

## Compromiso cardiovascular y trombótico en COVID-19. Implicancias clínicas y terapéuticas

### Cardiovascular and thrombotic compromiso in COVID 19. Involvement in clinical an therapeutic implications

Raúl Barcudí<sup>1</sup> , Julio Oscar E. Bono<sup>2</sup> , Pablo E. Sarmiento<sup>3</sup>

1 Universidad Católica de Córdoba, Facultad de Ciencias de la salud. Clínica Universitaria Reina Fabiola Servicio de Cardiología.

2 Universidad Católica de Córdoba, Facultad de Ciencias de la Salud. Sanatorio Allende, Sede Nueva Córdoba, Unidad coronaria.

3 Universidad Católica de Córdoba. Facultad de Ciencias de la Salud. Sanatorio Allende, Sede Cerro. Unidad de cuidados Coronarios.

Correspondencia: Raúl Barcudí Universidad Católica de Córdoba, Facultad de Ciencias Salud. Clínica Universitaria Reina Fabiola Córdoba. Argentina  
E-mail: raulbarcudi@hotmail.com.

## Resumen

La infección por el coronavirus 2019 (COVID 19) producida por el virus SARS Cov2 se caracteriza por una citocinemias exuberante, inflamación endotelial microvascular y macrovascular que afecta predominantemente el sistema respiratorio, pero hay suficiente evidencia que esta enfermedad, particularmente en sus formas más severas afecta también al sistema cardiovascular entre otros. El objetivo de la presente revisión es la descripción de las manifestaciones cardiovasculares y trombóticas de esta enfermedad y sus implicancias clínicas y terapéuticas. Para ello se han seleccionado artículos publicados en pubmed medline relacionados con las manifestaciones cardiovasculares y de enfermedad tromboembólica que complican a los pacientes con COVID 19.

La enfermedad cardiovascular preexistente y los factores de riesgo cardiovasculares presentes aumentan la morbilidad y la mortalidad en esta enfermedad.

Las manifestaciones cardiovasculares están dadas por la injuria cardiaca manifestada por el incremento de los niveles de troponina asociadas o no a anomalías electrocardiográficas y/o ecocardiográficas. La disfunción miocárdica ocurre en alrededor del 60 % de los pacientes hospitalizados por COVID-19 dependiendo de la población que se evalúe. Las potenciales causas de injuria incluyen: desequilibrio entre oferta y demanda de oxígeno por taquicardia hipotensión, hipoxia resultando en un infarto tipo II, síndrome coronario agudo por ruptura de placa en un medio trombótico e inflamatorio resultando en un infarto tipo I, disfunción microvascular debido a microtrombosis difusa, cardiomiopatía por estrés (síndrome de Takotsubo), injuria miocárdica no isquémica debido a estado hiperinflamatorio por aumento de citosinas, y por toxicidad viral directa produciendo miocarditis.

Por otro lado, los mecanismos trombóticos implicados en el COVID-19 son debidos a un estado de hipercoagulabilidad, en donde el virus promueve la formación masiva de fibrina, lo cual explicaría los altos niveles de dímeros D observados. Esta coagulopatía puede causar diversas complicaciones trombóticas y tromboembólicas arteriales y/o venosas, especialmente en pacientes críticamente enfermos, la patogenia se debe a lesión endotelial, inmovilización y aumento de protrombina circulante. Esta patología en sus formas más graves va asociadas a biomarcadores tales como, la troponina de alta sensibilidad, el dímero D y la ferritina entre otros, todos ellos son el resultado del compromiso cardiovascular y trombótico del COVID-19 constituyéndose también marcadores pronósticos.

**Palabras claves:** COVID 19, SARS Cov2, Troponina de alta sensibilidad, Dímero D.

## Abstract

The coronavirus 2019 (COVID 19) infection produced by the SARS Cov2 virus is characterized by exuberant cytokinemia, endothelial microvascular and macrovascular inflammation that predominantly affects the respiratory system, but there is sufficient evidence that this disease, particularly in its more severe forms it also affects the cardio-vascular system among others,. The objective of this review is to describe the cardiovascular and thrombotic manifestations of this disease and its clinical and therapeutic implications. For this purpose, articles published in pubmed medline related to cardiovascular manifestations and thromboembolic disease that complicate patients with COVID 19 have been selected. Pre-existing cardiovascular disease and present cardiovascular risk factors account for morbidity and mortality in this disease.

Cardiovascular manifestations are caused by cardiac injury manifested by the increase in troponin levels associated or not with electrocardiographic and / or echocardiographic abnormalities. Myocardial dysfunction occurs in around 60% of patients hospitalized for COVID 19 depending on the population being evaluated. Possible causes of injury include: imbalance between supply and demand of oxygen due to tachycardia, hypotension, hypoxia resulting in a type II infarction, acute coronary syndrome due to plaque rupture in a thrombotic and inflammatory environment resulting in a type I infarction, microvascular dysfunction due to diffuse microthrombosis, stress cardiomyopathy (Takotsubo syndrome), non-ischemic myocardial injury due to a hyperinflammatory state due to increased cytokines, and direct viral toxicity producing myocarditis.

On the other hand, the thrombotic mechanisms involved in COVID 19 are due to a state of hypercoagulability, this virus promotes the massive formation of fibrin, which would explain the high levels of D-dimers observed. This coagulopathy can cause various arterial and / or venous thrombotic and thromboembolic complications, especially in critically ill patients, the pathogenesis is due to endothelial injury, immobilization and increased circulating prothrombin.

As we can see, this pathology in its most serious forms are associated with biomarkers such as high sensitivity troponin, D dimer and ferritin, among others, all of which are the result of cardiovascular and thrombotic involvement of COVID 19, also constituting markers of bad prognosis.

**Keywords:** COVID 19, SARS Cov2, High sensitivity troponin, Dimer D.

## Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID 19) se ha convertido en una emergencia sanitaria mundial, afectando a más de 2 millones de individuos alrededor del mundo<sup>1</sup>, aunque originalmente se creyó que era un síndrome caracterizado por lesión pulmonar aguda, insuficiencia respiratoria y muerte, ahora es evidente que la enfermedad grave por COVID 19 se caracteriza además por una citocinemia exuberante, inflamación endotelial, trombosis microvascular y microvascular y falla multiorgánica<sup>2</sup>.

La afectación cardiovascular es común en COVID-19<sup>3,8</sup>, alrededor del 60 % de los pacientes hospitalizados tendrán evidencia de lesión miocárdica, definida por la presencia de niveles elevados de troponina cardíaca en el momento de la admisión<sup>9,12</sup> dichos pacientes son de mayor edad y tienen una prevalencia aumentada de diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad arterial coronaria e insuficiencia cardíaca, comparados con los que tienen niveles normales de troponinas. La lesión miocárdica se asocia con mayor necesidad de asistencia respiratoria mecánica (ARM) y mayor mortalidad hospitalaria.

El sistema cardiovascular se ve ampliamente afectado por el SARS-Cov-2 ya sea por infección viral directa y/ o en forma indirecta, provocando lesión o injuria aguda resultante de la inflamación, activación endotelial y trombosis microvascular. La extensión del compromiso cardiovascular está dada por la carga viral, la inmunidad del huésped y la presencia de comorbilidades. Cerdón Cardo C<sup>31</sup> entre otros autores asocian a la carga viral a mortalidad. Ellos revelaron diferencias significativas entre los pacientes con carga viral alta (por encima del promedio global de 5.6 copias por ml) y los pacientes con carga viral baja ( $p = 0.0003$ ), luego de un seguimiento promedio de 13 días y de 67 días como máximo. Los pacientes con peor pronóstico podrían tener una condición caracterizada por una tormenta de citocinas, hiperinflamación y posiblemente una disfunción linfocitocitosis hemofagocítica secundaria inducida por el virus durante el COVID-19.

