

Daño miocárdico en la COVID-19

Myocardial Damage in COVID-19

Mirtha López Ramírez^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1307-807X>

Patricia Elizabeth Guayaulema Cudco¹ <https://orcid.org/0000-0003-3186-5317>

Teddy Osmin Tamargo Barbeito¹ <https://orcid.org/0000-0002-9107-9601>

¹Hospital Clínico Quirúrgico Docente “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: mirtlr@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La enfermedad por coronavirus ha causado daño miocárdico, razón que ha impactado en las ciencias médicas por lo que ha sido motivo de investigación.

Objetivo: Mostrar a través de resultados de recientes investigaciones, los mecanismos mediante los cuales el virus SARS-CoV-2 produce daño miocárdico en los pacientes afectados por la COVID-19, y su influencia en el pronóstico a corto y largo plazo.

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica de la literatura médica actualizada sobre el tema publicada en idioma inglés y español, indexado en varias bases de datos en el período comprendido de mayo de 2019 a mayo de 2022. De un total de 198 artículos en la revisión, cumplieron con los criterios de selección 78 artículos. Se excluyeron los que no contenían información precisa en cuanto al daño miocárdico provocado por el SARS-CoV-2.

Resultados: Se han descrito varios mecanismos que pueden ser los desencadenantes entre los que se destacan: daño directo por angiotensina II, lesión inducida por hipoxia, daño microvascular miocárdico y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Conclusiones: Los diferentes mecanismos por los cuales el virus SARS-CoV-2 produce daño miocárdico, hacen que los pacientes con la COVID-19 tengan más probabilidades de sufrir una lesión miocárdica. Las manifestaciones clínicas en pacientes con la COVID-19 como miocarditis, insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas, síndrome coronario agudo y derrame pericárdico, son más comunes en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular que desfavorecen su pronóstico.

Palabras clave: infecciones por coronavirus; daño miocárdico; lesión miocárdica COVID-19, SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Introduction: Coronavirus disease has caused myocardial damage. This reality has impacted medical sciences and it has been the subject of research.

Objective: To show, through the results of recent research, the mechanisms by which the SARS-CoV-2 virus produces myocardial damage in patients affected by COVID-19, and its influence on short- and long-term prognosis.

Methods: A bibliographic search was carried out of the updated medical literature on the topic published in English and Spanish, indexed in several databases from May 2019 to May 2022. One hundred ninety-eight articles were included in the review, only 78 met the selection criteria. Those that did not contain precise information regarding myocardial damage caused by SARS-CoV-2 were excluded.

Results: Several mechanisms have been described as probable triggers, standing out direct damage by angiotensin II, hypoxia-induced injury, myocardial microvascular damage and systemic inflammatory response syndrome.

Conclusions: The different mechanisms by which SARS-CoV-2 virus produces myocardial damage make COVID-19 patients more likely to suffer myocardial injury. Clinical manifestations in COVID-19 patients such as myocarditis, heart failure, cardiac arrhythmias, acute coronary syndrome and pericardial effusion are more common in patients with history of cardiovascular disease, which do not favors their prognosis.

Keywords: coronavirus infections; myocardial damage; myocardial injury COVID-19, SARS-CoV-2.

Recibido: 10/01/2023

Aceptado: 03/10/2023

Introducción

En China en la ciudad de Wuhan el 31 de diciembre de 2019, autoridades de la salud reportaron la aparición de una neumonía severa; el 9 de enero de 2020 se identificó el SARS-CoV-2, a esta enfermedad se le denominó la COVID-19. Ha causado más de 6,5 millones de muertes y más de 480 millones de casos confirmados en todo el mundo.^(1,2)

El síndrome de dificultad respiratoria aguda es la manifestación más frecuente de la COVID-19, sin embargo, los informes de Europa y China, también han demostrado daños cardíacos. Los pacientes con la COVID-19 y con antecedentes de enfermedad cardiovascular (ECV) tienen más riesgo de padecer una lesión miocárdica; la cual puede triplicar la mortalidad.^(3,4)

Se considera daño miocárdico cuando los niveles de troponina I o T, están por encima del percentil 99, según el límite de referencia de cada población. El daño miocárdico es considerado agudo si hay un incremento y/o caída del nivel de troponina cardíaca.

La etiología del daño miocárdico es diversa ya que va desde el infarto de miocardio con sus diferentes tipos (1, 2, 3, 4 y 5) a mecanismos no coronarios (miocarditis, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal, sepsis, entre otras etiologías). En el caso de COVID-19 esta definición es aplicable.⁽⁵⁾

La frecuencia de lesión cardíaca en pacientes con la COVID-19 es entre 13 y 41 % según los niveles de troponinas. También se ha comprobado que el 35 % de los pacientes en las unidades de cuidados intensivos (UCI) por la COVID-19 presentan daño miocárdico. A su vez esta complicación es menos común en niños y adolescentes.⁽⁶⁾

El daño miocárdico está asociado a un peor pronóstico, En un estudio realizado en Nueva York con 2 736 pacientes hospitalizados entre febrero y abril de 2020 con la COVID-19,

detectó la presencia y la severidad del daño miocárdico a través de los niveles de troponina I, así como su relación con el pronóstico. Este estudio concluyó que la presencia de daño miocárdico, incluso con una elevación leve de troponinas está asociada al curso hospitalario más prolongado, con complicaciones y de mayor mortalidad.⁽³⁾

Este estudio de revisión tuvo el objetivo de describir los principales mecanismos mediante los cuales el virus SARS-CoV-2 produce daño miocárdico en los pacientes afectados por la COVID-19, así como su influencia en el pronóstico a corto y a largo plazo.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva de la literatura médica actualizada relacionada con el tema, indexada en PubMed, Elsevier y en las bases de datos de *Science Direct* y SciELO en los idiomas español e inglés en el período comprendido de mayo de 2019 hasta mayo del 2022.

Se utilizaron seis estrategias de búsqueda que consistieron en una combinación de descriptores con operadores booleanos; una forma restringida “AND” para términos no homólogos, una forma aditiva “OR” para homólogos en la búsqueda en inglés. En caso de los términos en español se utilizaron “Y”, además, para los homólogos “O”:

En inglés:

- “COVID-19” (OR) “SARS-Cov-2” (AND) “myocardial damage” (OR) “myocardial injury”.
- “COVID-19” (OR) “SARS-CoV-2” (AND) “cytokine storm” (OR) “direct damage by Angiotensin II” (OR) “hypoxia-induced injury” (OR) “myocardial microvascular damage”.
- “Systemic inflammatory response síndrome” (AND) “cytokine storm” (OR) “Myocardial inflammation” OR “direct viral injury”.
- “Acute myocardial infarction” (OR) “Takotsubo heart disease” (OR) “COVID-19 treatment” (AND) “myocardial damage”.
- “COVID-19” (OR) “SARS-Cov-2” (AND) “prognosis of myocardial damage” (OR) “persistent myocardial damage in recovered patients” OR “drugs that can improve outcome in patients with myocardial damage”.
- “COVID-19” (OR) “SARS-Cov-2” (AND) “Omicron variant” (OR) “myocardial damage”.

