



## CIENCIAS BIOMÉDICAS

### Artículo de revisión

# COVID-19: en torno al sistema cardiovascular

Ricardo Amador García Hernández<sup>1</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-9980-5447>

Lianet Rivero Seriel<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-2786-0655>

Ronald Aroche Aportela<sup>3</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-8416-7945>

Lázaro Isralys Aldama Pérez<sup>4</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-5811-8368>

Myder Hernández Navas<sup>5</sup>, <http://orcid.org/0000-0002-6113-0058>

<sup>1</sup> Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Especialista de I y II Grado en Cardiología. Máster en Aterosclerosis. Profesor Asistente e Investigador Agregado. Joven Asociado de la Academia de Ciencias de Cuba. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas. La Habana, Cuba

<sup>2</sup> Especialista de I Grado en Medicina General Integral e Imagenología. Máster en Bioética. Profesor Asistente. Hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba

<sup>3</sup> Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Especialista de I y II Grado en Cardiología. Profesor Auxiliar. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas. La Habana, Cuba

<sup>4</sup> Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Especialista de I y II Grado en Cardiología. Profesor Asistente e Investigador auxiliar. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas. La Habana, Cuba

<sup>5</sup> Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Cardiología. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas. La Habana, Cuba

#### Autor para la correspondencia:

Dr. Ricardo Amador García Hernández. Calle 216, esq.11b. Reparto Siboney.  
Correo electrónico: [ramador@infomed.sld.cu](mailto:ramador@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

#### Palabras clave

COVID-19; enfermedades cardiovasculares; daño miocárdico

La prevalencia de la COVID-19 ha afectado a poblaciones en todo el mundo, y ello representa un reto para los sistemas de salud. La enfermedad se asocia a un complejo proceso inflamatorio que tiene implicaciones sistémicas. El objetivo del presente artículo fue recopilar la evidencia disponible en relación con la influencia de la COVID-19 sobre el sistema cardiovascular. Para ello se realizó una búsqueda de información en páginas web de la Organización Mundial de la Salud, la Sociedad Interamericana de Cardiología, el Colegio Americano de Cardiología, Infosalud, Infomed, y en bases de datos como Scielo, PubMed Central, Redalyc, Medline, Medscape. Se puede concluir que el daño miocárdico previo o establecido por la COVID-19 representa un elemento de mal pronóstico clínico.



# COVID-19: about the cardiovascular system

## ABSTRACT

The prevalence of COVID-19 has posed a great threat to people's health worldwide, bringing a big challenge to the public healthcare systems. COVID-19 is associated to a complex inflammatory process with systemic implications. The objective of this article is to gather scientific evidence of COVID-19 disease and its effects on the cardiovascular system. In order to accomplish the objective, information was searched on web pages of the World Health Organization, the Interamerican Cardiology Society, the American College of Cardiology, Infosalud, Infomed, and databases such as Scielo, PubMed, Redalyc, Medline and Medscape. It can be concluded that previous myocardial damage or that induced by COVID-19 is a sign of adverse prognosis.

## Keywords

COVID-19; cardiovascular disease; myocardial injury

## INTRODUCCIÓN

A finales del año 2002, la aparición de un nuevo proceso infeccioso causante del síndrome respiratorio agudo severo (SRAS) se extendió a muchas regiones a nivel global. Dicho proceso estuvo causado por un virus de la familia *Coronaviridae*<sup>(1)</sup>. Para inicios del año 2003, 8098 pacientes fueron contagiados, de los cuales 774 fallecieron<sup>(2)</sup> o presentaron recurrencia de la enfermedad<sup>(3)</sup>.

