

Daño cardiovascular en la COVID-19: Una extensión de la enfermedad pulmonar

Dr.C. Luis A. Ochoa Montes^{1,2}  y MSc. Dra. Daisy Ferrer Marrero^{1,3} 

¹ Grupo de Investigación en Muerte Súbita (GIMUS).

² Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

³ Facultad de Ciencias Médicas Victoria de Girón, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Centro de Estudios Demográficos de La Universidad de La Habana. La Habana, Cuba.

Full English text of this article will be available soon

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 15 de noviembre de 2020

Aceptado: 18 de diciembre de 2020

En línea: 4 de marzo de 2021

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Abreviaturas

COVID-19: *Coronavirus Disease 2019*

ECA: enzima convertidora de angiotensina

IAM: infarto agudo de miocardio

NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético tipo B

SARS-CoV-2: *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*

SDRA: síndrome de dificultad respiratoria del adulto

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

UCI: unidad de cuidados intensivos

RESUMEN

Ante la ocurrencia de un brote de neumonía en 59 pacientes sospechosos en un mercado local de mariscos en Wuhan, China, el 1 de diciembre de 2019 fue confirmado por el laboratorio el primer caso de un nuevo coronavirus, hasta entonces desconocido. El 7 de enero de 2020 fue identificado un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae* denominado SARS-CoV-2, agente causal de la enfermedad conocida como COVID-19. Los escasos informes iniciales limitaban la afectación al tracto respiratorio inferior. Con el progreso de la enfermedad y el cúmulo de evidencia científica, se demostró el papel fundamental que desempeña la afectación cardiovascular en el desarrollo y pronóstico de la infección. La edad es un predictor independiente de mortalidad y se ha demostrado una asociación entre la enfermedad cardiovascular preexistente y las formas graves de la enfermedad. La afectación cardiovascular puede ser directa o indirecta, se destacan el daño miocárdico agudo, la miocarditis, el infarto agudo de miocardio, la insuficiencia cardíaca, las arritmias y los eventos tromboembólicos venosos. Se añaden los efectos adversos del tratamiento de las complicaciones cardíacas y el ensayo con fármacos en los protocolos terapéuticos. En esta monografía se revisa el daño cardiovascular por la COVID-19.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, Complicaciones cardiovasculares, Factores de riesgo, Mortalidad

Cardiovascular injury in COVID-19: An extension of pulmonary disease

ABSTRACT

Faced with a pneumonia outbreak in 59 suspected patients at a local seafood market in Wuhan, China, the first case of a novel coronavirus was laboratory-confirmed on December 1, 2019. On January 7, 2020, a new type of virus of the family Coronaviridae called SARS-CoV-2 –causative agent of COVID-19– was identified. The few initial reports restricted involvement to the lower respiratory tract. Both, disease progression and build-up of scientific evidence, proved the crucial role played by cardiovascular involvement in the development and prognosis of the infection. Age is an independent predictor of mortality and an association between pre-existing cardiovascular disease and severe forms of the disease has been demonstrated. Cardiovascular involvement may be either direct or indirect; acute myocardial injury, myocarditis, acute myocardial infarction, heart failure, arrhythmias and venous embolic events stand out among others. Adverse effects of

✉ LA Ochoa Montes
Hospital Hermanos Ameijeiras
San Lázaro 701, e/ Belascoaín y
Marqués González. Centro Habana
10300. La Habana, Cuba.
Correo electrónico:
ochoam@infomed.sld.cu

treatment for cardiac complications and drug testing in therapeutic protocols may be contributing aspects. This paper addresses cardiovascular involvement due to COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, Cardiovascular complications, Risk factors, Mortality

INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) identificado en 2019, en Wuhan, China, es una nueva variedad de coronavirus responsable de la pandemia de COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*).

La principal manifestación de esta enfermedad es el compromiso respiratorio, el cual en su espectro clínico puede abarcar desde pacientes asintomáticos y con síntomas respiratorios leves (80%), hasta el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) (20%), con desenlaces potencialmente fatales¹.

Durante las etapas iniciales de la pandemia y ante la poca evidencia científica disponible, se pensaba que este coronavirus causaba síntomas limitados al aparato respiratorio. Con la publicación de informes sobre grandes series de la enfermedad en diferentes países, se observó que la afectación cardiovascular tiene un papel fundamental en el desarrollo y pronóstico de la infección.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente y otros factores de riesgo cardiovascular muestran una mayor susceptibilidad a la infección por COVID-19 y a sus complicaciones clínicas, de ahí que constituyan el grupo de mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. Sin embargo resulta importante conocer que la afectación miocárdica directa que se produce en el curso de la infección grave en individuos sanos favorece el daño cardiovascular agudo^{2,3}. Su expresión a través de complicaciones cardíacas de novo, como la lesión miocárdica aguda (8-12%), miocarditis y arritmias (16,7%), evidencian la necesidad de estudiar los mecanismos fisiopatológicos relacionados con el daño cardiovascular en la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19), su diagnóstico y las intervenciones terapéuticas en este grupo particular de pacientes^{1,4}.

Antecedentes de la infección por coronavirus

En el año 1965, Dorothy Hamre, investigadora de la Universidad de Chicago, mientras estudiaba cultivos de tejidos de estudiantes con resfriado, descubrió

un nuevo tipo de virus, hoy conocido como 229E. Este resultó ser un coronavirus, el primero en infectar a los humanos y ser el responsable del catarro o resfriado común. Dos años después el equipo del Dr. McIntosh descubrió lo que en la actualidad se conoce como OC43, otro coronavirus humano que causa catarro común⁵.

En 1968, el término «coronavirus» fue acuñado, basado en cómo, bajo un microscopio electrónico, su superficie se parecía a la capa externa del Sol, llamada corona. En el año 2004 fue descubierto en Holanda el NL63, causante de infección leve a moderada en las vías respiratorias superiores y más graves en las vías respiratorias inferiores. Un año después en Hong Kong fue descubierto el HKU1, el cual ocasiona infección leve a moderada en las vías respiratorias.

De las siete especies de la familia *Coronaviridae*, causan principalmente síntomas respiratorios leves las variedades: 229E, OC43, NL63 y HKU1. Existen tres variedades de coronavirus capaces de desencadenar una enfermedad sistémica grave y fatal: el SARS-CoV-1, responsable de la epidemia de SARS en el 2003; el MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome*), identificado en el 2012 en el Medio Oriente; y el SARS-CoV-2 descubierto en China, en 2019, responsable de la pandemia actual de COVID-19.

Infección por SARS-CoV-2

El primer caso confirmado por estudios de laboratorio de la infección por SARS-CoV-2, ocurrió el 1 de diciembre de 2019, durante la presencia de un brote de neumonía en 59 pacientes sospechosos en un mercado local de mariscos en Wuhan, este hecho disparó la alerta epidemiológica con el aislamiento de un nuevo coronavirus en el tracto respiratorio inferior, denominado inicialmente 2019-nCoV2⁶. Apenas un mes después, el 7 de enero de 2020 fue identificado como agente causal del brote un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae* denominado SARS-CoV-2. El aumento exponencial de los contagios y su diseminación mundial exigió de la Organización Mundial de Salud (OMS) el 11 de marzo, declarar la infección como una pandemia⁷.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) actualmente afecta a más de 215 países, con más de 77 228 903 millones de casos, cerca de 44 300 000 pacientes recuperados y más de 1 718 470 muertes. Hasta el día de hoy (diciembre/2020), el país más afectado en cuanto a número de casos es Estados Unidos, con cerca de 18 090 260 de pacientes diagnosticados y 320 180 fallecidos. El primer país de Latinoamérica afectado fue Brasil, el cual dio a conocer el primer caso el 26 de febrero, la primera muerte se registró en Argentina el 7 de marzo. Brasil es hoy el país latinoamericano con el mayor número de casos, con cerca de 731 8821 y 188 259 muertes⁸.

Cuba registra hasta la fecha, en el sitio oficial de gobierno del Ministerio de Salud Pública (MINSAP)⁹, 10 500 pacientes diagnosticados con COVID-19, de los cuales se han recuperado el 88,6% de los casos, 9 307 pacientes, y 139 fallecidos.

FACTORES DE RIESGO

Los datos más precisos han sido tomados de los estudios publicados de la población China que experimentó la primera infección por SARS-CoV-2^{4,10,11} e incluyó «en su primer informe» 72 314 casos confirmados (44 672 confirmados por laboratorio, 16 186 sospechosos, 10 567 diagnosticados clínicamente y 889 casos asintomáticos).

Edad

Se documentó como el principal factor de riesgo para la mortalidad, la edad mayor de 80 años; el 87% tenía entre 30 a 79 años, con una mortalidad del 14,8%. En una de las cohortes chinas se identificó la edad como predictor independiente de mortalidad, con un *odds ratio* (OR) de 1,1 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%], 1,03-1,17) por año¹². Un informe de la OMS realizado a partir de 55 924 casos confirmados en China, mostró una tasa de mortalidad del 14,8% de los pacientes mayores de 80 años y del 8% de los de 70-79 años, frente a tasas inferiores al 0,5% en los menores de 50 años¹³.

La edad es un factor de riesgo tanto cardiovascular como de deterioro progresivo de la capacidad del sistema inmunitario; y las alteraciones en la respuesta inmunitaria se han asociado con una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular¹⁴. En este hecho puede influir tanto el proceso de envejeci-

miento fisiológico como, especialmente, la mayor prevalencia en pacientes de edad avanzada de fragilidad y comorbilidades que contribuyen a una disminución de la reserva funcional, que a su vez reduce la capacidad intrínseca y la resiliencia, y dificulta el enfrentamiento a las enfermedades y en particular, a las infecciones. Esto explica por qué en la infección actual por SARS-CoV-2 las poblaciones de edad avanzada y con comorbilidades médicas preexistentes, o ambas, son las más vulnerables y presentan con mayor frecuencia formas más graves de la enfermedad^{4,6,15}.

Comorbilidades

Establecer la verdadera prevalencia de comorbilidades y mortalidad cardiovascular entre los infectados por el SARS-CoV-2 resulta difícil. Los datos son variables y se ven influidos por diversas circunstancias demográficas, sociales y epidemiológicas de cada país, además de posibles diferencias en el enfoque del diagnóstico y el tratamiento de los pacientes¹³. A pesar de ello, el número de estudios disponibles indica una asociación entre la enfermedad cardiovascular preexistente y los casos graves de infección por COVID-19. Entre el 32 y el 48% de los pacientes de las cohortes publicadas presentan algún tipo de comorbilidad, y son las más prevalentes la hipertensión arterial (15-30%), la diabetes mellitus (19-20%) y la enfermedad cardiovascular (8-15%)^{6,12}. Un metaanálisis de 6 estudios con un total de 1527 pacientes, informó una prevalencia de hipertensión arterial del 17,1%, enfermedad cardiovascular y cerebrovascular del 16,4% y diabetes mellitus del 9,7%. Los pacientes que requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) eran más propensos a tener estas comorbilidades¹⁶.

Dentro de los grupos de riesgo con evolución clínica adversa y mortalidad elevada en el primer informe de China que incluyó 72 314 casos confirmados destacan: la presencia de enfermedad cardiovascular (10,5%), diabetes mellitus (7,3%), enfermedad pulmonar crónica (6,3%), hipertensión arterial (6%) y antecedentes de enfermedad neoplásica (5,6%). El 81,4% cursó con infección leve, con una mortalidad total de 2,3%, el 13,9% grave y crítica en el 4,7% de los casos. En el grupo de pacientes considerados críticos se documentó una mortalidad cercana al 50%⁸. En otra cohorte de Wuhan, el requerimiento de UCI fue del 26%; el 60% por SDRA, 40% por arritmias y 30% debido a choque⁴.

SARS-CoV-2

Estructura del virus

El SARS-CoV-2 es un virus ARN monocatenario (cadena simple) del género beta-coronavirus, familia *Coronaviridae* con envoltura. Los 2/3 del material genético traducen a 16 proteínas no estructurales y 1/3 corresponde a 4 proteínas estructurales: proteína S, que presenta una subunidad S1 la cual interviene en la afinidad del virus por la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2); la subunidad S2, que facilita la fusión de la membrana celular; la proteína M, que permite la liberación del ARN a la célula huésped; y las proteínas N y E, las cuales son proteínas estructurales encargadas de interactuar con la inmunidad innata del huésped¹⁷.

Papel del sistema renina-angiotensina-aldosterona en la infección por SARS-CoV-2 y desarrollo de las complicaciones

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) contribuye a regular la presión arterial por medio de las propiedades vasoconstrictoras de la angiotensina II y las propiedades de retención de sodio de la aldosterona (**Figura 1**).

La renina es una proteasa de aspartilo sintetizada

en la forma de una proenzima inactiva, en las arteriolas renales aferentes. La renina activa, una vez liberada en la circulación, desdobra un sustrato, el angiotensinógeno, para formar un decapeptido inactivo: la angiotensina I. La enzima convertidora de angiotensina (ECA) es una ectoenzima que favorece la conversión de angiotensina I en un octapéptido activo: la angiotensina II, y se encuentra predominantemente a nivel pulmonar y en el endotelio vascular, aunque muestra una distribución casi universal¹⁸. La ECA separa otros péptidos (y en consecuencia los inactiva) que incluyen a la bradicinina, un vasodilatador. La angiotensina II, al actuar predominantemente en los receptores de angiotensina II de tipo 1 (AT1) distribuidos en las membranas celulares, termina por ser una potente sustancia presora, el principal factor trófico para la secreción de aldosterona por parte de la zona glomerular de las suprarrenales y un mitógeno potente que estimula a las células del músculo liso en los vasos y la proliferación de miocitos. La angiotensina II, independientemente de sus efectos hemodinámicos también interviene en la patogenia de la aterosclerosis, a través de una acción celular directa en la pared vascular.

Se ha identificado a un receptor de tipo 2 de la

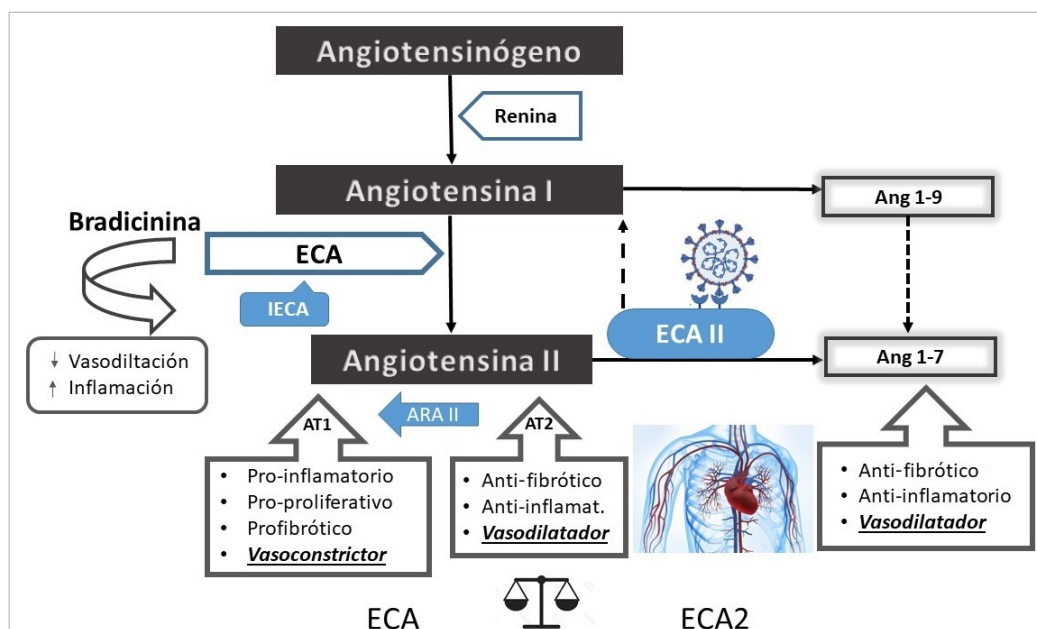


Figura 1. Efecto de la COVID-19 en la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Ang, angiotensina; ARAII, antagonistas de los receptores de angiotensina II; AT1 y AT2, receptores de angiotensina II; ECA, enzima convertidora de angiotensina; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Tomado de: de la Torre Fonseca LM. CorSalud. 2020;12(2):171-183²¹.

angiotensina II (AT2), distribuido ampliamente en los riñones y que ejerce efectos funcionales contrarios al del receptor AT1. El receptor AT2 induce vasodilatación, excreción de sodio e inhibición de la proliferación celular y la formación de matriz.

Datos experimentales sugieren que el receptor AT2 incrementa la remodelación vascular al estimular la apoptosis de las células de músculo liso y contribuye a la regulación de la filtración glomerular. El bloqueo del receptor AT1 induce un incremento de la actividad del receptor AT2.

Un eslabón importante en la génesis de la enfermedad por COVID-19 y las principales complicaciones cardiovasculares que este virus provoca, lo constituye la ECA2. Esta enzima está ampliamente diseminada en las células alveolares pulmonares (tipo II), el corazón, el endotelio vascular, los testículos, el intestino y los riñones¹⁹. Es una carboxipeptidasa análoga de la ECA que actúa degradando la angiotensina II en angiotensina I-7 (Ag 1-7), y a la angiotensina I en angiotensina I-9 (Ag 1-9); con un rol de contrapeso al efecto proinflamatorio, profibrótico y vasopresor de la angiotensina II en el SRAA^{20, 21} (**Figura 1**). La Ag 1-7 que es uno de los productos de la degradación de la angiotensina II, actúa como antagonista de los efectos vasoconstrictores de la angiotensina II, a partir de un potente efecto vasodilatador.