El objetivo de la presente revisión es la descripción de las manifestaciones cardiovasculares y trombóticas de esta enfermedad y sus implicancias clínicas y terapéuticas. Para ello hemos seleccionado artículos publicados en pubmed Medline relacionados con las manifestaciones

cardiovasculares y de enfermedad tromboembólica que complican a los pacientes con COVID 19.

### **Rol de los receptores ECA 2 en el compromiso cardiovascular por COVID 19**

El virus SARSCoV-2, aunque estructuralmente es similar al SARS-CoV-1 y al síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS)-CoV, tiene propiedades únicas distintas de los otros coronavirus<sup>2,3</sup>. El SARS-CoV-2 es un coronavirus de ácido ribonucleico (ARN) de cadena única de sentido positivo como material genético y no se replica usando ácido desoxirribonucleico (ADN), intermedio monocatenario y no segmentado que puede ser inmediatamente traducido por la célula huésped<sup>31</sup>. La replicación tiene lugar principalmente en el citoplasma y no tan dependiente de la célula como en los virus (ADN), ingresa a las células humanas principalmente por su unión a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2, que se expresa en gran medida en las células alveolares de los pulmones, en los miocitos cardíacos y en el endotelio vascular, entre otras.

El sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) es un sistema fundamental de regulación de la homeostasis de la fisiología humana.

La vía del angiotensinógeno - renina - angiotensina 1 (AT1) - aldosterona es el eje del SRAA clásico, que desempeña un papel decisivo en la regulación, mientras que la vía angiotensinogeno - renina - Ang 1 - enzima convertidora de angiotensina (ECA) - angiotensina 2 - ECA 2, Ang 1-7, receptor del protooncogen MAS, es el eje del SRAA que actúa como contrarregulador desempeñando un papel cardioprotector<sup>32</sup>.

El papel principal del eje SRAA clásico es realizar una acción permisiva y potenciadora del sistema nervioso simpático, causando vasoconstricción, aumento de la presión arterial y promueve inflamación, fibrosis e hipertrofia miocárdica.

El eje regulador negativo mediado por la ECA 2 puede antagonizar estos efectos, en el SRAA un mismo componente puede producir efectos fisiológicos opuestos a través de diferentes vías. Es así que la ECA2 al degradar Angiotensina II y generar Ang<sup>1-7</sup> ejerce la regulación negativa a través del receptor MAS, que este acoplado a proteína G y posee acciones contrarias a la Angiotensina II. Este receptor está codificado por el proto oncogén MAS y en un inicio fue identificado in vivo por sus propiedades tumorales, posteriormente, se caracterizó como un proto oncogén que codifica una proteína con siete dominios transmembrana hidrofóbicas, que constituye el receptor MAS. La presencia de este

receptor ha sido detectada en corazón, aparato reproductor, riñones, cerebro y vasos sanguíneos, presentando acciones cardio protectoras, liberando óxido nítrico, disminuyendo la presión arterial, vasodilatación, reducción de la hipertrofia, propiedades antiproliferativas, antiinflamatorias, antifibróticas y también reduciendo el tono simpático. La importancia del heptapéptido Angiotensina<sup>1-7</sup> en el SRAA radica en que sus efectos son antagónicos a los de la Angiotensina II provocando vasodilatación, diuresis y natriuresis<sup>33</sup>.

El tejido pulmonar tiene una alta actividad del SRAA y es el sitio principal de síntesis de Angiotensina II, siendo este un efectivo vasoconstrictor pulmonar.

El Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) es la forma más grave de lesión pulmonar aguda, caracterizado por una mayor permeabilidad vascular produciendo edema pulmonar.

La proteína S de unión del coronavirus SARS Cov 2 usa el mismo factor de unión celular (ECA 2) que el SARS Cov y usa la proteasa celular TMPRSS 2 para su activación. De esta forma la proteína S encaja en la ECA 2 perfectamente.

La maquinaria celular humana confunde el ARN vírico con el material genético propio, desarrollando proteínas virales como si se tratasen de proteínas humanas<sup>34</sup> en cuestión de horas hay millones de copias de ARN viral que se van multiplicando hasta acabar con las membranas de la célula afectada y disponerse a infectar a otras<sup>35</sup>.

### **Factores de riesgo para el pronóstico de COVID 19.**

Un análisis retrospectivo realizado por Yang y col,<sup>36</sup> de 52 casos de pacientes gravemente enfermos en Wuhan observó que eran principalmente de mediana edad y ancianos, dos tercios eran hombres y desarrollaban SDRA, y cerca del 40 % tenían enfermedades subyacentes, la tasa de letalidad total de 28 días alcanzó el 61,5%.

Otro del análisis recientemente realizado por el Centro Clínico para el Control y Prevención de Enfermedades, evaluando 72314 casos de COVID19<sup>37</sup> sobre las características epidemiológicas, observó que las muertes ocurren principalmente en pacientes mayores de 60 años, con una mayor tasa de mortalidad en hombres que en mujeres y en pacientes con enfermedades subyacentes.

Dado los resultados de los distintos estudios se podría afirmar que los hombres mayores de 60 años, con enfermedades crónicas subyacentes (Hipertensión, Diabetes, Enfermedad Cardiovascular previa, etc.) y SDRA secundario representan factores de riesgo que afectan el

pronóstico de COVID 19, y esto puede estar relacionado con la disminución de la actividad de ECA 2 cuya consecuencia es la disminución de Angio-tensina<sup>1-7</sup> exacerbando aún más los mecanismos fisiopatológicos y desequilibrando la relación Angiotensina II/ ECA 2.

Se desconoce el grado en que el SARS-Cov2 infecta el sistema cardiovascular (miocardio y vasos) una vez que ingresa a la circulación y poder provocar una miocarditis asociada a COVID 19<sup>2-8-13</sup>. De hecho, se desconoce el impacto a nivel cardiovascular aparte del compromiso pulmonar<sup>38</sup>. Los tejidos o células cardiovasculares que expresan ECA2 tiene un riesgo potencial de infección, sin embargo, otros factores incluidos en la expresión de las proteasas del huésped que promueven la infección también son necesarias para el ingreso del virus al huésped<sup>39</sup>.

En pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente, la pérdida de ECA2 para la internalización inducida por el SARS-Cov 2 podría predecir que exacerbaría de forma aguda la enfermedad cardiovascular, y quizás a largo plazo<sup>40</sup>. En el miocardio ECA2 es la ruta principal del metabolismo de la Angiotensina II y la generación de Angiotensina<sup>1-7</sup>, pudiendo la pérdida de esta carboxipeptidasa comprometer la función cardíaca además de la infección viral<sup>40</sup>.

## Compromiso cardiovascular

El coronavirus 2019 es miembro de la familia "Coronaviridae" que causa una enfermedad predominantemente respiratoria con un amplio espectro en su presentación clínica que va desde pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos (fiebre, tos, disnea, mialgias, fatiga, anosmia, ageusia, diarrea etc.) en la gran mayoría de los contagios, hasta la presencia en menor proporción de pacientes con SDRA e insuficiencia multi orgánica con su posible desenlace fatal<sup>1-2-56</sup>. Por su alta transmisibilidad y evidentemente alta tasa de generar complicaciones graves, el COVID 19 se ha convertido en una pandemia que amenaza seriamente a la salud pública mundial, siendo las complicaciones cardiovasculares como algunas de las más importantes y mortales consecuencias fisiopatológicas que origina COVID 19 en su presentación más severa.

