




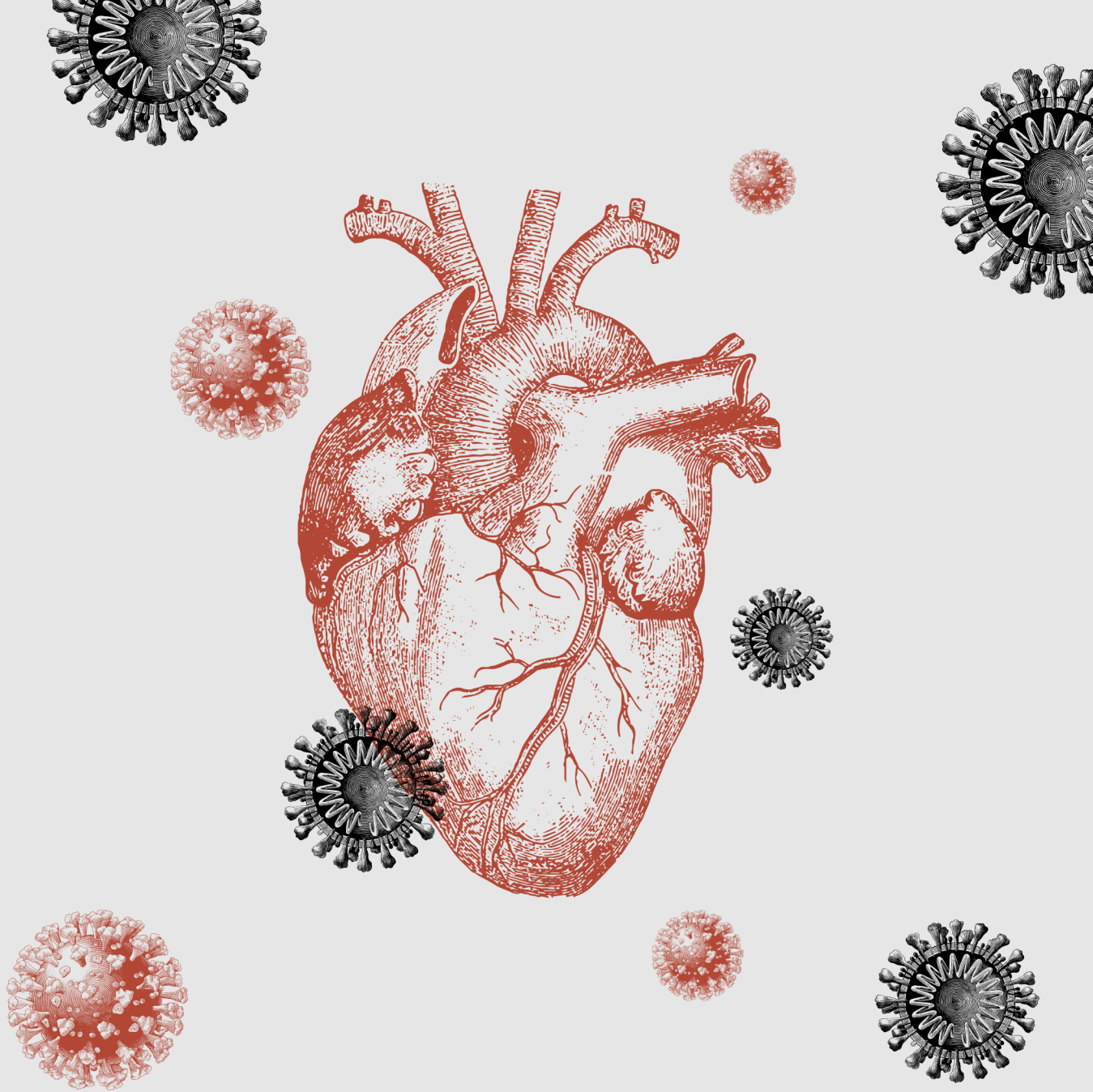


Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**PREVALENCIA Y VALOR PRONÓSTICO DE LA
AFECTACIÓN CARDÍACA EN LA COVID-19.
IMPLICACIÓN DE LOS BIOMARCADORES EN EL
PRONÓSTICO A CORTO Y MEDIO PLAZO.**

Tesis Doctoral
Andrea Izquierdo Marquisá
2022

*Dedicada a ti, Papá,
porque sigues estando en cada momento de nuestras vidas.*

**PREVALENCIA Y VALOR PRONÓSTICO DE LA
AFECTACIÓN CARDÍACA EN LA COVID-19.
IMPLICACIÓN DE LOS BIOMARCADORES EN EL
PRONÓSTICO A CORTO Y MEDIO PLAZO.**

Tesis doctoral para optar al grado de Doctor:

Andrea Izquierdo Marquisá

Directores:

Dra. Núria Ribas Barquet

Dr. Jaume Marrugat de la Iglesia

Tutor:

Dra. Nuria Farré López

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Barcelona, 2022



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer a los directores de esta tesis por su gran trabajo y ayuda; a Núria, por sus madrugones infinitos, su vitalidad y su sensatez. A Jaume, por su clarividencia y su perspicacia. Sin duda, habéis sido unos grandes maestros.

Gracias a todo el equipo del Hospital del Mar que ha colaborado en la realización de la tesis, sobretodo a aquellos que trabajaron para llevar a cabo la base de datos HEART COVID durante la primera ola de la pandemia, cuando las fuerzas y los ánimos decaían por momentos.

Me gustaría dar una especial mención a las enfermeras Paula, Cristina y Claudia, quienes empezaron siendo compañeras de trabajo y acabaron siendo compañeras de vida. Del mismo modo, agradecer al equipo de la Unidad Coronaria, por su generosidad, apoyo y esfuerzo, sois los mejores compañeros y colegas que podría haber tenido.

Agradecerle de corazón a mi pareja, por haber despertado en mí la curiosidad por investigar, por haber sido un pilar en los momentos difíciles y haber celebrado mis logros con la misma ilusión que la mía. Contigo he aprendido a disfrutar y valorar cada etapa de este trabajo.

Gracias a mi familia y amigos/as por su amor incondicional, su confianza y su apoyo, sin vosotros no sé si lo habría logrado.

Siempre os llevo conmigo,

Andrea

LISTADO DE ABREVIATURAS

ALT:	Alanina aminotransferasa
ARN:	Ácido ribonucleico
AST:	Aspartato aminotransferasa
COVID-19:	Enfermedad causada por el Coronavirus-19
CSF-G:	Factor estimulador de colonias granulocíticas
CPAP:	Presión positiva continua en las vías respiratorias
CPK:	Creatina fosfoquinasa
DM:	Diabetes Mellitus
ECA2:	Enzima convertidor de Angiotensina 2
ECV:	Enfermedades cardiovasculares
EPOC:	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FA:	Fosfatasa alcalina
FG:	Filtrado glomerular
HTA:	Hipertensión arterial
HR:	Hazard ratio
IAM:	Infarto agudo de miocardio
iSRAA:	Inhibidores del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
IL-1β:	Interleucina-1 β
INF-α:	Interferón- α
MERS-CoV:	Síndrome respiratorio del Oriente Medio
NYHA:	New York Heart Association
NT-proBNP:	Porción N-terminal del pro-péptido natriurético cerebral tipo B
NRI:	Net reclassification index
PAFI:	Fracción de oxígeno inspirada
PAPS:	Presión sistólica de la arteria pulmonar estimada

PCR:	Proteína C reactiva
SARS-CoV:	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus
SARS-CoV-2:	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2
SDRA:	Síndrome de dificultad respiratoria del adulto
SRAA:	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
TAPSE:	Excursión sistólica del plano anular del anillo tricuspídeo
TNF-α:	Factor de necrosis tumoral α
Tn-us:	Troponinas ultrasensibles
UCI:	Unidad de cuidados intensivos
VI:	Ventrículo izquierdo
VM:	Ventilación mecánica

LISTADO DE TABLAS

- 28 Tabla 1: Comparación epidemiológica de las infecciones respiratorias virales, con datos disponibles en marzo 2020. (18) *Con permiso de Elsevier.*
- 50 Tabla 2: Principales biomarcadores cardíacos.
- 95 Tabla 3: Características basales clínicas y analíticas al ingreso hospitalario según los niveles de TnT-us y NT-proBNP.
- 97 Tabla 4: Características del tratamiento y de las complicaciones según los niveles de TnT-us > 14 ng/L y NT-proBNP > 300 pg/mL al ingreso.
- 98 Tabla 5: Complicaciones según los niveles de TnT-us y NT-proBNP.
- 100 Tabla 6: Modelos de riesgos proporcionales de Cox de la mortalidad ajustada por TnT-us y NT-proBNP en pacientes con COVID-19.
- 103 Tabla 7: Características basales de los pacientes con y sin daño miocárdico al ingreso hospitalario por COVID-19.
- 106 Tabla 9: Características basales de los pacientes reexaminados y no reexaminados a los 6 meses.
- 108 Tabla 10: Características clínicas, ecocardiográficas y de laboratorio a los 6 meses de seguimiento tras el ingreso hospitalario inicial.

LISTADO DE FIGURAS

- 29 Figura 1: Estructura del SARS-CoV-2. *Creado con BioRender.com.*
- 31 Figura 2: Relación entre el SARS-CoV-2 y el SRAA. (20) *Con permiso de Elsevier.*
- 36 Figura 3: Fisiopatología de la COVID-19. *Creado con BioRender.com.*
- 40 Figura 4: Fases de la COVID-19. (18) *Con permiso de Elsevier.*
- 42 Figura 5: Mecanismos fisiopatológicos de la afectación pulmonar en la COVID-19. (38)
- 43 Figura 6: Manifestaciones extrapulmonares de la COVID-19. (5) *Con el permiso de Springer Nature.*
- 49 Figura 7: Mecanismos fisiopatológicos de la afectación cardiovascular en la COVID-19. (18) *Con permiso de Elsevier.*
- 94 Figura 8: Diagrama de selección de pacientes incluidos.
- 99 Figura 9: Correlación entre el NT-proBNP y las TnT-us.
- 101 Figura 10: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la mortalidad durante el tiempo desde el inicio de los síntomas según 4 combinaciones de las concentraciones de troponinas T ultrasensibles (TnT) y fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral tipo B (NT-proBNP) (A) y para la combinación de mortalidad o ventilación mecánica con 4 combinaciones de las concentraciones de TnT y NT-proBNP (B).
- 102 Figura 11: Diagrama de selección de pacientes.
- 105 Figura 12: Curvas de Kaplan Meier para mortalidad o reingreso hospitalario en 172 supervivientes según la presencia o ausencia de daño miocárdico al ingreso por COVID-19.

17	RESUMEN
21	SUMMARY
25	1. INTRODUCCIÓN
27	1.1. El virus SARS-CoV-2
27	1.1.1. Origen del SARS-CoV-2
28	1.1.2. Estructura del SARS-CoV-2
29	1.1.3. La importancia del receptor ECA2 en la COVID-19
32	1.1.4. Controversia sobre los efectos de los inhibidores del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona en la COVID-19
33	1.1.5. Métodos de transmisión del SARS-CoV-2
35	1.1.6. Patogénesis del SARS-CoV-2
41	1.1.7. Efectos en el sistema respiratorio: patogénesis de la neumonía por SARS-CoV-2
43	1.1.8. Afectación extrapulmonar en la COVID-19
44	1.2. El SARS-CoV-2 y el sistema cardiovascular
44	1.2.1. El daño miocárdico en la COVID-19
50	1.2.2. Biomarcadores cardíacos y COVID-19
51	1.2.3. Implicación pronóstica del daño miocárdico en la COVID-19
52	1.2.4. Complicaciones cardíacas asociadas a la vacunación contra la COVID-19
55	2. JUSTIFICACIÓN
61	3. HIPÓTESIS
65	4. OBJETIVOS
69	5. COMPENDIO DE PUBLICACIONES
71	5.1. Artículo 1
79	5.2. Artículo 2
91	6. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS
93	6.1. Primer trabajo
102	6.2. Segundo trabajo
111	7. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN
121	7.1. Limitaciones
123	8. CONCLUSIONES
127	9. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS
133	10. BIBLIOGRAFÍA
155	11. ANEXOS
157	11.1. Publicación 1

RESUMEN

En diciembre del 2019 se detectaron en Wuhan (China) los primeros casos de pacientes infectados por un nuevo coronavirus identificado como SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), debido a su similitud con el SARS-CoV previo. Dicha enfermedad se denominó COVID-19 y acabó constituyendo la primera pandemia del siglo XXI de consecuencias colosales con más de 6 millones de muertos por el virus en todo el mundo y más de 15 millones de muertos atribuibles a la pandemia (1,2). Se trata de una entidad que puede cursar con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, desde síntomas leves o asintomática, hasta causar neumonía y distrés respiratorio agudo que requiera el ingreso del paciente en una Unidad de Cuidados intensivos (UCI) con necesidad frecuente de ventilación mecánica invasiva (3,4).

Los primeros estudios publicados reportaban una afectación multisistémica similar a la del SARS-CoV y otros coronavirus, en la que se encontraban implicados, además del sistema respiratorio, el riñón, el hígado y el sistema cardiovascular (5). En el momento en que iniciamos nuestro primer trabajo, nos encontrábamos al principio de la primera ola, por lo que los datos sobre la prevalencia de la afectación cardíaca y su implicación pronóstica en la COVID-19 eran escasos y se basaban en estudios de pequeño tamaño muestral realizados en hospitales de China. Shi et al. y Huang et al. observaron una prevalencia de daño cardíaco, entendido como elevación en sangre de troponinas ultrasensibles (Tn-us) por encima del percentil 99, del 20% y 12% respectivamente. También sugerían una asociación del daño miocárdico con mayor gravedad de la enfermedad.

Con la intención de analizar el papel del daño miocárdico en la fase aguda de la COVID-19, diseñamos un primer estudio observacional, prospectivo y unicéntrico que incluía de forma consecutiva a los pacientes que ingresaban por SARS-CoV-2 en el Hospital del Mar y en los que se determinaba durante las primeras 48h de su ingreso, dos marcadores de daño miocárdico TnT-us y la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral tipo B (NT-proBNP). Observamos una prevalencia de daño miocárdico del 35%, mayor que la observada por Shi et al.(6) (20%) con el mismo valor de corte para las TnT-us. En el momento de la publicación de nuestro primer

trabajo, se trataba de una de las mayores cohortes de pacientes en que se analizaba la prevalencia de daño miocárdico. Estudios posteriores han confirmado prevalencias similares a las nuestras, por lo que actualmente se asume que entre un 20-30% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 presentan daño cardíaco asociado (6-11).

En un seguimiento clínico de la cohorte a 30 días, los pacientes con daño miocárdico presentaron mayor mortalidad intrahospitalaria (29,3% vs 3,29%, $p < 0,001$), mayor necesidad de ventilación mecánica invasiva (12,4% vs 3,29%, $p = 0,003$) y de ingreso en una unidad de cuidados intensivos (12% vs 6,86%, $p = 0,07$). Finalmente, apreciamos una buena correlación entre los niveles de NT-proBNP y TnT-us y cómo la determinación del NT-proBNP mejoraba la precisión pronóstica de las TnT-us en los resultados analizados.

En vista de los resultados, nos planteamos evaluar la repercusión a medio plazo de este daño miocárdico inicial, para ello, diseñamos un segundo estudio con 172 supervivientes al ingreso por COVID-19, en el que incluimos también pacientes del Hospital Joan XXIII de Tarragona con similares características basales. Realizamos un estudio de cohortes, apareado por edad y sexo 1:1, en el que comparamos la mortalidad o el reingreso hospitalario al año de los pacientes con y sin daño miocárdico durante la COVID-19. También analizamos la evolución clínica, analítica y ecocardiográfica a los 6 meses de un subgrupo de 86 pacientes según la elevación o no de TnT-us al ingreso por COVID-19. En este caso, observamos que los pacientes con daño miocárdico presentaban una mayor prevalencia de hipertensión arterial (73,3% vs 50,0%, $p = 0,003$), antecedentes de insuficiencia cardíaca (9,3% vs 1,16%, $p = 0,034$) y enfermedad renal crónica (10,5% vs 2,35%, $p = 0,064$). También presentaban una mayor mortalidad o reingreso hospitalario por cualquier causa al año de seguimiento (11 eventos vs 1 respectivamente, $p = 0,01$). Finalmente, los resultados ecocardiográficos a los 6 meses mostraron que los pacientes con daño miocárdico presentaban mayor grosor de las paredes miocárdicas (10mm vs 8mm respectivamente, $p = 0,002$), sin observarse diferencias en la función ventricular entre ambos grupos.

Los hallazgos de nuestros estudios sugieren que la elevación de marcadores de daño miocárdico durante la infección por SARS-CoV-2 identifica un grupo de pacientes de mayor riesgo durante la infección aguda y con más complicaciones durante el primer año de seguimiento. Por este motivo, la determinación precoz de dichos marcadores podría constituir una recomendación útil y de bajo coste para guiar el tratamiento de estos pacientes durante el ingreso y las medidas de prevención en el primer año de seguimiento.

SUMMARY

In December 2019, the first cases of pneumonia caused by a new virus called Severe Acute Respiratory Syndrome 2 (SARS-CoV-2), because of its similarities to SARS-CoV, were noted in Wuhan, China. This new infection was named Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and it disseminated all over the world, being declared as the first pandemic of the 21st century. To date, more than 6 million deaths were caused directly by this virus and statistics estimates that more than 15 million deaths were caused by the pandemic. The symptoms of COVID-19 can range from none or mild to a broad spectrum of clinical features, including pneumonia and severe respiratory failure requiring admission to an Intensive Care Unit and invasive mechanical ventilation.

Preliminary studies reported that COVID-19 was a multisystemic disease similar to other coronaviruses infections, involving not only the respiratory system, but also the kidneys, liver and the cardiovascular system. When we started our first study during the first wave, there were only few studies published in China about the prevalence of myocardial injury during the COVID-19 and its prognostic implications. Shi et al. and Huang et al. reported a prevalence of myocardial injury of 20% and 12%, respectively. Myocardial injury was defined by serum hs-Tn levels above the 99th percentile of upper reference limit. They also suggest that myocardial injury was associated with more severe disease.

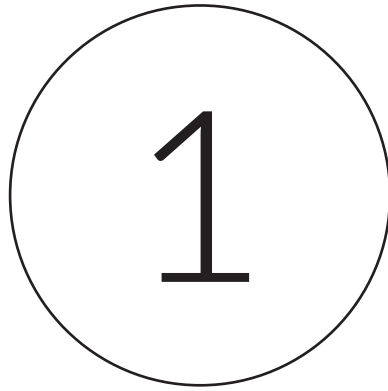
To analyze the role of myocardial injury during the acute phase of SARS-CoV-2 infection, we designed an observational and prospective study of consecutive COVID-19 patients admitted in Hospital del Mar. We measured hs-Tn and NT-proBNP levels within the first 48 hours of patient admission. Results of our first study suggest that the proportion of patients with cardiac injury was higher (35%) than the prevalence observed by Shi et al. (20%), using the same hs-Tn level threshold. At that time, our study was one of the largest cohorts studying the prevalence of myocardial injury, but posterior studies will be consistent with our data and, to date, it is assumed that myocardial injury is present in 20-30% of hospitalized COVID-19 patients. At 30-day follow-up, the rates of mortality (29,3% vs. 3,29%, $p < 0,001$), need for mechanical ventilation (12,4% vs 3,29%, $p = 0,003$) and intensive care unit admission (12% vs 6,86%, $p = 0,07$) were higher between patients with vs. without cardiac injury. In addition,

NT-proBNP showed a good correlation with hs-Tn levels and NT-proBNP significantly improved the prognostic accuracy of hs-Tn for the outcomes analyzed.

In view of these findings we wanted to analyze the mid-term consequences of this initial cardiac injury during SARS-CoV-2 infection. We designed a two-center cohort study with 172 survivors of COVID-19 after hospitalization, including patients from the Hospital del Mar and Hospital Joan XXIII with similar baseline characteristics. All 172 patients were classified in two groups according to the presence or absence of myocardial injury during the acute phase of COVID-19 infection and matched for age and sex. We analyzed mortality and the need for hospital readmission during the first year after initial admission. A subgroup of 86 patients, also matched for age and sex, were re-examined through interviews, echocardiograms and laboratory tests six months after initial admission. We found that patients with myocardial injury had a higher prevalence of hypertension (73,3% vs 50,0%; $p=0,003$), chronic heart failure (9,3% vs 1,16%, $p=0,034$) and chronic kidney disease (10,5% vs 2,35%, $p=0,064$) than those without myocardial injury. In our cohort, patients with myocardial injury had a significantly higher incidence of 1-year mortality or hospital readmission than those without myocardial injury (11 events vs. 1 event, $p = 0.01$). Finally, myocardial injury on admission was associated with thicker myocardial walls (10mm vs. 8mm, $p= 0,002$) but not to significant echocardiographic functional abnormalities on echocardiograms performed six months after initial admission.

Our results suggest that an early hs-Tn and NT-proBNP measurement may help to identify

COVID-19 patients with a high risk of complications, not only during the acute phase of the infection, but also during the first year after discharge. Thus, the measurement of these cardiac injury markers could be a useful and not expensive tool to guide patient management during the hospitalization and during the first year of follow-up.



INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

En diciembre del 2019 aparecieron en Wuhan (China) los primeros casos de la enfermedad causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 conocida como COVID-19 (3). La extensión inicial de la enfermedad fue en China y otros países asiáticos pero su rápida y progresiva expansión a nivel internacional hizo que fuese declarada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud en marzo del 2020. Desde entonces, ha sobrepasado los sistemas de salud de la gran mayoría de países, causando más de 6 millones de muertes directas y más de 15 millones de muertes indirectas en todo el mundo (1,2) y se considera la mayor crisis sanitaria mundial desde la pandemia por influenza en 1918. España es uno de los países con una mayor incidencia y mortalidad hasta la fecha (12.403.245 casos y 106.797 muertes) (1). Los avances en la investigación nos han permitido una mejor comprensión del virus y el manejo de la infección así como la aparición de las vacunas. A pesar de esto, la limitación de su propagación y la mutación hacia otras variantes hace que persista como un problema de salud pública de primer orden (12).

1.1. El virus SARS-CoV-2

1.1.1. Origen del SARS-CoV-2


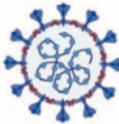
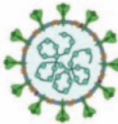

Los datos epidemiológicos sugieren un origen zoonótico de la infección, concretamente de murciélagos infectados del mercado de mariscos de Huannan en Wuhan (China) ya que el primer paciente diagnosticado de COVID-19 procedía de dicho mercado. Los murciélagos son los huéspedes naturales de otros coronavirus, por lo que, teniendo en cuenta las similitudes genéticas entre el SARS-CoV-2 y el SARS-CoV, se entiende que sean también el origen de la nueva infección. No obstante, se cree que la transmisión a los humanos se produce a través de animales intermediarios como los pangolines, al igual que ocurre en el MERS o SARS-CoV. No obstante, con el cierre de los mercados de comercio de animales en China, los animales salvajes han dejado de ser la fuente principal de infección, para serlo los humanos infectados, sobretodo si son asintomáticos (13,14).

1.1.2. Estructura del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 es un tipo de coronavirus que son un grupo amplio de virus de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario con un núcleo rodeado por un caparazón formado por una corona de glicoproteínas a la que su nombre hace referencia. Existen 4 géneros en la subfamilia *Orthocoronavirinae*: los *alfacoronavirus*, *betacoronavirus*, *gammacoronavirus* y *deltacoronavirus*. Las familias alfa y beta infectan a los mamíferos, principalmente los murciélagos, y producen enfermedades más severas en los humanos; mientras que los gamma y delta, se originan principalmente de los pájaros y cerdos y suelen producir infecciones asintomáticas o muy leves en humanos (15).

El SARS-CoV-2 pertenece al grupo de los beta-coronavirus, en los que también se incluyen el MERS-CoV y el SARS-CoV. Este último comparte entre el 75-80% de su genoma viral con el SARS-CoV-2 (15,16). En la **tabla 1** se muestran los principales tipos de coronavirus que infectan a la especie humana (17).

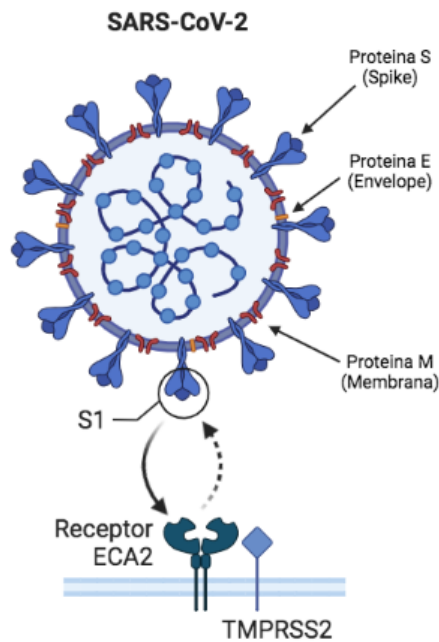
Tabla 1: Comparación epidemiológica de las infecciones respiratorias virales, con datos disponibles en marzo 2020. (18) Con permiso de Elsevier.

Enfermedad	Gripe	COVID-19	SARS	MERS
Patógeno causante de la enfermedad	 Virus Influenza	 SARS-CoV-2	 SARS-CoV	 MERS-CoV
Número básico reproductivo R_0	1,3	2,0 - 2,5*	3	0,3 - 0,8
Tasa de mortalidad	0,05 - 0,1%	~3,4%*	9,6 - 11%	34,4
periodo de incubación	1 - 4 días	4 - 14 días*	2 - 7 días	6 días
Tasa de hospitalización	2%	~19%*	La mayoría	La mayoría
Tasa de ataque a la comunidad	10 - 20%	30 - 40%*	10 - 60%	4 - 13%

Los beta-coronavirus tienen 3 proteínas importantes en su corona: *Spike* (S), *Membrana* (M) y *Envelope* (E). La proteína S contiene un dominio de unión con el receptor de membrana formado por el enzima convertidor de angiotensina 2 (ECA2) y junto con la ayuda de la serin-proteasa TMRSS2 (19) permite la fusión la membrana del virus con la de la célula huésped. De esta manera permite la entrada del genoma viral en

el interior celular. La proteína M, es la más abundante de la membrana y, juntamente con la proteína E, son las responsables de la estructura de la membrana. Otro componente de los beta-coronavirus es la N proteína, que es la proteína que compone la nucleocápside helicoidal donde se incluye el genoma ARN (15).

Figura 1: Estructura del SARS-CoV-2. Creado con BioRender.com.



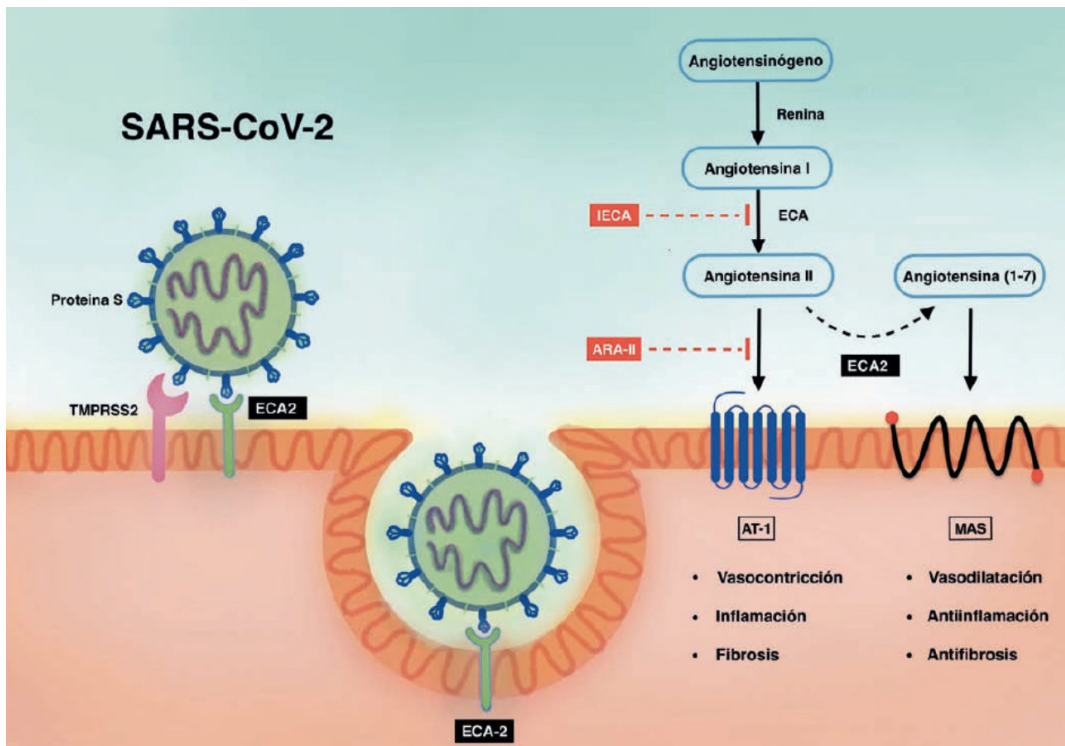
1.1.3. La importancia del receptor ECA2 en la COVID-19

El receptor ECA2 es una proteína de membrana con actividad enzimática encargada de convertir la angiotensina I y II en angiotensina 1-9 y angiotensina 1-7 respectivamente. Estos péptidos secundarios poseen propiedades cardioprotectoras ya que tienen un efecto vasodilatador, antioxidante y antiinflamatorio. Por el contrario, la angiotensina II, principal efector del Sistema-Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), es un potente agente vasoconstrictor que también induce hipertrofia y fibrosis miocárdica. La desregulación del SRAA induce inflamación y remodelado estructural, lo cual interviene de manera decisiva en la génesis de las enfermedades cardiovasculares. Debido a su unión con el receptor de membrana el ECA2, el SARS-CoV-2 tiene una estrecha relación con el SRAA (20).

El ECA2 lo encontramos altamente representado en la membrana de las células epiteliales del alvéolo pulmonar, células del endotelio vascular y en el epitelio intestinal; y en menor cuantía, en células renales del túbulo contorneado proximal, podocitos y células miocárdicas (5). De ello se infiere que el SARS-CoV-2 puede producir alteraciones en estos órganos/sistemas, al menos mediante el daño celular directo a través del ECA2.

En modelos experimentales realizados con el SARS-CoV, se observó que la unión de la proteína S con el receptor ECA2, producía una disminución de la cantidad de dicho receptor en la membrana celular (21). Esta regulación a la baja conlleva una mayor concentración plasmática de angiotensina II y, consecuentemente, un mayor daño pulmonar secundario a la amplificación de la respuesta inflamatoria. Aunque estos hallazgos no se han confirmado para el SARS-CoV-2, las similitudes genéticas entre ambos virus hacen plausible que este último también produzca una regulación a la baja del ECA2 (20).

Figura 2: Relación entre el SARS-CoV-2 y el SRAA. (20) Con permiso de Elsevier.



ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II.; AT-1: receptor tipo 1 de la angiotensina II; ECA: enzima de conversión de la angiotensina 1; ECA2: enzima de conversión de la angiotensina II; IECA: inhibidores del ECA; MAS: receptor acoplado a proteína G; SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; SRAA: sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona; TMPRSS2: proteasa transmembrana de serina 2 asociada con la superficie del huésped.

Como veremos de forma más ampliada en el apartado “El SARS-CoV-2 y el sistema cardiovascular”, se ha observado una elevada prevalencia de enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica) en pacientes con COVID-19 (22), que se asocia consistentemente a una manifestación más grave de la enfermedad, mayores complicaciones y una elevada mortalidad (22–24).

1.1.4. Controversia sobre los efectos de los inhibidores del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona en la COVID-19

Los fármacos iSRAA (inhibidores del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona) son la primera línea de tratamiento de la gran mayoría de las enfermedades cardiovasculares (ECV) y nefropatías (25) ya que protegen y revierten el daño cardiovascular y renal debido a sus potentes efectos antiarterioscleróticos, antiproliferativos y antiinflamatorios. Los inhibidores del ECA (IECA) y los antagonistas del receptor 1 de la angiotensina II (ARA-II) son los fármacos más usados de esta familia terapéutica.

Desde el inicio de la pandemia, existe un importante dilema alrededor del empleo de los iSRAA (26) ya que varios estudios publicados especulaban sobre un potencial riesgo de estos fármacos en favorecer la infección y la virulencia del SARS-CoV-2 (27), recomendando la suspensión del tratamiento con iSRAA en determinadas situaciones (28). De forma casi inmediata, las principales sociedades científicas advirtieron que la suspensión de estos medicamentos podría conllevar unos riesgos muy serios para la salud (29,30). Además, distintos trabajos defendían un posible papel protector de los iSRAA, por su capacidad para atenuar los efectos negativos de la infección y disminuir la respuesta inflamatoria (31).

Las dos hipótesis principales sobre el impacto del tratamiento con iSRAA son:

- 1. Efecto deletéreo de los iSRAA:** esta teoría se fundamenta en estudios previos que demuestran un aumento de la expresión del ECA (*upregulation*) en personas bajo tratamiento con iSRAA (32,33), de manera que facilitaría la infección y favorecería su penetrancia e infectividad. Esta hipótesis explicaría las altas prevalencias de hipertensión arterial (HTA), diabetes y ECV en pacientes con una manifestación grave respecto a aquellos con un curso más leve (24).
- 2. Efectos beneficiosos de los iSRAA:** la regulación a la baja del ECA² producida por la infección, favorece una producción de angiotensina II excesiva y la amplificación de la respuesta inflamatoria y el daño pulmonar. El tratamiento con ARA-II podría ser protector por 2 mecanismos complementarios: a) por el aumento de la expre-

sión del ECA2 (*upregulation*), con la consecuente degradación de la angiotensina II a angiotensina 1-7; y por otro lado, podría contrarrestar los efectos deletéreos de la angiotensina II mediante el bloqueo del receptor de AT1 (21).

A raíz de estas hipótesis aparecieron estudios observacionales que intentaban aclarar el impacto clínico del uso de los iSRAA durante la COVID-19. Reynolds *et al.* evaluaron la probabilidad de contraer la COVID-19 en función del uso de distintos fármacos antihipertensivos, observando que el tratamiento previo con iSRAA no se asociaba a un mayor riesgo de contraer la infección ni de que si eso ocurría, fuera más grave (34). Mancina *et al.* (35) observaron un mayor uso de los iSRAA entre los pacientes con infección debido a la mayor prevalencia de ECV, pero no encontraron asociación alguna entre el uso de los iSRAA y un curso más agresivo de la enfermedad. Sus resultados confirmaron que la mayor prevalencia de ECV en pacientes con COVID-19 refleja una peor condición de salud que los hace más vulnerables a la infección y a una evolución más agresiva. En la misma dirección, Mehra *et al.* (36) observaron que la edad mayor a 65 años, la historia de enfermedad coronaria previa, la insuficiencia cardíaca, la EPOC y/o el tabaquismo se asociaban a mayor mortalidad. Tampoco observaron un mayor riesgo de mortalidad en relación a la toma previa de IECA o ARA-II. Finalmente, Zhang *et al.* (37) observaron una menor mortalidad en pacientes hipertensos en tratamiento con iSRAA hospitalizados en 9 centros distintos en China sugiriendo un posible beneficio clínico.

A pesar de que no existen estudios aleatorizados y que la evidencia se basa en estudios observacionales, las distintas sociedades científicas concluyen que “no existe evidencia científica de que el uso de los iSRAA produzca mayor daño en pacientes con COVID-19”.

1.1.5. Métodos de transmisión del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 es un virus neumotrófico que se transmite entre personas principalmente a través del contacto directo y de gotitas de Pflügge que se desprenden durante la respiración, el habla, la tos y los estornudos (13).

El contagio a través de gotitas de Pflügge se produce cuando existe un contacto cercano (menos de 1 metro) con una persona infectada que presente síntomas respiratorios (tos o estornudos), ya que, a esta distancia, las mucosas (boca y nariz) o la conjuntiva (ojos), están expuestas al contacto con estas gotitas. Además, se puede producir la transmisión por gotitas de Pflügge a través de fómites en el entorno inmediato de una persona infectada. Por consiguiente, el virus se puede contagiar por contacto directo con una persona infectada y, de forma indirecta, por contacto con superficies que se encuentren en su entorno inmediato o con objetos que haya utilizado (por ejemplo, un estetoscopio o un termómetro) (38).