Ambas enzimas convertidoras de angiotensina son análogas, la ECA desempeña un papel determinante en la conversión a angiotensina II y la ECA2 en su degradación. La concentración equilibrada de ambas enzimas en los riñones y el corazón, garantizan la adecuada regulación de la diuresis y la presión arterial.

Este equilibrio ante determinadas condicionantes suele romperse, y se desplaza hacia el incremento de la ECA2 en el corazón, como sucede por el empleo de fármacos que actúen sobre el SRAA o por alteraciones hemodinámicas en el organismo. La inhibición de la ECA que conlleva a la disminución de las concentraciones de angiotensina II, y el tratamiento con antagonistas de la aldosterona aumentan la expresión genética de la ECA2 en el corazón^{18,22}.

Comorbilidades cardiovasculares como las que se asocian a la infección por el virus SARS-CoV-2 (hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria), incrementan la expresión de ECA, y alteran esta relación (ECA/ECA2) con el resultante efecto vasoconstrictor. Este desequilibrio conlleva a la atenuación de sus efectos vasodilata-

dor, antifibrótico y antiinflamatorio, y contribuye a la disfunción endotelial y al daño miocárdico, complicaciones cardíacas y vasculares observadas con frecuencia en estos pacientes^{18,21,23}.

La relación entre el SARS-CoV-2 y el SRAA está dada porque la ECA2 se considera el sitio de entrada del SARS-CoV-2 a la célula. La entrada del virus al organismo, su internacionalización, replicación y las manifestaciones cardiovasculares que la COVID-19 ocasiona están signadas en buena medida por la unión del virus a los receptores de la ECA2 y a la desregulación del sistema, lo que incrementa la expresión de ECA, y por ende, de angiotensina II con los efectos deletéreos que esta ocasiona^{21,24}.

Una vez que se produce la exposición del huésped susceptible al virus SARS-CoV-2, y a partir de la disposición de sus proteínas estructurales, se produce la unión de este al receptor de la ECA2 a través de la subunidad proteica de superficie (S): la subunidad S1 media en la afinidad del virus por la ECA2 y la subunidad S2, permite la fusión con la membrana celular, por lo que esta proteína (S) sufre un cambio en su estructura que proporciona la unión de la superficie del virus a la célula diana^{17,25}. A partir de esta unión del virus con la célula hospedera disminuye la concentración de la ECA2 disponible, y se altera la relación (ECA/ECA2) con el consiguiente efecto vasoconstrictor secundario al aumento de la angiotensina II.

Del análisis anterior podría derivarse la idea de que los pacientes que reciben fármacos inhibidores de la ECA (IECA), o bloqueadores de los receptores AT1 (antagonistas de los receptores de angiotensina II [ARAI]) para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares crónicas, como hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca o enfermedad coronaria, pueden ser susceptibles a un mayor impacto de la infección por SARS-CoV-2, esto asociado a la sobreexpresión de ECA2. Esta hipótesis explicaría el aumento de mortalidad observada en los pacientes contagiados que tienen una cardiopatía preexistente. Sin embargo, el incremento en las concentraciones de Ag 1-7 y Ag 1-9, también generado por estos bloqueadores del SRAA, podría tener un probable «efecto benéfico»²⁶. Este último resultado ha sido demostrado en modelos animales infectados con SARS-CoV-1, donde el bloqueo del SRAA se tradujo en una disminución de la aparición de edema pulmonar y SDRA. Sin embargo esta consecuencia no ha sido confirmada en la infección por SARS-CoV-2²⁴.

Hasta hoy la evidencia científica disponible no sustenta el postulado a favor del incremento en el

riesgo de infección y aparición de complicaciones cardiovasculares en pacientes con estas terapias^{27,28}.

DAÑO CARDIOVASCULAR

Mecanismos fisiopatológicos relacionados con el daño cardiovascular

Además de la interacción del virus con el receptor de ECA2 en las células alveolares pulmonares, principal escenario de contagio e infección, lo cual explica por qué el sistema respiratorio resulta el más frecuentemente afectado, existe una alta incidencia de afectación cardiovascular en estos pacientes. Varios mecanismos han sido planteados para tratar de explicar el daño al corazón y los vasos (**Figura 2**)²⁹.

I. Lesión miocárdica directa

La ECA2 muestra una amplia distribución orgánica: corazón y endotelio vascular. El SARS-CoV-2 ingresa

a las células del huésped por la unión de la proteína espiga (S), e interactúa con el receptor de la ECA2 en la superficie del miocardio. Su efecto sobre la homeostasis cardiovascular por medio del SRAA genera directamente por este mecanismo, lesión miocárdica³.

II. Lesión miocárdica indirecta

En estos casos la infección no se produce por invasión viral directa al miocardio. Existen otros mecanismos que indirectamente afectan al miocardio, entre los que se encuentran: inflamatorios, neurógenos, de hiperreactividad vascular, disfunción endotelial, hipoxia, actividad procoagulante, lesión microvascular, trombosis, efecto adverso de drogas y alteraciones electrolíticas^{30,31}.

Inflamación sistémica: la enfermedad por COVID-19, en su forma más grave, ocasiona una respuesta inflamatoria sistémica aguda, subsecuente a la liberación de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-2R, IL-6, IL-12, ferritina, quimiotoxinas) responsa-

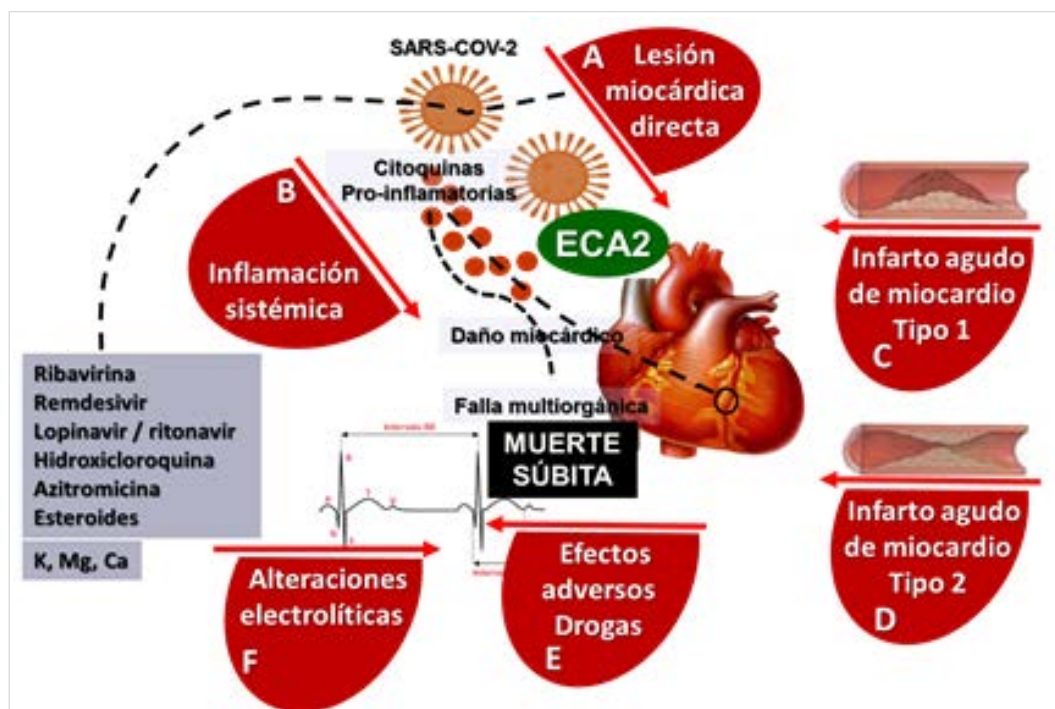


Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos relacionados con el daño cardiovascular en la COVID-19. **A.** Lesión miocárdica directa ocasionada por infección viral al miocardio. **B.** Inflamación sistémica secundaria a sepsis grave con liberación de mediadores inflamatorios. **C.** Infarto miocárdico tipo 1: cambios agudos en la placa vulnerable secundarios a estrés en la circulación coronaria. **D.** Infarto miocárdico tipo 2: desbalance entre demanda y suministro de oxígeno al miocardio secundario a hipoxia. **E.** Efectos de fármacos, utilizados en esquemas de tratamiento para la COVID-19, sobre el miocardio y el sistema de conducción cardíaca. **F.** Alteraciones electrolíticas del paciente crítico. ECA, enzima convertidora de angiotensina.

bles del daño miocárdico y la falla multiorgánica secundaria^{1,6}.

Infarto agudo de miocardio tipo 1: la respuesta inflamatoria sistémica puede ocasionar un incremento del estrés en la circulación coronaria, lo que conlleva ulceración, fisura, erosión o disección, y rotura de una placa, con resultado de trombo intraluminal en una o más de las arterias coronarias, desencadenante de un menor flujo sanguíneo miocárdico o embolia plaquetaria distal, con posterior necrosis miocítica. Del 5 al 20% de los casos muestran, en la angiografía, una enfermedad arterial coronaria no obstructiva o ausencia de esta, especialmente en mujeres^{32,33}.

Infarto agudo de miocardio tipo 2: el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en el paciente crítico, con el consecuente incremento de la demanda de oxígeno asociado a la hipoxia por la afectación pulmonar, genera un aumento en la demanda miocárdica, crea un desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno al miocardio, y causa lesión miocárdica con necrosis. Otros mecanismos que operan son el vasoespasma coronario y la disfunción endotelial^{32,34}.

Efectos adversos de terapias farmacológicas: los tratamientos que se están investigando en la actualidad para la COVID-19 pueden tener efectos secundarios cardiovasculares (antivirales, antimaláricos, esteroides, antibióticos) y ocasionar lesión miocárdica o trastornos de la conducción IV, como prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares tipo *torsades de pointes*, lo que puede conllevar la aparición de muerte súbita³⁵.

Alteraciones electrolíticas: las alteraciones multi-sistémicas en el paciente crítico pueden generar desequilibrio del medio interno, las más comunes son las alteraciones del calcio, magnesio y potasio. La hipocalcemia resultante de la interacción del virus con el SRAA, es un factor que condiciona la aparición de arritmias cardíacas³⁶.

Complicaciones cardiovasculares en la COVID-19

La COVID-19 puede producir una infección grave con implicaciones significativas en pacientes con cardiopatía. Los pacientes con enfermedad cardiovascular tienen un mayor riesgo de sufrir síntomas graves y muerte. Además, la infección por SARS-CoV-2 se ha asociado con múltiples complicaciones directas e indirectas en el sistema cardiovascular, como el daño miocárdico agudo, la miocarditis, el infarto agudo de miocardio (IAM), la insuficiencia cardíaca, las arritmias y los eventos tromboembóli-

cos venosos^{3,12}. A todo esto se añade que protocolos de tratamiento donde se ensayan medicamentos con posibles efectos benéficos para la COVID-19 pueden tener efectos secundarios cardiovasculares; estas interacciones motivan que con frecuencia se retire a pacientes hospitalizados su tratamiento farmacológico habitual, y todo ello puede conllevar a una descompensación cardiológica aguda. Además, en el paciente mayor, la polifarmacia, con el uso de fármacos antipsicóticos y otros antibióticos que alargan el QT, podría contribuir a una cardiotoxicidad derivada de estas combinaciones^{35,37,38}.

Lesión miocárdica

El daño ocasionado en las células del corazón por la infección del SARS-CoV-2 define la lesión miocárdica. La frecuencia de esta complicación varía del 7,2 al 28%, influido en buena medida por su definición y por el tipo y gravedad de los pacientes hospitalizados. Suele asociarse a etiología no isquémica, como la miocardiopatía inflamatoria aguda o el síndrome de takotsubo, y la isquémica con infarto tipos 1 y 2³.

La lesión o daño miocárdico se define como la detección de un valor de las troponinas cardíacas (T o I) por encima del percentil 99 del límite superior de referencia, lo que puede responder a un daño agudo o crónico en dependencia de los valores de la curva enzimática³². Además de presentar valores elevados de las enzimas cardíacas, estos pacientes con lesión miocárdica, suelen tener alteraciones electrocardiográficas del segmento ST y la onda T, y trastornos de la motilidad regional de las paredes del ventrículo izquierdo y de la función cardíaca, identificadas a partir del ecocardiograma³⁹.

Se ha encontrado una asociación entre la lesión cardíaca y la mortalidad en pacientes hospitalizados. La lesión miocárdica se documentó en 5 de los primeros 41 pacientes diagnosticados con COVID-19 en Wuhan⁶. En una cohorte de 416 pacientes en esta misma ciudad, el 19,7% presentó cifras de troponina I elevadas por encima del valor de referencia, con predominio en pacientes de mayor edad (74 vs. 60 años), y mayor número de comorbilidades: hipertensión arterial (59,8%), diabetes mellitus (24,4%) y enfermedad coronaria (29,3%). Estos pacientes requirieron más ventilación mecánica no invasiva (46,3% vs. 3,9%) e invasiva (22% vs. 4,2%); además recibieron con mayor frecuencia tratamiento con corticoides, antibióticos e inmunoglobulina y la complicación más común fue la falla renal aguda. El riesgo de morir para pacientes con lesión miocárdica fue 4,26 veces mayor al encontrado en pacientes sin

lesión miocárdica al inicio de los síntomas (HR 4,26; IC 95%: 1,92-9,49), y entre el ingreso y el desenlace fatal (HR 3,41; IC 95%: 1,62-7,16). Se evidenció una mayor mortalidad en los pacientes con lesión miocárdica (51,2% vs. 4,5%). Estos hallazgos sugieren correlación entre la gravedad de la infección, el grado de afectación miocárdica y la mortalidad^{39,40}.

Mecanismos fisiopatológicos propuestos

Aunque la hipoxemia grave secundaria a disfunción respiratoria puede, por sí misma, explicar la lesión miocárdica a través del estrés oxidativo, el daño mitocondrial y el fracaso ventricular derecho que ocasiona, se proponen otros mecanismos. Una hipótesis vincula la ECA2, esta vía de señalización podría tener un papel en los mecanismos de daño miocárdico directo (**Figura 2**)³. Otro mecanismo sugerido implica la tormenta de citoquinas desencadenada por el desequilibrio entre la respuesta tipo 1 y 2 de los linfocitos T cooperadores⁴¹. Esta vía se caracteriza por un incremento de los niveles circulantes de citocinas proinflamatorias: interferón gamma (γ), factor de necrosis tumoral alfa ($\text{TNF}\alpha$), interleucinas ($\text{IL-1}\beta$, IL-6 , IL-12) y quimiocinas. Esta respuesta inflamatoria generalizada, asociada a inflamación y daño pulmonar extenso promueve, entre sus efectos más notables, una gran disminución de la fuerza contráctil del miocardio, lo que desempeña un papel importante en la homeostasis del calcio, la unión excitación-contracción, el metabolismo del óxido nítrico y la señalización a través de segundos mensajeros; además de facilitar la apoptosis celular, cuando el daño isquémico se ha instaurado, lo que contribuye a la dilatación cardíaca^{1,3,41}.

Las alteraciones que ocasiona la disfunción del endotelio vascular en los pacientes con COVID-19 conducen a una inadecuada vasodilatación de la microcirculación coronaria, expresión del desequilibrio entre las sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras, de ahí que se pierda la capacidad reguladora del tono vascular normal. Esta desregulación conlleva a una disminución de la reserva del flujo coronario. En pacientes con cardiopatía previa y formas graves de la infección por el virus, el desequilibrio acentuado por estos trastornos entre el suministro (inadecuado) y la demanda (creciente) de oxígeno al miocardio, explica el daño miocárdico final²¹.

En el inicio y perpetuación de la disfunción endotelial con sus efectos sobre la vasculatura coronaria y sistémica intervienen múltiples factores desde la sobreexpresión de angiotensina II y endotelina al

ingreso del SARS-CoV-2 a las células del huésped, cuando interactúan con el receptor de la ECA2 en la superficie del miocardio (vía directa)³, hasta la liberación de mediadores proinflamatorios⁴², desregulación en el metabolismo del óxido nítrico, y lesión microvascular con microtrombos en los capilares miocárdicos por coagulación intravascular diseminada (vía indirecta)^{1,30,31}.

Otro mecanismo invocado en pacientes con daño miocárdico por COVID-19 es el resultante del desequilibrio entre aporte y demanda de oxígeno al miocardio. En pacientes positivos al COVID-19 (con o sin enfermedad coronaria conocida) los cambios hemodinámicos que se producen en las formas graves de la enfermedad favorecen un disbalance, que en condiciones basales, aún con presencia de obstrucción coronaria, permitirían al paciente suplir sus necesidades. El incremento del consumo miocárdico de oxígeno, favorecido por la sepsis grave, taquiarritmias, hipertensión arterial, hipoxia, espasmo coronario, claudicación derecha y biventricular secundaria, exige aumentos significativos del flujo coronario (demanda). Este incremento del flujo (aporte) no puede ser suplido especialmente en los pacientes con enfermedad coronaria donde ya existe un compromiso del flujo por estenosis coronaria fija, agravado por mecanismos infeccioso-inflamatorios, neurológicos, humorales, disfunción y desregulación endotelial e hiperreactividad vascular^{21,24,32}.

El cardiólogo o especialista en cuidados intensivos que atiende a pacientes graves con daño miocárdico en el curso de la COVID-19 afronta, a juicio de estos autores, tres importantes desafíos; el primero, ser capaz de realizar el diagnóstico de daño miocárdico y evitar la tendencia clásica inicial de diagnosticar como isquemia miocárdica aguda este cuadro. El segundo, identificar si el daño miocárdico se produce en el contexto de una cardiopatía preexistente, donde el pronóstico y la mortalidad suelen ser mayores, o si se produce en ausencia de afectación cardíaca precedente; y el tercero, desentrañar cuándo la elevación enzimática corresponde a un daño primario de las células cardíacas, y cuándo es secundario a estados críticos de la enfermedad^{21,32}.