Hay numerosos reportes de compromiso cardíaco en esta enfermedad, que van desde la elevación de biomarcadores de miocitos, anomalías electrocardiográficas, disfunción miocárdica y arritmias<sup>5-8</sup>.

El virus puede afectar al corazón por mecanismo directo como se mencionó anteriormente o indirectos. Los mecanismos indirectos pueden ser por respuesta autoinmune, por endotelitis alterando la microcirculación, miocardiopatía por

stress, que puede producir injuria miocárdica hasta un infarto. El cual se puede deber a una ruptura de placa obstrucción coronaria y provocar un infarto tipo I o un tipo II. Estos mecanismos pueden manifestarse por una amplia gama de manifestaciones cardíacas desde una zona miocárdica pequeña comprometida que será solo injuria miocárdica a un infarto de miocardio, desde diversos grados de insuficiencia cardíaca a shock cardiogénico, o por arritmias (Figura 1).

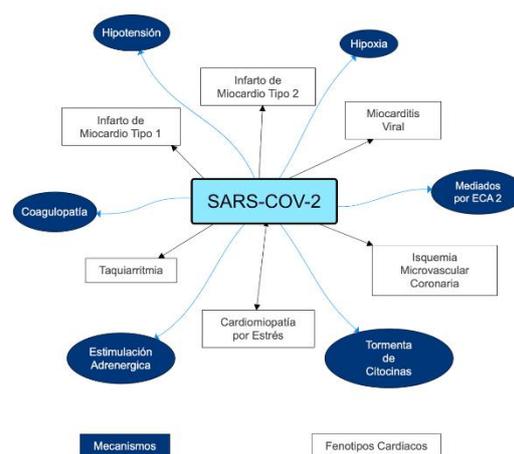


Figura 1. Manifestaciones cardiovasculares del Sars-Cov-2.

## Modo de presentación de la Injuria Miocárdica y de los Síndromes Coronarios Agudos

La injuria miocárdica es la elevación de la Troponina cardíaca (Tc) por encima del percentil 99 del límite superior de referencia<sup>4</sup>, su incidencia puede variar en relación a la severidad del curso clínico. Un trabajo reciente en Frankfurt, Alemania, con cohorte de 100 pacientes recientemente recuperados, a quienes se les realizó resonancia magnética (RM) cardiovascular, reveló afectación cardíaca e inflamación miocárdica en más de la mitad de los casos independientemente de las enfermedades preexistentes, la gravedad, curso general de la enfermedad aguda y tiempo desde el diagnóstico original. Esto, pone en consideración que el compromiso miocárdico es más elevado del que se supone, comprometiendo a pacientes que no fueron hospitalizados<sup>6</sup>. Se ha asociado a la existencia de injuria cardíaca a mayor morbimortalidad<sup>2, 5, 7, 11</sup>.

La incidencia de injuria cardíaca en enfermos hospitalizados está presente en el 19,7% con troponina cardíaca I ultrasensible (Tc I US)<sup>2</sup>, al 27,8% con troponina cardíaca T ultrasensible (Tc T US)<sup>7</sup>, mientras que datos de la literatura han reportado que está solo marginalmente aumentada en todos los infectados con SARS-COV-2, lo que

puede ser solo observado entre un 8-12%<sup>8</sup>. No obstante, un metaanálisis demostró que los valores de Tc IUS están significativamente aumentados en pacientes con formas clínicas severas, comparados con aquellos con formas más leves de enfermedad. Por tal motivo, Lippi et al<sup>9</sup> recomendaron la medición inicial de biomarcadores de daño cardíaco inmediatamente después de la hospitalización por infección COVID-19 y sugirieron el monitoreo longitudinal durante la estadía hospitalaria, que puede ayudar a identificar un subgrupo de pacientes con posible injuria cardíaca y, de este modo, predecir la progresión una peor evolución, ya que se ha reportado una asociación entre injuria cardíaca con mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19<sup>3, 5, 7, 10, 28, 29</sup>.

Solo las pruebas sistemáticas de pacientes sintomáticos y asintomáticos infectados con SARS-CoV-2 proporcionarán una estimación precisa de la prevalencia de lesión miocárdica en esta afección, ya que es probable que la Tc no se les realizara a todos los pacientes, dado que no estuvo disponible en el 75% de 813 pacientes en un reporte<sup>2</sup> y tampoco en el 64% de otra publicación sobre 645 pacientes consecutivos<sup>11</sup>.

La troponina como podemos observar tiene valor diagnóstico y pronóstico en esta patología. Hay numerosos trabajos que han demostrado su valor pronóstico. Shi et al<sup>2</sup> reportaron, sobre 416 pacientes hospitalizados, que el 19,7% tenía injuria cardíaca y que comparados con los enfermos sin elevación de troponina tenían mayor edad, comorbilidades, leucocitos más elevados, proteína C reactiva (PCR) y procalcitoninas elevadas, lo mismo que creatina fosfocinasa (CPK) y mioglobina. También requirieron más ventilación mecánica invasiva y no invasiva que aquellos que no tenían injuria cardíaca. Las complicaciones fueron más frecuentes en los primeros —incluyeron SDRA, injuria renal aguda, trastornos electrolíticos, hipoproteinemia y trastornos de coagulación— que en pacientes sin injuria cardíaca. En cuanto a la mortalidad, también en estos enfermos fue mayor, eran más añosos, tenían más comorbilidades, complicaciones y mayor riesgo de morir, ya sea desde el comienzo de los síntomas (HR: 4,26 [95 % CI: 1,92-9,49]) y desde la admisión al punto final (HR: 3,41 [95 % CI: 1,62-7,16]). Chen et al<sup>20</sup> demostraron en su estudio, que fallecieron frecuentemente más personas por la injuria cardíaca y el fallo cardíaco sin relación con las comorbilidades subyacentes. Concluyeron que los pacientes con comorbilidades cardíacas fueron los que más frecuentemente desarrollaron complicaciones cardíacas y que los que tuvieron injuria cardíaca e insuficiencia cardíaca tuvieron mayor mortalidad

Los mecanismos potenciales responsables de los efectos agudos de infecciones virales sobre el

sistema cardiovascular son varios y por distintas vías van produciendo un aumento de riesgo de infarto de miocardio (IM), insuficiencia cardíaca y de arritmias cardíacas (AC)<sup>12</sup>.

En lo que se refiere al riesgo de IM, este puede producirse por varios mecanismos concatenados. Estos son: infección directa vascular que produce aumento de la inflamación celular vascular; aumento de la estimulación proinflamatoria sistémica que lleva a una tormenta de citoquinas y junto al estado hipercoagulable producen una ruptura de placa, por último, por un IM tipo 2 por estimulación simpática que conlleva desequilibrio entre la oferta y demanda de oxígeno a consecuencia del SDRA y la sobreinfección respiratoria que se produce en estos pacientes. Por lo tanto, el IM en estos puede ser tipo I o II según el mecanismo interviniente.

