

Lesión miocárdica en el paciente con COVID-19

Dr. Luis M. de la Torre Fonseca 

Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Comandante Manuel Fajardo. La Habana, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 20 de mayo de 2020

Aceptado: 26 de junio de 2020

Conflicto de intereses

El autor declara que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

COVID-19: *novel coronavirus infection disease 2019* (enfermedad por el nuevo coronavirus 2019)

ECA: enzima convertidora de angiotensina.

ECA2: enzima convertidora de angiotensina 2

IL: interleucina

MERS-CoV: *Midle East respiratory syndrome coronavirus* (coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio)

SARS-CoV-2: *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2)

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

TNF α : factor de necrosis tumoral alfa (siglas en inglés)

RESUMEN

Desde los primeros informes de pacientes infectados con el SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) en la provincia China de Wuhan, la infección por el nuevo coronavirus ha contagiado a más de 4,7 millones de personas y los fallecidos superan los 315000, hasta el 18 de mayo del 2020. La lesión o daño miocárdico queda definido, como la detección de un valor de las troponinas cardíacas (T o I) por encima del percentil 99 del límite superior de referencia. El mecanismo exacto a partir del cual esta infección por el nuevo coronavirus le infringe un daño a las células del corazón no ha quedado totalmente esclarecido; no obstante, numerosos podrían ser los factores a tener en cuenta: desequilibrio entre el aporte y la demanda, la respuesta inflamatoria sistémica, hipoxia, disfunción microvascular y el daño miocárdico directo ocasionado por el virus.


Palabras clave: COVID-19, Enzima convertidora de angiotensina, Lesión miocárdica, Tormenta de citocinas

Myocardial injury in patients with COVID-19

ABSTRACT

Since the first reports of patients infected with SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) appeared in the Chinese province of Wuhan, the infection by the new coronavirus has infected more than 4.7 millions of people, and the amount of deaths is greater than 315,000, until May 18, 2020. The myocardial injury or damage is defined as the detection of a value of cardiac troponins (T or I) above the 99th percentile of the upper reference limit. The exact mechanism, from which this infection by the new coronavirus causes damage to the heart cells, has not been completely clarified; however, numerous factors could be taken into account: imbalance between the supply and the demand, systemic inflammatory response, hypoxia, microvascular dysfunction and the direct myocardial injury caused by the virus.

Keywords: COVID-19, Angiotensin-converting enzyme, Myocardial injury, Cytokine storm

 LM de la Torre Fonseca
Hospital Manuel Fajardo, Servicio de Cuidados Coronarios Intensivos
Calle D esq. a Zapata
Plaza de la Revolución 10400.
La Habana, Cuba.
Correo electrónico:
marianotorre@infomed.sld.cu

INFORMACIÓN GENERAL DEL VIRUS

Desde los primeros informes de pacientes infectados con SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) en la provincia China de Wuhan, en diciembre del año 2019^{1,2}; la infección por el nuevo coronavirus ha contagiado a más de 4,7 millones de personas y los fallecidos superan los 315000, hasta el 18 de mayo del 2020, según datos de la Universidad de

Johns Hopkins³. El 11 de marzo de ese año, la Organización Mundial de la Salud (OMS) decidió declarar la infección por COVID-19 (*Novel Coronavirus Infectious Disease 2019*) como una pandemia⁴.

Este nuevo agente patógeno pertenece a la familia de los coronavirus que afectan al hombre y a los animales. Puede ocasionar en nuestro organismo síntomas que van desde el resfriado común, hasta enfermedades potencialmente fatales como el síndrome respiratorio agudo grave (SARS, *severe acute respiratory syndrome*), el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS, *Midle East respiratory syndrome*) y el COVID-19. Es un virus con transmisión zoonótica y tiene una secuencia similar, entre un 87-92%, al encontrado en los murciélagos⁵, por lo que se generó la hipótesis de que este animal podría ser la fuente primaria del contagio en humanos^{6,7}.

El COVID-19 es uno de los siete beta-coronavirus que afectan al hombre. Tiene una forma esférica y su estructura molecular está compuesta por una sola cadena de ARN positivo, una bicapa lipídica que lo recubre y cuatro subunidades proteicas mayores: proteína espiral de superficie (S), proteína de la nucleocápside (N), glicoproteína de membrana (M), y la envoltura proteica (E)⁸. A partir de la proteína (S), el virus se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) de las células

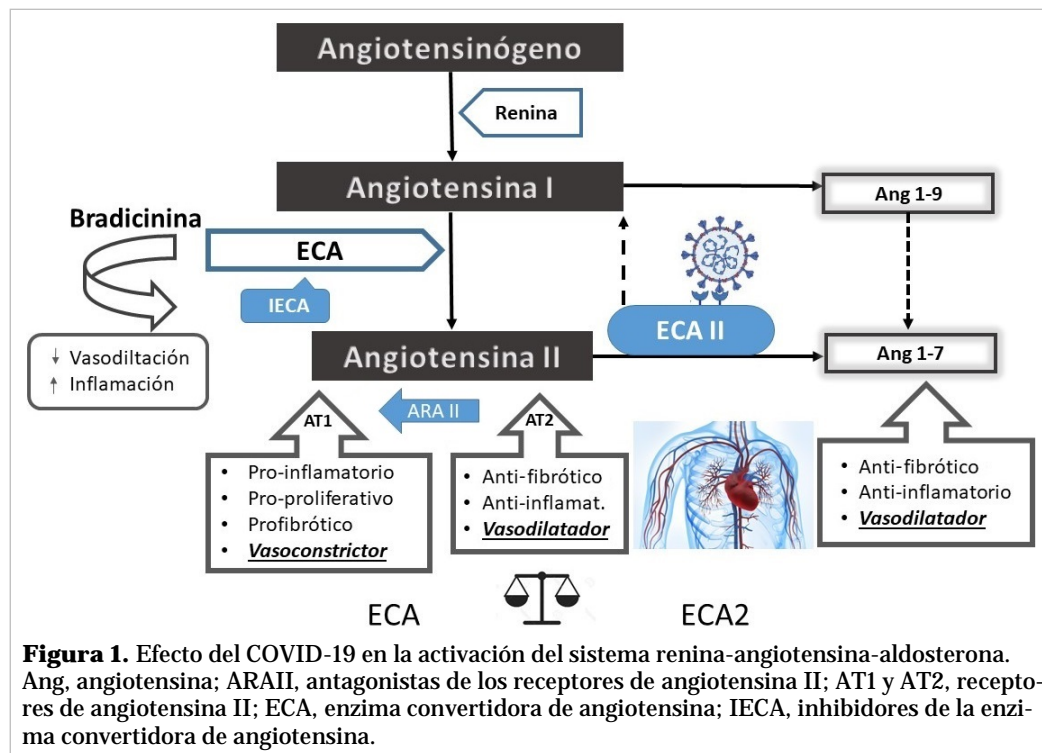
respiratorias⁹ y de esta manera, inicia la invasión de la célula diana y su posterior replicación.