En español:

- “COVID-19” (O) “SARS-Cov-2” (Y) “daño miocárdico” (O) “lesión miocárdica”.
- “COVID-19” (O) “SARS-CoV-2” (Y) “tormenta de citocinas” (O) “daño directo por angiotensina II” (O) “lesión inducida por hipoxia” (O) “daño microvascular miocárdico”.

- “Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica” (Y) “tormenta de citoquinas” (O) “Inflamación del miocardio” (O) “lesión viral directa”.
- “Infarto agudo de miocardio” (O) “enfermedad cardíaca de Takotsubo” (O) “tratamiento de COVID-19” Y “daño miocárdico”.
- “COVID-19” (O) “SARS-Cov-2” (Y) “pronóstico de daño miocárdico” (O) “daño miocárdico persistente en pacientes recuperados” (O) “medicamentos que pueden mejorar el resultado en pacientes con daño miocárdico”.
- “COVID-19” (O) “SARS-Cov-2” (Y) “Variante Omicron” (O) “daño miocárdico”.

Se revisaron artículos de investigación que hicieran referencia específicamente al tema de estudio, se incluyeron los artículos publicados de 2019 en adelante que correspondieran con la COVID-19; los artículos relacionados con otros temas se restringieron al período de 2010 a 2022, se incluyeron los artículos seleccionados originalmente.

Inicialmente, 198 artículos cumplieron con los criterios de búsqueda. Artículos duplicados o artículos no relacionados con daño miocárdico o lesión miocárdica y los que estudiaron únicamente las características clínicas de los pacientes. Se excluyeron las pruebas de laboratorio o tratamientos cuando no estuviesen implicados en el daño miocárdico.

Se incluyeron 78 artículos que cumplieron con los criterios de selección: 4 metanálisis, 35 artículos de investigaciones originales, 34 artículos de revisión, 3 comentarios, y 2 sitios *web*. Los *preprints* no se incluyeron en la búsqueda.

Resultados

Mecanismos del daño miocárdico en pacientes con la COVID-19

Existen varios mecanismos potenciales responsables de efectos agudos sobre el sistema cardiovascular, en infecciones virales, estos incrementan el riesgo de infarto agudo de miocardio (IMA), insuficiencia cardíaca (IC) y arritmias cardíacas, que ensombrece el pronóstico.⁽⁷⁾

Los autores plantean la hipótesis de que la causa exacta mediante la cual el coronavirus produce daño miocárdico agudo no está totalmente establecida; aunque varios mecanismos pueden ser desencadenantes como: daño directo por angiotensina II, lesión inducida por hipoxia, daño microvascular miocárdico y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Se describirán también otros mecanismos importantes que implican la lesión miocárdica aguda por el SARS-CoV-2.

Daño directo por angiotensina II

La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2) es una carbopeptidasa que se expresa principalmente en la membrana celular del corazón y los pulmones, también está presente en las células endoteliales como: testículos, intestino y riñones. La función de la ACE2 es la transformación de la angiotensina I en angiotensina II. La ACE 2 se ha relacionado con la protección frente a la hipertensión, la arteriosclerosis y otros procesos vasculares y pulmonares. En el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) el angiotensinógeno por la acción de la renina se convierte en angiotensina 1 (agente vasoconstrictor local y sistémico), que a su vez por la acción de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE 1)

se convierte en angiotensina 2, poderoso agente vasoconstrictor local y sistémico que induce hipertrofia y fibrosis en el tejido miocárdico.

La ACE 2 degrada la angiotensina 2 en angiotensina 1-7, y en menor medida convierte la angiotensina 1 en angiotensina 1-9, ambos péptidos (angiotensina 1-7 y angiotensina 1-9) tienen una actividad antiinflamatoria vasodilatadora, antioxidante y antifibróticas, que atenúan los efectos deletéreos de la angiotensina 2.

La concentración balanceada de ambas enzimas convertidoras de angiotensina en los riñones y el corazón, garantizan la adecuada regulación de la diuresis y tensión arterial (TA). Por tanto, la desregulación del SRAA induce inflamación y remodelado estructural, lo que interviene en la génesis de enfermedades cardiovasculares.⁽⁸⁾

En la infección por SARS-CoV-2, los aerosoles de partículas virales llegan y se diseminan por la vía respiratoria el virus emplea la ACE 2 como receptor funcional para introducirse en las células del tracto respiratorio y facilitar la infección.

La proteína S (*spikeprotein*) del virus contiene el dominio de unión al receptor de ECA 2 y con la ayuda de la serina proteasa TMPRSS2, permite la fusión de ambas membranas y de esta manera la entrada del genoma viral en el interior celular que invade las células epiteliales alveolares, simultáneamente, infectan a otras células cercanas por su potencial paracrino lo que produce síntomas respiratorios.^(9,10)

Por otra parte la unión del virus a la ECA 2 inhibe su actividad, por lo que provoca niveles elevados de angiotensina 2 y acelera la aparición, desarrollo y descompensación de las enfermedades cardiovasculares preexistentes, con una peor evolución de la enfermedad en comparación con los individuos sanos.⁽¹¹⁾

Se ha descrito que los casos graves de la COVID-19 presentan niveles muy elevados de angiotensina II. El nivel de angiotensina II se ha correlacionado con la carga viral debido a inhibición de la ECA-2 por parte del virus. Lo anterior también fue observado en el brote producido por SARS en 2003.⁽¹²⁾

Teniendo en cuenta lo anterior este es uno de los mecanismos más importantes en el desarrollo del daño miocárdico en los pacientes con la COVID-19.

Lesión inducida por hipoxia

Existen tres fases fundamentales en la progresión de la enfermedad aguda por la COVID-19:

- En la fase de infección temprana: El virus infiltra parénquima pulmonar donde prolifera, produce una respuesta inflamatoria innata y aparecen las manifestaciones de la enfermedad.⁽¹³⁾
- Fase pulmonar: Se extiende el daño pulmonar y aparece la hipoxia y el estrés cardiovascular. Se produce un incremento del gasto cardíaco que es insuficiente para suplir la demanda de oxígeno. El desequilibrio progresivo entre oferta y demanda de oxígeno conlleva a una deuda de O₂ y posteriormente a la hipoxia celular. Al empeorar la hipoxia se agotan las reservas disponibles de adenosintrifosfato (ATP), por lo que el metabolismo aeróbico pasa a ser anaeróbico, el cual solo produce la octava parte de la energía necesaria. Además, resulta en un desbalance entre oferta y demanda en los tejidos, principalmente del corazón.