BIOMARCADORES CARDÍACOS EN LA COVID-19

Troponinas T e I

El incremento en los niveles de troponinas en pacientes con infecciones respiratorias agudas graves (SDRA) resulta un hecho conocido y documenta-

do⁴³. En la identificación y estratificación del riesgo de complicaciones cardiovasculares en el paciente con COVID-19 el papel de este biomarcador es decisivo para el manejo de la infección por COVID-19 y su repercusión cardiovascular. Los datos disponibles sobre la pandemia nos permiten aseverar que los pacientes con lesión miocárdica evidenciada por la elevación en los niveles de troponinas cardíacas (T o I) por encima del rango de normalidad (10.000 ng/L), muestran una relación proporcional y directa con la gravedad de la enfermedad y el incremento de la mortalidad hospitalaria. El estudio de Shi, *et al.*³⁹ con un diseño retrospectivo, incluyó 416 pacientes ingresados en la provincia de Wuhan (China) con diagnóstico de COVID-19; el 19,7% presentó cifras de troponina I elevadas, con una media de edad de 64 años, y la mortalidad hospitalaria fue cuantitativamente superior respecto a aquellos con valores de troponinas normales (51,2% vs. 4,5%). Ilustrativo resulta también el informe de Guo, *et al.*⁴⁴ en 187 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19, el 27,8% presentó valores elevados de troponina T con una mortalidad hospitalaria de un 52%, respecto al 8,9% de aquellos que tuvieron valores enzimáticos dentro del rango de normalidad. En este estudio el 69,4% de los casos con daño miocárdico tenía antecedentes de una enfermedad cardiovascular. La mortalidad es mayor en los pacientes con antecedentes de cardiopatía y niveles elevados de troponina pero también resulta elevada en pacientes sin antecedentes de cardiopatía pero con elevación de los niveles de troponina. Los pacientes con antecedentes de cardiopatía sin elevación de troponina tienen un mejor pronóstico, aunque no están exentos de riesgo de mortalidad⁴⁵.

Creatinaquinasa (CK-MB)

A pesar de tener una menor sensibilidad y especificidad, otros biomarcadores podrían ser utilizados también en la detección del daño en las células del corazón, como la fracción MB de la creatinacinasasa (CK-MB). Los niveles CK-MB mayores de 12,9 ng/l, también son significativamente mayores en pacientes con requerimiento de UCI frente a aquellos tratados en otros servicios. Estos hallazgos sugieren correlación entre la gravedad de la enfermedad por COVID-19 y el grado de afectación miocárdica^{4,31,24}.

Péptidos natriuréticos

Los péptidos natriuréticos BNP (cerebral) y NT-proBNP (fracción aminoterminal del propéptido natriurético tipo B) son biomarcadores de estrés mio-

cárdico. Al igual que la troponina, su elevación sugiere un peor pronóstico en pacientes con SDRA. Los individuos que presentan infección grave por SARS-CoV-2 frecuentemente tienen niveles elevados de BNP y NT-proBNP^{24,46}. Se analizó el valor pronóstico de los niveles de NT-proBNP en 54 pacientes con neumonía grave por COVID-19, y se encontró que valores mayores a 88,6 pg/ml se asocian con mayor riesgo de muerte intrahospitalaria; después de ajustar por sexo y edad (HR de 1,32; IC 95%: 1,11-1,56; p=0,001), los pacientes con COVID-19 y NT-proBNP elevado tenían con mayor frecuencia, hipertensión arterial y enfermedad coronaria⁴⁶. El valor pronóstico de estos biomarcadores es limitado, dada la alta frecuencia de valores positivos y poca especificidad, como sucede en los pacientes con enfermedades respiratorias agudas graves en ausencia de elevación de las presiones de llenado ventricular o signos y síntomas de insuficiencia cardíaca⁴⁷. Por este motivo algunos autores sugieren que la medición de troponina y péptidos natriuréticos debería ser realizada solo a pacientes con COVID-19 que tengan signos y síntomas sugestivos de IAM o insuficiencia cardíaca^{48,49}.

Dímero-D

El incremento del dímero-D se considera un factor de riesgo para el desarrollo de SDRA y su progresión a muerte en pacientes con COVID-19¹¹. En una serie de 201 pacientes publicado por Wu, *et al.*¹⁰, la concentración de dímero-D se correlacionó directamente con la mortalidad, lo cual sugiere que, posiblemente, la coagulación intravascular diseminada es uno de los mecanismos de muerte en estos pacientes¹¹. Un análisis retrospectivo que incluyó 191 pacientes hospitalizados por COVID-19, informó dentro de los factores de riesgo más importantes relacionados con la mortalidad intrahospitalaria: al dímero-D (OR 18,4; IC 95%: 2,64-128,5)¹². El dímero-D junto a los demás biomarcadores descritos ayuda a identificar pacientes con COVID-19 y el riesgo incrementado de mortalidad intrahospitalaria²⁴.

Otros biomarcadores

A pesar de su valor pronóstico limitado dada su baja especificidad, otros biomarcadores como la interleucina 6, lactato deshidrogenasa y ferritina se relacionan también con mal pronóstico en pacientes hospitalizados con COVID-19. Se ha descrito además elevación de la proteína C reactiva, transaminasas y bilirrubina^{6,38}.

FORMAS CLÍNICAS

Miocarditis y miocardiopatía

Las enfermedades virales previas, incluido el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV), se han asociado con lesiones miocárdicas y miocarditis⁵⁰, lo que ha contribuido al impacto en la morbilidad y mortalidad en estos pacientes^{2,51}. Sin embargo, en la pandemia actual de COVID-19, la ausencia de biopsias endomiocárdicas para el diagnóstico histológico de esta enfermedad, dificulta el registro de los casos²⁹, y limita la información en la literatura de pacientes con miocarditis aguda y fulminante debido a SARS-CoV-2^{50,52}.

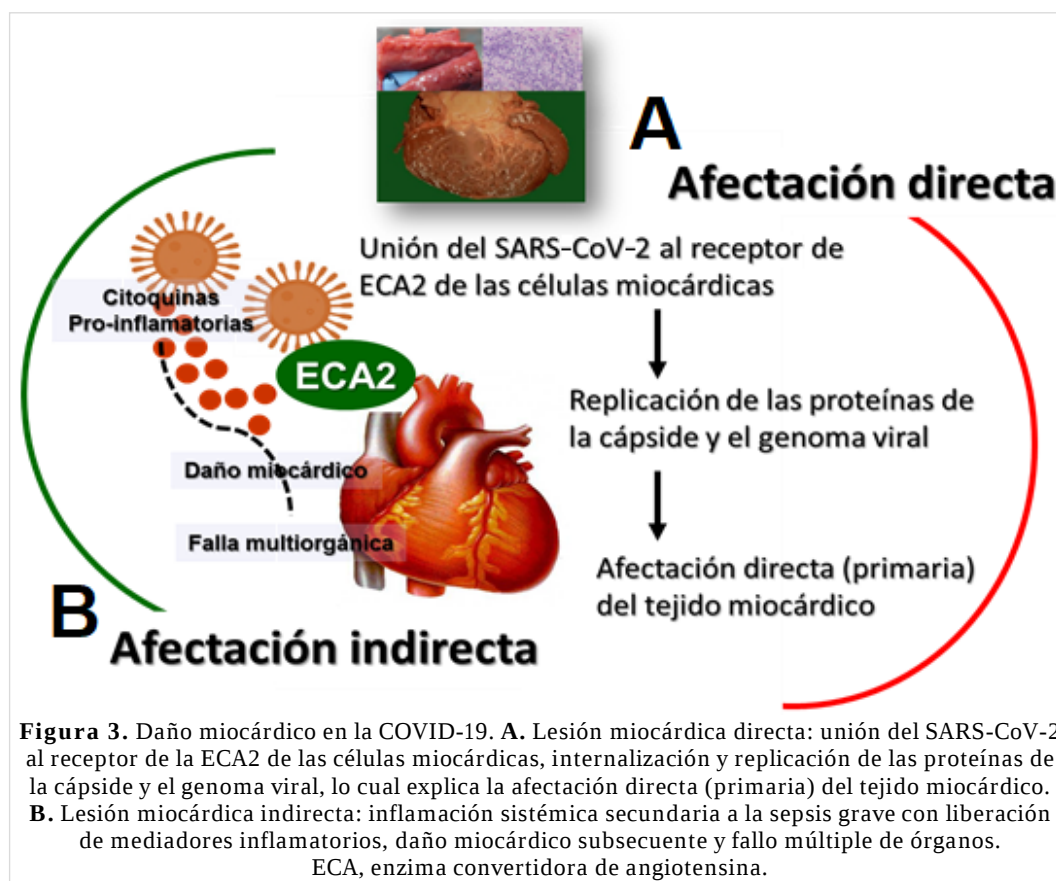
La miocarditis se refiere a la inflamación del miocardio con extensión focal o global, presencia de necrosis, elevación de biomarcadores y disfunción ventricular resultante de la afectación miocárdica. La elevación de marcadores de necrosis miocárdica (troponinas T e I, CK-MB) suele asociarse con formas graves de la enfermedad, como la miocarditis fulminante y la disfunción ventricular izquierda, lo cual justifica su utilización como predictor de riesgo

de complicaciones y mortalidad en los pacientes críticos con COVID-19⁵².

Uno de los primeros informes de lesión miocárdica asociada al SARS-CoV-2 fue un estudio de 41 pacientes diagnosticados con la COVID-19 en Wuhan, en el que 5 pacientes (12%) tenían una troponina I de alta sensibilidad por encima del umbral de 28 pg/ml⁶. Estudios posteriores han encontrado que la lesión miocárdica con un nivel elevado de troponina puede ocurrir en 7 a 17 % de los pacientes hospitalizados con la COVID-19 y 22 a 31% de los ingresados en UCI⁴.

La miocarditis también se ha identificado con altas cargas virales e infiltrados mononucleares identificados en la autopsia de algunos pacientes infectados por el SARS-CoV-2. Tian *et al.*⁵³, realizaron estudios histológicos del miocardio a dos pacientes fallecidos por COVID-19 y encontraron edema, fibrosis intersticial e hipertrofia, sin infiltración celular inflamatoria.

La afectación primaria del miocardio durante la evolución de la COVID-19 suele explicarse por dos mecanismos (**Figura 3**), se produce una afectación



directa del tejido cardíaco ocasionada por la unión del SARS-CoV-2 al receptor de la ECA2 de las células miocárdicas, con internalización y replicación de las proteínas de la cápside y el genoma viral. Existe una afectación indirecta mediada por la tormenta de citocinas durante la inflamación sistémica secundaria a la sepsis grave, con daño miocárdico subsecuente y falla multiorgánica^{1,6,52}. Este último mecanismo justifica la evolución a la forma clínica fulminante, con fallo circulatorio y una elevada mortalidad (40-70%)^{54,55}.

Síndrome coronario agudo

Kwong, *et al.*⁵⁶ en 2018 documentó un aumento en el riesgo de IAM en pacientes con enfermedad respiratoria aguda por influenza, con una tasa de incidencia de 6,1 (IC 95%: 3,9-9,5) frente a otras infecciones res-

piratorias de origen viral que incluían especies de coronavirus (tasa de incidencia 2,8; IC 95%: 1,2-6,2).

La causa de IAM en pacientes afectados por SARS-CoV-2 resulta desconocida. Se invocan básicamente dos postulados (**Figura 4**). En pacientes con placas ateroscleróticas susceptibles de ruptura (vulnerables) la respuesta inflamatoria sistémica originada por la sepsis grave puede ocasionar un incremento del estrés en la circulación coronaria, lo que conlleva cambios dinámicos de las mismas (ulceración, fisura, erosión, disección y rotura) con la formación de un trombo intraluminal como evento final (IAM tipo 1)^{32,33}. En este grupo de pacientes el antecedente de enfermedad coronaria y riesgo vascular aterosclerótico incrementan la probabilidad⁵⁶.

Al parecer, fisiopatológicamente, la modalidad más importante relacionada con la infección viral es

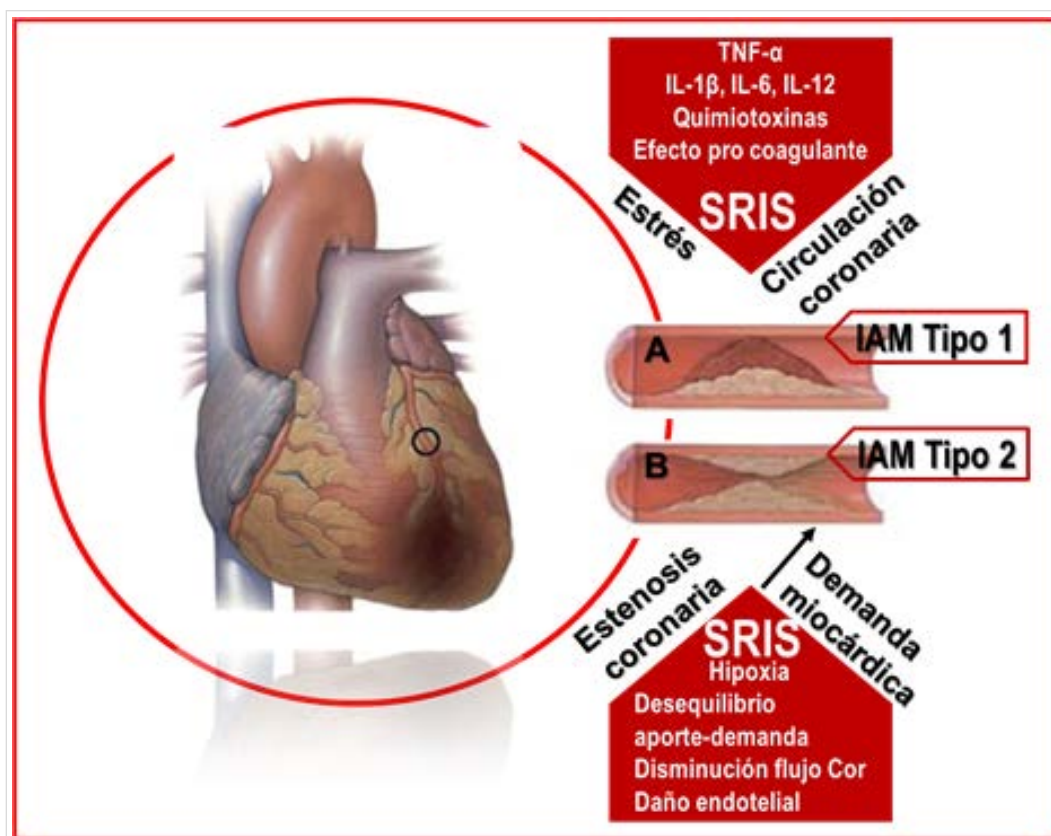


Figura 4. Síndromes coronarios agudos en la enfermedad por COVID-19. **A.** IAM tipo 1 causado por incremento del estrés en la circulación coronaria debido a la respuesta inflamatoria sistémica originada por la sepsis grave, lo que conlleva cambios dinámicos de las placas ateroscleróticas vulnerables (ulceración, fisura, erosión, disección y rotura) con la formación final de un trombo intraluminal. **B.** IAM tipo 2 con predominio de las alteraciones del flujo sanguíneo coronario, resultante del desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno al miocardio; esta última variable incrementada por la hipoxia grave, consecuencia de la extensa lesión pulmonar. IAM, infarto agudo de miocardio; IL, interleucina; SRIS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; TNF, factor de necrosis tumoral.

el IAM tipo 2 (**Figura 4**), donde predomina el compromiso del flujo sanguíneo coronario, resultante del desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno al miocardio; esta última variable incrementada por la hipoxia grave, consecuencia del daño pulmonar extenso, es la que causa lesión miocárdica con necrosis. Otros mecanismos, distintos a la trombosis coronaria, en pacientes con arterias coronarias epicárdicas sin lesiones angiográficas significativas, positivos a COVID-19, son el vasoespasmio y la disfunción endotelial^{32,34}.

La disminución en la mortalidad por IAM con elevación del ST (IAMCEST), muestra su punto más crítico y a la vez su mayor oportunidad, en la fase prehospitalaria. Reducir al mínimo el tiempo que tarda el paciente en identificar sus síntomas y en consecuencia, solicitar asistencia médica; el arribo precoz de una ambulancia bien equipada, con personal entrenado capaz de realizar el diagnóstico en el sitio del primer contacto, la aplicación del tratamiento farmacológico inicial y el traslado del paciente a un centro de asistencia cardiológico apropiado, deben ser los pilares de la atención en esta etapa inicial⁵⁷. Tam *et al.*⁵⁸ describieron el impacto de la infección por COVID-19 en pacientes con IAMCEST, registraron un aumento del tiempo desde el inicio de los síntomas y el primer contacto médico, e informaron retraso en la atención y diagnóstico de los pacientes después de su arribo al hospital, lo cual tributa negativamente al incremento de la mortalidad. En su análisis sugieren como principales factores el temor por parte del paciente a acudir a los sistemas de urgencias hospitalarios o del personal de salud, de adquirir la infección por SARS-CoV-2, así como el tiempo necesario para la instauración de las medidas de protección y bioseguridad del equipo de Cardiología intervencionista.