La transmisión aérea que se produce a través de núcleos goticulares es distinta a la transmisión por gotitas de Pflügge, ya que los núcleos goticulares tienen un diámetro inferior a 5 micras, pudiendo permanecer en el aire durante periodos prolongados y llegar a personas que se encuentren a más de 1 metro de distancia. Esta transmisión se daría también en circunstancias en las que se generan aerosoles (por ejemplo, intubación endotraqueal, broncoscopia, aspiración abierta, administración de un fármaco por nebulización, ventilación manual antes de la intubación, reanimación cardiopulmonar, etc) (39).

Algunas pruebas indican que el virus de la COVID-19 puede producir infección intestinal y estar presente en las heces. Sin embargo, sólo un estudio ha cultivado este virus a partir de una sola muestra de heces y, hasta la fecha, no se ha notificado transmisión fecal-oral (40).

La transmisión del virus puede ocurrir en el periodo de incubación cuando aún no han aparecido síntomas. Esto facilita la transmisión del virus como también lo favorece el hecho de que una gran parte de los pacientes infectados permanecen asintomáticos (41,42).

El número reproductivo básico (R_0) es el número promedio de casos nuevos que genera un caso dado a lo largo de un periodo infeccioso. El número para el SARS-CoV-2 durante la primera ola fue entre 2.2 y 2.7, de manera que cada persona infectada podía llegar a infectar hasta 2.7 personas más (43,44). No obstante, con la instauración de las medidas de prevención de la transmisión como el confinamiento, el R_0 disminuyó

significativamente llegando a ser incluso por debajo de 1. Si comparamos estas tasas con otros coronavirus previos podemos ver como el R_0 fue mayor para el SARS-CoV (alrededor de 3) y para el MERS-CoV fue entre 2 y 5 en Arabia Saudí y Corea del Sur respectivamente (45).

1.1.6. Patogénesis del SARS-CoV-2

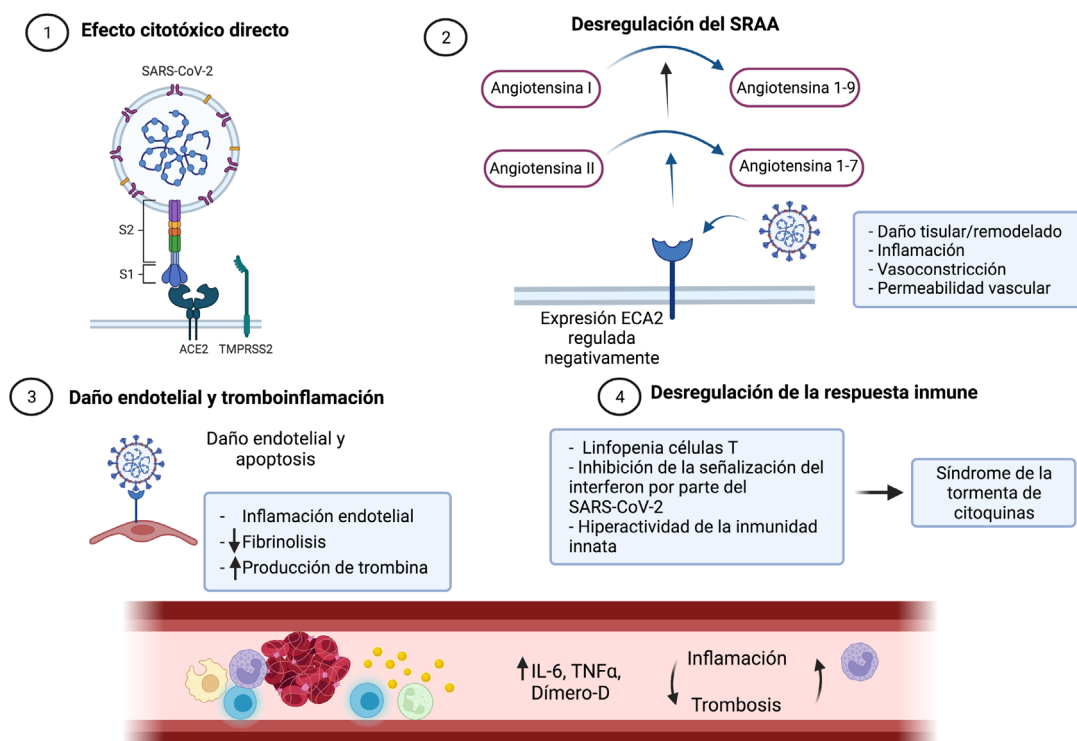
A pesar de que la patogenia de la infección por SARS-CoV-2 no está del todo establecida, se han extrapolado datos de otros beta-coronavirus debido a sus similitudes genómicas (46–49). La proteína *Spike* facilita la entrada del virus en las células diana mediante su unión con el receptor ECA2. No obstante, para completar el proceso de entrada, es necesaria la unión de la proteína *Spike* a una proteasa tipo TMPRSS2 (19), ver **figura 3**. La expresión de la proteasa TMPRSS2 se regula por hormonas androgénicas, lo que explica en parte, las diferencias de la gravedad de la infección según el sexo. A pesar de que el SARS-CoV-2 afecta de forma similar a hombres y mujeres, la severidad de la enfermedad COVID-19 y el número de muertes es más del doble en hombres que en mujeres (50).

La eficacia con la que el virus se une al receptor ECA2 es determinante para su transmisibilidad. Recientes estudios han demostrado una mayor afinidad para la unión del SARS-CoV2 con el ECA2 que el SARS-CoV, que explica también su mayor transmisibilidad (51). Una vez que ocurre la unión entre la superficie del virus y la membrana de la célula huésped, comienza un proceso de fusión entre la membrana vírica y la plasmática de dicha célula. Posteriormente, el ARN del virus comienza a transcribirse y reproducirse, procesos que ocurren principalmente dentro de las células epiteliales del tracto respiratorio superior e inferior. De este modo, el SARS-CoV-2 causa un daño directo en los epitelios pulmonares que puede conducir a una neumonía grave y al síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) (17).

Los mecanismos del daño producido en los diferentes órganos incluyen: el daño celular directo por parte del virus, el daño endotelial y la tromboinflamación, la desregulación del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona y la desregulación de la respuesta inmune, ver **figura 3**. La importancia relativa de cada mecanismo fisiopatológico está aún por definir. Aunque algunos de ellos, como el uso del receptor ECA2 para la entra-

da en la célula diana y la desregulación del SRAA, parecen ser únicos del COVID-19, el daño secundario a la liberación exagerada de citoquinas y la disfunción microvascular también se observa en el contexto de otros procesos como la sepsis (52).

Figura 3: Fisiopatología de la COVID-19. Creado con BioRender.com.



El SARS-CoV-2 entra en las células huéspedes mediante la unión de su proteína *Spike* al receptor ECA2 y la TMPRSS2. Los mecanismos fisiopatológicos de la infección por SARS-CoV-2 incluyen (1) daño celular directo; (2) desregulación del SRAA como consecuencia de la regulación negativa del ECA2 secundaria a la entrada del virus, que conlleva un descenso en la escisión de la angiotensina 1 y 2; (3) daño endotelial y tromboinflamación; y (4) desregulación de la respuesta inmune secundaria a la inhibición de la señal del interferón por parte del virus, depleción de las células T y producción de citoquinas proinflamatorias, particularmente IL-6 y TNF α .

a) Daño celular directo

El SARS-CoV-2 entra en el organismo a través de las mucosas (oral, nasal o conjuntiva) y se dirige principalmente hacia el tracto respiratorio. Su elevado tropismo por las células epiteliales de las vías respiratorias y los neumocitos tipo II se debe a la gran

cantidad de receptores ECA2 que presentan (53). No obstante, estos receptores también se hallan en otros tejidos como el renal (54,55), el miocardio (54,56), el sistema nervioso (54) y el gastrointestinal (54,57). Por ello, la afectación de múltiples órganos ocurre, al menos en parte, debido al daño directo de estos tejidos por parte del virus. La diseminación del virus en el organismo se produce a través de la sangre, durante la fase de viremia tras su primera replicación en los neumocitos y durante la cual se produce una segunda replicación del virus (13).

b) Daño endotelial y la tromboinflamación

Mediante estudios histopatológicos se ha demostrado la presencia de partículas virales de SARS-CoV-2 en el endotelio de los vasos (arterias y venas) de diferentes tejidos (renal, miocardio, intestino, hepático, pulmonar) (58,59). La infección de dichas células endoteliales se produce a través de los receptores ECA2 que se encuentran en sus membranas.

El daño endotelial se caracteriza por una elevación de los niveles del factor de Von Willebrand y por una endotelitis marcada por la presencia de neutrófilos y macrófagos activados. Este daño endotelial ha sido observado en múltiples lechos vasculares de pacientes con COVID-19 y puede ser el desencadenante de la excesiva producción de trombina, la inhibición de la fibrinólisis y la activación de las vías del complemento que llevarán a la formación y depósito de microtrombos y a la disfunción microvascular (59,60).

c) La desregulación del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

El SRAA está compuesto por una cascada de péptidos reguladores que participan en procesos fisiológicos claves del organismo, incluyendo el equilibrio hidro-electrolítico, la regulación de la presión arterial, la permeabilidad vascular y el crecimiento tisular. El ECA2 es una aminopeptidasa de membrana que tiene un efecto contraregulador del sistema SRAA. El ECA2 escinde la angiotensina I en angiotensinas 1-9 y la angiotensina II en angiotensinas 1-7, las cuales tienen un efecto vasodilatador, antiproliferativo y antifibrótico. De esta manera, la unión del virus a la célula a través del ECA2 conlleva un descenso de la escisión de la angiotensina I y II, y, por tanto, un aumento de la inflamación, vasoconstricción y de la permeabilidad vascular (5).

d) La desregulación de la respuesta inmune y el síndrome de la tormenta de citoquinas

Los órganos inmunológicos son el segundo sistema más afectado, tras los pulmones. En los ganglios linfáticos, se produce una disminución de los linfocitos CD4+ y CD8+, y en sangre periférica, se objetiva linfocitopenia en un 67-90% de los pacientes, la cual se ha relacionado con un peor pronóstico de la enfermedad (3,11,23,61,62). Los potenciales mecanismos para la linfocitopenia son: la acción citotóxica directa del virus sobre los linfocitos (63,64), la apoptosis inducida por el virus (65), el efecto inhibitorio de la proliferación linfocitaria del ácido láctico (66) y el reclutamiento linfocitario a nivel pulmonar (67). También se produce una disminución de las células T reguladoras que tienen un papel crítico en la homeostasis del sistema inmunitario y la prevención de una excesiva inflamación tras la infección (68). Finalmente, se produce una activación inefectiva de los linfocitos T citotóxicos CD8+ y los linfocitos T *natural Killer* con un aclaramiento viral inefectivo y una escasa producción de anticuerpos. La reducción de los linfocitos T CD4+ y CD8+ produce una activación de macrófagos con una relativa dominancia de células mononucleares (monocitos y macrófagos) en los tejidos dañados y una respuesta inmunitaria descontrolada e ineficaz asociada a un síndrome de liberación de citoquinas.

Las citoquinas se producen principalmente a través de dos vías: directamente, tras el reconocimiento directo del virus por células del sistema inmune a través de receptores específicos como los *Toll-like* (TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9); e indirectamente, a través de los mediadores de daño molecular (DAMPs) que se liberan de las células epiteliales dañadas por el virus (ej, citoquinas preformadas, proteínas de alta movilidad B1 o ATP). En los pacientes con COVID-19 se produce una respuesta proinflamatoria hiperinmune, llamada el “síndrome de la tormenta de citoquinas”, caracterizada por una liberación masiva de citoquinas proinflamatorias como la interleucina-1 β (IL-1 β), IL-6, interferón- γ (INF- γ), factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y factor estimulador de colonias granulocíticas (CSF-G) entre otros. Esto se traduce en manifestaciones multisistémicas ominosas como el aumento de la permeabilidad vascular, un estado de hipercoagulabilidad con fenómenos tromboembólicos arteriales y venosos y una inflamación tisular multisistémica que puede conducir al fallo multiorgánico, SDRA y coagulación intravascular diseminada (CID) en algunos pacientes. La IL-6 parece tener

un papel clave en el síndrome de la tormenta de citoquinas y su elevada concentración sanguínea se ha relacionado con una mayor mortalidad y severidad de la COVID-19 (69–73). Su efecto como mediador del estado protrombótico, regulador de la función plaquetaria y de la producción de anticuerpos, podría explicar algunas de las consecuencias a largo plazo de la COVID-19, incluyendo la inflamación del miocardio (74).

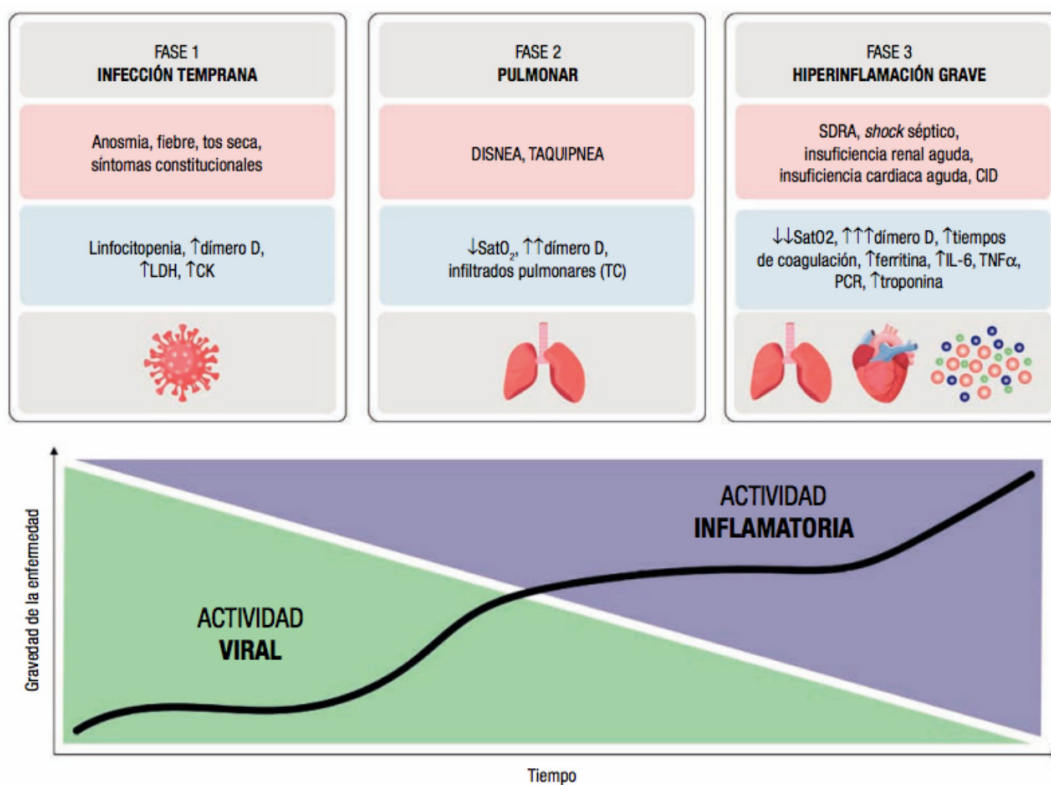
En pacientes con neumonía severa por COVID-19, se ha observado que los tratamientos inmunomoduladores podrían utilizarse para aliviar los síntomas respiratorios. Estos tratamientos incluyen los corticoides (ej. dexametasona) y los anticuerpos monoclonales anti-receptor-IL-6 (ej. tocilizumab, sarilumab). En el estudio RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy) se observó que el Tocilizumab aumentaba la supervivencia y mejoraba el pronóstico de los pacientes con COVID-19 asociado a hipoxia e inflamación sistémica (75). De hecho, tanto las guías inglesas como las estadounidenses recomiendan el uso de Tocilizumab en los pacientes con COVID-19 con hipoxia que requieran ventilación mecánica (VM) o gafas nasales de alto flujo (76,77).

Los corticoides son el pilar del tratamiento para el COVID-19, a pesar de que su uso en etapas tempranas de la infección podría empeorarla ya que la respuesta inflamatoria es necesaria para combatir el virus (75,78).

Fases de la enfermedad coronavírica

La progresión de la enfermedad a lo largo del tiempo se divide en 3 fases patológicas (**figura 4**): la fase de infección temprana, una fase pulmonar y una fase de hiperinflamación grave. La fase de infección temprana se caracteriza por la infiltración y duplicación viral. La linfocitopenia es un hallazgo de laboratorio clave en esta fase. La enfermedad progresa hasta la fase pulmonar, caracterizada por afección respiratoria y alteración de las pruebas de imagen torácica. La última fase de hiperinflamación se caracteriza por una respuesta inflamatoria exagerada, impulsada por la inmunidad del huésped, que puede conducir a fallo multiorgánico y coagulación intravascular diseminada en ciertos pacientes. Además, la hipoxia observada en pacientes con neumonía grave y SDRA también puede conducir a un mayor daño secundario de los órganos y la muerte de los pacientes en estado crítico.

Figura 4: Fases de la COVID-19. (18) Con permiso de Elsevier.



La relación entre las fases y la actividad viral e inflamatoria se observa en la gráfica de la parte inferior. CK: creatininas; IL: interleuquina; LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva; SatO₂: saturación arterial de oxígeno; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria del adulto; T: tiempos; TC: tomografía computarizada; TNF: factor de necrosis tumoral. Rozado J, Ayesta A, Morís C, Avnazas P.

1.1.7. Efectos en el sistema respiratorio: patogénesis de la neumonía por SARS-CoV-2

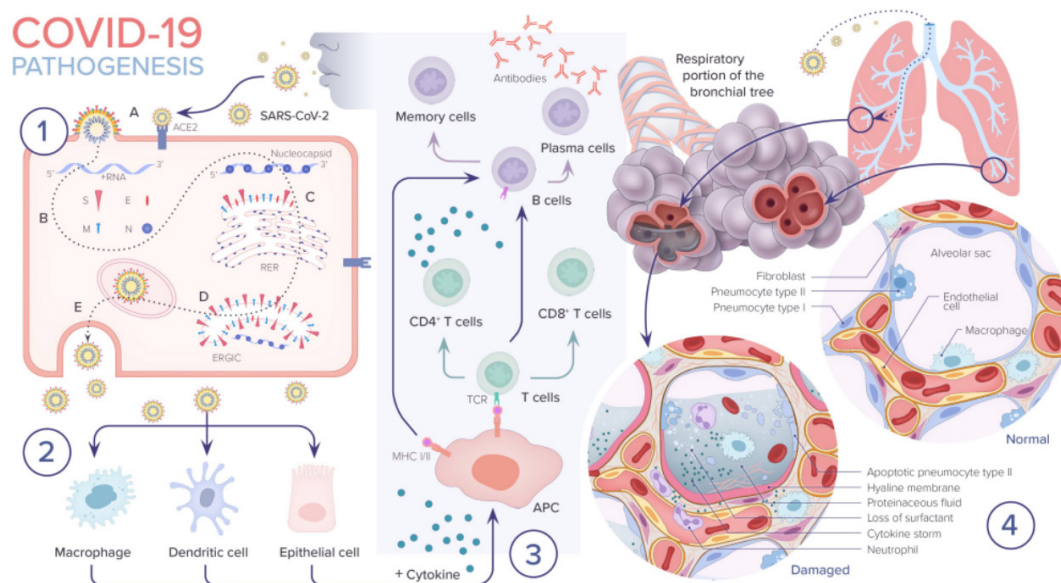
La COVID-19 es predominantemente una infección viral de vías respiratorias y su agente causante, el SARS-CoV-2, tiene como tropismo principal el sistema respiratorio. Casi el 80% de los pacientes infectados sufrirán de una infección leve de vías respiratorias altas, pero si el virus logra llegar hasta los alveolos, producirá la neumonía. En este caso, se distinguen dos procesos patogénicos:

El primero de ellos es el daño celular directo de los neumocitos tipo II, que representan entre un 10-15% del total de las células pulmonares y que se encargan de producir surfactante y de la regeneración del epitelio dañado. La replicación del virus dentro de los neumocitos tipo II produce su apoptosis y consecuentemente, un daño alveolar difuso y una alteración del intercambio gaseoso que se creen los responsable del SDRA (12,38).

La fase más tardía aparece cuando las células infectadas originan una respuesta inmune con el reclutamiento de linfocitos T, monocitos y neutrófilos que liberan citoquinas y, en los casos de COVID-19 severo, desencadenan una “tormenta de citoquinas” y una respuesta inflamatoria sistémica descontrolada (79,80). El aumento de la permeabilidad vascular y el consecuente edema pulmonar presente en la COVID-19 severa, se explican por múltiples mecanismos: a) una endotelitis como resultado del daño celular directo y la inflamación perivascular que induce formación de microtrombos vasculares; b) la desregulación del SRAA debido a la unión del virus con el receptor ECA2; c) la activación de la vía de la kallikreina-bradikinina, aumentando la permeabilidad vascular y d) el aumento de la contracción de las células epiteliales produciendo un edema de las mismas y una alteración de las uniones intercelulares (58,81,82). Además, la interleucina IL-1 β liberada durante la tormenta de citoquinas, favorece el paso de la inflamación pulmonar a fibrosis (83).

Figura 5: Mecanismos fisiopatológicos de la afectación pulmonar en la COVID-19. (38)

Con el permiso de *Frontiers Media SA*.



1. A. Entrada del SARS-CoV-2 en la célula epitelial y liberación de su ARN. B. El ARN viral se replica utilizando la maquinaria celular. C. Las proteínas estructurales S, E y M se reúnen en el retículo endoplasmático rugoso (RER). D. Las estructuras virales y la nucleocápside se reúnen en el aparato de Golgi (ERGIC). E. Expulsión del nuevo virus mediante exocitosis.

2. Activación de los macrófagos y células dendríticas a través de factores inflamatorios.

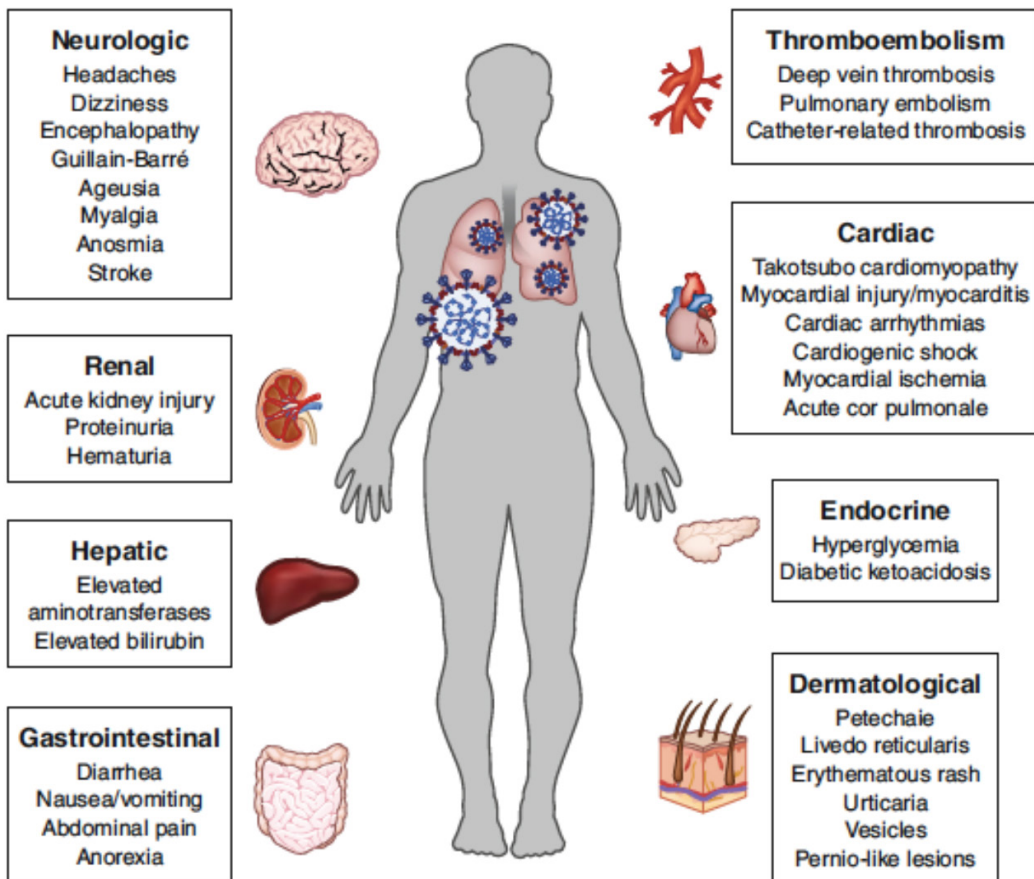
3. La presentación de los antígenos del SARS-CoV-2 estimula la respuesta humoral y celular resultando en la producción de citoquinas y anticuerpos.

4. En casos severos, el virus alcanza el tracto respiratorio inferior e infecta a los neumocitos tipo II llevándolos a su apoptosis y a la pérdida de surfactante. La afluencia de los macrófagos y neutrófilos induce una tormenta de citoquinas, edema alveolar y formación de membranas hialinas con el consecuente daño y colapso alveolar que altera el intercambio gaseoso.

1.1.8. Afectación extrapulmonar en la COVID-19

A pesar de que las vías respiratorias son la principal diana del virus, la COVID-19 es una enfermedad sistémica en la que están involucrados varios órganos vitales como el corazón, el hígado y el riñón. Tal y como se ha expuesto previamente, los receptores ECA2, puerta principal de entrada del virus a las células, se expresan ampliamente en distintos tejidos y órganos, incluyendo el cardiovascular, digestivo y el urogenital, además del respiratorio, por lo que es de esperar la infección de estos tejidos por parte del virus (5,84). Los mecanismos por los que se produce la afectación multiorgánica son una combinación del daño viral directo, la isquemia como consecuencia de la vasculitis y la trombosis; la inflamación sistémica y la desregulación del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.

Figura 6: Manifestaciones extrapulmonares de la COVID-19. (5) Con el permiso de Springer Nature.



1.2. El SARS-CoV-2 y el sistema cardiovascular

Las células del sistema cardiovascular expresan gran cantidad de receptores ECA2, los cuales son reguladores de la presión arterial y de la contractilidad cardíaca (85). Varios estudios han mostrado que los coronavirus pueden afectar al sistema cardiovascular y publicaciones iniciales sobre la COVID-19 han observado una peor evolución en pacientes con factores de riesgo o enfermedad cardiovascular previa (7,86). Los mecanismos fisiopatológicos de dicha afectación por parte del SARS-CoV-2 no están del todo definidas y se trata de hipótesis basadas en las pruebas existentes sobre otros coronavirus (figura 2).

1.2.1. El daño miocárdico en la COVID-19

El daño miocárdico se define como la detección de al menos un valor de troponinas cardíacas (Tn) por encima del percentil 99 (87). Los estudios muestran que aproximadamente un 20-30% de los pacientes ingresados por COVID-19 presentan elevación de troponinas en sangre (6-11). El daño miocárdico aumenta paralelamente con la gravedad de la infección y conlleva información pronóstica relevante, la cual se expondrá más adelante en el apartado “Implicación pronóstica del daño miocárdico” (88). Se ha documentado daño miocárdico en cualquiera de las 3 fases de la enfermedad y su fisiopatología aún está por definir.

Los mecanismos que se proponen para este daño miocárdico son: 1) daño miocárdico directo por la infección viral; 2) daño directo de las células endoteliales por el virus y endotelitis; 3) daño indirecto por el estado protrombótico; 4) daño miocárdico secundario a isquemia miocárdica y 5) daño indirecto por la tormenta de citoquinas.

1) Daño miocárdico directo por la infección viral

La miocarditis aguda es una complicación de las infecciones virales bien conocida (89). Se han publicado varios casos de miocarditis fulminante en pacientes con COVID-19 (56,90-93), y se cree que la infección de los cardiomiocitos se lleva a cabo a través de los receptores ECA2. Un trabajo de Sharma *et al* (94) mostró que, *in vitro*, el virus podía invadir los cardiomiocitos a través de dicho receptor e inducir su apoptosis. No

obstante, su fisiopatología no está claramente establecida y podría ser multifactorial ya que, hasta la fecha, solamente un estudio ha detectado la presencia de genoma viral en el interior de los miocardiocitos (95). La mayoría de estudios han hallado partículas virales en las células intersticiales o macrófagos (56,96,97) en muestras de tejido miocárdico.

En 2009, Oudit *et al.*, observaron ARN de SARS-CoV en un 35% de los corazones de las autopsias realizadas a pacientes fallecidos por SARS-CoV, revelando un cardiotropismo por parte de este tipo de virus. Aunque la presencia de material genético no implica necesariamente un daño miocárdico directo, todos los pacientes en los que se había detectado genoma viral en el miocardio presentaban mayor grado de inflamación miocárdica. Esto sugería una relación directa entre la infiltración viral y la inflamación (98). Este mecanismo podría ser compartido por el SARS-CoV-2, pues ambos virus tienen un genoma parecido (10,99).

En el caso de que el virus infecte los cardiomiocitos, se produciría lisis celular y activación de la respuesta inmunitaria innata con liberación de citoquinas proinflamatorias. Las proteínas liberadas por la lisis celular mostrarían epítomos similares a los antígenos virales y activarían la inmunidad adquirida mediada por anticuerpos y linfocitos T. Los linfocitos, a su vez, estimularían la cascada inflamatoria y la citolisis. Además, se produciría una migración de macrófagos, causando inflamación crónica y disfunción cardíaca (100).

Por otro lado, la invasión del virus a través de los receptores ECA2 produce una disminución de la expresión de estos receptores implicando una menor conversión de la angiotensina II en angiotensinas 1-7 y una disminución de sus efectos protectores cardiovasculares (101).

2) Daño miocárdico secundario a la afectación de las células endoteliales

Otro de los mecanismos propuestos para desencadenar el daño miocárdico es la afectación de la microvasculatura y, por consiguiente, del tejido provisto por los vasos afectados. Esta afectación de los pericitos y/o células endoteliales puede producirse directamente por el virus o indirectamente por la inflamación sistémica, produciendo

do el depósito de fibrina en la microvasculatura y la activación de la última parte de la cascada del complemento. Estos hallazgos histológicos han sido confirmados en autopsias de pacientes con COVID-19 (59).

3) Daño miocárdico secundario al estado protrombótico

Se ha descrito un estado de hipercoagulación durante la infección (102,103) que se atribuye a varios mecanismos: la regulación negativa de la expresión de ECA2, el daño directo a nivel vascular por el virus y la inflamación sistémica que incluye la tormenta de citoquinas y el estrés oxidativo. A estos se suman las interacciones farmacológicas de los tratamientos empleados para combatir la infección que reduzca la efectividad de los fármacos antiagregantes y anticoagulantes (17).

Este estado protrombótico conlleva la aparición de complicaciones como la embolia pulmonar, la trombosis venosa profunda, el accidente cerebrovascular isquémico y el infarto agudo de miocardio en un porcentaje no despreciable de pacientes (102,104); así como la CID hasta en un 71% de los fallecidos (103).

4) Daño miocárdico secundario a isquemia miocárdica

Como consecuencias del estado proinflamatorio y protrombótico, puede producirse isquemia miocárdica en forma de infarto agudo de miocardio (IAM) trombótico (IAM tipo 1), o secundario a un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno miocárdica (IAM tipo 2) (87). Previamente a la existencia de la COVID-19, ya se conocía que los pacientes con enfermedad coronaria previa y aquellos con factores de riesgo cardiovascular tienen más riesgo de sufrir isquemia miocárdica durante las infecciones virales agudas (105,106).

A continuación, se exponen los diferentes mecanismos fisiopatológicos de la isquemia miocárdica en la COVID-19:

- **Desequilibrio entre oferta y demanda de oxígeno (IAM tipo 2)**

Se trata de una de las principales causas de isquemia miocárdica en la COVID-19. La oxigenación miocárdica depende principalmente del flujo sanguíneo coronario y su capacidad de transportar oxígeno, mientras que la demanda miocárdica de oxígeno depende principalmente de la tensión sistólica a nivel de la pared miocárdica, la contractilidad y la frecuencia cardíaca (107). Durante la infección se produce una reducción en la oferta de oxígeno al miocardio principalmente debido a la insuficiencia respiratoria hipóxica, aunque también juegan un papel, la hipotensión arterial en los casos graves, la microangiopatía y las embolias en la microcirculación (108). Concomitantemente, se produce un aumento de la demanda miocárdica de oxígeno debido al estado metabólico acelerado y la taquicardia asociada (109). A medida que la enfermedad progresa, este desequilibrio se acentúa cada vez más, lo que puede producir lesiones miocárdicas, especialmente en pacientes con enfermedad coronaria subyacente (110).

- **Rotura de placa aterosclerótica (IAM tipo 1)**

El infarto agudo de miocardio (IAM) tipo 1 se produce por la rotura de una placa aterosclerótica con la formación de un trombo intracoronario que ocluye parcial o totalmente la luz coronaria y se ha relacionado con la COVID-19 (110). La inestabilidad y rotura de la placa arteriosclerótica puede producirse por distintos mecanismos presentes durante la infección SARS-CoV-2: 1) el estado protrombótico; 2) el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y vasoconstricción secundaria a la supresión de la expresión del ECA2 y el consiguiente aumento de la angiotensina; 3) el daño viral directo de las células endoteliales y pericitos vasculares (17).

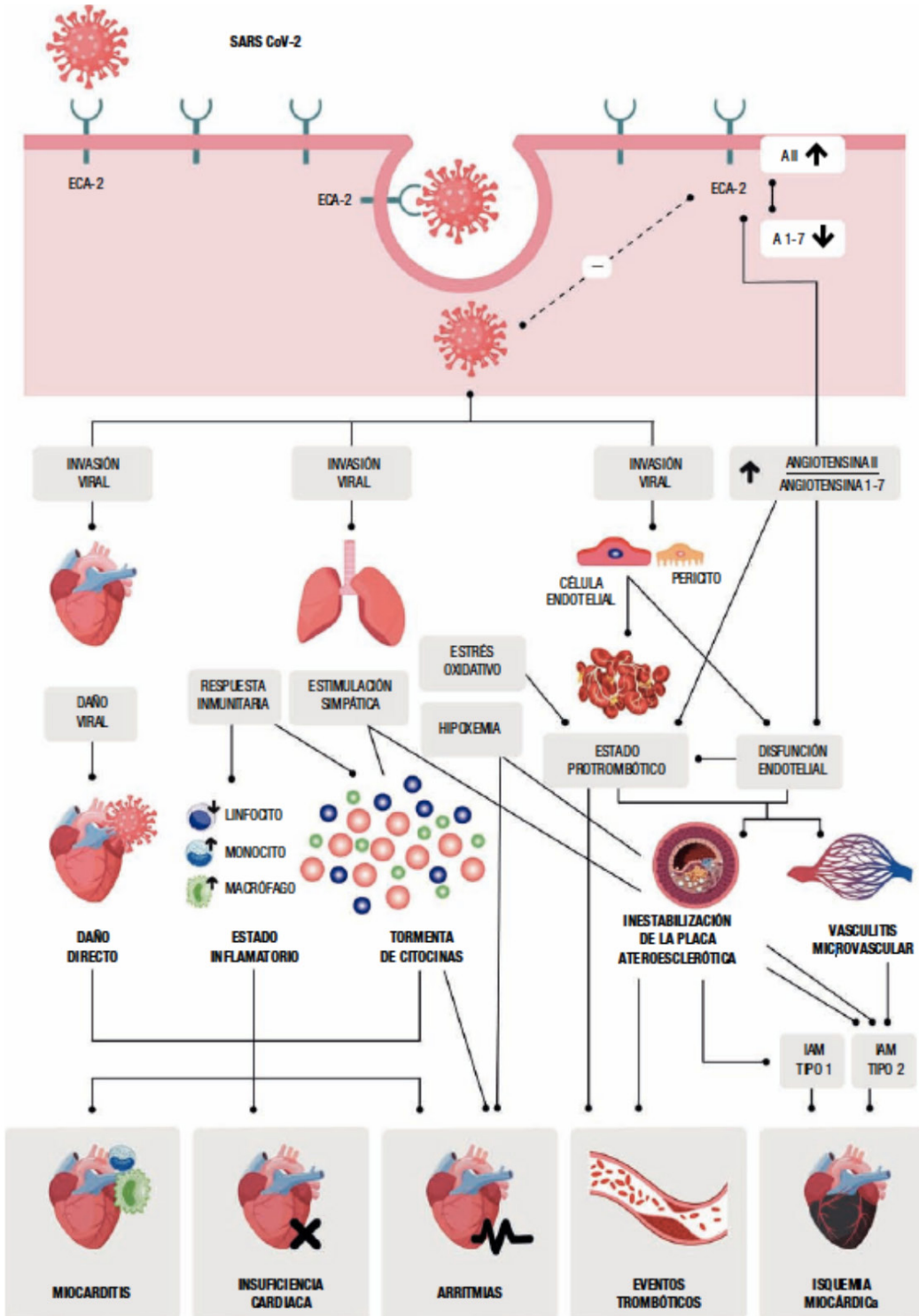
5) Daño miocárdico secundario al síndrome de la “tormenta de citoquinas”

Como se ha comentado previamente, la infección por SARS-CoV-2 se ha relacionado con la liberación masiva de citoquinas inflamatorias que puede resultar en una reacción inflamatoria sistémica descontrolada, sepsis y daño multiorgánico (111). La existencia de miocarditis en la COVID-19 sin infiltración viral de los cardiomiocitos, puede ser la manifestación de la afección cardíaca por la misma inflamación sistémica (112).