La deuda de O₂ también da lugar a acidosis metabólica intracelular con daño mitocondrial; la mitocondria sufre hinchamiento y daño irreversible en su membrana dando lugar a lesión cardíaca aguda.⁽¹⁴⁾

- Fase grave de hiperinflamación: aumenta la permeabilidad endotelial y se produce la ocupación del alveolo por un edema rico en proteínas que favorece la aparición de insuficiencia respiratoria. Lo anterior incrementa el gasto cardíaco y la perfusión de zonas no ventiladas que empeoran el efecto de cortocircuito y la hipoxemia. Se liberan mediadores inflamatorios que producen broncoconstricción y vasoconstricción pulmonar que empeoran la hipoxemia, y aumenta la poscarga del ventrículo derecho (VD) con aumento de la tensión pared, dilatación e isquemia, así como fallo del VD por cor pulmonale agudo y daño miocárdico grave.⁽¹⁵⁾

Daño microvascular miocárdico

Los mecanismos que pueden provocar lesión endotelial pueden ser lesiones por radicales libres y enzimas proteolíticas. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) potencia la acción tóxica de los leucocitos polimorfonucleares; las citocinas como IL-6 y TNF- α inducen apoptosis en las células endoteliales. También se produce lesión endotelial directa por linfocitos CD8 y células asesinas naturales (NK) y el mecanismo de isquemia que disminuye los niveles de ATP en las células endoteliales e inducen apoptosis.⁽¹⁶⁾

La evidencia sugiere que los signos y síntomas de la infección por SARS-CoV-2 se asemejan a la disfunción endotelial, sugerida como el principal proceso fisiopatológico en varias infecciones virales, incluidos los coronavirus previos.⁽¹⁷⁾

El glicocáliz que tapiza la superficie luminal de las células endoteliales y mantiene la integridad vascular, al atravesar el capilar los leucocitos aplastan el glicocáliz y lo deforman transitoriamente, lo cual en condiciones normales, se corrige rápidamente debido a la elasticidad de las proteínas centrales.

En la infección por el SARS-CoV-2 que genera la inflamación mediada por las citosinas, la activación de las proteasas degrada parcialmente la capa de glucocáliz con pérdida de su capacidad para regular el grado de captura de los leucocitos, con el reclutamiento y extravasación.⁽¹⁸⁾

Los neutrófilos reclutados promueven la inflamación y más las lesiones liberando TNF- α , interleuquina (IL)-1 e IL-8. A su vez las células endoteliales producen macrovesículas en respuesta a la inflamación que también estimulan la unión de neutrófilos y se genera un círculo vicioso que incrementa la inflamación y lesión endotelial.⁽¹⁹⁾

Las citocinas como IL-6 y TNF- α inducen apoptosis en las células endoteliales: También en la función endotelial intervienen mediadores inflamatorios. Su desregulación puede alterar la vasodilatación de la microcirculación coronaria que produce daño miocárdico. Estudios histológicos posmortem en pacientes con la COVID-19 encontraron células inflamatorias asociadas al endotelio y cuerpos apoptóticos en el corazón, el intestino delgado y el pulmón.⁽²⁰⁾

El infiltrado de citoquinas induce apoptosis en las células endoteliales sin necesidad de entrada del virus en la célula huésped, basta con la unión a la superficie de la célula y la posterior actividad proinflamatoria con señalización de la vía apoptótica. Anormalidades metabólicas, estrés oxidativo, quimiocinas y citocinas producen lesión de las células

endoteliales. A pesar de que los efectos tóxicos pueden ser directos por regulación epigenética alterada, los neutrófilos y macrófagos reclutados, productos de la propia lesión vascular también contribuyen a la apoptosis.⁽²¹⁾

Cuando ocurre la muerte celular y la activación inmune, las histonas y nucleosomas, inducen citotoxicidad por aumento de la permeabilidad de la membrana celular a los iones de calcio y activación de células inmunes innatas como el complemento, esto provoca un entorno proinflamatorio estéril.

El sistema del complemento es parte de la inmunidad innata y aunque impide las infecciones, su activación en exceso puede ser perjudicial.⁽²²⁾ En estudios previos sobre infección por coronavirus se detectó activación del componente del complemento C3, a su vez en las formas graves de la COVID-19, se han mostrado otros productos de activación del complemento (C5b-9, C4d) que potencian su acción, lo cual provoca lesión de células endoteliales, activación plaquetaria, leucocitaria y trombosis en la microcirculación.⁽²³⁾

Se han descrito casos de vasculitis principalmente en niños con SARS-CoV-2, que van desde una vasculitis linfocítica con lesiones cutáneas, hasta una vasculitis sistémica similar a la enfermedad de Kawasaki, producida por un exceso de inmunidad innata en respuesta a los patógenos del virus. El SARS-CoV-2 al unirse a la ECA 2 activa las vías de genes, con hiperrespuestas inmunes, reducción de linfocitos, aumento de los monocitos, que secretan citocinas y aumento de las respuestas de las células B y T, con efecto perjudicial para las células endoteliales.⁽²⁴⁾

La liberación de angiotensina 2, reduce la capacidad vasodilatadora de la microcirculación coronaria. Estudios en pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y sepsis, muestran que los valores séricos elevados de ECA y angiotensina 2 se han asociado con disfunción microvascular.⁽²⁵⁾ La hipoxia en las formas graves de la COVID-19 produce alteraciones endoteliales y un estado de hipercoagulabilidad; además, induce a una vasoconstricción que provoca disfunción endotelial y disminución del flujo sanguíneo.⁽²⁶⁾

Se produce un cambio del fenotipo anticoagulante y antiinflamatorio del endotelio a un fenotipo procoagulante y proinflamatorio. La evidencia explica que las formas graves de esta enfermedad tienen una fisiopatología semejante a la de las microangiopatías trombóticas mediadas por el complemento, un importante regulador de los síntomas de lesión endotelial en la COVID-19.⁽²⁷⁾

Los pericitos presentan gran cantidad de receptores para ECA 2 y constituyen células diana en la COVID-19, esto resulta en disfunción microvascular y de células endoteliales. Estos receptores también se expresan en los miocitos cardíacos, los podocitos, las células epiteliales tubulares del riñón y en la vasculatura del cerebro, lo cual justifica la aparición de lesiones cardíacas, renales y del sistema nervioso central, se ha propuesto que la lesión endotelial y la rotura de capilares cerebrales ocurre antes que el daño neuronal.⁽²⁸⁾

La inflamación del miocardio en los pacientes con la COVID-19 está dada por la respuesta inflamatoria sistémica y la lesión viral directa.

Respuesta inflamatoria sistémica

Posterior a la invasión viral SARS-CoV-2 en las células epiteliales respiratorias y los macrófagos alveolares se generan alarminas, interferones e inflamación, activándose las respuestas inmunitarias innatas y adquiridas. Las innatas contienen inmediatamente la

replicación y diseminación viral, pero las adquiridas demorarán, porque necesitan de expansiones clonales de células de antígeno específicas.

Los anticuerpos neutralizan la diseminación viral e impiden que nuevos virus infecten células sanas, mientras que los linfocitos citotóxicos destruirán las células infectadas. Cuando el virus persiste y es resistente la respuesta inflamatoria se prolongará en el tiempo y mediante la retroalimentación provocará la liberación masiva de citocinas y el daño a los tejidos del huésped entre ellos el corazón.