Las recomendaciones más recientes sobre la atención y el manejo de pacientes con COVID-19 en el laboratorio de cateterismo cardíaco se reúnen en el consenso del Colegio Estadounidense de Cardiología (ACC, *American College of Cardiology*) y la Sociedad de Angiografía e Intervención Cardiovascular (SCAI, *Society for Cardiovascular Angiography and Interventions*)⁵⁹.

Dado que el escenario clínico de pacientes con COVID-19 e IAM es altamente probable, se han desarrollado recomendaciones para su atención⁶⁰. En la fase epidemiológica en la que existe transmisión comunitaria⁶¹ se indica como paso inicial la toma de muestras para confirmar infección por SARS-CoV-2. Resulta esencial evaluar la presencia de neumonía

grave y se abordarán por igual, tanto a los casos confirmados, como a los sospechosos.

Existe beneficio en la reducción de la mortalidad cuando se comparan pacientes sometidos a intervencionismo coronario percutáneo (ICP) primario frente a pacientes que reciben trombólisis^{57,62}. Sin embargo, este beneficio se debe equiparar al riesgo de exposición del personal de salud (relación riesgo vs. beneficio). De ahí la importancia de la realización de test rápidos en sintomáticos respiratorios⁵⁹. En este contexto se propone un manejo médico conservador.

En pacientes estables con IAMCEST y COVID-19 en las primeras 12 horas de inicio de los síntomas y sin contraindicaciones para trombólisis, debe optarse por esta estrategia de reperfusión. Si el tiempo de evolución es mayor a 12 horas o existe contraindicación para la trombólisis, se debe evaluar el riesgo y beneficio de realizar ICP de forma individualizada⁵⁹. Esta opción debe reservarse para aquellos pacientes en quienes se considere que estos procedimientos modificarán significativamente la conducta clínica y el pronóstico⁴⁸. La ICP primaria es una opción válida siempre y cuando se garantice el equipo de protección personal adecuado en la sala de cateterismo y se evalúen los riesgos de contagio⁵⁹.

En la fase epidemiológica donde se demuestre ausencia de transmisión comunitaria, la intervención de pacientes con IAMCEST y baja probabilidad clínica para COVID-19 se basará en las recomendaciones de las guías actuales⁶².

Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca representa la principal complicación cardiovascular en los pacientes con COVID-19. Su aparición en el curso de la enfermedad entraña un pronóstico sombrío^{29,63}. En una cohorte multicéntrica en China en la que se incluyeron 191 pacientes, el 23% tuvo insuficiencia cardíaca y de éstos, el 63% no sobrevivió⁶⁴.

Resulta importante para el médico tratante identificar si se trata de una agudización de la enfermedad en pacientes con insuficiencia cardíaca preexistente (crónica), favorecida por la sepsis grave, la liberación de mediadores de la inflamación, la estimulación adrenérgica, el aumento de la demanda miocárdica de oxígeno y el compromiso de flujo coronario o si la clínica del paciente es atribuible a insuficiencia cardíaca aguda de comienzo reciente, asociada a complicaciones cardíacas de novo durante la COVID-19, como pueden ser un evento de miocarditis fulminante o un episodio coronario agudo

isquémico o hemodinámico²⁹ (**Figura 5**). En una serie de 416 pacientes en China, se identificó que el 4,1% de los pacientes presentaba antecedente de insuficiencia cardíaca crónica. Entre los pacientes en quienes se demostró lesión miocárdica, el antecedente de insuficiencia cardíaca resultó frecuente (14,6 vs. 1,5%) y se correlacionó con la elevación de los niveles de NT-proBNP (689 vs. 139)⁴⁰.

Alteraciones del ritmo cardíaco

En estudios prospectivos de la pandemia de COVID-19 se han descrito a los trastornos del ritmo cardíaco, en unión al SDRA y el choque entre las complicaciones mayores durante la hospitalización de los pacientes^{6,11,12}. Esta complicación oscila en los diferentes registros entre el 7 al 17% de los casos^{4,53}, con mayor frecuencia en pacientes hospitalizados en UCI (44,4 vs. 6,9%)⁴. Se han descrito con mayor frecuencia: fibrilación auricular, taquicardia supraventricular paroxística, taquicardia ventricular, fibrila-

ción ventricular y arresto cardíaco. Su aparición suele deberse a múltiples factores. La taquicardia sinusal puede ser expresión de hipoperfusión, fiebre, hipoxia y ansiedad. En el contexto de la infección viral por SARS-CoV-2 se imbrican factores, como la hipoxia, el estrés inflamatorio y el metabolismo anormal. Cuando a su aparición se añade la elevación de biomarcadores cardíacos como troponinas (T e I), CK-MB o NT-proBNP, debe considerarse entre las hipótesis diagnósticas, la lesión miocárdica, la miocarditis aguda y los síndromes coronarios agudos⁶³.

En su génesis hay factores no dependientes directamente de la infección, entre estos los más comunes se asocian a la terapéutica empleada en el tratamiento de complicaciones como el choque, donde algunos fármacos como la dopamina ofrecen un incremento en el riesgo de arritmias y mortalidad por esta causa (RR 2,34; IC 95%: 1,46-3,78)^{24,65}. En pacientes graves con trastornos electrolíticos y del me-



Figura 5. Insuficiencia cardíaca como complicación de la enfermedad por COVID-19. **A.** Agudización de la insuficiencia cardíaca crónica, favorecida por la sepsis grave, la liberación de mediadores de la inflamación, estimulación adrenérgica, aumento de la demanda miocárdica de oxígeno y compromiso de flujo coronario. **B.** Insuficiencia cardíaca aguda de comienzo reciente, asociada a complicaciones cardíacas durante la COVID-19, como: miocarditis fulminante o un episodio coronario agudo isquémico o hemodinámico.

dio interno, potenciado además por el empleo inadecuado de diuréticos y vasodilatadores se incrementa la probabilidad de ocurrencia de arritmias.

La suspensión del tratamiento médico de base del paciente o la interacción con nuevos fármacos que se ensayan para la COVID-19, muestran una propensión mayor a la ocurrencia de arritmias potencialmente letales^{37,38}.

El lopinavir/ritonavir, una combinación de fármacos antivirales incluida en el protocolo terapéutico de estos pacientes, ejerce su efecto inhibiendo la replicación del ARN del virus⁶⁶. Este fármaco puede prolongar los intervalos PR y QT, particularmente en pacientes con alteraciones basales del mismo (QT largo) y en quienes muestran un riesgo añadido por el uso de terapéuticas capaces de prolongar este intervalo⁶⁷.

La cloroquina y su derivado la hidroxicloroquina, son agentes antipalúdicos que bloquean la infección del virus al aumentar el pH endosómico requerido para la fusión virus-célula. *In vitro* se ha demostrado su actividad inhibitoria frente al SARS-CoV-2⁶⁸. Sin embargo, ambos compuestos muestran un potencial (intermedio a tardío) de toxicidad miocárdica, la cual se manifiesta como miocardiopatía restrictiva o dilatada o trastornos de la conducción, atribuidos a inhibición intracelular de enzimas lisosomales en el miocito. Ambos agentes están asociados con un mayor riesgo de eventos de muerte súbita en estos pacientes durante la pandemia, debido a arritmias ventriculares complejas tipo *torsades de pointes*, desencadenadas por la presencia de QT prolongado^{64,67}.

En la carrera contra el tiempo, en pos de disponer de terapias efectivas frente a la COVID-19, se ha dispuesto el uso de antibióticos como la azitromicina en combinación con otros fármacos (lopinavir/ritonavir y cloroquina/hidroxicloroquina)⁷. Este fármaco incluido en el grupo B, con informes aislados de *torsades de pointes* y prolongación del QT corregido (QTc)⁶⁹ es responsable de muerte súbita sobre todo en asociación a factores, como la edad, el sexo y las alteraciones del medio interno, condiciones frecuentes en pacientes graves, en el curso de la pandemia actual por COVID-19⁶⁴.

La administración de cloroquina e hidroxicloroquina, azitromicina y lopinavir/ritonavir muestra entre sus efectos adversos, la prolongación del intervalo QT y aparición de arritmias ventriculares complejas tipo *torsades de pointes*³⁵. Si consideramos que la mayoría de los pacientes que ha fallecido por COVID-19 eran adultos mayores^{12,13} con co-

morbilidades cardíacas^{4,6,12,16}, el uso de estos medicamentos pudo potencialmente incrementar el riesgo de muerte súbita inducida por fármacos^{10,64,70}.

En un próximo trabajo se impone realizar una profunda revisión de los mecanismos fisiopatológicos de las complicaciones cardiovasculares en los pacientes con COVID-19 que conducen a la aparición de muerte súbita.

Enfermedad tromboembólica venosa

En pacientes hospitalizados con enfermedad grave por COVID-19 existe un riesgo elevado de tromboembolismo venoso. Factores, como la edad avanzada, la enfermedad crítica, la inmovilización prolongada, la obesidad, la inflamación sistémica, la hipoxemia, un estado de coagulación anormal y la disfunción multiorgánica incrementan su probabilidad^{63,71}. Un estudio multicéntrico en China, mostró que niveles elevados de dímero-D (> 1 g/L) se asociaron significativamente con muerte hospitalaria, con una medida de efecto OR 18,4 (IC 95%: 2,64-128,5; p=0,003) después de un ajuste multivariado¹².

El diagnóstico de embolismo pulmonar, un desafío aun en condiciones normales, suele dificultarse más en el curso de la infección por COVID-19, por lo cual resulta aconsejable considerar como diagnóstico razonable de tromboembolismo pulmonar a todo paciente con agravamiento respiratorio agudo inexplicable, taquicardia de reciente comienzo, hipotensión no atribuible a sepsis, hipovolemia o arritmia, cambios electrocardiográficos sugestivos y signos de trombosis venosa profunda^{31,72}.

Otro estudio comparativo entre vivos y fallecidos con COVID-19 mostró que los pacientes que no sobrevivieron a la enfermedad tenían niveles significativamente más altos de dímero-D y productos de degradación de la fibrina, de ahí que el 71,4 % de los casos cumpliera los criterios clínicos para coagulación intravascular diseminada⁷³. Este resultado permite inferir que este trastorno de la coagulación representa uno de los mecanismos de muerte en estos pacientes¹¹.

CONCLUSIONES

Las evidencias científicas que van apareciendo a la par de la evolución de la pandemia por COVID-19, como resultado de los estudios multicéntricos y series epidemiológicas a nivel mundial permiten comprender mejor los efectos sistémicos de la enfermedad más allá del daño pulmonar inicial y su exten-

sión al sistema cardiovascular, lo cual determina el pronóstico y la sobrevida de los pacientes. Identificar los factores relacionados con la enfermedad cardiovascular, los mecanismos fisiopatológicos de la infección que facilitan el daño miocárdico y vascular, y los efectos del tratamiento de la misma resultan importantes en la atención a esta enfermedad. La correcta evaluación y estratificación de los pacientes, la prevención, el diagnóstico y tratamiento precoz de las complicaciones, son pilares esenciales en la disminución de la morbilidad y mortalidad por COVID-19.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):247-50. [DOI]
2. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1798-800. [DOI]
3. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5):259-60. [DOI]
4. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, *et al*. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. [DOI]
5. Kahn JS, McIntosh K. History and recent advances in coronavirus discovery. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(Supl 11):S223-7. [DOI]
6. 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. [DOI]
7. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, *et al*. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2352-71. [DOI]
8. World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Reporte 23 de diciembre de 2020 [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 [citado 10 Dic 2020]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
9. Sitio oficial del Ministerio de Salud pública (MINSAP). Información oficial sobre Coronavirus. Reporte 23 de diciembre de 2020 [Internet]. La Habana: 2020 [citado 10 Dic 2020]. Disponible en: <https://salud.msp.gov.cu/>
10. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42. [DOI]
11. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, *et al*. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934-43. [DOI]
12. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al*. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. [DOI]
13. Worldometer. Coronavirus (COVID-19) Mortality Rate [Internet]. Worldometer. [citado 10 Dic 2020]. Disponible en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-death-rate/>
14. Zidar DA, Al-Kindi SG, Liu Y, Krieger NI, Perzynski AT, Osnard M, *et al*. Association of Lymphopenia With Risk of Mortality Among Adults in the US General Population. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2019 [citado 13 Oct 2020];2(12):e1916526. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.16526>
15. Ganatra S, Hammond SP, Nohria A. The Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Threat for Patients With Cardiovascular Disease and Cancer. *JACC CardioOncol* [Internet]. 2020 [citado 13 Oct 2020];2(2):350-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2020.03.001>
16. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, *et al*. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(5):531-8. [DOI]
17. 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 [citado 14 Oct 2020];7(1):11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
18. Paz Ocaranza M, Riquelme JA, García L, Jalil JE, Chiong M, Santos RAS, *et al*. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(2):116-29. [DOI]

19. Nicin L, Abplanalp WT, Mellentin H, Kattih B, Tombor L, John D, *et al.* Cell type-specific expression of the putative SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human hearts. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1804-6. [DOI]
20. Soler MJ, Lloveras J, Batlle D. Enzima conversiva de la angiotensina 2 y su papel emergente en la regulación del sistema renina-angiotensina. *Med Clin (Barc).* 2008;131(6):230-6. [DOI]
21. de la Torre Fonseca LM. Lesión miocárdica en el paciente con COVID-19. *CorSalud [Internet]*. 2020 [citado 15 Oct 2020];12(2):171-83. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/623/1205>
22. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, *et al.* Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation.* 2005;111(20):2605-10. [DOI]
23. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, *et al.* SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(7):618-25. [DOI]
24. Figueroa Triana JF, Salas Márquez DA, Cabrera Silva JS, Alvarado Castro CC, Buitrago Sandoval AF. COVID-19 y enfermedad cardiovascular. *Rev Colomb Card.* 2020;27(3):166-74. [DOI]
25. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the perfusion conformation. *Science.* 2020;367(6483):1260-3. [DOI]
26. Diaz JH. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *J Travel Med [Internet]*. 2020 [citado 18 Oct 2020];27(3):taaa041. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/jtm/taaa041>
27. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e21. [DOI]
28. Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? *J Hypertens.* 2020;38(5):781-2. [DOI]
29. López-Ponce de León JD, Cárdenas-Marín PA, Giraldo-González GC, Herrera-Escandón A. Coronavirus - COVID 19: Más allá de la enfermedad pulmonar, qué es y qué sabemos del vínculo con el sistema cardiovascular. *Rev Colomb Cardiol.* 2020;27(3):142-52. [DOI]
30. Weiss P, Murdoch DR. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1014-5. [DOI]
31. Prohías Martínez JA. Consideraciones para los cardiólogos que están en primera línea en la atención al COVID-19. *Rev Cuban Cardiol [Internet]*. 2020 [citado 21 Oct 2020];26(2):e996. Disponible en: <http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/996/pdf>
32. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, *et al.* Consenso ESC 2018 sobre la cuarta definición universal del infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72(1):72.e1-e27. [DOI]
33. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, Slater JN, Mancini GB, Feit F, *et al.* Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation.* 2011;124(13):1414-25. [DOI]
34. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation.* 2004;109(21):2518-23. [DOI]
35. 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 21 Oct 2020];12(1):54-9. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/601/1108>
36. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Eng J Med.* 2020;382:1708-20. [DOI]
37. Chatre C, Roubille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers YM. Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature. *Drug Saf.* 2018;41(10):919-31. [DOI]
38. Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina FJ, Díez-Villanueva P, Ayesta A, Forés JS, *et al.* Coronavirus: la emergencia geriátrica de 2020. Documento conjunto de la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología y la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73(7):569-76. [DOI]
39. 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.* 2020;5(7):802-10. [DOI]
40. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J.* 2021;42(2):206. [DOI]
41. Wong CK, Lam CW, Wu AK, Ip WK, Lee NL, Chan IH, *et al.* Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2004;136(1):95-103. [DOI]
42. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-4. [DOI]
43. Rivara MB, Bajwa EK, Januzzi JL, Gong MN, Thompson BT, Christiani DC. Prognostic significance of elevated cardiac troponin-T levels in acute respiratory distress syndrome patients. *PLoS One* [Internet]. 2012 [citado 28 Oct 2020]; 7(7):e40515. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0040515>
44. 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.* 2020;5(7):811-8. [DOI]
45. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(3):390-1. [DOI]
46. Gao L, Jiang D, Wen XS, Cheng XC, Sun M, He B, *et al.* Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. *Respir Res* [Internet]. 2020 [citado 28 Oct 2020];21(1):83. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01352-w>
47. Goritsas C, Fasoulaki M, Paissios NP, Giakoumaki E, Alamanos Y, Nikolaou NI. Brain natriuretic peptide plasma levels as a marker of prognosis in patients with community acquired infection. *Eur J Emerg Med.* 2010;17(5):293-5. [DOI]
48. Januzzi JL. Troponin and BNP Use in COVID-19 [Internet]. American College of Cardiology. 2020 [citado 30 Oct 2020]. Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/18/15/25/troponin-and-bnp-use-in-covid19>
49. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, Topkara VK, Clerkin KJ, Horn E, *et al.* The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation.* 2020;141(23):1930-6. [DOI]
50. Alhogbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med.* 2016;36(1):78-80. [DOI]
51. Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL. Seasonal Influenza Infections and Cardiovascular Disease Mortality. *JAMA Cardiol.* 2016;1(3):274-81. [DOI]
52. Wei X, Fang Y, Hu H. Glucocorticoid and immunoglobulin to treat viral fulminant myocarditis. *Eur Heart J.* 2020;41(22):2122. [DOI]
53. Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M, *et al.* Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol.* 2020;33(6):1007-14. [DOI]
54. Ammirati E, Veronese G, Brambatti M, Merlo M, Cipriani M, Potena L, *et al.* Fulminant Versus Acute Nonfulminant Myocarditis in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(3):299-311. [DOI]
55. 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.* 2020;46(5):846-8. [DOI]
56. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, *et al.* Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med.* 2018; 378(4):345-53. [DOI]
57. Ochoa Montes LA, González Lugo M, Tamayo Vicente DN, Araujo González RE, Santos Medina M. Mortalidad pre hospitalaria en el Infarto agudo del miocardio. Variables asociadas. *Rev Cuban Cardiol* [Internet]. 2019 [citado 2 Nov 2020]; 25(3). Disponible en: <http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/903/pdf>
58. Tam CF, Cheung KS, Lam S, Wong A, Yung A, Sze M, *et al.* Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak on ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Care in Hong Kong, China. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. 2020 [citado 2 Nov 2020];13(4):e006631. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006631>
59. Cox CE. COVID-19 Poised to Upend the Cath Lab, ACC and SCAI Say. [Internet]. TCTMD (Cardiovascular Research Foundation). 2020 [citado 2 Nov 2020]. Disponible en: <https://www.tctmd.com/news/covid-19-poised-upend-cath-lab-acc-and-scai-say>
60. Zeng J, Huang J, Pan L. How to balance acute

- myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1111-3. [DOI]
61. The Lancet Respiratory Medicine. COVID-19: delay, mitigate, and communicate. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):321. [DOI]
62. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, *et al.* 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018; 39(2):119-77. [DOI]
63. Mesa González M, Correa Padilla JM, Abreu Cruz AA. Complicaciones cardiovasculares en COVID-19. *Boletín científico del CIMEQ* [Internet]. 2020 [citado 6 Nov 2020];1(16):6. Disponible en: <https://files.sld.cu/cimeq/files/2020/06/Bol-CCimeq-2020-1-16-pag5-6.pdf>
64. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc.* 2020;95(6):1213-21. [DOI]
65. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020;46(5):854-87. [DOI]
66. Elfiky AA. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life Sci* [Internet]. 2020 [citado 6 Nov 2020];248:117477. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117477>
67. Alfonso Rodríguez E, Llerena Rojas LD, Rodríguez Nande LM. Consideraciones para pacientes con enfermedades cardiovasculares durante la pandemia de la COVID-19. *Rev Cuban Invest Bioméd* [Internet]. 2020 [citado 6 Nov 2020];39(3): e795. Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/795/734>
68. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020;14(1):72-3. [DOI]
69. Choi Y, Lim HS, Chung D, Choi JG, Yoon D. Risk Evaluation of Azithromycin-Induced QT Prolongation in Real-World Practice. *Biomed Res Int* [Internet]. 2018 [citado 9 Nov 2020];2018:1574806. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2018/1574806>
70. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, *et al.* Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020;323(15):1488-94. [DOI]
71. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, *et al.* Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol.* 2020;95(6):E131-E134. [DOI]
72. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):831-40. [DOI]
73. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-7. [DOI]

Cardiovascular injury in COVID-19: An extension of pulmonary disease

Luis A. Ochoa Montes^{1,2} , MD, PhD; and Daisy Ferrer Marrero^{1,3} , MD, MSc

¹ Sudden Death Research Group (GIMUS, by its acronym in Spanish).

² Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. Havana, Cuba.

³ Facultad de Ciencias Médicas Victoria de Girón, Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Center of Demographic Studies of Universidad de La Habana. Havana, Cuba.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Received: November 15, 2020

Accepted: December 18, 2020

Online: 4 de marzo de 2021

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Abbreviations

ACE: Angiotensin-converting enzyme

AMI: Acute myocardial infarction

ARDS: Adult respiratory distress syndrome

COVID-19: Coronavirus disease 2019

ICU: Intensive care unit

NT-proBNP: Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide.

RAAS: Renin-angiotensin-aldosterone system

SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

ABSTRACT

Faced with a pneumonia outbreak in 59 suspected patients at a local seafood market in Wuhan, China, the first case of a novel coronavirus was laboratory-confirmed on December 1, 2019. On January 7, 2020, a new type of virus of the family Coronaviridae called SARS-CoV-2 –causative agent of COVID-19– was identified. The few initial reports restricted involvement to the lower respiratory tract. Both, disease progression and build-up of scientific evidence, proved the crucial role played by cardiovascular involvement in the development and prognosis of the infection. Age is an independent predictor of mortality and an association between pre-existing cardiovascular disease and severe forms of the disease has been demonstrated. Cardiovascular involvement may be either direct or indirect; acute myocardial injury, myocarditis, acute myocardial infarction, heart failure, arrhythmias and venous embolic events stand out among others. Adverse effects of treatment for cardiac complications and drug testing in therapeutic protocols may be contributing aspects. This paper addresses cardiovascular involvement due to COVID-19.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, Cardiovascular complications, Risk factors, Mortality

Daño cardiovascular en la COVID-19: Una extensión de la enfermedad pulmonar

RESUMEN

Ante la ocurrencia de un brote de neumonía en 59 pacientes sospechosos en un mercado local de mariscos en Wuhan, China, el 1 de diciembre de 2019 fue confirmado por el laboratorio el primer caso de un nuevo coronavirus, hasta entonces desconocido. El 7 de enero de 2020 fue identificado un nuevo tipo de virus de la familia Coronaviridae denominado SARS-CoV-2, agente causal de la enfermedad conocida como COVID-19. Los escasos informes iniciales limitaban la afectación al tracto respiratorio inferior. Con el progreso de la enfermedad y el cúmulo de evidencia científica, se demostró el papel fundamental que desempeña la afectación cardiovascular en el desarrollo y pronóstico de la infección. La edad es un predictor independiente de mortalidad y se ha demostrado una asociación entre la enfermedad cardiovascular preexistente y las formas graves de la enfermedad. La afectación cardiovascular puede ser directa o indirecta, se destacan el daño miocárdico agudo, la miocarditis, el infarto agudo de miocardio, la insuficiencia cardíaca, las arritmias y los eventos tromboembólicos venosos. Se añaden los efectos adversos del tratamiento de las complicaciones cardíacas y el ensayo con fármacos en los protocolos terapéuticos. En esta monografía se revisa el daño cardiovas-

✉ LA Ochoa Montes
Hospital Hermanos Ameijeiras
San Lázaro 701, e/ Belascoaín y
Marqués González. Centro Habana
10300. La Habana, Cuba.
E-mail address:
ochoam@infomed.sld.cu

cular por la COVID-19.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, Complicaciones cardiovasculares, Factores de riesgo, Mortalidad

INTRODUCTION

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) identified in 2019 in Wuhan, China, is a new strain of coronavirus responsible for the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic.

The main manifestation of this disease is respiratory involvement, which in its clinical spectrum can range from asymptomatic patients with mild respiratory symptoms (80%), to adult respiratory distress syndrome (ARDS) (20%) with potentially fatal outcomes¹.

During the initial stages of the pandemic and given the limited scientific evidence available, it was thought that this coronavirus caused symptoms limited to the respiratory tract. With the publication of reports on large series of the disease in different countries, it was observed that cardiovascular involvement plays a fundamental role in the development and prognosis of the infection.

Patients with pre-existing cardiovascular disease and other cardiovascular risk factors are more susceptible to COVID-19 infection and its clinical complications, thus being the group with the highest risk of morbidity and mortality. However, it is important to know that the direct myocardial involvement that takes place in the course of severe infection in healthy individuals favors acute cardiovascular damage^{2,3}. Its expression through *de novo* cardiac complications, such as acute myocardial injury (8-12%), myocarditis and arrhythmias (16.7%), highlight the need to study the pathophysiological mechanisms related to cardiovascular damage in SARS-CoV-2 infection (COVID-19), its diagnosis and therapeutic interventions in this particular group of patients^{1,4}.

History of coronavirus infection

In 1965, Dorothy Hamre, a researcher at the University of Chicago, while studying tissue cultures of students with cold, discovered a new type of virus, now known as 229E. This turned out to be a coronavirus, the first one in infecting humans and the responsible for the common cold. Two years later Dr. McIntosh's team discovered what is now known as

OC43, another coronavirus affecting humans that causes the common cold⁵.

In 1968, the term "coronavirus" was coined, based on how, under an electronic microscope, its surface resembled the outer layer of the Sun, called corona. In 2004, NL63 was discovered in Netherlands, causing mild to moderate infection in the upper respiratory tract as well as more severe infection in the lower respiratory tract. One year later HKU1 was discovered in Hong Kong, which causes mild to moderate infection in the respiratory tract.

Of the seven species of the *Coronaviridae* family, the following strains cause mainly mild respiratory symptoms: 229E, OC43, NL63 and HKU1. There are three strains of coronavirus capable of triggering a severe and fatal systemic disease: SARS-CoV-1, responsible for the severe acute respiratory syndrome (SARS) epidemic in 2003; MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome), identified in 2012 in the Middle East; and SARS-CoV-2 discovered in China, in 2019, responsible for the current COVID-19 pandemic.

SARS-CoV-2 infection

The first laboratory-confirmed case of SARS-CoV-2 infection took place on December 1st, 2019, during the presence of a pneumonia outbreak in 59 suspected patients at a local seafood market in Wuhan, this event triggered the epidemiological alert with the isolation of a new coronavirus in the lower respiratory tract, initially named 2019-nCoV⁶. Just one month later, on January 7th, 2020, a new type of virus of the *Coronaviridae* family named SARS-CoV-2 was identified as the causative agent of the outbreak. The exponential increase in transmissions and its worldwide spread led the World Health Organization (WHO) to declare the infection as a pandemic on March 11th, 2020⁷.

EPIDEMIOLOGY

The SARS-CoV-2 (COVID-19) infection currently affects more than 215 countries, with more than 77 228

903 million of cases, about 44 300 000 recovered patients and more than 1 718 470 deaths. Until today (December/2020), the most affected country in terms of number of cases is the United States of America, with about 18 090 260 diagnosed patients and 320 180 deaths. The first Latin American country affected was Brazil, which reported the first case on February 26th; the first death was recorded in Argentina on March 7th. Brazil is today the Latin American country with the highest number of cases, with nearly 7 318 821 cases and 188 259 deaths⁸.

Cuba registers to date, on the official government website of the Ministry of Public Health (MINSAP by its acronym in Spanish)⁹, 10 500 patients diagnosed with COVID-19, of which 9 307 patients (88.6%) have recovered and 139 have died.

RISK FACTORS

The most accurate data have been taken from published studies on the Chinese population that experienced the first SARS-CoV-2 infection^{4,10,11} and included “in its first report” 72 314 confirmed cases (44 672 laboratory-confirmed, 16 186 suspected, 10 567 clinically diagnosed, and 889 asymptomatic cases).

Age

Age over 80 years old was documented as the main risk factor for mortality; 87% were aged between 30 and 79 years old, with a mortality of 14.8%. In one of the Chinese cohorts, age was identified as an independent predictor of mortality, with an odds ratio (OR) of 1.1 (95% confidence interval [95% CI], 1.03-1.17) per year¹². A WHO report on 55 924 confirmed cases in China showed a mortality rate of 14.8% in patients over 80 years old and 8% in those aged 70-79 years old, compared to rates of less than 0.5% in those under 50 years old¹³.

Age is a risk factor for both cardiovascular disease and progressive deterioration of the immune system's capacity, and disturbances in the immune response have been associated with a higher prevalence of cardiovascular disease¹⁴. This fact may be influenced both by the physiological aging process and, especially, by the greater prevalence in elderly patients of frailty and comorbidities that contribute to a decrease in functional reserve, which in turn reduces intrinsic capacity and resilience, and makes it more difficult to cope with diseases and, in particu-

lar, infections. This explains why in the current SARS-CoV-2 infection the elderly populations and those with pre-existing medical comorbidities, or both, are the most vulnerable ones and who more frequently present more severe forms of the disease^{4,6,15}.

Comorbidities

To establish the true prevalence of comorbidities and cardiovascular mortality among the patients infected with SARS-CoV-2 is difficult. The data are variable and they are influenced by several demographic, social and epidemiological circumstances in each country, in addition to possible differences in the approach of the diagnosis and treatment of patients¹³. Despite this, the number of available studies suggests an association between pre-existing cardiovascular disease and severe cases of COVID-19 infection. Between 32% and 48% of patients in the published cohorts present some type of comorbidity, the most prevalent being high blood pressure (15-30%), diabetes mellitus (19-20%) and cardiovascular disease (8-15%)^{6,12}. A meta-analysis of six studies with a total of 1 527 patients reported a prevalence of high blood pressure of 17.1%, cardiovascular and cerebrovascular disease of 16.4% and diabetes mellitus of 9.7%. Patients who required admission to intensive care units (ICU) were more likely to have these comorbidities¹⁶.

Among the risk groups with adverse clinical evolution and high mortality in the first report from China, which included 72 314 confirmed cases, the following stand out: presence of cardiovascular disease (10.5%), diabetes mellitus (7.3%), chronic pulmonary disease (6.3%), high blood pressure (6%) and a history of neoplastic disease (5.6%). The 81.4% presented mild infection, with a total mortality of 2.3%, the 13.9% presented severe infection and the 4.7% critical infection. In the group of patients with critical infection a mortality rate near the 50% was documented⁸. In another cohort from Wuhan, the ICU requirement was 26%; 60% due to ARDS, 40% due to arrhythmias and 30% due to shock⁴.

SARS-CoV-2

Virus structure

The SARS-CoV-2 is a single-stranded RNA virus of

the beta-coronavirus genus, *Coronaviridae* family with envelope. The 2/3 of the genetic material translates into 16 non-structural proteins and 1/3 corresponds to four structural proteins: S protein, which presents a S1 subunit that intervenes in the virus affinity for the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2); the S2 subunit, which facilitates cell membrane fusion; the M protein, which allows the RNA release into the host cell and the N and E proteins, which are structural proteins responsible for interacting with the innate immunity of the host¹⁷.

Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in SARS-CoV-2 infection and the development of complications

The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) contributes to the regulation of blood pressure through the vasoconstrictive properties of angiotensin II and the sodium-retaining properties of aldosterone (**Figure 1**).

Renin is an aspartyl protease synthesized in the form of an inactive proenzyme, in renal afferent arterioles. Active renin, once released into the circulation, cleaves a substrate: angiotensinogen, to form an inactive decapeptide: angiotensin I. Angiotensin-con-

verting enzyme (ACE) is an ectoenzyme that promotes the conversion of angiotensin I into an active octapeptide: angiotensin II, and it is found predominantly in the lung and vascular endothelium, although it is almost universally distributed¹⁸. The ACE separates other peptides (and consequently inactivates them) including bradykinin which is a vasodilator. Angiotensin II, by acting predominantly on type 1 angiotensin II (AT1) receptors distributed in cell membranes, ends up being a potent pressor substance, the main trophic factor for aldosterone secretion by the glomerular area of the adrenals and a potent mitogen that stimulates smooth muscle cells in vessels and myocyte proliferation. Angiotensin II, regardless its hemodynamic effects, is also involved in the pathogenesis of atherosclerosis, through a direct cellular action on the vascular wall.

A type 2 angiotensin II receptor (AT2) has been identified, that is widely distributed in the kidneys, exerting functional effects opposite to those of the AT1 receptor. The AT2 receptor induces vasodilation, sodium excretion and inhibition of cell proliferation and matrix formation.

Experimental data suggest that the AT2 receptor increases vascular remodeling by stimulating smooth muscle cells apoptosis and contributes to the regulation of glomerular filtration. The block of the AT1

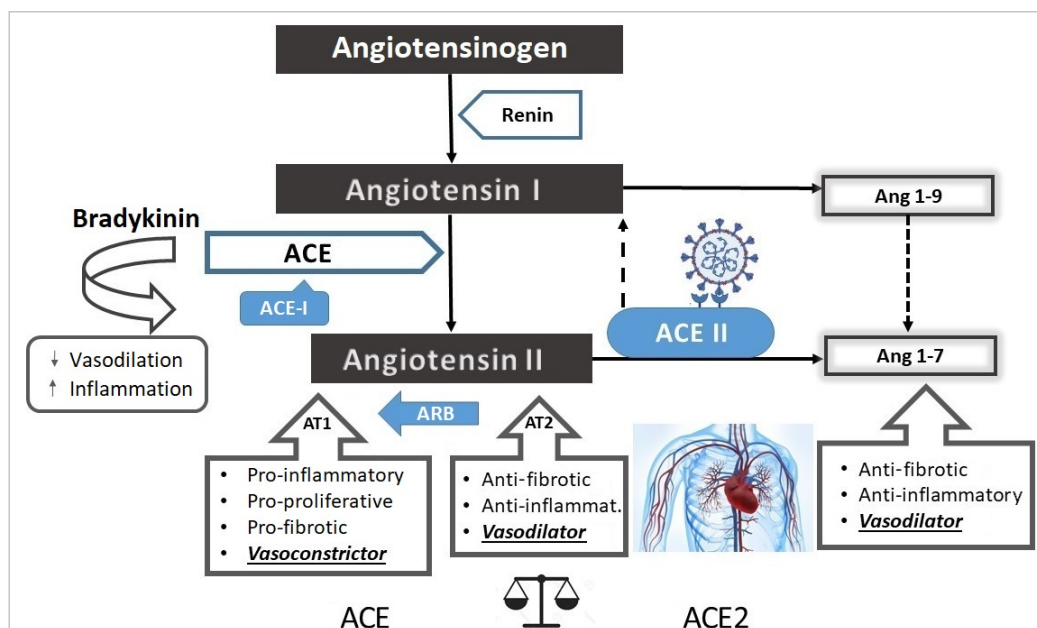


Figure 1. COVID-19 effect on the activation of the renin-angiotensin-aldosterone system. ACE, angiotensin-converting enzyme; ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitors; Ang, angiotensin; ARB, angiotensin II receptor blockers; AT1 and AT2, angiotensin II receptors. Taken from: de la Torre Fonseca LM. CorSalud. 2020;12(2):171-183²¹.

receptor induces an increase the AT2 receptor activity.