Aunque comparte propiedades similares a los otros coronavirus en cuanto a su genoma y manifestaciones clínicas; el COVID-19, por su alta virulencia y poder de infectación de pacientes asintomáticos o ligeramente sintomáticos, ha tenido una rápida transmisión en los países de Europa y en los Estados Unidos. El estimado R_0 (el promedio de casos secundarios producidos a partir un caso) es de 3 en las poblaciones susceptibles¹⁰⁻¹².

El contagio se produce de persona a persona y tiene como promedio un período de incubación entre 2 a 14 días después de la exposición al virus¹³. La mayoría de los pacientes (81%) presentan manifestaciones leves de la enfermedad: fiebre (88%), tos seca (67,7%), rinorrea (4,8%) y síntomas gastrointestinales¹⁴; sin embargo, un 14% desarrolla las formas más graves y alrededor de un 5% las críticas (insuficiencia respiratoria, *shock*, disfunción múltiple de órganos)¹⁵.

PAPEL DE LA ECA2 Y EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

La relación entre el SARS-CoV-2 y el sistema renina-



angiotensina-aldosterona (SRAA) tiene dos momentos claves que repercuten en la entrada del virus al organismo, su replicación y las manifestaciones cardiovasculares que la enfermedad provoca:

1. La formación de angiotensina II a partir de la angiotensina I con la acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA).
2. La unión del virus a los receptores de la ECA2.

Un eslabón importante en la génesis de la enfermedad 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 riñones^{16,17}. Es una carboxipeptidasa análoga de la ECA que actúa degradando la angiotensina II en angiotensina-(1-7), y a la I en angiotensina-(1-9); con un rol de contrapeso al efecto proinflamatorio, profibrótico y vasopresor de la angiotensina II en el SRAA¹⁸ (**Figura 1**). La angiotensina-(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 considerable efecto vasodilatador.

¿Por qué es importante la formación de angiotensina II y la regulación del SRAA en la infección por COVID-19? Basta recordar que ambas enzimas convertidoras de angiotensina son análogas, una con un papel determinante en la conversión de angiotensina II y la otra en su degradación. La concentración balanceada de ambas enzimas convertidoras de angiotensina en los riñones y el corazón, garantizan la adecuada regulación de la diuresis y la presión arterial.

En determinadas situaciones este equilibrio se suele romper, bien por el uso de fármacos que actúen sobre el SRAA o por alteraciones hemodinámicas en el organismo. Cuando se produce una inhibición de la ECA con el objetivo de disminuir las concentraciones de angiotensina II, aumenta la expresión genética de la ECA2 en el corazón¹⁹. Lo mismo sucede con el tratamiento de los antagonistas de la aldosterona que aumentan la actividad cardíaca de esta enzima²⁰. Cualquier alteración en nuestro cuerpo como la hipertensión y la insuficiencia cardíaca, capaces de aumentar la producción de sustancias vasoconstrictoras, altera el cociente ECA/ECA2 en una relación mayor a 1^{21,22}.

Una vez que disminuye la concentración de ECA2 se pierden sus efectos de contrapeso sobre la angiotensina II (su efecto vasodilatador, antifibrótico

y antiinflamatorio); así como también esta misma desregulación contribuye a la disfunción endotelial y el daño miocárdico²³.

Después de expuesto el huésped susceptible al contagio por el COVID-19, el virus SARS-CoV-2 se une al receptor de la ECA2 a través de la subunidad proteica de superficie (S). Esta proteína, al unirse con el receptor, sufre un cambio conformacional que facilita la unión de la superficie del virus a la célula diana²⁴. A partir de esta unión del virus con la célula hospedera disminuye la concentración de la ECA2, se rompe el equilibrio y aumenta la producción de angiotensina II, con la correspondiente actividad catalítica de la ECA.

Independientemente del efecto que puedan tener los fármacos inhibidores de la ECA (IECA), o los bloqueadores de los receptores AT1 (antagonistas de los receptores de angiotensina II) en el aumento de los receptores de ECA2, este efecto no está asociado con un aumento significativo del riesgo por COVID-19. No existe evidencia que relacione actualmente el uso de estos fármacos y el riesgo de infección por el nuevo coronavirus^{25,26}.

¿Cuáles serían los resultados de la infección por el COVID-19 en el SRAA?: a) disminución de la concentración de la ECA2 y la atenuación de sus efectos protectores sobre el corazón y b) aumento de la actividad de la ECA y la producción de la angiotensina II.

ETIOPATOGENIA DE LA LESIÓN MIOCÁRDICA

Lesión miocárdica: Definición

El daño ocasionado en las células del corazón por la infección del SARS-CoV-2 es relativamente frecuente, entre un 8-20% según la serie consultada²⁷, especialmente en las formas graves de la enfermedad. En un estudio retrospectivo de 416 pacientes ingresados en la provincia de Wuhan (China) que dieron positivo al COVID-19; el 19,7% presentó cifras de troponina I elevadas por encima del valor de referencia, con una media de edad de 64 años²⁸.

A pesar de que los mecanismos por los cuales estas alteraciones se producen en la célula cardíaca no han sido del todo esclarecidos, muchos autores sí coinciden en la relación que existe entre el daño miocárdico con la evolución futura del paciente y la mortalidad a corto plazo. Los pacientes con lesión miocárdica tuvieron una mortalidad hospitalaria cuantitativamente superior a aquellos que no la presentaron: 51,2% vs. 4,5%, respectivamente; según el

estudio de Shi *et al*²⁸. Similares resultados se obtuvieron por Guo y colaboradores²⁹ en 187 pacientes ingresados, positivos al SARS-CoV-2, donde el 27,8% presentó valores elevados de troponina T con una mortalidad hospitalaria de un 52%, por un 8,9% de aquellos que tuvieron valores enzimáticos dentro del rango de normalidad. Otro detalle significativo fue el número de pacientes con daño miocárdico y antecedentes de una enfermedad cardiovascular (69,4%).

