

Miocarditis por COVID-19 en paciente pediátrico

Dra. Flavia León Sardiñas¹✉, Dra. Liliete Caraballoso García², Dra. Ivelyse Cabeza Echevarría², Dr. Harold Olivera Fleites¹, Dr. Ramiro Guedez Díaz² y Dra. Yuliet Hernández Blanco¹

¹ Hospital Pediátrico Docente Eliseo Noel Caamaño. Matanzas, Cuba.

² Servicio de Cardiología, Hospital Militar Clínico Quirúrgico Docente Mario Muñoz Monroy. Matanzas, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 27 de septiembre de 2021

Aceptado: 4 de noviembre de 2021

Online: 14 de enero de 2022

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Imágenes

Este Caso Clínico y las imágenes que lo acompañan se publican con el consentimiento informado por escrito de los padres del paciente.

Abreviaturas

COVID-19: acrónimo del inglés *coronavirus disease 2019*

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

lpm: latidos por minuto

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

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

RESUMEN

El conocimiento actual sobre la pandemia de COVID-19 todavía es limitado, especialmente en el grupo de pacientes que han sufrido esta enfermedad en edad pediátrica. Hasta ahora se considera que los niños son una población mínimamente afectada; sin embargo, los médicos de diferentes partes del mundo han reconocido un nuevo síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico, que produce disfunción multiorgánica. El corazón no queda exento de esta situación, pues la acción directa del virus sobre las células miocárdicas, así como la tormenta de citocinas desencadenada por la infección, es responsable de la miocarditis desarrollada en estos casos. En este artículo se describe un caso con criterios de miocarditis asociado a COVID-19. En el contexto epidemiológico actual, lograr un diagnóstico precoz de la miocarditis, secundaria a la infección por SARS-CoV-2, permite un abordaje terapéutico oportuno y correcto, que evita la evolución tórpida y el desenlace fatal secundario a esta enfermedad, así como complicaciones a largo plazo.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, Miocarditis, Disfunción ventricular

Myocarditis due to COVID-19 in a pediatric patient

ABSTRACT

Current knowledge about the COVID-19 pandemic is still limited, especially in the pediatric age group. So far, children are considered to be a minimally affected population; however, physicians from different parts of the world have recognized a new pediatric multi-systemic inflammatory syndrome, that provokes a multiple organ dysfunction, from which the heart is not exempted. The direct action of the virus on myocardial cells, as well as the cytokines storm –triggered by the infection– are responsible for the myocarditis developed in these patients. In this article a case with criteria of myocarditis associated with COVID-19 is described. Achieving an early diagnosis of myocarditis secondary to SARS-CoV-2 infection in the current epidemiological context allows a correct and timely therapeutic approach, avoiding the torpid evolution and fatal outcome of this disease, as well as other long-term complications.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, Myocarditis, Left ventricular dysfunction

✉ F León Sardiñas

Hosp Pediátrico Eliseo Noel Caamaño

Santa Isabel s/n

e/ América y Compostela.

Matanzas CP 40100. Matanzas, Cuba.

Correo electrónico:

flavials.mtz@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 (siglas en inglés de *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) es un tipo de coronavirus descubierto y aislado por primera vez

en diciembre de 2019 en Wuhan, China, y responsable de la pandemia actual provocada por la subsecuente enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)¹. Sus síntomas más comunes son fiebre, tos, disnea y mialgia. Entre las complicaciones más graves destacan el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), la lesión cardíaca y la sobreinfección secundaria¹.

Los estudios centrados en la población infantil sugieren que, por lo general, la enfermedad es más leve y menos frecuente que en los adultos; pues, los casos diagnosticados, suponen menos de un 1% del total de adultos afectados². Por otra parte, parece que el SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) produce mayor daño cardíaco que otros coronavirus³. Aunque el mecanismo fisiopatológico exacto de la lesión miocárdica y la miocarditis causada por la COVID-19 no está totalmente esclarecido, se plantea la contribución del desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno, la disfunción endotelial y la tormenta de citocinas. Esta última, 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; y representa una respuesta inflamatoria generalizada, asociada a una afectación pulmonar extensa, daño miocárdico y remodelación cardíaca⁴.