Entre todas las citoquinas, la IL-6 tiene un papel fundamental en la COVID-19, no sólo por su papel amplificador de la tormenta, estimulando la producción de otras citoquinas, sino por sus efectos cardiovasculares añadidos. Se ha observado que la IL-6 tiene un efecto depresor de la contractilidad de los músculos papilares y produce disfunción cardíaca (113). A su vez, esta interleucina se ha relacionado con la aparición de eventos arrítmicos y la elevación de marcadores de daño miocárdico, y se ha visto implicada en los fenómenos arterioscleróticos (69,114,115), fibrosis cardíaca (116) y en el remodelado vascular asociado a la hipertensión pulmonar (117).

A pesar de los conocimientos descritos en este trabajo, es necesario continuar con el estudio de la fisiopatología del daño miocárdico en esta enfermedad para poder desarrollar estrategias de tratamiento eficaces en un futuro.

Figura 7: Mecanismos fisiopatológicos de la afectación cardiovascular en la COVID-19. (18) Con permiso de Elsevier.



1.2.2. Biomarcadores cardíacos y COVID-19

Un biomarcador es una “característica que puede medirse y cuantificarse de forma objetiva como indicadores tanto de normalidad como de anormalidad de un proceso biológico, así como de respuesta a una intervención terapéutica sobre dicho proceso biológico” (118). En caso de los marcadores de daño miocárdico se trata de macromoléculas liberadas por los miocitos cuando estos se necrosan o sufren daño celular importante. Estas macromoléculas han adquirido gran relevancia en la práctica clínica, de manera que son el pilar principal de la definición del IAM (119).

Existen varios marcadores de daño miocárdico utilizados para el diagnóstico y manejo de las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, la falta de sensibilidad y especificidad para la necrosis miocárdica sigue siendo un motivo de investigación de nuevos marcadores.

En la siguiente tabla se exponen los principales biomarcadores cardíacos:

Tabla 2: Principales biomarcadores cardíacos.

Patogenia	Marcadores
Marcadores de necrosis miocárdica	CK-MB, mioglobina, troponinas cardíacas
Marcadores de estrés hemodinámico	Péptidos natriuréticos: péptido natriurético atrial (PNA), péptido natriurético tipo B (NT-proBNP)

En la COVID-19, estos biomarcadores se elevan en un porcentaje no despreciable de pacientes y parecen relacionarse con un peor pronóstico de la enfermedad. Hasta la fecha, los biomarcadores cardíacos más utilizados en los estudios publicados son las troponinas cardíacas ultrasensibles I o T (TnI-us o TnT-us) y la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral tipo B (NT-proBNP). La elevación de troponinas se produce cuando existe necrosis miocárdica la cual puede deberse a múltiples mecanismos expuestos en el apartado anterior (daño viral directo, inflamación en el contexto de la tormenta de citoquinas, IAM tipo I/II, estado protrombótico...). En cambio, los péptidos natriuréticos son indicadores sensibles de estrés cardíaco hemodinámico

que puede deberse a disfunción sistólica/diastólica del ventrículo izquierdo isquémica o inflamatoria y sobrecarga cardíaca derecha secundaria a consecuencias pulmonares de la enfermedad (TEP, hipertensión pulmonar, vasoconstricción hipóxica...). Así, las troponinas y los péptidos natriuréticos podrían ser usados de forma complementaria en la evaluación general de la afección cardíaca de pacientes con COVID-19.

1.2.3. Implicación pronóstica del daño miocárdico en la COVID-19

Hasta el momento de la elaboración del primer trabajo, la información sobre la prevalencia y la implicación pronóstica del daño miocárdico en la infección por SARS-CoV-2 era escasa. Se sabía que los coronavirus podían afectar al sistema cardiovascular por estudios previos realizados en otros coronavirus (4) y que la afectación cardíaca durante infecciones víricas, como la gripe, es frecuente y conlleva implicaciones pronósticas (106,120). No obstante, muy pocos estudios habían mostrado una relación entre la afectación cardiovascular y el pronóstico en los pacientes con COVID-19. Shi et al. (6) observaron una prevalencia del daño miocárdico (definido como niveles sanguíneos de troponinas cardíacas por encima percentil 99) en el 20% de los pacientes ingresados por COVID-19, el cual se relacionaba con un mayor riesgo de muerte intrahospitalaria. Por otro lado, Guo et al. (10) hallaron elevación de troponinas cardíacas en un 27,8% de los pacientes con COVID-19, lo cual se relacionaba con elevación de otros biomarcadores cardíacos, como NT-proBNP, CK-MB y Mioglobina así como con mayores niveles de marcadores inflamatorios. También observaron que los pacientes con daño miocárdico durante la infección por SARS-CoV-2 presentaban más complicaciones (SDRA, arritmias malignas, coagulopatía, fallo renal agudo) y mayor mortalidad intrahospitalaria, independientemente de su situación cardiovascular previa a la infección.

En relación a las implicaciones a largo plazo, únicamente se podían hacer especulaciones basadas en lo aprendido de las epidemias previas por otros virus. Se sabe que las infecciones por otros coronavirus y por el virus influenza pueden relacionarse con la aparición de síndromes coronarios agudos, arritmias malignas durante la fase aguda, pero también con el desarrollo de insuficiencia cardíaca y con un peor pronóstico cardiovascular a largo plazo. Este último se debe principalmente, a las posibles secuelas secundarias a la inflamación y/o isquemia que se producen durante la fase aguda de la infección (4,106,121).

El creciente número de pacientes infectados a una velocidad descontrolada, pronosticaba el colapso del sistema sanitario en pocos días, por lo que era necesario encontrar marcadores que pudieran estratificar el riesgo de forma rápida y eficaz de los pacientes que ingresaban.

1.2.4. Complicaciones cardíacas asociadas a la vacunación contra la COVID-19

En diciembre del 2020 llegaron a España las primeras vacunas contra la COVID-19 fabricadas por la empresa farmacéutica Pfizer, comenzándose la vacunación de la población general el 27 de diciembre del mismo año. Inicialmente se vacunó a la población de edad más avanzada, a aquellos con criterios de riesgo de padecer una enfermedad más severa, así como a los profesionales sanitarios. Posteriormente, con la aparición de nuevas vacunas fabricadas por otros laboratorios farmacéuticos como AstraZeneca, Johnson & Johnson o Moderna, la vacunación contra la COVID-19 pudo extenderse a toda la población hasta conseguir un total de más de 40.000 vacunados en España (más del 85% de la población con pauta de vacunación completa) a día de hoy(122).

En julio del 2021, tras más de 177 millones de personas vacunadas con al menos una dosis en los Estados Unidos, se notificaron 780 casos de miocarditis o pericarditis de personas de edad igual o inferior a 30 años. Se trataba principalmente de varones jóvenes que habían recibido vacunas de ARN como la de Pfizer o Moderna. Por otro lado, en Europa, a finales de mayo del mismo año, se habían administrado más de 221 millones de dosis y la base de datos EudraVigilance, había notificado 176 casos de miocarditis y 192 casos de pericarditis relacionadas con la vacuna. En este caso, estuvieron implicadas tanto las vacunas de ARN (Pfizer® y Moderna®) como las de adenovirus (Jansen®). Si comparamos la incidencia de miocarditis post-vacuna con la incidencia de miocarditis en contexto de la COVID-19, la vacunación sigue siendo favorable, ya que la incidencia de miocarditis es del 0,015% en vacunados vs 0,146% de los pacientes con COVID-19. Hasta la fecha, los casos de *miocarditis-like* asociados a la vacuna respecto al número de dosis administradas es muy bajo y con un curso favorable. No se ha relacionado con un aumento del riesgo de muerte o insuficiencia cardíaca asociada y los síntomas se resuelven por completo en la gran mayoría de casos (123).



JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

Desde los primeros casos de COVID-19 en diciembre del 2019, la enfermedad ha causado millones de muertes y un impacto sin precedentes en la salud pública y la prestación de asistencia sanitaria. Ha generado importantes problemas relacionados con la asignación de recursos, la reorganización hospitalaria y la priorización de pacientes y enfermedades (124,125). En tiempos de escasez de recursos médicos y presión constante sobre los sistemas sanitarios, la diferenciación temprana entre pacientes con alto o bajo riesgo es de vital importancia para una correcta asignación de recursos. Inicialmente se identificaron diversos marcadores clínicos como la edad avanzada y las comorbilidades (enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad pulmonar crónica, hipertensión y cáncer) (11,126), así como marcadores analíticos (ferritina, leucopenia, dímero D) (127) que se relacionaban con un mal pronóstico.

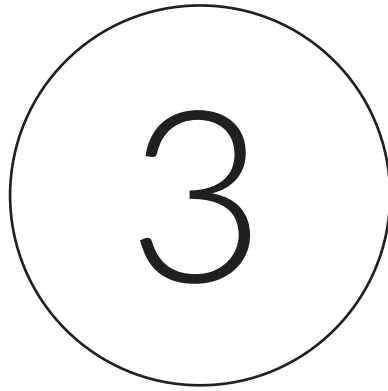
Al inicio de nuestro trabajo, se intuía que la COVID-19 tenía una importante repercusión cardiovascular y que un porcentaje no despreciable de pacientes presentaban elevación de biomarcadores cardíacos. No obstante, los estudios publicados estaban realizados únicamente en Asia y con una población limitada ($n < 500$ pacientes) (10,86). Con el objetivo de mejorar los conocimientos sobre la afectación cardiovascular durante la infección por SARS-CoV-2, iniciamos nuestro primer trabajo en el que recogimos de forma prospectiva 651 pacientes que ingresaron en nuestro hospital con el diagnóstico de COVID-19 durante la primera ola, y a los que se les había realizado una medición de troponinas y/o NT-proBNP. Este fue el primer trabajo español y con un número de pacientes superior al resto publicado, en el que se determinaba la prevalencia y la importancia pronóstica de los biomarcadores cardíacos durante la fase aguda de la infección. Los resultados de este estudio mostraron que la elevación de biomarcadores cardíacos durante la COVID-19 era frecuente (34,6%) y que se relacionaba con antecedentes de enfermedades cardiovasculares previas. A su vez, se observó que la elevación de troponinas era un factor independiente de severidad de la infección y que la determinación añadida del NT-proBNP aumentaba de forma muy significativa el valor pronóstico del daño miocárdico para mortalidad y necesidad de ventilación mecánica a 30 días.

Ante los resultados de nuestro primer trabajo, decidimos continuar con el seguimiento de los pacientes que habían superado la COVID-19 y habían sido dados de alta a domicilio, con el propósito de determinar la implicación pronóstica a medio plazo de este daño miocárdico inicial. Para ello, realizamos un estudio de cohortes apareadas por edad y sexo, de pacientes con y sin elevación de troponinas durante la COVID-19. Planificamos un seguimiento clínico a 6 meses y 1 año. En la visita a los 6 meses se realizaba un cuestionario clínico, un electrocardiograma, un análisis de sangre y una ecocardiografía, con intención de objetivar alteraciones que pudieran ser consecuencia de este daño miocárdico inicial. El seguimiento anual era únicamente clínico e incluiría eventos como muerte o reingreso hospitalario.

La actual tesis pretende:

1. Evaluar la prevalencia de pacientes con elevación de biomarcadores cardíacos durante la infección por SARS-CoV-2.
2. Evaluar si dicha elevación de marcadores se asocia a un peor pronóstico de la enfermedad a corto y medio plazo.

Con estos supuestos, la actual tesis se ha realizado mediante dos trabajos. Un primer estudio prospectivo de pacientes ingresados en el Hospital del Mar con diagnóstico de COVID-19 en el que se pretendía determinar la prevalencia de elevación de biomarcadores cardíacos (TnT-us y NT-proBNP) en los pacientes con COVID-19 y sus implicaciones en el pronóstico intrahospitalario; y un segundo estudio, diseñado tras los resultados del primero, que pretendía determinar las consecuencias a medio plazo del daño miocárdico en la COVID-19, en los pacientes que habían superado la enfermedad y habían sido dados de alta a domicilio.



HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

La COVID-19 es una enfermedad multisistémica que se caracteriza principalmente por una afectación respiratoria, pero puede afectar a otros tejidos u órganos como el sistema cardiovascular.

- Una proporción importante de pacientes con infección por COVID-19 presentan unos niveles elevados de biomarcadores cardíacos al ingreso hospitalario.
- La elevación de TnT-us y/o NT-proBNP durante la infección por SARS-CoV-2 se asocia a un peor pronóstico (mortalidad y/o necesidad de ventilación mecánica) a corto plazo (30 días).
- El daño miocárdico en la fase aguda de la enfermedad se asocia a mayor porcentaje de morbimortalidad en el seguimiento a medio plazo (6 y 12 meses).



OBJETIVOS

OBJETIVOS

4.1. Objetivo principal

- Evaluar si la elevación de marcadores de biomarcadores cardíacos durante la infección por SARS-CoV-2 se asocia con un peor pronóstico intrahospitalario y durante el primer año de seguimiento tras el alta hospitalaria.

4.2. Objetivos secundarios

- Evaluar la prevalencia de daño miocárdico y de elevación de NT-proBNP en los pacientes durante el ingreso hospitalario por COVID-19.
- Valorar si la determinación de NT-proBNP aporta mayor precisión al valor pronóstico de la determinación aislada de troponinas durante la infección por COVID-19.
- Evaluar si la presencia de daño miocárdico durante la infección aguda se correlaciona con alteraciones ecocardiográficas durante un seguimiento a medio plazo tras el alta hospitalaria.
- Evaluar si la elevación de marcadores de daño miocárdico se relaciona con alteraciones analíticas a medio plazo.



COMPENDIO DE PUBLICACIONES

COMPENDIO DE PUBLICACIONES

5.1. Artículo 1

Calvo-Fernández A, Izquierdo A, Subirana I, Farré N, Vila J, Durán X, et al. Markers of myocardial injury in the prediction of short-term COVID-19 prognosis. *Rev Esp Cardiol.* julio de 2021;74:576-83.

Original article

Markers of myocardial injury in the prediction of short-term COVID-19 prognosis



Alicia Calvo-Fernández,^{a,b} Andrea Izquierdo,^{a,b} Isaac Subirana,^{c,d,e} Nuria Farré,^{a,b,e,f} Joan Vila,^d Xavier Durán,^e Marcos García-Guimaraes,^{a,f} Sandra Valdivielso,^a Paula Cabero,^{e,f} Cristina Soler,^{e,f} Cora García-Ribas,^a Clara Rodríguez,^a Marc Llagostera,^a Diana Mojón,^a Miren Vicente,^a Eduard Solé-González,^a Andrea Sánchez-Carpintero,^{a,e} Cristina Tevar,^a Jaume Marrugat,^{b,c,d,e,◇} and Beatriz Vaquerizo^{a,b,e,f,◇,*}

^a Servicio de Cardiología, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

^b Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain

^c Centro de Investigaciones Biomédicas en Red Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona, Spain

^d Epidemiología y Genética Cardiovascular, Grupo REGICOR, Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona, Spain

^e Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Hospital del Mar, Barcelona, Spain

^f Grupo de Investigación en Enfermedades del Corazón (GREC), Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona, Spain

Article history:

Received 29 June 2020

Accepted 14 September 2020

Available online 29 September 2020

Keywords:

COVID-19

Myocardial injury

Coronavirus

Troponin T

NT-proBNP

SARS-CoV-2

ABSTRACT

Introduction and objectives: COVID-19 is currently causing high mortality and morbidity worldwide. Information on cardiac injury is scarce. We aimed to evaluate cardiovascular damage in patients with COVID-19 and determine the correlation of high-sensitivity cardiac-specific troponin T (hs-cTnT) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) with the severity of COVID-19.

Methods: We included 872 consecutive patients with confirmed COVID-19 from February to April 2020. We tested 651 patients for high-sensitivity troponin T (hs-TnT) and 506 for NT-proBNP on admission. Cardiac injury was defined as hs-TnT > 14 ng/L, the upper 99th percentile. Levels of NT-proBNP > 300 pg/mL were considered related to some extent of cardiac injury. The primary composite endpoint was 30-day mortality or mechanical ventilation (MV).

Results: Cardiac injury by hs-TnT was observed in 34.6% of our COVID-19 patients. Mortality or MV were higher in cardiac injury than noncardiac injury patients (39.1% vs 9.1%). Hs-TnT and NT-proBNP levels were independent predictors of death or MV (HR, 2.18; 95%CI, 1.23-3.83 and 1.87 (95%CI, 1.05-3.36), respectively) and of mortality alone (HR, 2.91; 95%CI, 1.211-7.04 and 5.47; 95%CI, 2.10-14.26, respectively). NT-ProBNP significantly improved the troponin model discrimination of mortality or MV (C-index 0.83 to 0.84), and of mortality alone (C-index 0.85 to 0.87).

Conclusions: Myocardial injury measured at admission was a common finding in patients with COVID-19. It reliably predicted the occurrence of mortality and need of MV, the most severe complications of the disease. NT-proBNP improved the prognostic accuracy of hs-TnT.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Marcadores de daño miocárdico en la predicción del pronóstico a corto plazo de los pacientes con COVID-19

RESUMEN

Introducción y objetivos: La información sobre el daño miocárdico en la población con COVID-19 es muy escasa. Nuestro objetivo fue evaluar el daño cardíaco en pacientes con COVID-19 y determinar la correlación entre las concentraciones de troponina T ultrasensible (TnT-us) y fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) con la gravedad del COVID-19.

Métodos: Se incluyó a 872 pacientes consecutivos con COVID-19 confirmada desde febrero a abril de 2020. Se determinó al ingreso la TnT-us a 651 pacientes y la NT-proBNP a 506. El daño miocárdico se definió como una TnT-us > 14 ng/L, > percentil 99. La cifras de NT-proBNP > 300 pg/ml se consideraron relacionadas con daño miocárdico. El objetivo primario es muerte o ventilación mecánica (VM) a 30 días.

Resultados: Se observó daño miocárdico según la TnT-us en el 34,6%. Las tasas del evento muerte o VM fue superior en los pacientes con daño miocárdico (el 39,1 frente al 9,1%). Los valores de TnT-us y NT-

Palabras clave:

COVID-19

Daño miocárdico

Coronavirus

Troponina T

NT-proBNP

SARS-CoV-2

SEE RELATED CONTENT:

<https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.01.006>

* Corresponding author: Departamento de Cardiología, Hospital del Mar, Universidad Autónoma de Barcelona, Passeig Marítim 25-29, 08003 Barcelona, Spain.

E-mail address: beavaquerizo@yahoo.es (B. Vaquerizo).

◇ Dr Marrugat and Dr Vaquerizo contributed equally to this article as senior authors.

<https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.09.011>

1885-5857/© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

proBNP fueron predictores independientes de muerte o VM (HR = 2,18; IC95%, 1,23-3,83, y HR = 1,87; IC95%, 1,05-3,36), y de mortalidad total (HR = 2,91; IC95%, 1,211-7,04, y HR = 5,47; IC95%, 2,10-14,26). Se observó que la NT-proBNP mejoró de manera significativa el modelo predictivo de la troponina para muerte o VM (estadístico C, 0,83-0,84) y mortalidad total (estadístico C, 0,85-0,87).

Conclusiones: El daño miocárdico analizado al ingreso se observó con frecuencia entre los pacientes con COVID-19 y es un potente predictor de muerte y necesidad de VM. La NT-proBNP mejoró la precisión pronóstica de la determinación de troponina.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Abbreviations

hs-cTnT: high-sensitivity cardiac-specific troponin-T
 NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide
 SARS-CoV-2: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

INTRODUCTION

In December 2019, the first cases of pneumonia of unknown origin were noted in Wuhan, China. A novel coronavirus—called severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) after its similarity to the previous SARS virus—caused what we now know as COVID-19 disease.¹ Spain is one of the countries with the highest number of infections, along with the highest number of reported deaths per million inhabitants.²

Coronaviruses are known to affect the cardiovascular system³ and early publications are currently showing that the rates of complications and mortality of COVID-19 are higher in patients with pre-existing cardiovascular risk factors or cardiovascular disease.^{4,5} In addition, 2 studies have shown that myocardial injury and cardiovascular risk factors were associated with a worse prognosis in patients with COVID-19 in 2 Chinese cohorts.^{6,7} It has been hypothesized that the virus can cause cardiac injury,⁸ but data on this is scarce and clinical and prognostic consequences remain unclear.

Troponin has been used to determine the extent of cardiac injury, but determination of the level of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) on admission of COVID-19 patients could also help to better stratify the risk of in-hospital mortality or mechanical ventilation (MV).

Our objective was to determine the accuracy of the prediction of short-term mortality or MV by combining the cardiac injury information of high-sensitivity cardiac-specific troponin-T (hs-cTnT) with NT-pro-BNP measured on admission in COVID-19 patients.

METHODS

Study design and data sources

We designed a cohort study of consecutive COVID-19 patients diagnosed by reverse-transcription polymerase chain reaction at *Hospital del Mar*, Barcelona, Spain, from February 27 to April 7, 2020. Patients were followed up for clinical outcomes until May 1, 2020.

Demographic characteristics (age and sex), comorbidities, laboratory determinations (including cardiac biomarkers), chest radiography, electrocardiographic findings, treatments, complications and outcomes were collected into an electronic data capture system.

Laboratory tests

A confirmed case of COVID-19 was defined by a positive result on a reverse-transcription polymerase chain reaction assay of a specimen collected from a nasopharyngeal swab. Only laboratory-confirmed cases were included. Reverse-transcription polymerase chain reaction assays were performed in accordance with World Health Organization interim guidance.⁹

Laboratory tests included blood count, coagulation tests, liver and renal function analyses, electrolytes, C-reactive protein, procalcitonin, lactate dehydrogenase, creatine kinase, D-dimer and the 2 tested cardiac markers, hs-cTnT and NT-proBNP, which were measured within 48 hours of admission. An electrochemiluminescence-based immunoanalytical system, Elecsys 2010 (Roche Diagnostics Ltd, Mannheim, Germany), was used to determine plasma levels of NT-proBNP and hs-cTnT.

Cardiac marker definitions and study outcomes

According to the Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018), cardiac injury was diagnosed if serum levels of cardiac biomarkers (eg, hs-cTnT) were above the 99th percentile upper reference limit, (> 14.0 ng/L), as recommended by the manufacturer^{10,11} and regardless of new abnormalities on electrocardiography and echocardiography. For NT-proBNP, positivity was considered if serum levels were above the limit for ruling out heart failure in the acute setting, which is < 300 pg/mL.¹² Thus, the cutoff was set at ≥ 300 pg/mL.

Acute respiratory distress syndrome was diagnosed according to the Berlin criteria as acute-onset hypoxemia (ratio of arterial oxygen partial pressure to fractional inspired oxygen expressed as a fraction < 300) associated with bilateral pulmonary opacities on chest imaging that were not fully explained by congestive heart failure or other forms of volume overload.¹³

The primary endpoint was the composite of death or the need for MV at 30 days after COVID-19 diagnosis, as also used in previous studies to assess the severity of COVID-19 infectious disease.⁵ In addition, we analyzed the capacity of the biomarkers to predict mortality alone.

Statistical analysis

Categorical variables are summarized as counts and percentages, and continuous variables as the number of nonmissing observations, the mean and standard deviation (SD), or the median and interquartile range [IQR], depending on the distribution of the variable. Normality of distributions was tested by normal Q-Q plots. Patient characteristics were compared between hs-cTnT (cutoff point > 14 ng/L), NT-proBNP (cutoff point > 300 pg/L) and outcome status categories (composite endpoint including death or MV) by the Student *t* test or Mann-Whitney *U* test for continuous variables, and by the Pearson chi-squared test for categorical variables.

Kaplan-Meier survival curves for death or the composite endpoint were plotted, and the log-rank test was computed to assess differences between groups of hs-cTnT and NT-pro-BNP.

The adjusted hazard ratio of death and the composite endpoint for hs-cTnT and NT-proBNP status was analyzed using Cox proportional hazard models. The models were adjusted for potential confounders selected by stepwise backward elimination, among patient characteristics that were significantly ($P < .10$) associated with an hs-cTnT- or NT-proBNP-positive status as well as with the composite endpoint. Age was excluded from the list of potential confounders because it was among the criteria used to give patients access to an intensive care unit and MV, which is part of the composite endpoint outcomes.

The assumption of proportionality of hazards from the Cox models was checked. The hazard ratio for laboratory determinations was calculated by 10 or 100 measurement units change. The diagnostic test accuracy for hs-cTnT and NT-proBNP and mortality and death or mechanical ventilation is illustrated in [table 1 of the supplementary data](#). Kaplan-Meier and Cox models took into account the delay between symptom onset and admission by the left-truncation approach. The c-statistic was calculated to analyze the discriminatory ability of the adjusted models. Hosmer-Lemeshow test taking into account right-censoring was computed to assess model calibration. Continuous, categorical (into 3 risk groups defined by tertiles) and clinical net reclassification indexes were computed to assess whether the inclusion of NT-proBNP in a model with hs-cTnT and confounders improved the classification of individual outcomes. P values $< .05$ were considered statistically significant. All tests were performed with R (3.5.3) (R: A language and environment for statistical computing; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).¹⁴

This study was performed in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki, ISO 14155, and clinical practice guidelines. The study protocol was approved by the Institutional Ethics Committee and the research commission of our hospital. The need for written informed consent was waived in light of the urgent need to collect data and the infectious disease hazard.

RESULTS

The flowchart in [figure 1](#) shows the patient recruitment process. Less than 6% of the 923 diagnosed COVID-19 patients had to be excluded from this study. Of the remaining 872 cases, 75% could be tested on admission for hs-cTnT and 58% for NT-proBNP. Among these patients, 34.6% and 36.2%, respectively, showed elevated levels of these biomarkers. Mortality or MV was higher in patients with hs-cTnT > 14 ng/L than in the remaining patients (39.1% vs 9.1%), as well as in patients with NT-proBNP > 300 pg/L than in the remaining patients (42.6% vs 6.8%) ([table 1 of the supplementary data](#)).

Baseline and demographic characteristics and laboratory findings

The baseline characteristics of the population are summarized in [table 1](#) by admission levels of hs-TnT and NT-proBNP. Patients with cardiac injury as defined by hs-TnT levels, were significantly older, with higher prevalence rates of cardiovascular risk factors and a previous history of cardiovascular disease. Patients with cardiac injury as defined by baseline NT-proBNP levels had a similar clinical profile to the corresponding hs-cTnT-defined population.

Laboratory findings are summarized in [table 1](#) by admission levels of hs-TnT and NT-proBNP. Patients with positive hs-cTnT

and NT-proBNP levels showed more severe inflammatory responses.

Management and outcomes

Management details and hospital outcomes are summarized in [table 2](#) by admission levels of hs-TnT and NT-proBNP. Almost two thirds (62%) of patients required some degree of oxygen therapy, with 55 patients (7%) requiring MV. Patients with cardiac injury received more hydroxychloroquine, azithromycin, systemic glucocorticoids, and low-molecular-weight heparin. In addition, they required more support from either a high-flow nasal cannula or invasive mechanical ventilation, as well as vasopressors. Median length of hospital stay was 9 [IQR 3–19] days. One hundred and four patients (12%) died during admission ([figure 1](#)).

Cardiac injury and severity of COVID-19

Patients with cardiac injury had longer hospital stays. The rates of mortality and of the composite endpoint including mortality or the need for MV were significantly higher among patients with vs without cardiac injury, as shown in [table 2](#) and the Kaplan-Meier survival curves in [figure 2](#).

As illustrated in [table 2 of the supplementary data](#), hs-cTnT levels were significantly associated with COVID-19 severity. Patients with mild symptoms and those who were discharged to the hospital-at-home program had no cardiac injury. One-quarter of patients needing hospitalization but no respiratory support showed cardiac injury. Patients with respiratory support but no mechanical ventilation constituted one-third of cases and nearly half of patients requiring MV had cardiac injury. More than 80% of patients who died had positive levels of hs-cTnT at admission. We found similar results for the NT-proBNP values.

NT-proBNP showed a fair correlation with hs-cTnT when considered as continuous data (Spearman's $R = 0.64$, P -value $< .001$), as shown in [figure 1 of the supplementary data](#).

The Cox proportional hazard regression models ([table 3](#)) showed that serum levels of hs-cTnT > 14 ng/L and NT-proBNP > 300 pg/mL were significant independent predictors of mortality and of the composite of mortality or need for MV. Other factors contributed independently to mortality, namely, history of coronary heart disease, creatine phosphokinase levels, C-reactive protein and D-dimer. Glycemia and C-reactive protein were significantly associated with the composite endpoint, in addition to hs-TnT and NT-proBNP.

Predictive capacity of biomarkers

In the Cox proportional hazard regression models presented in [table 3](#), the inclusion of NT-proBNP (cutoff value, 300 pg/mL) significantly improved the discrimination (C-index) and continuous net reclassification indexes for both mortality alone and the composite endpoint ([table 3](#)).

DISCUSSION

Some interesting aspects of this large prospective registry should be emphasized. First, this is the largest COVID-19 population tested for cardiac markers to analyze myocardial injury. Second, we observed a high prevalence (34.6%) of cardiac injury by hs-cTnT in patients with COVID-19. Third, we confirmed a strong and independent association of hs-cTnT > 14 ng/L with the severity of COVID-19. Fourth, we show for the first time that

Table 1

Clinical and laboratory characteristics at admission in all patients and by admission hs-cTnT > 14 ng/L and by NT-proBNP > 300 pg/L

	All (n=872)	TnT ≤ 14 (n=426)	TnT > 14 (n=225)	P	BNP ≤ 300 (n=323)	BNP > 300 (n=183)	P
Patients' clinical characteristics							
Age, y	62.3 ± 18.1	56.1 ± 15.0	78.3 ± 10.3	<.001	56.9 ± 15.8	76.8 ± 11.4	<.001
Female sex	386 (44.5)	200 (47.2)	91 (40.6)	.131	144 (44.9)	96 (52.7)	.108
Muscle mass index, kg/m ²	29.1 ± 5.80	29.0 ± 5.89	29.8 ± 5.62	.193	29.4 ± 6.02	29.8 ± 6.16	.669
Hypertension	383 (44.0)	135 (31.8)	168 (74.7)	<.001	114 (35.4)	135 (73.8)	<.001
Dyslipidemia	281 (32.3)	111 (26.1)	105 (46.9)	<.001	102 (31.7)	72 (39.6)	.091
Ever smoker	208 (24.5)	96 (23.0)	56 (25.6)	.526	78 (24.6)	44 (24.7)	1.000
Diabetes mellitus	172 (19.8)	57 (13.4)	73 (32.4)	<.001	49 (15.3)	54 (29.5)	<.001
Chronic kidney disease	75 (8.64)	7 (1.65)	48 (21.3)	<.001	8 (2.49)	40 (21.9)	<.001
Chronic heart failure	41 (4.73)	4 (0.94)	27 (12.1)	<.001	4 (1.25)	22 (12.1)	<.001
Coronary heart disease	59 (6.83)	11 (2.60)	34 (15.1)	<.001	11 (3.43)	25 (13.7)	<.001
Atrial fibrillation	70 (8.06)	8 (1.88)	42 (18.8)	<.001	5 (1.55)	33 (18.0)	<.001
COPD	66 (7.60)	18 (4.24)	27 (12.1)	<.001	13 (4.04)	26 (14.3)	<.001
Cerebrovascular disease	50 (5.76)	8 (1.88)	29 (12.9)	<.001	17 (5.28)	15 (8.20)	.270
Peripheral vascular disease	34 (3.95)	6 (1.43)	17 (7.66)	<.001	7 (2.20)	8 (4.42)	.262
Cancer	110 (12.7)	40 (9.48)	47 (21.0)	<.001	32 (9.97)	36 (19.9)	.003
Laboratory characteristics							
Leukocytes, μL × 10 ³	6.16 [4.86-8.21]	5.90 [4.82-7.86]	7.10 [5.15-9.45]	<.001	6.28 [4.83-7.83]	7.27 [5.21-10.0]	<.001
Lymphocytes, μL × 10 ³	1.08 [0.76-1.52]	1.17 [0.85-1.60]	0.83 [0.60-1.19]	<.001	1.17 [0.86-1.68]	0.83 [0.60-1.20]	<.001
Hemoglobin, g/dL	13.5 ± 1.72	13.8 ± 1.51	12.8 ± 1.92	<.001	13.8 ± 1.48	12.7 ± 1.94	<.001
Prothrombin time, sec	11.0 [10.5-12.0]	10.9 [10.4-11.6]	11.3 [10.7-13.0]	.001	10.9 [10.5-11.6]	11.1 [10.7-13.0]	.014
Glucose, mg/dL	111 [98.0-131]	109 [98.0-126]	120 [101-147]	<.001	109 [98.0-124]	120 [101-156]	<.001
Urea, mg/dL	33.0 [24.0-47.0]	28.0 [21.0-35.0]	54.0 [39.0-77.0]	<.001	28.0 [22.0-36.5]	50.0 [34.0-77.0]	<.001
Creatinine, mg/dL	0.91 [0.72-1.12]	0.82 [0.68-1.00]	1.15 [0.87-1.54]	<.001	0.82 [0.68-1.03]	1.06 [0.81-1.40]	<.001
GF, mL/min/1.73 m ²	82.6 ± 31.0	92.8 ± 26.7	62.6 ± 30.8	<.001	92.5 ± 27.4	65.5 ± 32.8	<.001
CPK, ng/mL	92.0 [56.0-170]	87.0 [55.0-143]	124 [55.5-234]	.003	95.0 [57.0-156]	104 [52.2-226]	.593
CRP, mg/dL	6.40 [2.60-13.0]	5.50 [2.20-10.7]	10.7 [5.20-19.1]	<.001	5.90 [2.40-11.0]	10.7 [5.40-19.3]	<.001
ALT, U/L	28.0 [19.0-44.0]	30.0 [21.0-46.0]	26.0 [16.8-44.2]	.020	30.0 [20.5-47.0]	26.0 [17.0-43.0]	.056
AST, U/L	30.0 [22.0-45.5]	32.0 [23.0-45.5]	30.0 [21.0-47.0]	.532	31.0 [23.0-44.5]	30.0 [22.0-47.5]	.885
Bilirubin, mg/dL	0.40 [0.30-0.60]	0.40 [0.30-0.60]	0.40 [0.30-0.60]	.075	0.40 [0.30-0.60]	0.40 [0.30-0.60]	.260
ALP, U/L	64.0 [51.0-82.0]	64.0 [53.0-80.2]	62.0 [49.0-81.0]	.394	64.0 [50.5-81.5]	62.0 [51.0-79.5]	.757
LDH U/L	280 [222-366]	268 [217-337]	348 [267-446]	<.001	268 [225-337]	345 [264-432]	<.001
D-dimer, ng/mL	670 [420-1108]	540 [370-910]	980 [665-1905]	<.001	570 [390-950]	940 [660-1840]	<.001
Procalcitonin, ng/mL	0.11 [0.07-0.23]	0.09 [0.06-0.15]	0.18 [0.10-0.51]	<.001	0.09 [0.06-0.15]	0.17 [0.10-0.52]	<.001

ALT, alanine aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase; CRP, C-reactive protein; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; CPK, creatine phosphokinase; GF, glomerular filtrate; hs-cTnT, high-sensitivity cardiac-specific troponin T; LDH, lactate dehydrogenase; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

Values are expressed as No. (%), or median [interquartile range].