La lesión o daño miocárdico queda definida, como la detección de un valor de las troponinas cardíacas (T o I) por encima del percentil 99 del límite superior de referencia³⁰, que puede responder a un daño agudo o crónico en dependencia de los valores de la curva enzimática³¹. 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 creatinacinas (CK-MB).

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 ecocardiograma²⁸. Discernir cuánto corresponde la

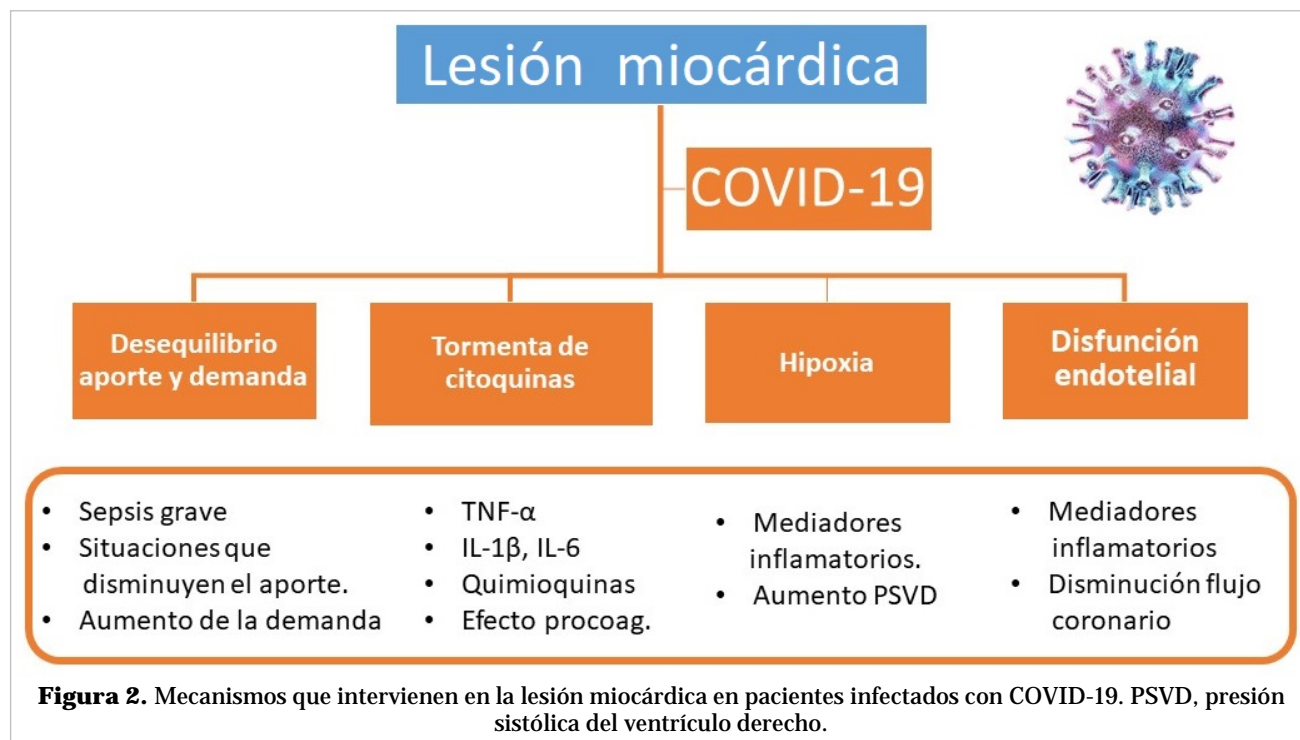
elevación enzimática a un daño primario de las células cardíacas, y cuánto es secundario a estados críticos de la enfermedad, resulta un verdadero reto.

Ahora bien, el mecanismo exacto a partir del cual esta infección por el nuevo coronavirus le infringe un daño a las células del corazón no ha quedado totalmente esclarecido; no obstante, numerosos podrían ser los factores a tener en cuenta: desequilibrio entre el aporte y la demanda, la respuesta inflamatoria sistémica, hipoxia, disfunción microvascular y el daño miocárdico directo ocasionado por el virus (**Figura 2**).

Desequilibrio entre el aporte y la demanda

Recientes estudios publicados han demostrado que el daño miocárdico en pacientes con COVID-19 fue más frecuente entre los ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos y, a su vez, estos presentaron formas más graves de la enfermedad³². Independientemente del ascenso de los marcadores de daño miocárdico en pacientes graves sin importar la enfermedad de base^{33,34}, este aumento también podría estar relacionado con el incremento de las demandas miocárdicas de oxígeno, en pacientes positivos al COVID-19 con o sin enfermedad coronaria conocida.

Este incremento del consumo miocárdico, se-



cundario a la infección por SARS-CoV-2, puede provocar aumentos significativos del flujo coronario y la demanda de oxígeno, suficientes para ocasionar isquemia miocárdica, especialmente en los pacientes con enfermedad coronaria. El aumento de la actividad metabólica del miocardio produce una significativa extracción de oxígeno de la sangre arterial, e implica la necesidad de generar aumentos del flujo a partir de precisos y complejos mecanismos de regulación³⁵, capaces de garantizar un adecuado equilibrio entre el aporte y la demanda, donde intervienen fenómenos nerviosos, humorales, mecánicos y eléctricos. Circunstancias como la taquicardia y la hipertensión grave, acompañadas o no de situaciones que disminuyan el aporte de oxígeno (anemia importante, hipoxia grave, espasmo coronario, disección coronaria) contribuyen a romper este necesario equilibrio y provocan lesión en las células miocárdicas.

Tormenta de citocinas

Una de las características de la infección por COVID-19 es la de evolucionar a formas graves de la enfermedad. En estas circunstancias, los altos valores séricos de los mediadores de la inflamación, secundarios a una respuesta inmune disfuncional y descontrolada, podrían ocasionar graves daños de la función cardíaca. Sin embargo, ¿qué alteraciones cardiovasculares se producen en el organismo durante la liberación de estos mediadores inflamatorios?, ¿cuáles son los efectos que provocan concretamente en los pacientes infectados por SARS-CoV-2?.