En aquel entonces la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que el SRAS resultaba ser una enfermedad altamente contagiosa y recomendó una serie de medidas de prevención para contener la epidemia dentro de los medios intrahospitalarios y entre la población general<sup>(4)</sup>. De las observaciones epidemiológicas realizadas en este tiempo se dedujo que el período de incubación de la enfermedad oscilaba entre 2 y 10 días, que el promedio era de 2 a 7 días y que la transmisión ocurría por contacto cercano cara a cara, al inhalar gotas infecciosas dispersadas por los pacientes a través del estornudo, la tos o mediante procedimientos médicos que implicaban aerosolización, intubación endotraqueal, nebulizaciones, succiones nasofaríngeas y toma de muestras de las vías respiratorias. Luego se ha documentado el virus en la orina, las heces –en estas últimas llega a sobrevivir hasta 4 días cuando las deposiciones son pastosas– y que en superficies secas dura hasta 48 h<sup>(5)</sup>. Fue reportado, además, que la enfermedad cursaba con afectación en múltiples órganos y que las complicaciones incluían neumonías, linfopenia, coagulopatías, miositis y alteraciones en la función renal y hepática<sup>(6,7)</sup>.

A solo 17 años de este evento, en Wuhan (China) se documentaron por primera vez unos casos de neumonías causadas por un nuevo coronavirus (SARS-CoV-2). Cerca de la mitad de estos pacientes presentaban hipertensión arterial

(HTA) y otras enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus (DM) y edades avanzadas. Por su rápida diseminación y alcance territorial, el pasado 30 de enero del 2020 la OMS declaró un estado de emergencia de salud internacional por este brote. Desde entonces la COVID-19 se ha diseminado ampliamente por todo el mundo y ha llegado a más de 190 países, donde va dejando un saldo de más de 1,8 millones de personas contagiadas y 110 000 defunciones<sup>(8)</sup>.

Ante esta problemática de salud a nivel global, la OMS y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) han recomendado la difusión de información actualizada a la población y a los sistemas de salud para detener la progresión de esta enfermedad. En consecuencia, el objetivo del presente artículo fue recopilar la evidencia disponible en relación con la influencia de la COVID-19 sobre el sistema cardiovascular. Para ello se realizó una búsqueda de información en páginas web de la Organización Mundial de la Salud, la Sociedad Interamericana de Cardiología, el Colegio Americano de Cardiología, Infosalud, Infomed, y en bases de datos como Scielo, PubMed Central, Redalyc, Medline, Medscape.

## DESARROLLO

### Etiología la COVID-19

A partir de los datos procedentes de más de una decena de laboratorios, se logró identificar, a través de aislamiento en cultivo celular y microscopía electrónica, la presencia de un virus del género coronavirus, familia *Coronaviridae*, orden nidovirales. Según el análisis de su genoma, realizado mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR por sus siglas en inglés), se trata de un nuevo coronavirus, uno nunca antes visto en los seres humanos<sup>(4)</sup>.

El virus se conoció en sus inicios como *coronavirus asociado al SARS* (SARS-CoV) y no pertenece a ninguno de los grupos de coronavirus conocidos con anterioridad (HCoV-OC43 y HCoV-229E), con los cuales solo está moderadamente relacionado. El análisis secuencial del SARS-CoV planteó la hipótesis inicial de que es un virus de origen animal cuyo huésped o reservorio aún es desconocido y que ha desarrollado la capacidad de traspasar la barrera de las especies. Es por ello que posee la "habilidad" de infectar a los seres humanos<sup>(9)</sup>, aunque se ha observado que los CoV humanos frecuentemente causan infecciones de tipo resfriado común y tienen un curso usualmente benigno. En raras ocasiones, los CoV de animales pueden infectar al hombre y causar cuadros respiratorios graves.<sup>(8,10)</sup>

El virus es pleomórfico, con envoltura. Su genoma está constituido por ácido ribonucleico (ARN), con un diámetro entre 60 y 130 nm, y presenta en su superficie protuberancias o espigas que recuerdan a una corona real. Se han identificado al menos 4 subgrupos principales: *alfa*, *beta*, *gamma* y *delta*.<sup>(11)</sup>

- 229E (CoV *alfa*)
- NL63 (CoV *alfa*)
- OC43 (CoV *beta*)
- HKU1 (*beta* CoV)