En la sangre se pueden cuantificar incrementos de IL-6 hasta de 19 veces con drásticas reducciones de interferón (IFN)- α (que son los responsables de la defensa antiviral innata). Además, los macrófagos, las células dendríticas y neutrófilos reclutados al pulmón producirán excesivas cantidades de IL-1, TNF- α e IFN-*gamma*.⁽²⁹⁾

De esta forma como parte de la respuesta inflamatoria sistémica en pacientes con la COVID 19 se desencadena una tormenta de citocinas con un aumento de citocinas proinflamatorias: IFN-*gamma*, TNF α , interleucinas (IL-1 β , IL-6, IL-12) y quimiocinas las que generan una respuesta inflamatoria generalizada. El TNF α , IL-6 y la IL-1 β , disminuyen la contractilidad miocárdica y facilitan la apoptosis en el daño isquémico; además, de contribuir a la dilatación cardíaca.

Las citoquinas aumentan la actividad inflamatoria en las paredes de los vasos coronarios y dentro de las placas de ateromas, que generan inestabilidad, susceptibilidad y secundariamente ruptura, lo que unido a una mayor actividad procoagulante desencadena la formación de trombos oclusivos. Lo anterior produce lesión cardíaca que da lugar a eventos arrítmicos, elevación de marcadores de daño miocárdico, fenómenos ateroscleróticos, fibrosis cardíaca, remodelado vascular con hipertensión pulmonar y riesgo cardiovascular aumentado.⁽⁴⁾

En un estudio retrospectivo se encontró que los aumentos en la hs-cTnI, CK-MB, IL-6, proteína C reactiva y procalcitonina en suero de pacientes con la COVID-19 se vincularon con una disminución en los recuentos de linfocitos y las proporciones de CD4/CD8, lo que sugiere que la infección por SARS-CoV-2 puede provocar daño cardíaco a través de las respuestas inflamatorias excesivas.^(30,31)

Por tanto, en la infección por la COVID-19 se genera un estado protrombótico que, junto con la afección viral vascular, pueden desencadenar eventos trombóticos e isquémicos secundarios a daño microvascular o desestabilización de placas de ateroma previas.

Lesión viral directa

En un estudio realizado por la Facultad de Medicina de la Universidad de Washington, publicado en la Revista *Journal of the American College of Cardiology: Basic to Translational Science*: evidenció que el virus invade y se replica en el interior de las células del músculo cardíaco, generando la muerte celular y frena la contracción muscular cardíaca.

Lo anterior expuesto ha generado el debate sobre si el daño miocárdico ¿se debe a una infección directa del corazón o a una respuesta inflamatoria sistémica por infección pulmonar? La infección por coronavirus en los cardiomiocitos provocó déficits contráctiles, producción de citocinas, desensamblaje del sarcómero y muerte celular.

El 7,5 % de las células miocárdicas tienen expresión de ECA2 positiva, esto podría influir en la entrada del SARS-CoV2 en los cardiomiocitos y causar cardiotoxicidad directa. La

evidencia es limitada en cuanto a demostración fehaciente de la presencia de partículas virales o RNA viral en los cardiomiocitos de biopsias miocárdicas o en análisis post mortem.⁽³²⁾

Otros mecanismos que provocan daño miocárdico en la infección por SARS-CoV2

La miocarditis viral: como consecuencia de la tormenta de citocinas, ya descrita anteriormente. La carga viral *in vivo*, aumenta y dura más de una semana, lo que sugiere que el virus podría atacar directamente a los cardiomiocitos y causar miocarditis viral.⁽³³⁾ Sin embargo, la revisión de la literatura sugiere, tanto por biopsia endomiocárdica (BEM) como el análisis de las muestras de autopsia, que la miocarditis es un diagnóstico poco común.⁽¹⁾

Las lesiones microvasculares trombóticas: en la infección por la COVID-19 se producen alteraciones de la cascada de coagulación y sistema fibrinolítico lo cual genera un estado procoagulante y da lugar a trombosis en la microcirculación coronaria con daño miocárdico subsecuente.⁽³⁴⁾

En un estudio donde se analizaron los corazones de 22 pacientes fallecidos por la COVID-19 realizado por Fox y otros⁽³⁵⁾ describen en la microscopía electrónica partículas virales en las células endoteliales que pueden causar disfunción microvascular, formación de trombos y muerte celular.

Spiezia y otros⁽³⁶⁾ encontraron que el estado procoagulante se asocia al incremento del fibrinógeno con polimerización excesiva de la fibrina, la formación masiva de fibrina provocada por el virus explica los altos niveles de dímeros D y fibrinógeno en pacientes con la COVID-19 respecto a población general, así como, el menor valor de la antitrombina. La gravedad de la enfermedad es proporcional al aumento del dímero D, lo que traduce una coagulopatía de consumo que empeora el pronóstico.⁽³⁷⁾

Además, la ECA2 se expresa en el endotelio y su activación por citocinas proinflamatorias desencadena producción del factor tisular, adhesión plaquetaria y activación de la cascada de la coagulación.⁽¹³⁾

Por otra parte en estos pacientes se han observado alteraciones de las plaquetas por varias vías: daño indirecto mediante invasión de las células madre hematopoyéticas de la médula ósea, daño directo mediante la activación del complemento y por la inflamación en el pulmón que junto con la hipoxia producida por la neumonía causa agregación plaquetaria y trombosis, con aumento del consumo de las plaquetas.^(38,39)

Un grupo de autores realizó un análisis anatomopatológico de 40 corazones de pacientes hospitalizados que murieron de COVID-19 en Bérgamo (Italia), para determinar los mecanismos patológicos de la lesión cardíaca. Dividieron los corazones según la presencia o ausencia de necrosis aguda de miocitos, estos autores concluyeron que la causa más común de necrosis fueron los microtrombos.⁽⁴⁰⁾

No se han descrito en la literatura⁽⁴¹⁾ diferencias en el ARN viral detectado en los corazones con y sin necrosis miocárdica. Lo que una vez más, sugiere que la invasión viral directa del corazón no es importante en el desarrollo de lesión miocárdica.

La enfermedad cardíaca preexistente: infarto agudo tipo 1, en la infección por la COVID-19 se produce una desestabilización de la placa por un proceso inflamatorio y una liberación de citoquinas y otros mediadores inflamatorios debido a la presencia de placas ateroscleróticas más vulnerable y de mayor carga trombótica.⁽⁴²⁾

La arritmia auricular o ventricular: pueden desencadenar IMA tipo 2: más frecuente en pacientes con antecedentes de enfermedad arterial coronaria (EAC) por menor umbral isquémico. Los desencadenantes de este infarto son la hipotensión, taquicardias, bradicardias, embolia coronaria, insuficiencia respiratoria o anemia severa. En los pacientes con la COVID-19 todas estas etiologías son posibles.