En la infección por el nuevo coronavirus se ha demostrado que los pacientes con presentaciones más graves, desencadenan una respuesta inflamatoria sistémica aguda con una hipercitocinemia fatal y fulminante; que es lo que muchos autores, en sus publicaciones científicas, han denominado «tormenta de citocinas»³⁶. Este nuevo estado de respuesta inflamatoria se puede encontrar en un amplio espectro de afecciones no solo infecciosas, y fue en el año 2005 que se relacionó con un virus respiratorio³⁷.

La tormenta de citocinas se caracteriza por un incremento de los niveles circulantes de citocinas proinflamatorias: interferón gamma (γ), factor de necrosis tumoral alfa ($\text{TNF}\alpha$), interleucinas (IL-1 β , IL-6, IL-12) y quimiocinas. Es una respuesta inflamatoria generalizada, asociada a la inflamación pulmonar y a la afectación pulmonar extensa en el SARS, muy similar al encontrado en la infección por MERS-CoV³⁸; además, se asocian con el daño miocárdico y

la remodelación cardíaca^{39,40}.

Desde los inicios de la infección por COVID-19, autores como Huang *et al*¹ informaron del aumento de las citocinas proinflamatorias, especialmente en los pacientes ingresados en las Unidades de Terapia Intensiva.

El $\text{TNF}\alpha$ es una de las citocinas más estudiadas, se segrega en el tejido cardíaco por macrófagos, células endoteliales y cardiomiocitos, y tiene un potente efecto en la disminución de la fuerza contráctil del miocardio, además de su papel en la homeostasia del calcio⁴¹, la unión excitación-contracción⁴², el metabolismo del óxido nítrico⁴³ y la señalización a través de segundos mensajeros⁴⁴. Además, esta citocina podría facilitar la apoptosis celular, una vez que se produce el daño isquémico⁴⁵, y contribuir a la dilatación cardíaca^{46,47}.

También se liberan grandes cantidades de interleucina IL-6 e IL-1 β . Ambas aumentan su síntesis cuando se producen graves daños en el miocardio por isquemia/reperfusión, endotoxemia y otras afecciones cardiovasculares. Tienen un efecto depresor de la contractilidad miocárdica y, aunque su mecanismo exacto no se conoce aún, se piensa que esté relacionado con la vía del óxido nítrico^{48,49}.

Las quimiocinas, al igual que las interleucinas y el $\text{TNF}\alpha$, son otros de los mediadores de la inflamación liberados durante la infección por COVID-19. Altas concentraciones de estos mediadores están presentes también en el daño miocárdico por isquemia en la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea y en la parada cardíaca. Qué papel desempeñan en la sepsis grave por COVID-19, y si comparten o no el mismo mecanismo del $\text{TNF}\alpha$ y las IL-1 β e IL-6, está aún por demostrar.

Estudios realizados en pacientes con este tipo de cirugía han demostrado el daño miocárdico desencadenado por isquemia-reperfusión, con la liberación de radicales libres y aumento de la expresión del factor de transcripción kappa B⁵⁰ que, una vez activado, induce la transcripción de genes de activación de citocinas proinflamatorias (IL-2, IL-2 β , IL-6, IL-8, $\text{TNF}\alpha$ e interferón γ), además de intervenir en la producción de quimiocinas. Muchos de estos mediadores inflamatorios están presentes también en el daño miocárdico.

La respuesta inflamatoria desencadenada por la infección del COVID-19 no solo posee un efecto depresor de la fuerza contráctil, sino que también tienen una acción directa sobre los vasos del corazón y la enfermedad aterosclerótica. Es capaz de aumentar la actividad inflamatoria de las paredes de los

vasos coronarios y dentro de las placas de ateroma, lo que contribuye a que las placas inestables sean más susceptibles a su ruptura⁵¹. Además genera un aumento en la actividad procoagulante de la sangre, que podría contribuir a la formación de trombos oclusivos sobre una placa coronaria fracturada⁵².

Hipoxia

La progresión aguda de la enfermedad por el COVID-19 está dividida en tres fases: fase de infección temprana, fase pulmonar y fase grave de hiperinflamación⁵³. Durante la primera, el virus infiltra el parénquima pulmonar y comienza su proliferación. Se produce una respuesta inflamatoria innata y comienzan a aparecer las primeras manifestaciones de la enfermedad. En la fase pulmonar hay una extensión del daño en este órgano, aparece la hipoxia y el estrés cardiovascular; mientras que en un grupo de pacientes, la respuesta inflamatoria del huésped continúa amplificándose hasta desarrollar una inflamación sistémica⁵⁴. Este estado de toxicidad sistémica tiene la capacidad de dañar órganos distantes.

Durante la fase pulmonar, cuando el incremento del gasto cardíaco no es suficiente para restablecer la descarga de oxígeno, las células comienzan a extraer un porcentaje más elevado del contenido en la sangre circulante. Si esta nueva situación no es corregida a tiempo, la diferencia entre la oferta y la demanda de oxígeno seguirá aumentando; con lo que se crea la llamada deuda de oxígeno y, seguidamente, la hipoxia celular.

Conforme empeora esta hipoxia y se agotan las reservas disponibles de ATP (adenosin-trifosfato), las células transforman su metabolismo de aeróbico a anaeróbico. Si bien este metabolismo representa una alternativa para el organismo, solo produce una octava parte de la energía necesaria. Como resultado, esto provoca un desbalance entre la oferta y la demanda necesaria en los tejidos, especialmente el corazón. La deuda de oxígeno desencadena, además, una acidosis metabólica intracelular con daño mitocondrial; la mitocondria sufre un hinchamiento de alta amplitud y un daño irreversible en su membrana que finalmente conduce a una lesión cardíaca aguda⁵⁵.

En la fase de respuesta inflamatoria sistémica se produce un aumento de la permeabilidad endotelial y la ocupación del alveolo por un edema rico en proteínas. Disminuye así la superficie alveolar disponible para el intercambio gaseoso y la perfusión a través de ellos. Una vez instaurado el síndrome de

insuficiencia respiratoria (*distress*), se produce un aumento del gasto cardíaco y la perfusión de las zonas no ventiladas, donde se reclutan capilares previamente cerrados, con lo que empeora el efecto de cortocircuito (*shunt*) y la hipoxemia⁵⁶.