La presentación clínica del COVID-19 es proteiforme, predominan las manifestaciones respiratorias desde una neumonía a un SDRA y se torna desafiante el diagnóstico de patología cardiovascular<sup>3,15</sup>. En la presentación cardiovascular a veces también se hace difícil discernir cuando el síntoma es el dolor precordial y/o disnea y en el electrocardiograma (ECG) se observa un supra desnivel del ST, con o sin descompensación hemodinámica<sup>3,16,18</sup>, este cuadro puede ser debido a una miocarditis, a una cardiopatía por estrés o a un IM con elevación del ST por ruptura de placa.

Un grupo de autores de seis hospitales de Nueva York<sup>15</sup> reportaron que de 18 pacientes con elevación del segmento ST, ocho tuvieron diagnóstico de infarto con lesiones obstructivas y se compararon con el resto de los pacientes, diez sin lesiones. Los primeros eran más hipertensos, diabéticos, fumadores y tenían más insuficiencia renal, presentaban más dolor de pecho, supra desnivel del ST focal en el electrocardiograma en comparación de la elevación difusa en la injuria. La Fracción de Eyección (FEy) estuvo disminuida en mayor proporción en el grupo con infarto, y tuvieron importante elevación de Tc y dímero D respecto a los que no tenían lesiones obstructivas coronarias. Diez pa-cientes se presentaron con elevación del ST en el ECG, mientras que el resto lo desarrolló durante la hospitalización. El pronóstico con o sin lesiones coronarias fue pobre, con 72% de mortalidad.

Stefanini et al<sup>18</sup> reportaron datos clínicos y angiográficos de 28 pacientes con COVID-19 que ingresaron al hospital de Lombardía, al norte de Italia, con diagnóstico de IAM con elevación del segmento ST según definición de las guías. Veinticinco pa-cientes (89,3%) con elevación localizada del segmento ST y 3 pacientes (10,7%) con nuevo bloqueo completo de rama izquierda. Los antecedentes clínicos fueron concordantes con

los hallazgos de la serie de Nueva York, eran más hipertensos, diabéticos, insuficientes renales y, en esta serie, tenían más infarto previo. En 24 pacientes (89,7%) representó la primera manifestación de la infección, los 4 restantes desarrollaron infarto durante la internación. En 22 pacientes (78,6%) hubo dolor típico, en 23 (82,1%) anomalías segmentarias en la motilidad parietal por ecocardiograma, en 3 (10,7%) anomalías difusas y en 2 (7,1%) no tuvo anomalías. Sobre el total de pacientes, 17 (60,7%) tuvieron evidencia de lesión culpable en el estudio hemodinámico, lo que requirió revascularización, y 11 (39,3%) no presentaron lesiones obstructivas. Este trabajo muestra una relevante evidencia, mientras que los pacientes se presentan con hallazgos típicos de IAM, la angiografía demostró ausencia de lesión obstructiva culpable en el 39 % de las angiografías realizadas durante el COVID-19. En las Recomendaciones del Colegio Americano de Intervencionistas, se sugiere poner énfasis en reconocer los IM tipo II y miocarditis para diferenciarlos de los IM tipo I.

Haciendo referencia al estado hipercoagulable que presentan, Spiezia et al<sup>13</sup> encontraron que está asociado al incremento del nivel de fibrinógeno con polimerización excesiva de la fibrina secundaria a la infección. Este virus promueve la formación masiva de fibrina, lo cual explicaría los altos niveles de dímeros D observados, lo que no estaría asociado a una coagulopatía por consumo. El depósito de fibrina en el espacio alveolar e intersticial del pulmón asociado a trombosis microvascular contribuiría al empeoramiento de la insuficiencia respiratoria, peor pronóstico y fallecimiento, como así también a fenómenos tromboembólicos arteriales y venosos incluyendo IM. A raíz de la combinación de estos mecanismos fisiopatológicos de obstrucción microvascular que afectan al 50% de los pacientes y la hipercoagulabilidad, teniendo en consideración el trabajo Mc Cartney et al<sup>14</sup>. que realizó un estudio para determinar la eficacia y la seguridad de una estrategia terapéutica que involucra a la alteplasa por vía intracoronaria en dosis bajas infundida precozmente, después de la reperfusión coronaria en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IMCEST) sin COVID 19 y tratando de extrapolar esta estrategia a pacientes con COVID 19, este tratamiento complementario, durante la intervención coronaria percutánea primaria se asoció con un aumento de la obstrucción microvascular coronaria, por lo que este tratamiento podría ser peligroso y no recomendado para este subgrupo de enfermos con IM con elevación del segmento ST y COVID- 19. Se podrían resumir e integrar los mecanismos fisiopatológicos en fenotipos como lo sugieren

Chapman et al<sup>19</sup>. Los potenciales mecanismos de injuria miocárdica en el COVID-19 y los fenotipos cardíacos relacionados incluyen a la miocarditis viral, isquemia microvascular coronaria mediada por el SARS-CoV-2, que se une al receptor ECA-2 endotelial, cardiomiopatía por estrés y taquiarritmia debido a estimulación adrenérgica exógena o endógena. El IM tipo I debido a aterotrombosis puede ser disparado por el estado protrombótico y proinflamatorio. El IM tipo II es más probable en aquellos con desbalance prolongado de la demanda y aporte de oxígeno miocárdico que resulta de la hipoxia, hipotensión arterial y/o taquicardia.

*Es importante destacar que el aumento y/o descenso de Tn no es suficiente para el diagnóstico de IM, y que debe basarse en el juicio clínico, síntomas y signos, cambios electrocardiográficos e imágenes.*

### **Modo de presentación de la Insuficiencia Cardíaca**

El COVID 19 puede desencadenar Insuficiencia Cardíaca (IC) de novo o agravar una ya preexistente, mecanismos fisiopatológicos cardíacos o extracardíacos, tales como la hipoxia, o por el aumento de la estimulación simpática llevan a un incremento de la demanda miocárdica de oxígeno, agravando el cuadro hemodinámico. Otros mecanismos que pueden intervenir en el desarrollo de la IC son la miocarditis por infección directa, la necrosis miocítica asociada y/o el aumento de las citoquinas pro inflamatorias, que producen depresión miocárdica desencadenando IC y arritmia severas. La trombosis micro o microvascular por ruptura de placa aterosclerótica desencadenando síndrome-mes coronarios agudos son otros de los mecanismos involucrados.<sup>9,41, 42,43.</sup> El paciente que se presenta con un cuadro de IC de novo es aquel sin antecedentes cardiovasculares que ingresa con un cuadro clínico de insuficiencia respiratoria severa y función cardíaca normal, y que en el curso de la internación, desarrolla en forma precoz o tardía un cuadro de IC severa con posterior deterioro severo de la función ventricular con shock cardiogénico, requiriendo vasopresores y si es refractario a esta terapéutica, asistencia circulatoria siendo en estos casos lo ideal la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) para estabilizarlo hemo dinámicamente mejorar la oxigenación<sup>17</sup>. Otro modo de presentación es el deterioro de la IC preexistente ya sea con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida, preservada o intermedia, en donde como se mencionó anteriormente la insuficiencia respiratoria deteriora la función ventricular con el consiguiente compromiso hemodinámico. La estrategia de

tratamiento será similar al anterior. Estos cuadros suelen cursar con escaso aumento de Tc, no así de péptidos natriuréticos (BNP). Cuando el cuadro respiratorio del paciente mejora, también suele estabilizarse hemodinámicamente, este mecanismo puede ser sostenido por el hecho de que la troponina permanece estable con valores levemente elevados<sup>3,17</sup>.