El incremento de la demanda cardiometabólico asociada con la infección sistémica acoplada con la hipoxia, causada por la enfermedad respiratoria aguda, pueden deteriorar la relación de suministro y demanda de oxígeno del miocardio. Este suceso puede conducir a IMA tipo 2.⁽⁴³⁾ Probablemente el infarto del miocardio tipo 2 sea una de las causas más frecuentes de daño miocárdico.⁽⁴⁴⁾

La hipotensión arterial o *shock*: debido al efecto cardiodepresor de las citocinas. La estimulación beta adrenérgica prologada produce lesión miocárdica por reducción del Ca.⁽⁴⁵⁾

La cardiopatía por estrés: cardiopatía de Takotsubo desencadenada por emoción intensa o enfermedad aguda, en este caso la COVID-19, lo cual produce activación adrenérgica. Se ha descrito en varios pacientes con la COVID-19, se manifiesta con elevación de troponinas, disfunción ventricular y daño miocárdico.⁽⁴⁶⁾

Fármacos

Los fármacos también causan daño miocárdico, los efectos secundarios de los medicamentos para el tratamiento de la COVID-19. El lopinavir/ritonavir inhibidores de la proteasa, prolongan el intervalo QT y PR, que da lugar a trastornos de la conducción, infarto e insuficiencia tricuspídea.⁽⁴⁷⁾ Tienen la interacción con fármacos como la amiodarona, flecainida, ticagrelor, rivaroxabán, apixabán, simvastatina, lovastatina, eplerenona, ranolazina, sildenafil.⁽⁴⁸⁾

La cloroquina, usada inicialmente, es una droga antimalárica que potencialmente produce toxicidad cardíaca con miocardiopatía dilatada o restrictiva y trastorno de la conducción. Debido a la inhibición intracelular de enzimas lisosomales en los miocitos, puede causar arritmias cardíacas e incluso un paro cardíaco, la reacción adversa más grave.⁽⁴⁹⁾ La mayoría de estas complicaciones se han descrito en tratamientos crónicos o a largo plazo.⁽⁵⁰⁾

El uso de la azitromicina e hidroxicloroquina puede provocar intervalos QT prolongados y torsades de pointes, produciendo muerte súbita cardíaca.⁽⁵¹⁾

Los glucocorticoides: pueden producir retención de agua y sodio, y pueden provocar hipertensión, insuficiencia cardíaca e hipopotasemia, esto puede favorecer la aparición de arritmias, el riesgo es menor en ciclos cortos de tratamiento. Es infrecuente, pero pueden producirse también arritmias y parada cardíaca en pacientes en tratamiento intermitente intravenoso a altas dosis del fármaco. Los inhibidores del CYP3A como el ritonavir, cobicistat o diltiazem pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de metilprednisolona e incrementar su riesgo de toxicidad o efectos adversos.⁽⁵²⁾

Pronóstico del daño miocárdico en la COVID-19

Es importante destacar que el daño miocárdico, aunque sea leve, es pronóstico de una mayor mortalidad en pacientes con la COVID -19. No se ha definido si el uso de la troponina es el mejor marcador pronóstico o sea un marcador entre muchos (dímero-D, proteína C-reactiva, otros marcadores inflamatorios u otros indicadores clínicos).

La evidencia demostrada por Shaobo⁴, confirma que la mortalidad en pacientes con lesión cardíaca fue de 51,2 % en comparación con el 4,5 % en aquellos sin lesión cardíaca.

Otra publicación demostró que los pacientes con la COVID-19, con antecedentes de enfermedad cardiovascular y elevación de la troponina T (TnT), presentaban mayor mortalidad intrahospitalaria (69,4 %). Sin embargo, aquellos con enfermedad cardiovascular previa, pero con niveles de TnT normales tuvieron mejor pronóstico que otros sin enfermedad cardiovascular y elevación de TnT durante el ingreso (13,3 % vs 37,5 %).^(53,54)

En un estudio⁽⁵⁵⁾ se evaluó el impacto de la elevación de troponina I (TnI) en la mortalidad, la insuficiencia cardíaca (IC) y la combinación de ambas, en pacientes con la COVID-19 con y sin cardiopatía previa, determinada por antecedentes de cardiopatía isquémica, valvulopatías moderada o disfunción del ventrículo izquierdo (fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 40 %). Los pacientes con elevación de troponinas, independientemente de la presencia o no de cardiopatía previa, presentaron mayor mortalidad e insuficiencia cardíaca que los que tuvieron troponinas normales aún con el antecedente de cardiopatía.

El estudio de cohorte de *Calvo-Fernández* y otros⁽⁵⁶⁾ mostraron la relación del valor de dos indicadores de daño cardíaco: la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) y troponina T de alta sensibilidad (hs-TnT), con la gravedad de la infección por la COVID-19.

Determinando la precisión en la predicción de estos indicadores de la muerte y de la necesidad de ventilación mecánica (VM) a corto plazo. Se concluyó en este estudio que el daño miocárdico predice la aparición de una enfermedad más grave por la COVID-19 y la NT-proBNP, mejoró la precisión pronóstica de la hs-TnT. Por lo que la cuantificación de hs-cTnT y NT-proBNP, puede considerarse como marcador del daño cardiovascular para estratificar el riesgo y anticipar la necesidad de tratamiento invasivo.

Otra investigación⁽⁵⁷⁾ ha mostrado asociación entre los marcadores de daño cardíaco y la gravedad de infecciones por la COVID-19. Las hs-TnT pueden aumentar por daño viral directo por SARS-CoV-2 y miocarditis inflamatoria en el contexto de una tormenta de citocinas, isquemia/infarto de miocardio como consecuencia de un desequilibrio entre suministro y demanda de oxígeno o al estado protrombótico con síndromes coronarios agudos o embolias pulmonares.⁽⁵⁸⁾

Mientras que las de NT-proBNP indican estrés cardíaco de origen hemodinámico, que puede deberse a disfunción sistólica/diastólica del ventrículo izquierdo isquémica o inflamatoria y sobrecarga cardíaca derecha secundaria a las consecuencias pulmonares de la enfermedad (embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, vasoconstricción hipóxica o síndrome de dificultad respiratoria aguda).⁽⁵⁹⁾ Ambos indicadores se complementan y permiten mejorar los modelos predictores o indicadores de daño en otros órganos.^(60,61)

Otro estudio⁽⁶²⁾ no demostró que la incorporación de los valores de NT-proBNP mejore los modelos basados en protrombinas. En dos registros recientes ^(63,64) los biomarcadores cardiovasculares no brindaron información pronóstica añadida después del ajuste de las variables clínicas y de laboratorio. Aunque dichos estudios se realizaron con una muestra pequeña y en pacientes en estado crítico. Sin embargo, también detectaron valores más altos de biomarcadores cardíacos en pacientes con peor pronóstico.