Los mediadores inflamatorios liberados pueden afectar de forma muy diversa el intercambio gaseoso: mientras unos producen broncoconstricción con aumento de las desigualdades en la ventilación/perfusión, otros provocan vasoconstricción pulmonar; que, si llega a ser grave, produce fallo ventricular derecho por *cor pulmonale* agudo y se agrava el deterioro de la saturación de oxígeno y la hipoxemia⁵⁷; todo lo cual conduce a un aumento de la poscarga del ventrículo derecho con aumento de la tensión de la pared, dilatación y finalmente, isquemia.

Bien sea consecuencia de la hipoxemia generada por la afección pulmonar con estrés oxidativo y daño mitocondrial, o por el fracaso ventricular derecho; la infección pulmonar en el COVID-19 es capaz de provocar daño miocárdico grave en un grupo de pacientes.

Disfunción endotelial

Otro de los mecanismos esbozados para justificar el daño miocárdico en los pacientes infectados por SARS-CoV-2 es la disfunción endotelial. El endotelio vascular es una monocapa celular que recubre las vasos sanguíneos, responsable del control y funcionamiento de la microcirculación coronaria, que son vasos de pequeño calibre, menores a 200 micras, imposibles de visualizar en una angiografía coronaria. A partir de numerosos estímulos nerviosos, mecánicos, químicos y humorales, este endotelio garantiza un tono vascular normal con un equilibrio entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras⁵⁸.

El endotelio y su efecto sobre la microcirculación coronaria, cumplen un rol decisivo en la perfusión del músculo cardíaco, al garantizar una óptima reserva coronaria: que es la capacidad del corazón de poder aumentar el flujo coronario desde el reposo hasta su máxima vasodilatación como respuesta a un estímulo determinado. ¿Cómo sucede precisamente? Al reducir la resistencia coronaria en 5 veces por debajo de su valor normal en el corazón sano, se puede aumentar en igual número de veces el flujo coronario basal.

Las alteraciones del endotelio vascular conducen a una inadecuada vasodilatación de la microcirculación coronaria y, como consecuencia, a una disminución de la reserva del flujo coronario. Esta inca-

pacidad de aumentar el flujo a través de estas pequeñas arterias, sobre todo en circunstancias de aumento de la demanda de oxígeno, podrían terminar en un daño miocárdico.

Entre los factores que intervienen en este complejo fenómeno se encuentran: alteraciones en el metabolismo del óxido nítrico, desregulación de las citocinas inflamatorias, estrógeno, receptores adrenérgicos y alteraciones en la expresión o la producción de sustancias vasoactivas como la angiotensina II y la endotelina⁵⁹.

¿Cómo se produce este fenómeno en la infección por COVID-19? La unión del virus al receptor de la ECA2, disminuye la concentración de esta enzima en el organismo y provoca un aumento de las concentraciones de angiotensina II. La liberación de esta potente sustancia vasoconstrictora reduce la capacidad vasodilatadora de la microcirculación coronaria. En algunos estudios de pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y sepsis, los valores séricos elevados de ECA y angiotensina II se han relacionado con ciertos grados de disfunción microvascular^{60,61}.

En la función endotelial además de las sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras intervienen los mediadores de la inflamación. Su desregulación podría ocasionar graves alteraciones en la vasodilatación de la microcirculación coronaria y finalmente, un daño miocárdico. Estudios histológicos *post mortem* en pacientes con COVID-19 encontraron acumulación de células inflamatorias asociadas al endotelio, así como cuerpos apoptóticos en el corazón, el intestino delgado y el pulmón⁶².

Por si fuera poco, el reclutamiento de células inmunes, ya sea por infección viral directa del endotelio o mediado por el sistema inmune, también podrían provocar una disfunción endotelial generalizada asociada con la apoptosis.

COMPLICACIONES

Complicaciones y situaciones que provocan daño miocárdico

Durante la infección por SARS-CoV-2 se desencadenan diferentes estados y complicaciones cardiovasculares que tienen como denominador común la lesión miocárdica. Por una causa u otra, o incluso la combinación de más de un mecanismo, provocan grandes alteraciones de la función cardíaca y contribuyen a aumentar la mortalidad. Entre las diferentes situaciones o complicaciones que se presentan en

esta enfermedad por el nuevo coronavirus tenemos: el *shock* séptico, el infarto de miocardio tipo 2 y la miocarditis.

A pesar de que cerca del 80% de los pacientes infectados por COVID-19 desarrolla formas leves de la enfermedad, otro grupo necesita de ventilación mecánica invasiva, cursa con deterioro hemodinámico e incluso fallece a causa del coronavirus. Entre las series consultadas, los factores de riesgo cardiovascular, la diabetes mellitus, el tabaquismo y la mayor edad predisponen al daño miocárdico y aumentan el riesgo de complicaciones y mortalidad.

En un estudio de 4 metaanálisis que involucró a 314 pacientes positivos al nuevo coronavirus, los pacientes con daño miocárdico fueron aquellos con presentaciones más graves de la enfermedad⁶³. Lo mismo sucede con la relación de pacientes ingresados en terapia intensiva y los antecedentes de enfermedades cardiovasculares. En la provincia de Wuhan, de 138 pacientes ingresados con COVID-19, el 72% de los ingresados en terapia intensiva tenían comorbilidades, en su mayoría, cardiovasculares⁶⁴.

Shock séptico y daño miocárdico

Hasta la fecha con los datos acumulados del brote en China y la Unión Europea, el 6,1% de los pacientes diagnosticados con COVID-19 en China desarrollaron formas críticas (insuficiencia respiratoria, *shock* séptico y fallo multiorgánico, o ambos)¹⁴; mientras en Europa lo hizo el 4%⁶⁵. De la serie de 1099 casos hospitalizados en China, 31 sufrieron insuficiencia respiratoria grave (*distress*), 11 *shock* séptico y 6 fallo renal⁶⁶.

El SARS-CoV-2 suele provocar, en algunos pacientes, estados graves como el *shock* séptico; caracterizado por un aumento del gasto cardíaco, el transporte de oxígeno y una resistencia vascular sistémica y extracción de oxígeno reducidos. Desde los primeros estudios de Parrillo *et al*⁶⁷, que utilizaron catéteres de flotación pulmonar, hasta el actual uso de la ecocardiografía y la resonancia magnética nuclear, muchos autores han intentado explicar la relación que existe entre el estado grave de sepsis y el daño miocárdico. En el complejo sistema de regulación de la actividad metabólica en pacientes con sepsis severa intervienen importantes fenómenos humorales.