NT-proBNP improved the prognostic accuracy of hs-cTnT for the outcomes analyzed. These findings suggest that the measurement of biomarkers of cardiac damage on admission for SARS-CoV-2 infection may help in risk stratification by identifying a subset of patients with cardiac injury with a high risk of poor COVID-19 prognosis.

Initial data from hospitalized patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China, showed that 12% (5 out of 41) of patients developed acute cardiac injury, and that patients admitted to an intensive care unit were more likely to develop cardiac injury (31%) than nonintensive care unit patients (4%).¹ More recently, Shi et al.^{6,15} observed an almost 20% prevalence of cardiac injury in 416 patients hospitalized for COVID-19, defined as blood levels of hs-cTnT above the 99th percentile. Our study of 651 patients suggests that the proportion of patients with cardiac injury is higher (35%) than this observation by Shi et al., using the same hs-

cTnT level threshold. Furthermore, in our registry, we tested a second cardiac marker, NT-proBNP levels above 300 pg/mL. The use of this threshold gave a similar percentage (36%) of patients with cardiac injury as the analysis with hs-cTnT. Previous outbreaks of viral infections such as SARS, MERS (Middle East Respiratory Syndrome) and influenza virus were found to be more severe and have higher mortality in patients with a history of cardiovascular disease. However, the exact contributions of these viruses to cardiac injury are unclear, and there are only a few reports of myocarditis in the literature.¹⁶⁻²¹

Consistent with previously published data, patients with cardiac injury were older, with more cardiovascular risk factors and a higher prevalence of cardiovascular disease. Their blood tests showed higher levels of inflammatory parameters, such as leukocytes and C-reactive protein. They also had a higher frequency of chronic kidney disease, and previous cancer and

Table 2

Patient treatment, complications and outcome characteristics by admission hs-cTnT > 14 ng/L and by NT-proBNP > 300 pg/L

	All (n = 872)	TnT ≤ 14 (n = 426)	TnT > 14 (n = 225)	P	BNP ≤ 300 (n = 323)	BNP > 300 (n = 183)	P
<i>Antibiotics</i>							
Ceftriaxone	491 (56.3)	245 (57.5)	168 (74.7)	<.001	189 (58.5)	136 (74.3)	.001
Hydroxychloroquine	775 (88.9)	416 (97.7)	203 (90.2)	<.001	314 (97.2)	167 (91.3)	.006
Azithromycin	769 (88.2)	413 (96.9)	204 (90.7)	.001	312 (96.6)	171 (93.4)	.158
<i>Antiviral therapy</i>							
Lopinavir/ritonavir (Kaletra)	109 (12.5)	43 (10.1)	27 (12.0)	.539	23 (7.12)	19 (10.4)	.267
Systemic glucocorticoids	276 (32.7)	128 (30.9)	103 (47.2)	<.001	94 (29.8)	85 (48.0)	<.001
<i>Immunosuppressor therapy</i>							
Tocilizumab	119 (13.6)	68 (16.0)	33 (14.7)	.749	46 (14.2)	32 (17.5)	.399
<i>Low molecular weight heparin therapy</i>							
	92 (11.6)	43 (10.9)	40 (20.1)	.003	28 (9.56)	34 (21.0)	.001
<i>Respiratory and hemodynamic therapy</i>							
High-flow nasal cannula	443 (52.1)	201 (48.9)	154 (69.1)	<.001	158 (50.6)	110 (61.1)	
CPAP or noninvasive positive pressure	31 (3.65)	13 (3.16)	14 (6.28)	.099	10 (3.21)	13 (7.22)	.070
Mechanical ventilation	69 (7.91)	31 (7.28)	28 (12.4)	.041	25 (7.74)	31 (16.9)	.003
Prone position	143 (17.7)	77 (19.4)	52 (24.6)	.165	54 (18.2)	44 (25.7)	.072
Vasopressors	50 (5.90)	21 (5.04)	22 (10.1)	.025	18 (5.70)	24 (13.6)	.005
Use of extracorporeal membrane oxygenation	1 (0.12)	0 (0.00)	1 (0.45)	.352	0 (0.00)	1 (0.56)	.367
<i>Complications and clinical outcomes</i>							
In-hospital stay length, d	9.00 [3.00-19.0]	9.00 [5.00-17.0]	14.0 [4.00-25.0]	<.001	9.00 [5.00-17.0]	13.0 [5.00-24.0]	.005
Time from symptom onset to the final date of follow-up, d	17.0 [10.0-26.0]	17.0 [11.0-24.0]	20.0 [10.0-32.0]	.023	18.0 [11.0-24.0]	20.0 [11.5-31.5]	.057
New onset arrhythmia	16 (1.99)	6 (1.47)	7 (3.70)	.127	3 (0.99)	8 (4.91)	.020
Thromboembolic event	24 (3.29)	16 (4.22)	7 (4.09)	1.000	13 (4.61)	8 (5.41)	.898
Inpatients transfers to ICU	58 (7.20)	28 (6.86)	23 (12.0)	.052	21 (6.89)	25 (15.2)	.007
Died	104 (11.9)	14 (3.29)	66 (29.3)	<.001	9 (2.79)	58 (31.7)	<.001
Need for mechanical ventilation	69 (7.91)	31 (7.28)	28 (12.4)	.041	25 (7.74)	31 (16.9)	.003
ARDS	245 (43.1)	100 (36.8)	100 (60.6)	<.001	78 (39.0)	82 (59.9)	<.001

ARDS, acute respiratory distress syndrome; CPAP, continuous positive airway pressure; hs-cTnT, high-sensitivity cardiac-specific troponin T; ICU, intensive care unit; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

Values are expressed as No. (%), BNP ≤ 300 or median [interquartile range].

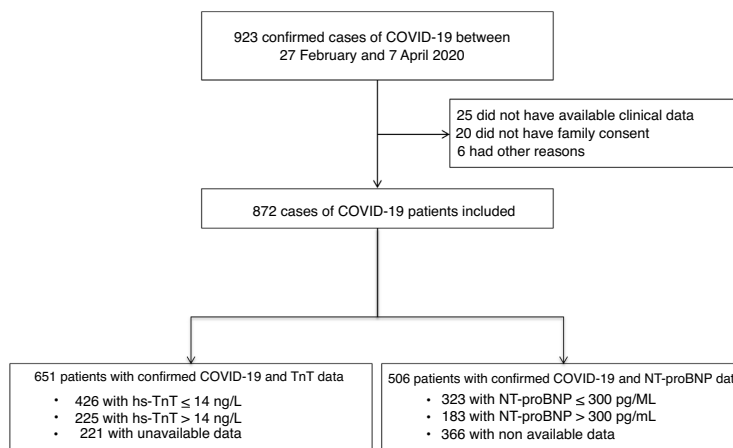


Figure 1. Flowchart of patient selection. hs-TnT, high-sensitivity troponin T; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

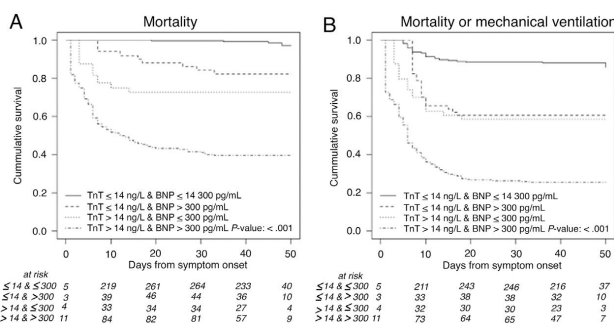


Figure 2. Kaplan-Meier 50-day survival curves for mortality during the time from symptom onset by 4 combinations of high-sensitivity troponin T (hs-TnT) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) levels (A), and for the composite of mortality or mechanical ventilation by 4 combinations of hs-cTnT and NT-proBNP levels (B).

chronic obstructive pulmonary disease (COPD).^{1–5} In agreement with findings from other series, patients with myocardial injury were more likely to require hospital stay, frequently in an intensive care unit,¹ with more severe infection. Nearly half of patients requiring mechanical ventilation had cardiac injury and more than 80% of patients who died had positive levels at admission. In contrast, patients with mild symptoms had no cardiac injury, and therefore we concluded that cardiac markers increased according to the severity of the infection.

Myocardial injury can be seen in critically ill patients in other circumstances,^{22–24} including systemic infection. It is argued that the rise in cardiac markers in patients with COVID-19 could be due to multiple factors.⁸ Few patients develop fulminant myocarditis as a result of direct myocardial infection by the virus.^{25–27}

However, most patients appear to be affected by inflammation and oxidative stress through a cytokine storm that causes coagulopathy and microangiopathy, leading to perfusion defects and myocardial injury.^{28,29} Another potential pathophysiological explanation is the imbalance between high oxygen demand (due to tachycardia and fever) and low oxygen supply (due to hypoxemia and respiratory failure) that occurs during the infection, which could lead to a type 2 myocardial infarction.^{11,28,30} This could explain why cardiac damage was observed in patients with a more aggressive infection, probably among those who were older and had previously had cardiac disease or exhibited cardiovascular risk factors and more comorbidities.

As reported in other studies, hs-cTnT levels were a strong predictor of in-hospital death.³⁰ In addition, our registry is the first

Table 3
Cox proportional hazard models

	Mortality		Death or mechanical ventilation	
	HR (95%CI) (n=421) Model 1	HR (95%CI) (n=421) Model 2	HR (95%CI) (n=451) Model 3	HR (95%CI) (n=451) Model 4
<i>Cox proportional hazard models</i>				
hs-cTnT > 14	6.38 (2.84-14.31)	2.91 (1.21-7.04)	3.02 (1.87-4.88)	2.18 (1.23-3.83)
NT-proBNP > 300		5.47 (2.10-14.26)		1.87 (1.05-3.36)
Leucocytes			1.07 (1.03-1.12)	1.07 (1.02-1.11)
Glycemia/10 units			1.08 (1.03-1.11)	1.08 (1.04-1.11)
Coronary heart disease	2.58 (1.23-5.39)	2.38 (1.13-5.03)		
CPK/10 units	1.009 (1.003-1.016)	1.008 (1.002-1.015)		
C-reactive protein	1.48 (1.15-1.91)	1.37 (1.06-1.77)	1.82 (1.49-2.23)	1.74 (1.42-2.14)
D-dimer	1.004 (1.000-1.008)	1.005 (1.000-1.010)		
Alanine a/10 units			1.014 (1.001-1.027)	1.013 (1.000-1.027)
<i>C-statistic: discrimination capacity of the adjusted model</i>				
C-index	0.85 (0.80-0.90)	0.87 (0.84-0.91) ^a	0.83 (0.79-0.86)	0.84 (0.80-0.87) ^b
Hosmer-Lemeshow ² χ^2	9.86 ^b	6.75	15.50 ^a	14.37 ^a
NRI continuous		1.06 (0.79-1.30) ^c		0.82 (0.59-1.03) ^c
NRI clinical		0.30 (-0.26-0.86)		0.17 (0.002-0.33)

Adjusted hazard ratio of mortality for hs-cTnT > 14 (Model 1) and adding NT-proBNP > 300 (Model 2) by multivariate cox regression analysis in patients with COVID-19. Adjusted hazard ratio of composite endpoint death or mechanical ventilation for hs-cTnT > 14 (Model 3) and adding NT-proBNP > 300 (Model 4) by multivariate cox regression analysis in patients with COVID-19. All measurements were taken on admission. C-statistic: Calculated to analyze the discriminatory ability of the adjusted model. 95%CI, 95% confidence interval; CPK, creatine phosphokinase; HR, hazard ratio; hs-cTnT, high-sensitivity cardiac-specific troponin T; NRI, net reclassification indexes; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide.

^a $P < .05$.

^b $P < .10$.

^c $P < .001$.

to show that hs-cTnT and NT-proBNP levels at admission are independent and complementary predictors of mortality or the need for mechanical ventilation. We found that NT-proBNP showed a fair correlation with hs-cTnT (Spearman's $R = 0.64$). Furthermore, we observed that NT-proBNP improved the prognostic accuracy of hs-cTnT for the outcomes analyzed. It has been reported that elevation of NT-proBNP is not necessarily disease-specific, rather reflecting hemodynamic deterioration, myocardial wall stress, myocardial ischemia, derangements in volume loading conditions, and renal function.³¹ Thus, NT-proBNP elevation might reflect more extensive cardiovascular injury in COVID-19 disease.

Whichever the etiology, the presence of cardiac injury, as measured by hs-cTnT and NT-proBNP, early in admission is a predictor of severe complications in COVID-19 infection and should prompt increased vigilance to anticipate the need for advanced treatments. Deng et al.³² observed a rise in cardiac biomarkers preceding the death of severely ill COVID-19 patients. However, they analyzed troponin at any time during the admission of patients, but not specifically the levels of cardiac biomarkers at admission. All of the few published works had a high percentage of patients still hospitalized at the time of publication, whereas in our case only 2% of the patients were not yet discharged, ensuring the completeness of the follow-up. In addition, the present study included patients with disease severity ranging from mild to critical.

Limitations

Our study has some limitations. First, asymptomatic patients were not included in this registry, which confers a selection bias. However, we focused on patients who were diagnosed in hospital, some of whom were discharged to home for care there. Second, because this is an observational study, no causal inference for the association between cardiac injury and severity of COVID-19 infection can be drawn. Clinical trials to demonstrate whether this association is useful in guiding treatments are needed to further comprehend the significance of our findings. Third, this is a single-centre study with a limited number of patients relative to the magnitude of this pandemic. Larger studies in upcoming months should add to our results.

CONCLUSIONS

Myocardial injury is a common finding in patients admitted for COVID-19. It predicts the development of more severe disease, including the need for invasive mechanical ventilation and the risk of in-hospital death. NT-proBNP substantially improves the prognostic accuracy of hs-cTnT. It would be worth measuring hs-cTnT and NT-proBNP as markers of cardiovascular injury early after admission to stratify risk and to anticipate the need for advanced therapies.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Dr Julio Pascual and Dr Isabel Cirera from Hospital del Mar for their invaluable help in identifying the patients with a positive test result for SARS-CoV-2.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

WHAT IS KNOWN ABOUT THE TOPIC?

- Coronaviruses are known to affect the cardiovascular system and early publications have shown that the rates of complications and mortality of COVID-19 are higher in patients with pre-existing cardiovascular risk factors or cardiovascular disease.
- Two previous studies have shown that myocardial injury and cardiovascular risk factors were associated with a worse prognosis in patients with COVID-19 in 2 Chinese cohorts.
- It has been hypothesized that the virus can cause cardiac injury, but data on this issue are scarce and clinical and prognostic consequences remain unclear.

WHAT DOES THIS STUDY ADD?

- This is the largest COVID-19 population tested for cardiac markers to analyze myocardial injury.
- This study is the first to demonstrate, in Europe, a relatively high prevalence of cardiac injury by hs-cTnT in patients with COVID-19.
- This study confirmed a strong and independent association of hs-cTnT > 14 ng/L with the severity of COVID-19.
- This study showed for the first time that NT-proBNP improved the prognostic accuracy of hs-cTnT for death and need for mechanical ventilation.

APPENDIX. SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary data associated with this article can be found in the online version available at <https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.09.011>

REFERENCES

- Huang C, Wang Y, Li X, et al. B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) situation reports. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. Accessed 22 June 2020.
- Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, et al. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System. *JAMA Cardiol*. 2020. <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>.
- Shi Y, Yu X, Zhao H, et al. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. *Crit Care*. 2020;24:108.
- Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-1720.
- Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020. <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>.
- Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020. <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>.
- Libby P. The Heart in COVID19: Primary Target or Secondary Bystander? *JACC Basic to Transl Sci*. 2020. <http://doi.org/10.1016/j.jacbs.2020.04.001>.
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: laboratory testing for 2019-nCoV in humans. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance>. Accessed 22 June 2020.
- Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early Diagnosis of Myocardial Infarction with Sensitive Cardiac Troponin Assays. *N Engl J Med*. 2009;361:858-867.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40:237-269.

12. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.
13. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. ARDS Definition Task Force R. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307:2526–2533.
14. R Foundation for Statistical Computing. Available at: <https://www.R-project.org>. Accessed 22 June 2020.
15. Shi S, Qin M, Cai Y, et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur Heart J*. 2020;41:2070–2079.
16. Yu C-M, Wong RS, Wu EB, et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J*. 2006;82:140–144.
17. Li SS, Cheng C, Fu C, et al. Left Ventricular Performance in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome. *Circulation*. 2003;108:1798–1803.
18. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2016;49:129–133.
19. Alhogbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med*. 2016;36:78.
20. Nguyen JL, Yang W, Ito K, et al. Seasonal Influenza Infections and Cardiovascular Disease Mortality. *JAMA Cardiol*. 2016;1:274–281.
21. Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV, et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34 892 subjects. *Eur Heart J*. 2007;28:1205–1210.
22. Alatassi A, Habbal M, Tamim H, et al. Association between troponin-I levels and outcome in critically ill patients admitted to non-cardiac intensive care unit with high prevalence of cardiovascular risk factors. *BMC Anesthesiol*. 2018;18:54.
23. Zochios V, Valchanov K. Raised cardiac troponin in intensive care patients with sepsis, in the absence of angiographically documented coronary artery disease: A systematic review. *J Intensive Care Soc*. 2015;16:52–57.
24. Frencken JF, van Baal L, Kappen TH, et al. Myocardial Injury in Critically Ill Patients with Community-acquired Pneumonia. A Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16:606–612.
25. Kim I-C, Kim JY, Kim HA, et al. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. *Eur Heart J*. 2020;41:1859.
26. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020. <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>.
27. Doyen D, Mocerri P, Ducreux D, et al. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes. *Lancet*. 2020;395:1516.
28. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, et al. Elevated troponin in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): possible mechanisms. *J Card Fail*. Published online April 18, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.04.009>.
29. Liu PP, Blet A, Smyth D, et al. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*. 2020. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549>.
30. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, et al. ST-Segment Elevation in Patients with COVID-19 — A Case Series. *N Engl J Med*. 2020. <http://doi.org/10.1056/NEJMc2009020>.
31. Yamashita T, Seino Y, Ogawa A, et al. N-terminal pro-BNP is a novel biomarker for integrated cardio-renal burden and early risk stratification in patients admitted for cardiac emergency. *J Cardiol*. 2010;55:377–383.
32. Deng Q, Hu B, Zhang Y, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan. *China Int J Cardiol*. 2020. <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.03.087>.

5.2. Artículo 2

Izquierdo A, Mojón D, Bardají A, Carrasquer A, Calvo-Fernández A, Carreras-Mora J, et al. Myocardial Injury as a Prognostic Factor in Mid- and Long-Term Follow-Up of COVID-19 Survivors. *J Clin Med.* diciembre de 2021;10:5900.






Journal of
Clinical Medicine



Article

Myocardial Injury as a Prognostic Factor in Mid- and Long-Term Follow-Up of COVID-19 Survivors

Andrea Izquierdo^{1,2,*}, Diana Mojón^{1,2}, Alfredo Bardají^{3,4,5} , Anna Carrasquer^{3,4,5}, Alicia Calvo-Fernández^{1,2,6}, José Carreras-Mora^{1,6}, Teresa Giralt^{1,6}, Sílvia Pérez-Fernández⁷ , Núria Farré^{1,2,6,8} , Cristina Soler¹, Clàudia Solà-Richarte¹, Paula Cabero¹, Beatriz Vaquerizo^{1,2,6,8,9} , Jaume Marrugat^{9,10,†} and Núria Ribas^{1,2,6,8,†}

¹ Cardiology Department, Hospital del Mar, Passeig Marítim de la Barceloneta 25-29, 08003 Barcelona, Spain; dmojon@psmar.cat (D.M.); acalvofernandez@psmar.cat (A.C.-F.); jcarrerasmora@psmar.cat (J.C.-M.); tgiralt@psmar.cat (T.G.); nfarrollopez@psmar.cat (N.F.); csoler@imim.es (C.S.); csola@psmar.cat (C.S.-R.); pcabero@imim.es (P.C.); beavaquerizo@yahoo.es (B.V.); nribasbarquet@psmar.cat (N.R.)

² Medicine Department, Autonomous University of Barcelona, Bellaterra, 08193 Barcelona, Spain

³ Cardiology Department, Joan XXIII University Hospital of Tarragona, 430005 Tarragona, Spain; abardaji.hj23.ics@gencat.cat (A.B.); carrasquer1987@gmail.com (A.C.)

⁴ Institut Investigació Sanitària Pere i Virgili (IISPV), 43007 Tarragona, Spain

⁵ Medicine Department, Rovira i Virgili University, 43002 Tarragona, Spain

⁶ Medicine Department, Pompeu Fabra University, 08005 Barcelona, Spain

⁷ Scientific Coordination Facility, Biocruces Bizkaia Health Research Institute, 48903 Barakaldo, Spain; silvia_molina2712@hotmail.com

⁸ Heart Disease Biomedical Research Group, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), 08003 Barcelona, Spain

⁹ CIBER Group in Epidemiology and Public Health (CIBERCIV), Hospital del Mar Medical Research Institute (IMIM), 08003 Barcelona, Spain; jaume@imim.es

¹⁰ REGICOR (Registre Gironí del Cor) Study Group, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), 08003 Barcelona, Spain

* Correspondence: andrea.izm8@gmail.com; Tel.: +34-93-248-31-18

† These authors equally contributed to the present manuscript.



Citation: Izquierdo, A.; Mojón, D.; Bardají, A.; Carrasquer, A.; Calvo-Fernández, A.; Carreras-Mora, J.; Giralt, T.; Pérez-Fernández, S.; Farré, N.; Soler, C.; et al. Myocardial Injury as a Prognostic Factor in Mid- and Long-Term Follow-Up of COVID-19 Survivors. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 5900. <https://doi.org/10.3390/jcm10245900>

Academic Editor: Patrick De Boever

Received: 26 November 2021

Accepted: 14 December 2021

Published: 16 December 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Myocardial injury, which is present in >20% of patients hospitalized for COVID-19, is associated with increased short-term mortality, but little is known about its mid- and long-term consequences. We evaluated the association between myocardial injury with one-year mortality and readmission in 172 COVID-19 patients discharged alive. Patients were grouped according to the presence or absence of myocardial injury (defined by hs-cTn levels) on admission and matched by age and sex. We report mortality and hospital readmission at one year after admission in all patients and echocardiographic, laboratory and clinical data at six months in a subset of 86 patients. Patients with myocardial injury had a higher prevalence of hypertension (73.3% vs. 50.0%, $p = 0.003$), chronic kidney disease (10.5% vs. 2.35%, $p = 0.06$) and chronic heart failure (9.3% vs. 1.16%, $p = 0.03$) on admission. They also had higher mortality or hospital readmissions at one year (11.6% vs. 1.16%, $p = 0.01$). Additionally, echocardiograms showed thicker walls in these patients (10 mm vs. 8 mm, $p = 0.002$) but without functional disorder. Myocardial injury in COVID-19 survivors is associated with poor clinical prognosis at one year, independent of age and sex, but not with echocardiographic functional abnormalities at six months.

Keywords: myocardial injury; COVID-19; long-term; prognosis; mortality; readmission

1. Introduction

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has brought about the COVID-19 pandemic, which has caused significant mortality and morbidity worldwide. The symptoms of COVID-19 can range from none or mild to a broad spectrum of clinical features, including severe respiratory failure and myocardial injury, and can lead to death [1]. The epidemiological and clinical characteristics, pathogenesis, and complications

of patients with COVID-19 during the acute phase have been described [2,3], but the long-term consequences of the disease are still unclear. Only a few studies with a limited sample size have followed up their patients after discharge [4–9], and the patient characteristics determining mid- and long-term prognosis remain largely unknown.

As previously reported by our group and others, more than 20% of patients hospitalized with COVID-19 suffer myocardial injury, defined by elevated high-sensitivity cardiac troponin (hs-cTn) levels [10–15]. Acute respiratory infections and sepsis often entail elevated serum cardiac markers, which are in turn associated with higher short- and mid-term mortality, even after recovery from infection [16–19]. While myocardial injury has been associated with worse in-hospital outcomes in COVID-19 patients [10–14,20–25], data on mid- and long-term prognosis are scarce [4,5,7,26–28]. Since age and sex are significant in-hospital prognostic factors [21,22] for COVID-19 patients with myocardial injury, we hypothesized that these factors might also play a role in mid- and long-term prognosis and could be potential confounding variables if not controlled for.

In the present study, patients were classified in two groups according to the presence or absence of myocardial injury during the acute phase of COVID-19 infection and matched for age and sex in an attempt to better understand the effect of myocardial injury on mid- and long-term prognosis, while eliminating the potential confounding effect of age and sex. We report mortality and readmission outcomes in all patients at one year after initial hospitalization and details on echocardiographic, laboratory and clinical characteristics in a subgroup of patients at six months after hospitalization.

2. Methods

We designed a two-centre cohort study of 172 survivors of COVID-19 after hospitalization. All 172 patients were classified in two groups according to the presence or absence of myocardial injury during the acute phase of COVID-19 infection and matched for age and sex. We analysed mortality and the need for hospital readmission during the first year after initial admission. A subgroup of 86 patients, also matched for age and sex, were re-examined through interviews, echocardiograms and laboratory tests six months after initial admission.

We selected a consecutive series of patients ≥ 18 years of age with laboratory-confirmed COVID-19 who were admitted to one of two Spanish hospitals (Hospital del Mar, Barcelona, and Joan XXIII University Hospital of Tarragona, Tarragona, Spain) from 27 February to 16 May 2021 and subsequently discharged alive. Of a total of 681 eligible patients, 145 patients had myocardial injury during the acute phase and 86 of these patients with myocardial injury could be paired 1:1 for age (± 5 years) and sex with another 86 patients without myocardial injury. Patients were excluded if they were unwilling to participate, were lost to follow-up, or could not be matched 1:1 by age and sex (Figure 1).

The acute phase of infection was defined as the time between hospital admission and hospital discharge. Demographic and clinical data were retrieved from electronic medical records. Demographic data included age, sex and smoking history. Clinical data included cardiovascular risk factors, defined as previous history or current treatment for hypertension, dyslipidaemia or diabetes mellitus in the patient's medical records; chronic kidney disease, defined as a persistent abnormality in kidney function (glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73 m²); and previous history or current treatment in the patient's medical records for chronic heart failure, coronary heart disease, atrial fibrillation, chronic obstructive pulmonary disease, cerebrovascular disease, or peripheral vascular disease.

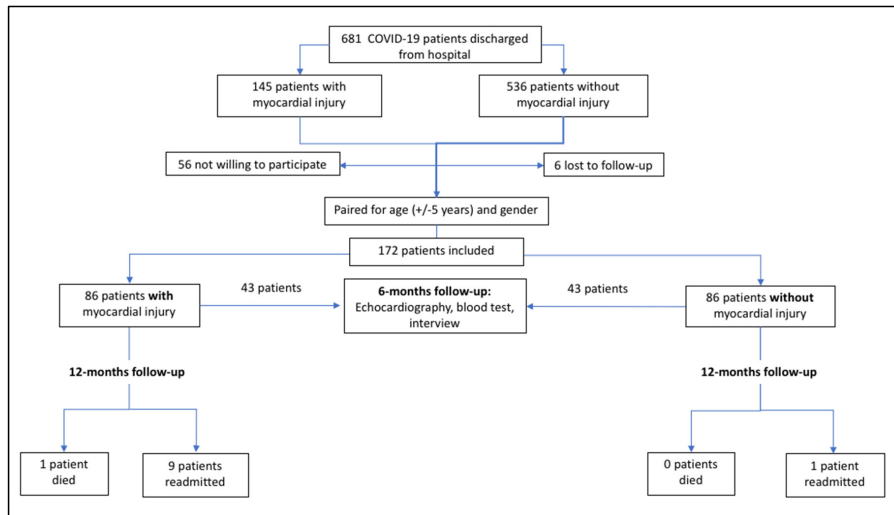


Figure 1. Flow chart showing inclusion of patients with COVID-19 in the study.

Diagnosis of COVID-19 was performed either by RT-PCR on a nasopharyngeal swab test of the upper respiratory tract or antigen test for SARS-CoV2. Both the RT-PCR assays and the antigen tests were performed in accordance with World Health Organization (WHO) guidelines [1]. Laboratory analyses at admission and at follow-up included blood count, kidney function, C-reactive protein, lactate dehydrogenase, D-dimer, NT-proBNP and hs-cTn. In accordance with the Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction [29], myocardial injury was diagnosed if serum levels of hs-cTn within 48 h of admission were above the 99th percentile upper reference limit (hs-cTn-T > 14 ng/L and hs-cTn-I > 47 ng/L). At Hospital del Mar, hs-cTn-T plasma levels were measured using an electrochemiluminescence-based immunoanalytical system (Elecsys 2010, Roche Diagnostics Ltd., Mannheim, Germany), and at Joan XXIII University Hospital of Tarragona, hs-cTn-I concentrations were measured with an automated immunoassay (High-Sensitivity troponin I Assay, Advia Centaur, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany).

A subset of 86 patients (43 with and 43 without myocardial injury, matched for age and sex) had a follow-up visit in the outpatient clinic six months after hospital discharge. All patients were interviewed with questionnaires on symptoms and employment situation, and the same laboratory analyses were performed as at admission. A standard echocardiogram was performed using CX 50 (Philips Medical Systems, Bothell, WA, USA) by senior expert cardiologists. Left ventricular diameters, interventricular and posterior wall thickness were measured with M Mode. Left ventricular ejection fraction (LVEF) was measured with the biplane Simpson's method [30]. Measurements of mitral inflow included the peak early filling (E-wave) and late diastolic filling (A-wave) velocities. Early diastolic mitral septal and lateral annular velocities (e') were measured in the apical 4-chamber view [31]. E/e' ratio and systolic pulmonary artery pressure (PAP) were calculated. Right ventricular (RV) function was evaluated by tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE).

All 172 patients were followed up at one year after initial hospital admission by telephone contact and through electronic medical records. Hospital readmission was defined as a subsequent hospital stay longer than 24 h. Cardiovascular causes of admission were defined as those related to arrhythmia, a cardiac ischemic event or heart failure.

The primary outcomes were calculated for all patients at one year from initial hospital admission for COVID-19 and included death and/or hospital readmission due to any cause. The two primary outcomes were calculated both separately and as a composite outcome.

Secondary outcomes were calculated for the subset of 86 patients at six months from initial hospital admission and included echocardiographic, laboratory and clinical characteristics.

Continuous variables were described as mean (\pm standard deviation [SD]) or median (interquartile range [IQR]) according to their distribution. Normal distribution was assessed with the Shapiro–Wilk test and normal Q–Q plot. Categorical variables were presented as percentages. Differences between groups were assessed using the Student’s T-test or Mann–Whitney U test, as appropriate, for continuous variables and the Chi-square test for categorical variables. Curves for deaths and hospital readmissions were generated by the Kaplan–Meier method and compared with the log-rank test. All statistical analyses were performed with R version 3.6.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Statistical significance was set at $p \leq 0.05$.

3. Results

3.1. Patients

Of 681 eligible patients, a total of 172 patients paired for age and sex (86 with and 86 without myocardial injury) were followed up during a period of 358 days (IQR 350–374) after their initial hospital admission for COVID-19. Table 1 displays the baseline patient characteristics and results of laboratory analyses for all patients according to the presence or absence of myocardial injury. Patients with myocardial injury had a higher prevalence of hypertension, chronic kidney disease and chronic heart failure than those without myocardial injury.

Table 1. Baseline characteristics at hospital admission in COVID-19 patients with and without myocardial injury.

	Myocardial Injury (<i>n</i> = 86)	No Myocardial Injury (<i>n</i> = 86)	<i>p</i> -Value
Clinical characteristics			
Age, years *	70.5 (60–74)	69.0 (60–74)	0.692
Women	29.2%	31.95%	0.867
Hypertension	73.3%	50.0%	0.003
Dyslipidaemia	43.0%	32.6%	0.208
Ever smoked	29.6%	29.8%	1.00
Diabetes mellitus	30.2%	17.6%	0.080
Chronic kidney disease	10.5%	2.35%	0.064
Chronic heart failure	9.30%	1.16%	0.034
Coronary heart disease	10.5%	8.14%	0.793
Atrial fibrillation	12.8%	4.76%	0.115
COPD	11.6%	10.5%	1.00
Cerebrovascular disease	5.88%	2.33%	0.277
Peripheral vascular disease	4.65%	4.65%	1.00
Laboratory analysis results			
Leukocytes/ $\mu\text{L} \times 10^3$ *	7.63 (5.89–14.4)	5.95 (5.26–9.14)	0.115
Lymphocytes/ $\mu\text{L} \times 10^3$ *	0.98 (0.68–1.73)	1.25 (0.9–2.29)	0.039
Haemoglobin, g/dL **	13.1 (1.74)	13.9 (1.74)	0.008
Creatinine, mg/dL *	0.99 (0.79–1.3)	0.84 (0.68–1.02)	0.001
LDH U/L *	329 (270–449)	279 (240–356)	0.001
C-reactive protein, mg/dL *	10.0 (4.20–18.0)	7.10 (3.90–11.9)	0.020
D-Dimer, ng/mL *	950 (610–1920)	600 (420–1150)	0.002

* Median (inter-quartile range) ** Mean (standard deviation); COPD, chronic obstructive pulmonary disease; LDH, lactate dehydrogenase.

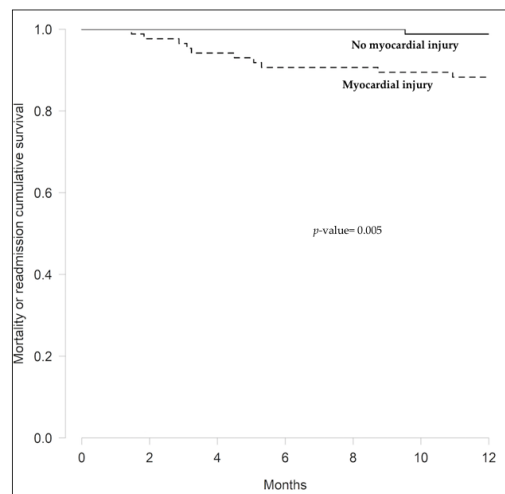
3.2. Myocardial Injury and Long-Term Prognosis

At one year after initial admission, one patient with myocardial injury had died due to an unknown cause. Hospital readmission was higher among patients with myocardial injury. The composite primary endpoint (death or readmission) occurred more often in patients with myocardial injury (Table 2 and Figure 2). In addition, time between discharge and hospital readmission was shorter in patients with myocardial injury (173 ± 123 vs. 458 ± 142 days; $p = 0.006$).

Table 2. Death and hospital readmission due to any cause at one year after hospital discharge.

	All Patients (n = 172)	Myocardial Injury (n = 86)	No Myocardial Injury (n = 86)	p-Value *
Composite endpoint **	11	10	1	0.01
Death	1	1	0	1.00
Hospital readmission				0.02
Total	10	9	1	
Cardiovascular cause	4	3	1	
Non-cardiovascular cause	6	6	0	

* p-value for comparison between patients with and without myocardial injury. ** Death or hospital readmission.

**Figure 2.** Kaplan–Meier curves for mortality and/or hospital readmission in 172 COVID-19 survivors according to the presence or absence of myocardial injury on initial hospital admission.

3.3. Echocardiographic, Laboratory and Clinical Characteristics at Six Months

The subset of 86 patients (43 with and 43 without myocardial injury at initial admission) were re-examined at six months after initial admission (median follow-up 229.5 days [IQR 174.5–252.75]). There were no relevant differences in baseline characteristics between these 86 patients and the other 86 patients in the study who were not re-examined at six months (Supplementary Table S1).

Table 3 shows the characteristics of the 86 patients at 6-month follow-up. Echocardiograms revealed that the 43 patients with myocardial injury had significantly thicker walls (interventricular septum and posterior wall) and PAPs than those without myocardial injury. However, there were no significant differences in biventricular function or wall motion abnormalities (2.8% in both groups) and no clinically relevant functional disorder was detected. The mean hs-cTn level for all 86 patients decreased from 17.2 to 7.13 ng/dL ($p < 0.001$) between initial admission and 6-month follow-up, while approximately half of the patients (48.8%) with myocardial injury showed persistent elevated hs-cTn levels at 6-month follow-up. Patients with myocardial injury also had worse kidney function, less haemoglobin, more lymphopenia and higher NT-proBNP levels at six months. Most of the 86 patients were classified as New York Health Association (NYHA) functional class I or II, and we found no differences in symptoms at six months according to myocardial injury status on admission. However, 11.6% of patients with myocardial injury remained on sick

leave at 6 months post-discharge, compared to 2.33% of those without myocardial injury ($p = 0.082$).