En los últimos años se han descrito 3 brotes epidémicos importantes causados por CoV: 1) el ocasionado por el SARS-CoV que provocó un síndrome respiratorio grave a finales del año 2002; el MERS (del inglés *Middle East Respiratory Syndrome*)-CoV, causante del síndrome respiratorio del Oriente Medio en 2012 y al que se asocian más de 2400 casos detectados y más de 800 muertes, y la actual la COVID-19 en la localidad de Wuhan, que tiene origen animal y luego se ha transmitido al hombre y de persona a persona.<sup>(8-10)</sup>

## Manifestaciones clínicas de la COVID-19

La COVID-19 puede ser variable en correspondencia con la forma de presentación y síntomas acompañantes, así como la respuesta inmunitaria del receptor. Se estima que la infección tiene un período de incubación de 2 a 14 días y que tiene potencial de transmisión asintomática, a diferencia de la afectación por el SARS-CoV.<sup>(8-10)</sup>

En el caso de afecciones leve suele presentarse un conjunto de síntomas inespecíficos que incluye malestar general, fiebre, tos seca, congestión nasal, odinofagia, disnea de grado variable, cefalea, mialgias, diarreas y, con menor frecuencia, esputos productivos y hemoptisis<sup>(12)</sup>. En las afecciones más graves se presentan neumonías, septicemia, estado de choque (*shock*) y muerte. Otros pacientes de poblaciones espe-

ciales (niños, ancianos, inmunodeprimidos, embarazadas) pueden ser atípicos en cuanto a la presentación clínica.<sup>(8-10,13)</sup> Otras manifestaciones relacionadas con la COVID-19 son la conjuntivitis<sup>(14)</sup> y los trastornos del olfato y el gusto (anosmia, hiposmia, ageusia o disgeusia)<sup>(15)</sup>.

## Subgrupos de riesgo

La evidencia disponible señala que los subgrupos de mayor riesgo son los adultos mayores del sexo masculino con enfermedades de base, fundamentalmente HTA, DM y otras enfermedades del corazón, así como enfermedades crónicas pulmonares. Según lo reportado por Huang y colaboradores<sup>(12)</sup> en relación con los primeros casos de la COVID-19, en 41 pacientes, la edad media fue 49,0 ± 11,0 años, el 73 % eran del sexo masculino y menos de la mitad presentó DM (20 %), HTA (15 %) y otras enfermedades cardiovasculares (15 %).

Otro estudio, realizado por Guan y colaboradores<sup>(16)</sup>, señaló que la edad media de los pacientes osciló entre 47,0 ± 11 años, cerca del 42 % eran del sexo femenino y el 12,6 % resultaron ser fumadores activos. Se constató, además, que en pacientes con enfermedades asociadas (de base) fue frecuente la presentación más severa de la enfermedad (38,7 % frente 21,0 %)<sup>(16)</sup>. En otra serie, realizada por Xie y colaboradores<sup>(17)</sup> en pacientes fallecidos por la COVID-19, se encontró un predominio de pacientes del sexo masculino (75,0 %), con una edad media de 70 ± 8,0 años y el 74,4 % presentaban una o más enfermedades de base. La HTA (50,0 %), la DM (25,0 %) y la cardiopatía isquémica (18,5 %) fueron las más frecuentes<sup>(17)</sup>. Otro estudio informa resultados similares.<sup>(18)</sup>

En relación con el embarazo se encontró un solo artículo<sup>(19)</sup>, que incluyó a 9 gestantes. En 2 de ellas se presentó sufrimiento fetal y ruptura prematura de membranas. Ninguna paciente desarrolló la forma severa de la enfermedad y no hubo muertes. En este estudio no se evidenció transmisión vertical.<sup>(19)</sup>

## Fisiopatología y posibles implicaciones sobre el sistema cardiovascular

De manera general, los virus entran en el huésped a través de diversos lugares, como el sistema gastrointestinal o el sistema respiratorio. El virus puede replicarse inicialmente en el huésped, en órganos como el hígado, el bazo y el páncreas. Al final, llega al corazón por diseminación a través de la sangre o los vasos linfáticos. Los pasos comprenden la unión del virus a su receptor, la entrada del virus en la célula, la replicación del virus dentro de la célula afectada en el corazón y, para los virus líticos, la salida del virus de la célula para infectar otras células cardíacas.<sup>(20)</sup>