El $\text{TNF}\alpha$ es una de las citocinas más estudiadas, se segrega en el tejido cardíaco por macrófagos, células endoteliales y cardiomiocitos. Tiene un potente efecto reductor de la fuerza contráctil del miocardio, además de su papel en la hemostasis del calcio, la unión excitación-contracción, el metabolismo del óxido nítrico y las vías de señalización a través de segundos mensajeros⁵. Además, esta citocina podría facilitar la apoptosis celular una vez que se produce el daño isquémico y contribuir a la dilatación cardíaca⁶.

Durante la tormenta de citoquinas 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. Las quimiocinas, al igual que las interleucinas y el $\text{TNF}\alpha$, son otros de los mediadores de la inflamación liberados durante la COVID-19⁷.

En este artículo se describe el caso de un paciente en edad pediátrica con criterios clínicos, humorales, electrocardiográficos y ecocardiográficos de miocar-

ditis asociada a la COVID-19.

CASO CLÍNICO

Varón de 2 años de edad, con antecedentes de salud, que fue llevado al Servicio de Urgencias por presentar vómitos, diarreas líquidas y fiebre elevada (39-39,5 °C) —y sostenida— durante las últimas 48 horas, a pesar de las medidas antitérmicas habituales. La noche previa al ingreso sus padres observaron la presencia de orina oscura y escasa.

Al examen físico se constató palidez cutánea, mucosas secas, tinte subictérico, presencia de petequias, frecuencia respiratoria de 30 respiraciones por minutos, frecuencia cardíaca de 125 latidos por minuto (lpm), tensión arterial de 120/80 mmHg y hepatomegalia de 1,5 cm por debajo del reborde costal. A la auscultación se detectaron ruidos cardíacos rítmicos, de buena intensidad, sin soplo cardíaco.

Los exámenes de laboratorio demostraron una eritrosedimentación acelerada, anemia grave, trombocitopenia, hipertrigliceridemia (4,0 mmol/L), hipoalbuminemia (2,5 g/L), creatinina (95 mmol/L), concentraciones bajas de C3 (30 mg/dl) y C4 (10 mg/dl), hematuria, proteinuria y elevación de las enzimas hepáticas, el tiempo de protrombina, la proteína C reactiva y el dímero-D (estos dos últimos mediante estudio semicuantitativo).

El análisis molecular en sangre total mostró genes codificantes para quimiocinas CCL2 (proteína quimioatrayente para monocitos 1) y CCL3 (proteína inflamatoria de macrófago 1alfa), y su receptor CCR1. La reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-TR) para el SARS-CoV-2 resultó negativa, pero la detección de anticuerpos IgG para este virus fue positiva. Además, se realizó UMELISA SARS-CoV-2 IgG, que también fue positiva.

El electrocardiograma mostró taquicardia sinusal a 150 lpm (que llegó a 176 lpm en el monitor), con supradesnivel del segmento ST (**Figura 1**), que posteriormente se empezó a normalizar y aparecieron alteraciones inespecíficas de la onda T (**Figura 2**), hasta que se registró un electrocardiograma normal, una vez recuperado el paciente.

El ecocardiograma realizado al ingreso mostró buena función biventricular, función diastólica normal y no se registraron alteraciones estructurales; pero el paciente empeoró y a las 72 horas de estar acoplado a ventilación artificial mecánica (VAM), apoyado con fármacos adrenérgicos (dobutamina), y hallarse hipotenso, taquicárdico (200 lpm), oligúrico, con pulsos

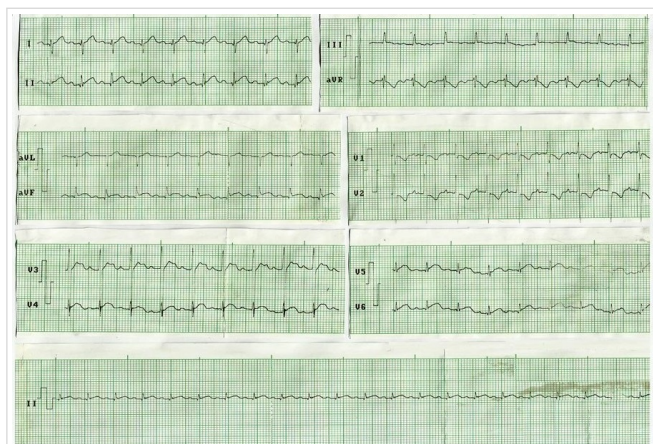


Figura 1. Electrocardiograma de 12 derivaciones que muestra taquicardia sinusal, supradesnivel del segmento ST de 1 mm en derivaciones DII, DIII, aVF y de V₄ a V₆, y ondas T bifásicas en V₃.

