR, Bularga A, Mills NL. High-Sensitivity cardiac troponin can be an ally in the fight against COVID-19. *Circulation* [Internet]. 2020. [Online 6 Abr 2020]. Available at:
<http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047008>
 71. Wang J, Xu H, Yang X, Zhao D, Liu S, Sun X, *et al*. Cardiac complications associated with the influenza viruses A subtype H7N9 or pandemic H1N1 in critically ill patients under intensive care. *Braz J Infect Dis*. 2017;21(1):12-8.