Inicialmente, algunos virus se unen a un receptor vírico, que al final de lugar a la internalización del virus. Este proceso comprende la entrada de las proteínas de la cápside del virus y del genoma. En el caso de los virus Coxsackie y los adenovirus, por ejemplo, el receptor es una molécula transmembrana, que se expresa en concentraciones elevadas en el disco intercalado de las células del miocardio.<sup>(20)</sup>

Cuando algunos virus entran en la célula, el ARN de cadena única positiva se libera de la cápside icosaédrica y se traduce al emplear mecanismos de traducción del huésped. El ARN vírico se traduce como una poliproteína única, monocistónica. Ello hace que se generen la cápside y proteínas no estructurales, como una ARN polimerasa dependiente de ARN que es necesaria para la replicación del genoma del virus. Otras proteínas no estructurales también son necesarias para la replicación del ARN de cadena positiva a través de un intermediario de cadena negativa. Una vez que el número de proteínas de la cápside del virus se ha amplificado y el ARN de cadena positiva se ha replicado, este es encapsidado dentro de las proteínas de la cápside vírica. Posteriormente, se libera de la célula miocárdica mediante un proceso de lisis celular y alteración de la membrana del sarcolema.<sup>(20)</sup>

Por lo general, la activación de las respuestas inmunitarias innata y adaptativa, específica del antígeno, elimina o reduce mucho la replicación del virus dentro de la célula del huésped. Sin embargo, en algunos casos, el virus puede persistir dentro del miocardio.<sup>(20)</sup>

El virus que ocasiona la COVID-19 (SARS-Cov-2) y otras clases comparten características afines al SARS-CoV. Se une a las células a partir de receptores virales, de manera particular al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2).<sup>(21)</sup> Este receptor se expresa también de forma amplia en los cardiomiocitos, los fibroblastos cardíacos y las células del endotelio coronario, pues constituye un regulador de la función cardíaca<sup>(22)</sup>. En modelos experimentales y en muestras de pacientes fallecidos por la COVID-19 se ha demostrado una disminución de la expresión de la ECA2, lo que acarrea una acumulación exagerada de neutrófilos, inflamación del miocardio e incremento de la permeabilidad vascular, y exacerbación del edema pulmonar.<sup>(22,23)</sup>

## Manifestaciones cardiovasculares

Según lo expresado por Mendoza y colaboradores,<sup>(24)</sup> no existen estudios sistemáticos sobre la afección cardiovascular producida por los CoV en general, ni por el SARS-Cov-2 en particular. En el estudio realizado por Huang y colaboradores<sup>(12)</sup> se reportó un 12 % de afectación aguda del corazón, dada la presencia de nuevas alteraciones electrocardiográficas

o ecocardiográficas. Además, en todos estos casos se evidenció una elevación de las troponinas cardíacas (Tn).<sup>12</sup>

## Trastornos del ritmo

En un estudio realizado por Yu y colaboradores<sup>(25)</sup>, que involucró a 121 casos de SARS y que tuvo por objetivo estudiar las complicaciones cardiovasculares mediante la detección clínica y radiológica. Ello entraña una alta probabilidad de subregistro en relación con la enfermedad cardiovascular, pues no se utilizan otros medios diagnósticos. Pudo observarse que en el 71,9 % de los pacientes estuvo presente la taquicardia sinusal (TS). Este hallazgo fue más frecuente en pacientes sin fiebre entre la segunda y tercera semana de hospitalización y mostró una tendencia a decrecer tras el egreso. Un solo caso presentó taquicardia sintomática que empeoró con el ejercicio.<sup>(25)</sup>

Según estos investigadores, la taquicardia sinusal no se explicaba por la coexistencia de hipotensión arterial. Esta última, aunque estuvo presente en el 50,9 % de los casos, fue de carácter transitorio y la taquicardia sinusal se mantuvo durante gran parte del ingreso hospitalario. En pacientes afebriles, los investigadores consideraron que la presencia de taquicardia sinusal fue debida a la terapéutica, que incluía esteroides y ribavirina<sup>(25)</sup>. Otra posible explicación de este hallazgo reside en la disfunción autónoma del sistema nervioso y la hiperactividad simpática.<sup>(24)</sup>