Clásicamente se ha considerado que las señales metabólicas, son las encargadas de regular el balance entre oferta y demanda en el corazón. Uno de los agentes más importantes es la adenosina^{68,69}, que al igual que otros mediadores químicos (prostaglandinas, factor de relajación endotelial, péptido natriurético

tico y óxido nítrico) provocan vasodilatación y controlan la contracción de las fibras musculares de los vasos sanguíneos⁷⁰. Aunque el mecanismo exacto se desconoce, se piensa que el efecto que producen sobre la microcirculación es capaz de responder a los cambios metabólicos, disminuir la resistencia y aumentar la perfusión^{71,72}.

Entre las teorías que intentan justificar el daño que provoca el estado de sepsis en el corazón, está el efecto cardiodepresor que producen los mediadores de la inflamación locales y sistémicos, como se explicó en la tormenta de citocinas. Un estímulo infeccioso (endotoxina), induce en el organismo la liberación del TNF α , IL-1 β e IL-6 derivados de monocitos/macrófagos. Estas citocinas, a su vez, estimulan a los leucocitos polimorfonucleares, macrófagos y células endoteliales a la liberación del factor activador de plaquetas y el óxido nítrico⁷³.

El TNF α , las IL-1 β y las IL-6 tienen un potente efecto depresor miocárdico, caracterizado por hipotensión y resistencias periféricas disminuidas⁷⁴. Se ha postulado, además, aunque aún está en estudio, que el óxido nítrico tiene una acción deletérea sobre la contractilidad cardíaca a largo plazo.

Otros autores⁷⁵⁻⁷⁷ plantean que la estimulación beta-adrenérgica prolongada induce a la lesión miocárdica por sobrecarga de calcio. La endotoxina y las citocinas inhiben el movimiento de calcio citosólico en cardiomiocitos aislados y abre canales ATP-dependientes de potasio que acortan los potenciales de acción y reducen de esta manera la disponibilidad de calcio intracelular, eventos que disminuyen la reserva de calcio y reducen la fuerza de contracción^{76,77}.

El estado de sepsis grave provocado por el COVID-19 es capaz de inducir en el organismo daños miocárdicos importantes, agravados por los antecedentes de enfermedades cardiovasculares y una respuesta inmune deficiente. A través de los mediadores de la inflamación y la estimulación adrenérgica involucrados en este tipo de infección, se producen graves alteraciones de la función cardíaca.

Infarto agudo de miocardio

En la actualidad no existen estudios donde se haya descrito la incidencia real de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en pacientes con COVID-19, aunque parece ser baja. Bangalore *et al*⁷⁸ publicaron una serie de 18 pacientes con elevación del ST y COVID-19 en seis hospitales de Nueva York; de ellos 9 (50%) se sometieron a angiografía coronaria, 6 (67%) tuvieron enfermedad coronaria

obstructiva y el 72% falleció en el hospital.

La causa del infarto agudo de miocardio en pacientes afectados con este nuevo coronavirus se desconoce, aunque la ruptura de una placa de aterosclerosis es posible, sobre todo a partir del efecto que provocan los mediadores inflamatorios sobre los vasos coronarios. Es importante tener en cuenta, además, que los antecedentes patológicos de enfermedad arterial coronaria y riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica aumentan la probabilidad de sufrir un síndrome coronario agudo durante la infección aguda⁷⁹⁻⁸¹.

Hasta el momento, el infarto agudo de miocardio tipo 2 (no relacionado con aterotrombosis coronaria) es el más frecuente en pacientes positivos al SARS-CoV-2. Independiente al efecto de los mediadores de la inflamación en la tormenta de citocinas (TNF α , IL-1 β , IL-6), capaces de provocar un daño miocárdico por depresión de la fuerza de contracción, el gran aumento de la demanda miocárdica de oxígeno, la disminución de la reserva del flujo coronario secundario al daño endotelial y la disminución del aporte de oxígeno por hipoxia grave, son los mecanismos más probables al provocar un desequilibrio entre el aporte y la demanda⁸².

Miocarditis viral

Los primeros informes de miocarditis asociadas a infecciones virales tuvieron lugar durante los brotes de gripe, poliomielitis, sarampión y parotiditis⁸³. Dentro de ese grupo, los virus respiratorios más comúnmente asociados a esta enfermedad han sido el de la influenza, el parvovirus B-19⁸⁴ y el MERS-CoV⁸⁵; sin embargo, en la actualidad solo se tienen informes de casos aislados por el SARS-CoV-2⁸⁶. En una serie de 151 pacientes estudiados con 68 fallecidos, el 7% de las defunciones le fue atribuida a miocarditis con fallo circulatorio⁸⁷.

La miocarditis se refiere a cualquier inflamación del miocardio con extensión focal o global, presencia de necrosis y, eventualmente, disfunción ventricular. Por la alta resistencia a la realización de biopsia endomiocárdica es una enfermedad altamente infraestimada.

Entre las pruebas diagnósticas empleadas para la confirmación de la miocarditis aguda están los marcadores de necrosis miocárdica (troponinas T e I, CK-MB). Aunque anteriores estudios demostraron la baja sensibilidad de las troponinas para el diagnóstico de la miocarditis aguda⁸⁸, sus altas concentraciones se asociaron a formas más graves de la enfermedad –entre ellas la miocarditis fulminante– y la

disfunción ventricular izquierda⁸⁹. En la actualidad la detección de marcadores de necrosis miocárdica, se emplea con frecuencia en los pacientes críticos, como predictor de riesgo de complicaciones y mortalidad, con muy buenos resultados.

La infección por COVID-19 y una posible unión del virus a un receptor de ECA2 de las células del miocardio, podría favorecer la internalización y posterior replicación de las proteínas de la cápside y el genoma viral⁹⁰ con una afectación directa del virus sobre el tejido miocárdico⁹¹. Sin embargo hasta el momento, se piensa que la tormenta de citocinas desencadenada por la infección del nuevo coronavirus sea la responsable de la miocarditis, especialmente la fulminante, una rara presentación de esta enfermedad con fallo circulatorio y una elevada mortalidad (40-70%)⁹².