Alvarez-Garcia J et al. en un estudio multicéntrico de Nueva York observaron en pacientes internados por COVID 19 que aproximadamente el 7% tenían antecedentes de IC y que comparados con los que no tenían este antecedente tenían el doble de riesgo de mortalidad, 3 veces de ARM y hospitalizaciones más prolongadas. Lo curioso del trabajo es que no se observaron diferencias importantes en el curso clínico y en los resultados de los pacientes si se tenía en cuenta la FEy siendo similar en la reducida, intermedia y preservada y que el uso previo de Inhibidores del SRAA no empeoró el pronóstico<sup>44</sup>.

La utilización del Ecocardiograma transtorácico (ETT) en el manejo de estos pacientes con IC es fundamental. Recientemente, Giustino G et al en el único estudio prospectivo publicado hasta su reporte y de una importante cantidad de pacientes hospitalizados por COVID-19, en aquellos con injuria miocárdica demostraron la utilidad del ETT en el manejo de los pacientes no sólo individualizando la localización del compromiso cardíaco demostrando que un tercio de los enfermos no tenían cardiopatía estructural sino que también les permitió también diferenciar los pacientes junto al cuadro clínico y a alteraciones electrocardiográficas a los que tenían cardiopatía isquémica y que el riesgo de mortalidad en los pacientes con alteraciones importantes ecocardiográficas era mayor e independiente de la presencia de Shock circulatorio, SDRA o Insuficiencia Renal Aguda (IRA)<sup>45</sup>.

Dentro de las manifestaciones cardiovasculares, en un estudio retrospectivo aún no publicado de un único centro<sup>24</sup>, se ha reportado la dilatación ventricular derecha prevalente en pacientes hospitalizados con infección por COVID-19 utilizando un protocolo de ecocardiografía. El mecanismo de dilatación del ventrículo derecho es probablemente multifactorial e incluye eventos trombóticos, vasoconstricción hipoxémica, citoquinas y daño viral directo. La dilatación del ventrículo derecho, en este estudio, se asoció fuertemente con la mortalidad hospitalaria en estos pacientes.

## Compromiso trombótico

La coagulopatía asociada a COVID-19 puede causar diversas complicaciones tromboembólicas especialmente en pacientes críticamente enfermos,

es probable que la patogenia se deba a lesión endotelial, inmovilización, y aumento de la protrombina circulante.

Entre el 20% y el 55% de los pacientes internados por enfermedad por COVID-19 tienen evidencias de trastornos de la coagulación. La coagulopatía se correlaciona con la gravedad de la enfermedad y es debido a que puede predisponer a los pacientes a la enfermedad trombótica, tanto en la circulación venosa como arterial.

## Patogenia.

La triada de Virchow está involucrada, incluida la lesión endotelial, estasis y estado de hipercoagulabilidad (Figura 2).



**Figura 2.** Relación entre la infección por COVID 19 y la triada de Virchow. IL-6: Inter-leucina 6, ECA: Enzima convertidora de angiotensina, vW: von Willebrand.

La lesión endotelial es evidente por la invasión directa de las células endoteliales por el SARS Cov 2, estas células tienen un alto número de receptores de la ECA II sitio por donde ingresa el virus<sup>46</sup>. En el estudio de Varga y colaboradores<sup>46</sup> se encontraron elementos virales dentro de las células endoteliales lo que sugiere invasión directa, encontrándose también aumento de la angiogénesis<sup>47</sup>.

Hay liberación de citosinas como interleucina 6 (IL 6), reactantes de fase aguda y activación de vías alternativas del complemento lo que lleva a mas lesión endotelial<sup>48</sup>.

La estasis se debe a la inmovilización en todos los pacientes hospitalizados especialmente en los que están críticamente enfermos.

El estado de hipercoagulabilidad se debe a varias anomalías de la coagulación como el aumento en la circulación de factor de von Willebrand(vW), factor VIII, dímero D, fibrinógeno, micropartículas protrombóticas y fosfolípidos aniónicos<sup>49</sup>. Niveles elevados de Dímero D y fibrinógeno se han asociado a aumento de la mortalidad a 28 días<sup>50</sup>. El sello distintivo de COVID- 19 es la presencia de trombos de plaquetas y fibrina de vasos pequeños y megacariocitos en todos los órganos principales incluido el corazón, los pulmones, riñones, hígado y grasa mesentérica<sup>51</sup>.

La endotelitis es visible por microscopia electrónica en el endotelio del corazón, pulmón, intestino delgado y riñón. La autopsia de los riñones muestra lesión tubular difusa, edema intersticial, y trombos de fibrina en el glomérulo y capilares<sup>46</sup>. P Libby haciendo referencia a los trastornos de coagulación considera que el COVID-19 es una enfermedad del endotelio porque están alteradas todas sus funciones y esto podría explicar los mecanismos fisiopatológicos que intervienen, entre ellos, el desequilibrio entre Trombosis fibrinólisis, vasodilatación-vasoconstricción, inflamación, alteración del equilibrio prooxidante antioxidante, tormenta de citoquinas y alteración de la barrera endotelial<sup>63</sup>.

La alteración en el sistema de trombosis y fibrinólisis está dada porque el heparán-sulfato, en la superficie endotelial (SE), se une a la antitrombina III, al igual que los heparinoides que se utilizan como anticoagulantes. La SE contiene trombomodulina, que se une a la trombina y estimula el eje anticoagulante proteína C - proteína S. La función antiagregante plaquetaria endotelial depende de la expresión de una ecto-ADPasa, CD39, así como de la liberación de óxido nítrico (NO) y prostaciclina. Al formarse un trombo, la célula endotelial (CE) puede expresar activadores del plasminógeno que estimulan la fibrinólisis endógena. El equilibrio entre las funciones beneficiosas y las que promueven la acumulación de trombos puede cambiar de forma dinámica. Cuando la CE es estimulada por citoquinas proinflamatorias puede expresar y, a su vez, ejercer la actividad del factor tisular, que activa la coagulación mediante la amplificación de la capacidad enzimática de los factores VII y X. Aunque en circunstancias habituales se produce prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), la CE activada puede producir tromboxano e inhibidor del activador del plasminógeno-1

Pruebas de laboratorio de rutina realizadas en 24 pacientes con COVID-19 identifico valores normales o aumentados de tiempo de protrombina (TP), tromboplastina parcial activado, recuento de plaquetas, y aumento de Dímeros D y fibrinógeno<sup>52</sup>. Aunque la coagulación intravascular diseminada (CID) se ha notificado raramente en pacientes gravemente enfermos, hay varias características que distinguen la coagulopatía asociada a COVID (CAC) de la CID. El principal hallazgo clínico en la CAC es la trombosis, mientras en la CID descompensada aguda es la hemorragia. El sangrado patológico no es una característica comúnmente observada en el COVID-19. La CAC tiene algunos hallazgos similares a CID incluido un marcado aumento de los niveles de Dímero D y en algunos casos trombocitopenia leve<sup>53</sup>. Sin embargo, otros parámetros de coagulación como el fibrinógeno y

la actividad de factor VIII son altos en la CAC, mientras que en la CID aguda descompensada se asocia con bajos niveles de fibrinógeno, lo que sugiere que el consumo de factores de coagulación es menos probable en la CAC.

### **Características Clínicas y hallazgos de laboratorio**

El tromboembolismo venoso (TEV) y la trombosis venosa profunda (TVP) son comunes en pacientes con COVID-19 incluso cuando se usa anticoagulación profiláctica y se da hasta en dos tercios de pacientes internados en unidades de cuidados intensivos (UCI).