The ACE2 is an important link in the genesis of COVID-19 disease and the main cardiovascular complications that this virus causes. This enzyme is widely disseminated in the pulmonary alveolar cells (type II), the heart, the vascular endothelium, the testicles, the intestine and the kidneys¹⁹. It is an ACE carboxypeptidase analogue that acts by degrading angiotensin II into angiotensin I-7 (Ag 1-7), and angiotensin I into angiotensin I-9 (Ag 1-9); with a counterbalancing role to the pro-inflammatory, pro-fibrotic and vasopressor effect of angiotensin II in the RAAS^{20,21} (**Figure 1**). The Ag 1-7, which is one of the degradation products of angiotensin II, acts as an antagonist to the vasoconstrictive effects of angiotensin II, from a potent vasodilator effect.

Both angiotensin converting enzymes are analogous, ACE plays a determining role in the conversion into angiotensin II and ACE2 in its degradation. The balanced concentration of both angiotensin-converting enzymes in the kidneys and the heart ensures the proper regulation of urine output and blood pressure.

This balance is usually broken under certain conditions and shifts towards an increase in ACE2 in the heart, as it happens with the use of drugs that act on the RAAS or due to hemodynamic disturbances in the organism. The ACE inhibition, which leads to a decrease in angiotensin II concentrations, and the treatment with aldosterone antagonists increases ACE2 genetic expression in the heart^{18,22}.

Cardiovascular comorbidities such as those associated to SARS-CoV-2 infection (high blood pressure, heart failure, coronary artery disease), increase ACE expression and alter this ratio (ACE/ACE2) with the resulting vasoconstrictive effects. This imbalance leads to attenuation of their vasodilator, antifibrotic and anti-inflammatory effects and contributes to endothelial dysfunction and myocardial damage, which are cardiac and vascular complications frequently observed in these patients^{18,21,23}.

The relationship between the SARS-CoV-2 and the RAAS is given due to the fact that the ACE2 is considered to be the site of entry of SARS-CoV-2 into the cell. The entry of the virus into the organism, its internationalization, replication and the cardiovascular manifestations caused by COVID-19 are largely signaled by the binding of the virus to ACE2 receptors and the deregulation of the system, which increases the expression of ACE and, therefore, of angiotensin II with the deleterious effects that this

causes^{21,24}.

Once the susceptible host is exposed to SARS-CoV-2 virus, and based on the arrangement of its structural proteins, the virus binds to the ACE2 receptor through the surface protein subunit (S): the S1 subunit mediates the affinity of the virus for ECA2 and the S2 subunit allows fusion with the cell membrane, so that this protein (S) undergoes a change in its structure that facilitates the binding of the virus surface to the target cell^{17,25}. As a result of this binding of the virus to the host cell, the concentration of available ACE2 decreases and the ratio (ACE/ACE2) is altered with the consequent vasoconstrictive effect secondary to the increase in angiotensin II.

From the above analysis, the idea could be derived that patients receiving ACE inhibitor (ACEI) drugs, or AT1 receptor blockers (angiotensin II receptor antagonists [ARAI]) for the treatment of chronic cardiovascular diseases, such as high blood pressure, heart failure or coronary artery disease, may be susceptible to a greater impact of SARS-CoV-2 infection; this associated with the overexpression of ACE2. This hypothesis would explain the increase in the mortality observed in infected patients who present a pre-existing heart disease. However, the increase in the concentrations of Ag 1-7 and Ag 1-9, also generated by these RAAS blockers, could have a probable "beneficial effect"²⁶. This last result has been demonstrated in animal models infected with SARS-CoV-1, where block of the RAAS resulted in a decrease in the appearance of pulmonary edema and ARDS. However, this consequence has not been confirmed in SARS-CoV-2 infection²⁴.

To date, the available scientific evidence does not support the postulate in favor of an increased risk of infection and the appearance of cardiovascular complications in patients with these therapies^{27,28}.

CARDIOVASCULAR INJURY

Pathophysiological mechanisms related to cardiovascular injury

In addition to the interaction of the virus with the ACE2 receptor in pulmonary alveolar cells, that is the main scenario of transmission and infection, which explains why the respiratory system is the most frequently affected, there is a high incidence of cardiovascular involvement in these patients. Sev-

eral mechanisms have been stated in order to try to explain the damage to the heart and vessels (**Figure 2**)²⁹.

I. Direct myocardial injury

The ACE2 shows a wide organic distribution: heart and vascular endothelium. The SARS-CoV-2 enters host cells via spike (S) protein binding and it interacts with the ACE2 receptor on the myocardial surface. Its effect on cardiovascular homeostasis through the RAAS directly generates myocardial injury by this mechanism³.

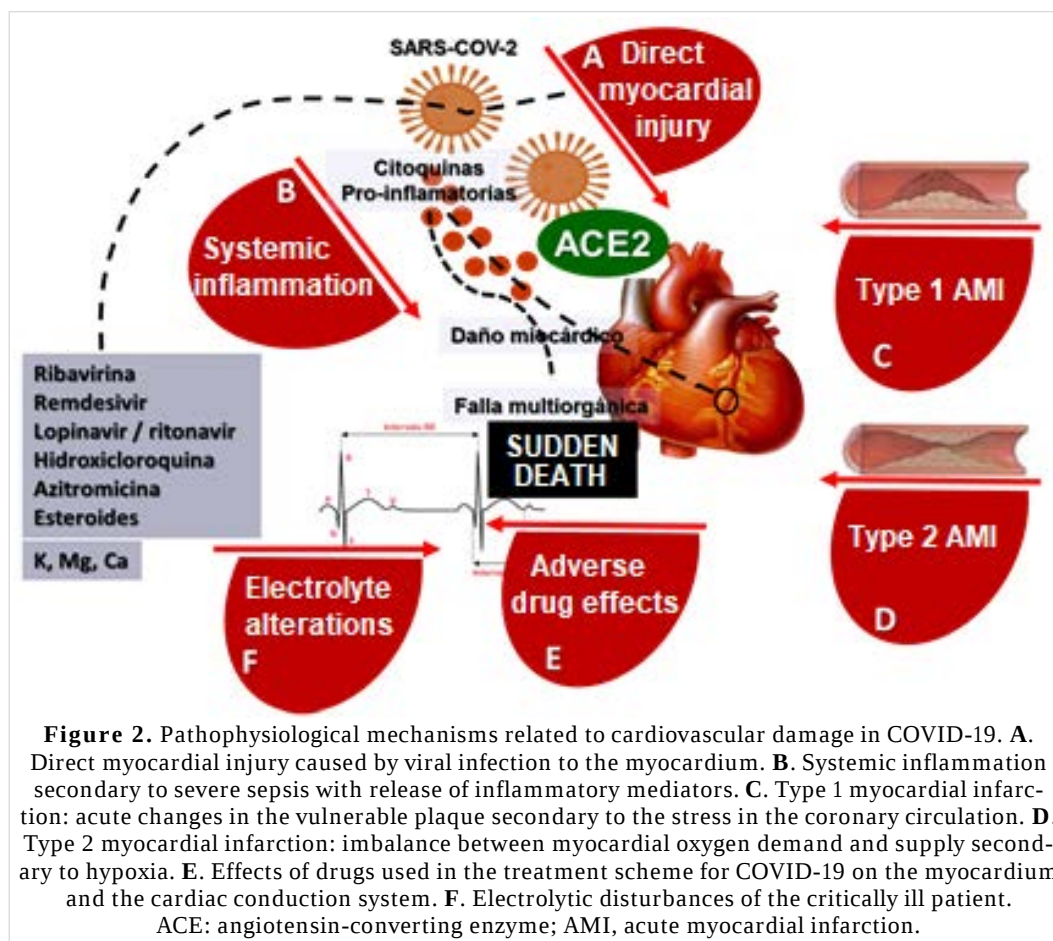
II. Indirect myocardial injury

In these cases the infection is not caused due to direct viral invasion to the myocardium. There are other mechanisms that indirectly affect the myocar-

dium, among which are: inflammatory, neurogenic, vascular hyperreactivity, endothelial dysfunction, hypoxia, procoagulant activity, microvascular injury, thrombosis, adverse drug effects and electrolyte alterations^{30,31}.

Systemic inflammation: COVID-19 disease, in its most severe form, causes an acute systemic inflammatory response, subsequent to the release of proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-2R, IL-6, IL-12, ferritin, chemotoxins) responsible for myocardial damage and secondary multi-organ failure^{1,6}.

Type 1 acute myocardial infarction: the systemic inflammatory response can cause increased stress in the coronary circulation, leading to ulceration, fissure, erosion or dissection and rupture of a plaque; resulting in intraluminal thrombus in one or more of the coronary arteries, triggering reduced myocardial blood flow or distal platelet embolism with subsequent myocyte necrosis. In 5 to 20% of cases angiography shows non-obstructive coronary artery disease or the absence of such disease, especially in



women^{32,33}.

Type 2 acute myocardial infarction: the systemic inflammatory response syndrome in the critically ill patient, with the consequent increase in oxygen demand associated with hypoxia due to pulmonary involvement, generates an increase in myocardial demand, creates an imbalance between myocardial oxygen supply and demand, and causes myocardial injury with necrosis. Coronary vasospasm and endothelial dysfunction are other mechanisms at work^{32,34}.

Adverse effects of pharmacological therapies: the treatments for COVID-19 that are being currently studied can have cardiovascular side effects (antivirals, anti-malarials, steroids, antibiotics) as well as causing myocardial injury or IV conduction disturbances, such as prolonged QT interval and ventricular arrhythmias *torsades de pointes* type, which can lead to sudden death³⁵.

Electrolyte disturbances: multisystemic disturbances in the critical patient can generate imbalance of the internal environment, the most common ones being calcium, magnesium and potassium disturbances. Hypokalemia resulting from the interaction of the virus with the RAAS is a factor that conditions the appearance of cardiac arrhythmias³⁶.

Cardiovascular complications in COVID-19

The COVID-19 can cause a severe infection with significant implications in patients with heart disease. Patients with cardiovascular disease have a higher risk of presenting severe symptoms and death. Furthermore, SARS-CoV-2 infection has been associated with multiple direct and indirect complications in the cardiovascular system, such as acute myocardial damage, myocarditis, acute myocardial infarction (AMI), heart failure, arrhythmias and venous thromboembolic events^{3,12}. In addition, treatment protocols in which drugs for treating COVID-19 with possible beneficial effects are being tested can have cardiovascular side effects; these interactions frequently lead to hospitalized patients being withdrawn from their usual pharmacological treatment and all this can lead to acute cardiological decompensation. Furthermore, in the elderly patient, polypharmacy, with the use of antipsychotic drugs and other antibiotics that lengthen the QT, could contribute to cardiotoxicity derived from these combinations^{35,37,38}.

Myocardial injury

The damage caused to the heart cells by SARS-CoV-2 infection defines myocardial injury. The frequency of this complication varies from 7.2% to 28%, largely influenced by its definition and by the type and severity of hospitalized patients. It is usually associated with non-ischemic etiology, such as acute inflammatory cardiomyopathy or takotsubo syndrome, and ischemic with infarction types 1 and 2³.

Myocardial injury or damage is defined as the detection of cardiac troponin (T or I) value above the 99th percentile of the upper reference limit, which can respond to an acute or chronic damage depending on the enzymatic curve values³². In addition to presenting high values of cardiac enzymes, these patients with myocardial injury often have electrocardiographic alterations of the ST segment and the T wave, and disorders of regional motility of the left ventricle walls as well as of the cardiac function, identified through echocardiogram³⁹.

An association between cardiac injury and mortality in admitted patients has been found. Myocardial injury was documented in five of the 41 first patients diagnosed with COVID-19 in Wuhan⁶. In a cohort of 416 patients in this same city, 19.7% had high troponin I levels above the reference value, predominant in elderly patients (74 vs. 60 years old) and a higher number of comorbidities: high blood pressure (59.8%), diabetes mellitus (24.4%) and coronary artery disease (29.3%). These patients needed more non-invasive mechanical ventilation (46.3% vs. 3.9%) and invasive mechanical ventilation (22% vs. 4.2%); they also received treatment with corticosteroids, antibiotics and immunoglobulin more frequently and acute renal failure was the most common complication. The risk of death for patients with myocardial injury was 4.26 times higher than that found in patients without myocardial injury at symptom onset (HR 4.26, 95% CI: 1.92-9.49), as well as between the admission and the fatal outcome (HR 3.41, 95% CI: 1.62-7.16). A higher mortality was evidenced in patients with myocardial injury (51.2% vs. 4.5%). These findings suggest a correlation between the infection severeness, the myocardial involvement degree and mortality^{39,40}.

Proposed pathophysiological mechanisms

Although severe hypoxemia secondary to respiratory dysfunction can, by itself, explain myocardial in-

jury through the oxidative stress, mitochondrial damage and right ventricular failure that it causes, other mechanisms are proposed. A hypothesis links ACE2, this signaling pathway could play a role in the direct myocardial damage mechanisms (**Figure 2**)³. Another suggested mechanism involves the cytokine storm triggered by the imbalance between the type 1 and type 2 response of T helper lymphocytes⁴¹. This pathway is characterized by an increase in circulating levels of pro-inflammatory cytokines: gamma interferon (γ), alpha tumor necrosis factor (TNF α), interleukins (IL-1 β , IL-6, IL-12) and chemokines. This generalized inflammatory response, associated to inflammation and extensive lung damage, promotes, among its most notable effects, a large decrease in myocardial contractile force; which plays an important role in calcium homeostasis, excitation-contraction junction, nitric oxide metabolism and signaling through second messengers; in addition to facilitating cell apoptosis, when ischemic damage has been established, which contributes to cardiac dilation^{1,3,41}.

Disturbances caused by vascular endothelial dysfunction in patients with COVID-19 lead to inadequate vasodilation of the coronary microcirculation, which is an expression of the imbalance between vasodilator and vasoconstrictive substances, which results in the loss of the regulatory capacity of the normal vascular tone. This deregulation leads to a decrease in the reserve of the coronary flow. In patients with previous heart disease and severe forms of the virus infection, the imbalance accentuated by these disorders between the (inadequate) supply and (increasing) demand of oxygen to the myocardium explains the final myocardial damage²¹.

Multiple factors are involved in the initiation and perpetuation of endothelial dysfunction with its effects on the coronary and systemic vasculature, from the overexpression of angiotensin II and endothelin to the entry of SARS-CoV-2 into host cells, when interacting with the ACE2 receptor on the myocardial surface (direct pathway)³, to the release of pro-inflammatory mediators⁴², dysregulation of nitric oxide metabolism, and microvascular injury with microthrombi in myocardial capillaries due to disseminated intravascular coagulation (indirect pathway)^{1,30,31}.

Another mechanism invoked in patients with myocardial damage due to COVID-19 is that resulting from an imbalance between myocardial oxygen supply and demand. In COVID-19 positive patients (with or without known coronary artery disease) the

hemodynamic changes that take place in severe forms of the disease favor an imbalance, which in basal conditions, even with the presence of coronary obstruction, would allow the patient to meet his or her needs. The increase in myocardial oxygen consumption, favored by severe sepsis, tachyarrhythmias, high blood pressure, hypoxia, coronary spasm, right ventricular claudication and secondary biventricular claudication, requires significant increases in coronary flow (demand). This increase in flow (supply) cannot be supplied, especially in patients with coronary artery disease where there is already compromised flow due to underlying coronary stenosis, aggravated by infectious-inflammatory, neurogenic, humoral mechanisms, endothelial dysfunction and dysregulation, and vascular hyper-reactivity^{21,24,32}.

The cardiologist or intensive care specialist taking care of critically ill patients with myocardial damage in the course of COVID-19 faces, in these authors' opinion, three important challenges. The first one is to be able to make the diagnosis of myocardial damage and to avoid the classic initial tendency to diagnose this condition as acute myocardial ischemia. The second one is to identify whether myocardial damage takes place in the context of a pre-existing heart disease, where prognosis and mortality are usually higher, or whether it takes place in the absence of preceding cardiac involvement. And the third one is to unravel when the enzymatic increase corresponds to primary damage to cardiac cells, and when it is secondary to critical stages of the disease^{21,32}.

CARDIAC BIOMARKERS IN COVID-19

Troponins T and I

The increase in troponin levels in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a known and documented fact⁴³. In the identification and stratification of the risk of cardiovascular complications in patients with COVID-19, the role of this biomarker is decisive in the management of COVID-19 infection and its cardiovascular repercussions. The data available on the pandemic allow us to assert that patients with myocardial injury evidenced by high cardiac troponin levels (T or I) above the normal range (10 000 ng/L) show a direct and proportional relationship with the severeness of the dis-

ease and increased hospital mortality. The study by Shi, *et al.*³⁹ with a retrospective design, included 416 patients admitted in Wuhan province (China) with a diagnosis of COVID-19; the 19.7% had high troponin I levels, with a mean age of 64 years old and hospital mortality was quantitatively higher than those with normal troponin values (51.2% vs. 4.5%). It is also illustrative the Guo *et al.*⁴⁴ report in 187 patients with confirmed diagnosis for COVID-19, where the 27.8% presented high values of troponin T with a hospital mortality of a 52% respect to an 8.9% of those who had enzymatic values within the range of normality. In this study the 69.4% of cases with myocardial damage had a history of cardiovascular disease. Mortality is higher in patients with a history of heart disease and high troponin levels and it is high as well in patients without a history of heart disease but with high troponin levels. Patients with a history of heart disease without troponin increase have a better prognosis although they are not exempt from the risk of mortality⁴⁵.