EPÍLOGO

Durante la infección por el COVID-19 la unión del virus a los receptores de la ECA2, la invasión a las células pulmonares y su replicación, ha desencadenado múltiples manifestaciones en el organismo. Desde la tormenta de citocinas, la hipoxia grave, la disfunción endotelial o el desequilibrio entre la oferta y la demanda, múltiples son los mecanismos que intentan demostrar por qué la infección por COVID-19 ocasiona lesión miocárdica en los pacientes contagiados.

La tasa de letalidad estimada por esta enfermedad ha variado desde un 3 hasta un 7%, en dependencia de la región, la expansión del virus y las poblaciones afectadas. Los factores de riesgo cardiovasculares, la diabetes mellitus y el hábito de fumar desde los inicios de la pandemia han tenido una relación directa con el número de fallecidos y las complicaciones de todo tipo. La detección precoz de este daño miocárdico y el uso racional de los tratamientos y las medidas terapéuticas, constituyen un punto clave para el control de la pandemia y poder minimizar sus secuelas.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- World Health Organization. WHO Director-Gen-
eral's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet, publicado 11 Mar 2020]. World Health Organization [citado 8 May 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>
- Coronavirus Resource Center. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) [Internet]. Johns Hopkins University of Medicine [citado 10 May 2020]; 2020. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Biondi Zoccai G, Landoni G, Carnevale R, Cavarretta E, Sciarretta S, Frati G. SARS-CoV-2 and COVID-19: facing the pandemic together as citizens and cardiovascular practitioners. *Minerva Cardioangiol*. 2020;68(2):61-4.
- Berry M, Gamielien J, Fielding BC. Identification of new respiratory viruses in the new millennium. *Viruses*. 2015;7(3):996-1019.
- Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections - More Than Just the Common Cold. *JAMA*. 2020;323(8):707-8.
- 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 11 May 2020];7(1):11. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
- Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. En: Maier H, Bickerton E, Britton P, eds. *Coronaviruses. Methods in Molecular Biology* [Internet]. Vol 1282. New York: Humana Press [citado 11 May 2020]; 2015. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, *et al*. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450-4.
- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, *et al*. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-207.
- Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet*. 2020; 395(10225):689-97.
- Riou J, Althaus CL. Pattern of early human-to-

- human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Euro Surveill* [Internet]. 2020 [citado 12 May 2020];25(4):2000058. Disponible en: <http://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.4.2000058>
13. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill* [Internet]. 2020 [citado 12 May 2020];25(5):2000062. Disponible en: <http://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.5.2000062>
 14. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Ginebra: WHO; 2020 [En línea 28 Feb 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))
 15. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):586-90.
 16. 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.
 17. Rice GI, Thomas DA, Grant PJ, Turner AJ, Hooper NM. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem J*. 2004;383(Pt 1):45-51.
 18. 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.
 19. 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.
 20. Keidar S, Gamliel-Lazarovich A, Kaplan M, Pavlotzky E, Hamoud S, Hayek T, *et al.* Mineralocorticoid receptor blocker increases angiotensin-converting enzyme 2 activity in congestive heart failure patients. *Circ Res*. 2005;97(9):946-53.
 21. Trask AJ, Averill DB, Ganten D, Chappell MC, Ferrario CM. Primary role of angiotensin-converting enzyme-2 in cardiac production of angiotensin-(1-7) in transgenic Ren-2 hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(6):H3019-24.
 22. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Kozieradzki I, Scanga SE, *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*. 2002;417(6891):822-8.
 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.
 24. 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.
 25. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020 [citado 13 May 2020];8(4):e21. Disponible en: [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
 26. Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? *J Hypertens*. 2020;38(5):781-2.
 27. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1131-4.
 28. 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.
 29. 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):1-8.
 30. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, *et al.* Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2012;33(20):2551-67.
 31. 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.
 32. 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.
 33. Guest TM, Ramanathan AV, Tuteur PG, Schechtman KB, Ladenson JH, Jaffe AS. Myocardial injury in critically ill patients. A frequently unrecognized complication. *JAMA*. 1995;273(24):1945-9.

34. Babuin L, Vasile VC, Rio Perez JA, Alegria JR, Chai HS, Afessa B, *et al.* Elevated cardiac troponin is an independent risk factor for short- and long-term mortality in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2008;36(3):759-65.
35. Hoffman JI. Transmural myocardial perfusion. *Prog Cardiovasc Dis.* 1987;29(6):429-64.
36. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2012;76(1):16-32.
37. Yuen KY, Wong SS. Human infection by avian influenza A H5N1. *Hong Kong Med J.* 2005;11(3):189-99.
38. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017;39(5):529-39.
39. Nian M, Lee P, Khaper N, Liu P. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling. *Circ Res.* 2004;94(12):1543-53.
40. Sirera R, Salvador A, Roldán I, Talens R, González-Molina A, Rivera M. Quantification of proinflammatory cytokines in the urine of congestive heart failure patients. Its relationship with plasma levels. *Eur J Heart Fail.* 2003;5(1):27-31.
41. Janczewski AM, Kadokami T, Lemster B, Frye CS, McTiernan CF, Feldman AM. Morphological and functional changes in cardiac myocytes isolated from mice overexpressing TNF-alpha. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003;284(3):H960-9.
42. Yokoyama T, Vaca L, Rossen RD, Durante W, Hazarika P, Mann DL. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor-alpha in the adult mammalian heart. *J Clin Invest.* 1993;92(5):2303-12.
43. Balligand JL, Ungureanu D, Kelly RA, Kobzik L, Pimental D, Michel T, *et al.* Abnormal contractile function due to induction of nitric oxide synthesis in rat cardiac myocytes follows exposure to activated macrophage-conditioned medium. *J Clin Invest.* 1993;91(5):2314-9.
44. Thielmann M, Dörge H, Martin C, Belosjorow S, Schwanke U, van De Sand A, *et al.* Myocardial dysfunction with coronary microembolization: signal transduction through a sequence of nitric oxide, tumor necrosis factor-alpha, and sphingosine. *Circ Res.* 2002;90(7):807-13.
45. Krown KA, Page MT, Nguyen C, Zechner D, Gutierrez V, Comstock KL, *et al.* Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cardiac myocytes. Involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death. *J Clin Invest.* 1996;98(12):2854-65.
46. Sivasubramanian N, Coker ML, Kurrelmeyer KM, MacLellan WR, DeMayo FJ, Spinale FG, *et al.* Left ventricular remodeling in transgenic mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor. *Circulation.* 2001;104(7):826-31.
47. Kubota T, McTiernan CF, Frye CS, Slawson SE, Lemster BH, Koretsky AP, *et al.* Dilated cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor-alpha. *Circ Res.* 1997;81(4):627-35.
48. Yu XW, Chen Q, Kennedy RH, Liu SJ. Inhibition of sarcoplasmic reticular function by chronic interleukin-6 exposure via iNOS in adult ventricular myocytes. *J Physiol.* 2005;566(Pt 2):327-40.
49. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science.* 1992;257(5068):387-9.
50. Castaño Ruiz M. Papel de la pravastatina en el daño miocárdico por isquemia y reperfusión [tesis doctoral]. Salamanca: Universidad de Salamanca; 2010 [citado 16 May 2020]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10366/76414>
51. Madjid M, Vela D, Khalili-Tabrizi H, Casscells SW, Litovsky S. Systemic infections cause exaggerated local inflammation in atherosclerotic coronary arteries: clues to the triggering effect of acute infections on acute coronary syndromes. *Tex Heart Inst J.* 2007;34(1):11-8.
52. Corrales-Medina VF, Musher DM, Shachkina S, Chirinos JA. Acute pneumonia and the cardiovascular system. *Lancet.* 2013;381(9865):496-505.
53. 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.
54. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Poon LL, *et al.* Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet.* 2003;361(9371):1767-72.
55. Nava HJ, Zamudio P, Quiroz Y, Martínez I, Espinosa A, García A, *et al.* La disfunción mitocondrial como posible causa de la falla orgánica múltiple asociada a la sepsis severa. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2009;22(1):37-47.
56. Baigorri-González F, Lorente Balanza JA. Oxigenación tisular y sepsis. *Med Intensiva* 2005;29(3):178-84.
57. Fernández Fernández R. Fisiopatología del intercambio gaseoso en el SDRA. *Med Intensiva.* 2006;30(8):374-8.