periféricos filiformes, temperatura distal conservada y acidosis metabólica, la ecocardiografía demostró la dilatación y disfunción del ventrículo izquierdo (**Recuadro**).

Ante la insuficiencia cardíaca aguda secundaria a miocarditis aguda, en relación con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, se asociaron al tratamiento epinefrina y milrinona. Al siguiente día, el paciente, aun en estado grave, presentó mejoría hemodinámica (137 latidos por minuto y tensión arterial 130/90 mmHg) y estaba mejor perfundido, pero en el ecocardiograma evolutivo mantenía disfunción sistólica biventricular (FEVI 35%, TAPSE 14 mm, RVP 2,8 U/Wood, índice cardíaco 2,5 L/min/m²) e insuficiencia mitral con iguales características.

Desde el ingreso se inició tratamiento con antimicrobianos: ceftriaxona (100 mg/kg/día) y linezolid (30 mg/kg/día), y 48 horas después, terapia inmunomoduladora: gammaglobulina humana normal por vía endovenosa a 2 g/kg (dosis única) y metilprednisolona (30 mg/kg/día, por 3 días).

Tras la mejoría clínica y ecocardiográfica, con recuperación progresiva de la FEVI, se desacopló de la VAM, y a partir del quinto día de tratamiento fue posible retirar progresiva y escalonadamente el apoyo adrenérgico, e incorporar otros medicamentos útiles para la recuperación de la función cardiovascular: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (enalapril), betabloqueadores (carvedilol) y antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (espironolactona).

Al egreso, la FEVI era normal (60%) y diez meses después, en tratamiento solo con carvedilol y espiro-

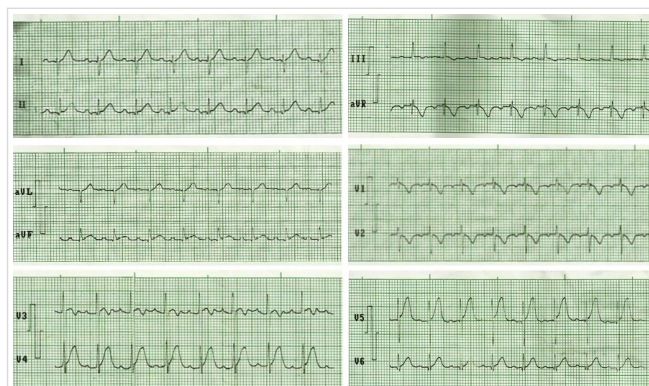


Figura 2. Electrocardiograma de 12 derivaciones que muestra la mejoría del segmento ST, con ondas T isodifásicas en V₃, y más altas y picudas de V₄-V₆.

Recuadro. Hallazgos en el ecocardiograma transtorácico realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos.

- Ventrículo izquierdo dilatado, con pérdida de su geometría elipsoidal normal
- Contractilidad global severamente disminuida (FEVI 30%)
- Hipocinesia marcada de pared anterior, tabique interventricular y pared inferior en sus segmentos basal y medio. Cierre apexiano conservado
- Ondas E y A fusionadas por la taquicardia existente
- Curva de flujo pulmonar tipo I
- Insuficiencia mitral con un área del chorro de 3 cm² y señal moderadamente densa del espectro Doppler
- Vena cava inferior dilatada sin colapso inspiratorio
- Ausencia de derrame pericárdico
- Gasto cardíaco 5,2 L/min
- Índice cardíaco 1,5 L/min/m²
- TAPSE 12 mm
- Presión capilar pulmonar 15mmHg
- Resistencia vascular pulmonar 4,5 unidades Wood

FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; TAPSE, siglas en inglés de excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo

nolactona, el ecocardiograma evolutivo es también normal.