Estos últimos estudios han generado algunas controversias sobre la conveniencia de cuantificar los biomarcadores como marcadores pronósticos de la COVID-19. No obstante, los autores de esta revisión teniendo en cuenta la evidencia actual, consideran que resulta muy útil y práctica una evaluación precoz de los biomarcadores cardíacos para definir a los pacientes de alto riesgo, que necesitan seguimiento estrecho y tratamiento intensivo temprano. Además, permiten establecer prioridades, con un costo no tan alto y en ocasiones pueden ser decisivos. Por otra parte, al detectar una afectación cardíaca se pueden iniciar una serie de estudios cardiológicos y un seguimiento cardiovascular una vez recuperado el paciente de la COVID 19.

En un estudio realizado por *Rodríguez-Santamarta* y otros⁽⁶⁵⁾ se proponen limitar los estudios de ecocardiografía a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias, cambios electrocardiográficos o cardiomegalia.

Daño miocárdico persistente en recuperados de la COVID-19

En un estudio de 12 años de seguimiento en 25 casos recuperados de infección por SARS-CoV, 44 % presentaban afectaciones del sistema cardiovascular. Dado que el SARS-CoV-2 tiene una estructura similar a su antecesor, también podría provocar alteraciones crónicas del sistema cardiovascular.⁽⁶⁶⁾

Después de la recuperación de la enfermedad aguda de la COVID-19 la dificultad para respirar y la fatiga pueden persistir. El 64 % de los pacientes después de 2 a 3 meses de padecer la COVID-19, informaron disnea y fatiga. Las razones no están claras, pero están asociadas a signos de inflamación en curso, así como anomalías tisulares del corazón, los pulmones y los riñones identificadas por RMN.⁽⁶⁷⁾

Negreira-Caamañose⁽⁶⁸⁾ analizó la incidencia acumulada de eventos cardiovasculares mayores (MACE) durante el primer año después de una hospitalización por la COVID-19. Se incluyeron 673 pacientes. El ingreso por IC fue el evento más frecuente, mientras que la enfermedad tromboembólica venosa fue el más precoz, especialmente en forma de tromboembolia pulmonar.

Un metaanálisis⁽⁶⁹⁾ de varias investigaciones en pacientes recuperados de la fase aguda del COVID-19 (la mayoría con más de un mes posterior a la infección). Detectó por resonancia magnética (RMN) elevación de T1 (que aparece en la fibrosis o infiltración difusa y no es específica de inflamación o edema agudo de miocardio), T2 (refleja edema miocárdico) y LGE (refleja lesión miocárdica previa).

Los autores sugieren tener en cuenta que si se utilizan como marcadores independientes de inflamación aguda o crónica T1 o LGE pueden sobreestimar la inflamación ya que el edema miocárdico no es específico de miocarditis viral ni de inflamación. El daño a los receptores de la ECA 2 puede aumentar la permeabilidad vascular y provocar extravasación de líquido incluso en ausencia de una fuerte respuesta inflamatoria.

Otro estudio⁽⁷⁰⁾ con RMN de 3 teslas de alta gama en 57 pacientes posterior a la COVID-19, concluyó que el 80 % de los pacientes que tuvieron la COVID 19 de riesgo bajo o intermedio tiene afectación cardíaca demostrable en la RMN. Así como que los valores de T1 y T2 fueron los parámetros con mayor capacidad para detectar afectación miocárdica por la COVID-19.

Sin embargo, este artículo señala que los valores de referencia de T1 y T2 no están completamente estandarizados, hay variabilidad de resultados en función de equipos y secuencias. Hay mucho trabajo de validación y verificación pendiente para comprobar que se pueden obtener resultados similares en centros diferentes con equipos y *softwares* diferentes. En un estudio⁽⁷¹⁾ donde se realizó RMN a pacientes con síntomas de la COVID-19 persistentes sugestivos de angina se constató que eran principalmente mujeres de mediana edad ($44,6 \pm 8,0$ años) (80 %) con una forma entre leve y moderada de la COVID-19 y sin afecciones cardiovasculares previas o dolor torácico antes de la COVID-19. El tiempo desde la infección hasta la imagen de perfusión mediante RMN de estrés con adenosina, fue una media 8,2 (3,2 a 11,4) meses. La imagen mostró un volumen y una función biventricular normales en todos los pacientes, aunque la mitad mostraron un patrón de disfunción microvascular.

Un estudio publicado en Nature Medicine con 153 760 veteranos estadounidenses que sobrevivieron a la COVID-19 a partir de los 30 días después del diagnóstico inicial encontró que estos pacientes tenían el 63 % más probabilidades de sufrir algún problema cardiovascular al año siguiente que los de los grupos de control, incluso cuando sus infecciones iniciales no parecían tan graves.

El riesgo es evidente incluso en pacientes que han pasado la infección por SARS-CoV-2 de forma ambulatoria y en población sin enfermedad cardiovascular previa a dicha infección. Este riesgo de eventos se incrementa en base a las necesidades de cuidados (no hospitalizados, hospitalizados y cuidados intensivos).⁽⁷²⁾

Fármacos que pueden mejorar la evolución en pacientes con la COVID-19 y daño miocárdico

IECA y (ARA2): utilidad en el tratamiento del distrés respiratorio asociado a la infección por la COVID-19. Esteroides sistémicos se emplearán en la tormenta de citoquinas, colchicina, estatinas, debido a su efecto antiinflamatorio.⁽⁷³⁾ Los anticuerpos monoclonales e interferones participan como moduladores de la respuesta inmune. La heparina de bajo peso molecular, útil para la prevención de fenómenos trombóticos, así como los antiagregantes plaquetarios.⁽⁷⁴⁾ Los fármacos anakinra (antagonista) canakinumab son útiles contra los efectos IL1 β y el FNT α .⁽⁷⁵⁾ El metoprolol intravenoso en pacientes críticos con la COVID-19 y distrés respiratorio demostró ser seguro, redujo la inflamación pulmonar y mejoró la oxigenación.⁽⁷⁶⁾

Variante Ómicron

Esta variante ocasiona enfermedad menos grave, se propaga más fácilmente. Los investigadores aún no tienen estadísticas completas acerca de sus efectos, infecta principalmente a personas vulnerables. Los riesgos de presentar evolución grave son menores, es capaz de evadir la vacuna, aunque esta previene infecciones graves y hospitalizaciones.⁽⁷⁷⁾ Ha dejado más secuelas cardiovasculares en población joven, por lo que se recomienda realizar un chequeo preventivo cardiovascular a partir de 35 años principalmente si tienen antecedentes familiares. Deben adoptarse medidas preventivas para evitar el desarrollo o celeridad de enfermedades cardíacas y seguir el esquema de vacunación de la COVID-19.⁽⁷⁸⁾ Por esta razón deben adoptarse hábitos saludables, aunque el paciente haya experimentado síntomas leves al contagiarte con la variante Ómicron.

Se concluye que los mecanismos por los cuales el virus SARS-CoV-2 produce daño miocárdico, aumentan las probabilidades de sufrir lesión miocárdica en pacientes con la COVID-19.

Las manifestaciones clínicas en estos pacientes como miocarditis, insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas, síndrome coronario agudo y derrame pericárdico, son más comunes en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular y desfavorecen su pronóstico.