En dos estudios retrospectivos se diagnosticó TEV en alrededor de 1 de cada 4 pacientes con COVID-19 internados en unidades de cuidados intensivos. En uno de los trabajos, esta complicación se observó a pesar de la administración profiláctica de heparina de bajo peso molecular (HBPM). Los estudios disponibles no han referido riesgo aumentado de sangrado, pero se requieren más estudios para establecer conclusiones firmes en este sentido<sup>26,27</sup>. Sobre 11 estudios analizados obtenidos en PUB MED con poblaciones de 10 o más pacientes, dos eran datos de autopsias, la edad avanzada, sexo masculino, obesidad, tabaquismo y otras comorbilidades medicas crónicas como la hipertensión arterial, bronquitis crónica, cáncer activo y diabetes se asociaron con un mayor riesgo de TEV.

En un examen post mortem de 21 pacientes con COVID-19, microtrombos alveolares y glomerulares fueron vistos en el 45 % y el 16,7 % de los individuos respectivamente, mientras que en otro estudio post mortem de 12 pacientes, se observó TVP en el 58% de pacientes con un 33 % de mortalidad por embolia pulmonar masiva, el 25% de los pacientes tenía Dímeros D mayores a 20.000 ng / ml (VN: menos de 500)<sup>54</sup>.

En una serie de 184 pacientes con COVID 19 severo, todos con anticoagulación profiláctica se reportó TEV en el 27 % asociado con una alta tasa de mortalidad del 13 %, la edad, tiempo de protrombina mayor de 3 y KPTT mayor de 5 fueron predictores independiente de trombosis<sup>55</sup>. Otro estudio que realizo ultrasonido en miembros inferiores en 26 pacientes con COVID-19 en UCI que recibían dosis profilácticas de anticoagulantes en 31 % y anticoagulación en dosis terapéutica 69%, encontraron TEV en 18 (69 %) con un 12 % de mortalidad<sup>56</sup>. La mayoría de los datos son de pacientes en UCI, los datos son limitados en los internados en salas comunes, en estudios realizados en este escenario se encontró una incidencia de TEV entre un 6,4% a 21% a pesar de que la mayoría recibía dosis profilácticas de anticoagulación<sup>57</sup>.

Aunque el TEV se observa con mayor frecuencia con COVID-19, se han descriptos eventos arteriales como accidente cerebro vascular isquémico entre el 2 y 37 % e isquemia aguda de miembros inferiores, en pacientes internados en UCI, y aproximadamente el 2 % en pacientes internados en sala común<sup>57</sup>.

Un informe evaluó datos de 20 pacientes 90 % hombres, edad media 75 años, con COVID-19 que desarrollaron síntomas agudos isquémicos en miembros inferiores comparados con la incidencia de isquemia aguda de miembros inferiores el año anterior siendo significativamente mayor 16,3% en 2020 frente a 1,8% en 2019 ( $p = 0,001$ ). La revascularización quirúrgica se realizó en 17 pacientes de los cuales 12 (71%) fueron exitosas. El uso de infusión de heparina post operatorio fue asociado con mejoría en la supervivencia.

Bikdeli B et al<sup>27</sup> mencionan en su trabajo que las alteraciones en los análisis de laboratorio encontradas frecuentemente en pacientes con COVID19 comprenden linfopenia, aumento de la enzima lactato deshidrogenasa y marcadores inflamatorios, como PCR, dímero D, ferritina e IL6 (Interleucina-6). Estos últimos se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y un perfil procoagulante. Las anomalías hemostáticas compatibles con COVID-19 comprenden trombocitopenia leve y el aumento de los niveles de dímero D, que se asocian con mayor riesgo de requerir ventilación mecánica, ingreso en la unidad de cuidados intensivos o muerte. La gravedad de la enfermedad se asoció con la prolongación del tiempo de protrombina, el rango internacional normatizado (INR), el TP y, de manera variable, con una tendencia hacia el acortamiento del tiempo parcial de tromboplastina activado. Estos cambios hemostáticos indican algunas formas de coagulopatía que pueden predisponer a eventos trombóticos, se desconoce si esto es efecto específico de SARS-CoV-2 o la consecuencia de una tormenta de citoquinas que precipita la aparición del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, como se observa con otras enfermedades virales. Tampoco se ha podido relacionar estos cambios hemostáticos con disfunción hepática o si los anticuerpos antifosfolípidos cumplen un papel principal en la fisiopatología de la trombosis asociada con COVID-19.

La concentración aumentada de dímero-D, en el momento de la internación y durante la hospitalización, se asocia a mortalidad. Se refirió que los niveles 4 veces por encima del valor normal se asocian con alrededor de 5 veces más riesgo de enfermedad grave, en comparación con aquellos que tienen niveles séricos normales de dímero D. Son numerosas las citas que lo relacionan con la severidad de la enfermedad<sup>2,5, 7,11</sup>

y con manifestaciones cardiovasculares, fundamentalmente a síndrome coronario agudo (SCA) relacionadas o no con obstrucción de arterias epicárdicas<sup>15,18</sup>. Pocos estudios han evaluado los niveles de Dímero D para establecer puntos de corte y predecir TEV. Cui y col. Mostró un valor de corte de 1,5 microgramo/ml, para predecir TEV, con una sensibilidad de 85%, especificidad 88,5 % y un VPN de 94,5 % (60). Aunque Yao y col no estudio específicamente la correlación entre niveles de Dímero D y TEV mostro que un valor de corte de 0,5 microgramo/ml estaba presente en más del 70 % de los pacientes con COVID- 19 y un aumento en sus niveles se correlaciono significativamente con la gravedad y mortalidad<sup>61</sup>.

Los trastornos coagulopáticos que se observan en el COVID-19 son compatibles con un estado protrombótico cuya implicancia clínica es la administración de anticoagulantes, dosis que dependerá de la severidad de la enfermedad, evaluada a su vez por los valores de biomarcadores, tales como dímero D, de acuerdo a la guía de manejo de anticoagulación en pacientes con COVID-19.

### Implicancias clínicas

En conjunto, con la evaluación clínica y el electrocardiograma, la elevación de la Tc y del dímero D, entre otros marcadores, es posible informarse acerca del diagnóstico y pronóstico de una serie de afecciones cardíacas relacionadas con el COVID-19. Se deben aprovechar todos los marcadores disponibles para identificar a los pacientes con importantes consecuencias sistémicas y determinar aquellos pacientes con mayor riesgo de resultados adversos lo antes posible. De acuerdo a Chapman et al., Tc y dímero-D se los deben considerar aliados, una ayuda diagnóstica y pronóstica crucial en el manejo de esta patología<sup>19</sup>.

Además, en la evaluación de los pacientes con COVID-19 que tienen evidencias de injuria miocárdica por Tc elevada se debería utilizar el Ecocardiograma Transtorácico para caracterizar el mecanismo patológico involucrado, guiar la estrategia de manejo y facilitar la estratificación de riesgo del paciente<sup>45</sup>. Con respecto a la recomendación de la utilización de la Tc es variable de acuerdo a las guías<sup>21,22</sup>. La del American College of Cardiology/American Heart Association, Guía AHA/ACC, dicen textualmente que: “Se recomienda a los médicos que solo midan la Tc si el diagnóstico de IAM se considera por razones clínicas”<sup>21</sup>. Este enfoque se sugiere sobre la base de que la elevación de Tc en pacientes con COVID-19 probablemente sea multifactorial y menos probable debido a una oclusión coronaria

aterotrombótica. Mientras que, las Guías NI-CE, del National Institute for Health and Care Excellence<sup>22</sup>, recomiendan dosar Tc AS y BNP junto al ECG en pacientes con síntomas o signos que sugieren injuria miocárdica aguda.