COMENTARIO

La extensión global de la epidemia de COVID-19 motivó la declaración de pandemia por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo de 2020. A principios de mayo de 2020, tras la llegada del brote a países

occidentales, se describió que algunos niños desarrollaron un síndrome inflamatorio sistémico de expresividad variable, que muestra rasgos clínicos y analíticos similares a los observados en la enfermedad de Kawasaki y los síndromes de *shock* tóxico o de activación macrofágica; puede tener complicaciones graves, como la miocarditis y el *shock* cardiogénico, y precisa, a menudo, ingreso en unidades de cuidados intensivos pediátricos^{1,4}.

Este nuevo síndrome resulta coincidente en el tiempo con la pandemia de SARS-CoV-2 y, en la mayoría de las ocasiones, se asocia con infección activa o reciente con este virus. A pesar de esto aún no está clara la relación etiológica. La mayoría de los pacientes presentan serología IgG positiva y aumento de los biomarcadores de inflamación, lo que sugiere una desregulación inmunitaria desencadenada por SARS-CoV-2 más que un efecto patogénico directo. Por eso, se han propuesto como nomenclaturas «síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico temporalmente asociado al SARS-CoV-2» (PIMS-TS [*paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with COVID-19*]) y «síndrome inflamatorio multisistémico en niños» asociado al SARS-CoV-2 (MIS-C [*multi-system inflammatory syndrome in children*])^{3,4}.

La enfermedad por SARS-CoV-2 y, por extensión, el PIMS-TS, representan situaciones a menudo complejas y multiorgánicas. Tal como ha ocurrido en la población adulta, los pacientes pediátricos se benefician de un abordaje multidisciplinar y coordinado por parte de pediatras de diferentes subespecialidades.

Se debe considerar esta nueva enfermedad o síndrome en áreas con alta incidencia reciente de transmisión o enfermedad por SARS-CoV-2. La presencia de fiebre y afectación de dos o más órganos debe suponer una alerta para el médico de asistencia. Algunos expertos recomiendan, de forma general, considerar este nuevo síndrome en aquellos pacientes que cumplan los criterios de enfermedad de Kawasaki en alguna de sus formas⁶.

El cuadro clínico de la COVID-19 incluye la afectación cardíaca en una proporción importante de pacientes. El SARS-CoV-2 produce lesión miocárdica aguda, miocarditis e insuficiencia cardíaca con evolución al *shock* y al fallo múltiple de órganos. Este daño miocárdico agudo se diagnostica cuando los niveles de troponina I o T (TnI o TnT) están por encima del 99 percentil, según el límite de referencia de cada población⁷.

El caso que se presenta mostró signos compatibles con un síndrome inflamatorio multisistémico como

los descritos a nivel mundial; pues, a pesar de tener una PCR-TR para SARS-CoV-2 e IgM anti SARS-CoV-2 negativas, la IgG anti SARS-CoV-2 resultó positiva. Sobre este resultado se fundamentó la sospecha de que el paciente, en algún momento, se puso en contacto con el virus en cuestión.

La disfunción cardiovascular fue una complicación importante que le produjo insuficiencia cardíaca biventricular grave y *shock* cardiogénico con peligro para la vida. Durante su evolución desarrolló insuficiencia mitral relacionada con trastornos de la contractilidad en el sitio de implantación del músculo papilar, disfunción diastólica, y aumento de los diámetros y volúmenes ventriculares, así como alteraciones electrocardiográficas que sugirieron afectación pericárdica, por lo cual se planteó el diagnóstico de miopericarditis aguda grave.

Aunque el diagnóstico de certeza se obtiene por biopsia endomiocárdica, la determinación de enzimas cardíacas, sobre todo troponinas, y del péptido natriurético, hubieran sido de gran utilidad para el diagnóstico y la evaluación pronóstica de la enfermedad; pero desafortunadamente no los tuvimos disponibles.

La biopsia endomiocárdica es más eficaz en las primeras cuatro semanas de la enfermedad, al detectar la presencia de un infiltrado inflamatorio a predominio de linfocitos, necrosis e inflamación de miocitos adyacentes, y ausencia de cambios crónicos del miocardio. Actualmente los criterios inmunohistoquímicos con mayor sensibilidad son: infiltrado inflamatorio anormal definido como ≥ 14 leucocitos/mm², que incluye hasta 4 monocitos/mm², con presencia de linfocitos T (CD3+) ≥ 7 /mm⁸.