Referencias bibliográficas

1. Quesada Chaves D. Afección miocárdica por COVID-19. Rev Costarric Cardiol.2020 [acceso 20/10/2022];22(Suppl.1):17-8. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S140941422020000300017&lng=en.
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) dashboard. 2022 [acceso 06/11/2022]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>.
3. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, *et al*. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. J Am Coll Cardiol. 2020;76(5):533-46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.007>.
4. 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: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>.
5. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, Chaitman B, Bax J, Morrow D, *et al*. Consenso ESC 2018 sobre la cuarta definición universal del infarto de miocardio. Rev Esp Cardiol. 2019 [acceso 28/10/2022];72(1):72.e1-e27. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-consenso-esc-2018-sobre-cuarta-articuloS0300893218306365>.
6. Zhou B, She J, Wang Y, Ma X. The clinical characteristics of myocardial injury in severe and very severe patients with 2019 novel coronavirus disease. J Infect. 2020;81(1):147-78. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.021>.
7. 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: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>.
8. 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: <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0244-8>.
9. Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, Motta-Santos D, Alenina N, Bader M, *et al*. The ACE2/angiotensin-(1-7)/mas axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1-7). Physio Rev.2018;98(1):505-53. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2016>.
10. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, *et al*. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science. 2020;367(6483):1260-3. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>.
11. Peng W, Wub H, Tanc Y, Lid M, Yanga D, Li S. Mechanisms and treatments of myocardial injury in patients with coronavirus disease 2019. Life Sciences. 2020 [acceso

- 22/08/2022];262:118496. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7518803/>.
12. 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: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
13. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, *et al*. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation*. 2020;141(20):1648-55. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>.
14. De la Torre- Fonseca LM. Lesión miocárdica en el paciente con COVID-19. *CorSalud*. 2020 [acceso 18/10/2022];12(2):171-83. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/623/1205>.
15. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5):259-60. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>.
- ¹6. Contreras- Domínguez V. Función y disfunción endotelial. *Rev Mex Anest*. 2004 [acceso 15/06/2022];27(1):124-5. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2004/cmas041z.pdf>.
- ¹7. Gavriilaki E, Anyfanti P, Gavriilaki M, Lazaridis A, Douma S, Gkaliagkousi E, *et al*. Endothelial dysfunction in COVID-19: lessons learned from coronaviruses. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(9):63. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11906-020-01078-6>.
18. Becker RC. COVID-19 update: COVID-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):54-67. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02134-3>.
19. Chatterjee V, Yang X, Ma Y, Cha B, Meegan JE, Wu M, *et al*. Endothelial microvesicles carrying Src-rich cargo impair adherens junction integrity and cytoskeleton homeostasis. *Cardiovasc Res*. 2020;116(8):1525-38 .DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz238>.
- ²0. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, *et al*. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
21. Sharma A, Garcia G, Arumugaswami V, Svendsen CN. Human iPSC-derived cardiomyocytes are susceptible to SARS-CoV-2 infection. *BioRxiv*. 2020:2020.04.21.051912. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.21.051912>.
- ²2. Silk E, Zhao H, Weng H, Ma D. The role of extracellular histone in organ injury. *Cell Death Dis*. 2017;8(5):e2812. DOI: <https://doi.org/10.1038/cddis.2017.52>.
23. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, *et al*. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res*. 2020;220:1-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>.
24. Wen W, Su W, Tang H, Le W, Zhang X, Zheng Y, *et al*. Immune cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing. *Cell Discov*. 2020;6:31. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0168-9>.
25. Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt GA, Ashare A. Renin-angiotensin system activation correlates with microvascular dysfunction in a prospective cohort study of clinical sepsis. *Crit Care*. 2010;14(1):R24. DOI: <https://doi.org/10.1186/cc8887>.

26. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, *et al.* High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089-98. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.
27. Gavriilaki E, Sakellari I, Gavriilaki M, Anagnostopoulos A. Thrombocytopenia in COVID-19: pathophysiology matters. *Ann Hematol.* 2021;100(8):2139-40. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04183-3>.
28. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020;116(6):1097-100. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>.
29. Serra-Valdés MA. COVID-19. De la patogenia a la elevada mortalidad en el adulto mayor y con comorbilidades. *Rev Haban Cienc Méd.* 2020 [acceso 14/06/2022];19(3). Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3379>.
30. Wu C, Hu X, Song J, Du C, Xu J, Yang D. Heart injury signs are associated with higher and earlier mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *MedRxiv.* 2020 [acceso 18/05/2022]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.26.20028589v1.full.pdf>.
31. Rozado J, Ayesta A, Morís C, Avanzas P. Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en pacientes con COVID-19. Isquemia, trombosis y disfunción cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2022;20(E):2-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(20\)30028-5](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(20)30028-5).
32. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, Aleshcheva G, Edler C, Meissner K, *et al.* Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1281-5. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3551>.
33. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, *et al.* Índices clínicos y bioquímicos de pacientes infectados con COVID en 2019 vinculados a cargas virales y lesión pulmonar. *Ciencias de la vida de China.* 2020;63(3):364-74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118496>
- ³⁴. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, *et al.* COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950-73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>.
34. Fox SE, Li G, Akmatbekov A, Harbert JL, Lameira FS, Brown JQ, *et al.* Unexpected features of cardiac pathology in COVID-19 infection. *Circulation.* 2020;142(11):1123-5. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049465>.
35. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, *et al.* COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb Haemost.* 2020;120(6):998-1000. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710018>.
36. 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: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02415.x>.

37. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(4):1107-10. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02105-8>.
38. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, *et al*. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1116-20. DOI: <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0188>.
39. Pellegrini D, Kawakami R, Guagliumi G, Sakamoto A, Kawai K, Gianatti A, *et al*. Microthrombi as a major cause of cardiac injury in COVID-19: a pathologic study. *Circulation*. 2021;143(10):1031-42. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051828>.
40. Irabien A, Carreras J, Sionis A, Pamies J, Montiel J, Tauron M. Miocarditis fulminante por COVID-19. *Rev Esp Cardiol*. 2020 [acceso 22/11/2020];73(6):10. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-miocarditis-fulminante-por-covid-19articulo-S0300893220301743>.
41. Choudry FA, Hamshere SM, Rathod KS, Akhtar MM, Archbold RA, Guttmann OP, *et al*. High thrombus burden in patients with COVID-19 presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(10):1168-76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.022>.
42. Pavón-Rojas AJ, Escalona-González SO, Cisnero-Reyes L. Mecanismos fisiopatogénicos involucrados en el daño cardiovascular en pacientes portadores de la COVID-19. *Rev Cienc Méd*. 2020 [acceso 07/11/2022];24(5):e4482. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-1942020000500021&lng=es.
43. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, *et al*. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(5):911-5. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejhf.1828>.
44. Bono J, Barcudi R, Sarmiento PE. Lesión miocárdica en el paciente con COVID-19. Sus implicancias clínicas. *Rev Arg Ter Int*. 2020 [acceso 07/11/2022];37(2):18-23. Disponible en: <https://revista.sati.org.ar/index.php/MI/article/view/718>.
45. Bernardi N, Calvi E, Cimino G, Pascariello G, Nardi M, Cani D, *et al*. COVID-19 pneumonia, Takotsubo syndrome, and left ventricle thrombi. *JACC Case Rep*. 2020;2(9):1359-64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.06.008>.
46. Wangpatharawanit P, Sungkanuparph S. Switching Lopinavir/Ritonavir to Atazanavir/Ritonavir vs adding Atorvastatin in HIV-infected patients receiving second-line antiretroviral therapy with hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2016;63(6):818-20. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw395>.
47. Dixon DL, Van Tassell BW, Vecchié A, Bonaventura A, Talasaz AH, Kakavand H, *et al*. Cardiovascular considerations in treating patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;5(5):359-67. DOI: <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000836>.
48. Tanenbaum L, Tuffanelli DL. Antimalarial agents. Chloroquine, hydroxychloroquine, and quinacrine. *Arch Dermatol*. 1980;116(5):587-91. DOI: <https://doi.org/10.1001/archderm.116.5.587>.