Integrando las guías con el manejo clínico, Hendren et al<sup>23</sup> proponen que la mayoría de pacientes con un resultado anormal de Tc en el contexto de una infección por COVID-19 pueden ser seguidos con una conducta expectante hasta la recuperación del síndrome viral. Extrapolando experiencias previas, en los pacientes con injuria miocárdica que están hemo dinámicamente y electrofisiológicamente estables con leves a moderadas aumentos de los niveles de Tc, y no se debería hacer de rutina: la medición de Tc, ecocardiograma, coronariografía, ni imágenes cardíacas a menos que presenten inestabilidad hemodinámica, arritmias severas o elevación importante y rápida de la Tc.

### Implicancias Terapéuticas

Los trastornos coagulopáticos que se observan en el COVID-19 son compatibles con un estado protrombótico cuya implicancia clínica es la administración de anticoagulantes, dosis que dependerá de la severidad de la enfermedad, evaluada a su vez por los valores de biomarcadores, tales como dímero D, de acuerdo a la guía de manejo de la anticoagulación en pacientes con COVID-19.

En cuanto al TEV debemos estratificar el riesgo y realizar profilaxis hospitalaria en forma similar a otros enfermos internados por enfermedades agudas, en los pacientes hospitalizados por COVID-19 debe realizarse la estratificación de riesgo de TEV. Los que están internados por COVID-19 e insuficiencia respiratoria o comorbilidades (cáncer activo o insuficiencia cardíaca), aquellos postrados en cama y los que requieren cuidados intensivos deben recibir profilaxis farmacológica para el TEV, a menos que existan contraindicaciones. La elección de los fármacos y las dosis deben basarse en las recomendaciones de las normas disponibles. La Organización Mundial de la Salud recomienda el tratamiento diario con HBPM o heparina no fraccionada subcutánea (HNF) dos veces al día como profilaxis. La aparición de embolia de pulmón (EP) la anticoagulación terapéutica es la base del tratamiento, la selección del agente requiere considerar las comorbilidades, como la insuficiencia renal o hepática, la trombocitopenia y la función del tracto gastrointestinal; no obstante, es posible que haya modificaciones durante la internación hasta el momento del alta. En muchos pacientes internados con TEV se prefiere la anticoagulación por vía parenteral con HNF, por

ejemplo, ya que puede interrumpirse temporalmente. No se describieron interacciones farmacológicas con los tratamientos en investigación para COVID-19.

Teniendo en cuenta los niveles de dímero D, en una investigación retrospectiva, los pacientes con niveles séricos de seis veces por encima del límite superior de la normalidad tratados con heparina de manera profiláctica (en la mayoría de los casos, con enoxaparina en dosis de 40 a 60 mg por día) tuvieron índices más bajos de mortalidad, en comparación con los enfermos en quienes no se indicó profilaxis antitrombótica. El trabajo observacional del Mt Sinai Hospital<sup>26</sup> demuestra los beneficios de la anticoagulación en pacientes con enfermedad severa del COVID-19, siendo más evidente en los enfermos que están ventilados. El nivel de anticoagulación y los anticoagulantes usados dependerá de la severidad de la enfermedad, del nivel de creatinina, del IMC, el riesgo de sangrado del paciente y si está tomando antiagregantes o anticoagulantes por patología cardiovascular previa<sup>27</sup>.

Muchos expertos sugieren iniciar dosis intermedias de HBPM 30 a 40 mg sc dos veces al día, o anticoagulación a dosis completa en pacientes críticamente enfermos, debido al alto porcentaje de TEV a pesar de recibir anticoagulación profiláctica<sup>55</sup> aunque faltan datos que comparen dichas intervenciones. La dosis profiláctica de HBPM con aclaramiento renal de creatinina mayor a 30 ml / min, 40 mg / día y 30 mg / día con aclaramiento renal entre 15 y 30 ml /min. Para pacientes con un índice de masa corporal mayor de 40 KG / m<sup>2</sup> se sugiere aumentar la dosis en un 30 %.

La HNF se debe considerar en pacientes con clearance de creatinina menor de 15 ml / min o que están recibiendo terapia de reemplazo renal. En pacientes con TEV la dosis recomendada es de 1mg/kg cada 12 horas.

Drogas trombolíticas como el activador tisular del plasminógeno puede utilizarse en casos de trombosis arterial, como el accidente cerebro vascular agudo, isquemia aguda de miembros inferiores, infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, y embolia pulmonar masiva.

Pacientes con COVID- 19 y que hayan sufrido un TEV documentado se recomienda tres meses de anticoagulación tras el alta hospitalaria.

Es razonable considerar la anticoagulación al alta hasta 31 a 39 días en pacientes que hayan cursado una internación de alto riesgo, habiendo evidencia a través de anticoagulantes directos dando rivaroxabán 10 mg día<sup>62</sup>.

### Mensajes:

-El tromboembolismo es común en COVID-19 especialmente en pacientes Internados en unidades de cuidados intensivos.

-La profilaxis con anticoagulantes está recomendada en todos los Paciente con COVID-19 a menos que este contraindicada.

## Bibliografía

1. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *CCDC Weekly*. 2020, 2(8): 113-122. Disponible en: <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>
2. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*. 2020;5(7):802-810 [Consulta: 1 de abril de 2020]. DOI:10.1001/jamacardio.2020.0950
3. Fried J, Ramasubbu K, Bhatt R, Topkara V et al. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation*. 2020; 141:1930–1936.
4. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, Chaitman B et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *European Heart Journal*. (2019) 40, 237–269 DOI:10.1093/eurheartj/ehj462
5. Mehra M, Desai S, Kuy SR, Henry T et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy and Mortality in COVID 19. *New England J Medicine*. 2020 Jun 18;382(25): e102. DOI: 10.1056/NEJM oa2007621.
6. Puntmann VO, Carerj VL, Wieters I et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020: e203557. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557
7. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID 19). *JAMA Cardiology*. 2020 Jul; 5(7): 1–8. [Consulta: 2 de abril de 2020]. DOI:10.1001/jamacardio.2020.1017
8. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2020 Jun 25;58(7):1131-1134. DOI:10.1515/cclm-2020-0198
9. Lippi G, Lavie C, Sanchis-Gomar F. Cardiac Troponin I in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Evidence from a Meta-analysis. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2020 May-June; 63(3): 390–391. Doi.org/10.1016/j.pcard.2020.30.001
10. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA Cardiology*. 020;323(13):1239-1242. DOI:10.1001/jama.2020.2648
11. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G et al. Clinical course and risk factor for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020 28; 395:1054-1062. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30566-
12. Madjid M, Safa-Naeini P, Solomon S, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System. A Review. *JAMA Cardiology*. Online March 27, 2020. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1286
13. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thromb Haemost*. Epub 2020 Apr 21. DOI: <https://doi.org/10.1055/s0040-17100181ssN0340-624>
14. McCartney P, Maznyczka AM, Eteiba H, McEntegart, M et al. Low-Dose Alteplase During Primary Percutaneous Coronary Intervention According to Ischemic Time. *Journal of the American College Cardiology*. 2020; 75;12. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.01.041
15. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID 19). *JAMA Cardiology*. Mar 27;5(7):1-6. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096.
16. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, Yatskar L et al. ST Segment Elevation in Patients with COVID 19. A case series. *New England Journal of Medicine*. 382:2478-2480. DOI:10.1056/NEJMc2009020
17. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M et al. Myocardial Localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *European Journal of Heart Failure*. 2020 May;22(5):911-915. [Consulta: 25 de mayo de 2020]. DOI: doi: 10.1002/ejhf.1828.