La sospecha de miocarditis también se puede fundamentar por criterios clínicos, electrocardiográficos e imagenológicos (ecocardiografía y resonancia magnética nuclear). Entre los clínicos están la presencia de fiebre, malestar, exantema (*rash*), artralgias o infección respiratoria, asociadas a manifestaciones cardíacas, como taquicardia desproporcionada a la fiebre, arritmias ventriculares y supraventriculares, insuficiencia cardíaca, bloqueos aurículo-ventriculares y lesiones vasculíticas. No obstante, la miocarditis puede cursar de forma asintomática, en cuyo caso lo más común es que esté preservada la función ventricular y que, por tanto, no aparezca insuficiencia cardíaca. Algunos pacientes desarrollan una miocarditis fulminante con compromiso hemodinámico grave, rápido establecimiento de los síntomas y fiebre.

El electrocardiograma generalmente es inespecífico, pero puede mostrar alteraciones sugestivas de

afectación miocárdica, como voltajes bajos, trastornos del segmento ST y la onda T, prolongación del intervalo QT corregido y las arritmias previamente descritas⁹.

El ecocardiograma es útil para la valoración inicial y la monitorización de la función cardíaca, así como para la exclusión de otras cardiopatías. La hipocinesia global es un hallazgo habitual y la existencia de derrame pericárdico proporciona evidencia adicional para el diagnóstico⁸.

La resonancia magnética nuclear cardíaca, por su parte, muestra hallazgos compatibles con inflamación miocárdica si se evidencia, al menos, 2 de los 3 criterios siguientes: edema, hiperemia y cambios tisulares irreversibles por necrosis o fibrosis, o ambas⁸. Por ello, ante la presencia de troponinas positivas y trastornos de la motilidad regional en el ecocardiograma de pacientes con COVID-19, esta técnica de imagen puede ser de gran utilidad^{10,11}.

Estudios de cohorte han estimado que 7-17% de los pacientes hospitalizados presentaron lesión miocárdica aguda, la cual fue más común en los ingresados en unidades de cuidados intensivos (22,2 vs. 2,0%; $p < 0,001$) y en aquellos que fallecieron (59,0 vs. 1,0%; $p < 0,0001$)¹². Se postula, entonces, que el daño miocárdico generado por la COVID-19 puede producirse por: a) lesión directa en los miocitos mediada por la unión del virus a los receptores de enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), b) hipoxia, c) daño microvascular y c) síndrome de respuesta inflamatoria sistémica^{13,14}.

Múltiples estudios indican que los pacientes infectados por COVID-19 tienen altas concentraciones de IL-1 β , interferón gamma, proteína 10 inducible por interferón (IP-10) y proteína quimiotáctica monocitaria-1 (MCP-1). Se ha demostrado que los pacientes más graves tienen mayores concentraciones del factor estimulador de colonias de granulocitos, IP-10, MCP-1, proteína inflamatoria de macrófagos 1 alfa y TNF α , lo que indica que la tormenta de citocinas podría determinar la gravedad de la enfermedad^{15,16}. Cabe destacar que, entre los pacientes afectados por COVID-19, la concentración plasmática de IL-6 aumenta llamativamente en aquellos con lesión cardíaca¹⁷, al igual que la fracción aminoterminal del propéptido

natriurético cerebral (NT-proBNP) y las troponinas cardíacas (I y T). Si se tiene en cuenta que la tormenta de citocinas es también el mecanismo fisiopatológico central en la miocarditis fulminante, es lógico pensar en el daño cardíaco por COVID-19 (**Figura 3**); pues la liberación de citocinas proinflamatorias reduce el flujo sanguíneo coronario, disminuye el aporte de oxígeno al miocárdico, produce inestabilidad con ruptura de la placa de ateroma y trombogenicidad^{18,19}.