En otro grupo de pacientes se constató bradicardia sinusal (14,9 %), más frecuente entre la primera y segunda semana de hospitalización. La bradicardia sinusal tuvo un carácter transitorio y asintomático. La fibrilación auricular se presentó en un solo paciente, que no tenía antecedentes de enfermedad cardíaca. Este episodio fue autolimitado.<sup>(25)</sup>

## Hipotensión

Se presentó en el 50,9 % de los casos hospitalizados con SARS. Mostró una tendencia decreciente durante la hospitalización. De forma general fue hemodinámicamente tolerada en la mayoría de pacientes, excepto en un caso que se asoció a disfunción sistólica ventricular izquierda en el contexto de choque. Ello podría explicarse por la acción directa del virus o por el incremento de citoquinas proinflamatorias.<sup>(24)</sup>

## Insuficiencia cardíaca y choque cardiogénico

Se reportan de modo ocasional.<sup>(24-27)</sup>

## Daño miocárdico no asociado a isquemia miocárdica

La miocarditis puede ser causada por una amplia variedad de virus. Con el advenimiento de las técnicas virológicas y moleculares se ha demostrado que los adenovirus, los en-

terovirus y los parvovirus se encuentran entre los microorganismos infecciosos que se identifican con más frecuencia en la miocarditis.<sup>(20)</sup> No obstante, los pacientes con la COVID-19 pueden llegar a presentar manifestaciones cardiovasculares.

Existen reportes de casos de miocarditis con una variada presentación que incluye estadios leves a severos complicados con hipotensión o choque.<sup>(24-27)</sup> En los casos más graves, la miocarditis se puede asociar a fallo cardíaco agudo con un incremento asociado de la mortalidad del 50 al 70 %. Según lo encontrado por Zeng y colaboradores<sup>(27)</sup> en 334 pacientes con la COVID-19, en solo un caso se detectó reducción aguda de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Ello podría explicarse por los cambios en las propiedades de membrana de los miocitos cardíacos secundarios a la replicación del virus en el miocardio (efecto directo) o, de manera indirecta, a la respuesta sistémica inflamatoria. En este proceso, además, se involucra la inapropiada respuesta inmunitaria a la exposición viral.<sup>(27)</sup>

Según expertos, el daño directo es común en los recién nacidos, mientras que el daño inducido por reacciones inmunológicas es propio de los adultos<sup>(28)</sup>. Por otra parte, la rápida recuperación de la función cardiovascular sin disminución significativa de la carga viral sugiere que, además de la replicación viral en el miocardio, existe un efecto aditivo secundario a la respuesta inmunitaria mediado por citoquinas, interleuquinas y otros mediadores. Ello conduce al incremento en la permeabilidad y al edema miocárdico.<sup>(27)</sup>

### **Daño miocárdico asociado a isquemia miocárdica**

Los pacientes con enfermedad coronaria (EC) o con factores de riesgo potenciales para su desarrollo, presentan un riesgo elevado de síndrome coronario agudo en el contexto de procesos infecciosos agudos. Esto puede obedecer a dos factores fundamentales: a) al aumento de la demanda miocárdica de oxígeno secundaria al proceso infeccioso, que condiciona isquemia o infarto de miocardio (tipo 2), y b) al efecto de las citoquinas circulantes asociadas al proceso inflamatorio, que puede inducir inestabilización o ruptura de placa aterosclerótica preexistente. De manera similar, los pacientes con falla cardíaca son proclives a descompensación hemodinámica inducida por el estrés hemodinámico secundario al proceso infeccioso.<sup>(28)</sup>