Table 3. Echocardiographic, laboratory and clinical characteristics of COVID-19 patients at six months after initial hospital admission.

	Myocardial Injury (<i>n</i> = 43)	No Myocardial Injury (<i>n</i> = 43)	<i>p</i> -Value
Echocardiographic characteristics			
Interventricular septum wall thickness, mm *	10.0 (9.00–12.0)	9.00 (8.00–10.5)	0.002
Posterior wall thickness, mm *	10.0 (9.00–11.0)	8.00 (7.00–10.0)	0.002
LV telediastolic diameter, mm *	50.0 (45.0–55.5)	49.0 (45.0–53.0)	0.659
LV telesistolic diameter, mm *	30.0 (26.5–34.5)	30.0 (27.0–32.5)	0.274
LV end diastolic volume, mL *	91.0 (81.0–108)	85.0 (75.5–101)	0.111
LV end systolic volume, mL *	33.0 (26.0–46.0)	32.0 (25.0–41.5)	0.380
LV ejection fraction (Simpson's biplane), % *	63.0 (60.0–67.5)	63.0 (58.0–67.8)	0.833
TAPSE, mm *	23.0 (21.0–25.0)	23.0 (20.2–24.8)	0.951
E/E'ratio *	8.00 (6.2–9.50)	8.00 (6.00–9.05)	0.303
PAP, mmHg *	34.0 (27.5–37.8)	29.0 (27.0–31.0)	0.021
Laboratory characteristics			
Urea, mg/dL *	43.0 (35.0–52.0)	38.0 (32.5–44.6)	0.028
Creatinine, mg/dL *	1.01 (0.88–1.17)	0.91 (0.81–1.04)	0.041
Glomerular filtrate rate, mL/min/1.73 m ² **	71.5 (24.3)	82.9 (20.4)	0.021
C-Reactive Protein, mg/dL *	0.18 (0.10–0.37)	0.13 (0.08–0.24)	0.236
NT-proBNP, pg/L *	119 (73.9–234)	71.3 (32.9–120)	0.001
Haemoglobin, g/dL **	13.2 (1.40)	14.1 (1.29)	0.002
Leukocytes/ $\mu\text{L} \times 10^3$ *	7020 (6170–7790)	6600 (5395–7670)	0.260
Lymphocytes/ $\mu\text{L} \times 10^3$ *	1910 (1235–2205)	2080 (1710–2555)	0.062
D-Dimer, ng/mL *	295 (205–388)	230 (190–375)	0.137
Clinical characteristics			
Chest pain	4.65%	2.33%	1.00
Palpitations	4.65%	0.00%	0.494
NYHA functional class I-II	93.0%	97.7%	
NYHA functional class III-IV	7.00%	2.30%	0.407
Pulse oximetry *	98.0 (97.0–99.0)	97.0 (96.5–98.0)	0.098
Systolic blood pressure **	141 (17.0)	136 (18.6)	0.194
Diastolic blood pressure **	77.3 (11.7)	77.9 (13.2)	0.826

* Median (Inter-quartile range) ** Mean (standard deviation); LV, left ventricular; TAPSE, Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion; PAP, pulmonary artery pressure; NT-proBNP, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association.

4. Discussion

We have evaluated mid- and long-term outcomes in a cohort of COVID-19 survivors matched for age and sex. We found that patients with myocardial injury on hospital admission had poorer 1-year prognosis than those without myocardial injury, mainly in terms of hospital readmission. In addition, myocardial injury on admission was related to thicker myocardial walls and higher PAPs on echocardiograms performed six months after initial admission.

Myocardial injury, an important pathogenic feature of COVID-19, is associated with elevated in-hospital mortality [10–14,20–25]. In our cohort, 21% of all patients had myocardial injury on admission, which is in line with findings in other studies [12,20,21]. SARS-CoV2 infection can affect the heart through various mechanisms, ranging from direct viral damage mediated by the angiotensin-converting enzyme-2 receptor expressed on cardiomyocytes to indirect damage secondary to the systemic inflammatory response [32–35]. Indeed, systemic infections such as viral pneumonia not only increase the imbalance of oxygen supply and demand to the heart [36,37] but also yield inflammatory factors that trigger atherosclerotic plaque instability [32,33]. Recent autopsy-based studies identified fibrin-rich microthrombi and microangiopathy as the main causes of myocardial necrosis associated with COVID-19 [38,39]. In contrast, in a recent study with cardiovascular

magnetic resonance, the most prevalent pattern of myocardial injury was myocarditis-like (27%), followed by ischemia-like (22%), and dual pathology (6%), with no evidence of fibrosis during the convalescent phase after severe COVID-19 [8].

There is evidence of increased short-term mortality associated with myocardial injury, but little is known about its mid- and long-term consequences [40–42]. In our cohort, patients with myocardial injury had a significantly higher incidence of 1-year mortality or hospital readmission than those without myocardial injury (11.6 vs. 1.16%, $p = 0.013$). In a previous study that included in-hospital events, Kini et al. also found that myocardial injury was a strong and independent predictor of 6-month mortality [9]. Along the same lines, in our cohort, patients with myocardial injury had a worse baseline profile (higher prevalence of hypertension, chronic kidney disease, and chronic heart failure), suggesting that the presence of myocardial injury may help to identify a subset of COVID-19 patients with a high risk of poor mid- and long-term prognosis.

At six months after initial hospital admission, nearly half of our patients with myocardial injury continued to have elevated serum levels of hs-cTn, potentially indicating chronic myocardial injury [29]. The presence of thicker myocardial walls in patients with myocardial injury may be explained, at least in part, by a higher prevalence of hypertension in these patients. The difference in PAPs between patients with and without myocardial injury was statistically significant but had no clinical relevance. An extremely low prevalence of wall motion abnormalities was found in both groups, with mostly preserved LVEF. Kotecha et al. obtained similar results with cardiac magnetic resonance in COVID-19 patients approximately two months after discharge [8]. Furthermore, most of our patients were in functional class NYHA I or II, which is in line with our echocardiographic findings.

A previous study by our group found that high hs-cTn levels predicted worse in-hospital prognosis in COVID-19 patients and that early measurement of troponin levels helped guide patient management during the acute phase of the disease [20]. Our results in the present study suggest that early hs-cTn measurement may also help to identify COVID-19 patients with a high risk of complications after discharge. Further investigation is warranted to confirm our findings and, particularly, to elucidate the pathological determinants of this association.

Our study has several limitations, including the fact that an echocardiogram is not the most sensitive or specific imaging technique to assess myocardial function, so it may not have detected subtle abnormalities that could have impacted future clinical prognosis. However, an echocardiogram is readily accessible and is the most frequently used imaging technique for assessing cardiac function in clinical practice. In addition, some patients did not agree to attend the planned follow-up at six months. However, baseline characteristics were similar in patients who were re-examined at six months and those who were not. Finally, due to the limited number of events in our study, we were not able to adjust the effect of myocardial injury for potential confounding factors. Although we paired patients by age and sex, thus eliminating these potential confounders, this resulted in a more limited number of patients, which, in turn, precluded adjusting for other potential confounders. We cannot rule out the possibility that comorbidities or COVID-19 severity (e.g., lymphopenia, increased D-Dimer or LDH) might have contributed to the worse one-year prognosis in the group of patients with myocardial injury [20]. Nevertheless, to the best of our knowledge, this study had one of the longest follow-up periods of COVID-19 survivors to date and our findings on the mid- and long-term prognosis of patients who present with myocardial injury can be useful in managing the follow-up of these patients.

5. Conclusions

The early presence of myocardial injury in hospitalized COVID-19 patients is associated with worse one-year prognosis, mainly in terms of a higher incidence of hospital readmissions. This association is independent of patient age and sex. However, myocardial injury is not associated with significant echocardiographic functional abnormalities at six months after initial hospital admission.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm10245900/s1>, Table S1: Baseline characteristics in patients re-examined and those not re-examined at six months.

Author Contributions: Conceptualization A.I., N.F., B.V., J.M., N.R.; Methodology A.I., D.M., A.B., A.C., A.C.-F., B.V., J.M., N.R.; Validation A.I., S.P.-F., B.V., J.M., N.R.; Formal Analysis A.I., S.P.-F., B.V., J.M., N.R.; Investigation A.I., D.M., A.B., A.C., A.C.-F., J.C.-M., T.G., C.S., C.S.-R., P.C., J.M., N.R.; Data Curation A.I., D.M., S.P.-F., J.M., N.R.; Writing—Original Draft Preparation A.I., B.V., J.M., N.R.; Writing—Review and Editing A.I., B.V., J.M., N.R.; Visualization A.I., J.C.-M., T.G., S.P.-F., B.V., J.M., N.R.; Supervision A.B., N.F., B.V., J.M., N.R.; Project Administration B.V., J.M., N.R. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: This study was performed in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki, and good clinical practice guidelines. The study protocol was approved by the Institutional Ethics Committee and the Research Board of Hospital del Mar (number CEIm 2020/9178) on the 20th of March 2020.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Acknowledgments: Thanks to all Hospital del Mar staff who were implicated in patients care during SARS-CoV-2 pandemic.

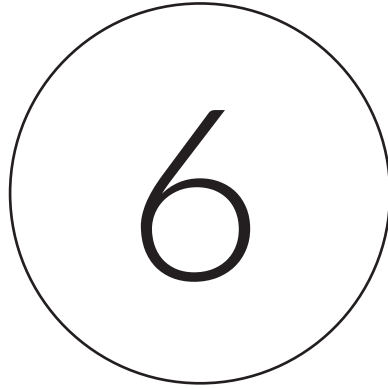
Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- COVID-19 Clinical Management: Living Guidance. Available online: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1> (accessed on 6 November 2021).
- Wiersinga, W.J.; Rhodes, A.; Cheng, A.C.; Peacock, S.J.; Prescott, H.C. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* **2020**, *324*, 782–793. [[CrossRef](#)]
- Cevik, M.; Kuppalli, K.; Kindrachuk, J.; Peiris, M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ* **2020**, *371*, m3862. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Huang, C.; Huang, L.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Gu, X.; Kang, L.; Guo, L.; Liu, M.; Zhou, X.; et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet* **2021**, *397*, 220–232. [[CrossRef](#)]
- Xiong, Q.; Xu, M.; Li, J.; Liu, Y.; Zhang, J.; Xu, Y.; Dong, W. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: A single-centre longitudinal study. *Clin. Microbiol. Infect.* **2021**, *27*, 89–95. [[CrossRef](#)]
- Negreira-Caamaño, M.; Martínez-Del Río, J.; Águila-Gordo, D.; Mateo-Gómez, C.; Soto-Pérez, M.; Piqueras-Flores, J. Cardiovascular Events after COVID-19 Hospitalization: Long-Term Follow-Up. Available online: <http://www.revespcardiol.org/en-cardiovascular-events-after-COVI-19-hospitalization-avance-S0300893221003225> (accessed on 11 November 2021).
- Zhao, Y.-M.; Shang, Y.-M.; Song, W.-B.; Li, Q.-Q.; Xie, H.; Xu, Q.-F.; Jia, J.-L.; Li, L.-M.; Mao, H.-L.; Zhou, X.-M.; et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine* **2020**, *25*, 100463. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Kotecha, T.; Knight, D.S.; Razvi, Y.; Kumar, K.; Vimalasvaran, K.; Thornton, G.; Patel, R.; Chacko, L.; Brown, J.T.; Coyle, C.; et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur. Heart J.* **2021**, *42*, 1866–1878. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Kini, A.; Cao, D.; Nardin, M.; Sartori, S.; Zhang, Z.; Pivato, C.A.; Chiarito, M.; Nicolas, J.; Vengrenyuk, Y.; Krishnamoorthy, P.; et al. Types of myocardial injury and mid-term outcomes in patients with COVID-19. *Eur. Heart J. -Qual. Care Clin. Outcomes* **2021**, *7*, 438–446. [[CrossRef](#)]
- Zheng, Y.-Y.; Ma, Y.-T.; Zhang, J.-Y.; Xie, X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat. Rev. Cardiol.* **2020**, *17*, 259–260. [[CrossRef](#)]
- Bhatraju, P.K.; Ghassemieh, B.J.; Nichols, M.; Kim, R.; Jerome, K.R.; Nalla, A.K.; Greninger, A.L.; Pipavath, S.; Wurfel, M.M.; Evans, L.; et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region—Case Series. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382*, 2012–2022. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Shi, S.; Qin, M.; Shen, B.; Cai, Y.; Liu, T.; Yang, F.; Gong, W.; Liu, X.; Liang, J.; Zhao, Q.; et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* **2020**, *5*, 802. [[CrossRef](#)]
- Peiró, Ó.M.; Carrasquer, A.; Sánchez-Giménez, R.; Lal-Trehan, N.; Del-Moral-Ronda, V.; Bonet, G.; Fort-Gallifa, I.; Picó-Plana, E.; Bastón-Paz, N.; Gutiérrez, C.; et al. Biomarkers and short-term prognosis in COVID-19. *Biomarkers* **2021**, *26*, 119–126. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Carrasquer, A.; Peiró, Ó.M.; Sánchez-Giménez, K.; Lal-Trehan, N.; Del-Moral-Ronda, V.; Bardají, A. Implicaciones pronósticas del Índice de Charlson y el daño miocárdico en pacientes COVID-19 atendidos en urgencias. *Emergencias* **2021**, *33*, 481–483. [[PubMed](#)]

15. Siripanthong, B.; Nazarian, S.; Muser, D.; Deo, R.; Santangeli, P.; Khanji, M.Y.; Cooper, L.T.; Chahal, C.A.A. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm* **2020**, *17*, 1463–1471. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Akhmerov, A.; Marbán, E. COVID-19 and the Heart. *Circ. Res.* **2020**, *126*, 1443–1455. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Liu, P.P.; Blet, A.; Smyth, D.; Li, H. The Science Underlying COVID-19. *Circulation* **2020**, *142*, 68–78. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Vestjens, S.M.T.; Spoorenberg, S.M.C.; Rijkers, G.T.; Grutters, J.C.; Ten Berg, J.M.; Noordzij, P.G.; Van de Garde, E.; Bos, W. High-sensitivity cardiac troponin T predicts mortality after hospitalization for community-acquired pneumonia. *Respirology* **2017**, *22*, 1000–1006. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Long, B.; Long, D.A.; Tannenbaum, L.; Koyfman, A. An emergency medicine approach to troponin elevation due to causes other than occlusion myocardial infarction. *Am. J. Emerg. Med.* **2020**, *38*, 998–1006. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Calvo-Fernández, A.; Izquierdo, A.; Subirana, I.; Farré, N.; Vila, J.; Durán, X.; García-Guimaraes, M.; Valdivielso, S.; Cabero, P.; Soler, C.; et al. Markers of myocardial injury in the prediction of short-term COVID-19 prognosis. *Rev. Esp. Cardiol.* **2021**, *74*, 576–583. [[CrossRef](#)]
21. Guo, T.; Fan, Y.; Chen, M.; Wu, X.; Zhang, L.; He, T.; Wang, H.; Wan, J.; Wang, X.; Lu, Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* **2020**, *5*, 811–818. [[CrossRef](#)]
22. Zhou, F.; Yu, T.; Du, R.; Fan, G.; Liu, Y.; Liu, Z.; Xiang, J.; Wang, Y.; Song, B.; Gu, X.; et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* **2020**, *395*, 1054–1062. [[CrossRef](#)]
23. Salvatici, M.; Barbieri, B.; Cioffi, S.M.G.; Morengi, E.; Leone, F.P.; Maura, F.; Moriello, G.; Sandri, M.T. Association between cardiac troponin I and mortality in patients with COVID-19. *Biomarkers* **2020**, *25*, 634–640. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Stefanini, G.G.; Chiarito, M.; Ferrante, G.; Cannata, F.; Azzolini, E.; Viggiani, G.; De Marco, A.; Briani, M.; Bocciolone, M.; Bragato, R.; et al. Early detection of elevated cardiac biomarkers to optimise risk stratification in patients with COVID-19. *Heart* **2020**, *106*, 1512–1518. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Bardají, A.; Carrasquer, A.; Sánchez-Giménez, R.; Lal-Trehan, N.; Del-Moral-Ronda, R.; Peiró, Ó.M.; Bonet, G.; Castilho, G.; Fort-Gallifa, I.; Benavent, C.; et al. Prognostic implications of myocardial injury in patients with and without COVID-19 infection treated in a university hospital. *Rev. Esp. Cardiol.* **2021**, *74*, 24–32. [[CrossRef](#)]
26. Carfi, A.; Bernabei, R.; Landi, F.; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* **2020**, *324*, 603–605. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Huang, Y.; Tan, C.; Wu, J.; Chen, M.; Wang, Z.; Luo, L.; Zhou, X.; Liu, X.; Huang, X.; Yuan, S.; et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir. Res.* **2020**, *21*, 1–10. [[CrossRef](#)]
28. Liu, C.; Ye, L.; Xia, R.; Zheng, X.; Yuan, C.; Wang, Z.; Lin, R.; Shi, D.; Gao, Y.; Yao, J.; et al. Chest Computed Tomography and Clinical Follow-Up of Discharged Patients with COVID-19 in Wenzhou City, Zhejiang, China. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **2020**, *17*, 1231–1237. [[CrossRef](#)]
29. Thygesen, K.; Alpert, J.S.; Jaffe, A.S.; Chaitman, B.R.; Bax, J.J.; Morrow, D.A.; White, H.D. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J. Am. Coll. Cardiol.* **2018**, *72*, 2231–2264. [[CrossRef](#)]
30. Lang, R.M.; Badano, L.P.; Mor-Avi, V.; Afilalo, J.; Armstrong, A.; Ernande, L.; Flachskampf, F.A.; Foster, E.; Goldstein, S.A.; Kuznetsova, T.; et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2015**, *28*, 1–39.e14. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Nagueh, S.F.; Smiseth, O.A.; Appleton, C.P.; Byrd, B.F., 3rd; Dokainish, H.; Edvardsen, T.; Flachskampf, F.A.; Gillebert, T.C.; Klein, A.L.; Lancellotti, P.; et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **2016**, *29*, 277–314. [[CrossRef](#)]
32. Babapoor-Farrokhran, S.; Gill, D.; Walker, J.; Rasekhi, R.T.; Bozorgnia, B.; Amanullah, A. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sci.* **2020**, *253*, 117723. [[CrossRef](#)]
33. Guzik, T.J.; Mohiddin, S.A.; DiMarco, A.; Patel, V.; Savvatis, K.; Marelli-Berg, F.M.; Madhur, M.S.; Tomaszewski, M.; Maffia, P.; D'Acquisto, F.; et al. COVID-19 and the cardiovascular system: Implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc. Res.* **2020**, *116*, 1666–1687. [[CrossRef](#)]
34. Imazio, M.; Klingel, K.; Kindermann, I.; Brucato, A.; De Rosa, F.G.; Adler, Y.; De Ferrari, G.M. COVID-19 pandemic and troponin: Indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? *Heart* **2020**, *106*, 1127–1131. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Mueller, C.; Giannitsis, E.; Jaffe, A.S.; Huber, K.; Mair, J.; Cullen, L.; Hammarsten, O.; Mills, N.L.; Möckel, M.; Krychtiuk, K.; et al. Cardiovascular biomarkers in patients with COVID-19. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care* **2021**, *10*, 310–319. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Jirak, P.; Larbig, R.; Shomanova, Z.; Fröb, E.J.; Dankl, D.; Torgersen, C.; Frank, N.; Mahringer, M.; Butkiene, D.; Haake, H.; et al. Myocardial injury in severe COVID-19 is similar to pneumonias of other origin: Results from a multicentre study. *ESC Heart Fail.* **2021**, *8*, 37–46. [[CrossRef](#)]
37. Gao, C.; Wang, Y.; Gu, X.; Shen, X.; Zhou, D.; Zhou, S.; Huang, J.-A.; Cao, B.; Guo, Q. Association Between Cardiac Injury and Mortality in Hospitalized Patients Infected with Avian Influenza A (H7N9) Virus. *Crit. Care Med.* **2020**, *48*, 451–458. [[CrossRef](#)]

38. Bois, M.C.; Boire, N.A.; Layman, A.J.; Aubry, M.-C.; Alexander, M.P.; Roden, A.C.; Hagen, C.E.; Quinton, R.A.; Larsen, C.; Erben, Y.; et al. COVID-19–Associated Nonocclusive Fibrin Microthrombi in the Heart. *Circulation* **2021**, *143*, 230–243. [[CrossRef](#)]
39. Pellegrini, D.; Kawakami, R.; Guagliumi, G.; Sakamoto, A.; Kawai, K.; Gianatti, A.; Nasr, A.; Kutys, R.; Guo, L.; Cornelissen, A.; et al. Microthrombi as a Major Cause of Cardiac Injury in COVID-19. *Circulation* **2021**, *143*, 1031–1042. [[CrossRef](#)]
40. Lombardi, C.M.; Carubelli, V.; Iorio, A.; Inciardi, R.M.; Bellasi, A.; Canale, C.; Camporotondo, R.; Catagnano, F.; Dalla Vecchia, L.A.; Giovino, S.; et al. Association of Troponin Levels with Mortality in Italian Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: Results of a Multicenter Study. *JAMA Cardiol.* **2020**, *5*, 1274–1280. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Shi, S.; Qin, M.; Cai, Y.; Liu, T.; Shen, B.; Yang, F.; Cao, S.; Liu, X.; Xiang, Y.; Zhao, Q.; et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur. Heart J.* **2020**, *41*, 2070–2079. [[CrossRef](#)]
42. Bardají, A.; Cediél, G.; Carrasquer, A.; de Castro, R.; Sánchez, R.; Boqué, C. Troponin Elevation in Patients Without Acute Coronary Syndrome. *Rev. Esp. Cardiol.* **2015**, *68*, 469–476. [[CrossRef](#)]



RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

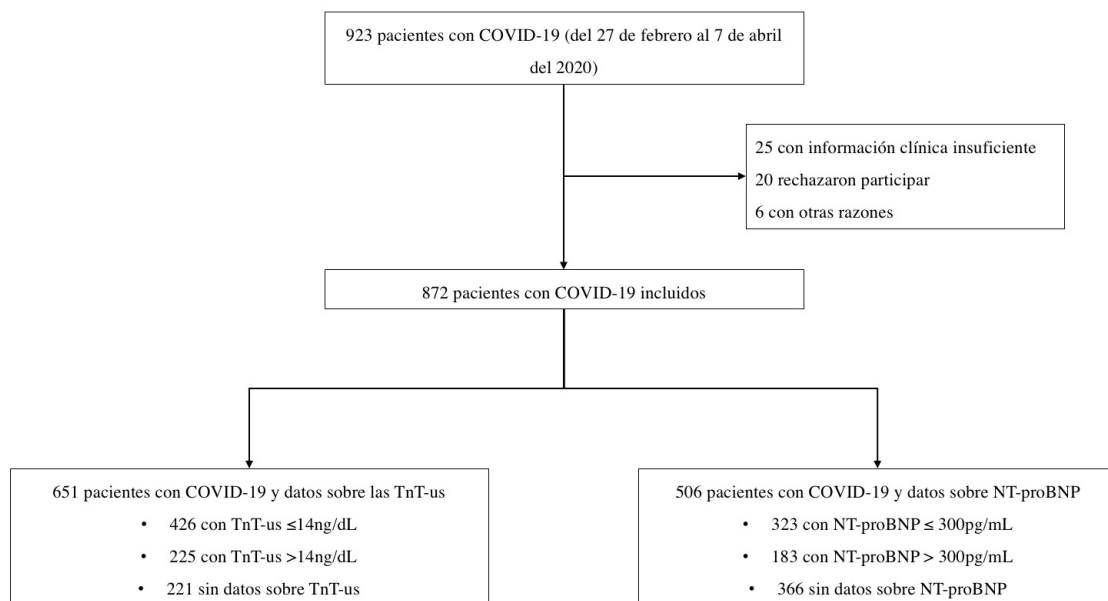
6.1. Primer trabajo

Marcadores de daño miocárdico en la predicción del pronóstico a corto plazo de la COVID-19, *“Markers of myocardial injury in the prediction of short-term COVID-19 prognosis”*

- Población

Se incluyeron a los pacientes que ingresaron de forma consecutiva con el diagnóstico de COVID-19 en el Hospital del Mar desde el 27 de febrero hasta el 7 de Abril de 2020. Se les realizó un seguimiento clínico durante 30 días. De los 923 pacientes reclutados, se incluyeron un total de 872 casos. Los excluidos (menos del 6%) lo fueron por falta de datos en la historia clínica electrónica, declinación a participar y otras razones que se detallan en la **figura 8**. Se pudieron obtener los valores de TnT-us y NT-proBNP durante las primeras 48h en 651 y 505 pacientes respectivamente. De ellos, presentaban valores elevados el 34,6% y el 36,2% respectivamente. La mortalidad o la necesidad de VM fue mayor en pacientes con valores elevados de TnT-us (39,1% vs 9,1%) así como en aquellos con NT-proBNP >300pg/ml (42,6% vs 6,8%).

Figura 8: Diagrama de selección de pacientes incluidos.



- Características clínicas basales y demográficas y datos analíticos

Las características clínicas basales y los hallazgos analíticos según los niveles de TnT-us y de NT-proBNP se resumen en la **tabla 3**. Los pacientes con TnT-us elevadas eran de edad más avanzada y presentaban mayor prevalencia de factores de riesgo y enfermedades cardiovasculares. Estas características también se observaban en los pacientes con niveles de NT-proBNP elevados al ingreso.

En relación a los hallazgos analíticos, los pacientes con biomarcadores cardíacos elevados también presentaban niveles de marcadores inflamatorios más elevados.

Tabla 3: Características basales clínicas y analíticas al ingreso hospitalario según los niveles de TnT-us y NT-proBNP.

	Todos (n = 872)	TnT US ≤14 (n = 426)	TnT US > 14 (n = 225)	p	BNP ≤ 300 (n = 323)	BNP > 300 (n = 183)	p
Características clínicas							
Edad**, años	62,3 ± 18,1	56,1 ± 15,0	7,3 ± 10,3	< 0,001	56,9 ± 15,8	76,8 ± 11,4	< 0,001
Mujer	386 (44,5%)	200 (47,2%)	91 (40,6%)	0,131	144 (44,9%)	96 (52,7%)	0,108
Índice de masa muscular**, kg/m ²	29,1 ± 5,80	29,0 ± 5,89	29,8 ± 5,62	0,193	29,4 ± 6,02	29,8 ± 6,16	0,669
Hipertensión arterial	383 (44,0%)	135 (31,8%)	168 (74,7%)	< 0,001	114 (35,4%)	135 (73,8%)	< 0,001
Dislipemia	281 (32,3%)	111 (26,1%)	105 (46,9%)	< 0,001	102 (31,7%)	72 (39,6%)	0,091
Tabaquismo	208 (24,5%)	96 (23,0%)	56 (25,6%)	0,526	78 (24,6%)	44 (24,7%)	1,000
Diabetes Mellitus	172 (19,8%)	57 (13,4%)	73 (32,4%)	< 0,001	49 (15,3%)	54 (29,5%)	< 0,001
Enfermedad renal crónica	75 (80,64%)	7 (1,65%)	48 (21,3%)	< 0,001	8 (2,49%)	40 (21,9%)	< 0,001
Insuficiencia cardíaca crónica	41 (4,73%)	4 (0,94%)	27 (12,1%)	< 0,001	4 (1,25%)	22 (12,1%)	< 0,001
Cardiopatía isquémica	59 (6,83%)	11 (2,60%)	34 (15,1%)	< 0,001	11 (3,43%)	25 (13,7%)	< 0,001
Fibrilación auricular	70 (8,06%)	8 (1,88%)	42 (18,8%)	< 0,001	5 (1,55%)	33 (18,0%)	< 0,001
EPOC	66 (70,60%)	18 (4,24%)	27 (12,1%)	< 0,001	13 (4,04%)	26 (14,3%)	< 0,001
Enfermedad cerebrovascular	50 (5,76%)	8 (1,88%)	29 (12,9%)	< 0,001	17 (5,28%)	15 (8,20%)	0,270
Vasculopatía periférica	34 (3,95%)	6 (1,43%)	17 (7,66%)	< 0,001	7 (2,20%)	8 (4,42%)	0,262
Cáncer	110 (12,7%)	40 (9,48%)	47 (21,0%)	< 0,001	32 (9,97%)	36 (19,9%)	0,003
Laboratorio							
Leucocitos/μLx10 ^{3*}	6,16 [4,86-8,21]	5,90 [4,82-7,86]	7,10 [5,15-9,45]	< 0,001	6,28 [4,83-7,83]	7,27 [5,21-10,0]	< 0,001
Linfocitos/μLx10 ^{3*}	1,08 [0,76-1,52]	1,17 [0,85-1,60]	0,83 [0,60-1,19]	< 0,001	1,17 [0,86-1,68]	0,83 [0,60-1,20]	< 0,001
Hemoglobina**, g/dL	13,5 ± 1,72	13,8 ± 1,51	12,8 ± 1,92	< 0,001	13,8 ± 1,48	12,7 ± 1,94	< 0,001
Tiempo de protrombina*, s	11,0 [10,5-12,0]	10,9 [10,4-11,6]	11,3 [10,7-13,0]	0,001	10,9 [10,5-11,6]	11,1 [10,7-13,0]	0,014
Glucosa*, mg/dL	111 [98,0-131]	109 [98,0-126]	120 [101-147]	< 0,001	109 [98,0-124]	120 [101-156]	< 0,001
Urea*, mg/dL	33,0 [24,0-47,0]	28,0 [21,0-35,0]	54,0 [39,0-77,0]	< 0,001	28,0 [22,0-36,5]	50,0 [34,0-77,0]	< 0,001
Creatinina*, mg/dL	0,91 [0,72-1,12]	0,82 [0,68-1,00]	1,15 [0,87-1,54]	< 0,001	0,82 [0,68-1,03]	1,06 [0,81-1,40]	< 0,001
FG*, mL/min/1.73m ²	82,6 ± 31,0	92,8 ± 26,7	62,6 ± 30,8	< 0,001	92,5 ± 27,4	65,5 ± 32,8	< 0,001
CPK*, U/L	92,0 [56,0-170]	87,0 [55,0-143]	124 [55,5-234]	0,003	95,0 [57,0-156]	104 [52,2-226]	0,593
Proteína C Reactiva*, mg/dL	6,40 [2,60-13,0]	5,50 [2,20-10,7]	10,7 [5,20-19,1]	< 0,001	5,90 [2,40-11,0]	10,7 [5,40-19,3]	< 0,001
ALT*, U/L	28,0 [19,0-44,0]	30,0 [21,0-46,0]	26,0 [16,8-44,2]	0,020	30,0 [20,5-47,0]	26,0 [17,0-43,0]	0,056
AST*, U/L	30,0 [22,0-45,5]	32,0 [23,0-45,5]	30,0 [21,0-47,0]	0,532	31,0 [23,0-44,5]	30,0 [22,0-47,5]	0,885
Bilirubina*, mg/dL	0,40 [0,30-0,60]	0,40 [0,30-0,60]	0,40 [0,30-0,60]	0,075	0,40 [0,30-0,60]	0,40 [0,30-0,60]	0,260
Fosfatasa alcalinas*, U/L	64,0 [51,0-82,0]	64,0 [53,0-80,2]	62,0 [49,0-81,0]	0,394	64,0 [50,5-81,5]	62,0 [51,0-79,5]	0,757
LDH* U/L	280 [222-366]	268 [217-337]	348 [267-446]	< 0,001	268 [225-337]	345 [264-432]	< 0,001
Dímero-D*, ng/mL	670 [420-1108]	540 [370-910]	980 [665-1905]	< 0,001	570 [390-950]	940 [660-1840]	< 0,001
Procalcitonina*, ng/mL	0,11 [0,07-0,23]	0,09 [0,06-0,15]	0,18 [0,10-0,51]	< 0,001	0,09 [0,06-0,15]	0,17 [0,10-0,52]	< 0,001

*Mediana [Rango intercuartílico], **Media ± desviación estándar

TnT-us: troponin T ultrasensible; NT-proBNP: porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FG: filtrado glomerular; CPK: creatina fosfoquinasa; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; LDH: lactato deshidrogenasa.

- Tratamientos farmacológicos y resultados

En la **tabla 4** se recogen los detalles del tratamiento y los resultados hospitalarios según las concentraciones de TnT-us y NT-proBNP al ingreso. Se tuvo que administrar oxigenoterapia a casi 2 tercios de los pacientes (62%) y requirieron ventilación mecánica un 7% del total de pacientes. Los pacientes con daño cardíaco recibieron menos hidroxiclороquina y azitromicina, pero más ceftriaxona, glucocorticoides sistémicos y heparina de bajo peso molecular. Además, requirieron más asistencia ventilatoria, bien con cánulas nasales de alto flujo de oxígeno o con ventilación mecánica invasiva, así como fármacos vasopresores. La mediana de estancia hospitalaria de toda la cohorte fue de 9 [3-19] días y un total de 104 pacientes (12%) fallecieron en el hospital (**figura 8**).

Tabla 4: Características del tratamiento y de las complicaciones según los niveles de TnT-us > 14 ng/L y NT-proBNP > 300 pg/mL al ingreso.

	Todos (n = 872)	TnT≤14 (n = 426)	TnT > 14 (n = 225)	P	BNP≤300 (n = 323)	BNP > 300 (n = 183)	P
Antibióticos							
Ceftriaxona	491 (56,3%)	245 (57,5%)	168 (74,7%)	< 0,001	189 (58,5%)	136 (74,3%)	0,001
Hidroxiclороquina	775 (88,9%)	416 (97,7%)	203 (90,2%)	< 0,001	314 (97,2%)	167 (91,3%)	0,006
Azitromicina	769 (88,2%)	413 (96,9%)	204 (90,7%)	0,001	312 (96,6%)	171 (93,4%)	0,158
Terapia antivírica							
Lopinavir/Ritonavir (Kaletra)	109 (12,5%)	43 (10,1%)	27 (12,0%)	0,539	23 (7,12%)	19 (10,4%)	0,267
Glucocorticoides sistémicos	276 (32,7%)	128 (30,9%)	103 (47,2%)	< 0,001	94 (29,8%)	85 (48,0%)	< 0,001
Terapia inmunosupresora							
Tocilizumab	119 (13,6%)	68 (16,0%)	33 (14,7%)	0,749	46 (14,2%)	32 (17,5%)	0,399
Heparina de bajo peso molecular	92 (11,6%)	43 (10,9%)	40 (20,1%)	0,003	28 (9,56%)	34 (21,0%)	0,001
Tratamiento respiratorio y hemodinámico							
Cánula nasal de alto flujo	443 (52,1%)	201 (48,9%)	154 (69,1%)	< 0,001	158 (50,6%)	110 (61,1%)	
CPAP o presión positiva no invasiva	31 (3,65%)	13 (3,16%)	14 (6,28%)	0,099	10 (3,21%)	13 (7,22%)	0,070
Ventilación mecánica	69 (7,91%)	31 (7,28%)	28 (12,4%)	0,041	25 (7,74%)	31 (16,9%)	0,003
Decúbito prono	143 (17,7%)	77 (19,4%)	52 (24,6%)	0,165	54 (18,2%)	44 (25,7%)	0,072
Vasopresor	50 (5,90%)	21 (5,04%)	22 (10,1%)	0,025	18 (5,70%)	24 (13,6%)	0,005
Uso de la oxigenación de membrana extracorpórea	1 (0,12%)	0 (0,00%)	1 (0,45%)	0,352	0 (0,00%)	1 (0,56%)	0,367
Complicaciones y resultados clínicos							
Estancia hospitalaria**, días	9,00 [3,00- 19,0]	9,00 [5,00- 17,0]	14,0 [4,00- 25,0]	< ,001	9,00 [5,00- 17,0]	13,0 [5,00- 24,0]	0,005
Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la última fecha de seguimiento**, días	17,0 [10,0- 26,0]	17,0 [11,0- 24,0]	20,0 [10,0- 32,0]	0,023	18,0 [11,0- 24,0]	20,0 [11,5- 31,5]	0,057
Arritmia de nueva aparición	16 (1,99%)	6 (1,47%)	7 (3,70%)	0,127	3 (0,99%)	8 (4,91%)	0,020
Evento tromboembólico	24 (3,29%)	16 (4,22%)	7 (4,09%)	1,000	13 (4,61%)	8 (5,41%)	0,898
Traslado a la UCI de pacientes ingresados	58 (7,20%)	28 (6,86%)	23 (12,0%)	0,052	21 (6,89%)	25 (15,2%)	0,007
Fallecidos	104 (11,9%)	14 (3,29%)	66 (29,3%)	< 0,001	9 (2,79%)	58 (31,7%)	< 0,001
Necesidad de ventilación mecánica	69 (7,91%)	31 (7,28%)	28 (12,4%)	0,041	25 (7,74%)	31 (16,9%)	0,003
SDRA	245 (43,1%)	100 (36,8%)	100 (60,6%)	< 0,001	78 (39,0%)	82 (59,9%)	< 0,001

**Mediana [Intervalo intercuartílico]

TnT-us: troponinas T ultrasensibles; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral tipo B; CPAP: presión positiva continua en las vías respiratorias; UCI: unidad de cuidados intensivos; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda.