Por otra parte, la patogenia de la afectación cardíaca asociada al SARS-CoV-2 puede reflejar un proceso de replicación y diseminación del virus a través de la sangre o el sistema linfático procedente del tracto respiratorio²⁰, además de la posible unión directa a los miocitos, que favorece la internalización y posterior replicación de las proteínas de la cápside y el genoma viral^{20,21}; aunque los mecanismos ultraestructurales no se conocen completamente. De manera lineal, los niveles elevados de troponinas y proteína C reactiva han indicado la posibilidad de que el daño miocárdico se deba al proceso inflamatorio durante la progresión de la COVID-19.

La infección por SARS-CoV-2 puede producir complicaciones cardiovasculares graves que tienen como denominador común la lesión miocárdica. Entre ellas se encuentran la miocarditis, el *shock*—séptico o cardiogénico— y el infarto agudo de miocardio tipo 2²². De hecho, parece que se produce mayor daño cardíaco en los pacientes afectados por COVID-19 que por otros coronavirus²³. La miocarditis viral tiene un amplio espectro clínico, que va desde pasar inadvertida hasta la aparición de arritmias potencialmente

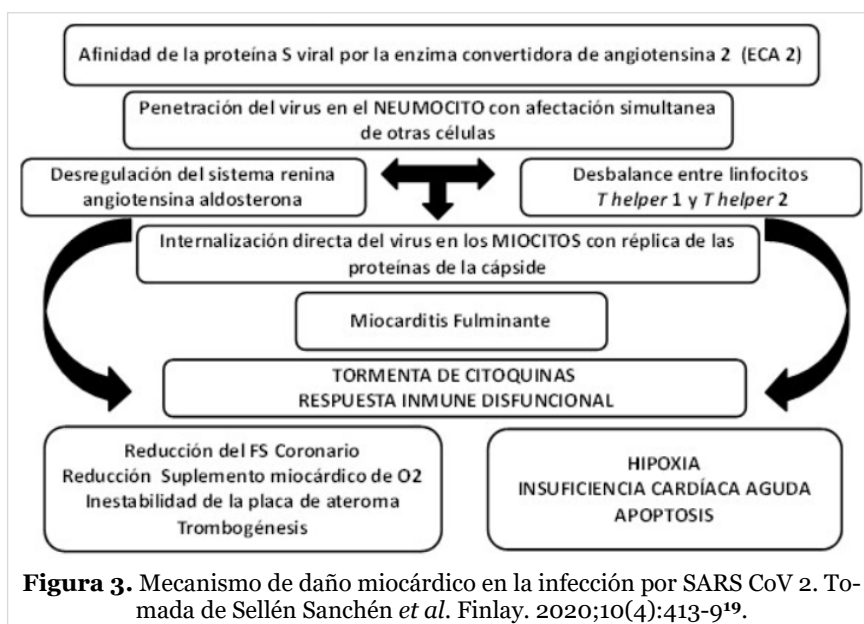


Figura 3. Mecanismo de daño miocárdico en la infección por SARS CoV 2. Tomada de Sellén Sanchén *et al.* Finlay. 2020;10(4):413-9¹⁹.

mortales o insuficiencia cardíaca avanzada²⁴. Produce inflamación miocárdica focal o global, con áreas de necrosis, que producen alteraciones electrocardiográficas, ecocardiográficas, y elevación de los marcadores de daño miocárdico que pueden confundirse con un síndrome coronario agudo.

Inciardi *et al.*¹⁰ describieron el caso de un paciente sin antecedentes de enfermedad cardiovascular que ingresó por COVID-19 y presentó disfunción grave del ventrículo izquierdo por miopericarditis aguda grave. Esos autores destacaron que la afectación cardíaca en la COVID-19 puede ocurrir, incluso, sin signos y síntomas de infección respiratoria, lo que coincide con el caso clínico presentado en este artículo; como también coincide con la paciente de Irabien-Ortiz *et al.*²⁵, que ingresó con diagnóstico de COVID-19, estabilidad hemodinámica y ecocardiograma sin alteraciones de la función ventricular, pero dos horas después presentó inestabilidad hemodinámica y disfunción biventricular. Aunque no se realizó biopsia endomiocárdica, se interpretó y trató como una miocarditis aguda, y la paciente logró estabilizar sus parámetros vitales en aproximadamente cinco días.