En el reporte de Guo y colaboradores<sup>(29)</sup>, el 27,8 % de los pacientes hospitalizados por COVID-19 presentó daño miocárdico determinado por la elevación de troponina-T (Tn-t). La mortalidad guardó relación con la elevación de este biomarcador (59,6 %) y resultó ser superior en pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca y elevación de Tn (69,4 %). Por otra parte, este autor y su grupo encontraron que los niveles

de Tn-t guardaron relación con niveles elevados de dímero-D, alto recuento leucocitario, altas concentraciones de proteína C reactiva y de la fracción N terminal del propéptido natriurético tipo-B (NtproPNB). Ello esboza que el daño miocárdico guarda relación con la severidad del proceso inflamatorio y la disfunción ventricular.<sup>(28,29)</sup>

En la serie publicada por Shi y colaboradores<sup>(30)</sup>, los pacientes con daño miocárdico (detectado por determinaciones de Tn) compartían características similares (edad avanzada, HTA, DM, EC e insuficiencia cardíaca) a la del estudio de Guo y colaboradores<sup>(29)</sup>. Los pacientes con niveles elevados de Tn presentaron evidencias de daño sistémico inflamatorio, elevado recuento leucocitario y bajo recuento linfocitario, elevada concentración de proteína C reactiva, procalcitonina, creatinina y NtproPNB. Estos pacientes fueron propensos al desarrollo de daño renal agudo, coagulopatías agudas y arritmias ventriculares malignas tipo taquicardia y fibrilación ventricular (17,3 %).<sup>(30)</sup>

### **Algunas cuestiones relativas a la terapéutica**

Hasta la fecha no existen drogas antivirales o vacunas recomendadas para el tratamiento de la COVID-19. No obstante, se orienta el tratamiento guiado por síntomas. Al tener en cuenta que los pacientes con enfermedades cardiovasculares de base son propensos a complicaciones tras presentar daño miocárdico inducido por la COVID-19 resulta oportuno extremar las medidas de monitorización y pesquisa activa precoz de síntomas en este subgrupo de pacientes.

Por otra parte se encuentra la planteada controversia en relación con el uso de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA) y bloqueadores del receptor de angiotensina (BRA) en el contexto de la COVID-19. Estos fármacos poseen el efecto rector de inhibir la enzima convertidora de angiotensina 1 o bloquear el receptor tipo 1 de la angiotensina, además de potenciar la expresión de la ECA2. A nivel de los miocitos, esto produce un efecto protector sobre el sistema cardiovascular. Sin embargo, no se conoce el impacto de estas drogas sobre la expresión extracardíaca de ECA2. A manera de hipótesis, si los IECA o BRA potenciaran la expresión de la ECA2 a nivel pulmonar, ello podría aminorar el daño pulmonar inducido por la COVID-19, a pesar de que aumente la vulnerabilidad celular a esta infección. A pesar de esta conjetura, no se recomienda la suspensión de estas drogas por la amplia evidencia que demuestra sus efectos beneficiosos.<sup>(22)</sup>

Otro aspecto notable está relacionado con el uso de la hidroxiclороquina y la azitromicina. El empleo de estos fármacos fue objeto de estudio de un ensayo clínico que incluyó a pacientes con la COVID-19. A pesar de ser un número pequeño de pacientes, los investigadores constataron que la

combinación de estas drogas se asoció a la reducción o la desaparición de la carga viral<sup>(31)</sup>.

Sobre la base de los resultados de este estudio, muchos facultativos comenzaron a utilizar estas drogas para el tratamiento de la reciente pandemia. Sin embargo, ambas drogas pueden prolongar el intervalo QT e incrementar el riesgo de taquicardia ventricular polimórfica.<sup>(32)</sup> Aunque la duración del tratamiento no es prolongada y el riesgo de mortalidad puede ser bajo con respecto al beneficio potencial de la terapéutica, es recomendable una monitorización electrocardiográfica continua para detectar precozmente esta alteración.

Por otra parte, el uso de drogas antivirales debe ser monitorizado, al tener en cuenta que puede conducir a la aparición de arritmias, cardiotoxicidad, insuficiencia cardíaca o descompensación de cardiopatía isquémica subyacente.