49. 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: <https://doi.org/10.1007/s40264-018-0689-4>.
50. Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhvani L, Bar-Cohen R, Barbhैया C, *et al.* The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nat Med.* 2020;26(6):808-9. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0888-2>.
51. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, *et al.* Early short-course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2114-20. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa601>.
52. 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: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>.
53. Alali AH, Smaïsem MS, Alsheikh AM, Alshareef AA, Smaïsem FS, Alnahar BW, *et al.* Myocardial injuries among patients with COVID-19: a systematic review. *Infez Med.* 2021;29(3):345-54. DOI: <https://doi.org/10.53854/liim-2903-5>.
54. Pérez-Roselló V, Batalla-Monedero M, Sánchez-Lázaro I, López-Vilella R, Sierra-San Miguel P, Almenar-Bonet L. Asociación entre el daño miocárdico y el pronóstico de pacientes hospitalizados por COVID*-19, con y sin cardiopatía. *Rev Esp Cardiol.* 2021 [acceso 18/09/2022];74(1):92-112. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-cirugia-ortopedica-traumatologia-129-pdf-S0300893220304772>.
- ⁵⁵ Calvo-Fernández A, Izquierdo A, Subiranac I, Farré N. Marcadores de daño miocárdico en la predicción del pronóstico a corto plazo de los pacientes con COVID-19. *Rev Esp Cardiol.* 2021 [acceso 18/10/2022];74(7):576-83. Disponible en: <https://medes.com/publication/163139>.
- ⁵⁶ Qin JJ, Cheng X, Zhou F, Lei F, Akolkar G, Cai J, *et al.* Redefining cardiac biomarkers in predicting mortality of inpatients with COVID-19. *Hypertension.* 2020;76(4):1104-12. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15528>.
57. Giustino G, Pinney SP, Lala A, Reddy VY, Johnston-Cox HA, Mechanick JJ, *et al.* Coronavirus and cardiovascular disease, myocardial injury, and arrhythmia: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(17):2011-23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.059>.
58. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, *et al.* Heart failure association of the european society of cardiology. Heart failure association of the european society of cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):715-31. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejhf.1494>.
59. Caro-Codón J, Rey JR, Buño A, Iniesta AM, Rosillo SO, Castrejon-Castrejon S, *et al.* Characterization of NT-proBNP in a large cohort of COVID-19 patients. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(3):456-64. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejhf.2095>.
- ⁶⁰ Khan S, Rasool ST, Ahmed SI. Role of cardiac biomarkers in COVID-19: what recent investigations tell us? *Curr Probl Cardiol.* 2021;46(10):100842. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2021.100842>.

- ⁶1. D'Alessandro M, Bergantini L, Cameli P, Curatola G, Remediani L, Sestini P, *et al.* Peripheral biomarkers' panel for severe COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021;93(3):1230-2. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26577>.
62. Omland T, Prebensen C, Røysland R, Søvik S, Sørensen V, Røsjø H, *et al.* Established cardiovascular biomarkers provide limited prognostic information in unselected patients hospitalized with COVID-19. *Circulation.* 2020;142(19):1878-80. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050089>.
63. Metkus TS, Sokoll LJ, Barth AS, Czarny MJ, Hays AG, Lowenstein CJ, *et al.* Myocardial injury in severe COVID-19 compared with non-COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Circulation.* 2021;143(6):553-65. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050543>.
64. Rodríguez-Santamarta M, Minguito-Carazo C, Echarte-Morales JC, Del Castillo-García S, Valdivia-Ruiz J, Fernández-Vázquez F. Echocardiographic findings in critical patients with COVID-19. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2020;73(10):861-3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.06.030>.
65. Wu Q, Zhou L, Sun X, Yan Z, Hu C, Wu J, *et al.* Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. *Sci Rep.* 2017;7(1):1-12. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09536-z>.
66. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, Filippini N, Griffanti L, Alfaro-Almagro F, *et al.* Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *E Clinical Medicine.* 2021;31:100683. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100683>.
- ⁶7. Negreira-Caamaño M, Martínez del Rio J, Águila-Gordo D, Mateo-Gómez C, Soto-Pérez M, Piqueras-Flores J. Eventos cardiovasculares tras la hospitalización por COVID-19: seguimiento a largo plazo. *Rev Esp Cardiol.* 2022 [acceso 18/10/2022];75(1):100-2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8310722/>.
68. Friedrich MG, Coope LT. Lo que (no) sabemos sobre la lesión del miocardio después del COVID-19. *European Heart Journal.* 2021;1-4. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab145>.
69. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, *et al.* Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1265-73. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>.
70. Vallejo N, Teis A, Martínez J, Llibre C, Baye A, Mateu L. COVID-19 persistente y angina microvascular. *Cartas científicas/ Rev Esp Cardiol.* 2022;75(5):444-52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.10.0110300-8932/>.
71. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature.* 2021;594(7862):259-64. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9>.
72. 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: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).

73. Susen S, Tacquard CA, Godon A, Mansour A, Garrigue D, Nguyen P, *et al.* Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. *Crit Care*. 2020;24(1):364. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03000-7>.
74. European Society of Cardiology. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2-care pathways, treatment, and follow-up. *Eur Heart J*. 2022;43(11):1059-3. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab697>.
75. Clemente-Moragón A, Martínez-Milla J, Oliver E, Santos A, Flandes J, Fernández I, *et al.* Metoprolol in critically ill patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(10):1001-11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.003>.
76. Organización Mundial de la Salud. Situación actual relativa a la variante omicron. 2021 [acceso 18/10/2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/28-11-2021-update-on-omicron>.
77. American Heart Association. \$10 million invested to study long-term impact of COVID-19 on heart and brain health. 2021 [acceso 18/06/2022]. Disponible en: <https://newsroom.heart.org/news/10-million-invested-to-study-long-term-impact-of-covid-19-on-heart-and-brain-health>.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.