Creatine kinase (CK-MB)

Despite having a lower sensitivity and specificity, other biomarkers could also be used in the detection of the damage to the heart cells, such as the creatine kinase MB fraction (CK-MB). The CK-MB levels greater than 12.9 ng/l are also significantly higher in patients requiring ICU versus those treated in other services. These findings suggest a correlation between the severeness of COVID-19 disease and the myocardial involvement degree^{4,24,31}.

Natriuretic peptides

The natriuretic peptides BNP (brain) and NT-proBNP (Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide) are biomarkers of myocardial stress. As well as the troponin, their increase suggests a worse prognosis in patients with ARDS. Individuals who present severe SARS-CoV-2 infection frequently have high levels of BNP and NT-proBNP^{24,46}. The prognostic value of NT-proBNP levels in 54 patients with severe COVID-19 pneumonia was analyzed, and it was found that values greater than 88.6 pg/ml are associated with increased risk of in-hospital mortality; after adjusting according to gender and age (HR of 1.32, 95% CI: 1.11-1.56, $p=0.001$), patients with COVID-19 and high NT-proBNP were more likely to have high blood pres-

sure and coronary artery disease⁴⁶. The prognostic value of these biomarkers is limited, given the high frequency of positive values and low specificity, as it happens in patients with severe acute respiratory diseases in the absence of high ventricular filling pressures or signs and symptoms of heart failure⁴⁷. For this reason, some authors suggest that troponin and natriuretic peptide measurements should only be performed to patients with COVID-19 who have signs and symptoms suggestive of AMI or heart failure^{48,49}.

D-dimer

Increased D-dimer is considered a risk factor for the development of ARDS and its progression to death in patients with COVID-19¹¹. In a series of 201 patients published by Wu, *et al.*¹⁰, D-dimer concentration correlated directly with mortality, suggesting that possibly disseminated intravascular coagulation is one of the mechanisms of death in these patients¹¹. A retrospective analysis including 191 patients hospitalized due to COVID-19 reported among the most important risk factors related to in-hospital mortality: D-dimer (OR 18.4, 95% CI: 2.64-128.5)¹². D-dimer together with the other described biomarkers helps to identify patients with COVID-19 and the increased risk of in-hospital mortality²⁴.

Other biomarkers

Despite their limited prognostic value given their low specificity, other biomarkers such as interleukin 6, lactate dehydrogenase and ferritin are also associated with poor prognosis in hospitalized patients with COVID-19. Increase of C-reactive protein, transaminases and bilirubin have also been reported^{6,38}.

CLINICAL PRESENTATION

Myocarditis and cardiomyopathy

Previous viral diseases, including Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), have been associated with myocardial injuries and myocarditis⁵⁰, contributing to the impact on morbidity and mortality in these patients^{2,51}. However, in the current COVID-19 pandemic, the absence of endo-

myocardial biopsies for histological diagnosis of this disease makes it difficult to register cases²⁹ and limits the information in the literature on patients with acute and fulminant myocarditis due to SARS-CoV-2^{50,52}.

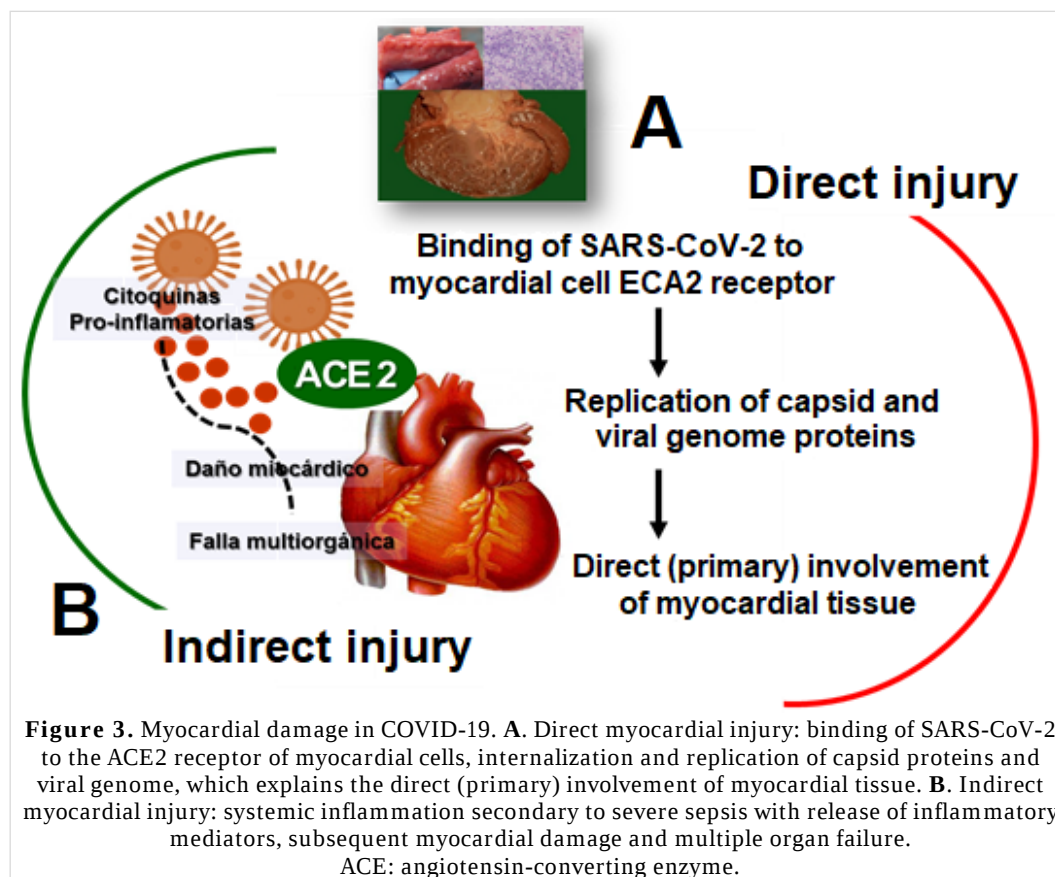
Myocarditis refers to myocardial inflammation with focal or global extension, presence of necrosis, biomarkers increase and ventricular dysfunction resulting from myocardial involvement. Increase of myocardial necrosis markers (troponins T and I, CK-MB) is usually associated with severe forms of the disease, such as fulminant myocarditis and left ventricular dysfunction; which justifies its usage as a predictor of complications risk and mortality in critically ill patients with COVID-19⁵².

One of the earliest reports of myocardial injury associated to SARS-CoV-2 was a study of 41 patients diagnosed with COVID-19 in Wuhan, in which five patients (12%) had a high-sensitivity troponin I above the threshold of 28 pg/ml⁶. Subsequent studies have found that myocardial injury with a high troponin level can take place in 7% to 17% of patients

hospitalized with COVID-19 as well as in 22% to 31% of those admitted to ICU⁴.

Myocarditis has also been identified with high viral loads and mononuclear infiltrates identified at autopsy in some SARS-CoV-2 infected patients. Tian *et al.*⁵³ performed histological studies of the myocardium in two patients who died of COVID-19 and found edema, interstitial fibrosis and hypertrophy, without inflammatory cellular infiltration.

Primary myocardial involvement during the course of COVID-19 is usually explained by two mechanisms (**Figure 3**), there is a direct involvement of cardiac tissue caused by binding of SARS-CoV-2 to the ACE2 receptor of myocardial cells, with internalization and replication of capsid proteins and the viral genome. There is indirect cytokine storm-mediated involvement during systemic inflammation secondary to severe sepsis, with subsequent myocardial damage and multi-organ failure^{1,6,52}. This last mechanism justifies the evolution to the fulminant clinical form, with circulatory failure and high mortality (40-70%)^{54,55}.



Acute coronary syndrome

Kwong, *et al.*⁵⁶ in 2018 documented an increased risk of AMI in patients with influenza acute respiratory disease, with an incidence rate of 6.1 (95% CI: 3.9-9.5) versus other respiratory infections of viral origin that included coronavirus species (incidence rate 2.8, 95% CI: 1.2-6.2).

The cause of AMI in patients affected by SARS-CoV-2 is unknown. Two postulates are basically invoked (**Figure 4**). In patients with atherosclerotic plaques susceptible to rupture (vulnerable), the systemic inflammatory response caused by severe sepsis can cause increased stress in the coronary circulation, leading to dynamic changes in these plaques (ulceration, fissure, erosion, dissection and rupture) with the formation of an intraluminal thrombus as

final event (type 1 AMI)^{32,33}. In this group of patients, a history of coronary artery disease and atherosclerotic vascular risk increase the probability⁵⁶.

Apparently, pathophysiologically, type 2 AMI is the most important modality related to viral infection (**Figure 4**), where coronary blood flow compromise predominates, resulting from the imbalance between myocardial oxygen supply and demand; this last variable, increased by severe hypoxia, a consequence of extensive lung damage, is what causes myocardial injury with necrosis. Other mechanisms, different from coronary thrombosis, in patients with epicardial coronary arteries without significant angiographic lesions, positive for COVID-19, are vasospasm and endothelial dysfunction^{32,34}.

The reduction in mortality—due to ST-elevation AMI (STEMI)—shows its most critical point and, at

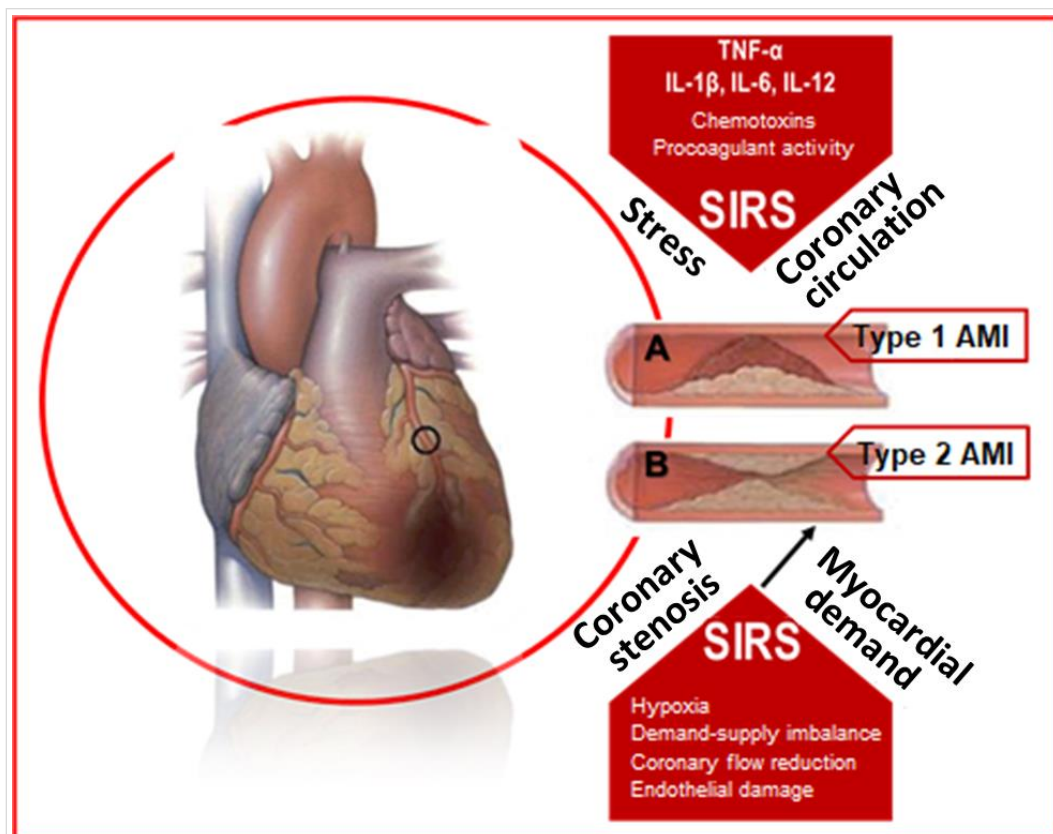


Figure 4. Acute coronary syndromes in COVID-19 disease. **A.** Type 1 AMI caused by increased stress in coronary circulation due to systemic inflammatory response originated from severe sepsis, leading to dynamic changes of vulnerable atherosclerotic plaques (ulceration, fissure, erosion, dissection and rupture) with final formation of an intraluminal thrombus. **B.** Type 2 AMI with predominance of coronary blood flow disturbances, resulting from the imbalance between oxygen supply and demand to the myocardium; this last variable increased by severe hypoxia, which is a consequence of extensive pulmonary injury.

AMI, acute myocardial infarction; IL, interleukin; SIRS, systemic inflammatory response syndrome; TNF, tumor necrosis factor.

the same time, its greatest therapeutic opportunity, in the prehospital phase. Minimizing the time that it takes for the patient to identify his or her symptoms and consequently to request medical assistance; the early arrival of a well-equipped ambulance, with trained personnel capable of making the diagnosis at the site of first contact; the application of the initial pharmacological treatment and the transfer of the patient to an appropriate cardiac care center should be the pillars of care in this initial stage⁵⁷. Tam *et al.*⁵⁸ described the impact of COVID-19 infection in patients with STEMI, they recorded an increase in the time from symptom onset to first medical contact, as well as delayed care and diagnosis of patients after the arrival to the hospital, which contributes negatively to an increase in mortality. In their analysis, they suggest as main factors the fear of the patient to go to the hospital emergency system or of the health personnel of acquiring SARS-CoV-2 infection, as well as the time required for the implementation of protective and biosecurity measures by the interventional cardiology team.

The most recent recommendations on the care and management of patients with COVID-19 in the cardiac catheterization laboratory are gathered in the consensus of the American College of Cardiology (ACC) and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI)⁵⁹.

Given that the clinical scenario of patients with COVID-19 and AMI is highly probable, recommendations have been developed for their care⁶⁰. In the epidemiological phase in which there is community transmission⁶¹, sampling to confirm SARS-CoV-2 infection is indicated as an initial step. It is essential to evaluate the presence of severe pneumonia and both confirmed and suspected cases should be treated equally.

There is a benefit in reducing mortality when comparing patients undergoing primary percutaneous coronary intervention (PCI) versus patients receiving thrombolysis^{57,62}. However, this benefit should be balanced against the risk of exposure of the health care personnel (risk-benefit ratio). Hence the importance of performing rapid tests in patients with respiratory symptoms⁵⁹. In this context a conservative medical management is proposed.

In stable patients with STEMI and COVID-19 in the first 12 hours of symptom onset and without contraindications for thrombolysis, this reperfusion strategy should be chosen. If the time of evolution is longer than 12 hours or there is a contraindication for thrombolysis, the risk and benefit of PCI should be

evaluated on individual basis⁵⁹. This option should be reserved for those patients in whom it is considered that these procedures will significantly modify clinical behavior and prognosis⁴⁸. Primary PCI is a valid option as long as adequate personal protective equipment is guaranteed in the catheterization room and the risks of transmission are assessed⁵⁹.

In the epidemiological phase where the absence of community transmission is demonstrated, the intervention of patients with STEMI and low clinical probability for COVID-19 will be based on the recommendations of the current guidelines⁶².

Heart failure

Heart failure is the main cardiovascular complication in patients with COVID-19. Its appearance in the course of the disease represents a bleak prognosis^{29,63}. In a multicenter cohort in China that included 191 patients, 23% developed heart failure and of these, 63% did not survive⁶⁴.

It is important for the treating attending physician to identify whether this is a disease exacerbation in patients with pre-existing (chronic) heart failure, favored by severe sepsis, release of inflammatory mediators, adrenergic stimulation, increased myocardial oxygen demand and coronary flow compromise or if the patient's symptoms are attributable to acute heart failure of recent onset, associated with de novo cardiac complications during COVID-19, such as a fulminant myocarditis event or an acute coronary ischemic or hemodynamic event²⁹ (**Figure 5**). In a series of 416 patients in China, 4.1% of patients were identified as having a history of chronic heart failure. Among patients in whom myocardial injury was demonstrated, a history of heart failure was frequent (14.6% vs. 1.5%) and correlated with high NT-proBNP levels (689 vs. 139)⁴⁰.

Heart rhythm disturbances

Prospective studies of COVID-19 pandemic have described heart rhythm disturbances, together with ARDS and shock among the major complications during hospitalization of patients^{6,11,12}. This complication varies in the different registries from 7 to 17% of cases^{4,53}, with a higher frequency in patients hospitalized in the ICU (44.4% vs. 6.9%)⁴. Atrial fibrillation, paroxysmal supraventricular tachycardia, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation and car-

diac arrest have been described most frequently. Its appearance is often due to multiple factors. Sinus tachycardia may be an expression of hypoperfusion, fever, hypoxia and anxiety. In the context of SARS-CoV-2 viral infection, factors such as hypoxia, inflammatory stress and abnormal metabolism are intertwined. When increased cardiac biomarkers such as troponins (T and I), CK-MB or NT-proBNP are added to its appearance, myocardial injury, acute myocarditis and acute coronary syndromes should be considered among the diagnostic hypotheses⁶³.

In its genesis there are factors not directly dependent on the infection, among these the most common ones are associated to the therapeutics used in the treatment of complications such as shock, where some drugs such as dopamine offer an increased risk of arrhythmias and mortality from this cause (RR 2.34, 95% CI: 1.46-3.78)^{24,65}. In severely ill patients with electrolyte and internal environment disorders, further enhanced by the inadequate use of diuretics and vasodilators, the probability of occurrence of

arrhythmias increases.