- Daño cardíaco y gravedad de la COVID-19

Los resultados del seguimiento a 30 días, mostraron que los pacientes con daño miocárdico presentaban estancias hospitalarias más largas, así como una mayor tasa de mortalidad y del objetivo combinado de mortalidad o necesidad de ventilación mecánica (tabla 6, figura 10).

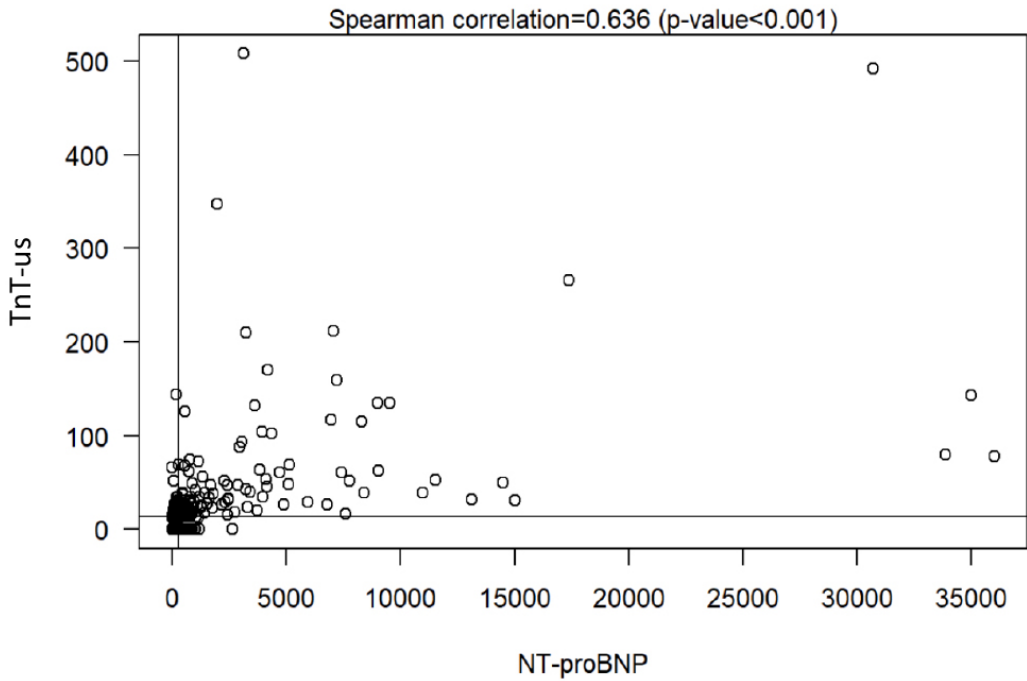
También se observó que los niveles de TnT-us estaban estrechamente relacionados con la gravedad de la enfermedad tal y como se observa en la tabla 5. De este modo, los pacientes paucisintomáticos y aquellos que no habían requerido hospitalización no presentaban daño miocárdico, mientras que alrededor de una cuarta parte de los pacientes ingresados sin necesidad soporte ventilatorio sí que lo presentaban. Los pacientes con necesidad de asistencia respiratoria, pero sin ventilación mecánica, constituyeron una tercera parte de los casos con daño miocárdico, así como casi la mitad de los pacientes que requirieron ventilación mecánica. Finalmente, más del 80% de los pacientes que habían fallecido presentaban niveles elevados de TnT-us al ingreso. Se hallaron resultados similares según los niveles de NT-proBNP y se observó una correlación razonable entre la NT-proBNP y la TnT-us cuando se consideró que se trataba de datos continuos (coeficiente de correlación de Spearman, $r = 0,64$; $p < 0,001$) (figura 9).

Tabla 5: Complicaciones según los niveles de TnT-us y NT-proBNP.

	Total	Muertos	Ventilación mecánica	Otros soportes respiratorios	Hospitalizados en planta convencional	Hospitalización a domicilio	p
	N=651	N=80	N=47	N=57	N=416	N=51	
TnT-us > 14ng/L	225 (34,6%)	66 (82,5%)	22 (46,8%)	20 (35,1%)	115 (27,6%)	2 (3,92%)	<0,001
TnT-us ≤ 14ng/L	426 (65,4%)	14 (17,5%)	25 (53,2%)	37 (64,9%)	301 (72,4%)	49 (96,1%)	
	N=506	N=67	N=43	N=40	N=308	N=48	
NT-proBNP > 300pg/mL	183 (36,2%)	58 (86,6%)	20 (46,5%)	15 (37,5%)	86 (27,9%)	4 (8,33%)	<0,001
NT-proBNP ≤ 300pg/mL	323 (63,8%)	9 (13,4%)	23 (53,5%)	25 (62,5%)	222 (72,1%)	44 (91,7%)	

TnT-us: troponinas T ultrasensibles; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral tipo B.

Figura 9: Correlación entre el NT-proBNP y las TnT-us.



Según los modelos de riesgos proporcionales de Cox (**tabla 6**), los niveles de TnT-us $>14\text{ng/L}$ y de NT-proBNP $>300\text{pg/mL}$ fueron predictores independientes de mortalidad y del objetivo combinado de muerte o necesidad de ventilación mecánica. Se identificaron otros factores que contribuyeron de manera independiente a la mortalidad: los antecedentes de cardiopatía isquémica, la concentración de creatinquinasa (CK-MB), la proteína C reactiva y dímero-D. La glucemia y la proteína C reactiva se asociaron también de manera significativa al objetivo combinado.

Tabla 6: Modelos de riesgos proporcionales de Cox de la mortalidad ajustada por TnT-us y NT-proBNP en pacientes con COVID-19.

HR de mortalidad ajustada por TnT-us > 14ng/L (modelo 1) y adición de NT-proBNP > 300pg/mL (modelo 2) mediante análisis de regresión de Cox multivariante en pacientes con COVID-19. HR del criterio compuesto de muerte y ventilación mecánica ajustada por TnT-us > 14 (modelo 3) y adición de NT-proBNP > 300 (modelo 4) mediante análisis de regresión de Cox multivariante en pacientes con COVID-19. Todas las medidas se tomaron al ingreso. Estadístico C: calculado para analizar la capacidad discriminadora del modelo ajustado.

a) $p < 0,05$; b) $p < 0,10$; c) $p < 0,001$.

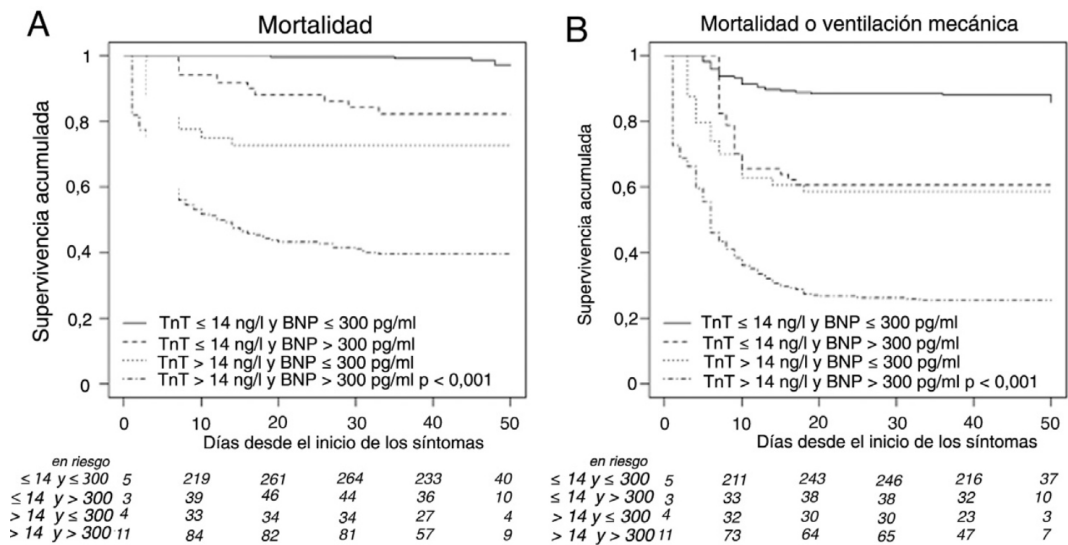
	Mortalidad		Muerte o ventilación mecánica	
	HR (IC95%) (n = 421) Modelo 1	HR (IC95%) (n = 421) Modelo 2	HR (IC95%) (n = 451) Modelo 3	HR (IC95%) (n = 451) Modelo 4
<i>Modelos de riesgos proporcionales de Cox</i>				
TnT-us > 14ng/L	6,38 (2,84-14,31)	2,91 (1,21-7,04)	3,02 (1,87-4,88)	2,18 (1,23-3,83)
NT-proBNP >300pg/mL		5,47 (2,10-14,26)		1,87 (1,05-3,36)
Leucocitos			1,07 (1,03-1,12)	1,07 (1,02-1,11)
Glicemia / 10 unidades			1,08 (1,03-1,11)	1,08 (1,04-1,11)
Cardiopatía isquémica	2,58 (1,23-5,39)	2,38 (1,13-5,03)		
CPK / 10 units	1,009 (1,003-1,016)	1,008 (1,002-1,015)		
Proteína C-reactiva	1,48 (1,15-1,91)	1,37 (1,06-1,77)	1,82 (1,49-2,23)	1,74 (1,42-2,14)
Dímero-D	1,004 (1,000-1,008)	1,005 (1,000-1,010)		
Alanina a. / 10 units			1,014 (1,001-1,027)	1,013 (1,000-1,027)
<i>Estadístico-C: capacidad discriminadora del modelo ajustado</i>				
Índice C	0,85 (0,80-0,90)	0,87 (0,84-0,91) ^a	0,83 (0,79-0,86)	0,84 (0,80-0,87) ^b
Hosmer-Lemeshow ² χ ²	9,86 ^b	6,75	15,50 ^a	14,37 ^a
INR continuo		1,06 (0,79; 1,30) ^c		0,82 (0,59; 1,03) ^c
INR clínico		0,30 (-0,26; 0,86)		0,17 (0,002; 0,33)

HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; TnT-us: troponinas T ultrasensibles; NTproBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral tipo B; CPK: creatina fosfoquinasa; IRN: índice de reclasificación neta.

- Capacidad predictiva de los biomarcadores

En los modelos de riesgos proporcionales de Cox de la **tabla 6**, la inclusión de la NT-proBNP (valor límite, 300pg/mL) mejoró considerablemente el índice de discriminación (índice C) y el índice neto de reclasificación continua, tanto para la mortalidad sola como para el objetivo compuesto de muerte o ventilación mecánica (**tabla 6**).

Figura 10: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la mortalidad durante el tiempo desde el inicio de los síntomas según 4 combinaciones de las concentraciones de troponinas T ultrasensibles (TnT) y fracción aminoterminal del pro péptido natriurético cerebral tipo B (NT-proBNP) (A) y para la combinación de mortalidad o ventilación mecánica con 4 combinaciones de las concentraciones de TnT y NT-proBNP (B).



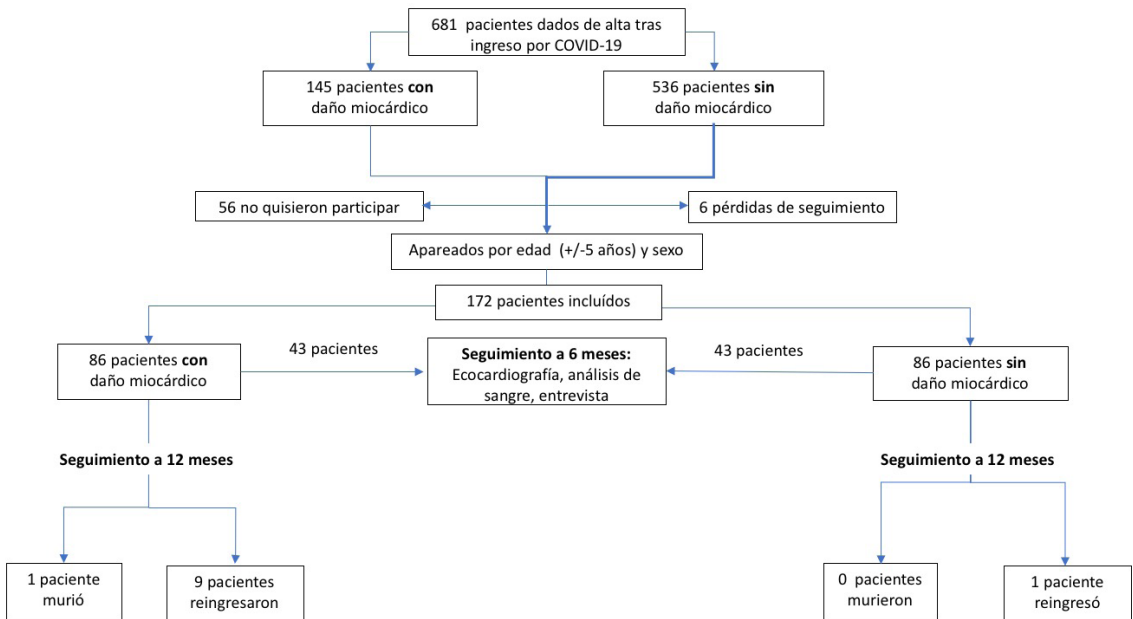
6.2. Segundo trabajo

El daño miocárdico como marcador pronóstico en el seguimiento a medio y largo plazo de los pacientes supervivientes a la COVID-19: *“Myocardial injury as a prognostic marker in mid- and long-term follow-up of COVID-19 survivors”*

- Población

Un total de 518 pacientes del primer estudio fueron dados de alta a domicilio tras haber superado el ingreso por COVID-19. A ellos, se le sumaron 163 pacientes del Hospital Joan XXIII de Tarragona con características basales similares. De 681 pacientes elegibles, se pudieron aparear por edad y sexo un total de 172 (86 con y 86 sin daño miocárdico), a quienes se les realizó un seguimiento durante una mediana de 358 días (Intervalo intercuartílico 350-364) desde la fecha de ingreso hospitalario por COVID-19 (**figura 11**).

Figura 11: Diagrama de selección de pacientes.



En la **tabla 7** se exponen las características clínicas basales y los resultados de laboratorio según la presencia o no de daño miocárdico al ingreso. Los pacientes con daño miocárdico presentaban una mayor prevalencia de hipertensión arterial, enfermedad renal crónica e insuficiencia cardíaca previamente al ingreso, que aquellos sin daño miocárdico.

Tabla 7: Características basales de los pacientes con y sin daño miocárdico al ingreso hospitalario por COVID-19.

	Con daño miocárdico (n= 86)	Sin daño miocárdico (n= 86)	p
Características clínicas			
Edad, años *	70,5 [60-74]	69,0 [60-74]	0,692
Mujer	29,2%	31,95%	0,867
Hipertensión	73,3%	50,0%	0,003
Dislipemia	43,0%	32,6%	0,208
Fumador	29,6%	29,8%	1,00
Diabetes Mellitus	30,2%	17,6%	0,080
Enfermedad renal crónica	10,5%	2,35%	0,064
Insuficiencia cardíaca crónica	9,30%	1,16%	0,034
Cardiopatía isquémica	10,5%	8,14%	0,793
Fibrilación auricular	12,8%	4,76%	0,115
EPOC	11,6%	10,5%	1,00
Enfermedad cerebrovascular	5,88%	2,33%	0,277
Enfermedad vascular periférica	4,65%	4,65%	1,00
Laboratorio			
Leucocitos/ $\mu\text{L} \times 10^3$ *	7,63 [5,89-14,4]	5,95 [5,26-9,14]	0,115
Linfocitos/ $\mu\text{L} \times 10^3$ *	0,98 [0,68-1,73]	1,25 [0,9-2,29]	0,039
Hemoglobina, g/dL**	13,1 (1,74)	13,9 (1,74)	0,008
Creatinina, mg/dL*	0,99 [0,79-1,3]	0,84 [0,68-1,02]	0,001
LDH U/L*	329 (270-449)	279 (240-356)	0,001
Proteína C-reactiva, mg/dL*	10,0 [4,20-18,0]	7,10 [3,90-11,9]	0,020
D-Dímero, ng/mL*	950 [610-1920]	600 [420-1150]	0,002

*Mediana [RIQ], ** Media (desviación estándar)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; LDH: lactato deshidrogenasa.

- Daño miocárdico y pronóstico a medio plazo

Al año de seguimiento tras la admisión hospitalaria por COVID-19, sólo un paciente murió por causa desconocida, siendo del grupo de pacientes con daño miocárdico. Además, la tasa de reingreso hospitalario durante ese año también fue superior en este grupo de pacientes. Así se concluye, que el objetivo del estudio (objetivo combinado muerte o reingreso) ocurrió con más frecuencia en pacientes con daño miocárdico durante el ingreso por COVID-19 (**tabla 8 y figura 12**). En la misma línea, de todos los pacientes que habían reingresado durante ese año, observamos que el tiempo hasta el primer reingreso fue menor justamente en aquellos que habían presentado daño miocárdico durante la infección (173 ± 123 vs 458 ± 142 días; $p = 0.006$].

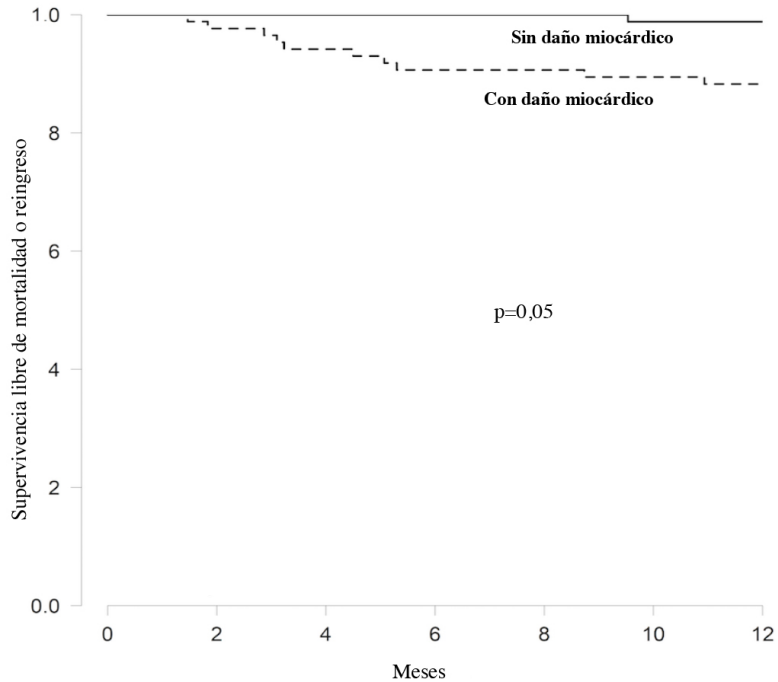
Tabla 8: Muerte y reingreso hospitalario por cualquier causa al año de seguimiento.

	Todos los pacientes (n= 172)	Con daño miocárdico (n= 86)	Sin daño miocárdico (n= 86)	p*
Objetivo combinado**	11	10	1	0,01
Muerte	1	1	0	1,00
Reingreso hospitalario				0,02
Total	10	9	1	
Causa cardiovascular	4	3	1	
Causa No-cardiovascular	6	6	0	

*p para comparaciones entre pacientes con y sin daño miocárdico

**Muerte o reingreso hospitalario

Figura 12: Curvas de Kaplan Meier para mortalidad o reingreso hospitalario en 172 supervivientes según la presencia o ausencia de daño miocárdico al ingreso por COVID-19.



- Hallazgos ecocardiográficos, analíticos y características clínicas a los 6 meses de seguimiento en un subgrupo de pacientes

El subgrupo de 86 pacientes (43 con y 43 sin daño miocárdico al ingreso por COVID-19) fueron reexaminados a los 6 meses tras el ingreso inicial (mediana de seguimiento 229,5 días [intervalo intercuartílico 174,5-252.75]). No se encontraron diferencias significativas en las características basales entre 86 pacientes del subgrupo y los otros 86 pacientes del estudio que no fueron reexaminados a los 6 meses (**tabla 9**).

Tabla 9: Características basales de los pacientes reexaminados y no reexaminados a los 6 meses.

	Pacientes re-examinados (N=86)	Pacientes no re-examinados (N=86)	p
Edad, años*	69,0 [65,0-73,8]	67,0 [54,0-75,5]	0,387
Mujer	26,7%	36,4%	0,306
Hipertensión	55,8%	67,4%	0,157
Dislipemia	39,5%	36,0%	0,753
Tabaquismo	30,5%	28,9%	0,960
Diabetes mellitus	18,6%	29,4%	0,140
Enfermedad renal crónica	4,65%	8,24%	0,520
Antecedentes de insuficiencia cardíaca	3,49%	6,98%	0,496
Cardiopatía isquémica	6,98%	11,6%	0,431
Fibrilación auricular	11,6%	5,95%	0,301
EPOC	10,5%	11,6%	1,000
Enfermedad cerebrovascular	3,53%	4,65%	1,000
Vasculopatía periférica	3,49%	5,81%	0,720
Leucocitos/ $\mu\text{L} \times 10^3$ *	6,40 [5,25-8,2]	7,11 [5,55-8,85]	0,366
Linfocitos/ $\mu\text{L} \times 10^3$ *	0,90 [0,68-1,17]	1,08 [0,67-1,36]	0,201
Hemoglobina, g/dL**	14,0 (1,54)	13,1 (1,88)	0,001
Creatinina, mg/dL*	0,95 [0,78-1,16]	0,82 [0,69-1,02]	0,014
LDH U/L*	316 [256-393]	291 [244-390]	0,352
Proteína C-reactiva, mg/dL*	8,70 [3,9-13,5]	8,75 [4,0-17,2]	0,411
Dímero-D, ng/mL*	670 [460-1190]	880 [520-2050]	0,085

*Mediana [intervalo intercuartílico], **Media (desviación estándar)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; LDH: lactato deshidrogenasa.

La **tabla 10** muestra las características de estos 86 pacientes a los 6 meses de seguimiento.

Los resultados del ecocardiograma revelaron que los 43 pacientes con daño miocárdico tenían un mayor grosor en las paredes miocárdicas (septo interventricular y pared posterior) y una mayor presión de la arteria pulmonar estimada (PAPs), que aquellos sin daño miocárdico. Sin embargo, no se hallaron diferencias significativas en la función biventricular o alteraciones segmentarias de la contractilidad relevantes (2,8% en ambos grupos). En el subgrupo de pacientes analizados a los 6 meses se apreció una reducción del valor medio de Tn-us de 17.2 a 7.13ng/L ($p<0.001$) entre la admisión hospitalaria y el seguimiento a los 6 meses mientras que, aproximadamente la mitad de los pacientes (48,8%) con daño miocárdico, mostraron valores persistentemente elevados de Tn-us a los 6 meses. Los pacientes con daño miocárdico tenían peor función renal, menor cifras de hemoglobina, mayor linfocitopenia y mayores niveles de NT-proBNP a los 6 meses. La mayoría de los pacientes se clasificaban en una clase funcional I o II según la *New York Heart Association* y no se encontraron diferencias en los síntomas a los 6 meses de seguimiento según el daño miocárdico. No obstante, el 11,6% de los pacientes con Tn-us elevadas al ingreso continuaban de baja laboral a los 6 meses tras el alta hospitalaria respecto el 2,3% de aquellos sin daño miocárdico ($p=0.082$).

Tabla 10: Características clínicas, ecocardiográficas y de laboratorio a los 6 meses de seguimiento tras el ingreso hospitalario inicial.

	Con daño miocárdico (n= 43)	Sin daño miocárdico (n= 43)	p
Características ecocardiográficas			
Grosor septo interventricular, mm*	10,0 (9,00-12,0)	9,00 (8,00-10,5)	0,002
Grosor pared posterior, mm*	10,0 (9,00-11,0)	8,00 (7,00-10,0)	0,002
Diámetro telediastólico del VI, mm*	50,0 (45,0-55,5)	49,0 (45,0-53,0)	0,659
Diámetro telesistólico del VI, mm*	30,0 (26,5-34,5)	30,0 (27,0-32,5)	0,274
Volumen telediastólico del VI, mL*	91,0 (81,0-108)	85,0 (75,5-101)	0,111
Volumen telesistólico del VI, mL*	33,0 (26,0-46,0)	32,0 (25,0-41,5)	0,380
Fracción de eyección del VI (Simpson's biplano), %*	63,0 (60,0-67,5)	63,0 (58,0-67,8)	0,833
TAPSE, mm*	23,0 (21,0-25,0)	23,0 (20,2-24,8)	0,951
E/E'ratio*	8,00 (6,2-9,50)	8,00 (6,00-9,05)	0,303
PAPs, mmHg*	34,0 (27,5-37,8)	29,0 (27,0-31,0)	0,021
Características de laboratorio			
Urea, mg/dL*	43,0 (35,0-52,0)	38,0 (32,5-44,6)	0,028
Creatinina, mg/dL*	1,01 (0,88-1,17)	0,91 (0,81-1,04)	0,041
Filtrado glomerular, mL/min/1.73m ² **	71,5 (24,3)	82,9 (20,4)	0,021
Proteína-C-Reactiva, mg/dL*	0,18 (0,10-0,37)	0,13 (0,08-0,24)	0,236
NT-proBNP, pg/L*	119 (73,9-234)	71,3 (32,9-120)	0,001
Hemoglobina, g/dL**	13,2 (1,40)	14,1 (1,29)	0,002
Leucocitos/ μ Lx10 ³ *	7020 (6170-7790)	6600 (5395- 7670)	0,260
Linfocitos/ μ Lx10 ³ *	1910 (1235-2205)	2080 (1710-2555)	0,062
Dímero-D, ng/mL*	295 (205-388)	230 (190-375)	0,137
Características clínicas			
Dolor torácico	4,65%	2,33%	1,00
Palpitaciones	4,65%	0,00%	0,494
Clase funcional NYHA I- II	93,0%	97,7%	0,407
Clase funcional NYHA III-IV	7,00%	2,30%	
Pulsioximetría*	98,0 (97,0-99,0)	97,0 (96,5-98,0)	0,098
Presión arterial sistólica**	141 (17,0)	136 (18,6)	0,194
Presión arterial diastólica**	77,3 (11,7)	77,9 (13,2)	0,826

*Mediana [RIQ], **Media (desviación estándar)

VI: ventrículo izquierdo; TAPSE: excursión sistólica del plano anular del anillo tricuspídeo; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; NT-proBNP: porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B; NYHA: New York Heart Association



RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN

RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN

En la presente tesis he trabajado con la hipótesis de la posible existencia de afectación cardíaca durante la COVID-19 y he analizado su posible implicación pronóstica a corto y medio plazo.

He dividido mi aproximación en dos partes: un primer trabajo en el que se ha analizado la prevalencia de biomarcadores cardíacos en una cohorte de pacientes que ingresaron en el Hospital del Mar al principio de la pandemia (primera ola) y la asociación de la elevación de estos biomarcadores con el pronóstico a corto plazo. Para ello, se analizó la capacidad predictiva de mortalidad o necesidad de ventilación mecánica según los niveles de TnT-us y del NT-proBNP al ingreso. Posteriormente, se ha realizado un segundo trabajo en el que se ha evaluado la implicación pronóstica a medio plazo del daño miocárdico durante la infección por SARS-CoV-2. En este caso, se ha realizado mediante un estudio de cohortes con supervivientes a la hospitalización por COVID-19 de dos hospitales (Hospital del Mar y Hospital Joan XXIII) apareados por edad y sexo. Se ha evaluado la capacidad predictiva del daño miocárdico en fase aguda con la capacidad funcional, la mortalidad o reingreso hospitalario al año de seguimiento. También se estudió si la presencia de daño miocárdico se asociaba a daño cardíaco estructural mediante una ecocardiografía transtorácica realizada a los 6 meses de la infección.

Mediante dicha estrategia, en la presente tesis doctoral se observa una alta prevalencia de daño cardíaco (34,6%) en los pacientes con COVID-19, y los niveles de TnT-us > 14 ng/L se relacionan sólida e independientemente con la gravedad de la COVID-19. Mostramos por primera vez, que la determinación de niveles de NT-proBNP mejora la precisión pronóstica de las TnT-us.

Los supervivientes a la fase aguda de la COVID-19 con daño miocárdico tienen peor pronóstico al año de seguimiento respecto aquellos sin daño miocárdico inicial, sobretodo en el número de reingresos hospitalarios.

Por último, el daño miocárdico al ingreso se relaciona con mayor grosor de las paredes cardíacas y presiones arteriales pulmonares sistólicas más elevadas en los ecocardiogramas realizados a los 6 meses de seguimiento que no se traducen en alteraciones funcionales.

Estos resultados indican que la determinación temprana de biomarcadores cardíacos durante el ingreso por COVID-19 puede ser útil para estratificar el riesgo mediante la identificación de un subgrupo de pacientes con daño cardíaco, los cuales presentarán un riesgo elevado de mal pronóstico durante la infección, además de un mayor riesgo de complicaciones durante el primer año tras haber superado la enfermedad.

Daño miocárdico en el paciente con COVID-19. Prevalencia y fisiopatología.

En el presente trabajo observamos una prevalencia de daño miocárdico del 35% en los pacientes hospitalizados por COVID-19, definido como una concentración sanguínea de TnT-us por encima del percentil 99. Esta prevalencia era ligeramente superior a la hallada en los estudios publicados previamente por Shi et al. (6,129) y Huang et al.(3) en los que se halló daño miocárdico en un 15,8%, 19,7% y un 12% de los pacientes ingresados respectivamente. Esto podría explicarse en parte, a las diferencias entre los estudios en cuanto al tamaño muestral y a las características de los pacientes incluidos. En nuestra cohorte, el porcentaje de comorbilidades como la HTA, la diabetes mellitus, la enfermedad renal crónica, el cáncer, etc, era superior que en los otros estudios, además de la proporción de pacientes que requirieron ventilación mecánica y de muertes durante la infección. Posteriormente, han surgido publicaciones con prevalencias de daño miocárdico similares a las nuestras. Actualmente se asume que entorno a un 20-30% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 presentan daño cardíaco asociado (6–11).

Los mecanismos fisiopatológicos responsables del daño cardíaco no se han definido claramente y se extrapolan de datos sobre infecciones por otros coronavirus como el SARS-CoV y el MERS-CoV. Los mecanismos más aceptados hasta la fecha son: 1) daño celular directo de los cardiomiocitos tras la entrada del virus mediante el receptor ECA2; 2) daño endotelial y endotelitis; 3) daño indirecto secundario al estado

de hipercoagulabilidad; 4) isquemia miocárdica y 5) daño indirecto secundario a la tormenta de citoquinas.

En nuestra cohorte, para evaluar el daño miocárdico, hemos utilizado la determinación de troponinas ultrasensibles en sangre, acorde con la cuarta definición de infarto de miocardio (87), ya que son el marcador más sensible de necrosis miocárdica, a la vez que su determinación es muy accesible y de bajo coste (6,10,11,23,129–131).

Otro de los marcadores más utilizados en la valoración de la implicación cardiovascular en la COVID-19 ha sido el NT-proBNP, un biomarcador de estrés miocárdico principalmente utilizado en el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca. Los valores de corte utilizados para el NT-proBNP difieren notablemente de un estudio al otro, pues en la mayoría de ellos se utilizan los valores de referencia de cada laboratorio. En nuestro trabajo, consideramos un valor de corte para el NT-proBNP de $>300\text{pg/mL}$, ya que era el valor recomendado por las guías de insuficiencia cardíaca vigentes en el momento de la publicación para diagnosticar la insuficiencia cardíaca aguda (128). Observamos valores elevados de NT-proBNP en un 26,2% de nuestros pacientes. Esta prevalencia es similar a la ya obtenida por Shi et al. en su estudio *Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease* (129), en el que el NT-proBNP se encontraba elevado en un 28,2% de los pacientes, utilizando un valor de corte de $>900\text{pg/mL}$. Sin embargo, en el estudio multicéntrico de Qin et al. (130) publicado en octubre del 2020 y con más de 7000 pacientes, la prevalencia de pacientes con NT-proBNP elevado al ingreso por COVID-19 fue del 12,9%. Una de las causas de estas diferencias podría ser la proporción de pacientes graves incluidos en cada uno de los estudios, ya que se sabe que la elevación del NT-proBNP no es necesariamente algo específico de la enfermedad, sino más bien un reflejo del deterioro hemodinámico y la afectación cardiovascular extensa (132). Así pues, la elevación de NT-proBNP reflejaría una mayor gravedad de la infección por SARS-CoV-2. Tal y como observamos en nuestro primer trabajo, la correlación entre los niveles de NT-proBNP y la TnT-us (coeficiente de correlación de Spearman, $\rho=0,64$) es alta, hecho que no había sido estudiado hasta la fecha, pero de razonable entendimiento por lo expuesto en el párrafo anterior.

Implicación pronóstica del daño miocárdico y los biomarcadores cardíacos en la fase aguda de la infección por SARS-CoV-2

El presente trabajo confirma que la elevación de biomarcadores cardíacos traduce una mayor severidad de la infección por SARS-CoV-2, siendo más frecuente en aquellos pacientes que revisten mayor gravedad e implicando un peor pronóstico a corto plazo, tal y como sugerían los estudios anteriores (6–10,88,129,133,134). En nuestra cohorte, los pacientes con daño miocárdico requirieron hospitalización, a menudo en una Unidad de Cuidados Intensivos, con una infección más grave que aquellos sin daño miocárdico. Además, casi la mitad de los pacientes que requirieron ventilación mecánica sufrían daño cardíaco y más del 80% de los pacientes que fallecieron durante el ingreso, presentaban biomarcadores de daño cardíaco elevados. Sin embargo, los pacientes con síntomas leves que fueron seguidos en el programa de hospitalización a domicilio no sufrieron daño cardíaco. En la misma línea, observamos una correlación entre los niveles de TnT-us y NT-proBNP y fuimos los primeros en describir que la determinación de niveles elevados de NT-proBNP aumentaba significativamente la precisión del valor pronóstico de las troponinas en sangre en esta enfermedad. Posteriormente a nuestro primer estudio, han aparecido numerosas publicaciones en las que se reafirma la utilización de la determinación de biomarcadores cardíacos como una herramienta útil para estratificar el riesgo a corto plazo de los pacientes con COVID-19 (119,130,135–137). Un ejemplo es el metaanálisis realizado por An et al.(136) publicado en julio 2021, en el que realizaron una revisión sistemática de los estudios publicados sobre la implicación pronóstica a corto plazo de los biomarcadores cardíacos, concluyendo que los valores elevados de troponinas cardíacas y CK-MB se correlacionaban con mayor severidad y mortalidad de los pacientes con COVID-19. Del mismo modo, el estudio multicéntrico realizado por Qin et al. halló una relación clara entre la elevación de biomarcadores cardíacos (TnI-us, CK-MB, NT-proBNP y Mioglobina) y una mayor mortalidad a los 28 días de diagnóstico de COVID-19.