En la presente revisión se constata que el antecedente de enfermedades cardiovasculares o el daño miocárdico inducido por la COVID-19 representan una condición desfavorable para el pronóstico clínico. Ello identifica a un subgrupo vulnerable de pacientes, en los cuales la vigilancia clínica, la monitorización y manejo clínico deben tener un carácter precoz.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pearson H, Clarke T, Abbott A, Knighy J, Cyranoski D. SARS: what have we learned? *Nature* [Internet]. 2003 Jul 10 [cited 2020 Mar 21];424(6945):121-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12853923/>.
2. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS; c2020 [actualizado 11 Jul 2003; citado 06 Abr 2020] Available from: [https://www.who.int/csr/sars/country/2003\\_07\\_11/es/](https://www.who.int/csr/sars/country/2003_07_11/es/)
3. Enserink M. SARS in China. The big question now: will it be back? *Science* [Internet]. 2003 Jul 18 [cited 2020 Mar 31];308(5631):299. Available from: <http://www.sciencemag.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=12869737>
4. Figueroa Bu E. Síndrome respiratorio agudo severo. *Rev Med Hon* [Internet]. 2003 Ene-Mar [citado 22 Mar 2020];71:42-7. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2003/pdf/Vol71-1-2003-10.pdf>
5. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: OMS; c2020 [actualizado 11 Jul 2003; citado 06 Abr 2020] Available from: [https://www.who.int/csr/sars/survival\\_2003\\_05\\_04/en/](https://www.who.int/csr/sars/survival_2003_05_04/en/)
6. Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Eng J Med* [Internet]. 2003 May 15 [cited 2020 Mar 31];348(20):1986-94. Available from: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa030685?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa030685?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov).
7. Wong RS, Wu A, To KF, Lee N, Lam CW, Wong CK, et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: a retrospective analysis. *BMJ* [Internet]. 2003 Jun 21 [cited 2020 Mar 23];326(7403):1358-62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC162124/>
8. World Health Organization [Internet]. Geneva: WHO; c2020 [updated 2020 Jan 30; cited 2020 Apr 06] Available from: [https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihr-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov))
9. Shi Y, Yi Y, Li P, Kuang T, Li L, Dong M, et al. Diagnosis of severe acute respiratory syndrome (SARS) by detection of SARS Coronavirus Nucleocapsid antibodies in an antigen-capturing enzyme linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2003 Dec [cited 2020 Apr 07];41(12):5781-2. Available from: <https://jcm.asm.org/content/41/12/5781>
10. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb 20 [cited 2020 Mar 21];382(8):727-33. Available from: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001017?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001017?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov)
11. Coronavirus | Tipos de coronavirus humanos | CDC [Internet]. 2020 [citado 25 Mar 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/types.html>.
12. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. 2019 *Lancet* [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2020 Mar 31];395(10223):497-506. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736\(20\)30183-5](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140-6736(20)30183-5).
13. Wu P, Hao X, Lau EHY, Wong JY, Leung KSM, Wu JT, et al. Real time tentative assesment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January, 2020. *Euro Surveill* [serial on Internet]. 2020; 25 (3): Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000044>
14. Infosalus [Internet]. España: Europa Press; c2020. El coronavirus puede debutar como una conjuntivitis; [actualizado 31 Mar 2020; citado 02 Abr 2020]; [aprox.1 pantalla]. Disponible en: <https://www.infosalus.com/salud-investigacion/noticia-coronavirus-puede-debutar-conjuntivitis-20200331190053.html>
15. Infomed [Internet]. Cuba: Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas; c1999-2020. Al día, noticias de salud. Coronavirus: síntomas de pérdida de olfato, gusto y dolor de garganta; [actualizado 25 Mar 2020; citado 02 Abr 2020]; [aprox.1 pantalla]. Disponible en: [http://www.sld.cu/node?iwp\\_post=2020%2F03%-2F26%2FCoronavirus%3A%20s%C3%ADntomas%20de%20p%C3%A9rdida%20de%20olfato%2C%20gusto%20y%20dolor%20de%20garganta%2F182624&iwp\\_ids=1\\_82624&blog=1\\_aldia](http://www.sld.cu/node?iwp_post=2020%2F03%-2F26%2FCoronavirus%3A%20s%C3%ADntomas%20de%20p%C3%A9rdida%20de%20olfato%2C%20gusto%20y%20dolor%20de%20garganta%2F182624&iwp_ids=1_82624&blog=1_aldia)
16. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Eng J Med* [Internet]. 2020 Feb 28 [cited 2020 Mar 26]; Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032>
17. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H. Clinical characteristics of patients who died of coronavirus disease 2019 in China. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2020 Mar [cited 2020 Apr 10];3(4);[aprox. 6 p.]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2764293>
18. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease

- 2019: retrospective study. *BMJ* [Internet] 2020 Mar 26 [cited 2020 Mar 31];3(4):[aprox. 7 p.]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2764293#editorial-comment-tab>
19. Chen H, Guo J, Wang C, Fan Luo, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical record. *Lancet* [Internet]. 2020 Feb 12 [cited 2020 Mar 31];395:[aprox. 7 p.]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30360-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30360-3/fulltext)
  20. Cooper LT Jr, Knowlton KU. Miocarditis. En: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. *Tratado de Cardiología*. 10<sup>ma</sup> ed. España: Elsevier; 2016.p. 1589-601.
  21. Wit E, Doramalen NV, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insight into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2016 Aug 14 [cited 2020 Apr 07];14(8):523-34. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC44959/>
  22. Guo J, Huang Z, Lin L, Lv J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease: a viewpoint on the potential influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on onset and severity of severe acute syndrome coronavirus 2 infection. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2020 Apr 07 [cited 2020 Apr 11];9(7): e016219. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/JAHA.120.016219>
  23. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J* [Internet]. 2020 Mar 18 [cited 2020 Apr 02];0:1-3. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehaa231>
  24. SIAC [Internet]. Afectación cardiovascular por coronavirus a propósito de la nueva epidemia por 2019-nCoV; [actualizado 04 Feb 2020; citado 25 Mar 2020]; [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.siacardio.com/consejos/consejo-de-cardiologia-tropical/editoriales-consejo-de-cardiologia-tropical/afectacion-cardiovascular-por-coronavirus-a-proposito-de-la-nueva-epidemia-por-2019-ncov/>
  25. Yu CM, Wong RSM, Kong SL, Wong J, Yip GWK, Soo YOY, et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J* [Internet] 2006 [cited 2020 Apr 06];82(964):140-4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16461478>
  26. Rao S, Sasser W, Díaz F, Sharma N, Alten J. Coronavirus associated fulminant myocarditis successfully treated with intravenous immunoglobulin and extracorporeal membrane oxygenation [abstract]. *Chest* [Internet]. 2014 Oct 28 [cited 2020 Apr 11];146(4):336A. Available from: <https://europepmc.org/abstract/med/25334353>
  27. Zeng J.H, Liu Y, Yuan J, Wang F, Wu W, Li J, et al. First Case of COVID-19 Infection with Fulminant Myocarditis Complication: Case Report and Insights. [in press] Preprints [Internet] 2020 Mar 11 [cited 2020 Apr 11]. Available from: <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0180/v1>
  28. Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality [editorial]. *JAMA Netw* [Internet] 2020 Mar 27 [cited 2020 Apr 11];[aprox. 4 p.]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763844>
  29. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020 Mar 27 [cited 2020 Apr 11];[aprox. 4 p.]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/10.1001/jamacardio.2020.1017>
  30. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020 Mar 25 [cited 2020 Apr 11];[aprox. 4 p.]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/10.1001/jamacardio.2020.0950>
  31. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Medded L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020 Mar 20 [cited 2020 Apr 11];[aprox. 7 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102549/pdf/main.pdf>
  32. American College of Cardiology [Internet]. Ventricular arrhythmia risk due to hydroxychloroquine-azithromycin treatment for COVID-19; [updated 2020 Mar 29; cited 2020 Mar 31]; [aprox. 6 p.]. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>