Suspension of the patient's basic medical treatment or interaction with new drugs that are being tested for COVID-19, show a greater propensity for the occurrence of life-threatening arrhythmias^{37,38}.

Lopinavir/ritonavir, an antiviral drug combination included in the therapeutic protocol for these patients, exerts its effect by inhibiting viral RNA replication⁶⁶. This drug can prolong the PR and QT intervals, particularly in patients with basal PR and QT disturbances (long QT) and in those who show an added risk due to the use of therapeutics capable of prolonging this interval⁶⁷.

Chloroquine and its derivative hydroxychloroquine are antimalarial agents that block virus infection by increasing the endosomal pH required for the virus-cell fusion. Their inhibitory activity against SARS-CoV-2 has been demonstrated *in vitro*⁶⁸. However, both compounds show a potential (intermediate to late) for myocardial toxicity, which manifests as restrictive or dilated cardiomyopathy or conduc-

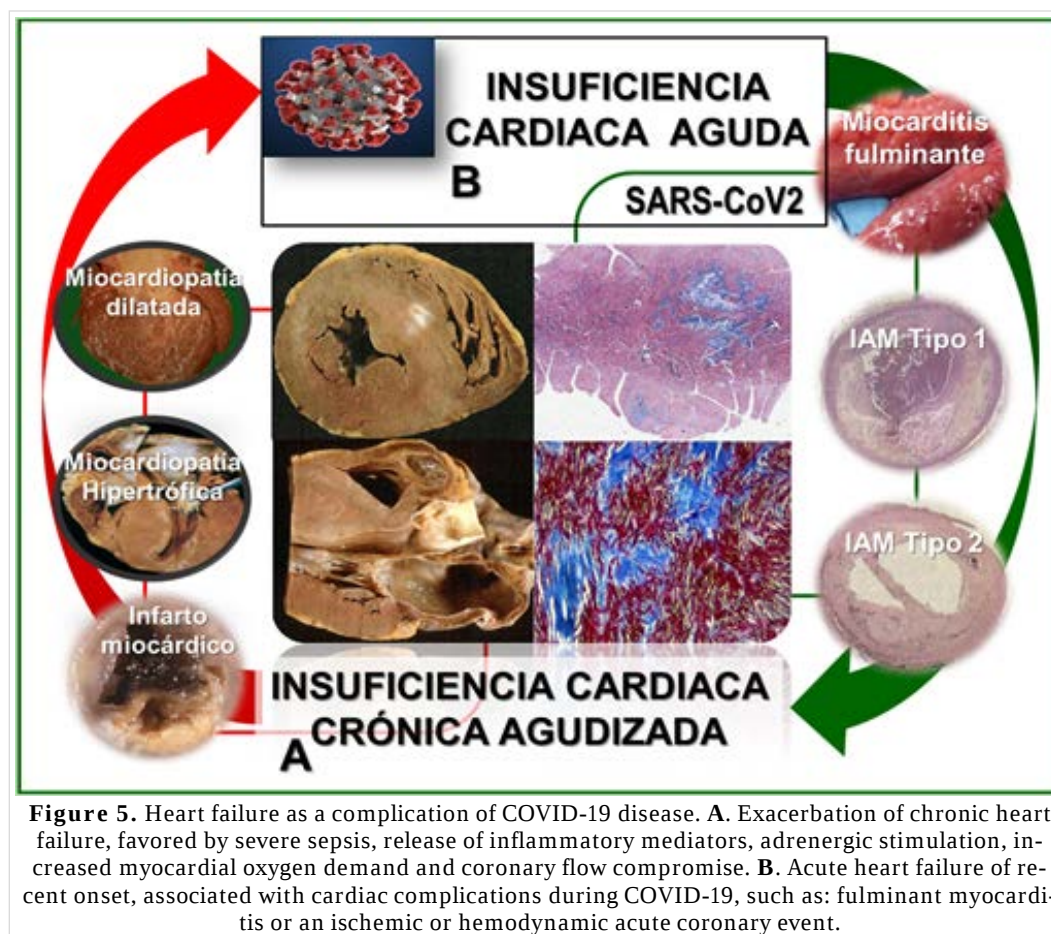


Figure 5. Heart failure as a complication of COVID-19 disease. **A.** Exacerbation of chronic heart failure, favored by severe sepsis, release of inflammatory mediators, adrenergic stimulation, increased myocardial oxygen demand and coronary flow compromise. **B.** Acute heart failure of recent onset, associated with cardiac complications during COVID-19, such as: fulminant myocarditis or an ischemic or hemodynamic acute coronary event.

tion disturbances, attributed to intracellular inhibition of lysosomal enzymes in the myocyte. Both agents are associated with an increased risk of sudden death events in these patients during the pandemic, due to complex ventricular arrhythmias of *torsades de pointes* type, triggered by the presence of prolonged QT^{64,67}.

In the race against time in pursuit of effective therapies against COVID-19, the use of antibiotics such as azithromycin in combination with other drugs (lopinavir/ritonavir and chloroquine/hydroxychloroquine)⁷ has become available. This drug included in group B, with isolated reports of *torsades de pointes* and prolongation of the corrected QT (QTc) interval⁶⁹ is responsible for sudden death especially in association with factors such as age, gender and disturbances of the internal environment, frequent conditions in severely ill patients, in the course of the current pandemic due to COVID-19⁶⁴.

The administration of chloroquine, hydroxychloroquine, azithromycin and lopinavir/ritonavir shows, among its adverse effects, prolongation of the QT interval and appearance of complex ventricular arrhythmias such as *torsades de pointes*³⁵. If we consider that most of patients who died from COVID-19 were elderly adults^{12,13} with cardiac comorbidities^{4,6,12,16}, the use of these drugs could potentially increase the risk of drug-induced sudden death^{10,64,70}.

A thorough review of the pathophysiological mechanisms of cardiovascular complications in patients with COVID-19 leading to the occurrence of sudden death is called for in a forthcoming paper.

Venous thromboembolic disease

In patients admitted due to severe COVID-19 disease there is a high risk of venous thromboembolism. Factors such as advanced age, critical disease, prolonged immobilization, obesity, systemic inflammation, hypoxemia, abnormal coagulation status and multi-organ dysfunction increase its probability^{63,71}. A multicenter study in China showed that high D-dimer levels (> 1 g/L) were significantly associated with in-hospital mortality, with an effect measure OR 18.4 (95% CI: 2.64-128.5, p=0.003) after a multivariate adjustment¹².

The diagnosis of pulmonary embolism, that is a challenge even under normal conditions, is often more difficult in the course of COVID-19 infection, so it is advisable to consider as a reasonable diagnosis of pulmonary thromboembolism any patient with

unexplained acute respiratory worsening, new-onset tachycardia, low blood pressure not attributable to sepsis, hypovolemia or arrhythmia, suggestive electrocardiographic changes and signs of deep vein thrombosis^{31,72}.

Another comparative study between living and deceased patients with COVID-19 showed that patients who did not survive the disease had significantly higher levels of D-dimer and fibrin degradation products, hence 71.4% of the cases met the clinical criteria for disseminated intravascular coagulation⁷³. This result allows to infer that this coagulation disorder is one of the death mechanisms in these patients¹¹.

CONCLUSIONS

The scientific evidence that is emerging in parallel with the evolution of the COVID-19 pandemic as a result of multicenter studies and epidemiological series worldwide, allows a better understanding of the systemic effects of the disease beyond the initial pulmonary damage and its extension to the cardiovascular system, which determines the prognosis and survival of patients. Identifying the factors related to cardiovascular disease, the pathophysiological mechanisms of infection that facilitate myocardial and vascular damage, and the effects of treatment are important in this disease care. The correct evaluation and stratification of patients, prevention, diagnosis and early treatment of complications are essential pillars in the reduction of morbidity and mortality due to COVID-19.

REFERENCES

1. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(3):247-50. [DOI]
2. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1798-800. [DOI]
3. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(5):259-60. [DOI]
4. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected

- Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. [DOI]
5. Kahn JS, McIntosh K. History and recent advances in coronavirus discovery. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(Supl 11):S223-7. [DOI]
6. 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. [DOI]
7. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, *et al*. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2352-71. [DOI]
8. World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Reporte 23 de diciembre de 2020 [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 [cited Dec 10, 2020]. Available at: <https://covid19.who.int/>
9. Sitio oficial del Ministerio de Salud pública (MINSAP). Información oficial sobre Coronavirus. Reporte 23 de diciembre de 2020 [Internet]. La Habana: 2020 [cited Dec 10, 2020]. Available at: <https://salud.msp.gob.cu/>
10. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42. [DOI]
11. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, *et al*. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934-43. [DOI]
12. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al*. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. [DOI]
13. Worldometer. Coronavirus (COVID-19) Mortality Rate [Internet]. Worldometer. [cited Dec 10, 2020]. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-death-rate/>
14. Zidar DA, Al-Kindi SG, Liu Y, Krieger NI, Perzynski AT, Osnard M, *et al*. Association of Lymphopenia With Risk of Mortality Among Adults in the US General Population. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2019 [cited Oct 13, 2020];2(12):e1916526. Available at: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.16526>
15. Ganatra S, Hammond SP, Nohria A. The Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Threat for Patients With Cardiovascular Disease and Cancer. *JACC CardioOncol* [Internet]. 2020 [cited Oct 13, 2020];2(2):350-5. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2020.03.001>
16. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, *et al*. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(5):531-8. [DOI]
17. 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 [cited Oct 14, 2020];7(1):11. Available at: <http://dx.doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
18. Paz Ocaranza M, Riquelme JA, García L, Jalil JE, Chiong M, Santos RAS, *et al*. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(2):116-29. [DOI]
19. Nicin L, Abplanalp WT, Mellentin H, Kattih B, Tombor L, John D, *et al*. Cell type-specific expression of the putative SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human hearts. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1804-6. [DOI]
20. Soler MJ, Lloveras J, Batlle D. Enzima conversiva de la angiotensina 2 y su papel emergente en la regulación del sistema renina-angiotensina. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(6):230-6. [DOI]
21. de la Torre Fonseca LM. Lesión miocárdica en el paciente con COVID-19. *CorSalud* [Internet]. 2020 [cited Oct 15, 2020];12(2):171-83. Available at: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/623/1205>
22. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, *et al*. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005;111(20):2605-10. [DOI]
23. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, *et al*. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(7):618-25. [DOI]
24. Figueroa Triana JF, Salas Márquez DA, Cabrera Silva JS, Alvarado Castro CC, Buitrago Sandoval AF. COVID-19 y enfermedad cardiovascular. *Rev*

- Colomb Card. 2020;27(3):166-74. [DOI]
25. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the perfusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260-3. [DOI]
 26. Diaz JH. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *J Travel Med* [Internet]. 2020 [cited Oct 18, 2020]; 27(3):taaa041. Available at: <http://dx.doi.org/10.1093/jtm/taaa041>
 27. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e21. [DOI]
 28. Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? *J Hypertens*. 2020;38(5):781-2. [DOI]
 29. López-Ponce de León JD, Cárdenas-Marín PA, Giraldo-González GC, Herrera-Escandón A. Coronavirus - COVID 19: Más allá de la enfermedad pulmonar, qué es y qué sabemos del vínculo con el sistema cardiovascular. *Rev Colomb Cardiol*. 2020;27(3):142-52. [DOI]
 30. Weiss P, Murdoch DR. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1014-5. [DOI]
 31. Prohías Martínez JA. Consideraciones para los cardiólogos que están en primera línea en la atención al COVID-19. *Rev Cuban Cardiol* [Internet]. 2020 [cited Oct 21, 2020];26(2):e996. Available at: <http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/996/pdf>
 32. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, *et al.* Consenso ESC 2018 sobre la cuarta definición universal del infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(1):72.e1-e27. [DOI]
 33. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, Slater JN, Mancini GB, Feit F, *et al.* Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation*. 2011;124(13):1414-25. [DOI]
 34. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation*. 2004;109(21):2518-23. [DOI]
 35. 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 Oct 21, 2020];12(1):54-9. Available at: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/601/1108>
 36. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Eng J Med*. 2020;382:1708-20. [DOI]
 37. Chatre C, Roubille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers YM. Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature. *Drug Saf*. 2018;41(10):919-31. [DOI]
 38. Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina FJ, Díez-Villanueva P, Ayesta A, Forés JS, *et al.* Coronavirus: la emergencia geriátrica de 2020. Documento conjunto de la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología y la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73(7):569-76. [DOI]
 39. 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*. 2020;5(7):802-10. [DOI]
 40. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J*. 2021;42(2):206. [DOI]
 41. Wong CK, Lam CW, Wu AK, Ip WK, Lee NL, Chan IH, *et al.* Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2004;136(1):95-103. [DOI]
 42. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4. [DOI]
 43. Rivara MB, Bajwa EK, Januzzi JL, Gong MN, Thompson BT, Christiani DC. Prognostic significance of elevated cardiac troponin-T levels in acute respiratory distress syndrome patients. *PLoS One* [Internet]. 2012 [cited Oct 28, 2020]; 7(7):e40515. Available at: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0040515>
 44. 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*. 2020;5(7):811-8. [DOI]

45. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(3):390-1. [DOI]
46. Gao L, Jiang D, Wen XS, Cheng XC, Sun M, He B, *et al.* Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. *Respir Res* [Internet]. 2020 [cited Oct 28, 2020];21(1):83. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01352-w>
47. Goritsas C, Fasoulaki M, Paissios NP, Giakoumaki E, Alamanos Y, Nikolaou NI. Brain natriuretic peptide plasma levels as a marker of prognosis in patients with community acquired infection. *Eur J Emerg Med.* 2010;17(5):293-5. [DOI]
48. Januzzi JL. Troponin and BNP Use in COVID-19 [Internet]. American College of Cardiology. 2020 [cited Oct 30, 2020]. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/18/15/25/troponin-and-bnp-use-in-covid19>
49. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, Topkara VK, Clerkin KJ, Horn E, *et al.* The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation.* 2020;141(23):1930-6. [DOI]
50. Alhogbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med.* 2016;36(1):78-80. [DOI]
51. Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL. Seasonal Influenza Infections and Cardiovascular Disease Mortality. *JAMA Cardiol.* 2016;1(3):274-81. [DOI]
52. Wei X, Fang Y, Hu H. Glucocorticoid and immunoglobulin to treat viral fulminant myocarditis. *Eur Heart J.* 2020;41(22):2122. [DOI]
53. Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M, *et al.* Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol.* 2020;33(6):1007-14. [DOI]
54. Ammirati E, Veronese G, Brambatti M, Merlo M, Cipriani M, Potena L, *et al.* Fulminant Versus Acute Nonfulminant Myocarditis in Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(3):299-311. [DOI]
55. 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.* 2020;46(5):846-8. [DOI]
56. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, *et al.* Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med.* 2018; 378(4):345-53. [DOI]
57. Ochoa Montes LA, González Lugo M, Tamayo Vicente DN, Araujo González RE, Santos Medina M. Mortalidad pre hospitalaria en el Infarto agudo del miocardio. Variables asociadas. *Rev Cuban Cardiol* [Internet]. 2019 [cited Nov 2, 2020]; 25(3). Available at: <http://www.revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/903/pdf>
58. Tam CF, Cheung KS, Lam S, Wong A, Yung A, Sze M, *et al.* Impact of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak on ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction Care in Hong Kong, China. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. 2020 [cited Nov 2, 2020];13(4):e006631. Available at: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006631>
59. Cox CE. COVID-19 Poised to Upend the Cath Lab, ACC and SCAI Say. [Internet]. TCTMD (Cardiovascular Research Foundation). 2020 [cited Nov 2, 2020]. Available at: <https://www.tctmd.com/news/covid-19-poised-upend-cath-lab-acc-and-scai-say>
60. Zeng J, Huang J, Pan L. How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan Provincial People's Hospital. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1111-3. [DOI]
61. The Lancet Respiratory Medicine. COVID-19: delay, mitigate, and communicate. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):321. [DOI]
62. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, *et al.* 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018; 39(2):119-77. [DOI]
63. Mesa González M, Correa Padilla JM, Abreu Cruz AA. Complicaciones cardiovasculares en COVID-19. *Boletín científico del CIMEQ* [Internet]. 2020 [cited Nov 6, 2020];1(16):6. Available at: <https://files.sld.cu/cimeq/files/2020/06/Bol-CCimeq-2020-1-16-pag5-6.pdf>
64. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc.* 2020;95(6):1213-21. [DOI]
65. Alhazzani W, Möller MH, Arabi YM, Loeb M,

- Gong MN, Fan E, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020;46(5):854-87. [DOI]
66. Elfiky AA. Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19. *Life Sci* [Internet]. 2020 [cited Nov 6, 2020];248:117477. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117477>
 67. Alfonso Rodríguez E, Llerena Rojas LD, Rodríguez Nande LM. Consideraciones para pacientes con enfermedades cardiovasculares durante la pandemia de la COVID-19. *Rev Cuban Invest Bioméd* [Internet]. 2020 [cited Nov 6, 2020];39(3):e795. Available at: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/795/734>
 68. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020;14(1):72-3. [DOI]
 69. Choi Y, Lim HS, Chung D, Choi JG, Yoon D. Risk Evaluation of Azithromycin-Induced QT Prolongation in Real-World Practice. *Biomed Res Int* [Internet]. 2018 [cited Nov 9, 2020];2018:1574806. Available at: <https://doi.org/10.1155/2018/1574806>
 70. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, *et al.* Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020;323(15):1488-94. [DOI]
 71. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, *et al.* Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol.* 2020;95(6):E131-E134. [DOI]
 72. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):831-40. [DOI]
 73. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):844-7. [DOI]