Cui *et al.*²⁶, por su parte, publicaron el caso de un lactante de 55 días, que presentó daño cardíaco, con taquicardia y elevación de troponinas en los días 7 y 9 de la COVID-19, lo que coincidió con su deterioro clínico-hemodinámico. En la recuperación, los valores de troponinas se normalizaron. En cambio, en otros pacientes con COVID-19, la afectación cardiovascular los ha llevado a un estado de *shock* cardiogénico con peligro para la vida y, en ocasiones, les ha provocado la muerte.

En el caso que se presenta no fue posible realizar resonancia magnética nuclear ni biopsia endomiocárdica, pero su cuadro clínico, unido a las alteraciones electrocardiográficas y del ecocardiograma, permitieron plantear el diagnóstico de miopericarditis viral aguda en el curso de la COVID-19, como afectación cardíaca predominante; razón por la que se indicó tratamiento con inmunoglobulina humana normal y metilprednisolona. Se logró estabilizar al paciente y recuperar totalmente la función cardíaca y del resto de los órganos afectados. Al momento de la preparación de este artículo, el paciente se mantenía con tratamiento cardioprotector y seguimiento periódico por ecocardiografía, sin presencia de secuelas o complicaciones.

A pesar de que no están bien establecidos los mecanismos por los cuales el SARS-CoV-2 produce afectación miocárdica, son múltiples las evidencias de complicaciones cardiovasculares en los pacientes

con COVID-19. El estricto control de la función cardíaca desde el inicio de la infección, con electrocardiograma y ecocardiograma como herramientas diagnósticas accesibles y de bajo coste, es de vital importancia para la identificación temprana y el tratamiento oportuno de las complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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]
2. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, *et al.* Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *J Emerg Med*. 2020;58(4):712-3. [DOI]
3. Zheng F, Liao C, Fan QH, Chen HB, Zhao XG, Xie ZG, *et al.* Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China. *Curr Med Sci*. 2020;40(2):275-80. [DOI]
4. 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. [DOI]
5. Xu Y, Li X, Zhu B, Liang H, Fang C, Gong Y, *et al.* Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat Med*. 2020;26(4):502-5. [DOI]
6. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, *et al.* SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1663-5. [DOI]
7. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, *et al.* Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr*. 2020;174(9):882-9. [DOI]
8. 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. [DOI]
9. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, Khraiche D, Legendre A, Abakka S, *et al.* Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020;142(5):429-36. [DOI]
10. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone 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):819-24. [DOI]
11. Kim IC, Kim JY, Kim HA, Han S. COVID-19-related

- myocarditis in a 21-year-old female patient. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1859. [DOI]
12. WHO Statement on the third meeting of the IHR Emergency committee concerning Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). *Wkly Epidemiol Rec*. 2013;88(40):435-6. [Enlace]
 13. Nian M, Lee P, Khaper N, Liu P. Inflammatory cytokines and postmyocardial infarction remodeling. *Circ Res*. 2004;94(12):1543-53. [DOI]
 14. 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. [DOI]
 15. 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. [DOI]
 16. Irabien-Ortiz Á, Carreras-Mora J, Sionis A, Tauron M. Miocarditis fulminante y COVID-19. *Respuesta*. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73(10):865-6. [DOI]
 17. 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. [DOI]
 18. 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. [DOI]
 19. Sellén Sanchén E, Sellén Crombet J, Sellén Fundora L. Daño miocárdico en la infección por SARS-CoV-2. *Finlay* [Internet]. 2020 [citado 26 Sep 2021];10(4):413-9. Disponible en: <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/870/1914>
 20. 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. [DOI]
 21. 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. [DOI]
 22. 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. [DOI]
 23. 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. [DOI]
 24. 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. [DOI]
 25. Irabien-Ortiz Á, Carreras-Mora J, Sionis A, Pàmies J, Montiel J, Tauron M. Miocarditis fulminante por COVID-19. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73(6):503-4. [DOI]
 26. Cui Y, Tian M, Huang D, Wang X, Huang Y, Fan L, *et al*. A 55-day-old female infant infected with 2019 novel coronavirus disease: Presenting with pneumonia, liver injury, and heart damage. *J Infect Dis*. 2020;221(11):1775-81. [DOI]