18. Stefanini G, Montorfano M, Trabattoni D, Andreini D et al. ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients with COVID-19: Clinical and Angiographic Outcomes. *Circulation*. 2020 Jun 23;141(25):2113-2116. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.0475251.
19. Chapman A, Bularga A, Mills NA. High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be An Ally in the Fight Against COVID-19. *Circulation*. 2020 Jun 2;141(22):1733-1735. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047008
20. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1091>
21. American College of Cardiology. Troponin and BNP Use in COVID-19. Mar 18, 2020. Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/18/15/25/troponinand-bnp-use-in-COVID19>
22. NICE. COVID-19 rapid guideline: acute myocardial injury. Disponible en: [www.nice.org.uk/guidance/ng171](http://www.nice.org.uk/guidance/ng171)
23. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation*. 2020; 141:1903-1914. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349
24. Argulian E, Sud K, Vogel B, Bohra C et al. Right Ventricular Dilation in Hospitalized Patients with COVID-19 Infection. *JACC: Cardiovascular Imaging*. May 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.05.010>
25. Lee SG, Fralik M, Sholzberg M. Coagulopathy Associated with COVID-19. *Canadian Medical Association Journal*. 2020 192 (21) E583. [Consulta: 30 de mayo de 2020]. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.200685>
26. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020 Jul 7;76(1):122-124. [Consulta: 30 de julio de 2020]. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.001
27. Bikdeli B, Madhavan M, Jimenez, D, Chuich T et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020 Jun 16;75(23):2950-2973. [Consulta: 30 de junio de 2020]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
28. Lala A, Johnson KW, Januzzi J, Fuster V, et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized with Covid 19 Infection. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 76: 543-546. [Consulta: 30 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7279721/>
29. Uriel N, Sayer G, Clerkin KJ. Myocardial Injury in Covid -19 Patient. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 76: 543-549. [Consulta: 20 de agosto de 2020]. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.045.
30. Cordon-Cardo C, Pujadas E, Wajnberg A, et al. COVID-19: Staging of a New Disease. *Cancer Cell*. 2020;38(5):594-597. doi: 10.1016/j.ccell.2020.10.006.
31. Su S, Wang G, Liu J, et al. Epidemiology genetic recombination, and pathogenesis of coronavirus. *Trends. Microbiology* 2016; 24 (6): 490-502.
32. Paz Ocaranza M, Riquelme J, Garcia L, et al. Counter-regulatory renin-angiotensin System cardiovascular disease. *Nat. Rev. Card*. 2020; 17: 116-129.
33. Fyhrquist F, Saijanmaa O, Renin angiotensin system revisited. *J. Inter. Med* 2008. Sep; 264 (3):224 -236.
34. Rico-Mesa JS, White A, Anderson AS. Outcomes in patients with COVID 19 infection taking ACE I/ARB. *Curr. Cardiol Rep*. 2020; 22: 31.
35. Sungnak W, Huang N, Becavin C, Berg M, et al HCA Lung Biological Net Work. SARS – Cov 2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immunogenes. *Nature Medicine*. 2020; 26: 681-687.
36. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H. et al Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS Cov 2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Resp. Med*. 2020; 2600 (20) :1-7.
37. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological, characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID 19). China 2020. *China CDC Weekly* 2020; 2: 113-122.

38. Guan WJ, Ni ZY, Liang WH, OU CQ. Et al. China Medical Treatment Ex-pert Group for COVID 19. Clinical characteristics of 183 coronavirus disease 2019 in China. *N.Eng J.Medic.* 2020; 382 (18) 1708-1720.
39. Iwata-Yashikawa N, Okamura T, Shimizu Y, Hasegawa H, et al. TMPRSS2 contributes to virus spread and immunopathology in the airways of murine models after coronavirus infection. *J. Viral.* 2019; 93: e01815- e01818.
40. Yousif MHM, Dhaunsi GS, Makki BM, Qabazard BA, et al. Characterization of angiotensin (1-7) effects on the cardiovascular system in an experi-mental model of tipe-1 diabetes. *Pharmacol. Res.* 2012.; 66: 269-275.
41. Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V et al, Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: a review. *Prog Cardiovasc Dis* 2020; S0033-0620(20)30123-7.
42. Li JW, Han TW, Woodward M, et al. The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: a systematic review and meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020; 63:518–24.
43. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 2018;378:2540–1.
44. Alvarez-Garcia J, Lee S, Gupt A et al, Prognostic Impact of Prior Heart Fail-ure in Patients Hospitalized With COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76:2334–48) <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.549>.
45. Giustino G, Croft LB, Stefanini GG et al. Characterization of Myocardial In-jury in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76:2043–55. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.069>.
46. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al Endothelial cell. Infection an endothe-litis in COVID 19. *Lancet* 2020; 395: 1417-8.
47. Ackerman M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothe-lialitis thrombosis and angiogénesis in COVID 19. *N.Eng.J Med.* 2020; 383: 120-8.
48. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, 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 <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>.
49. Ranucci M, Ballota A, Di Dedda V, et al The procoagulant pattern of pa-tients with COVID 19 acute respiratory distress síndrome. *J.Thromb. Haemost* 2020; 18(7) 1747-51.
50. Tang N, Bai H, Chen X, Gang J et al. Anticua-gulant treatment is associated with decreced mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy J. *Thromb. Haemost.* 2020; 18 (5) 1094-9.
51. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li GM, et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID 19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir.* 2020 ;8 (7) 681-6.
52. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID 19 patients in intensive care unit. A report of thrombo elastography findings and other pa-rameters of hemostasis J. *Tromb. Haemost.* 2020; 18 (7) 1738-42.
53. Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and manage-ment disseminated coagulation Br. *J. Haematol.* 2009, 145: 24: 33
54. Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID 19. *Ann. Inter. Med.* [https:// doi .org /10.7326/M20-2003-](https://doi.org/10.7326/M20-2003-).
55. Klok FA, Kruip MJHA, Van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID 19. *Thromb. Res.* 2020; 191: 145-7.
56. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier J. et al.High incidence of ve-nous thromboembolic events in anticua-gulated severe COVID 19 patients. *J.Thromb. Haemost.* 2020; 18 (7) 1743-6.
57. Artifoni M, Danic G, Gautier G, Giequel P. et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID 19 patients receiving thromboprophylaxis: Inci-dence and role od D-Dimer as predictive factors. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2020; 50 (1) 211-6
58. Lodigiani C, Laoichino G, Carenzo L, Ceccani M, et al Venous an arterial thromboembolic complications in COVID 19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb.Res* .2020; 191: 9-14.
59. Bikdeli B, Lip GYH, Madhavan MV et al. *Journal of the American College of Cardiology* (2020);75(3):2950-2973.
60. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Prevalence of venous thromboembolism in pa-tients with severe novel coronavirus pneumonia. *J.Thromb. Haemost* 2020; 18 (6) 1421-4.

61. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, et al. D-Dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J. Intensive Care* 2020; (8) 49.
62. American Society Of Hematology. COVID-19 and VTE/Anticoagulation: Frequently Asked Questions. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>.
63. Libby P, Luscher T. COVID-19, in the end, an endothelial disease. *European Heart Journal*. (2020); 41 (32): 3038-44.