En nuestro trabajo y en otros estudios publicados, la elevación de biomarcadores cardíacos se observa en mayor proporción en pacientes de edad avanzada y con antecedentes de enfermedades cardiovasculares como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica (6,10). Estos hallazgos podrían sugerir que la elevación de estos biomarcadores es

más elevada en pacientes de mayor riesgo de complicaciones, sin embargo, los datos de esta tesis muestran que el aumento de los biomarcadores cardíacos constituye un factor independiente de mal pronóstico en la fase aguda. Paralelamente, hallamos una asociación entre la elevación de biomarcadores cardíacos con valores analíticos de mayor severidad de la infección, como por ejemplo: menores cifras de hemoglobina, mayor linfocitopenia y valores más elevados de marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, procalcitonina, dímero-D). Estos hallazgos van en consonancia con los resultados de varios estudios publicados (6,10,133).

En relación a las arritmias durante la infección por SARS-CoV-2, observamos que los pacientes con biomarcadores cardíacos elevados tenían más antecedentes de fibrilación auricular preexistente que los pacientes sin elevación de biomarcadores; y que aquellos con elevación de NT-proBNP sufrían más eventos arrítmicos de nueva aparición durante la hospitalización por COVID-19 que aquellos con biomarcadores negativos (4,91 vs 0,99%, $p=0,02$). Estos resultados van en consonancia con los publicados por *Abrams et al.* (138), quienes hallaron una prevalencia de FA preexistente en un 23,3% de los pacientes ingresados por COVID-19. Por otro lado, nuestro grupo de trabajo del Hospital del Mar observó que la presencia de fibrilación auricular o flutter (preexistente o de nueva aparición) durante esta infección era un factor independiente de mortalidad intrahospitalaria (139). En la misma línea, *Wang et al.* (140) hallaron que la fibrilación auricular y la taquicardia sinusal (preexistentes o de nueva aparición) eran predictores independientes de severidad, daño miocárdico y de peor pronóstico en la COVID-19. La aparición de arritmias, así como la prolongación del QT en el seno de la COVID-19 puede deberse a múltiples causas, entre ellas: la inflamación cardiovascular, la disfunción microvascular, la isquemia, el daño miocárdico y el tratamiento recibido durante la infección (4,139).

En nuestro primer estudio, recibieron tratamiento con hidroxiclороquina y azitromicina 775 (88,8%) y 769 (88,1%) pacientes respectivamente, siendo más frecuente su uso en aquellos pacientes sin daño miocárdico, es decir, los de menor gravedad. Sin embargo, los pacientes con daño cardíaco recibieron más frecuentemente tratamiento con ceftriaxona, glucocorticoides y heparina de bajo peso molecular. Es importante destacar que se trata de un estudio realizado durante la primera ola, cuando apenas se conocía la fisiopatología de la enfermedad y se intentaba combatirla con los tra-

tamientos disponibles. En ese momento, se creía que la administración de hidroxiquina o azitromicina podría ser un tratamiento útil para combatir la infección por SARS-CoV-2. No obstante, pruebas científicas posteriores establecieron que la mortalidad de los que habían recibido alguno de estos medicamentos era mayor que en el resto de pacientes (141) por lo que dejaron de usarse para esta enfermedad.

A pesar de la elevada prevalencia de daño miocárdico asociado a la infección por SARS-CoV-2, la sociedad americana de ecocardiografía y otras sociedades clínicas no recomiendan el uso rutinario de la ecocardiografía en pacientes ingresados (142–144) por COVID-19. Las alteraciones ecocardiográficas más frecuentemente descritas durante la infección son: elevación de la PAPs, dilatación y disminución de la contractilidad del VD, alteración de la función diastólica y sistólica del VI (disminución del *strain* longitudinal, aparición de alteraciones de la contractilidad segmentaria) y presencia de derrame pericárdico. Éstas se han relacionado con una mayor severidad de la infección, mayor elevación de biomarcadores cardíacos e inflamatorios (145–149). En nuestro trabajo no se usó el ecocardiograma de forma rutinaria en los pacientes con COVID-19 por lo que no disponemos de estos datos. Sin embargo, otro de los trabajos publicados por nuestro grupo, mostró como el uso rutinario de los biomarcadores cardíacos y el uso del ecocardiograma puede facilitar el diagnóstico temprano de tromboembolismo pulmonar (150).

Implicación pronóstica del daño miocárdico y los biomarcadores cardíacos durante el primer año de seguimiento

En nuestro segundo estudio realizado en una cohorte de 172 pacientes supervivientes a la hospitalización por COVID-19, el daño miocárdico durante la infección aguda se relacionó con un peor pronóstico a medio plazo (objetivo combinado de muerte o reingreso 11,6% vs 1,2%, $p=0,01$), principalmente por un mayor número de reingresos durante el primer año de seguimiento (10,5% vs 1,2%, $p=0,0201$). Esto es congruente con los resultados publicados previamente por Kini et al., (151) quienes habían observado una mayor mortalidad por cualquier causa en aquellos con daño miocárdico asociado a la infección por SARS-Cov-2, incluso tras haber superado los primeros 30 días de la enfermedad. En la misma línea, posteriormente, Weber et al. (152) expusieron una relación clara e independiente entre la presencia de daño miocárdico

durante la hospitalización por COVID-19 y una mayor mortalidad durante el primer año de seguimiento.

A pesar de que los estudios publicados sobre las implicaciones a largo plazo del daño miocárdico durante la COVID-19 son aún pocos y con un seguimiento máximo de un año en la mayoría, los resultados apuntan a una mayor morbi-mortalidad de estos pacientes que implicaría un seguido de medidas diagnósticas y terapéuticas durante su seguimiento. Las causas que podrían explicar este peor pronóstico están aún por definir, pero se estipula que tanto la miocarditis como el daño miocárdico durante la infección por SARS-CoV-2 podrían conllevar secuelas cardíacas a nivel funcional y morfológico, principalmente en aquellos pacientes con enfermedades cardíacas previas. Para valorar la presencia de estas secuelas, la resonancia magnética cardíaca parece ser una herramienta útil ya que en varios estudios se han observado signos de inflamación residual, así como focos de fibrosis y alteraciones morfológicas que podrían implicar la aparición de arritmias o insuficiencia cardíaca en el seguimiento (153,154). También se ha utilizado la ecocardiografía como técnica de imagen durante el seguimiento de estos pacientes, hallándose una resolución a medio plazo de las alteraciones ecocardiográficas observadas en la fase aguda de la infección (155). Nosotros no disponemos de datos ecocardiográficos durante el ingreso por COVID-19, pero sí a los 6 meses de seguimiento en los supervivientes. Nuestros resultados mostraron que los pacientes con daño cardíaco inicial presentaban un mayor grosor de las paredes miocárdicas (septo interventricular y pared posterior) que podría explicarse, al menos en parte, por la mayor prevalencia de hipertensión arterial en este grupo de pacientes. También observamos presiones pulmonares sistólicas más elevadas en los pacientes con daño miocárdico, pero a pesar de que la diferencia entre ambos grupos de pacientes era estadísticamente significativa, carecía de relevancia clínica. Finalmente, no observamos diferencias significativas en la función biventricular o alteraciones segmentarias de la contractilidad relevantes (2,8% en ambos grupos). Estos últimos hallazgos concuerdan con los publicados en noviembre del 2021 por Gao et al. (156), quienes no encontraron diferencias ecocardiográficas funcionales 327 días tras el diagnóstico de COVID-19 entre los supervivientes a la enfermedad y los controles sanos (macheados por edad, sexo y 30 factores de riesgo), independientemente de la presencia de daño miocárdico en la fase aguda y de la severidad de la infección al ingreso.

Con respecto a los hallazgos analíticos obtenidos en el subgrupo de pacientes analizados a los 6 meses, observamos una reducción del valor medio de las TnT-us de 17.2 a 7.13ng/dL ($p < 0.001$) entre la admisión hospitalaria y el seguimiento. Sin embargo, aproximadamente la mitad de los pacientes (48,8%) con daño miocárdico, mostraron valores persistentemente elevados de TnT-us a los 6 meses. A su vez, los pacientes con daño miocárdico inicial tenían peor función renal, menores cifras de hemoglobina, mayor linfocitopenia y mayores niveles de NT-proBNP en el seguimiento. Estos resultados se asemejan a los publicados recientemente por Lu et al. (157), quienes observaron que más de la mitad (55,1%) de los supervivientes con daño miocárdico durante la COVID-19 presentaban troponinas persistentemente positivas a los 2,5 meses de seguimiento. También observaron que los pacientes con daño miocárdico persistente, presentaban mayores niveles de Creatinina, NT-proBNP, CK, ALT, AST, proteína-C reactiva y dímero-D, así como más linfocitopenia y menor hematocrito. La importancia de estos hallazgos recae en dilucidar la relevancia clínica de esta elevación persistente de troponinas, con las implicaciones a nivel de seguimiento y tratamiento que ésta pudiera conllevar.

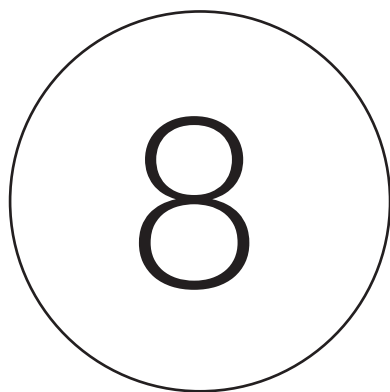
Finalmente, desde el punto de vista clínico, observamos una tendencia a una peor recuperación del grupo de pacientes con daño miocárdico inicial, pues un mayor porcentaje de éstos continuaba de baja laboral a los 6 meses tras el alta hospitalaria (11,6% vs 2,33% respectivamente, $p = 0,082$) a pesar de que la mayoría de los pacientes de ambos grupos se encontraban en clase funcional I o II. En la misma dirección, Weber et al. (152) observaron que los pacientes con daño miocárdico durante la infección presentaban más frecuentemente síntomas persistentes relacionados con la COVID-19 como el deterioro funcional (19,9%), deterioro neurocognitivo (16,1%) y mayores requerimientos de oxígeno domiciliario (3,8%) a los 6 meses de seguimiento. Todo esto nos hace pensar que nos encontramos ante un grupo de pacientes probablemente más comórbidos, que sufren una infección más severa de la que les es más difícil recuperarse.

Como conclusión diríamos que, independientemente de los mecanismos fisiopatológicos de la afectación cardíaca en la COVID-19, la elevación de biomarcadores cardíacos al ingreso es un factor pronóstico de complicaciones graves y puede ser útil para identificar un subgrupo de pacientes que precisan una vigilancia más activa de aquellos a los que se podría realizar un seguimiento ambulatorio estrecho sin precisar hospitalización. Además, permite estratificar a los pacientes con mayor riesgo de com-

plicaciones una vez superada la fase aguda de la enfermedad y que presumiblemente se podrían beneficiar de un seguimiento ambulatorio más estrecho. El relativo bajo coste y la generalización del uso de estos biomarcadores, facilitaría que, en momentos de escasez de recursos y dificultades para establecer prioridades, la determinación de éstos pudiese ayudar a la toma de decisiones en la práctica clínica diaria.

7.1. Limitaciones

La principal limitación de esta tesis doctoral es que se ha elaborado a partir de estudios observacionales, lo que impide realizar inferencias de causalidad entre el daño miocárdico y la severidad de la COVID-19. Por otro lado, no se incluyeron pacientes asintomáticos, lo que confiere un sesgo de selección. No obstante, se incluyeron también pacientes con afectación leve que fueron diagnosticados en el hospital, pero con seguimiento y tratamiento a través de un programa de hospitalización a domicilio. Además, se trata de un trabajo con una muestra relativamente pequeña teniendo en cuenta la magnitud de la pandemia, que impide la generalización de los resultados. Respecto al seguimiento tras el alta hospitalaria y probablemente debido al contexto epidemiológico, varios pacientes se negaron a acudir a la visita presencial de seguimiento a los 6 meses; sin embargo, las características basales de aquellos reexaminados no difieren de los no reexaminados. Otra de las limitaciones en el seguimiento es que se utilizó el ecocardiograma como técnica de imagen cardíaca, la cual no es ni la más sensible ni específica para detectar anomalías sutiles de la función cardíaca que pudieran causar impacto en el pronóstico. No obstante, se trata de una técnica muy accesible, por lo que es la más usada en la práctica clínica habitual para valorar la función cardíaca. Para evaluar el impacto del daño miocárdico en el seguimiento se realizó un apareamiento por edad y sexo para eliminar estos importantes confusores pero esto resultó con un menor número de pacientes y consecuentemente, menor número de eventos, que impidió ajustar por otros potenciales confusores. Por otro lado, no podemos excluir que las comorbilidades o la severidad de la COVID-19 hayan contribuido al peor pronóstico de los pacientes con daño miocárdico al año de seguimiento. No obstante, nuestro estudio fue el estudio con un mayor tamaño muestral y con un seguimiento más largo hasta la fecha, y trabajos publicados posteriormente van en la misma dirección. Finalmente, es importante remarcar que ambos estudios se realizaron con pacientes de la primera ola y, por tanto, no vacunados; por lo que no podemos descartar que la vacunación modifique nuestros resultados.



CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

De los resultados de los análisis estadísticos realizados en la presente tesis doctoral, se desprenden las siguientes conclusiones:

1. La elevación de biomarcadores cardíacos es frecuente en pacientes ingresados por COVID-19. Entorno al 30-35% de los pacientes ingresados presentan daño miocárdico y un porcentaje similar elevación concomitante de NT-proBNP.
2. La elevación de la TnT-us al ingreso por infección por SARS-CoV-2 se asocia a una progresión grave de la enfermedad, con una mayor necesidad de ventilación mecánica y mayor mortalidad hospitalaria.
3. El NT-proBNP incrementa la capacidad predictiva de la TnT-us.
4. Asimismo, la detección del daño miocárdico en la fase aguda ayuda a identificar un subgrupo de pacientes con mayor riesgo de complicaciones (sobretudo reingresos) durante el seguimiento a un año, independientemente de la edad y el sexo.
5. La presencia de daño miocárdico no se asocia a alteraciones funcionales ecocardiográficas de relevancia clínica a los 6 meses de seguimiento.
6. La determinación sistemática precoz de biomarcadores cardíacos es una herramienta útil para la estratificación del riesgo, así como para la toma de decisiones sobre el manejo de los pacientes con COVID-19 durante el ingreso hospitalario y durante el primer año de seguimiento una vez superada la enfermedad.



LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS

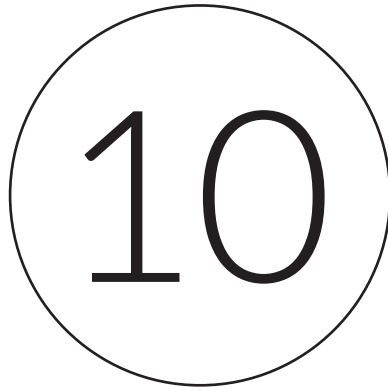
LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS

En primer lugar, si bien se ha visto que valores elevados de marcadores cardíacos tienen una implicación pronóstica importante, sería necesario definir su papel en las escalas de riesgo existentes para la COVID-19. Actualmente, existen múltiples escalas pronósticas validadas para la COVID-19, como la COVID-GRAM, en las que se utilizan principalmente características clínicas como la edad, las comorbilidades previas, la frecuencia respiratoria, etc. En algunas escalas también se incluyen valores analíticos como la ratio neutrófilos/linfocitos y los niveles de lactato deshidrogenasa o de bilirrubina directa en la COVID-GRAM. Sin embargo, el valor de los biomarcadores cardíacos como las TnT-us o el NT-proBNP son poco utilizados en estas escalas. En concreto, existe una escala validada para predecir el riesgo de muerte a los 30 días del diagnóstico de COVID-19, llamada HA2T2, en la que se utilizan 3 predictores independientes de mortalidad: la hipoxia al ingreso (1 punto), la edad (>65=1punto, >75=2puntos) y las TnT-us elevadas (> 0,34ng/L= 1punto). Los pacientes que adquieren una puntuación <3 presentan una mortalidad a 30 días del 5,9%, mientras que aquellos con puntuaciones >3 tienen una mortalidad del 43,7%.

En segundo lugar, se debería homogeneizar el valor de corte para el NT-proBNP, así como el momento óptimo de la determinación de estos biomarcadores en el que su valor se correlacionara de forma más significativa con el pronóstico de la infección. Esto permitiría optimizar los recursos y evitar pruebas innecesarias. Queda también por determinar si en nuestra cohorte, el valor de NT-proBNP añade estratificación pronóstica durante el seguimiento y mejora la capacidad predictiva de la TnT-us, como hemos establecido en la fase aguda hospitalaria.

En tercer lugar, se precisa estudiar si la vacunación puede modificar estos hallazgos teniendo en cuenta que actualmente más del 65% de la población mundial ha recibido al menos una dosis de la vacuna, y en España más del 85% de los habitantes tienen la pauta completa de vacunación (122).

En último lugar, se debería demostrar que la identificación de los pacientes de mayor riesgo permite adoptar estrategias eficaces que mejoren el pronóstico de estos pacientes, tanto en fase aguda como en el seguimiento. Así mismo, se precisan estudios para evaluar si fármacos conocidos como protectores cardiovasculares (como la AAS, las estatinas, los betabloqueantes, etc) podrían ser útiles para mejorar el pronóstico de estos pacientes, tanto durante la hospitalización como tras el alta de los pacientes con COVID 19.



BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Disponible en <https://covid19.who.int>. [consultado el 7 de junio de 2022].
2. Global excess deaths associated with COVID-19, January 2020 - December 2021. Disponible en: <https://www.who.int/data/stories/global-excess-deaths-associated-with-covid-19-january-2020-december-2021>. [consultado el 26 de mayo 2022]
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet Lond Engl*. 15 de febrero de 2020;395:497-506.
4. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*. 1 de julio de 2020;5:831-40.
5. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. julio de 2020;26:1017-32.
6. 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*. 1 de julio de 2020;5:802-10.
7. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. mayo de 2020;17:259-60.
8. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl J Med*. 21 de mayo de 2020;382:2012-22.

9. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*. 7 de julio de 2020;142:68-78.
10. 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*. 1 de julio de 2020;5:811-8.
11. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu 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 Respir Med*. mayo de 2020;8:475-81.
12. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776> [consultado el 12 de octubre de 2021]
13. Triggler CR, Bansal D, Ding H, Islam MM, Farag EABA, Hadi HA, et al. A Comprehensive Review of Viral Characteristics, Transmission, Pathophysiology, Immune Response, and Management of SARS-CoV-2 and COVID-19 as a Basis for Controlling the Pandemic. *Front Immunol*. 2021;12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2021.631139> [consultado el 10 de febrero 2022].
14. Shi Y, Wang G, Cai X, Deng J, Zheng L, Zhu H, et al. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ Sci B*. mayo de 2020;21:343-60.
15. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health TM IH*. marzo de 2020;25:278-80.
16. Perlman S. Another Decade, Another Coronavirus. *N Engl J Med*. 20 de febrero de 2020;382:760-2.
17. Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en pacientes con COVID-19. Isquemia, trombosis y disfunción cardíaca. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-S1131358720300285> [consultado el 10 de febrero de 2022].

18. Rozado J, Ayesta A, Morís C, Avanzas P. Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en pacientes con COVID-19. Isquemia, trombosis y disfunción cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 1 de diciembre de 2020;20:2-8.
19. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 16 de abril de 2020;181:271-280.e8.
20. Pérez PC, Fernández LM, García-Cosío MD, Delgado JF. Sistema renina-angiotensina-aldosterona y COVID19. Implicaciones clínicas. *Rev Esp Cardiol*. 1 de diciembre de 2020;20:27-32.
21. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. agosto de 2005;11:875-9.
22. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. mayo de 2020;94:91-5.
23. Guan W-J, Zhong N-S. Clinical Characteristics of Covid-19 in China. Reply. *N Engl J Med*. 7 de mayo de 2020;382:1861-2.
24. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 28 de marzo de 2020;395:1054-62.
25. Ferrario CM, Mullick AE. Renin angiotensin aldosterone inhibition in the treatment of cardiovascular disease. *Pharmacol Res*. noviembre de 2017;125:57-71.
26. South AM, Tomlinson L, Edmonston D, Hiremath S, Sparks MA. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Nephrol*. junio de 2020;16:305-7.

27. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* abril de 2020;8:e21.
28. Aronson JK, Ferner RE. Drugs and the renin-angiotensin system in covid-19. *BMJ.* 2 de abril de 2020;369:m1313.
29. Bozkurt B, Kovacs R, Harrington B. Joint HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19. *J Card Fail.* mayo de 2020;26:370.
30. Medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina angiotensina e infección por COVID-19. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/medicamentos-antihipertensivos-que-actuan-sobre-el-sistema-renina-angiotensina-e-infeccion-por-covid-19> [consultado el 24 de marzo de 2022]
31. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res.* agosto de 2020;81:537-40.
32. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation.* 24 de mayo de 2005;111:2605-10.
33. Chen I-Y, Chang SC, Wu H-Y, Yu T-C, Wei W-C, Lin S, et al. Upregulation of the chemokine (C-C motif) ligand 2 via a severe acute respiratory syndrome coronavirus spike-ACE2 signaling pathway. *J Virol.* agosto de 2010;84:7703-12.
34. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 18 de junio de 2020;382:2441-8.

35. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 18 de junio de 2020;382:2431-40.
36. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Retraction: Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2007621. *N Engl J Med*. 25 de junio de 2020;382:2582.
37. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin J-J, Xie J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res*. 5 de junio de 2020;126:1671-81.
38. Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araji A, Raad M, et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Front Public Health*. 29 de julio de 2020;8:383.
39. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations> [consultado el 9 de marzo de 2022].
40. Zhang Y, Chen C, Zhu S, Shu C, Wang D, Song J, et al. Isolation of 2019-nCoV from a Stool Specimen of a Laboratory-Confirmed Case of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *China CDC Wkly*. 21 de febrero de 2020;2:123-4.
41. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA*. 14 de abril de 2020;323:1406-7.
42. Pan X, Chen D, Xia Y, Wu X, Li T, Ou X, et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis*. abril de 2020;20:410-1.
43. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 26 de marzo de 2020;382:1199-207.

44. Sanche S, Lin YT, Xu C, Romero-Severson E, Hengartner N, Ke R. High Contagiousness and Rapid Spread of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerg Infect Dis.* julio de 2020;26:1470-7.
45. Choi S, Jung E, Choi BY, Hur YJ, Ki M. High reproduction number of Middle East respiratory syndrome coronavirus in nosocomial outbreaks: mathematical modelling in Saudi Arabia and South Korea. *J Hosp Infect.* junio de 2018;99:162-8.
46. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature.* mayo de 2020;581:215-20.
47. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature.* mayo de 2020;581:221-4.
48. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 16 de abril de 2020;181:281-292.e6.
49. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 27 de noviembre de 2003;426:450-4.
50. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ.* 25 de mayo de 2020;11:29.
51. Li F, Li W, Farzan M, Harrison SC. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science.* 16 de septiembre de 2005;309:1864-8.
52. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2. *Cell.* 14 de mayo de 2020;181:894-904.e9.

53. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med.* mayo de 2020;26:681-7.
54. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 6 de agosto de 2020;383:590-2.
55. Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* julio de 2020;98:219-27.
56. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail.* mayo de 2020;22:911-5.
57. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* mayo de 2020;158:1831-1833.e3.
58. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 9 de julio de 2020;383:120-8.
59. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet Lond Engl.* 2 de mayo de 2020;395:1417-8.
60. Bikdeli B, Madhavan MV, Gupta A, Jimenez D, Burton JR, Der Nigoghossian C, et al. Pharmacological Agents Targeting Thromboinflammation in COVID-19: Review and Implications for Future Research. *Thromb Haemost.* julio de 2020;120:1004-24.
61. Zhang X, Tan Y, Ling Y, Lu G, Liu F, Yi Z, et al. Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. *Nature.* julio de 2020;583:437-40.

62. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* julio de 2020;95:834-47.
63. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med.* 1 de agosto de 2005;202:415-24.
64. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 24 de febrero de 2020;12:8.
65. Chu H, Zhou J, Wong BH-Y, Li C, Chan JF-W, Cheng Z-S, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Efficiently Infects Human Primary T Lymphocytes and Activates the Extrinsic and Intrinsic Apoptosis Pathways. *J Infect Dis.* 15 de marzo de 2016;213:904-14.
66. Fischer K, Hoffmann P, Voelkl S, Meidenbauer N, Ammer J, Edinger M, et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood.* 1 de mayo de 2007;109:3812-9.
67. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* abril de 2020;8:420-2.
68. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 28 de julio de 2020;71:762-8.
69. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* noviembre de 2020;30:1-9.
70. Zhang C, Wu Z, Li J-W, Zhao H, Wang G-Q. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents.* mayo de 2020;55:105954.

71. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a «Cytokine Storm» Relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med.* 1 de septiembre de 2020;180:1152-4.
72. Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, et al. Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 5 de noviembre de 2020;71:1937-42.
73. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* mayo de 2020;46:846-8.
74. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol.* 2020;11:1708.
75. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Lond Engl.* 1 de mayo de 2021;397:1637-45.
76. Overview | COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 | Guidance | NICE. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191> [consultado el 12 de febrero del 2022]
77. Interleukin-6 Inhibitors. COVID-19 Treatment Guidelines. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/interleukin-6-inhibitors> [citado 2 de marzo de 2022].
78. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 6 de octubre de 2020;324:1330-41.

79. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol.* julio de 2020;108:17-41.
80. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brüggen M-C, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy.* julio de 2020;75:1564-81.
81. Teuwen L-A, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol.* julio de 2020;20:389-91.
82. van de Veerdonk FL, Netea MG, van Deuren M, van der Meer JW, de Mast Q, Brüggemann RJ, et al. Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *eLife.* 27 de abril de 2020;9:e57555.
83. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga C, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents.* abril de 2020;34:327-31.
84. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15141377> [citado 15 de febrero de 2022].
85. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res.* 1 de septiembre de 2000;87:E1-9.
86. Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. *Crit Care Lond Engl.* 18 de marzo de 2020;24:108.

87. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 30 de octubre de 2018;72:2231-64.
88. Sandoval Y, Januzzi JL, Jaffe AS. Cardiac Troponin for Assessment of Myocardial Injury in COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 8 de septiembre de 2020;76:1244-58.
89. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. *Circ Heart Fail*. noviembre de 2020;13:e007405.
90. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. mayo de 2020;45:230-2.
91. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 1 de julio de 2020;5:819-24.
92. Zeng J-H, Liu Y-X, Yuan J, Wang F-X, Wu W-B, Li J-X, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection*. octubre de 2020;48:773-7.
93. Corrigendum to: Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J*. 7 de enero de 2021;42:191.
94. Sharma A, Garcia G, Wang Y, Plummer JT, Morizono K, Arumugaswami V, et al. Human iPSC-Derived Cardiomyocytes Are Susceptible to SARS-CoV-2 Infection. *Cell Rep Med*. 21 de julio de 2020;1:100052.
95. Ishikura H, Maruyama J, Hoshino K, Matsuoka Y, Yano M, Arimura T, et al. Coronavirus disease (COVID-19) associated delayed-onset fulminant myocarditis in patient with a history of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. diciembre de 2021;27:1760-4.

96. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, Aleshcheva G, Edler C, Meissner K, et al. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol.* 1 de noviembre de 2020;5:1281-5.
97. Kawakami R, Sakamoto A, Kawai K, Gianatti A, Pellegrini D, Nasr A, et al. Pathological Evidence for SARS-CoV-2 as a Cause of Myocarditis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 26 de enero de 2021;77:314-25.
98. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest.* julio de 2009;39:618-25.
99. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci.* marzo de 2020;63:457-60.
100. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol.* marzo de 2021;18:169-93.
101. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 23 de abril de 2020;382:1653-9.
102. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 16 de junio de 2020;75:2950-73.
103. Arachchilage DRJ, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost JTH.* mayo de 2020;18:1233-4.

104. Violi F, Pastori D, Cangemi R, Pignatelli P, Loffredo L. Hypercoagulation and Antithrombotic Treatment in Coronavirus 2019: A New Challenge. *Thromb Haemost.* junio de 2020;120:949-56.
105. Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV, Marinich IG, Kiselev OI, Lobzin YV, et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects. *Eur Heart J.* mayo de 2007;28:1205-10.
106. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med.* 25 de enero de 2018;378:345-53.
107. Braunwald E. 50th anniversary historical article. Myocardial oxygen consumption: the quest for its determinants and some clinical fallout. *J Am Coll Cardiol.* abril de 2000;35:45B-48B.
108. Atri D, Siddiqi HK, Lang JP, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the Cardiologist: Basic Virology, Epidemiology, Cardiac Manifestations, and Potential Therapeutic Strategies. *JACC Basic Transl Sci.* mayo de 2020;5:518-36.
109. Heusch G. Myocardial Ischemia: Lack of Coronary Blood Flow or Myocardial Oxygen Supply/Demand Imbalance? *Circ Res.* 8 de julio de 2016;119(2):194-6.
110. Geng Y-J, Wei Z-Y, Qian H-Y, Huang J, Lodato R, Castriotta RJ. Pathophysiological characteristics and therapeutic approaches for pulmonary injury and cardiovascular complications of coronavirus disease 2019. *Cardiovasc Pathol Off J Soc Cardiovasc Pathol.* agosto de 2020;47:107228.
111. Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, Chan KS, Hung IFN, Poon LLM, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet Lond Engl.* 24 de mayo de 2003;361:1767-72.

112. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 8 de mayo de 2020;49:411-7.
113. Pathan N, Hemingway CA, Alizadeh AA, Stephens AC, Boldrick JC, Oragui EE, et al. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. *Lancet Lond Engl*. 17 de enero de 2004;363:203-9.
114. Jamal FA, Khaled SK. The Cardiovascular Complications of Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. *Curr Hematol Malig Rep*. abril de 2020;15:130-2.
115. Brauner S, Jiang X, Thorlacius GE, Lundberg AM, Östberg T, Yan Z-Q, et al. Augmented Th17 differentiation in Trim21 deficiency promotes a stable phenotype of atherosclerotic plaques with high collagen content. *Cardiovasc Res*. 1 de enero de 2018;114:158-67.
116. Chou C-H, Hung C-S, Liao C-W, Wei L-H, Chen C-W, Shun C-T, et al. IL-6 trans-signalling contributes to aldosterone-induced cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res*. 1 de abril de 2018;114:690-702.
117. Tamura Y, Phan C, Tu L, Le Hiress M, Thuillet R, Jutant E-M, et al. Ectopic up-regulation of membrane-bound IL6R drives vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest*. 1 de mayo de 2018;128:1956-70.
118. Jacob R, Khan M. Cardiac Biomarkers: What Is and What Can Be. *Indian J Cardiovasc Dis Women WINCARS*. diciembre de 2018;3:240-4.
119. Cannata F, Bombace S, Stefanini GG. Cardiac biomarkers in patients with COVID-19: pragmatic tools in hard times. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 1 de julio de 2021;74:566-8.
120. Gao C, Wang Y, Gu X, Shen X, Zhou D, Zhou S, et al. Association Between Cardiac Injury and Mortality in Hospitalized Patients Infected With Avian Influenza A (H7N9) Virus. *Crit Care Med*. abril de 2020;48:451-8.

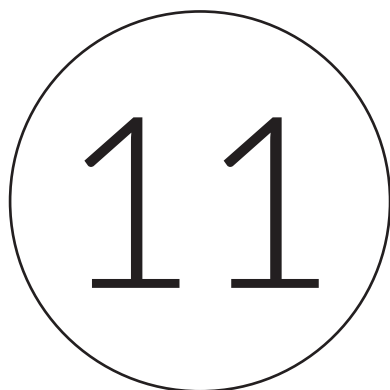
121. Madjid M, Connolly AT, Nabutovsky Y, Safavi-Naeini P, Razavi M, Miller CC. Effect of High Influenza Activity on Risk of Ventricular Arrhythmias Requiring Therapy in Patients With Implantable Cardiac Defibrillators and Cardiac Resynchronization Therapy Defibrillators. *Am J Cardiol*. 1 de julio de 2019;124:44-50.
122. Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). Our World Data. Disponible en: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>. [consultado el 1 de junio del 2022]
123. Siripanthong B, Asatryan B, Hanff TC, Chatha SR, Khanji MY, Ricci F, et al. The Pathogenesis and Long-Term Consequences of COVID-19 Cardiac Injury. *JACC Basic Transl Sci*. 9 de febrero de 2022; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8828362> [consultado el 2 de marzo de 2022].
124. Stefanini GG, Azzolini E, Condorelli G. Critical Organizational Issues for Cardiologists in the COVID-19 Outbreak: A Frontline Experience From Milan, Italy. *Circulation*. 19 de mayo de 2020;141:1597-9.
125. Rodríguez-Leor O, Cid-Álvarez B, Pérez de Prado A, Rossello X, Ojeda S, Serrador A, et al. Impact of COVID-19 on ST-segment elevation myocardial infarction care. The Spanish experience. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. diciembre de 2020;73:994-1002.
126. 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*. 7 de abril de 2020;323:1239-42.
127. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Lond Engl*. 15 de febrero de 2020;395:507-13.

128. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 14 de julio de 2016;37:2129-200.
129. Shi S, Qin M, Cai Y, Liu T, Shen B, Yang F, et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur Heart J.* 7 de junio de 2020;41:2070-9.
130. Qin J-J, Cheng X, Zhou F, Lei F, Akolkar G, Cai J, et al. Redefining Cardiac Biomarkers in Predicting Mortality of Inpatients With COVID-19. *Hypertens Dallas Tex* 1979. octubre de 2020;76:1104-12.
131. Stefanini GG, Chiarito M, Ferrante G, Cannata F, Azzolini E, Viggiani G, et al. Early detection of elevated cardiac biomarkers to optimise risk stratification in patients with COVID-19. *Heart Br Card Soc.* octubre de 2020;106:1512-8.
132. Yamashita T, Seino Y, Ogawa A, Ogata K, Fukushima M, Tanaka K, et al. N-terminal pro-BNP is a novel biomarker for integrated cardio-renal burden and early risk stratification in patients admitted for cardiac emergency. *J Cardiol.* mayo de 2010;55:377-83.
133. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol.* 4 de agosto de 2020;76:533-46.
134. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 1 de agosto de 2020;116:1666-87.

135. Zwaenepoel B, Dhont S, Hoste E, Gevaert S, Schaubroeck H. The Prognostic Value of Cardiac Biomarkers and Echocardiography in Critical COVID-19. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcvm.2021.752237> [consultado 24 de marzo de 2022]
136. An W, Kang J-S, Wang Q, Kim T-E. Cardiac biomarkers and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health.* septiembre de 2021;14:1191-7.
137. Khan S, Rasool ST, Ahmed SI. Role of Cardiac Biomarkers in COVID-19: What Recent Investigations Tell Us? *Curr Probl Cardiol.* octubre de 2021;46:100842.
138. Abrams MP, Wan EY, Waase MP, Morrow JP, Dizon JM, Yarmohammadi H, et al. Clinical and cardiac characteristics of COVID-19 mortalities in a diverse New York City Cohort. *J Cardiovasc Electrophysiol.* diciembre de 2020;31:3086-96.
139. Farré N, Mojón D, Llagostera M, Belarte-Tornero LC, Calvo-Fernández A, Vallés E, et al. Prolonged QT Interval in SARS-CoV-2 Infection: Prevalence and Prognosis. *J Clin Med.* 21 de agosto de 2020;9:E2712.
140. Wang Y, Chen L, Wang J, He X, Huang F, Chen J, et al. Electrocardiogram analysis of patients with different types of COVID-19. *Ann Noninvasive Electrocardiol Off J Int Soc Holter Noninvasive Electrocardiol Inc.* noviembre de 2020;25:e12806.
141. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA.* 23 de junio de 2020;323:2493-502.
142. Gupta R, Das MK, Mohanan PP, Deb PK, Parashar SK, Chopra HK, et al. Cardio-logical society of India document on safety measure during echo evaluation of cardiovascular disease in the time of COVID-19. *Indian Heart J.* 2020;72:145-50.