58. Vallance P, Collier J, Moncada S. Nitric oxide synthesised from L-arginine mediates endothelium dependent dilatation in human veins in vivo. *Cardiovasc Res.* 1989;23(12):1053-7.
59. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J.* 2014;35(17):1101-11.
60. Wenz M, Hoffmann B, Bohlender J, Kaczmarczyk G. Angiotensin II formation and endothelin clearance in ARDS patients in supine and prone positions. *Intensive Care Med.* 2000;26(3):292-8.
61. 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 [Internet].* 2010 [citado 16 May 2020];14(1):R24. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/cc8887>
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – Seventh update [Internet]. Estocolmo: European Centre for Disease Prevention and Control; 2020 [En línea 25 Mar 2020]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-seventh-update-Outbreak-of-coronavirus-disease-COVID-19.pdf>
66. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20.
67. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, *et al.* Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med.* 1990;113(3):227-42.
68. Kanatsuka H, Lamping KG, Eastham CL, Dellsperger KC, Marcus ML. Comparison of the effects of increased myocardial oxygen consumption and adenosine on the coronary microvascular resistance. *Circ Res.* 1989;65(5):1296-305.
69. Kuo L, Davis MJ, Chilian WM. Myogenic activity in isolated subepicardial and subendocardial coronary arterioles. *Am J Physiol.* 1988;255(6 Pt 2):H1558-62.
70. Kuo L, Davis MJ, Chilian WM. Endothelium-dependent, flow-induced dilation of isolated coronary arterioles. *Am J Physiol.* 1990;259(4 Pt 2):H1063-70.
71. Kuo L, Davis MJ, Chilian WM. Longitudinal gradients for endothelium-dependent and -independent vascular responses in the coronary microcirculation. *Circulation.* 1995;92(3):518-25.
72. Chilian WM, Kuo L, DeFily DV, Jones CJ, Davis MJ. Endothelial regulation of coronary microvascular tone under physiological and pathophysiological conditions. *Eur Heart J.* 1993;14(Suppl I):55-9.
73. Court O, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A. Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2002;6(6):500-8.
74. Eichenholz PW, Eichacker PQ, Hoffman WD, Banks SM, Parrillo JE, Danner RL, *et al.* Tumor necrosis factor challenges in canines: patterns of cardiovascular dysfunction. *Am J Physiol.* 1992;263(3 Pt 2):H668-75.
75. Böhm M, Kirchmayr R, Gierschik P, Erdmann E. Increase of myocardial inhibitory G-proteins in catecholamine-refractory septic shock or in septic multiorgan failure. *Am J Med.* 1995;98(2):183-6.
76. Shepherd RE, Lang CH, McDonough KH. Myocardial adrenergic responsiveness after lethal and nonlethal doses of endotoxin. *Am J Physiol.* 1987;252(2 Pt 2):H410-6.
77. Tang C, Liu MS. Initial externalization followed by internalization of beta-adrenergic receptors in rat heart during sepsis. *Am J Physiol.* 1996;270(1 Pt 2):R254-63.
78. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, Yatskar L, Harari R, Shah B, *et al.* ST-segment elevation in patients with covid-19 - A Case Series. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2478-80.
79. Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV, Marinich IG, Kiselev OI, Lobzin YV, *et al.* Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects. *Eur Heart J.* 2007;28(10):1205-10.
80. 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.

81. 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.
82. 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.
83. Knowlton KU, Savoia MC, Oxman MN. Myocarditis and Pericarditis. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's – Principles and Practice of Infectious Diseases.* 7^a ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010. p. 1153-72.
84. Fung G, Luo H, Qiu Y, Yang D, McManus B. Myocarditis. *Circ Res.* 2016;118(3):496-514.
85. Assiri A, McGeer A, Perl TM, Price CS, Al Rabeeah AA, Cummings DA, *et al.* Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *N Engl J Med.* 2013;369(5):407-16.
86. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-2.
87. 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.
88. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation.* 1997;95(1):163-8.
89. Al-Biltagi M, Issa M, Hagar HA, Abdel-Hafez M, Aziz NA. Circulating cardiac troponins levels and cardiac dysfunction in children with acute and fulminant viral myocarditis. *Acta Paediatr.* 2010; 99(10):1510-6.
90. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, *et al.* Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):1-6.
91. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J* [Internet]. 2020 [En línea 16 Mar 2020]:ehaa190. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa190>
92. 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.