143. Clinical guidance. Disponible en: <https://www.bsecho.org/Public/Education/clinical-guidance.aspx?hkey=840f6e8a-552f-4264-b4e4-f9a0148f13e5&WebsiteKey=cbc9ffd7-4ee6-4741-9280-d435d6a887f4> [consultado el 5 de abril de 2022].
144. Kirkpatrick JN, Mitchell C, Taub C, Kort S, Hung J, Swaminathan M. ASE Statement on Protection of Patients and Echocardiography Service Providers During the 2019 Novel Coronavirus Outbreak: Endorsed by the American College of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* junio de 2020;33:648-53.
145. Norderfeldt J, Lilliequist A, Frostell C, Adding C, Agvald P, Eriksson M, et al. Acute pulmonary hypertension and short-term outcomes in severe Covid-19 patients needing intensive care. *Acta Anaesthesiol Scand.* julio de 2021;65:761-9.
146. Xie Y, Wang L, Li M, Li H, Zhu S, Wang B, et al. Biventricular Longitudinal Strain Predict Mortality in COVID-19 Patients. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:632434.
147. Churchill TW, Bertrand PB, Bernard S, Namasivayam M, Churchill J, Crousillat D, et al. Echocardiographic Features of COVID-19 Illness and Association with Cardiac Biomarkers. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* agosto de 2020;33:1053-4.
148. Barssoum K, Victor V, Salem A, Kumar A, Mubasher M, Hassib M, et al. Echocardiography, lung ultrasound, and cardiac magnetic resonance findings in COVID-19: A systematic review. *Echocardiogr Mt Kisco N.* agosto de 2021;38:1365-404.
149. Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, Bragato R, Silbiger JJ, Vicenzi M, et al. Characterization of Myocardial Injury in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 3 de noviembre de 2020;76:2043-55.
150. Izquierdo A, Molina L, Rodríguez-Chiaradía DA. Role of echocardiography in the diagnosis of pulmonary embolism during SARS-CoV-2 infection. *Med Clin (Barc).* 10 de septiembre de 2021;157:255-6.

151. Kini A, Cao D, Nardin M, Sartori S, Zhang Z, Pivato CA, et al. Types of myocardial injury and mid-term outcomes in patients with COVID-19. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 16 de septiembre de 2021;7:438-46.
152. Weber B, Siddiqi H, Zhou G, Vieira J, Kim A, Rutherford H, et al. Relationship Between Myocardial Injury During Index Hospitalization for SARS-CoV-2 Infection and Longer-Term Outcomes. *J Am Heart Assoc*. 4 de enero de 2022;11:e022010.
153. Kotecha T, Knight DS, Razvi Y, Kumar K, Vimalasvaran K, Thornton G, et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J*. 14 de mayo de 2021;42:1866-78.
154. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 1 de noviembre de 2020;5:1265-73.
155. Fayol A, Livrozet M, Boutouyrie P, Khettab H, Betton M, Tea V, et al. Cardiac performance in patients hospitalized with COVID-19: a 6 month follow-up study. *ESC Heart Fail*. junio de 2021;8:2232-9.
156. Gao Y-P, Zhou W, Huang P-N, Liu H-Y, Bi X-J, Zhu Y, et al. Normalized Cardiac Structure and Function in COVID-19 Survivors Late After Recovery. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcvm.2021.756790> [consultado el 14 de abril de 2022].
157. Lu JQ, Lu JY, Wang W, Liu Y, Buczek A, Fleysher R, et al. Clinical predictors of acute cardiac injury and normalization of troponin after hospital discharge from COVID-19. *EBioMedicine*. febrero de 2022;76:103821.



ANEXOS

11.1. Publicación 1

Izquierdo-Marquisá A, Cubero-Gallego H, Aparisi Á, Vaquerizo B, Ribas-Barquet N. Myocardial Injury in COVID-19 and Its Implications in Short- and Long-Term Outcomes. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2022;9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcvm.2022.901245>.

 frontiers | Frontiers in **Cardiovascular Medicine**

MINI REVIEW
published: 26 May 2022
doi: 10.3389/fcvm.2022.901245



Myocardial Injury in COVID-19 and Its Implications in Short- and Long-Term Outcomes

Andrea Izquierdo-Marquisá^{1,2*}, Hector Cubero-Gallego^{1,3}, Álvaro Aparisi^{1,3}, Beatriz Vaquerizo^{1,2,3,4} and Núria Ribas-Barquet^{1,2,4}

¹ Department of Cardiology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain, ² Department of Medicine, Autonomous University of Barcelona, Barcelona, Spain, ³ Heart Diseases Biomedical Research Group, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain, ⁴ Medicine Department, Fabra University, Barcelona, Spain

COVID-19 caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is still a pandemic with high mortality and morbidity rates. Clinical manifestation is widely variable, including asymptomatic or mild respiratory tract illness to severe pneumonia and death. Myocardial injury is a significant pathogenic feature of COVID-19 and it is associated with worse in-hospital outcomes, mainly due to a higher number of hospital readmissions, with over 50% mortality. These findings suggest that myocardial injury would identify COVID-19 patients with higher risk during active infection and mid-term follow-up. Potential contributors responsible for myocardial damage are myocarditis, vasculitis, acute inflammation, type 1 and type 2 myocardial infarction. However, there are few data about cardiac sequelae and its long-term consequences. Thus, the optimal screening tool for residual cardiac sequelae, clinical follow-up, and the benefits of a specific cardiovascular therapy during the convalescent phase remains unknown. This mini-review explores the different mechanisms of myocardial injury related to COVID-19 and its short and long-term implications.

Keywords: SARS CoV-2, infection, COVID-19, inflammation, organ failure, biomarkers, prognosis

OPEN ACCESS

Edited by:

Jinwei Tian,
The Second Affiliated Hospital
of Harbin Medical University, China

Reviewed by:

Jian Zheng,
The University of Iowa, United States

*Correspondence:

Andrea Izquierdo-Marquisá
andrea.izm8@gmail.com

Specialty section:

This article was submitted to
General Cardiovascular Medicine,
a section of the journal
Frontiers in Cardiovascular Medicine

Received: 01 April 2022

Accepted: 13 April 2022

Published: 26 May 2022

Citation:

Izquierdo-Marquisá A,
Cubero-Gallego H, Aparisi Á,
Vaquerizo B and Ribas-Barquet N
(2022) Myocardial Injury in COVID-19
and Its Implications in Short-
and Long-Term Outcomes.
Front. Cardiovasc. Med. 9:901245.
doi: 10.3389/fcvm.2022.901245

INTRODUCTION

In December 2019, the first cases of pneumonia caused by a new virus called Severe Acute Respiratory Syndrome 2 (SARS-CoV-2) were noted in Wuhan, China. This new infection was named Coronavirus disease 2019 (COVID-19) (1) and it disseminated all over the world, being declared as a global pandemic on March, 2020 by the World Health Organization (WHO). It has overloaded many healthcare systems and has been considered the worst sanitary crisis since the pandemics of Influenza in 1918. Despite substantial progress in clinical research, new viral strains are still a challenge for the healthcare system. Therefore, understanding the potential contributors of hospital readmissions after COVID-19 might improve long-term outcomes (2).

THE SARS-CoV-2 VIRUS

SARS-CoV-2 Origin

Human epidemiological data suggest a zoonotic origin of SARS-CoV-2 from a Seafood Market in China. Early reports suggested that bats were the most likely initial hosts and its transmission to human involved an intermediate animal. Once most of the animal trading markets in China were closed, infected human have become the main source of the infection (3–5).

SARS-CoV-2 Structure

SARS-CoV-2 is an enveloped ribonucleic acid (RNA) virus with a double-layered lipid envelope. Its name refers to its core shell with surface projections which features a solar corona (Latin: corona = crown). There are four coronaviruses subfamilies: alpha- and beta- subfamilies, originated from mammals (bats); and gamma- and delta- subfamilies, from pigs and birds. While alpha-coronaviruses cause asymptomatic or mildly symptomatic infection, beta-coronaviruses may cause severe disease (6).

SARS-CoV-2 belongs to the beta-coronaviruses, such as Middle East Respiratory Syndrome (MERS-CoV) and SARS-CoV. SARS-CoV-2 and SARS-CoV share around the 80% of their genome (7).

The most important envelope proteins in SARS-CoV-2 are: Spike (S) protein that mediates the viral entry into the host cell through ACE2 receptor; Membrane (M) and Envelope (E) protein which are responsible for the membrane structure. The nucleocapsid is mainly composed of the N protein (8).

SARS-CoV-2 Transmission Methods

SARS-CoV-2 predominant route of transmission from person-to-person is through respiratory droplets and contact (3). While its infectivity (R_0) is around 2.2–2.7, the R_0 for SARS-CoV was 3 and 2–5 for MERS-CoV (9).

Droplet transmission occurs when mucous membranes, such as mouth, nose and eyes, are exposed to infectious respiratory droplets of someone within 1 m who has respiratory symptoms. Indirect transmission can occur through fomites on surfaces in the environment around the infected person (e.g., Stethoscope) (10).

Airborne transmission may occur during procedures that generate aerosols: e.g., endotracheal intubation, nebulized treatments, bronchoscopy, tracheostomy, non-invasive positive-pressure ventilation or cardiopulmonary resuscitation (10, 11). Some evidence suggests a fecal-to-oral transmission, but to date it has not been proven (12).

Pathogenesis

Extrapolations from knowledge about other similar beta-coronaviruses, like SARS-CoV and MERS-CoV, are used to understand SARS-CoV-2 pathogenesis (8, 13–15).

The entrance of the virus into the host cells is mediated by the union between the Spike protein of SARS-CoV-2 and the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and protein priming by the serine protease TMPRSS2. TMPRSS2 transcription is

regulated by androgenic hormones which can explain, partially (7) the higher mortality and incidence in men.

Previous studies about SARS-CoV showed that the effectiveness of the virus binding to ACE2 could be an important determinant of the virus transmissibility. Consequently, the increased transmissibility of SARS-CoV-2 may be due to its higher affinity of binding to the ACE2 receptor than SARS-CoV (16).

Viral genome replication and translation is held after the cell entry and RNA has been released into the cytoplasm. When this replication occurs in the epithelial cells of the respiratory tract it causes severe pneumonia or Acute respiratory distress syndrome (ARDS) (17).

Proposed mechanisms for the pathophysiology of multi-systemic injury secondary to SARS-CoV-2 infection are direct cytotoxicity, endothelial cell damage and thrombo-inflammation, dysregulation of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and dysregulation of the immune response (18, 19). The role of each mechanism in the pathophysiology of COVID-19 is still not fully delimited. Some of these mechanisms are unique to COVID-19 (ACE2-mediated viral entry and dysregulation of the RAAS). However, the microcirculation dysfunction and the pathogenesis caused by the systemic release of cytokines are also present in sepsis (20) (Figure 1).

MYOCARDIAL INJURY IN SARS-CoV-2

The ACE2 receptors are highly expressed in cardiovascular cells and are involved in blood pressure regulation and myocardial function (21). Cardiovascular manifestations of COVID-19 are variable, including myocardial injury, thromboembolism, arrhythmia, acute coronary syndrome, heart failure or cerebrovascular accidents. These cardiovascular complications have been associated with worse short and long-term outcomes (22, 23). The mechanisms of cardiovascular damage are not clearly understood and hypotheses are based on SARS-CoV-2 resemblance to other coronaviruses.

Myocardial injury is diagnosed when serum levels of cardiac troponin (cTn) are above the 99th percentile upper reference limit (24). Initial studies suggested that myocardial injury was present in around 20–30% of COVID-19 patients (23, 25–29). The incidence of myocardial injury increases with COVID-19 severity and has prognostic implications (30). The suggested mechanisms for SARS-CoV-2-related cardiac damage are: (1) cardiomyocytes injury; (2) endothelial cells injury and endothelialitis; (3) indirect injury from hypercoagulability state; (4) ischemic myocardial injury; and (5) indirect injury from cytokine storm (Figure 2).

Direct Cardiomyocytes Injury

Myocarditis related to viral infection is widely described (31). Few studies about fulminant myocarditis in COVID-19 patients have been published (32–36) and suggest that direct myocardial infection is produced through the ACE2 receptor. Cardiomyocyte apoptosis induced by SARS-CoV-2 has been proved *in vitro* (37). However, the pathophysiology of this injury is not clearly defined to date, only one study has displayed viral genome particles in

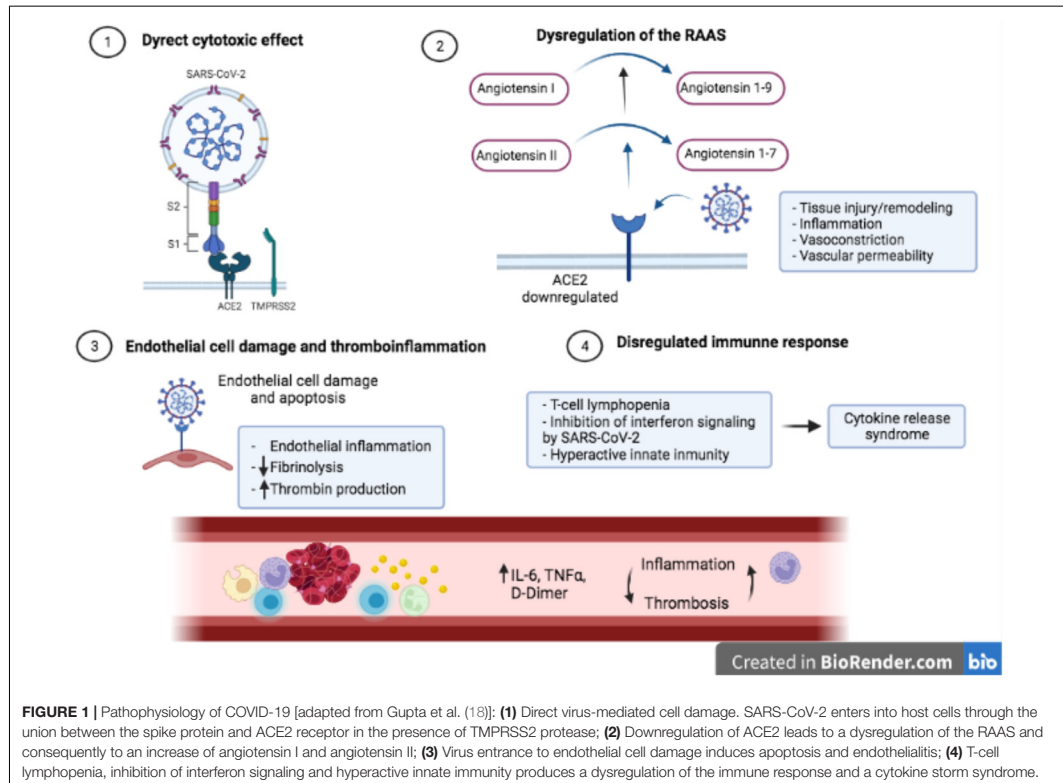


FIGURE 1 | Pathophysiology of COVID-19 [adapted from Gupta et al. (18)]; **(1)** Direct virus-mediated cell damage. SARS-CoV-2 enters into host cells through the union between the spike protein and ACE2 receptor in the presence of TMPRSS2 protease; **(2)** Downregulation of ACE2 leads to a dysregulation of the RAAS and consequently to an increase of angiotensin I and angiotensin II; **(3)** Virus entrance to endothelial cell damage induces apoptosis and endothelialitis; **(4)** T-cell lymphopenia, inhibition of interferon signaling and hyperactive innate immunity produces a dysregulation of the immune response and a cytokine storm syndrome.

the cardiomyocytes (38) while SARS-CoV-2 is principally found inside macrophages or interstitial cells (32, 39, 40).

Endothelial Cells Injury

Endothelial cells infection by SARS-CoV-2 ends up into cell injury of tissues supplied by the affected vasculature. Fibrin deposition and activation of the terminal portion of the complement cascade in the context of endothelial inflammation has been confirmed in autopsies of COVID-19 patients (41).

Hypercoagulability State

Thrombotic events such as pulmonary embolism, venous thromboembolism, vascular cerebral accident, and myocardial infarction have been related to COVID-19 disease (42, 43), as well as disseminated intravascular coagulopathy (DIC) in 71% of COVID-19 non-survivors (44). However, the precise mechanisms which activates the coagulation system are not fully understood and are partially attributed to the cytokine storm and the dysregulation of the immune response. In addition to the hypercoagulability and endothelial dysfunction, the immobility of critical patients and the associated venous stasis complete the 3 Virchow criteria for a high risk of venous thrombosis.

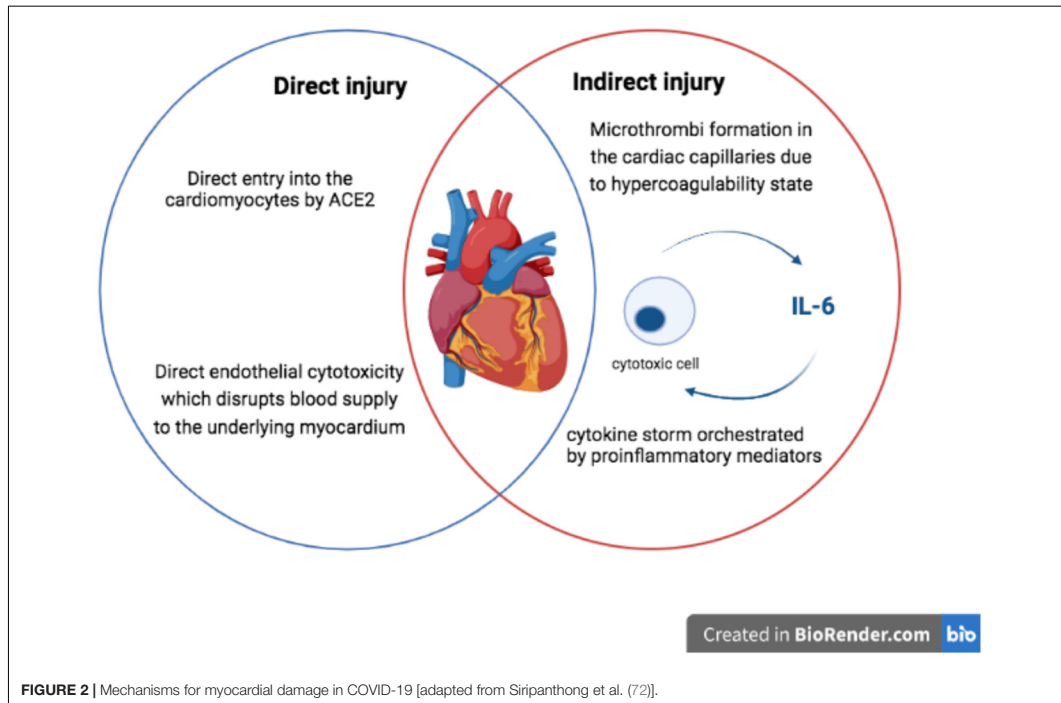
Finally, COVID-19 treatments would have interactions with antiaggregant and anticoagulant therapies and increase the risk of thromboembolic events (17).

Myocardial Ischemia

The hypercoagulability and inflammatory stage may lead to myocardial ischemia because of a thrombotic event (type I myocardial infarction) or because of a mismatch between myocardial oxygen supply and demand (type II myocardial infarction). Patients with previous history of cardiovascular disease seem to have a higher risk of myocardial ischemia during viral infections than those without cardiovascular disease (45, 46).

Cytokine Storm Syndrome

SARS-CoV-2 infection has been related to a cytokine storm that may end up to a systemic inflammatory reaction, sepsis, and multiorgan failure (47). Few studies have suggested myocardial injury in the setting of systemic inflammation but without cardiomyocytes virus infiltration, implying that in this setting, myocardial injury could be related to the cytokine storm (48). Among all cytokines, interleukin-6 (IL-6) has an important



position in COVID-19, not only because of its stimulating effects in cytokine storm, but also because of its cardiovascular effects. Some studies have revealed that IL-6 produces cardiac dysfunction as a consequence of decreasing papillary muscles contractility. In addition, IL-6 has been associated with arrhythmic (49) events and higher levels of myocardial injury biomarkers, as a consequence of its role in atherosclerotic events (50–52), cardiac fibrosis (53), pulmonary hypertension (54) and higher cardiovascular risk (55).

PROGNOSTIC IMPLICATIONS OF MYOCARDIAL DAMAGE IN COVID-19 PATIENTS

Myocardial injury is present in around one-third of hospitalized COVID-19 patients (23, 25–29, 56, 57). Higher cTn levels predict worse outcomes in COVID-19 hospitalized patients, including a higher risk of death and mechanical ventilation (**Supplementary Table 1**). Consequently, the measurement of troponin levels could be a useful tool to guide patient management during their hospitalization (58, 59).

Myocardial injury in COVID-19 patients has been associated with cardiovascular risk factors such as high blood pressure or diabetes mellitus, with heart failure, ischemic cardiovascular disease and chronic renal disease (26, 29, 60). In terms of

laboratory findings, it is associated with lower hemoglobin levels and higher inflammatory markers (26, 29, 56).

Cardiovascular inflammation, microvascular dysfunction, ischemia, and myocardial injury, usually found in COVID-19 patients, are known precursors of cardiac arrhythmias and prolonged QT intervals (61, 62). Sinus tachycardia is the most frequently arrhythmia present in COVID-19, probably related to many causes (hypoperfusion, hypoxia, fever...). New onset or preexisting atrial fibrillation is the second most frequent arrhythmia, being present in 10–14% of hospitalized patients and 22% of critical COVID-19 patients (63–65). Atrial fibrillation and sinus tachycardia are independent predictors of severity, myocardial injury, and worse outcomes of COVID-19 patients (65). Regarding ventricular arrhythmias, Guo et al. reported an incidence of malignant ventricular arrhythmias in 6% of hospitalized patients. These findings are similar to those found during influenza infection (66). Another report from Du et al. found that arrhythmias were registered in a 60% of patients but only two patients died because of a malignant arrhythmia (67). Since the beginning of the pandemic, early reports proposed hydroxychloroquine or azithromycin as effective drugs against SARS-CoV-2, further studies found that cardiac arrest was more frequent in patients who received these drugs (68).

To date, only few studies regarding the cardiovascular long-term consequences after recovery from COVID-19 have been published (**Supplementary Table 1**), suggesting worse long-term

outcomes (69–72). In our previous published study of a cohort with 172 patients who survived COVID-19 hospitalization, myocardial injury was associated with poor prognosis, mainly due to a higher number of readmissions (71). In the same direction, Kini et al. (70) found that the risk of death at 30 days was significantly increased in those patients who had myocardial injury during the acute phase. Finally, Xie et al. (69) showed that beyond 1 month after infection, COVID-19 patients have higher risk of a cardiovascular event; consequently, specific cardiovascular follow-up should be included in care pathways of COVID-19 survivors.

Myocarditis and myocardial injury related to SARS-CoV-2 infection can produce functional and morphologic sequelae on the heart, particularly in those with preexisting cardiac disease (73–75). Cardiovascular magnetic resonance (CMR) imaging has been used as a tool to assess cardiac involvement in patients who survived COVID-19. A multicenter study with 148 recovered COVID-19 patients (74) showed that myocardial injury was associated with CMR abnormalities in around 50% of the patients. Three different patterns of injury were observed: non-infarct myocarditis-pattern injury (27%), ischemic pathology (22%), and non-ischemic non-specific scar (5%). In a 6% of the patients, dual pathology (ischemic and non-ischemic patterns) were observed. No global functional ventricular consequences were found. In addition, a German study that included patients which were recently recovered from COVID-19, CMR revealed cardiac abnormalities in 78% of patients, such as decreased left ventricular ejection fraction and higher left ventricle volumes. Endomyocardial biopsy in patients with cardiac involvement found in CMR studies, showed active lymphocytic inflammation (75). CMR studies in recovered COVID-19 patients have found

some disorders that could be responsible for future arrhythmias or heart failure. Further investigation of long-term cardiovascular consequences of COVID-19 is required.

CONCLUSION AND FUTURE PERSPECTIVES

The COVID-19 pandemic is still causing significant morbidity and mortality worldwide. Close monitoring of cardiovascular system in patients with COVID-19 may help to identify high- vs. low-risk patients. Patients with COVID-19 infection and previous cardiovascular disease present a poor prognosis and a higher risk of overall mortality. Further investigation regarding the mechanism, manifestations, and prognosis of myocardial injury in COVID-19 patients is required to improve therapies and prognosis.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

AI-M, HC-G, ÁA, BV, and NR-B contributed to the literature review and manuscript drafting. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.901245/full#supplementary-material>

REFERENCES

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. (2020) 395:497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Cascella M, Rajnik M, Alem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. *Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19)*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing (2021).
- Triggler CR, Bansal D, Ding H, Islam MM, Farag EABA, Hadi HA, et al. A comprehensive review of viral characteristics, transmission, pathophysiology, immune response, and management of SARS-CoV-2 and COVID-19 as a basis for controlling the pandemic. *Front Immunol*. (2021) 12:631139. doi: 10.3389/fimmu.2021.631139
- Shi Y, Wang G, Cai X, Deng J, Zheng L, Zhu H, et al. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ Sci B*. (2020) 21:343–60. doi: 10.1631/jzus.B2000083
- Mackenzie JS, Smith DW. COVID-19: a novel zoonotic disease caused by a coronavirus from China: what we know and what we don't. *Microbiol Aust*. (2020). [Online ahead of print]. doi: 10.1071/MA20013
- Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health*. (2020) 25:278–80. doi: 10.1111/tmi.13383
- Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ*. (2020) 11:29. doi: 10.1186/s13293-020-00304-9
- Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. (2020) 181:281–92.e6. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058
- Choi S, Jung E, Choi BY, Hur YJ, Ki M. High reproduction number of Middle East respiratory syndrome coronavirus in nosocomial outbreaks: mathematical modelling in Saudi Arabia and South Korea. *J Hosp Infect*. (2018) 99:162–8. doi: 10.1016/j.jhin.2017.09.017
- Chams N, Chams S, Badran R, Shams A, Araj A, Raad M, et al. COVID-19: a multidisciplinary review. *Front Public Health*. (2020) 8:383. doi: 10.3389/fpubh.2020.00383
- World Health Organisation [WHO]. *Modes of Transmission of Virus Causing COVID-19: Implications for IPC Precaution Recommendations*. (2020). Available online at: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations> (accessed March 03, 2022).
- Zhang Y, Chen C, Zhu S, Shu C, Wang D, Song J, et al. Isolation of 2019-nCoV from a stool specimen of a laboratory-confirmed case of the coronavirus disease 2019 (COVID-19). *China CDC Wkly*. (2020) 2:123–4. doi: 10.46234/ccdcw2020.033
- Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. (2020) 581:215–20. doi: 10.1038/s41586-020-2180-5
- Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*. (2020) 581:221–4. doi: 10.1038/s41586-020-2179-y
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. (2003) 426:450–4. doi: 10.1038/nature02145
- Li F, Li W, Farzan M, Harrison SC. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science*. (2005) 309:1864–8. doi: 10.1126/science.1116480
- Rozado J, Ayesta A, Moris C, Avanzas P. Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en pacientes con COVID-19. Isquemia, trombosis y disfunción

- cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* (2022) 20:2–8. doi: 10.1016/S1131-3587(20)3028-5
18. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* (2020) 26:1017–32. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3
 19. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med.* (2020) 383:2255–73. doi: 10.1056/NEJMra2026131
 20. Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell.* (2020) 181:894–904.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.045
 21. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res.* (2000) 87:E1–9. doi: 10.1161/01.res.87.5.e1
 22. Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. *Crit Care.* (2020) 24:108. doi: 10.1186/s13054-020-2833-7
 23. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* (2020) 17:259–60. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5
 24. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* (2018) 72:2231–64. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038
 25. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region—case series. *N Engl J Med.* (2020) 382:2012–22. doi: 10.1056/NEJMoa2004500
 26. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* (2020) 5:802–10. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950
 27. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation.* (2020) 142:68–78. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549
 28. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu 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 Respir Med.* (2020) 8:475–81. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5
 29. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* (2020) 5:811–8. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017
 30. Sandoval Y, Januzzi JL, Jaffe AS. Cardiac troponin for assessment of myocardial injury in COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* (2020) 76:1244–58. doi: 10.1016/j.jacc.2020.06.068
 31. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, et al. Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy: an expert consensus document. *Circ Heart Fail.* (2020) 13:e007405. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405
 32. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail.* (2020) 22:911–5. doi: 10.1002/ehf.1828
 33. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz.* (2020) 45:230–2. doi: 10.1007/s00059-020-04909-z
 34. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* (2020) 5:819–24. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096
 35. Zeng J-H, Liu Y-X, Yuan J, Wang F-X, Wu W-B, Li J-X, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection.* (2020) 48:773–7. doi: 10.1007/s15010-020-01424-5
 36. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Corrigendum to: coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J.* (2021) 42:191. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa248
 37. Sharma A, Garcia G, Wang Y, Plummer JT, Morizono K, Arumugaswami V, et al. Human iPSC-derived cardiomyocytes are susceptible to SARS-CoV-2 infection. *Cell Rep Med.* (2020) 1:100052. doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100052
 38. Ishikura H, Maruyama J, Hoshino K, Matsuoaka Y, Yano M, Arimura T, et al. Coronavirus disease (COVID-19) associated delayed-onset fulminant myocarditis in patient with a history of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *J Infect Chemother.* (2021) 27:1760–4. doi: 10.1016/j.jiac.2021.08.007
 39. Kawakami R, Sakamoto A, Kawai K, Gianatti A, Pellegrini D, Nasr A, et al. Pathological evidence for SARS-CoV-2 as a cause of myocarditis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol.* (2021) 77:314–25. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.031
 40. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, Aleshcheva G, Edler C, Meissner K, et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol.* (2020) 5:1281–5. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3551
 41. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* (2020) 395:1417–8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
 42. Violi F, Pastori D, Cangemi R, Pignatelli P, Loffredo L. Hypercoagulation and antithrombotic treatment in coronavirus 2019: a new challenge. *Thromb Haemost.* (2020) 120:949–56. doi: 10.1055/s-0040-1710317
 43. Bikkeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* (2020) 75:2950–73. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
 44. Arachchillage DRJ, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* (2020) 18:1233–4. doi: 10.1111/jth.14820
 45. Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV, Marinich IG, Kiselev OI, Lobzin YV, et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects. *Eur Heart J.* (2007) 28:1205–10. doi: 10.1093/eurheartj/ehm035
 46. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med.* (2018) 378:345–53. doi: 10.1056/NEJMoa1702090
 47. Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, Chan KS, Hung IFN, Poon LLM, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet.* (2003) 361:1767–72. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13412-5
 48. Pathan N, Hemingway CA, Alizadeh AA, Stephens AC, Boldrick JC, Oragui EE, et al. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. *Lancet.* (2004) 363:203–9. doi: 10.1016/S0140-6736(03)15326-3
 49. Dherange P, Lang J, Qian P, Oberfeld B, Sauer WH, Koplan B, et al. Arrhythmias and COVID-19: a review. *JACC Clin Electrophysiol.* (2020) 6:1193–204. doi: 10.1016/j.jacep.2020.08.002
 50. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* (2020) 30:1–9. doi: 10.1002/rmv.2141
 51. Jamal FA, Khaled SK. The cardiovascular complications of chimeric antigen receptor T cell therapy. *Curr Hematol Malig Rep.* (2020) 15:130–2. doi: 10.1007/s11899-020-00567-4
 52. Brauner S, Jiang X, Thorlacius GE, Lundberg AM, Östberg T, Yan Z-Q, et al. Augmented Th17 differentiation in Trim21 deficiency promotes a stable phenotype of atherosclerotic plaques with high collagen content. *Cardiovasc Res.* (2018) 114:158–67. doi: 10.1093/cvr/cvx181
 53. Chou C-H, Hung C-S, Liao C-W, Wei L-H, Chen C-W, Shun C-T, et al. IL-6 trans-signalling contributes to aldosterone-induced cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res.* (2018) 114:690–702. doi: 10.1093/cvr/cvy013
 54. Tamura Y, Phan C, Tu L, Le Hress M, Thuillet R, Jutant E-M, et al. Ectopic upregulation of membrane-bound IL6R drives vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest.* (2018) 128:1956–70. doi: 10.1172/JCI96462
 55. Miri Y, Leander K, Eriksson P, Gigante B, Ziegler L. Interleukin 6 trans-signalling and the risk of future cardiovascular events in men and women. *Open Heart.* (2021) 8:e001694. doi: 10.1136/openhrt-2021-001694
 56. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol.* (2020) 76:533–46. doi: 10.1101/2020.04.20.20072702
 57. Bardaji A, Carrasquer A, Sánchez-Giménez R, Lal-Trehan N, Del-Moral-Ronda V, Peiró ÓM, et al. Prognostic implications of myocardial injury in patients with and without COVID-19 infection treated in a university hospital. *Rev Esp Cardiol.* (2021) 74:24–32. doi: 10.1016/j.rec.2020.08.027

58. Calvo-Fernández A, Izquierdo A, Subirana I, Farré N, Vila J, Durán X, et al. Markers of myocardial injury in the prediction of short-term COVID-19 prognosis. *Rev Esp Cardiol.* (2021) 74:576–83. doi: 10.1016/j.recesp.2020.09.017
59. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. *JAMA.* (2020) 323:1612–4. doi: 10.1001/jama.2020.4326
60. García-Guimaraes M, Mojón D, Calvo A, Izquierdo A, Belarte-Tornero L, Salvatella N, et al. Influence of cardiovascular disease and cardiovascular risk factors in COVID-19 patients. Data from a large prospective Spanish cohort. *REC CardioClinics.* (2021) 56:108–17. doi: 10.1016/j.rccl.2020.11.004
61. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol.* (2020) 5:831–40. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286
62. Farré N, Mojón D, Llagostera M, Belarte-Tornero LC, Calvo-Fernández A, Vallés E, et al. Prolonged QT interval in SARS-CoV-2 infection: prevalence and prognosis. *J Clin Med.* (2020) 9:2712. doi: 10.3390/jcm9092712
63. Wang Y, Chen L, Wang J, He X, Huang F, Chen J, et al. Electrocardiogram analysis of patients with different types of COVID-19. *Ann Non-invasive Electrocardiol.* (2020) 25:e12806. doi: 10.1111/anec.12806
64. Abrams MP, Wan EY, Waase MP, Morrow JP, Dizon JM, Yarmohammadi H, et al. Clinical and cardiac characteristics of COVID-19 mortalities in a diverse New York city cohort. *J Cardiovasc Electrophysiol.* (2020) 31:3086–96. doi: 10.1111/jce.14772
65. Bertini M, Ferrari R, Guardigli G, Malagù M, Vitali F, Zucchetti O, et al. Electrocardiographic features of 431 consecutive, critically ill COVID-19 patients: an insight into the mechanisms of cardiac involvement. *Europace.* (2020) 22:1848–54. doi: 10.1093/europace/eaab258
66. Estabragh ZR, Mamas MA. The cardiovascular manifestations of influenza: a systematic review. *Int J Cardiol.* (2013) 167:2397–403. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.01.274
67. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan. A retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med.* (2020) 201:1372–9. doi: 10.1164/rccm.202003-0543OC
68. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. *JAMA.* (2020) 323:2493–502. doi: 10.1001/jama.2020.8630
69. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* (2022) 28:583–90. doi: 10.1038/s41591-022-01689-3
70. Kini A, Cao D, Nardin M, Sartori S, Zhang Z, Pivato CA, et al. Types of myocardial injury and mid-term outcomes in patients with COVID-19. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* (2021) 7:438–46. doi: 10.1093/ehjqcco/qcab053
71. Izquierdo A, Mojón D, Bardají A, Carrasquer A, Calvo-Fernández A, Carreras-Mora J, et al. Myocardial injury as a prognostic factor in mid- and long-term follow-up of COVID-19 survivors. *J Clin Med.* (2021) 10:5900. doi: 10.3390/jcm10245900
72. Siripanthong B, Asatryan B, Hanff TC, Chatha SR, Khanji MY, Ricci F, et al. The pathogenesis and long-term consequences of COVID-19 cardiac injury. *JACC Basic Transl Sci.* (2022) 7:294–308. doi: 10.1016/j.jacbs.2021.10.011
73. Knight DS, Kotecha T, Razvi Y, Chacko L, Brown JT, Jeetley PS, et al. COVID-19: myocardial injury in survivors. *Circulation.* (2020) 142:1120–2. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049252
74. Kotecha T, Knight DS, Razvi Y, Kumar K, Vimalasvaran K, Thornton G, et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J.* (2021) 42:1866–78. doi: 10.1093/eurheartj/ehab075
75. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* (2020) 5:1265–73. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2022 Izquierdo-Marquisá, Cubero-Gallego, Aparisi, Vaquerizo and Ribas-Barquet. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.



Universitat Autònoma
de Barcelona